Academia Română

Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași

Sinteza, caracterizarea și aplicațiile unor noi hidrogeluri din resurse regenerabile

- Rezumatul tezei de doctorat -

Conducător științific, Dr. Habil. Sergiu COȘERI

> Doctorand, Raluca-Ioana DASCALACHE

(căs. BARON)

Academia Română Şcoala de Studii Avansate a Academiei Române Departamentul Filiala Iași Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași

Nr6463/09×2020

Doamnei/Domnului

Vă facem cunoscut faptul că în ziua de 31 octombrie 2020, ora 10:00, în biblioteca Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași, va avea loc susținerea publică a tezei de doctorat intitulată: "Sinteza, caracterizarea și aplicațiile unor noi hidrogeluri din resurse regenerabile", autor Raluca-Ioana DASCALACHE (căs. BARON), în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat are următoarea componență:

Președinte:

Dr. Valeria Harabagiu, Cercetător Științific gradul I, Director al Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași

Conducător de doctorat:

Dr. Sergiu Coșeri, Cercetător Științific gradul I, Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași

Referenți:

1. Prof. Dr. Maria Gavrilescu, Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași

2. Dr. Maria Bercea, Cercetător Științific gradul I, Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași

3. Prof. Dr. Gabriela Lisă, Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași

Susținerea publică a tezei va avea loc în conformitate cu reglementările în vigoare la data susținerii, iar link-ul de acces pentru susținerea online va fi publicat pe site-ul SCOSAAR.

Textul integral al tezei de doctorat, în format tipărit, poate fi consultat la Biblioteca Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași.

În conformitate cu Regulamentul privind organizarea și desfășurarea doctoratului pentru acordarea titlurilor științifice în Academia Română, vă trimitem rezumatul tezei de doctorat cu rugămintea de a ne comunica în scris aprecierile și observațiile dumneavoastră.

Cu această ocazie vă invităm să participați la susținerea publică a tezei de doctorat.

DIRECTOR, U. Haraba C

Mulțumiri

Teza mea de doctorat, începe cu această rubrică, de mulțumiri, deoarece informațiile pe care le cuprinde, nu le-am obținut singură, ci în cadrul unui grup de cercetare, dintr-un institut dedicat unei asemenea activități (**Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni"**), printr-o muncă de echipă, cu colegi amabili și foarte competenți în domeniul lor de activitate, competență dovedită prin vizibilitatea în literatura știițifică de specialitate.

Doresc să mulțumesc, în primul rând, conducătorului științific, **Domnul Dr.** Sergiu Coșeri, care a acceptat să îmi devină mentor și care cu răbdare și exigență mia îndrumat pașii în lumea științei. Vă mulțumesc, Domnule Dr. pentru toate sfaturile, toate încurajările și că ați acceptat să-mi împărtășiți din bogata dumneavoastră experiență dobândită de-a lungul anilor, fără de care nu aș fi putut realiza această teză.

Mulțumesc membrilor comisiei pentru amabilitatea de a evalua această teză, precum și pentru sugestiile formulate.

Alese mulțumiri **Doamnei Dr. Maria Bercea**, pentru studiile reologice întreprinse și pentru sfaturile și sugestiile oferite, precum și **Doamnei Dr. Mihaela Avădănei** pentru ajutorul oferit în caracterizarea probelor.

Mulțumesc colegilor de laborator care m-au sprijinit și încurajat în fiecare moment dificil și alături de care am beneficiat de un cadru ambiental foarte plăcut.

Mulțumesc colegilor din cadrul **Institutului de Chimie Macromoleculară** "Petru Poni" din Iași pentru discuții, sugestii și colaborare.

Mulţumesc Academiei Române pentru suportul financiar acordat pe parcursul stagiului de pregătire a tezei de doctorat.

În mod deosebit aș vrea să mulțumesc **familiei**, care mi-a fost alături și m-a încurajat constant și necondiționat pe tot parcursul elaborării tezei de doctorat.

Nu în ultimul rând, mulțumesc **soțului meu** pentru răbdare, înțelegere, sprijin și pentru faptul că a crezut în mine indiferent de circumstanțe.

Vă mulțumesc!

CUPRINS

Listă de abrevieri	1
Introducere	3
Partea I. Studiu de literatură	7
Capitolul 1. Istoria, clasificarea, proprietățile și aplicațiile hidrogelurilor	9
 1.1. Evoluția hidrogelurilor – de la gel la hidrogel 1.2. Hidrogeluri – generalități 1.3. Clasificarea hidrogelurilor 1.3.1. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de originea polimerilor constituienți 1.3.2. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de compoziție 1.3.3. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de gradul de cristalinitate 1.3.4. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de modul de reticulare 1.3.5. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de formă 1.3.6. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de încărcarea ionică 1.3.7. Clasificarea hidrogelurilor în funcție de dimensiunea porilor 1.4. Sinteza chimică a hidrogelurilor 1.5.1. Hidrogeluri sensibile la temperatură 1.5.2. Hidrogeluri sensibile la pH 	9 10 12 13 14 14 14 14 15 15 16 16 16 16
 1.6. Aplicațiile hidrogelurilor 1.6.1. Utilizarea hidrogelurilor în procesele de separare 1.6.2. Utilizarea hidrogelurilor pentru aplicații biomedicale 1.6.3. Utilizarea hidrogelurilor pentru aplicații farmaceutice 1.6.4. Utilizarea hidrogelurilor pentru aplicații agricole și horticole 	17 17 18 19 19 21
 2.1. Polizaharide – generalități 2.2. Celuloza 2.2.1. Structura macromoleculară a celulozei 2.2.1.1. Structura primară a celulozei 2.2.1.2. Structura secundară a celulozei 2.2.1.3. Structura terțiară a celulozei 2.2.2. Reacțiile chimice ale celulozei 2.2.3. Solubilitatea celulozei 2.3. Pululanul 2.3.1. Structura chimică a pululanului 2.3.2. Reacțiile chimice ale pululanului 2.3.2. Reacțiile chimice ale pululanului 2.4. Alte polizaharide utilizate pentru prepararea hidrogelurilor 2.4.1. Amidonul 2.4.2. Chitosanul 2.4.3. Alginatul de sodiu 	21 23 25 26 27 28 29 31 32 33 34 34 35 36
2.4.4. Guma xantan	36

2.4.5. Caragenanul2.4.6. Guma gellan2.4.7. Acidul hialuronic	37 38 38
Capitolul 3. Utilizarea polizaharidelor funcționalizate pentru prepararea de	
hidrogeluri	39
 3.1. Funcționalizarea polizaharidelor prin reacții de oxidare 3.2. Hidrogeluri pe bază de polizaharide funcționalizate 3.2.1. Hidrogeluri pe bază de polizaharide reticulate chimic 3.2.2. Hidrogeluri pe bază de polizaharide reticulate fizic 3.3. Hidrogeluri pe bază de polizaharide 3.3.1. Hidrogeluri pe bază de celuloză: prezent și viitor 3.3.1.1. Hidrogeluri obținute din celuloză neprocesată 3.3.1.2. Hidrogeluri cu celuloză derivatizată 3.3.1.2.1. Reticulare fizică 3.3.1.3. Exemple de hidrogeluri pe bază de celuloză 	39 43 44 46 48 48 48 48 50 50 51 51 63
3.3.1.5. Hidrogeluri provenite din alte polizaharide	69
PARTEA a II-a. PARTEA EXPERIMENTALĂ	75
Capitolul 4. Reacțiile de funcționalizare a componentelor polizaharidice utiliz	zate
la prepararea hidrogelurilor	77
 4.1. Sinteza 6–carboxi celulozei 4.1.1. Mecanismul procesului de oxidare 4.1.2. Investigarea procesului de oxidare al celulozei cu ajutorul spectroscopie: FTIR 4.1.3. Evaluarea modificărilor morfologice survenite în timpul reacției de oxid probelor de celuloză 4.1.4. Evaluarea procesului de oxidare cu ajutorul spectroscopiei ¹³C-RMN 4.1.5. Măsurători termogravimetrice (TG) 4.2. Sinteza 2,3,6–tricarboxi celulozei 4.2.1. Mecanismul procesului de oxidare a celulozei cu ajutorul spectroscopiei FTIR 4.2.3. Evaluarea modificărilor morfologice survenite în timpul reacției de oxid probelor de celuloză 4.2.4. Evaluarea procesului de oxidare cu ajutorul spectroscopiei ¹³C-RMN 4.2.5. Evaluarea modificărilor morfologice survenite în timpul reacției de oxid probelor de celuloză 4.2.6. Evaluarea procesului de oxidare cu ajutorul spectroscopiei ¹³C-RMN 4.3.0. Oxidarea pululanului 4.3.1. Mecanismul procesului de oxidare al pululanului în prezența radicalului TEMPO 4.3.2. Investigarea procesului de oxidare a pululanului cu ajutorul spectroscopiei 	77 84 i 85 are a 89 95 100 102 103 104 are a 106 107 109
FTIR	111

4.3.3. Investigarea procesului de oxidare a pululanului cu ajutorul spectroso ¹³ C-RMN	copiei
4.4. Alcoolul polivinilic – generalități	115
Capitolul 5. Hidrogeluri pe bază de polizaharide oxidate și alcool po	livinilic:
obținere și caracterizare	119
 5.1. Caracterizarea fizico-chimică a hidrogelurilor 5.1.1. Investigarea hidrogelurilor cu ajutorul spectroscopiei FTIR/ATR 5.1.2. Evaluarea modificărilor morfologice ale hidrogelurilor 5.1.3. Difractometrie de raze X 5.2. Studiul comportării în apă a hidrogelurilor pe bază de polizaharide oxidate 	120 120 125 129 e și PVA
5.3. Studiul reologic al hidrogelurilor pe bază de polizaharide oxidate şi PVA 5.4. Caracterizarea biologică a hidrogelurilor – Citotoxicitatea hidrogelurilor p de polizaharide oxidate şi PVA	131 133 be bază 142
Capitolul 6. Aplicații ale hidrogelurilor polizaharidice	145
 6.1. Înglobarea argininei în structura hidrogelului 6.1.1. Introducere 6.1.2. Încărcarea hidrogelurilor cu L-arginină 6.1.3. Studii in vitro privind eliberarea L-argininei 6.1.4. Analiza cineticii de eliberare in vitro a medicamentelor 6.2. Capacitatea de adsorbție a hidrogelurilor 6.2.1. Introducere 6.2.2. Adsorbția de coloranți (albastru de metilen, Orange 16) și Co²⁺ 6.2.3.1. Analiza echilibrului de adsorbție 6.2.3.2. Modelarea cinetică 	145 145 146 148 149 150 150 150 153 156 156 156
Capitolul 7. Materiale, metode și tehnici de lucru	169
 7.1. Materiale 7.2. Metode de lucru 7.2.1. Oxidarea celulozei 7.2.2. Prepararea celulozei trioxidate 7.2.3. Oxidarea pululanului 7.2.4. Prepararea hidrogelurilor 7.2.5. Încărcarea hidrogelurilor cu L-arginină 7.2.6. Studiul eliberării medicamentului in vitro 7.3. Tehnici de lucru 7.3.1. Spectroscopie ¹³C-RMN 7.3.2. Spectroscopie FTIR/ATR 7.3.3. Spectrofotometrie UV 7.3.4. Microscopie electronică de baleiaj (SEM) 7.3.5. Vâscozimetrie 7.3.6. Titrarea potentiometrică 	169 171 171 172 173 173 174 175 176 176 176 176 176 176 176 177

7.3.7. Teste de citotoxicitate	177
7.3.8. Pierderea în greutate a eșantioanelor oxidate	178
7.3.9. Potențialul zeta	178
7.3.10. Teste de reologie	178
7.3.11. Teste de umflare	179
7.3.12. Adsorbția de coloranți (albastru de metilen, Orange 16)	179
7.3.13. Adsorbția ionilor Cu^{2+}	180
7.3.14. Măsurători termogravimetrice	181
7.3.15. Difractometrie de raze X	181
7.3.16. Modelarea cinetică	181
Concluzii generale	183
Anexa I – Bibliografie	185
Anexa II – Diseminarea rezultatelor	219
Anexa III – Articole științifice	223

INTRODUCERE

Hidrogelurile sunt definite drept sisteme polimerice, amplu studiate în ultimii ani, utilizate pentru obținerea de materiale inovative, cu proprietăți specifice, unice, comparativ cu materialele tradiționale, având o gamă largă de aplicații în domenii dintre cele mai diverse. Hidrogelurile sunt compuse din rețele polimerice, reticulate, elastice, cu proprietăți înalt hidrofile, capabile să se umfle, absoarbă și să rețină cantități impresionante de apă sau alte lichide. În general, pentru prepararea hidrogelurilor se utilizează monomeri hidrofili, dar se folosesc cu succes și monomerii hidrofobi atunci când se dorește obținerea unor materiale cu proprietăți specifice.

Polizaharidele reprezintă cea mai bogată sursă de polimeri naturali, pe bază de carbon, de pe suprafața pământului, această bogație rezidă și din faptul că acești polimeri au un carcater regenerabil. Modificarea chimică a polizaharidelor reprezintă un instrument esențial pentru prepararea unor noi tipuri de polimeri cu performanțe deosebite în domenii esențiale ale vieții oamenilor.

Hidrogelurile din resurse naturale sunt indiscutabil preferate în aplicații care impun o înaltă aderență a celulelor, tocmai datorită caracteristicilor intrinseci ale polizaharidelor, precum: biodegradabilitatea și biocompatibilitatea. În ultimii ani, pentru prepararea hidrogelurilor s-au folosit atât polimerii sintetici cât și cei naturali în scopul combinării avantajelor oferite de cele două clase de polimeri.

Într-un secol XXI marcat de dinamism, cu o populație în continuă creștere, literatura de specialitate abundă în conceperea, crearea și utilizarea unor materiale tot mai eficiente din punct de vedere economic și ecologic care să vină în sprijinul oamenilor, mai ales în dorința de a prelungi durata și calitatea vieții. Bineînțeles că în atenția cercetătorilor au intrat și hidrogelurile, materiale cu un spectru larg de aplicații care pot fi folosite în diverse domenii de activitate. La ora actuală există o gamă impresionantă de hidrogeluri pe bază de polizaharide; celuloza și pululanul reprezentând două dintre polizaharidele cele mai studiate. Ținând cont de stadiul actual al cercetărilor, se remarcă faptul că celuloza pentru a fi utilizată eficient în fabricarea hidrogelurilor, necesită sisteme complexe pentru solubilizare, precum hidroxid de sodiu, clorură de litiu, dimetilacetamidă, uree, lichide ionice, soluții pe

bază de complecși de cupru etc. Pe de altă parte, celuloza nu are abilitatea de a forma hidrogeluri în absența unui reticulant, aceștia fiind indispensabili în procesele de obținere a hidrogelurilor. Utilizarea reticulanților aduce de cele mai multe ori o serie de probleme, întrucât oricât de bine ar fi spălate și purificate aceste hidrogeluri, există șanse mari ca urme din acești agenți reticulanți să rămână în structura hidrogelurilor și nu în ultimul rând, necesită efectuarea unor etape suplimentare în prepararea și producerea lor, etape care se traduc prin consum de energie și apă sau alți solvenți, scăzând în acest mod eficiența economică și ecologică.

Luând în calcul aceste neajunsuri, în cadrul acestei teze de doctorat, am încercat să eficientizăm procedeul de obținere al unor noi tipuri de hidrogeluri. Astfel, am considerat că, printr-o strategie experimentală laborioasă, putem obține derivați de celuloză care să posede grupări nou introduse sporindu-le solubilitatea în solventul cel mai comun, apa, dar în același timp, prin sporirea funcționalității unității structurale din celuloză, să nu mai fie necesară introducerea unui agent de reticulare. Pentru realizarea acestui obiectiv am avut în vedere două strategii. Mai întâi am utilizat pululanul ca o polizaharidă model, pululanul fiind o polizaharidă solubilă în apă, pe care am efectuat reacții de oxidare selectivă, apoi ne-am îndreptat atenția asupra celulozei, ținând cont de faptul că celuloza este unul dintre cei mai răspândiți polimeri naturali din natură. În încercarea noastră de a obține produși oxidați și solubili în apă plecând de la celuloză, am abordat două strategii:

 Ținând cont de eficacitatea sistemului de oxidare TEMPO/NaOCl/NaBr, protocol de oxidare des întâlnit în literatura de specialitate, care permite oxidarea selectivă a grupărilor hidroxilice primare ale celulozei la grupări carboxilice, am presupus că în anumite condiții de reacție, procesul poate furniza o celuloză cu suficiente grupări carboxilice care să ducă în final la solubilizarea produsului oxidat în apă.

2. O altă strategie a fost aceea de a combina două protocoale de oxidare, la fel de "populare" în literatura de specialitate: oxidarea în prezența radicalulul TEMPO și oxidarea în prezența periodatului de sodiu, pentru a obține în final un produs de reacție cu un număr mare de grupări carboxilice, asigurându-se astfel solubilitatea în apă.

Din expunerea motivelor mai sus menționate, în cadrul acestei teze ne-am propus utilizarea polimerilor naturali, precum celuloza și pululanul, drept precursori valoroși în vederea obținerii unor derivați carboxilați, prin reacții selective și controlate, în scopul diversificării funcționalității acestora, derivați cu o reactivitate superioară și o versatilitate ridicată în comparație cu polimerii de plecare. Ulterior, au fost preparate hidrogeluri compuse din alcool polivinilic și diferite cantități de polizaharide oxidate, folosind tehnica îngheț/dezgheț.

Concluzionând, obiectivul general pe care ni l-am propus în cadrul acestei teze l-a constituit *prepararea și caracterizarea unor noi tipuri de hidrogeluri pe bază de polizaharide funcționalizate chimic prin reacții de oxidare și alcool polivinilic, în condiții de reacție blânde, ecologice, în absența oricăror agenți de reticulare sau solvenți organici*. Pentru îndeplinirea acestui obiectiv, au fost abordate două direcții principale:

Sinteza și caracterizarea derivaților de pululan și celuloză;

Prepararea și caracterizarea hidrogelurilor.

Derivate din obiectivul general, teza de doctorat și-a propus următoarele obiective secundare:

• Exploatarea potențialului sistemului TEMPO/NaOCl/NaBr în direcția obținerii unor derivați oxidați de celuloză cu un înalt conținut de grupări carboxil;

• Obținerea unor derivați de celuloză solubili în apă pentru o procesare simplă și eficientă prin utilizarea simultană a două tehnici selective de oxidare (protocolul one-shot);

• Reacții de funcționalizare a unor polizaharide solubile în apă (pululanul) ca potențiali precursori în formarea unor noi tipuri de hidrogeluri;

• Obținerea hidrogelurilor cu componentă polizaharidică (modificată chimic) și alcool polivinilic;

• Caracterizarea din punct de vedere spectral, microscopic și reologic a hidrogelurilor noi obținute;

• Introducerea hidrogelurilor noi preparate în aplicații medicale și tehnologice.

3

În acest context, în cadrul prezentei teze de doctorat intitulată "*Sinteza, caracterizarea și aplicațiile unor noi hidrogeluri din resurse regenerabile*" s-a urmărit obținerea unor noi hidrogeluri folosind polizaharidele funcționalizate, care neau permis să evităm sistemele complexe și nocive de solvenți, singurul solvent folosit fiind apa. Mai mult, metoda de sinteză nu a necesitat prezența nici unui reactiv suplimentar, cum ar fi agenții de reticulare, deoarece polizaharidele oxidate datorită funcționalității lor ridicate, pot îndeplini cu succes acest rol.

Teza de doctorat este structurată în două părți, o primă parte ce cuprinde un studiu de literatură și a doua parte ce reprezintă partea experimentală. Teza de doctorat conține **223** pagini, **81** de figuri, **12** tabele și **397** referințe bibliografice.

Capitolul 1 prezintă date generale privind hidrogelurile, clasificarea acestora, precum și aplicațiile hidrogelurilor. **Capitolul 2** prezintă aspecte generale privind polizaharidele, iar în **Capitolul 3** sunt prezentate hidrogelurile preparate pe bază de polizaharide funcționalizate.

Partea a II–a, partea experimentală, este structurată în 4 capitole. **Capitolul 4** prezintă reacțiile de obținere a componentelor polizaharidice utilizate la prepararea hidrogelurilor, respectiv sinteza 6–carboxi celulozei, 2,3,6–tricarboxi celulozei și a 6– carboxi pululanului. **Capitolul 5** prezintă obținerea și caracterizarea hidrogelurilor pe bază de alcool polivinilic și polizaharide funcționalizate. **Capitolul 6** prezintă aplicațiile hidrogelurilor preparate, iar în **Capitolul 7** sunt prezentate materialele, metodele și tehnicile de lucru.

Teza se încheie cu o serie de concluzii generale desprinse din studiile întreprinse, bibliografie, precum și o listă de activități de diseminare a rezultatelor obținute pe parcursul studiilor de doctorat.

Rezultatele originale obținute au fost disiminate astfel: 7 articole ISI publicate, 1 articol în curs de evaluare în revistă cotată ISI Web of Science, 1 articol publicat în revistă BDI, 10 lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale.

Rezumatul tezei prezintă aspecte semnificative abordate în cadrul tezei de doctorat, menținându-se numerotarea tabelelor, figurilor și bibliografiei din materialul tezei.

PARTEA a II-a. PARTEA EXPERIMENTALĂ

Capitolul 4. Reacțiile de funcționalizare a componentelor polizaharidice utilizate la prepararea hidrogelurilor

4.1. Sinteza 6-carboxi celulozei

Au fost supuse studiilor 4 tipuri de celuloză cu grade de polimerizare (GP) diferite, după cum urmează:

> fulgi de bumbac (CL), GP = 920;

➤ vâscoză (CV), GP = 235;

➢ pulpă de celuloză în stare umedă (proveniența Innventia AG, Stockholm, Suedia) (CI), GP = 2800;

> pulbere de celuloză microcristalină (Avicel) (CM), GP = 140.

Toate reacțiile de oxidare au fost realizate în condiții de reacție blânde: temperatura camerei, presiune atmosferică, în prezență de hipoclorit de sodiu și bromură de sodiu, pH-ul reacției fiind menținut în jurul valorii de 10, **Figura II.1**.



Figura II.1. Modul de lucru pentru obținerea celulozei oxidate.

În Tabelul II.1 sunt prezentate randamentele, gradele de oxidare (GO) si de polimerizare (GP), potentialul zeta si pierderea în greutate pentru fractiile de celuloză oxidată. După cum se poate observa din tabel si din Figura II.1, în urma procesului de oxidare am putut izola trei fracții de celuloză: fracția 1 care reprezintă fracția de celuloză oxidată solubilă în apă, fracția 2 care reprezintă fracția de celuloză oxidată partial solubilă în apă (această fractie se dizolvă complet în apă la concentratii mai mici, în timp ce la concentratii mai mari solutia rezultată are un aspect usor opac) si fractia 3 care reprezintă fractia de celuloză oxidată, insolubilă în apă. Gradul de oxidare (GO) la atomul de carbon C₆ a fracțiilor 1, este în toate cazurile de 100% ceea ce le conferă o solubilitate ridicată în apă. În cazul fracției 2, și acestea sunt oxidate într-o proporție mare la atomul de carbon C₆ (GO mai mare de 80%), făcându-le, de asemenea, solubile în apă. Însă, fracțiile 3 obținute sunt oxidate doar parțial la atomul C₆, având un GO de aproximativ 20%, ceea ce nu este suficient pentru a le asigura solubilitatea în apă. După oxidare, s-a observat o scădere a gradelor de polimerizare, cea mai mare fiind în cazul fractiei 1, urmată de fractiile 2 și 3. Aceste scăderi pronuntate ale GP pot fi puse pe seama fenomenelor de depolimerizare a lanturilor polimere, favorizate de mediul alcalin în care se desfășoară reacția, dar și de formarea intermediară a grupelor aldehidice, care catalizează procesele de β-eliminare. Analizând comparativ valorile obtinute în urma măsurării potentialului zeta, se observă că după oxidare, grupările carboxilice introduse vor induce o repulsie sterică între sarcinile negative, oferind o stabilitate ridicată soluțiilor rezultate, valorile potențialului zeta, ζ, fiind negative, începând cu -30 mV până la valoarea maximă -47 mV. Aceste valori sunt caracteristice pentru probele oxidate obtinute din toate sursele de celuloză luate în studiu [274]. În cazul probelor de vâscoză, chiar dacă proba oxidată conține o cantitate mare de grupări carboxilice, valorile potențialului ζ nu depășesc valoarea de -10 mV, ceea ce poate fi explicat prin faptul că lanțurile celulozice sunt mult mai scurte și, implicit, au un grad de polimerizare mai scăzut.

Proba de celuloză	Randament, (%)	Gradul de oxidare, GO (%)	Gradul de polimerizare, GP	Potențialul zeta (ζ), mV	Pierderea în greutate (%)
CL	_	_	920	_	_
CL 1	17	100	76	-44	
CL 2	4	82	88	-47	3±0.2
CL 3	76	21	180	-	
CI	_	_	2800	_	_
CI 1	15.5	100	72	-34	
CI 2	9	80	110	-40	0.5 ± 0.3
CI 3	75	18	215	-	
СМ	_	_	140	_	_
CM 1	13	100	45	-46	
CM 2	20	84	66	-30	1 ± 0.4
CM 3	66	20	75	-	
CV	_	—	235		
CV 1	21	100	32	-6	
CV 2	15	88	45	-10	64
CV 3	n.d.	-	-	-	

Tabelul II.1. Randamentul, gradele de oxidare și polimerizare, potențialul zeta și pierderea în greutate pentru cele patru tipuri de celuloză luate în studiu.

4.1.1. Mecanismul procesului de oxidare

Reacția de oxidare a celulozei în prezența sistemului TEMPO/NaBr/NaOCl poate fi privită ca un proces în trepte, distingându-se trei etape distincte:

➢ Formarea hipobromitului de sodiu (NaOBr) în mediul de reacție, printr-o reacție de schimb ionic dintre hipocloritul de sodiu (NaOCl) şi bromura de sodiu (NaBr);

Formarea ionului oxoamoniu în mediul de reacție;

În a doua etapă, ionul hipobromit format în urma reacției dintre bromura de sodiu și hipocloritul de sodiu, favorizează oxidarea radicalului TEMPO și/sau a formei sale reduse, rezultând ionul oxoamoniu, principala specie oxidantă din mediul de reacție.

➢ Oxidarea grupelor alcoolice primare la grupe carboxilice, cu formarea intermediară a grupărilor aldehidice (Figura II.3).



4.1.2. Investigarea procesului de oxidare al celulozei cu ajutorul spectroscopiei FTIR

O caracteristică a probelor oxidate destul de vizibilă în spectrele FTIR este apariția unui semnal accentuat și intens la 1614–1616 cm⁻¹ ca urmare a introducerii grupelor COO⁻. Intensitatea acestei benzi de absorbție poate fi corelată cu cantitatea de grupări carboxilate introduse. Astfel, cu cât conținutul de grupări carboxilice este mai mare cu atât intensitatea acestei benzi este mai accentuată.



Figura II.4. Spectrele FTIR ale probelor de celuloză neoxidată (CL) și ale probelor oxidate (CL 1, CL 2 și CL 3).



Figura II.5. Spectrele FTIR ale probelor de celuloză neoxidată (CI) și ale probelor oxidate (CI 1, CI 2 și CI 3).



Figura II.6. Spectrele FTIR ale probelor de celuloză neoxidată (CV) și ale probelor oxidate (CV 1 și CV 2).



Figura II.7. Spectrele FTIR ale probelor de celuloză neoxidată (CM) și ale probelor oxidate (CM 1, CM 2 și CM 3).

4.1.4. Evaluarea procesului de oxidare cu ajutorul spectroscopiei ¹³C-RMN

Probele oxidate prezintă următoarele picuri în spectrele ¹³C-RMN, și anume: 78, 77 și 75 ppm pentru atomii de carbon C_2 , C_3 și C_5 ai unității de anhidroglucoză, 83 ppm pentru atomul de carbon C_4 , iar picul corespunzător grupării carboxil de la atomul de carbon C_6 este la 177 ppm. Totuși, în spectrele fracției a 2-a se distinge un pic mic, la 62.79 ppm. Acest pic aparține grupărilor OH de la atomul de carbon C_6 , ceea ce înseamnă că mai există încă grupări C_6 –OH neconvertite la grupări carboxilice. Acest pic este total absent în spectrele fracției 1, confirmând o transformare de 100% a grupelor –CH₂–OH în grupări –COOH.



Figura. II.12. Spectrele ¹³C-RMN (în D₂O) ale fracțiilor oxidate CL 1 și CL 2.

4.2. Sinteza 2,3,6-tricarboxi celulozei

Din multitudinea de protocoale de oxidare a celulozei, reacțiile de oxidare cu radicalul TEMPO și periodatul de sodiu sunt considerate cele mai eficiente, datorită regioselectivității, eficienței și faptului că se utilizează condiții de reacție relativ blânde, prietenoase cu mediul.

4.2.1. Mecanismul procesului de oxidare

În prima etapă a reacției, cele trei grupări hidroxilice ale celulozei sunt transformate în grupări aldehidice, după cum urmează: grupele hidroxilice primare C_6 –OH accesibile situate în zonele amorfe și de la suprafața zonelor cristaline sunt convertite la grupări aldehidice în prezență de TEMPO și NaOCl; în timp ce grupările hidroxilice secundare C_2 –OH și C_3 –OH sunt transformate în 2,3-dialdehid celuloză, printr-un mecanism clasic de oxidare cu periodat, concomitent cu ruperea inelului glucopiranozic între atomii de carbon C_2 și C_3 [288–290]. În următoarea etapă, datorită prezenței radicalilor nitroxilici și a hipocloritului de sodiu în mediul de reacție, grupările aldehidice sunt oxidate suplimentar la grupări carboxilice, cu formarea produsului final de oxidare: 2,3,6–tricarboxi celuloza, **Figura II.18**.



Figura II.18. Reprezentarea schematică a mecanismului de oxidare a celulozei în prezență de TEMPO și periodat de sodiu.

4.2.2. Investigarea procesului de oxidare a celulozei cu ajutorul spectroscopiei FTIR

Semnalele caracteristice legăturilor de hidrogen, O–H, ale celulozei, sunt centrate la 3420 cm⁻¹, iar pentru hibridizarea sp³ caracteristică atomilor de carbon implicați în legăturilor C–H, acestea sunt prezente în jurul valorii de 2900 cm⁻¹. După oxidare, intensitatea benzii de la 2900 cm⁻¹ scade, datorită oxidării grupărilor hidroxilice secundare (grupările OH de la atomii de carbon C₂ și C₃). După oxidare, prezența picurilor de absorbție de la 1738 cm⁻¹ este atribuită grupărilor carbonilice din

gruparea COOH liberă, în timp ce absorbția de la 1615 cm⁻¹ se datorează grupărilor carboxilate sub formă de sare de sodiu.



Figura II.19. Spectrele FTIR ale probei martor (CM) și a celor două fracții de celuloză trioxidată (CM 10x și CM 20x).

4.2.4. Evaluarea procesului de oxidare cu ajutorul spectroscopiei ¹³C-RMN

Proba prezintă picuri intense, între 176.87 și 178.35 ppm, care sunt caracteristice atomilor de carbon din grupările carboxilice. Prezența a trei picuri dovedește existența a trei grupări COOH distinctive pe unitățile structurale de anhidroglucoză.



Figura II.21. Spectrul ¹³C-RMN (în D₂O) a fracției de celuloză trioxidată **CM 10x**.

4.3. Oxidarea pululanului

4.3.1. Mecanismul procesului de oxidare al pululanului în prezența radicalului TEMPO

Ca și în cazul celulozei, reacția de oxidare a pululanului în prezența sistemului TEMPO/NaBr/NaOCl poate fi privită ca un proces în trepte (**Figura II.24**).



Figura II.24. Mecanismul de oxidare a pululanului în prezența sistemului TEMPO/NaBr/NaOCl.

4.3.2. Investigarea procesului de oxidare a pululanului cu ajutorul spectroscopiei FTIR

În cazul pululanului oxidat, principalele modificări sunt prezente la numerele de undă cuprinse în intervalul 1000 cm⁻¹ și 1750 cm⁻¹. Banda de la numerele de undă 1623 cm⁻¹, 1612 cm⁻¹ și 1631 cm⁻¹ este atribuită vibrațiilor simetrice de deformație a moleculelor de apă (H–O–H), dar este atribuită și ionilor COO⁻.





4.3.3. Investigarea procesului de oxidare a pululanului cu ajutorul spectroscopiei ¹³C-RMN

Din spectrele ¹³C-RMN ale probei oxidate, se poate observa cu uşurință apariția unui semnal, bine definit, în jurul valorii 176 ppm, caracteristic grupărilor carboxilice, indicând clar faptul că reacția de oxidare a decurs cu succes. Concomitent cu apariția acestui semnal are loc o scădere a intensității semnalului specific atomului de carbon C_6 -4g, confirmându-se astfel oxidarea grupării –CH₂OH la –COOH. În spectrul ¹³C-

RMN al probei oxidate, semnalul specific grupei –CH₂OH este absent, indicându-ne o convertire totală a grupelor hidroxilice primare la grupe carboxilice.



Figura II.26. Spectrele ¹³C-RMN ale probelor de pululan neoxidat și pululan oxidat în prezența sistemului TEMPO/NaBr/NaOCl.

Capitolul 5. Hidrogeluri pe bază de polizaharide oxidate și alcool polivinilic: obținere și caracterizare

Obiectivul principal al tezei l-a constituit obținerea de noi hidrogeluri utilizând polizaharidele oxidate în tandem cu PVA-ul. Astfel, după funcționalizarea polizaharidelor luate în studiu, respectiv a celulozei și pululanului, acestea s-au folosit pentru prepararea hidrogelurilor. Pentru obținerea hidrogelurilor, în prima etapă au fost preparate soluțiile în apă millipore de 5% 2,3,6–tricarboxi celuloză și 5% 6– carboxi pululan, care au fost amestecate cu soluția de 5% PVA în diferite rapoarte. Acestea au fost supuse la 3 cicluri consecutive de îngheț/dezgheț, obținându-se astfel hidrogeluri reticulate prin legături fizice.

5.1. Caracterizarea fizico-chimică a hidrogelurilor

5.1.1. Investigarea hidrogelurilor cu ajutorul spectroscopiei FTIR/ATR

Hidrogeluri pe bază de tricarboxi celuloză și PVA

Atât tricarboxi celuloza (CM 10x) cât și hidrogelul pe bază de PVA prezintă o cristalinitate relativă ridicată și, de asemenea, o abilitate ridicată de auto-asociere, exprimată prin legături de hidrogen inter- și intramoleculare. Spectrele FTIR/ATR ale probelor OxC 0.1 până la OxC 25 sunt prezentate în Figura II.28 comparativ cu cele

ale tricarboxi celulozei și ale hidrogelului de PVA pur. Analizând comparativ spectrele, se observă că principalele schimbări apar în principal în regiunea alcoolică, celelalte regiuni ale spectrelor fiind nesemnificativ modificate. Astfel, vibrațiile asimetrice de valență ale unităților carboxilice din tricarboxi celuloză sunt observate în jurul valorii de 1610 cm⁻¹, în timp ce vibrația distinctivă v (CO) corespunzătoare microcristalelor de PVA de la 1143 cm⁻¹ prezintă o micșorare a intensității (**Figura II.28b**).

Din spectre nu se observă imediat schimbările ce apar la nivelul v OH, făcându-se astfel diferența între probele cu cantitate mică și cele cu cantitate mare de tricarboxi celuloză. Maximul benzii este centrat pe 3292 cm⁻¹ în hidrogelul pe bază de PVA pur și este caracteristic legăturilor de hidrogen construite în domeniile cristaline, atunci când gruparea hidroxilică acționează atât ca donator, cât și ca acceptor al protonilor. Această bandă crește în intensitate și se deplasează spre roșu atunci când crește cantitatea de CM 10x în hidrogeluri (OxC 0.5), ajungând până la 3280 cm⁻¹ (Figura II.28a). Acest comportament demonstrează existența unui număr mai mare de segmente de PVA care interacționează. În continuare, ca urmare a creșterii cantității de CM 10x, banda v(OH) a scăzut ușor în intensitate, devenind mai largă și cu o asimetrie evidentă la lungimi de undă mai mari. Maximul acestei benzi apare la 3296 cm⁻¹ (zona albastră) pentru OxC 10, în cele din urmă schimbându-se spre roșu pentru cele mai mari concentrații de CM 10x (Figura II.28a). Schimbarea observată poate fi rezultatul unei contribuții crescânde a benzii v(OH) a CM 10x și a unei modificări a interacțiunilor intermoleculare, cu implicarea sporită a celulozei trioxidate.

Deplasarea v(OH) spre albastru pentru probele cu conținut de **CM 10x** mai mare de 1% este în concordanță cu deplasarea spre roșu a grupelor carboxilice $v_{as}(COO^{-})$, de la 1613 cm⁻¹ în tricarboxi celuloză la 1608 cm⁻¹ în **OxC 25**. Pentru absorbția inițială v(C-O) din PVA (1090 cm⁻¹), structura vibrațională fină dezvoltată cu creșterea conținutului de **CM 10x** în amestecuri este o caracteristică comună pentru toate spectrele (**Figura II.28c**). Noua bandă apărută la 1018 cm⁻¹ este observată pentru toate probele, fiind o creștere a umărului corespunzător PVA-lui pur. Pentru spectrele probelor care conțin până la 15% **CM 10x**, umărul de la 1046 cm⁻¹ din PVA a devenit mai puternic în seria **OxC 0.1–OxC 15**. În probele **OxC 20** și **OxC 25**, aceste maxime au dispărut fiind înlocuite cu vibrațiile $v(C_5O)$ și $v(C_6O)$ ale **CM 10x**, la 1058 și 1035 cm⁻¹, care și-au păstrat poziția din tricarboxi celuloza pură.



Figura II.28. Modificările spectrale induse de variația raportului tricarboxi celuloză/PVA în regiunile: (a) $3800-2700 \text{ cm}^{-1}$ (v(OH) - v(CH)), (b) vibrațiile de deformare ale grupărilor CH/CH₂ și (c) 1200-850 cm⁻¹ (v(COC) - v(CCC) - v(CO)).

Hidrogeluri pe bază de 6–carboxi pululan (Pox) și PVA

În **Figura II.29**, se pot observa spectrele FTIR/ATR pentru 6–carboxi pululan și pentru hidrogelurile pe bază de PVA și **Pox/PVA**. Benzile de absorbție ale hidrogelului pe bază de PVA pur se văd în jur de 3300 cm⁻¹ (v(OH)), 1143 cm⁻¹ (v(COC)) și 1088 cm⁻¹ (v(COH)) [332], în timp ce benzile caracteristice 6–carboxi pululanului se observă în jur de 3420 cm⁻¹ (v(OH)), 1150 cm⁻¹ (v(COC) legătura glicozidică) și 1016 cm⁻¹ (v(COH)). Centrul de greutate al benzii (CoG) al v(OH) are o schimbare spre albastru de la 3296 cm⁻¹ în absența **Pox**, până la 3308 cm⁻¹, pentru **OxP 2**, coborând la 3305 cm⁻¹ pentru **OxP 7.5** și crescând în final la 3312 cm⁻¹ pentru **OxP 20**. Interacțiunile hidroxil-hidroxil între lanțurile vecine de PVA din regiunile sale amorfe sunt înlocuite în mod constant de legăturile ionice de hidrogen de tip monohidroxil-carboxilat. Deplasarea către frecvențe mai mari a v(OH) este încetinită atunci când cantitatea adăugată de **Pox** este mai mare de 10%, fiind compensată de o îmbunătățire a densității optice. Acest fapt sugerează o retenție mai mare de apă a compozitelor în comparație cu PVA-ul pur.

Banda sensibilă cristalină corespunzătoare legăturii v(COC) din structura PVAului se mișcă ușor de la 1143 cm⁻¹ la 1141 cm⁻¹ în hidrogelurile compozite, în timp ce intensitatea sa arată o tendință mai interesantă. Astfel, prin creșterea conținutului de **Pox** de la 0.5% la 7.5%, intensitatea v(COC) în rețelele **Pox/PVA** are o serie de fluctuații sub și peste valoarea înregistrată în PVA-ul pur. Pentru cantități de **Pox** mai mari de 7.5%, intensitatea v(COC) crește constant.



Figura II.29. Succesiunea spectrelor FTIR/ATR ale 6–carboxi pululanului și ale hidrogelurilor pe bază de PVA și **Pox/PVA** în următoarele regiuni: (a) 3750 cm⁻¹– 2750 cm⁻¹ și (b) 1180 cm⁻¹–960 cm⁻¹.

5.1.2. Evaluarea modificărilor morfologice ale hidrogelurilor

Hidrogeluri pe bază de tricarboxi celuloză și PVA

Hidrogelurile obținute au o compoziție omogenă, fără zone aglomerate sau neregulate, sugerând astfel o bună compatibilitate a celor doi constituenți. Toate probele compozite prezintă structuri poroase cu pori interconectați, mărimea porilor crescând cu creșterea cantității de tricarboxi celuloză, de la 20–30 µm la 70–80 µm, iar morfologia hidrogelurilor este ușor modificată, prezentând o rețea cu pereți poroși.

Hidrogeluri pe bază de 6–carboxi pululan și PVA

Hidrogelurile prezintă o compoziție omogenă, poroasă, cu dimensiunea porilor variind între 14 µm și 36 µm, cu absența zonelor neregulate, dovedind că PVAul și 6–carboxi pululanul sunt componente compatibile.

5.1.3. Difractometrie de raze X

Hidrogeluri pe bază de tricarboxi celuloză și PVA

Curba de raze X a PVA-lui pur prezintă o bandă largă la aproximativ $2\theta =$ 19.8°, corespunzătoare planului (101), această bandă fiind tipică pentru polimerii

semi-cristalini care posedă atât regiuni cristaline cât și amorfe. Difractogramele probelor de celuloză inițială CM și trioxidată CM 10x sunt aproape identice, prezentând regiuni de difracție caracteristice celulozei: regiunea specifică zonei amorfe, cu picul centrat la $2\theta = 14.8^{\circ}$ și regiunea specifică zonei cristaline, cu picul centrat la $2\theta = 22.8^{\circ}$ (Figura II.32). Introducerea tricarboxi celulozei în matricea PVA-ului (OxC 25) duce la apariția unui umăr la $2\theta = 22.8^{\circ}$, acesta fiind caracteristic celulozei (amprenta celulozei). S-a observat, de asemenea, o ușoară creștere a gradului de cristalinitate odată cu introducerea tricarboxi celulozei în matricea PVA-lui, de la 48% în cazul hidrogelului din PVA pur, până la 50.2% pentru hidrogelul cu conținut de 25% tricarboxi celuloză.





Hidrogeluri pe bază de 6-carboxi pululan și PVA

Hidrogelul pe bază de PVA prezintă o structură cristalină semnificativă, cu un pic la aproximativ $2\theta = 19.8^{\circ}$, ca efect al prezenței unor legături de hidrogen intrași intermoleculare puternice în structura PVA-ului [334]. Hidrogelul pe bază de 6– carboxi pululan și PVA (**OxP 25**) prezintă o intensitate ușor redusă a picului din zona cristalină de la $2\theta = 19.8^{\circ}$, scăderea intensității picului fiind datorată distrugerii unor legături de hidrogen din structura inițială a PVA-lui și reformării unor noi legături între macromoleculele de pululan oxidat (**Pox**) și PVA. Gradul de cristalinitate scade de la 68% pentru proba de PVA la 62% pentru hidrogelul cu conținut de 25% 6– carboxi pululan, lucru evident ținând cont de faptul că are loc o reorganizare a legăturilor de hidrogen. Pe de altă parte, difractograma hidrogelului cu 7.5% 6– carboxi pululan (**OxP 7.5**) prezintă o cristalinitate mai mare (75%) comparativ cu proba de PVA pur, datorită faptului că prezintă o reorganizare superioară a structurii rețelei, atribuită legăturilor de hidrogen nou apărute realizate între grupările COOH și grupările OH.



Figura II.33. Difractogramele de raze X ale hidrogelului pe bază de pululan oxidat și PVA (OxP 7.5, OxP 25), ale hidrogelului pe bază de PVA pur și ale probei de 6-carboxi pululan (Pox).

5.3. Studiul reologic al hidrogelurilor pe bază de polizaharide oxidate și PVA

Hidrogeluri pe bază de tricarboxi celuloză și PVA

Soluțiile de PVA dau hidrogeluri fizice stabile după ce sunt supuse unor cicluri succesive de îngheț/dezgheț/îmbătrânire [335], măsurătorile reologice permițând investigarea formării acestor rețele. În studiul de față, frecvența măsurătorilor pentru hidrogelurile CM 10x/PVA au fost efectuate în domeniul vâscoelastic liniar, comportamentul dinamic fiind urmărit pentru fiecare probă la frecvența de oscilație variind între 0.1 rad/s și 100 rad/s. În Figura II.35 este prezentată evoluția parametrilor G', G" și tanð pentru câteva hidrogeluri selectate: OxC 25, OxC 15, OxC10 comparativ cu hidrogelul pe bază de PVA. Toate probele selectate prezintă un comportament asemănător cu gelul, adică G' > G" și tanð < 1, parametrii vâscoelastici fiind independenți de frecvența de oscilație. Prin adăugarea tricarboxil celulozei în soluțiile de PVA, s-a observat apariția unor efecte sinergice pentru hidrogelurile compuse. Astfel, modulele vâscoelastice G' și G" au valori maxime pentru OxC 10, iar tangenta pierderii ce indică gradul de vâscoelasticitate are o valoare minimă pentru această probă, sugerând formarea unei rețele fizice puternice, datorită interacțiunilor fizice favorabile dintre PVA și CM 10x.



Figura II.35. Reprezentarea grafică a parametrilor vâscoelastici în funcție de frecvența oscilațiilor pentru hidrogelurile cu conținut diferit de CM 10x la 25 °C ($\gamma = 1\%$).

Comportamentul de auto-refacere al hidrogelurilor are aplicații practice semnificative, deoarece această caracteristică poate prelungi durata de viată a hidrogelurilor în timpul aplicațiilor lor. Prin urmare, răspunsul rapid de auto-refacere al hidrogelurilor a fost bine evidențiat cu ajutorul unor măsurători oscilatorii de forfecare. Practic, s-a efectuat un test prin care s-a urmărit comportamentul hidrogelului atunci când asupra sa este aplicată o tensiune și implicit capacitatea hidrogelului de auto-refacere în urma deformării. Astfel, s-a ales hidrogelul OxC 10, asupra sa aplicându-se o tensiune cu o frecvență unghiulară constantă de 1 rad/s. După fiecare 200 de secunde, tensiunea este modificată, trecându-se de la o valoare mică de 1% la o valoare mai mare de 200%. În Figura II.38 este reprezentat comportamentul parametrilor G', G" si a tanó pentru proba **OxC 10** supusă unor deformări succesive mici si înalte, demonstrându-se astfel capacitatea de auto-refacere a hidrogelului compozit. Analizând comportamentul hidrogelului la deformare, putem afirma că acesta are o capacitate mare de auto-refacere, după aplicarea unei tensiuni mari de forfecare, acesta refăcându-si rapid structura. Capacitatea hidrogelului de a reveni la forma initială, după deformare, se datorează existentei unei rețele dinamice în structura hidrogelului, rețea stabilizată prin interacțiuni de natură fizică.



Figura II.38. Capacitatea de autorefacere a hidrogelului OxC 10 demonstrată prin aplicarea unor deformații succesive de 1% și 200% $(\omega = 1 \text{ rad/s}, 25 \text{ °C}).$ Astfel, hidrogelurile **CM 10x/PVA** au capacitatea de a-și reface rețeaua structurală și de a-și recăpăta funcționalitatea după aplicarea unor forțe externe, durata de viață a hidrogelurilor fiind prelungită. Acest lucru demonstrează clar că hidrogelurile compozite pe bază de tricarboxi celuloză și PVA prezintă o capacitate excelentă de auto-refacere, aceste materiale fiind pretabile pentru aplicațiile de inginerie tisulară.

Hidrogeluri pe bază de 6–carboxi pululan și PVA

Figura II.39 arată evoluția parametrilor vâscoelastici în fluxul de forfecare oscilator pentru hidrogelurile formate din PVA pur și alte trei probe selectate (**OxP** 7.5, **OxP 10**, **OxP 25**). În toate cazurile, G' și G" rămân aproape constante, G' > G" și tan $\delta < 1$, ceea ce sugerează că rețeaua s-a format în toate cazurile după 3 cicluri de îngheț/dezgheț. Valorile parametrilor G' și G" obținute pentru rețeaua fizică formată de către hidrogelurile **Pox/PVA** sunt în același interval cu cele raportate în literatură pentru alte tipuri de hidrogeluri reticulate [336].



Figura II.39. Parametrii vâscoelastici în funcție de frecvența de oscilație pentru următoarele hidrogeluri: PVA, OxP 7.5, OxP 10, OxP 25 ($\gamma = 1\%$, 25 °C).

S-a efectuat un test alternativ de măsurare a efortului pentru a identifica capacitatea de refacere a hidrogelurilor pe bază de Pox și PVA la o frecvență unghiulară constantă de 1 rad/s. La fiecare 200 sec s-au aplicat două trepte succesive de deformare, de la o valoare mică de 1% până la o valoare de 200%. În **Figura II.41** este prezentat comportamentul hidrogelului **OxP 7.5**, de unde se observă că

hidrogelurile compuse prezintă o capacitate excelentă de auto-refacere, aceste materiale fiind ideale pentru aplicații de inginerie tisulară.

Prin urmare, am efectuat si o serie de teste de deformatie si recuperare reologică, urmărind evoluția parametrilor G' și G" în timp, în condiții de deformare succesivă joasă și înaltă, aplicată hidrogelurilor, pentru a evalua capacitatea de autorefacere a acestora. Deteriorarea hidrogelului auto-refăcut, după o viteză de forfecare mare (200%) și recuperarea rapidă a structurii sale după refacere la o viteză scăzută (1%) au fost arătate în Figura II.41 pentru proba cu un conținut de 7.5% OxP și 92.5% PVA. La viteză de forfecare mare, valoarea parametrului G', a scăzut de la 690 Pa la 110 Pa din cauza colapsului rețelei de hidrogel. La viteză scăzută (1%), parametrul G' al hidrogelului auto-refăcut a revenit rapid la valoarea inițială datorită recuperării structurii hidrogelului. Mai mult, au fost măsurati parametrii G' si G" corespunzători hidrogelului original și ai hidrogelului supus unui proces de refacere prin tăiere. Hidrogelul supus tăierii a arătat aproape aceleași valori G' și G" cu hidrogelul original, ceea ce indică o bună capacitate de auto-refacere a hidrogelurilor. Toate aceste rezultate au sugerat că reteaua de hidrogel pe bază de Pox si PVA a prezentat o recuperare rapidă atunci când hidrogelul a fost supus unei viteze de forfecare oscilatorie atribuită rețelei dinamice stabilizate prin interacțiuni fizice.



Figura II.41. Testul de autorefacere al hidrogelului OxP 7.5 urmărind evoluția parametrilor vâscoelastici în timp, la 1 rad/s și 25 °C; la fiecare 200 s, s-au aplicat 2 trepte succesive de deformare: 1% și 200%.

Întrucât hidrogelurile pe bază de 6-carboxi pululan și PVA au capacitatea de a reveni la forma inițială, după aplicarea asupra lor a unor forțe externe și de a se subția la forfecare (vâscozitatea scade odată cu creșterea vitezei de forfecare), le face un candidat ideal pentru aplicațiile în care sunt necesare utilizarea unor hidrogeluri injectabile. De asemenea, aceste rețele fizice ce prezintă capacitate de auto-refacere, sunt capabile să își recupereze în timp integritatea structurală după ce au fost rupte în două bucăți [337–341].

5.4. Caracterizarea biologică a hidrogelurilor – Citotoxicitatea hidrogelurilor pe bază de polizaharide oxidate și PVA

Hidrogelurile preparate din polizaharide carboxilate și PVA au fost testate în privința citotoxicității *in vitro*, conform recomandărilor standard ISO 10993-5:2009 [342]. În cazul nostru, hidrogelurile investigate nu sunt citotoxice (**Figura II.43**). Ca o observație generală, hidrogelurile **Pox/PVA** mențin în timp activitatea metabolică a celulelor. Cea mai bună citocompatibilitate a fost obținută pentru hidrogelul **OxP 10** care, după 72 de ore de expunere cu celule, a menținut viabilitatea celulară peste 90%. Această activitate metabolică a culturii de celule exprimă capacitatea lor de adaptare la condițiile *in vitro*. Rezultatele obținute în urma aplicării testului MTT demonstrează faptul că hidrogelurile nu eliberează compuși citotoxici și, prin urmare, hidrogelurile ar putea fi examinate în vitro pentru o serie de aplicații biomedicale suplimentare.



Figura II.43. Citotoxicitatea hidrogelurilor pe bază de tricarboxi celuloză, respectiv 6–carboxi pululan și PVA, asupra viabilității celulelor fibroblaste primare din derm de iepure *Albino rabbit*, folosind testul MTT.

Capitolul 6. Aplicații ale hidrogelurilor polizaharidice 6.1. Înglobarea argininei în structura hidrogelului

Rezultatele obținute în urma testelor de înglobare ale medicamentului în structura hidrogelurilor sunt în concordanță cu rezultatele obținute în urma determinărilor FTIR și SEM. O bună dispersie a probei de tricarboxi celuloză în soluția de PVA, corelată cu uniformitatea suprafeței hidrogelului, a dus la o încărcare

uniformă a L-argininei în hidrogeluri. Analizând datele obținute se observă că procentul de L-arginină înglobată în hidrogeluri crește odată cu creșterea cantității de **CM 10x** din structura hidrogelului.

Proba $m_{hidrogel}$, mg m_{L-arg} , mg% $P_u \pm SD$ m_{L-arg} încărcat, mgOxC 0.514214212.92 \pm 0.5118.34 \pm 0.72OxC 510215.22 \pm 0.0020.57 \pm 0.18	mg
OxC 0.5 142 142 12.92 ± 0.51 18.34 ± 0.72 OxC 5 102 1522 0.00 20.57 ± 0.18	
$\mathbf{O}_{\mathbf{T}}\mathbf{C}5$ 102 102 15.22 + 0.00 20.57 + 0.19	
UXC 5 195 195 15.32 ± 0.09 29.5/±0.18	
OxC 10 166 166 13.40 ± 0.21 22.25 ± 0.34	
OxC 20 201 201 16.36 ± 0.42 32.89 ± 0.84	
OxP 0.5 170 170 18.44 ± 0.57 31.35 ± 0.96	
OxP 5 178 187 15.36 ± 0.32 28.72 ± 0.59	
OxP 7.5 177 177 14.36 \pm 0.36 25.42 \pm 0.63	
OxP 10 200 200 5.84 ± 0.40 11.69 ± 0.79	
OxP 20 198 198 12.48 ± 0.47 24.70 ± 0.94	
PVA 205 205 11.64 ± 0.32 23.86 ± 0.65	

 Tabelul II.4. Rezultatele obținute în urma studiilor de încărcare a hidrogelurilor cu L-arginină.

În cazul hidrogelurilor pe bază de 6–carboxi pululan și PVA, înglobarea medicamentului în structura acestora este corelată cu o serie de factori fizici și chimici. Când hidrogelul pe bază de **Pox/PVA** conține un procent mic de polizaharidă oxidată (0.5%) se obține o bună dispersare a acestuia în partea amorfă a matricei PVA. De asemenea, s-a observat că structura poroasă a hidrogelului are o influență mare asupra cantității de medicament înglobat, astfel cu cât porii sunt mai numeroși și de dimensiuni mai mici (conform morfologiei SEM) cu atât cantitatea de L-arginină încărcată este mai mare. Totuși, analizând spectrele FTIR s-a observat că odată cu creșterea cantității de **Pox** în matricea PVA, apare o creștere a densității optice, ceea ce duce la o scădere treptată a cantității de medicament înglobat, așa cum se arată în **Tabelul II.4**.

6.1.3. Studii in vitro privind eliberarea L-argininei

Figura II.45 prezintă profilul de eliberare a L-argininei din hidrogeluri pe bază de polimeri naturali cu structură modificată și PVA la pH fiziologic pentru țesutul normal (pH = 7.4) [356].



Figura II.45. Profilul de eliberare *in vitro* al L-argininei din hidrogeluri.

Prin asocierea polimerilor naturali oxidați cu PVA-ul, se obțin sisteme de eliberare prelungită de medicamente. Hidrogelul bazat doar pe PVA încărcat cu Larginină a eliberat medicamentul aproape complet în primele 30 de minute (97.33%), ceea ce confirmă faptul că proprietățile fizice ale PVA-ului nu sunt distruse prin liofilizare [357]. Datorită morfologiei hidrogelului pe bază de tricarboxi celuloză și PVA, L-arginina este eliberată mult mai rapid din structura hidrogelului datorită fenomenului de difuzie. Odată cu creșterea cantității de tricarboxi celuloză din hidrogel, crește cantitatea de medicament eliberată. Din **Figura II.45** se poate observa că cantitatea de L-arginină eliberată din hidrogelul **OxC 5_L-arg**, după primele 30 de minute, a fost de 67%, iar pentru hidrogelul **OxC 20_L-arg** a fost de 86%, după trei ore procentul devenind de 83% și respectiv 98%. Acest comportament de eliberare indică o posibilă adsorbție fizică a moleculelor de medicament pe suprafața porilor hidrogelului.

Eliberarea L-argininei din hidrogeluri pe bază de 6–carboxi pululan și PVA este direct legată de morfologia porilor. Rezultatele testului de eliberare arată că rata de eliberare a medicamentului crește o dată cu dimensiunea porilor. Probele **OxP 0.5_L-arg** și **OxP 5_L-arg**, după 30 de minute au eliberat 51%, respectiv 58%, iar după trei ore 61%, respectiv 73%. Proba **OxP 0.5_L-arg** a generat un profil de eliberare prelungită de L-arginină de 90.21% pe o perioadă de opt ore, ceea ce îl recomandă pentru utilizarea în sisteme cu eliberare prelungită.

6.2. Capacitatea de adsorbție a hidrogelurilor

În **Tabelul II.7** sunt prezentate câteva informații preliminare ale coloranților albastru de metilen și Orange 16.

Observetii	Colorant	
Observații	Albastru de metilen	Orange 16
рН	pH = 10	pH = 1–2
Dimensiunea moleculară a adsorbantului	Dimensiunea moleculară favori bună în cazul adsorbanților cu s determinând o mai bună capacita Hidrogelurile prezintă un cor	zează o adsorbție mai structură microporoasă, te de reținere. nportament diferit de
Tipul de adsorbant	adsorbție datorită naturii și cantir încorporat. Astfel, hidrogelurile pululan au o capacitate de adsorb pe bază de tricarboxi celu hidrogelurile pe bază de tric capacități de adsorbție diferite datorită cantității de celuloză u hidrogelul OxC 25 .	tății compusului chimic pe bază de 6–carboxi oție mai mică decât cele iloză. De asemenea, arboxi celuloză oferă pentru ambii coloranți, itilizată, distingându-se
Hidrogeluri pe bază de PVA	Indiferent de procentul de trica există o concentrație critică de metilen în soluție, care d comportamentului sistemului. concentrația de 5.42 mg/l albas doar adsorbția de colorant, în tin 54.2 mg/l, după 24 de ore, este floculare, sugerând că proces îndepărtarea colorantului din se peste 70%.	rboxi celuloză utilizat, colorant de albastru de letermină modificarea S-a constatat că la tru de metilen are loc np ce la concentrația de vizibil un fenomen de ul este mai eficient, oluția apoasă fiind de

Tabelul II.7. Rezultate preliminare obținute în urma studiilor de adsorbție a coloranților pe hidrogelurile pe bază de polizaharide oxidate și PVA.

Pentru studii preliminare de adsorbție a ionilor metalici din ape, au fost utilizați ionii de Co^{2+} proveniți din sarea sa sulfatată. pH-ul soluției investigate a fost de 2.5. Capacitatea de retenție a ionilor de Co^{2+} este mult mai mare decât în cazul coloranților.

6.2.3. Adsorbția ionilor de Cu²⁺

Hidrogelurile pe bază de tricarboxi celuloză și PVA pot fi considerate materiale cu proprietăți adsorbative eficiente în păstrarea ionilor de cupru din soluțiile apoase, concentrația inițială de ioni de cupru fiind moderată. Echilibrul procesului de adsorbție este descris de modelul Langmuir (valoarea capacității de adsorbție la 20 °C s-a dovedit a fi de 357.14 mg Cu²⁺/g de hidrogel), precum și prin modelul Dubinin-Radushkevich (energia procesului a fost mai mică de 8 kJ/mol). Această valoare a energiei de adsorbție sugerează că ionii de Cu²⁺ se leagă de hidrogel prin legături coordinative relativ slabe, forțe *van der Waals*, interacțiuni dipol-dipol și interacțiuni electrostatice între suprafața încărcată negativ a hidrogelului și sarcina pozitivă a ionilor metalici (Cu²⁺).

CONCLUZII GENERALE

Activitatea de cercetare întreprinsă în cadrul acestei teze, plecând de la studiul literaturii din domeniu, amplele activități experimentale efectuate, precum și multitudinea tehnicilor fizico-chimice de analiză a structurii produșilor sintetizați converg către următoarele concluzii generale:

✓ Au fost testate numeroase sortimente de celuloză, atât native cât și regenerate pentru optimizarea parametrilor care să permită sinteza unui derivat carboxilat (6–carboxi celuloza) obținut în prezența sistemului TEMPO/NaOCl/NaBr. Din multitudinea tipurilor de celuloză analizate, celuloza microcristalină de tip AVICEL a furnizat produși cu un grad mare de oxidare, concomitent cu un proces de depolimerizare a lanțului macromolecular mai puțin accentuat.

✓ A fost sintetizat și amplu caracterizat un al doilea tip de celuloză oxidată (2,3,6–tricarboxi celuloza), un compus cu un grad foarte ridicat de încorporare a grupărilor carboxilice în unitatea structurală anhidroglicozidică, fapt care îi conferă o solubilitate înaltă în apă. Acest lucru a fost posibil prin utilizarea ingenioasă a unui protocol nou, raportat de către colectivul nostru pentru prima dată în literatură, care combină două tehnici selective de oxidare, cea care utilizează sistemul TEMPO/NaOCI/NaBr capabilă să oxideze C₆ din unitatea structurală și a doua tehnică

care utilizează periodatul de sodiu, reactiv care oxidează selectiv atomii de carbon C_2 și C_3 din unitatea structurală.

✓ A fost sintetizat și caracterizat 6–carboxi pululanul, efectuând o reacție selectivă de oxidare, în prezența sistemului TEMPO/NaOCl/NaBr asupra pululanului ce a fost ales drept polizaharidă model.

✓ Deoarece am reușit prepararea unor produși de oxidare solubili în apă din pululan și celuloză, a fost posibilă prepararea unor noi hidrogeluri pe baza acestor polizaharide funcționalizate chimic și alcool polivinilic, în condiții de reacție blânde, ecologice, în absența oricăror agenți de reticulare sau solvenți organici.

 ✓ Hidrogelurile obținute au fost caracterizate din punct de vedere spectral, microscopic și reologic.

✓ Hidrogelurile preparate prezintă o compoziție omogenă, fără zone aglomerate sau neregulate, ceea ce indică o compatibilitate maximă între cei doi componenți.

✓ Hidrogelurile prezintă o structură sub formă de rețea cu pereți poroși, cu porii interconectați, caracteristici deosebit de importante în aplicațiile biomedicale.

✓ Din măsurătorile reologice, a reieșit faptul că hidrogelurile prezintă o capacitate mare de auto-refacere, fiind pretabile pentru aplicații de inginerie tisulară.

✓ Conform studiilor privind citotoxicitatea hidrogelurilor, acestea au demonstrat faptul că hidrogelurile nu sunt citotoxice.

✓ Hidrogelurile permit încărcarea de principii active medicamentoase și eliberarea prelungită a acestora la pH fiziologic.

✓ Ca perspectivă de viitor, hidrogelurile pe bază de tricarboxi celuloză și alcool polivinilic ar putea fi utilizate pentru adsorbția ionilor de cupru din apele reziduale, studiile preliminare efectuate permițându-ne să concluzionăm că aceste hidrogeluri sunt eficiente pentru astfel de aplicații.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

[274] M. Reischl, K. Stana-Kleinschek, V. Ribitsch, Electrokinetic Investigations of Oriented Cellulose Polymers, *Macromol. Symp.* 244 (2006) 31–47.

[288] H. Liimatainen, M. Visanko, J.A. Sirviö, O.E.O. Hormi, J. Niinimaki, Enhancement of the nanofibrillation of wood cellulose through sequential periodatechlorite oxidation, *Biomacromolecules*. 13 (2012) 1592–1597.

[289] T.P. Nevell, 35—The mechanism of the oxidation of cellulose by periodate, *J. Text. Inst. Trans.* 48 (1957) T484–T494

[290] J. Sirvio, U. Hyvakko, H. Liimatainen, J. Niinimaki, O. Hormi, Periodate oxidation of cellulose at elevated temperatures using metal salts as cellulose activators, *Carbohydr. Polym.* 83 (2011) 1293–1297.

[332] N. Peppas, Infrared spectroscopy of semicrystalline poly(vinyl alcohol) networks, *Die Makromol. Chemie*. 178 (1977) 595–601.

[334] O.N. Tretinnikov, S.A. Zagorskaya, Determination of the degree of crystallinity of poly(vinyl alcohol) by FTIR spectroscopy, *J. Appl. Spectrosc.* 79 (2012) 538–543.

[335] M. Bercea, S. Morariu, D. Rusu, In situ gelation of aqueous solutions of entangled poly(vinyl alcohol), *Soft Matter*. 9 (2013) 1244–1253.

[336] X. Qi, W. Wei, T. Su, J. Zhang, W. Dong, Fabrication of a new polysaccharidebased adsorbent for water purification, *Carbohydr. Polym.* 195 (2018) 368–377.

[337] Z. Deng, Y. Guo, X. Zhao, P.X. Ma, B. Guo, Multifunctional Stimuli-Responsive Hydrogels with Self-Healing, High Conductivity, and Rapid Recovery through Host-Guest Interactions, *Chem. Mater.* 30 (2018) 1729–1742.

[338] R. Dong, X. Zhao, B. Guo, P.X. Ma, Self-Healing Conductive Injectable Hydrogels with Antibacterial Activity as Cell Delivery Carrier for Cardiac Cell Therapy, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 8 (2016) 17138–17150.

[339] J. Qu, X. Zhao, P.X. Ma, B. Guo, pH-responsive self-healing injectable hydrogel based on N-carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy, *Acta Biomater*. 58 (2017) 168–180.

[340] X. Zhao, H. Wu, B. Guo, R. Dong, Y. Qiu, P.X. Ma, Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing, *Biomaterials*. 122 (2017) 34–47.

[341] X. Zhao, M. Zhang, B. Guo, P.X. Ma, Mussel-inspired injectable supramolecular and covalent bond crosslinked hydrogels with rapid self-healing and recovery properties via a facile approach under metal-free conditions, *J. Mater. Chem. B.* 4 (2016) 6644–6651.

[342] D. Macocinschi, D. Filip, S. Vlad, M. Butnaru, L. Knieling, Evaluation of polyurethane based on cellulose derivative-ketoprofen biosystem for implant biomedical devices, *Int. J. Biol. Macromol.* 52 (2013) 32–37.

[356] C. Ding, J. Gu, X. Qu, Z. Yang, Preparation of multifunctional drug carrier for tumor-specific uptake and enhanced intracellular delivery through the conjugation of weak acid labile linker, *Bioconjug. Chem.* 20 (2009) 1163–1170.

[357] S. Gupta, T.J. Webster, A. Sinha, Evolution of PVA gels prepared without crosslinking agents as a cell adhesive surface, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 22 (2011) 1763–1772.

DISEMINAREA REZULTATELOR

Lucrări publicate în jurnale științifice cotate ISI a căror rezultate au făcut subiectul tezei de doctorat:

- M. Bercea, G. Biliuta, M. Avadanei, R. I. Baron, M. Butnaru, S. Coseri, Self-healing hydrogels of oxidized pullulan and poly(vinyl alcohol), *Carbohydrate Polymers*, 206 (2019) 210–219 (FI = 7.182).
- R. I. Baron, M. Bercea, M. Avadanei, G. Lisa, G. Biliuta, S. Coseri, Green route for the fabrication of self-healable hydrogels based on tricarboxy cellulose and poly(vinyl alcohol), *International journal of biological macromolecule*, 123 (2019) 744–751 (FI = 5.162).
- R. I. Baron, M. E. Culica, G. Biliuta, M. Bercea, S. Gherman, D. Zavastin, L. Ochiuz, M. Avadanei, S. Coseri, Physical Hydrogels of Oxidized Polysaccharides and Poly(Vinyl Alcohol) for Wound Dressing Applications, *Materials* 12 (9) (2019) 1569 (FI = 3.057).
- I. Nica, C. Zaharia, R. I. Baron, S. Coseri, D. Suteu, Adsorptive materials based on cellulose: preparation, characterization and application for copper ions retention, *Cellulose chemistry and technology* 54 (2020) 579–590 (FI = 0.857).
- R. I. Baron, S. Coseri, Preparation of water-soluble cellulose derivatives using TEMPO radical-mediated oxidation at extended reaction time, *Reactive* and *Functional Polymers* – Trimisă la publicat.

Lucrări publicate în jurnale științifice cotate ISI care sunt conexe cu subiectul tezei de doctorat (rezultate care nu sunt incluse în teza de doctorat):

- M. E. Culica, G. Biliuta, R. Rotaru, G. Lisa, R. I. Baron, S. Coseri, New Electromagnetic Shielding Materials Based on Viscose - Carbon Nanotubes Composites, *Polymer engineering and science*, 59 (2019) 1499–1506 (FI = 1.917).
- M. E. Culica, K. Kasperczyk, R. I. Baron, G. Biliuta, A. M. Macsim, A. Lazea-Stoyanova, B. Orlinska, S. Coseri, Recyclable Polymer-Supported N-

Hydroxyphthalimide Catalysts for Selective Oxidation of Pullulan, *Materials* 12 (21) (2019) 3585 (**FI = 3.057**).

M. E. Culica, M. Avadanei, R. I. Baron, A. L. Chibac-Scutaru, M. Asandulesa, G. Biliuta, G. Lisa, S. Coseri, The source of conductivity and proton dynamics study in TEMPO-oxidized cellulose doped with various heterocyclic molecules, *Cellulose* 27 (2020) 8585–8604 (FI = 4.21).

Lucrare publicată în jurnale științifice neindexate ISI:

 I. Nica, R. I. Baron, G. Biliuta, S. Coseri, D. Suteu, Preliminary assessments about the sorbtive properties of new types of TEMPO-oxidized cellulose and pullulan - PVA hybrid hydrogels: Organic dyes and metallic ions retentions, Buletinul Institutului Politehnic din Iaşi, Publicat de Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iaşi, 2018,Volumul 64 (1), Nr. 4, 33-42.

Factor de impact cumulat = 25.442

Participări la manifestări științifice internaționale/naționale:

- R. I. Baron, G. Biliuta, M. E. Culica, S. Coseri, new hydrogels prepared by using poly (vinyl alcohol) and tempo-oxidized cellulose, SICHEM 2018 University Politehnica of Bucharest, Romania, 6 – 7 September.
- M. E. Culica, R. I. Baron, G. Biliuta, S. Coseri, Polymer-supported Nhydroxyphthalimide as catalyst for naturally occurring biopolymers, SICHEM 2018 University Politehnica of Bucharest, Romania, 6 – 7 September.
- I. Nebunu, R. E. Farmus, R. I. Baron, S. Coseri, D. Suteu, Preliminary studies about metallic ions retentions from aqueous soultions onto pva hybdrid hydrogels, Universitatea Tehnica "Gheorghe Asachi" din Iasi – Conferinta scolii doctorale, 22 – 23 mai 2019.
- 4. **R. I. Baron**, G. Biliuta, M. E. Culica, S. Coseri, Hidrogeluri cu proprietati de "auto-vindecare" din resurse regenerabile, a XXXV-a Conferință națională de

chimie Călimănești - Căciulata, October 2-5, 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, Romania.

- M. E. Culica, R. I. Baron, G. Biliuta, S. Coseri, New heterogeneous system for selective oxidation of various polysaccharides, a XXXV-a Conferință națională de chimie Călimănești – Căciulata, October 2-5, 2018, Călimănești-Căciulata, Vâlcea, Romania.
- R. I. Baron, M. Bercea, G. Biliuta, M. E. Culica, S. Coseri, Composite materials based on poly (vinyl alcohol) cross-linked with cellulosic derivatives, IasiCHEM 2018, Faculty of Chemistry Conference, 25-26 October 2018, Iasi Romania.
- M. E. Culica, R. I. Baron, G. Biliuta, S. Coseri, Oxidation of polysaccharides using NHPI-based catalysts, IasiCHEM 2018, Faculty of Chemistry Conference, 25-26 October 2018, Iasi Romania.
- R. I. Baron, M. E. Culica, G. Biliuta, M. Bercea, S. Coseri, Selective oxidized polysaccharides for hydrogels preparation with wound dressing properties, International Conference Achievements and perspectives of modern chemistry, October 2019 Chisinau, Republic of Moldova.
- M. E. Culica, R. I. Baron, G. Biliuta, S. Coseri, Recyclable catalysts based on N-hydroxyphthalimide for selective oxidation of polysaccharides, International Conference Achievements and perspectives of modern chemistry, October 2019 Chisinau, Republic of Moldova.
- R. I. Baron, M. E. Culica, G. Biliuta, S. Coseri, Synthesis and characterization of hydrogels with wound dressing properties, Congresul Internațional - Pregătim viitorul promovând excelența, Univ. "Apollonia" Iași, 27 februarie – 1 martie 2020, Iași, România.