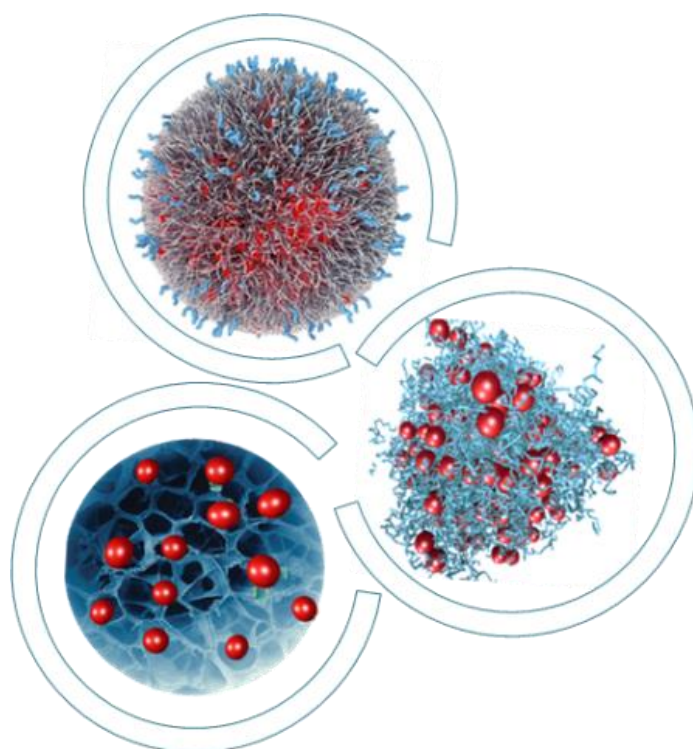


ACADEMIA ROMÂNĂ

INSTITUTUL DE CHIMIE MACROMOLECULARĂ „PETRU PONI”, IAȘI

COMPOZITE ȘI NANOCOMPOZITE MAGNETICE CU MATRICE CONSTITUITE DIN POLIMERI SINTETICI ȘI POLIMERI NATURALI

Rezumatul tezei de doctorat



CONDUCĂTORI ȘTIINȚIFICI:

CS I DR. CORNELIA VASILE

CS I DR. MARIANA PINTEALĂ

DOCTORAND:

BIOING. ALINA DIACONU (căs. GHILAN)

IAȘI, 2018

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

Nr. 6947 / 27 IX 2018

Doamnei/Domnului _____

Vă facem cunoscut că la data de 22 octombrie 2018, la ora 12:00, în biblioteca Institutului de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" Iași, va avea loc susținerea publică a tezei de doctorat cu titlul: "COMPOZITE ȘI NANOCOMPOZITE MAGNETICE CU MATRICE CONSTITUITE DIN POLIMERI SINTETICI ȘI POLIMERI NATURALI", autor Alina Diaconu (căs. Ghilan), în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat are următoarea componență:

Președinte:

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

Conducător de doctorat:

Dr. Mariana Pinteală, Cercetător Științific gradul I, Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași, în cotutelă cu **Dr. Cornelia Vasile**, Cercetător Științific gradul I, Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași

Referenți:

1. **Prof. Liliana Vereștiuc**, Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" din Iași
2. **Prof. Marcel Ionel Popa**, Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași
3. **Dr. Aurica Chiriac**, Cercetător Științific gradul I, Institutul de Chimie Macromoleculară "Petru Poni" din Iași

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,

Dr. Anton Airinei

Mulțumiri,

La finalul stagiului doctoral mă simt onorată să adresez sincere mulțumiri tuturor celor care m-au sprijinit și au contribuit la realizarea și finalizarea cu succes a acestui demers științific.

*Cu deosebit respect, adresez mulțumiri conducătorilor științifici **CS I Dr. Cornelia Vasile** și **CS I Dr. Mariana Pinteală**, pentru încrederea, bunăvoința și sprijinul științific acordat pe parcursul elaborării tezei de doctorat.*

*Le sunt recunoscătoare stimaților referenți pentru evaluarea progresului meu, încurajările și aprecierile critice. Domnului **Prof. Dr. Ing. Marcel Ionel Popa** îi mulțumesc pentru sfaturile valoroase. Doamnei **Prof. Dr. Liliana Vereștiuc** îi sunt veșnic recunoscătoare pentru că mi-a ghidat primii pași în activitatea de cercetare, dar și pentru încrederea și sfaturile acordate. Doamnei **CS. I Dr. Aurica Chiriac**, mentor al activității mele științifice, îi mulțumesc în mod deosebit pentru ajutorul necondiționat oferit, pentru cunoștințele împărtășite, răbdare, încurajări permanente și pentru întreaga contribuție adusă la formarea mea ca tânăr cercetător dar și ca om.*

*Această teză de doctorat nu ar fi fost completă fără ajutorul esențial al doamnei **CS. II Dr. Loredana Niță**, căreia țin să-i mulțumesc pentru timpul și sfaturile prețioase acordate, adresându-i pe această cale recunoștința mea.*

*Am avut în tot acest timp sprijinul și dăruirea colegilor mei: **CS. III. Iordana Neamțu**, **CS. II Dr. Niță Tudorachi**, **As. Constanța Munteanu**, **Dr. Alina Rusu** și **Dr. Vera Bălan** care au avut bunăvoința să mă însoțească în demersul realizării acestei teze dar și dincolo de ea.*

*Dedic această teză **părinților mei** și în special soțului și prietenului meu cel mai bun, **Ștefan**, pentru că m-au susținut necondiționat și au crezut în mine indiferent de circumstanțe.*

Cu deosebită considerație,

Alina Diaconu (căs. Ghilan)

CUPRINS

<i>Listă de abrevieri</i>	1
<i>Repere conceptuale ale tezei de doctorat</i>	3

PARTEA I. STADIUL ACTUAL AL DEZVOLTĂRII ÎN DOMENIUL COMPOZITELOR ȘI NANOCOMPOZITELOR MAGNETICE CU MATRICE POLIMERICĂ

Capitolul I. Compozite și nanocompozite magnetice cu matrice polimerică	8
--	---

I.1. Definiții, clasificări și caracteristici fundamentale	8
I.2. Generalități privind nanoparticulele magnetice	10
I.2.1. Proprietăți magnetice	11
I.2.2. Strategii de preparare și de stabilizare a nanoparticulelor magnetice	15
I.3. Matrice polimerice	17
I.3.1. Matrice pe bază de polimeri sintetici	17
I.3.2. Matrice pe bază de polimeri naturali	25
I.3.3. Matrice pe bază de polimeri sensibili la stimuli externi	28
I.4. Relații structură-proprietăți	30

Capitolul II. Strategii actuale privind conceperea și optimizarea structurală a compozitelor și nanocompozitelor magnetice	32
---	----

II.1. Procedee de obținere ex situ	32
II.2. Procedee de obținere in situ	34
II.2.1. Polimerizarea <i>in situ</i>	34
II.2.2. Obținerea compozitelor prin prepararea <i>in situ</i> a nanoparticulelor magnetice	37
II.2.3. Strategii de tip ' <i>all in situ</i> '	39
II.3. Tehnici de caracterizare structurală și morfologică a materialelor compozite și nanocompozite	40
II.3.1. Tehnici de caracterizare specifice pentru nanocompozite magnetice	41

Capitolul III. Aplicațiile compozitelor și nanocompozitelor magnetice cu matrice polimerică în domeniul biomedical	43
---	----

III.1. Aplicații in vivo	44
III.2. Aplicații in vitro	49

Concluzii	50
------------------------	----

PARTEA II. CONTRIBUȚII PRIVIND SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA UNOR NOI MATRICE POLIMERICE PE BAZĂ DE POLIMERI SINTETICI ȘI NATURALI CU POTENȚIAL DE UTILIZARE ÎN OBȚINEREA DE COMPOZITE ȘI NANOCOMPOZITE MAGNETICE

Capitolul IV. Compozite magnetice pe bază de copolimeri poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)	53
--	----

IV.1. Obiective	53
------------------------------	----

IV.2. Sinteza și caracterizarea copolimerului poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-

tetraoxaspiro[5.5]undecan) și a derivaților funcționalizați cu meso-eritritol 54

IV.2.1. Procedeu de sinteză.....	54
IV.2.2. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR).....	56
IV.2.3. Studii de spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN).....	57
IV.2.4. Analiza termogravimetrică.....	59
IV.2.5. Evaluarea caracterului dual senzitiv la pH și temperatură prin difuzia dinamică a luminii emisă de un laser a copolimerului PMAU și a derivaților PMAU_E (DLS).....	62
V.2.6. Studii de microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	64
V.2.7. Evaluarea capacității antioxidante a compușilor prin metoda DPPH.....	65
V.2.8. Teste de toxicitate acută <i>in vivo</i>	66
IV.2.9. Concluzii.....	68

IV.3. Prepararea și caracterizarea de compozite pe bază de anhidridă maleică și 3,9-divinil-2,4,8,10-

tetraoxaspiro[5.5]undecan cu incluziuni de particule magnetice..... 69

IV.3.1. Obținerea compozitului magnetic.....	69
IV.3.2. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR).....	70
IV.3.3. Analiza prin difuzia dinamică a luminii emisă de un laser (DLS).....	71
IV.3.4. Analiza termogravimetrică.....	73
VI.3.5. Studii de imagistică chimică în domeniul infraroșu apropiat (NIR-CI).....	75
IV.3.6. Studii de microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	76
IV.3.7. Studii de microscopie electronică de transmisie (TEM).....	77
IV.3.8. Studii de difracția de raze X (XRD).....	78
IV.3.9. Determinarea proprietăților magnetice.....	79
IV.3.10. Evaluarea biocompatibilității <i>in vivo</i>	80
IV.3.11. Concluzii.....	82

IV.4. Cercetări experimentale privind obținerea unor acoperiri nano-structurate cu aplicabilitate în

realizarea de stenturi cardiovasculare..... 83

IV.4.1. Prepararea compozitelor magnetită-enzimă cu proprietăți antioxidante.....	84
IV.4.2. Caracterizarea compozitelor magnetită-enzimă cu proprietăți antioxidante.....	84
IV.4.3. Procedeu de depunere a unui compozit magnetic pe suprafața unor dispozitive medicale de tip stent și influența parametrilor de proces.....	86
IV.4.4 Concluzii.....	91

Capitolul V. Complecși interpolimerici pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic) cu aplicații în proiectarea unor compozite magnetice92

V.1. Obiective..... 92

V.2. Complecși interpolimerici pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic)..... 93

V.2.1. Prepararea complexilor interpolimerici.....	95
V.2.2. Analiza prin difuzia dinamică a luminii emisă de un laser (DLS).....	95
V.2.3. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR).....	101
V.2.4. Analiza termogravimetrică.....	102
V.2.5. Determinarea unghiului de contact.....	105
V.2.6. Studii de microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	106
V.2.7. Studii de microscopie de forță atomică (AFM).....	107
V.2.8. Studii de imagistică chimică în domeniul infraroșu apropiat (NIR-CI).....	108
V.2.9. Concluzii.....	111

V.3. Investigarea și evidențierea efectului câmpului magnetic în obținerea de complecși interpolimerici pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic) 112

V.3.1. Considerații generale privind influența câmpului magnetic în procese care implică structuri macromoleculare.....	112
V.3.2. Prepararea complexilor interpolimerici în câmp magnetic.....	114
V.3.3. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR).....	115
V.3.4. Studii de microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	117

VI.3.5. Studii de difracția de raze X (XRD).....	118
VI.3.6. Analiza prin difuzia dinamică a luminii emisă de un laser (DLS)	118
V.3.7. Teste de viabilitate celulară.....	120
V.3.8. Concluzii	122

V.4. Prepararea și caracterizarea de compozite magnetice pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic) cu incluziuni de particule magnetice.....

V.4.1. Obținerea compozitului magnetic	122
V.4.2. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR)	124
V.4.3. Analiza prin difuzia dinamică a luminii emisă de un laser (DLS)	124
VI.4.4. Analiza termogravimetrică.....	126
V.4.5. Determinarea proprietăților magnetice.....	127
V.4.6. Studii de microscopie electronică de baleiaj (SEM)	128
V.4.7. Studii de microscopie electronică de transmisie (TEM)	130
V.4.8. Concluzii	130

Capitolul VI. Structuri biohibride de tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan).....

VI.1. Obiective

VI.2. Sinteza și caracterizarea copolimerului poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan).....

VI.2.1. Procedeu de sinteză.....	133
VI.2.2. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR)	134
VI.2.3. Studii de spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN).....	135
VI.2.4. Determinarea maselor moleculare prin difuzia statică a luminii emisă de un laser (SLS)	136
VI.2.5. Analiza termogravimetrică.....	137
VI.2.6. Evaluarea caracterului termosensitiv prin difuzia dinamică a luminii emisă de un laser (DLS) ...	139
VI.2.7. Concluzii	140

VI.3. Prepararea și caracterizarea de matrice polimerice tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan).....

VI.3.1. Materiale investigate.....	141
VI.3.2. Studii de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR)	143
VI.3.3. Studii de spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN).....	144
VI.3.4. Analiza termogravimetrică.....	145
VI.3.5. Studii reologice	148
VI.3.6. Studii de microscopie electronică de baleiaj (SEM)	150
VI.3.7. Determinarea unghiului de contact	151
VI.3.8. Determinarea gradului de umflare	152
VI.3.9. Studiul eficienței de încărcare a medicamentului utilizând imagistica chimică în domeniul infraroșu apropiat (NIR-CI).....	153
VI.3.10. Teste de eliberare <i>in vitro</i> a principiilor active din gelurile HA_P(ItAU)	154
VI.3.11. Evaluarea biocompatibilității <i>in vivo</i>	156
VI.3.12. Concluzii	162

VI.4. Investigații privind obținerea unor matrice polimerice tip gel potențial injectabile

VI.4.1. Investigații prin reologie dinamică	164
VI.4.2. Curbe de fluaj și recuperare elastică	166
VI.4.3. Curgerea tixotropă	168
VII.4.4. Concluzii	169

Capitolul VII. Materiale și metode de investigare

VII.1. Materiale și reactivi.....

VII.2. Prepararea de compozite pe bază de anhidridă maleică și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro [5.5]undecan cu incluziuni de particule magnetice.....

VII.2.1. Sinteza copolimerului poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan	
---	--

(PMAU)	172
VII.2.2. Sinteza matricei polimerice pe bază de anhidridă maleică și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro [5.5]undecan prin funcționalizare cu <i>meso</i> -eritritol (PMAU_E).....	173
VII.2.3. Sinteza <i>in situ</i> a unui compozit hibrid cu incluziuni de particule magnetice	173
VII.2.4. Prepararea compozitelor magnetită-enzimă cu proprietăți antioxidante	174
VII.2.5. Procedeu de acoperire a unor dispozitive medicale tip stent cu materiale magnetice	174
VII.3. Obținerea de complecși interpolimerici pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic) cu aplicații în proiectarea unor compozite magnetice	175
VII.3.1. Prepararea complecșilor interpolimerici (PAS/BSA)	175
VII.3.2. Prepararea complecșilor interpolimerici în câmp magnetic	175
VII.3.3. Obținerea compozitului magnetic	176
VII.4. Obținerea unor structuri biohibride de tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)	176
VII.4.1. Sinteza copolimerului poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan) (P(ItAU)).....	176
VII.4.2. Sinteza matricei polimerice de tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan) (HA_P(ItAU))	177
VII.4.3. Obținerea compușilor bioactivi – încărcarea gelurilor HA_P(ItAU) cu indometacin.....	178
VII.5. Metode de caracterizare.....	178
Capitolul VIII. Concluzii generale	190
Perspective	193
Diseminare rezultate	194
Referințe bibliografice	202

REPERE CONCEPTUALE ALE TEZEI DE DOCTORAT

Actualitatea și importanța domeniului abordat

Nanotehnologia reprezintă o abordare științifică inovatoare care implică proiectarea, dezvoltarea și utilizarea unor sisteme și arhitecturi în a căror compoziție se află cel puțin un component la scară nanometrică. Această direcție de cercetare a revoluționat domeniul medical având deja un rol vital în manipularea procesele moleculare, genetice și celulare cu aplicații în terapia anti-cancer, tulburări cardiace și neurovegetative, medicina regenerativă cât și în asigurarea unor investigații de finețe. Miniaturizarea materialelor și a dispozitivelor medicale poate asigura o abordare precisă, sigură și controlabilă pentru creșterea calității vieții.

Domeniul abordat în cadrul acestei teze de doctorat are în vedere dezvoltarea cercetărilor în domeniul compozitelor și nanocompozitelor obținute prin combinarea unor structuri magnetice cu materiale polimerice.

Interesul pentru studiul sistemelor multicomponente cu relevanță biologică și proprietăți magnetice speciale este justificat de numeroasele aplicații raportate în domeniul medical și farmaceutic. Tendințele actuale au condus la intensificarea cercetărilor în vederea creșterii biocompatibilității și hemocompatibilității materialelor care urmează să intre în contact direct cu țesuturile biologice, ameliorarea calității implanturilor și îmbunătățirea dispozitivelor de analiză a organismului și conceperea și perfecționarea unor sisteme performante care să transporte diferite substanțe bioactive la organul-țintă. Realizarea unei game variate de compozite hibride prin abordări diferite, este de certă actualitate în domeniul nanoștiinței, esențială fiind sinteza controlată a matricelor polimerice/structurilor anorganice precum și identificarea și modularea interacțiunilor care apar între particulele magnetice dar și la nivelul structurii anorganice – matrice suport.

*Pornind de la aceste considerente, **obiectivul general al tezei de doctorat** a fost proiectarea, obținerea și caracterizarea a **trei tipuri de matrice pe bază de polimeri sintetici și/sau naturali** preparate prin diverse metode moderne și integrarea acestor platforme polimerice în designul conceptual al unor sisteme cu proprietăți magnetice, direcționate spre aplicații biomedicale: (i) reglarea mecanismelor de oxido-reducere de la nivelul țesuturilor vasculare, (ii) îmbunătățirea biocompatibilității și a funcționalității unor materiale magnetice care urmează să intre în contact direct cu țesuturile biologice și/sau (iii) eliberarea controlată a unor agenți terapeutici.*

Tema dezvoltată în teză prezintă atât interes practic – elaborarea și caracterizarea unor noi biomateriale, cât și un interes științific – înțelegerea unor procese și fenomene fizice noi induse de structurarea la scară nanometrică, interacțiuni specifice inter- și intramoleculare sau efecte induse de câmpuri magnetice externe. Structurile polimerice propuse sunt abordate în premieră, neexistând

referințe de literatură în legătură cu sistemele alese. Pentru determinarea corelației structură-proprietăți și ajustarea caracteristicilor finale au fost utilizate metode de caracterizare complexe, performante. Cercetările experimentale au condus la realizarea unei game variate de materiale pentru diverse scopuri științifice și aplicații medicale.

Structurarea tezei

Teza de doctorat intitulată „**Composite și nanocompozite magnetice cu matrice constituite din polimeri sintetici și polimeri naturali**” este structurată în două părți distincte și conține opt capitole:

Partea I – Capitolele I-III, reprezintă un studiu de literatură privind stadiului actual al cercetărilor asupra compozitelor și nanocompozitelor magnetice cu matrice polimerică, aplicate în domeniul biomedical:

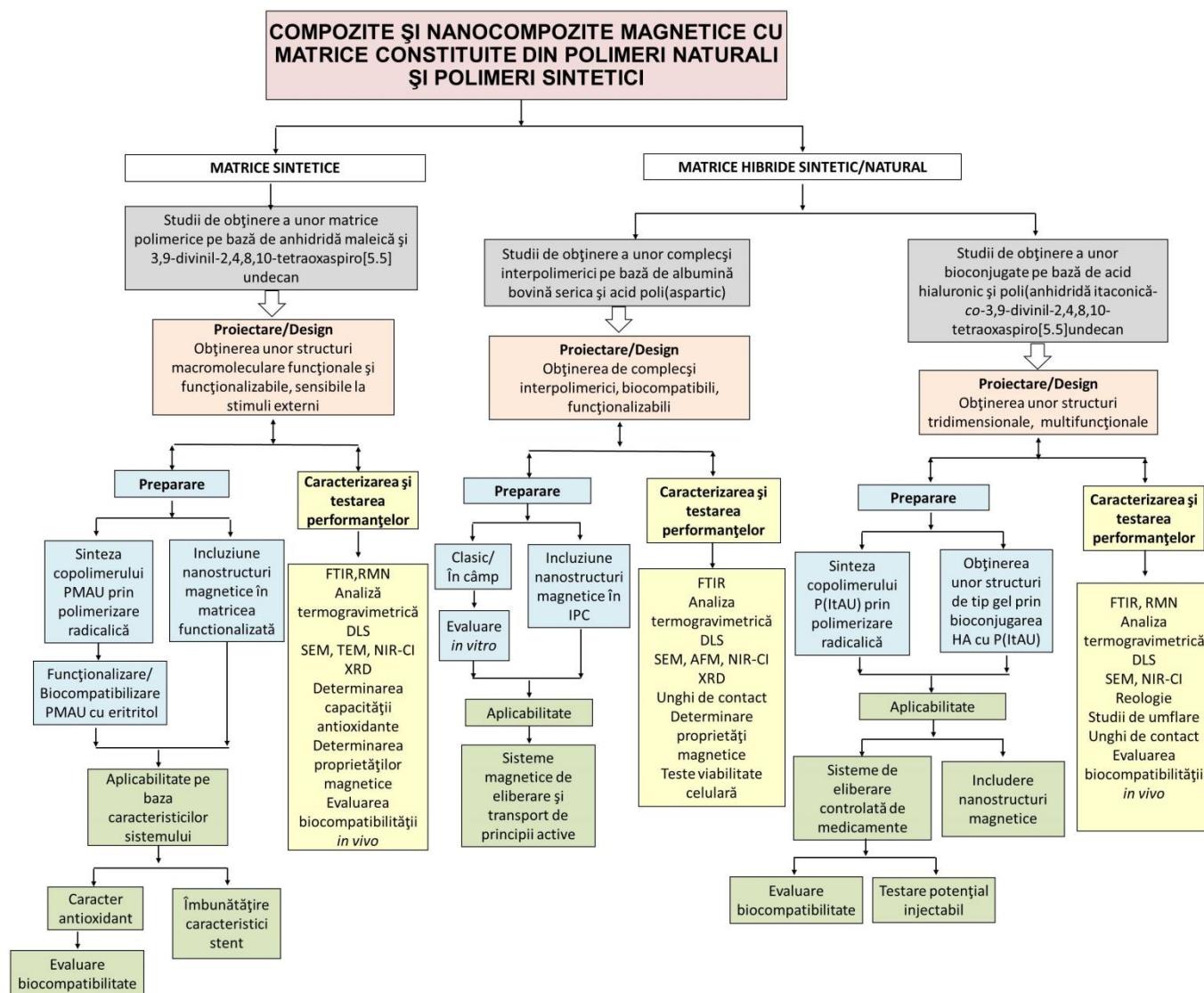
- **Capitolul I** are un caracter introductiv, este dedicat definirii, clasificării și determinării caracteristicilor fundamentale ale nanoparticulelor magnetice, importanța și avantajele induse de utilizarea unor matrice polimerice pe bază de polimeri sintetici, naturali sau sensibili la stimuli externi, precum și relațiile de interdependență structură-proprietăți care se stabilesc la nivelul fazelor organic/anorganic.
- **Capitolul II** prezintă strategiile actuale privind conceperea și optimizarea structurală a compozitelor și nanocompozitelor magnetice, datele de literatură recente menționând existența a două procedee principale de obținere, *ex situ* și *in situ*. S-a urmărit și relatarea pe scurt a principalelor tehnici de caracterizare complexă (structurală, morfologică și fizico-chimică) a acestor tipuri de materiale.
- În **Capitolul III** sunt sumarizate principalele aplicații în domeniul biomedical ale compozitelor și nanocompozitelor magnetice cu matrice polimerică.

Partea a II-a – este structurată în cinci capitole (Capitolele IV-VIII) și cuprinde contribuțiile proprii privind sinteza și caracterizarea unor noi composite magnetice pe bază de polimeri sintetici și naturali.

- În **Capitolul IV** sunt descrise obținerea și caracterizarea unor composite hibride cu proprietăți antioxidante pe bază de anhidridă maleică și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan – ca matrice polimerică și nanoparticule magnetice pre-sintetizate – ca fază dispersată. Materialele composite au fost preparate în trei etape distincte: în prima fază s-a sintetizat copolimerul poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan) prin copolimerizare radicalică, urmată de modificarea chimică a copolimerului prin reacții de deschidere de ciclu anhidridic cu compuși ce posedă funcțiuni hidroxilice de tipul polioliilor (*meso*-eritritol) și prepararea *in situ* a compozitului magnetic hibrid în timpul procesului de funcționalizare. Sistemele obținute au fost testate în vederea

stabilirii potențialului lor aplicativ în domeniul biomedical, respectiv utilizarea compozitelor magnetice ca material de acoperire în scopul îmbunătățirii caracteristicilor unor stenturi cardiovasculare.

- **Capitolul V** descrie condițiile de obținere a unor complecși interpolimerici în soluții apoase pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic) și utilizarea acestora în proiectarea de compozite magnetice utilizând un câmp magnetic de înaltă frecvență prin integrarea unor particule de magnetită pre-sintetizate. Procesul de auto-organizare dintre polimerul sintetic și proteină a fost studiat și sub influența unui câmp magnetic, în scopul evidențierii efectelor de ordonare-orientare induse de expunerea la forțe magnetice externe. Combinarea polimerilor naturali și sintetici biodegradabili asigură biocompatibilitate și funcționalitate materialelor magnetice care urmează să intre în contact direct cu țesuturile biologice.
- **Capitolul VI** este orientat spre studiul unor matrice polimerice de tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan) și a potențialului acestora de a fi utilizate ca sisteme de eliberare controlată a unor agenți terapeutici. Copolimerul poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan) a fost preparat prin copolimerizare radicalică. Matricea polimerică de tip gel a fost obținută printr-o reacție de modificare a biopolimerului, ce a presupus implicarea grupelor funcționale hidroxil ale moleculei compusului natural și ciclul anhidridei itaconice din catena copolimerului sintetic. S-au efectuat studii privind interacțiunile specifice dintre componenți, permițând selectarea condițiilor optime de formare a unor formulări potențial injectabile. Datorită posibilităților de control a caracteristicilor gelurilor prin varierea condițiilor de sinteză, precum și a multiplelor avantaje oferite de componentele utilizate, se va avea în vedere obținerea unor matrice hibride cu componente organice/anorganice, prin includerea în formularea selectată a unor particule de magnetită.
- **Capitolul VII** prezintă detaliat materialele și reactivii ce au fost utilizați în obținerea compozitelor magnetice precum și procedee de preparare și metode de caracterizare ale acestora.
- **Capitolul VIII** prezintă concluziile generale cu privire la cele mai importante rezultate experimentale obținute și a direcțiilor viitoare de cercetare dar și a bibliografiei consultate în elaborarea studiului științific.



Teza de doctorat se extinde pe 226 pagini împărțite în opt capitole care includ 31 tabele, 109 figuri, 14 ecuații și 265 indicații bibliografice. Rezultatele originale prezentate în teza de doctorat au făcut obiectul a 2 brevete de invenție și 12 articole dintre care 9 în reviste cotate ISI, 2 publicate în volume ale conferințelor și un articol trimis spre evaluare și acceptat la publicare după redactarea tezei în International Journal of Biological Macromolecules 119 (2018) 974–981. Rezumatul tezei prezintă aspecte semnificative abordate în cadrul tezei de doctorat, menținându-se numerotarea tabelor și a figurilor din materialul tezei.

Capitolul IV. Compozite magnetice pe bază de copolimeri poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)

Sinteza și caracterizare unor compozite magnetice cu matrice polimerică pe bază de **anhidridă maleică (MA)** și **3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan (U)** cu **incluziuni de particule magnetice**, a condus la obținerea unor materiale cu caracteristici fizico-chimice și biologice superioare. Potențiala destinație a acestor compozite magnetice o constituie obținerea unor **sisteme magnetice cu proprietăți antioxidante** ce au rol în reglarea mecanismelor de oxido-reducere de la nivelul țesuturilor vasculare.

Matricea polimerică a fost sintetizată prin copolimerizarea radicalică a MA cu U (rezultând copolimeri alternați, notați cu **PMAU**) urmată de modificarea chimică a compușilor macromoleculari prin reacții de deschidere de ciclu anhidridic cu compuși ce posedă funcțiuni hidroxilice (–OH) de tipul polioliilor (**meso-eritritol (E)**), compus ce are proprietăți antioxidante). S-au preparat trei derivați, rezultați din varierea raportului masic dintre partenerii polimerici, PMAU_E 1/1, PMAU_E 1/3 și PMAU_E 1/5. Matricea polimerică a fost caracterizată prin spectroscopie FT-IR, RMN și analiză termogravimetrică. Ulterior, s-a determinat caracterul dual senzitiv la temperatură și pH prin tehnica DLS, precum și capacitatea antioxidantă prin metoda DPPH. Structura chimică idealizată a matricei polimerice este reprezentată în Figura IV.2.

Poli(anhidrida maleica-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro (5,5) undecan)

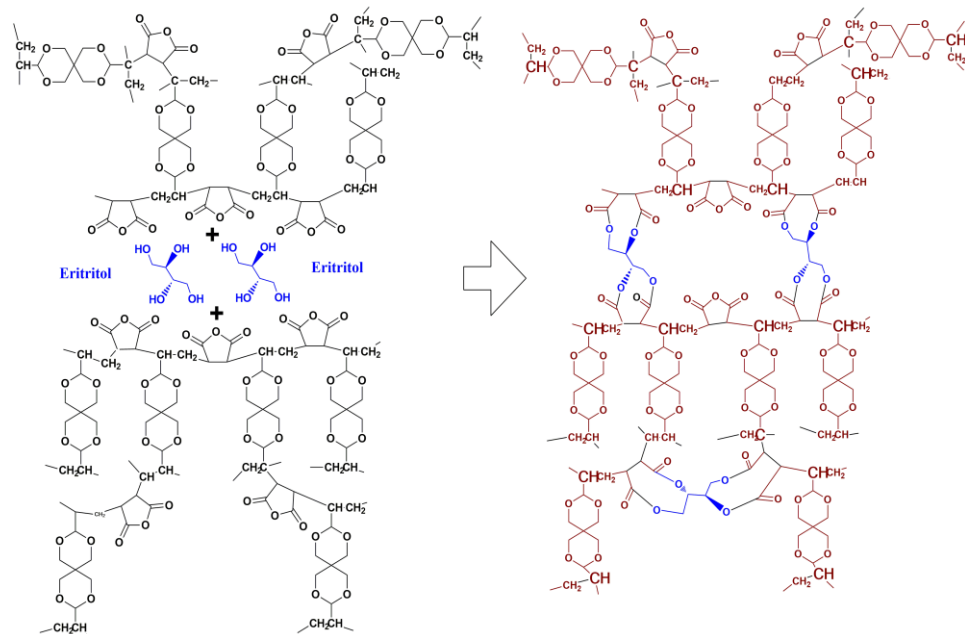


Figura IV.2.

Structura chimică a copolimerului PMAU modificat cu *meso*-eritritol (PMAU_E).

Evaluarea capacității antioxidante s-a realizat prin intermediul metodei de captare a radicalilor liberi din soluție. Potențialul de inhibiție a fost semnificativ mai mare în cazul derivaților ce conțin o cantitate mai ridicată de E în structură (pentru PMAU_E 1/5 s-au atins valori relativ similare ($28 \pm 1,85\%$) cu cele obținute pentru eritritolului liber ($29 \pm 1,19\%$) la o concentrație de 0,1 mg/ml).

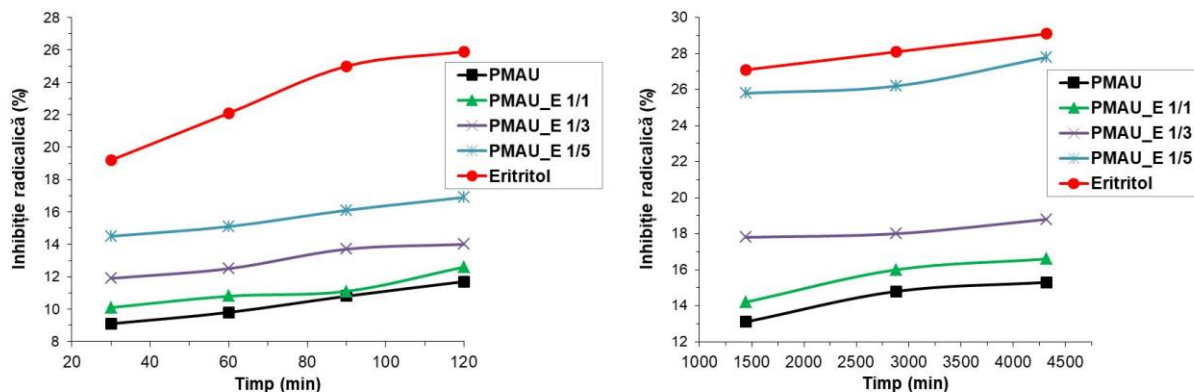


Figura IV.13. Procentul de inhibiție al radicalului DPPH sub acțiunea copolimerului PMAU și a derivaților PMAU_E.

Testarea *in vivo* a biocompatibilității s-a bazat pe determinarea dozei letale medii LD₅₀ la șoareci în urma administrării orale a copolimerului PMAU și derivatului PMAU_E 1/5, materialele investigate încadrându-se în grupul substanțelor cu o toxicitate moderată. Examenul histopatologic al eșantioanelor din fragmente prelevate de la nivel hepatic a evidențiat o morfologie normală la toate animalele testate.

Compozitul magnetic (**CM**) a fost sintetizat *in situ* prin încapsularea particulelor de magnetită în matricea polimerică **PMAU/E 1/3**. Structura schematică a CM este reprezentată în Figura IV.15.

Poli (anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5] undecan)

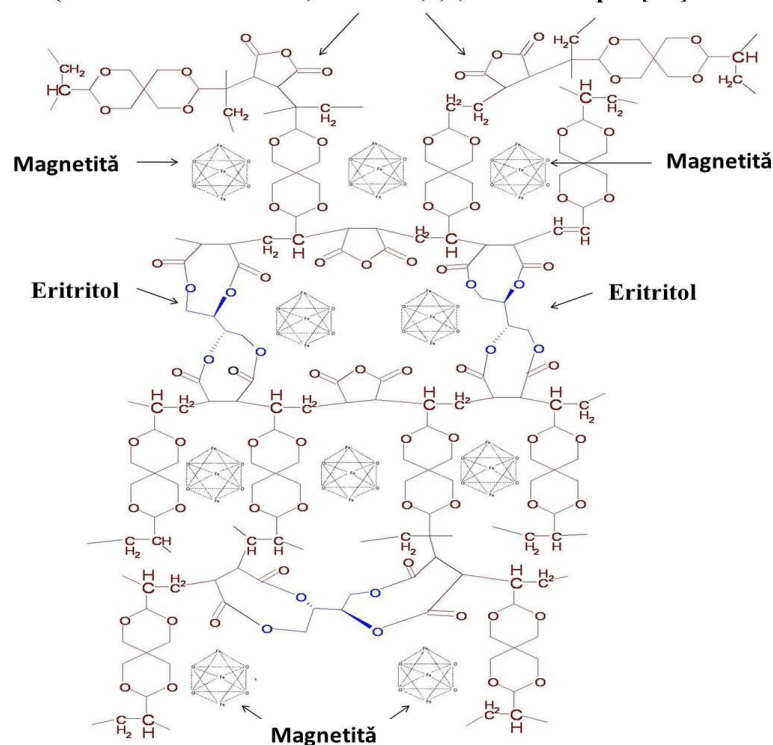


Figura IV.15. Ilustrarea schematică a structurii compozitului magnetic sintetizat; matrice polimerică PMAU modificată cu eritritol și particule magnetice încapsulate.

Pentru prepararea compozitelor magnetice s-a utilizat magnetită în concentrație de 5% față de masa reactanților organici, fie sub formă de pulberi (magnetită D - **CM_D**), fie ca dispersie apoasă în concentrație de 3,9% (magnetită A - **CM_A**).

Compozitele magnetice prezintă o dimensiune medie a particulelor cuprinsă între cea a copolimerului și cea a magnetitei atestând formarea unei structuri coajă/miez cu încapsularea magnetitei de către matricea polimerică, precum și o compatibilitate ridicată între structurile implicate (Tabel IV.4). Valoarea potențialului zeta comparativ cu cea a materialului magnetic confirmă o stabilitate coloidală ridicată în apă.

Tabel IV.4. Caracteristicile DLS ale compușilor studiați.

Probă	Diametrul hidrodinamic (nm)	Potențial Zeta (mV)	Conductivitate (mS/cm)
CM_A	242	-35,0	0,0297
CM_D	297	-34,3	0,0243
PMAU_E 1/3	418	-39,2	0,0464
Magnetită A	140	-18,8	0,0190
Magnetită D	220	-21,8	0,0237

Studiile de microscopie electronică de baleiaj atestă obținerea unor compozite magnetice de tip miez-coajă, cu o arhitectură cvasisferică, bine delimitate, dispersate uniform și cu o tendință scăzută de agregare (Figura IV.20). Rezultatele obținute din analiza proprietăților magnetice dovedesc faptul că materialele compozite obținute au un *comportament superparamagnetic*. Valorile magnetizării de saturație pentru materialele analizate sunt 2,1593 emu/g pentru CM_D și 3,0841 emu/g pentru CM_A.

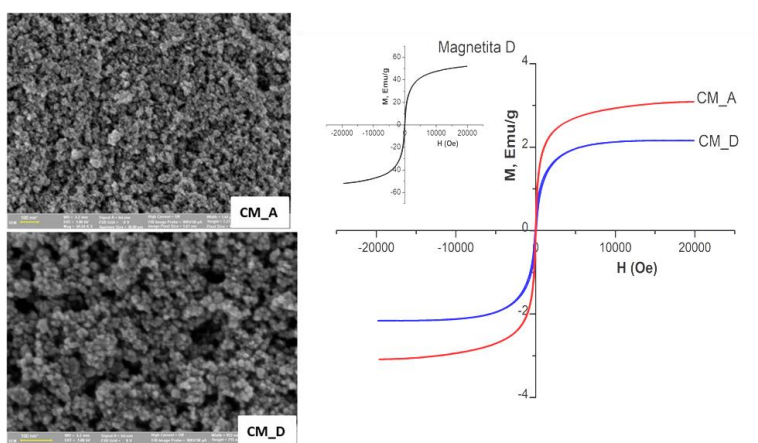


Figura IV.20. Microscopia SEM pentru CM_A și CM_D;

Figura IV.23. Curbele de magnetizare obținute pentru compozitele magnetice CM_A, CM_D și magnetita de tip D.

Testarea *in vivo* a biocompatibilității compozitelor magnetice s-a bazat pe determinarea profilului hematologic, biochimic și imunitar al animalelor cărora li s-a administrat oral materialele

magnetice, nefiind puse în evidență modificări semnificative, comparativ cu animalele care au primit ser fiziologic.

În etapa finală a acestui studiu s-a urmărit realizarea unui montaj experimental de depunere a compozitelor magnetice în câmp magnetic de înaltă frecvență pe suprafața unor dispozitive medicale de tip stent. Studiul vizează posibilitatea reglării mecanismelor de oxido-reducere de la nivelul țesuturilor cardiovasculare, ca urmare a potențialului antioxidant exercitat de către matricea polimerică și prelungirea timpului de funcționare a implanturilor de stent. S-a demonstrat faptul că procesul de acoperire necesită parametri specifici pentru o depunere eficientă, proprietățile fizice ale solventului influențând gradul de acoperire al platformei metalice (s-a obținut un randament de depunere maxim de ~67%).

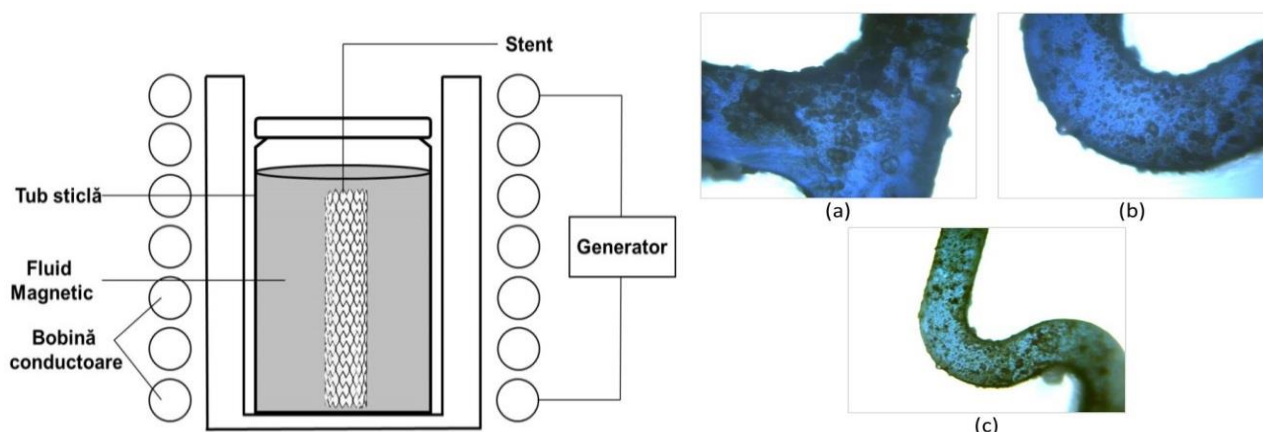


Figura IV.28. Configurația experimentală utilizată la acoperirea stentului metalic și imagini ale stenturilor după depunerea compozitului magnetic dispersat în **(a)** dimetilsulfoxid, **(b)** dimetilformamidă și **(c)** apă cu surfactant.

Capitolul V. Complecși interpolimerici pe bază de albumină bovină serică (BSA) și acid poli(aspartic) (PAS) cu aplicații în proiectarea unor compozite magnetice

În contextul subiectului abordat s-au stabilit următoarele obiective: (i) prepararea și caracterizarea de complecși interpolimerici (IPC) pe bază de PAS și BSA; (ii) investigarea efectului unui câmp magnetic extern asupra procesului de auto-asamblare; (iii) prepararea de compozite magnetice utilizând un câmp magnetic de înaltă frecvență și complexul PAS/BSA ca matrice polimerică.

S-au testat un număr de șase rapoarte masice între structurile polimerice investigate (PAS/BSA) pentru a selecta configurația intermacromoleculară optimă. Complecșii interpolimerici au fost preparați prin adăugarea unei soluții apoase de PAS, de concentrație 1g/dL, peste o soluție apoasă de concentrație 1g/dL BSA astfel încât să se obțină soluții finale în rapoarte masice de: 0/100; 15:85; 25:75; 50:50; 75:25 și 100/0. pH-ul soluțiilor a fost menținut la valoarea de 7,4 (pH fiziologic). Observațiile deduse din coroborarea rezultatelor experimentale (DLS, FT-IR, analiză

termogravimetrică, SEM, AFM, NIR-CI) au evidențiat apariția unui IPC omogen la un raport **PAS/BSA=25/75** (Figura V.18).

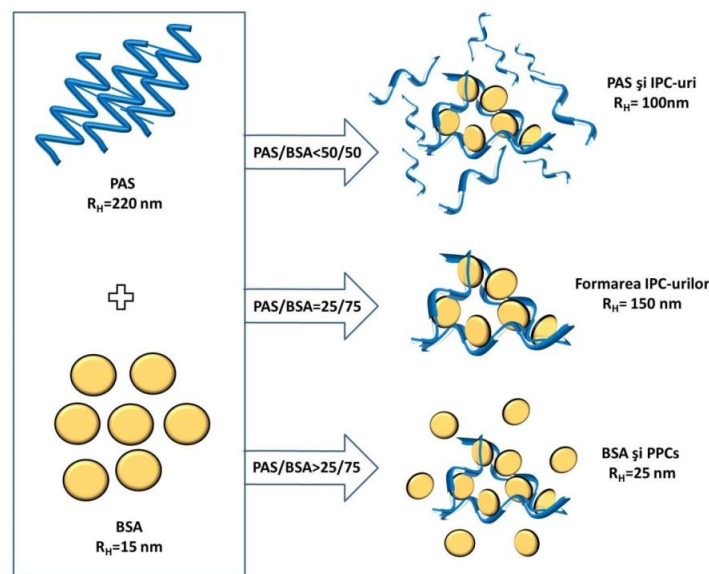


Figura V.18. Formarea IPC prin auto-asamblarea PAS și BSA ca o funcție de compoziția sistemului.

Pentru obținerea de materiale hibride nanostructurate prin asamblare indusă de câmpuri magnetice s-a optat pentru utilizarea complexului **PAS/BSA=25/75** ca matrice polimerică și a unor particule de magnetită pre-sintetizate ca fază anorganică (sub formă de dispersie apoasă stabilizată – magnetită A sau pulbere – magnetită D). Rolul matricei polimerice PAS/BSA este de a crește stabilitatea și biocompatibilitatea structurilor magnetice în mediile biologice și de a le conferi acestora un grad scăzut de toxicitate la nivel celular. Compozitele magnetice au fost obținute în urma amestecării soluțiilor de PAS și BSA (soluțiile apoase cu o concentrație de 25%) într-un raport masic PAS/BSA=25/75 și a structurilor magnetice (magnetită A și magnetită D), urmat de menținerea sistemului într-un câmp magnetic de înaltă frecvență (timp de 60 minute). Conținutul în magnetită a fost de 5% față de masa reactanților organici. S-au obținut două compozite notate: **PAS/BSA/magnetită D** și **PAS/BSA/magnetită A**.

Evoluția distribuției dimensionale a evidențiat o dimensiune medie pentru compozitele BSA/PAS/magnetită D de 220 nm și BSA/PAS/magnetită A de 580 nm. Între componenta anorganică și cea organică apar interacțiuni puternice, fapt demonstrat de valoarea potențialului zeta, comparativ cu magnetita neacoperită, atestând faptul că matricea polimerică determină o creștere a stabilității coloidale.

Analiza proprietăților magnetice confirmă faptul că materialele preparate prezintă un comportament superparamagnetic și valori ale magnetizării de saturație de 3,5069 emu/g pentru PAS/BSA/magnetită D și 4,6202 emu/g pentru PAS/BSA/magnetită A.

Tabelul V.4. Caracteristici DLS ale compuşilor studiaţi.

Proba	Raza hidrodinamică (nm)	Potenţialul zeta (mV)	Conductivitatea (mS/cm)
PAS/BSA=25/75	125	34	1,45
PAS/BSA/magnetită D	220	−44	0,8
PAS/BSA/magnetită A	580	−40	1
Magnetită D	220	−21,8	0,0237
Magnetită A	140	−18,8	0,0190

Capitolul VI. Structuri biohibride de tip gel pe bază de acid hialuronic şi poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)

Realizarea unor sisteme de tip gel pe bază de polimeri sintetici şi naturali, cu aplicaţii în domeniul biomedical a presupus sinteza unui copolimer sintetic prin copolimerizarea radicalică a **anhidridei itaconice (ItA)** cu **3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan (U)**, **P(ItAU)**. Compusul macromolecular prezintă o reactivitate mare determinată de inelul anhidridic şi poate participa la numeroase reacţii chimice efectuate în condiţii blânde. Aceste reacţii prezintă interes deoarece concomitent cu deschiderea ciclului anhidridic se generează şi o grupare carboxilică care determină hidrosolubilitatea sau hidrofilia materialelor finale. Au fost sintetizate şi testate cu succes patru variante de copolimeri ce diferă prin raportul molar dintre comonomeri: $P(ItAU)_{1:0.5}$, $P(ItAU)_{1:1}$, $P(ItAU)_{1:1.5}$ şi $P(ItAU)_{1:2}$. Copolimerii au fost caracterizaţi prin spectroscopie FT-IR, RMN şi analiză termică. S-au determinat masa moleculară, al doilea coeficient virial, precum şi caracterul termosensitiv prin tehnica difuziei luminii emisă de un laser.

Matricea polimerică de tip gel a fost preparată printr-o reacţie de modificare a **acidului hialuronic (HA)** cu **P(ItAU)**, ce a presupus implicarea grupelor funcţionale hidroxil ale moleculei compusului natural şi ciclul anhidridei itaconice (Figura VI.7). S-au preparat patru variante de geluri, ce diferă prin compoziţia polimerului sintetic (rapoarte molare diferite între monomerii ItA/U; 1:0.5; 1:1; 1:1.5; 1:2). Un raportul masic de 1:2 între copolimer şi biopolimer s-a menţinut constant pentru toate cele patru sisteme. Reacţia dintre HA şi copolimerul **P(ItAU)** decurge cu o viteză mare, fără utilizarea unor catalizatori nocivi sau posibili reticulanţi. Procesul se desfăşoară în condiţii blânde, practic instantaneu la temperatura camerei.

Imaginile SEM ale gelurilor liofilizate au evidenţiat o structură poroasă care are ca avantaj o capacitate mare de retenţie a fluidelor. Dimensiunile porilor au depins în principal de cantitatea de U utilizată la prepararea gelurilor. Modificările observate în aspectele morfologice s-au concretizat şi în variaţii ale gradului de umflare.

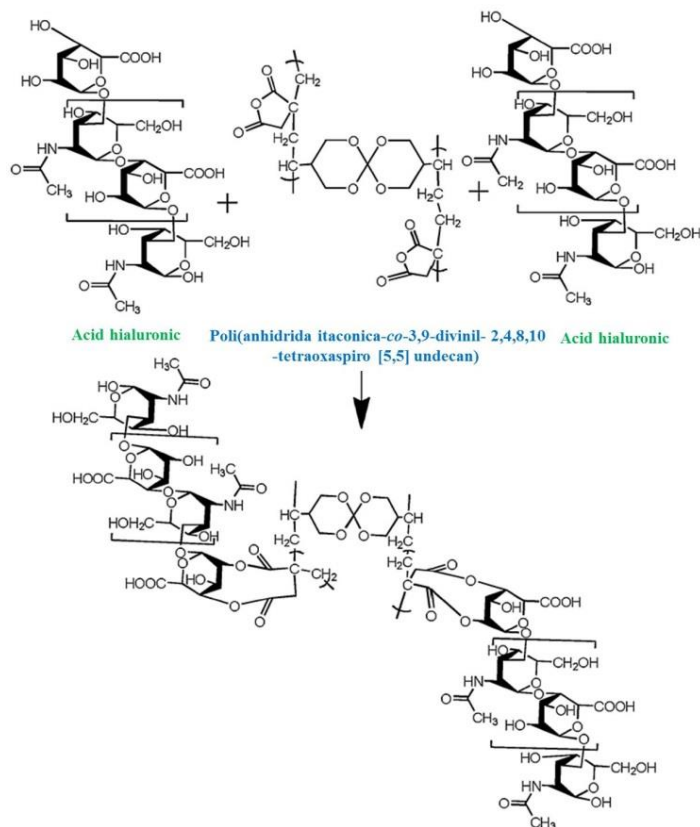


Figura VI.7. Structura chimică a gelului pe bază de HA și P(ItAU).

Diagrame reologice funcție de frecvență indică formarea unor rețele bine structurate, în care modulii sunt independenți de frecvența unghiulară, $G' > G''$ și $\tan \delta > 1$. Legăturile chimice și fizice din rețeaua gelului asigură o integritate și o rezistență structurală crescută.

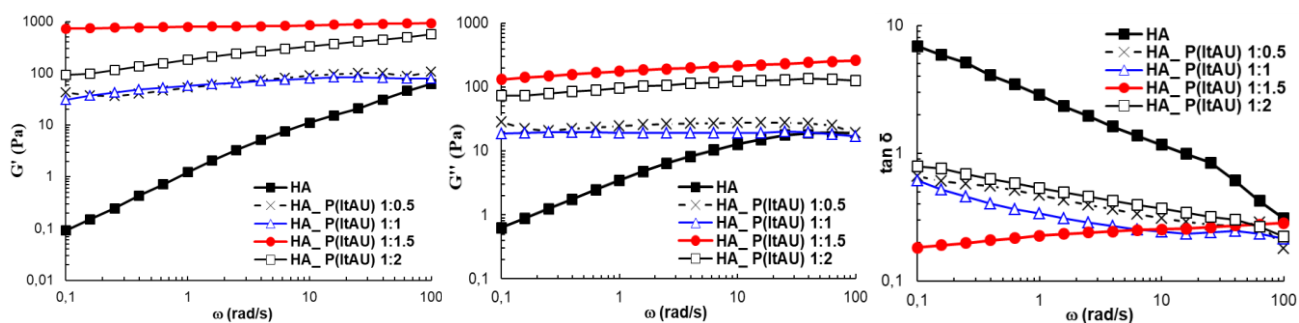
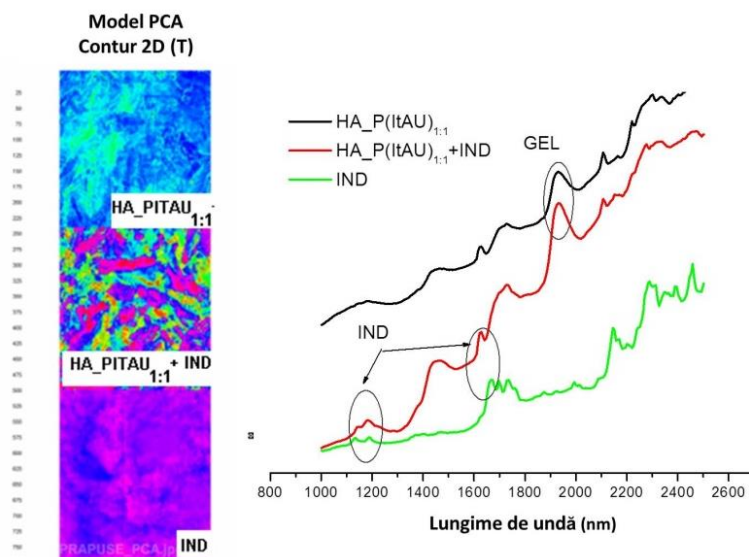


Figura VI.13. Modulul de elasticitate, modulul viscos și $\tan \delta$ în raport cu frecvența unghiulară și viscozitatea în funcție de viteza de forfecare pentru gelurile HA_P(ItAU).

În vederea evaluării capacității de încorporare de principii active a gelurilor pe bază de HA, s-a utilizat ca medicament model – **indometacin (IND)**. Experimental, încărcarea cu IND s-a realizat prin solubilizarea acestuia în 1-4 dioxan și imersarea gelului HA_P(ItAU) în soluția obținută, la temperatura camerei, într-un raport masic medicament/gel de 1:3. Gelurile au o capacitate mare de umflare, facilitând astfel difuzia și înglobarea uniformă a medicamentului în interiorul suportului polimeric, fapt demonstrat de studiile de imagistică chimică în infraroșu apropiat (Figura VI.7).



Testele de biocompatibilitate *in vivo* au fost realizate pe șoareci masculi de tip White Swiss. Studiile au arătat faptul că gelurile sunt biocompatibile, valorile obținute pentru diferiți parametri biologici încadrându-se în limite normale, neexistând diferențe semnificative față de lotul de control.

Luând în considerare datele de literatură privind avantajele materialelor de tip compozit hidrogel-nanoparticule magnetice în aplicații ce privesc ingineria țesuturilor moi, cât și posibilitatea de control a caracteristicilor gelurilor HA_P(ItAU) din condițiile de sinteză, ca perspective se propune obținere unor matrice hibride cu componente organice/anorganice, prin includerea în formularea selectată a unor particule de magnetită.

CONCLUZII GENERALE

Teza de doctorat intitulată „**Compozite și nanocompozite magnetice cu matrice constituite din polimeri naturali și polimeri sintetici**” a fost axată pe trei direcții majore de cercetare:

(i) obținerea unor compozite magnetice capabile de reglarea mecanismelor de oxido-reducere de la nivelul țesuturilor vasculare - compozite magnetice pe bază de copolimeri poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan);

(ii) îmbunătățirea biocompatibilității și a funcționalității unor materiale magnetice care urmează să intre în contact direct cu țesuturile biologice - compozite magnetice pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic);

(iii) optimizarea și dezvoltarea unor matrice de tip gel pe bază de polimeri sintetici și naturali cu aplicabilitate în eliberarea controlată de medicamente - structuri biohibride de tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan).

Studii complexe au identificat o serie de parametri definitorii pentru proiectarea sistemelor propuse și au permis schematizarea următoarelor concluzii generale:

Stadiul actual al dezvoltării în domeniul compozitelor și nanocompozitelor magnetice cu matrice polimerică

- Compozitele și nanocompozitele sunt definite ca un ansamblu format dintr-o structură spațială constituită din două elemente fundamentale: *matricea* și *faza dispersată*. Cele două elemente structurale au, de regulă, proprietăți diametral opuse, iar prin combinarea lor se obține o asociație de caracteristici noi.
- Nanoparticulele magnetice sunt materiale anorganice alcătuite din substanțe cu un caracter magnetic foarte pronunțat. O categorie de materiale cu largă aplicabilitate ca fază dispersată în sisteme compozite, datorită proprietăților magnetice excelente și a toxicității reduse, este reprezentată de particulele cu structură de oxizi de fier, precum magnetita Fe_3O_4 .
- Dezvoltarea științei polimerilor și a metodelor de caracterizare ale acestora a dus la utilizarea atât a polimerilor sintetici cât și a celor naturali pentru obținerea de materiale hibride cu caracteristici magnetice. Asocierea dintre nanoparticule magnetice și polimeri aduce o serie de avantaje precum: matricea polimerică poate acționa ca stabilizator, împiedicând apariția fenomenului de agregare, iar prezența grupărilor funcționale furnizate de către polimer permite conjugarea cu agenți bioactivi. De asemenea, se previne interacțiunea directă a compusului magnetic cu sistemul biologic, ceea ce reduce toxicitatea și crește bio/hemocompatibilitatea.

- Funcționalitatea magnetică poate fi exploatată în domeniul biomedical atât în aplicații *in vivo* cât și *in vitro*. Printre cele mai importante direcții de cercetare se remarcă: eliberarea controlată de medicamente, agenți de contrast RMN, agenți hipertermici, transfecție, bio-separare și izolare sau sortare de enzime.

Compozite magnetice pe bază de copolimeri poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)

- Copolimerul poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan), obținut prin tehnici de copolimerizare radicalică, îmbină proprietăți de biocompatibilitate și sensibilitate la stimuli externi (temperatură și pH) și poate fi utilizat ca atare sau modificat ca partener în sisteme complexe cu caracteristici destinate unor aplicații biomedicale.
- Folosind structuri metalice pre-definite s-a proiectat și preparat un nou compozit hibrid *in situ* prin încapsularea unor particule de magnetită într-un raport de 5% față de masa reactanților organici în timpul sintezei derivaților de poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan) prin funcționalizarea acestora cu eritritol, un poliol cu proprietăți antioxidante.
- Analiza structurală FT-IR, XRD și termică atestă capacitatea de încapsulare a structurilor magnetice de către matricea polimerică, iar investigațiile SEM și TEM confirmă obținerea unor arhitecturi cvasisferice, uniforme și cu o distribuție îngustă a mărimii particulelor. Tehnica DLS a evidențiat dimensiuni ale compozitului în dispersie apoasă cuprinse între 295 nm și 342 nm, în funcție de tipul de magnetită utilizată în sinteză. Compozitele prezintă magnetizare de saturație adecvată și un comportament superparamagnetic specifice utilizării în aplicații medicale.
- Pentru obținerea unor materiale cu proprietăți antioxidante și aplicabilitate în patologia cardiovasculară, compozitul a fost biofuncționalizat cu succes prin cuplarea acestuia cu catalază, prin intermediul unei carbodiimide solubile în apă.
- În baza unor protocoale dezvoltate în cadrul prezentei teze de doctorat s-a demonstrat posibilitatea de realizare a unor depuneri nano-structurate pe suprafața unor stenturi metalice cu scopul de a crea o platformă de eliberare de principii active. Strategia are la bază capacitatea particulelor magnetice dispersate într-un mediu adecvat de a genera căldură atunci când sunt plasate în câmp magnetic de înaltă frecvență (prin fenomenul de relaxare Neel sau pierderi de histerezis magnetic) combinată cu neuniformitatea suprafeței stentului metalic. S-a demonstrat faptul că proprietățile fizice ale solventului influențează randamentul de depunere, un efect important avându-l densitatea și viscozitatea mediului de dispersie. S-a obținut un randament de depunere maxim de ~67% și o susceptibilitate magnetică de $0,668 \text{ e}^{-4} \text{ M}$.

Complecși interpolimerici pe bază de albumină bovină serică și acid poli(aspartic) cu aplicații în proiectarea unor compozite magnetice

- O altă direcție investigată în cadrul tezei de doctorat a fost obținerea de complecși interpolimerici pe bază de proteine și polipeptide sintetice, variind concentrația partenerilor de sinteză. Studiile realizate au condus la concluzia că pentru raportul masic PAS/BSA=25/75 apar cele mai multe interacțiuni intermoleculare între cei doi parteneri polimerici (la un pH=7,4). Studiul fenomenelor de auto-asamblare în câmpuri magnetice statice a evidențiat faptul că forțele magnetice externe pot influența comportamentul compușilor studiați în soluții apoase prin efecte de orientare-ordonare. Viabilitatea celulelor MCF-7 nu este afectată de incubarea cu complecșii interpolimerici PAS/BSA, obținându-se valori de peste 93% în raport cu proba de control. De asemenea, o valoare de 102,7% la o concentrație de 0,05% a extractului polimeric echivalează cu inducerea proliferării.
- Complexul PAS/BSA îmbină proprietăți de biocompatibilitate și prezintă capacitatea de a furniza grupări funcționale ce pot fi utile pentru legarea ulterioară a unor biomolecule. Aceste caracteristici indică potențialul acestui sistem polimeric de a fi utilizat ca material de acoperire al unor particule magnetice. În acest sens, s-au realizat compozite magnetice cu un conținut de 5% material magnetic pre-sintetizat, printr-o strategie de asamblarea indusă de un câmp magnetic de înaltă frecvență. Au rezultat structuri cu un comportament superparamagnetic și dimensiunii medii cuprinse în intervalul 220-580 nm.

Structuri biohibride de tip gel pe bază de acid hialuronic și poli(anhidridă itaconică-co-3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan)

- Prin aplicarea unei tehnici de copolimerizare radicalică a monomerilor anhidridă itaconică și 3,9-divinil-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan, urmată de modificarea chimică prin grefare cu acid hialuronic în condiții blânde (la temperatura camerei și fără introducerea reticulanților chimici) s-au obținut matrice polimerice tip gel. Reacția de grefare a fost pusă în evidență prin tehnici spectroscopice, iar testele reologice au demonstrat un comportament tipic de gel pentru formulările studiate.
- Datorită funcționalității ridicate, gelurile pot fi încărcate cu diverși agenți terapeutici, acest lucru fiind pus în evidență prin studii privind capacitatea de încorporare și eliberare controlată a indometacinului în condiții fiziologice simulate. Studiul de biocompatibilitate *in vivo* a arătat faptul că gelurile sunt biocompatibile, valorile obținute pentru diferiți parametri biologici încadrându-se în limite normale, neexistând diferențe semnificative față de lotul de control.
- Aceste constatări au oferit perspective în dezvoltarea de sisteme potențial injectabile. S-a studiat astfel influența concentrației de polimer sintetic asupra proprietăților gelurilor sintetizate, concluzionându-se faptul că cea mai adecvată cantitate de copolimer P(ItAU) pentru obținerea unor geluri potențial injectabile este de 10% într-un raport molar între comonomerii constituenți

ITA:U/1:1.5. Materialul are un comportament pseudo-plastic, este tixotrop și prezintă o recuperare elastică rapidă a rețelei (~200 s), caracteristici esențiale pentru aplicațiile propuse în acest studiu – restaurarea sau vindecarea unor țesuturi moi.

Rezultatele originale prezentate în teză au fost publicate sub formă de articole științifice în reviste internaționale și naționale, după cum urmează:

• **Articole publicate în reviste cotate ISI raportate la teza de doctorat:**

1. **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Maria Butnaru, Investigation of the magnetic field effect upon interpolymetric complexes formation based on bovine serum albumin and poly(aspartic acid), International Journal of Biological Macromolecules, 119, 974-981, 2018 (FI=3,909).
2. **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Mariana Bercea, Aurica P. Chiriac, Alina G. Rusu, Daniela Rusu, Hyaluronic acid gels with tunable properties by conjugating with a synthetic copolymer, Biochemical Engineering Journal, 125, 135-143, 2017 (FI=3,226).
3. **Alina Diaconu**, Aurica P. Chiriac, Niță Tudorachi, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Investigation concerning the possibilities for the deposition of magnetic nanoparticles onto a metallic stent, Revue Roumaine de Chimie, 62, 8-9, 2017 (FI=0,21).
4. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, **Alina Diaconu**, Mariana Bercea, Niță Tudorachi, Daniela Pamfil, Liliana Mititelu-Tarțau, Hybrid gels by conjugation of hyaluronic acid with poly(itaconic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) copolymers, International Journal of Biological Macromolecules, 98, 407-418, 2017 (FI=3,909).
5. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, **Alina Diaconu**, Asăndulesa Mihai, Preparation of protein – polyelectrolyte complex by self-assembling, Revue Roumaine de Chimie, 62, 2, 99-106, 2017 (FI=0,21).
6. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Elena Stoleru, **Alina Diaconu**, Niță Tudorachi, Tailorable polyelectrolyte protein complex based on poly(aspartic acid) and bovine serum albumin, Designed Monomers and Polymers, 19, 7, 2016 (FI=1,370).
7. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, **Alina Diaconu**, Liliana Tarțau, Using an alternating magnetic field for covering a metallic stent with a new magnetic composite, Revue Roumaine de Chimie, 61, 4-5, 345-353, 2016 (FI=0,21).
8. **Alina Diaconu**, Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Niță Tudorachi, Iordana Neamțu, Cornelia Vasile, Mariana Pinteală, Design and synthesis of a new polymer network containing pendant spiroacetal moieties, Designed Monomers and Polymers, 18, 8, 1-9, 2015 (FI=1,370).
9. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Liliana Mititelu-Tarțau, Elena Stoleru, Florica Doroftei, **Alina Diaconu**, Patterning poly(maleic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) copolymer bioconjugates for controlled release of drugs, International Journal of Pharmaceutics, 30, 493, 328-40, 2015 (FI=3,862).
10. Iordana Neamțu, Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Niță Tudorachi, **Alina Diaconu**, *In situ* preparation of a magnetic composite during functionalization of poly[maleic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane] with erythritol, Journal of Nanoparticle Research, 17, 254, 2015 (FI=2,127).

Factor de impact cumulat = 20,403

- **Articole publicate în volume ale conferințelor:**

1. Lungoci Lăcrămioara, **Alina Diaconu**, Maria Butnaru, Liliana Verestiuc, Biocompatible SPIONs with superoxid dismutase/catalase immobilized for cardiovascular applications, Springer Science Business Media Singapore V. Sontea and I. Tiginyanu (eds.), 3rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, IFMBE Proceedings, 55, 2016.
2. **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Liliana Mititelu Tarțau, Florica Doroftei, Cornelia Vasile, Mariana Pinteală, Self-linked polymer gels [based on hyaluronic acid and poly(itaconic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane)] as potential drug delivery networks, E-Health and Bioengineering Conference (EHB), Iași, 2015.

- **Articole publicate în reviste cu subiecte conexe tezei de doctorat:**

1. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Alina G. Rusu, Maria Bercea, **Alina Diaconu**, Niță Tudorachi, Interpenetrating polymer network systems based on poly(dimethylaminoethyl methacrylate) and a copolymer containing pendant spiroacetal moieties, Materials Science and Engineering: C, In Press, 2018 (FI=5,080).
2. **Alina Diaconu**, Alina G. Rusu, Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Iordana Neamțu, Using riboflavin as low molecular mass gelator for the preparation of a new network structure having spiroacetal moieties, Journal of Research Updates in Polymer Science, 6 (4), 134-141, 2018.
3. Loredana Niță, Aurica Chiriac, **Alina Diaconu**, Polymeric nanogels with applicability in the biomedical field, Recent Patents on Materials Science, Volume 11(2), 2018.
4. Niță Tudorachi, Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Fănică Mustață, **Alina Diaconu**, Vera Bălan, Alina Rusu, Gabriela Lisa, Studies on the nanocomposites based on carboxymethyl starch-g-lactic acid-coglycolic acid copolymer and magnetite, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 1-14, 2017 (FI=2,209)
5. Alina G. Rusu, **Alina Diaconu**, Niță Tudorachi, Mihai Asăndulesa, Loredana E. Niță, Mihaela Cristea, Iordana Neamțu, Aurica P. Chiriac, Comparative studies regarding the impact of the synthesis possibilities on the physico-chemical properties of poly(n,n-dimethylaminoethyl methacrylate), Revue Roumaine de Chimie, 62(4-5), 399-412, 2017 (FI=0,21).
6. Aurica P. Chiriac, **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Niță Tudorachi, Liliana Mititelu-Tarțau, Andreea Crețeanu, Oana Dragostin, Daniela Rusu, Grațiela Popa, The influence of excipients on physical and pharmaceutical properties of oral lyophilisates containing a pregabalin-acetaminophen combination, Expert Opinion on Drug Delivery, 14, 5, 589-599, 2017 (FI=5,553).
7. Iordana Neamțu, Alina G. Rusu, **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Basic concepts and recent advances in nanogels as carriers for medical applications, Drug Delivery, 24, 1, 539-557, 2017 (FI=3,095).
8. Alina Stefanache, Maria Ignat, Catalina A. Peptu, Alina Diaconu, Iulian Stoleriu, Lăcrămioara Ochiuz, Development of a prolonged-release drug delivery system with magnolol loaded in amino-functionalized mesoporous silica, Applied Sciences, 7, 237, 1-13, 2017 (FI=1,689).
9. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, **Alina Diaconu**, Niță Tudorachi, Liliana Mititelu-Tarțau, Multifunctional nanogels with dual temperature and pH responsiveness, International Journal of Pharmaceutics, 30, 515, 165-175, 2016 (FI=3,862).
10. Aurica P. Chiriac, Vera Bălan, Asăndulesa Mihai, Elena Butnaru, Niță Tudorachi, Elena Stoleru, Loredana Niță, Iordana Neamțu, **Alina Diaconu**, Investigation on thermal, rheological, dielectric and spectroscopic properties of a polymer containing pendant spiroacetal moieties, Materials Chemistry and Physics, 180, 291-300, 2016 (FI=2,210).

11. Luminița Ghimici, Cristina-Eliza Brunchi, **Alina Diaconu**, Removal of some commercial pesticides containing α -Cypermethrin, Deltamethrin and Mancozeb as active ingredients by chitosan solution, Cellulose, 23, 6, 3837-3846, 2016 (FI=3,809).
12. Anca G. Grigoraș, Stefania Racoviță, Silvia Vasiliu, **Alina Diaconu**, Vasile C. Grigoraș, Lăcrămioara Ochiuz, Physico-chemical properties of two poly(carboxybetaines) based on poly(4-vinylpyridine), Materiale Plastice, 53, 3, 2016 (FI=1,248).
13. Vera Bălan, Asăndulesa Mihai, Elena Butnaru, Aurica P. Chiriac, Niță Tudorachi, Loredana Niță, Iordana Neamțu, **Alina Diaconu**, Investigation on the properties of poly (2-hydroxyethyl methacrylate-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) as a functional polymeric system, Revue Roumaine de Chimie, 61, 8-9, 689-698, 2016 (FI=0,21).
14. Iordana Neamțu, Aurica P. Chiriac, **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Vera Bălan, Emanuela T. Nistor, Current concepts on cardiovascular stent devices, Mini Reviews in Medicinal Chemistry Journal, 14, 6, 505-36, 2014 (FI=2,645).
15. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Vera Bălan, **Alina Diaconu**, Upon Synthesis of poly(N-isopropylacrylamide-co-2-dimethylaminoethyl methacrylate-co-itaconic acid) copolymers as matrix ensuring intramolecular strategies for further coupling applications, Journal of Research Updates in Polymer Science, 3,1, 2014.
16. **Alina Diaconu**, Vera Bălan, Aurica P. Chiriac, Upon the developments of drug-eluting stents in the treatment of coronary lesions, Recent Patents on Materials Science, 6, 3, 229-237, 2013.

Factor de impact cumulat = 31,82

• **Brevete:**

1. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, **Alina Diaconu**, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, Vera Bălan, Matrix copolymer synthesis process for bio-medical applications consists of the copolymerization reaction of 3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane/itaconic anhydride monomers, RO131478-A2.
2. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, **Alina Diaconu**, Vera Bălan, Procedeu de sinteză a unui compozit magnetic, RO131027-A2.
3. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, **Alina Diaconu**, Vera Bălan, Munteanu Constanța, Procedeu de sinteză a unui compozit magnetic, RO130243-A2.

• **Capitole de carte:**

1. **Alina Diaconu**, Aurica Chiriac, Iordana Neamțu, Loredana E. Niță, Magnetic Polymeric Nanocomposites în Polymeric Nanomaterials For Nanotherapeutics, Editor: Cornelia Vasile, Elsevier, Micro & Nano Technologies Series, ISBN: 978-0-12-813932-5 – în curs de publicare.
2. Aurica Chiriac, Loredana E. Niță, **Alina Diaconu**, Alina G. Rusu, Iordana Neamțu, Nanogels Containing Polysaccharides for Bioapplications în Polymeric Nanomaterials For Nanotherapeutics, Editor: Cornelia Vasile, Elsevier, Micro & Nano Technologies Series, ISBN: 978-0-12-813932-5 – în curs de publicare.

• **Participări la manifestări științifice:**

1. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Maria Bercea, **Alina Diaconu**, Alina G. Rusu, Liliana Mititelu-Tarțau, Smart hybrid gel structures based on hyaluronic acid conjugated with a synthetic copolymer, Baltic Conference Series, Suedia, 8-11 Octombrie 2017 – prezentare orală.
2. **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Niță Tudorachi, Liliana Mititelu-Tarțau, Maria Bercea, Molecular design of hyaluronic acid gel networks for drug delivery applications, 7th International

Conference “Biomaterials, Tissue Engineering & Medical Devices” BIOMMEDD, Constanța, 15-17 Septembrie 2016.

3. **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Liliana Mititelu-Tarțău, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, Experimental research on magnetic composites and their application in vascular stents development, 7th International Conference “Biomaterials, Tissue Engineering & Medical Devices” BIOMMEDD, Constanța, 15-17 Septembrie 2016.

4. Iordana Neamțu, Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Mihai Asăndulesa, Elena Butnaru, Niță Tudorachi, **Alina Diaconu**, Comparative appraisal of polymeric matrices synthesis and characterization based on maleic versus itaconic anhydride and 3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane, 18th International Conference on Materials Science, Engineering and Manufacturing, Franța, 25-26 Aprilie 2016.

5. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Elena Stoleru, **Alina Diaconu**, Tudorachi Niță Tailorability of poly(aspartic acid)/BSA complex by self-assembling in aqueous solutions, 18th International Conference on Materials Science, Engineering and Manufacturing, Franța, 25-26 Aprilie 2016.

6. Lăcramioara Lungoci, **Alina Diaconu**, Maria Butnaru, Liliana Vereștiuc, Biocompatible SPIONs with superoxid dismutase/catalase immobilized for cardiovascular applications, 3rd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, Chișinău, 26-26 Septembrie 2015 – prezentare orală.

7. **Alina Diaconu**, Mihai Asăndulesa, Elena Butnaru, Loredana E. Niță, Elena Stoleru, Iordana Neamțu, Vera Bălan, Aurica Chiriac, Investigation of some physico-chemical properties of maleic anhydride -3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane copolymer, Iași Academic Days, The XXV-nd Symposium "Progress In Organic And Polymer Chemistry" “Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry, 24-26 Septembrie 2015.

8. **Alina Diaconu**, Loredana Niță, Elena Butnaru, Niță Tudorachi, Cornelia Vasile, Mariana Pinteală, Upon synthesis of a comprehensive copolymer network based on itaconic anhydride and 3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane for bioconjugation, al 7-lea Simpozion Internațional Cristofor I. Simionescu – Frontiers in Macromolecular and Supramolecular Science, 4-5 Iunie 2015.

9. **Alina Diaconu**, Iordana Neamțu, Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Vera Bălan, Poly(maleic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) copolymer-based magnetic composites: Potential vectors for remote-controlled bioactive substance release, International Conference on Chemical Engineering, 2nd International Conference on Chemical , Engineering, Iași, 5-8 Noiembrie 2014.

10. **Alina Diaconu**, Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, Niță Tudorachi, Iordana Neamțu, Vera Bălan, Upon synthesis of poly(maleic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) copolymer with antioxidant character and possibilities for bioconjugation, 2nd International Conference on Chemical, Engineering, Iași, 5-8 Noiembrie 2014.

• **Participări la manifestări științifice cu subiecte conexe tezei de doctorat:**

1. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, **Alina Diaconu**, Alina Rusu, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, Daniela Rusu, Polymeric networks based on a copolymer containing pendant spiroacetal moieties and low molecular mass gelators, Baltic Conference Series, Suedia, 8-11 Octombrie 2017.

2. Loredana E. Niță, Alina Rusu, **Alina Diaconu**, Aurica P. Chiriac, Iordana Neamțu, Interpenetrating polymer network hydrogel based on poly(dimethylaminoethyl methacrylate) and a tetraoxaspiro [5.5]undecane derivative: synthesis and some characteristics, 9th International Symposium MMOPS Molecular Mobility and Order in Polymer Systems, St. Petersburg, Rusia, 19-23 Iunie 2017.

3. Aurica P. Chiriac, Loredana E. Niță, **Alina Diaconu**, Alina Rusu, Iordana Neamțu, Smart Gel Structures Based on a New Macromolecular Compound and Low Molecular Mass Gelators, 9th International Symposium MMOPS Molecular Mobility and Order in Polymer Systems, St. Petersburg, Rusia, 19-23 Iunie 2017.
4. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Maria Bercea, **Alina Diaconu**, The self-assembly between amphiphilic natural polymers and synthetic macromolecular compounds into nanostructured particles, 9th International Symposium MMOPS Molecular Mobility and Order in Polymer Systems, St. Petersburg, Rusia, 19-23 Iunie 2017.
5. Iordana Neamțu, Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, Alina G. Rusu, **Alina Diaconu**, Niță Tudorachi, Liliana Mititelu-Tarțău, Nanogels preparation for controlled bioactives' delivery, 2nd Annual Conference and Expo, Madrid, Spania, 27-28 Martie 2017.
6. Loredana E. Niță, Aurica P. Chiriac, **Alina Diaconu**, Maria Bercea, M. Asăndulesa, Nanostructures based on poly(aspartic acid) and bovine albumin by self-assembling procedure, 2nd Annual Conference and Expo, Madrid, Spania, 27-28 Martie 2017.
7. **Alina Diaconu**, Alina Rusu, Loredana E. Niță, Liliana Mititelu-Tarțău, Aurica P. Chiriac, Polymeric system with antioxidant characteristics derived from the quercetin presence, Workshop International "Progrese în domeniul materialelor antimicrobiene", Actibiosafe, Iași, 30 Martie 2017.
8. Denisa G. Paraschiv, **Alina Diaconu**, Florin Ciolacu, Diana E. Ciolacu, Nanocristale de celuloză – obținere, caracterizare și utilizare ca elemente de ranforsare a hidrogelurilor pe bază de celuloză, al XII-lea Simpozion Internațional din România de Produse Cosmetice și Aromatizante „Natură – Sănătate – Frumusețe, Iași, 2 iunie 2017.
9. Aurica P. Chiriac, Vera Bălan, Mihai Asăndulesa, Elena Butnaru, Niță Tudorachi, Elena Stoleru, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, **Alina Diaconu**, Liliana Mititelu-Tarțău, Upon poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) as polymer matrix ensuring intramolecular strategies for further coupling applications, ICMSEM 2016: 18th International Conference on Materials Science, Engineering and Manufacturing Conference Location : Paris, 25-26 Aprilie 2016.
10. Florina D. Ivan, Alina G. Rusu, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, **Alina Diaconu**, Liliana Vereștiuc, Aurica P. Chiriac, Comparative studies on impact of synthesis methods on structural properties of poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) homopolymer, 7th International Conference "Biomaterials, Tissue Engineering & Medical Devices" BIOMMEDD, Constanța, 15-17 Septembrie 2016.
11. Alina G. Rusu, **Alina Diaconu**, Loredana E. Niță, Niță Tudorachi, Daniela Pamfil, Liliana Mititelu-Tarțău, Development of new bioconjugated stimuli-responsive nanogels for controlled drug delivery 7th International Conference "Biomaterials, Tissue Engineering & Medical Devices" BIOMMEDD, Constanța, 15-17 Septembrie 2016.
12. Vera Bălan, **Alina Diaconu**, Mihai Asăndulesa, Elena Butnaru, Loredana E. Niță, Iordana Neamțu, Niță Tudorachi, Aurica P. Chiriac, Smart polymeric systems based on n,n dimethylacrylamide and 3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane, The XXV-th Symposium "Progress in organic and polymer chemistry" "Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry, Iași, 24-26 Septembrie 2015.

Stagii de pregătire:

1. Curs postuniversitar: „Evaluări *in vitro* și *in vivo* pentru medicină regenerativă” Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, 24.05-10.06.2017.
2. Participare la cursurile intensive în cadrul proiectului Erasmus + TL-IRMP "Joint innovative training and teaching/learning program in enhancing development and transfer knowledge of

application of ionizing radiation in materials processing”. Institutul de Chimie Nucleară și Tehnologie, Varșovia, Polonia, perioada 5-19 Septembrie 2015.

3. Participare la cursurile intensive în cadrul proiectului Erasmus + TL-IRMP ‘Joint innovative training and teaching/learning program in enhancing development and transfer knowledge of application of ionizing radiation in materials processing’. Italia, Palermo, perioada 27 Septembrie-4 Octombrie 2015.

Doctorandul mulțumește UEFISCDI pentru suportul financiar acordat prin următoarele proiecte de cercetare științifică:

1. *‘Cercetare interdisciplinară privind particule hibride multifuncționale pentru biocerințe’* – INTERBIORES – PN-II-PT-PCCA-2011-3.2-0428.
2. *‘Sinteze de noi hidrogeluri cu caracteristici de biodegradabilitate și funcționalitate 3D bine definite pentru bioaplicații’* – PN-II-RU-TE-2014-4-0294.
3. *‘Suporturi magnetice biomimetice ca strategie alternativă pentru ingineria și repararea țesutului osos’* – MAGBIOTISS – contract de finanțare nr. 132/2014.

Bibliografie selectivă:

1. Behrens S., Appel I. Magnetic nanocomposites. *Current Opinion in Biotechnology*. 2016;39:89-96.
2. Deyang C., Yuying M. Synthesis of magnetic oxide nanoparticles for biomedical applications. *Global Journal of Nanomedicine*. 2017;2(3):555588-555592.
3. Durdureanu-Angheluță A., Pinteală M., Simionescu B.C. Tailored and functionalized magnetite particles for biomedical and industrial applications. *Materials Science and Technology*, (Ed.) Prof. Sabar Hutagalung, InTech, 2012.
4. Vasile C., Nistor M.T., Cojocariu A.M. Nano-sized polymeric drug carrier systems. In: *Nanotechnology and Drug Delivery, Vol. I: Nanoplatfroms in Drug Delivery*, Ed. Jose L. Arias, CRC Press, 2014.
5. Chiriac A.P., Niță L.E., Tudorachi N., Neamțu I., Bălan V., Tarțau L. Upon synthesis of a polymeric matrix with pH and temperature responsiveness and antioxidant bioactivity based on poly(maleic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) derivatives. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;50:348-357.
6. Neamțu I., Chiriac A.P., Niță L.E., Tudorachi N., Diaconu A. *In situ* preparation of a magnetic composite during functionalization of poly(maleic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) with erythritol. *Journal of Nanoparticle Research*. 2015;17(6):1-14.
7. Chiriac A.P., Niță L.E., Nistor M.P., Neamțu I., Procedeu de sinteză a unui compozit magnetic, RO 125752 B1.
8. Zbinden G., Flury-Roversi M. Significance of the LD₅₀-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Archives of Toxicology*. 1981;47(2):77-99.
9. Diaconu A., Chiriac A.P., Tudorachi N., Niță L.E., Neamțu I. Investigation concerning the possibilities for the deposition of magnetic nanoparticles onto a metallic stent. *Revue Roumaine de Chimie*, 2017;62(8-9):677-685.
10. Niță L., Chiriac A., Bercea M., Neamțu I. The magnetic field effect during preparation of an interpenetrated hybrid polymeric composite. *Polymer Composites*. 2012;33(10):1816-1823.
11. Mertz D., Sandre O., Bégin-Colin S. Drug releasing nanoplatfroms activated by alternating magnetic fields. *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects*. 2017;1861(6):1617-1641.
12. Niță L.E., Chiriac A.P., Bercea M., Asăndulesa M., Wolf B. Self-assembling of poly(aspartic acid) with bovine serum albumin in aqueous solutions. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;95:412-420.
13. Niță L.E., Chiriac A.P., Stoleru E., Diaconu A., Tudorachi N. Tailorable polyelectrolyte protein complex based on poly(aspartic acid) and bovine serum albumin. *Designed Monomers and Polymers*. 2016;19(7):596-606.

14. Diaconu A., Chiriac A.P., Niță L., Tudorachi N., Neamțu I., Vasile C, Pinteală M. Design and synthesis of a new polymer network containing pendant spiroacetal moieties. *Designed Monomers and Polymers*. 2015;18(8):780-788.
15. Chiriac A.P., Niță L.E., Diaconu A., Bercea M., Tudorachi N., Pamfil D. Hybrid gels by conjugation of hyaluronic acid with poly(itaconic anhydride-co-3,9-divinyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane) copolymers. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;98:407-418.