



ȘCOALA DE STUDII AVANSATE A ACADEMIEI ROMÂNE
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE CHIMICE
INSTITUTUL DE CHIMIE MACROMOLECULARĂ
“PETRU PONI” DIN IAȘI
Domeniul CHIMIE

NOI COMPUȘI ȘI MATERIALE CONȚINÂND SILICIU
PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
CS I. DR. MARIA CAZACU

Doctorand:
Bioing. medical BIANCA-IULIA CIUBOTARU

2024

Mulțumiri

Cu deosebit respect și profundă recunoștință le mulțumesc tuturor celor care au contribuit la dezvoltarea și finalizarea acestui demers științific atât de important în formarea mea ca cercetător.

*Alese mulțumiri adresez îndrumătorului științific, doamnei **Dr. Maria Cazacu**, pentru răbdarea, efortul și dăruirea cu care a împărtășit mereu din cunoștințele sale vaste, înțelepciunea cu care acestea au fost oferite atestă pasiunea de o viață pentru domeniu.*

*Mulțumesc pentru ajutorul și încurajările constante primite pe tot parcursul stagiului doctoral doamnei **Dr. Mirela-Fernanda Zaltariov**, datorită entuziasmului căreia a fost posibilă desfășurarea activității mele într-un colectiv unit, care se distinge prin competență și implicare. Voi prețui mereu momentul începerii colaborării noastre, oportunitate pentru care îi sunt recunoscătoare doamnei **Prof. Vereștiuc**.*

*Le sunt permanent recunoscătoare și le mulțumesc tuturor colegilor din “**Laboratorul 62**”: **Dr. Carmen Racleș, Dr. Sergiu Shova, Dr. Mihaela Dascălu, Dr. Adrian Bele, Dr. George Știubianu, Dr. Alexandra Bargan, Dr. Codrin Țugui, Dr. Alina Soroceanu, Ing. Roxana Solomon, Dr. Alexandru Stoica și Dr. Mădălin Dămoc**, pentru sprijinul acordat, pentru colaborarea continuă, precum și pentru toate momentele frumoase petrecute împreună.*

*Calde mulțumiri membrilor comisiei de îndrumare **Dr. Mihaela Dascălu, Dr. Mirela-Fernanda Zaltariov și Dr. Codrin Țugui**, pentru toate sfaturile utile.*

*Mulțumesc referenților științifici, **Prof. Dr. Liliana Vereștiuc, Prof. Dr. Geta David și Dr. Mariana Pinteală**, pentru disponibilitatea, timpul și răbdarea acordate evaluării acestei teze.*

Mulțumesc familiei mele, în special părinților mei, pentru ajutorul, susținerea și încurajarea neclintite și necondiționate cu care îmi sunt mereu alături.

Mulțumesc Academiei Române și proiectelor 5D-nanoP, 2D-PerMONSil și SilArtSkin pentru suportul financiar acordat în perioada desfășurării stagiului doctoral.

Cu deosebită considerație,

Bianca-Iulia Ciubotaru

CUPRINS

LISTĂ CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	
INTRODUCERE	1
STUDIU DE LITERATURĂ	
CAPITOLUL I- REPERE CONCEPTUALE ȘI BIBLIOGRAFICE REFERITOARE LA SILICONI PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE	6
I.1. Compuși și materiale siliconice	6
I.1.1. Definierea siliconilor	6
I.1.2. Proprietățile siliconilor	6
I.1.3. Particularități ale siliconilor de interes pentru biomateriale	9
I.1.3.1. Concepte cheie în biomateriale: definierea și relevanța lor	9
I.1.3.2. Interacțiunea materialelor siliconice cu sistemele biologice: avantaje și provocări	11
I.1.3.3. Compuși conținând siliciu, de interes biomedical: utilizări actuale	13
I.1.3.3.1. Siliconi: oligo-/polisiloxani, rețele siliconice/elastomeri	15
I.1.3.3.2. Compuși silico-organici	17
I.1.3.3.3. Silice (cristalină, amorfă, mezoporoasă)	20
I.2. Tehnici de sinteză și modificare chimică a compușilor și materialelor pe bază de siliciu	23
I.2.1. Obținerea oligo-/polisiloxanilor	23
I.2.2. Modificarea chimică a oligo-/polisiloxanilor	25
I.2.3. Obținerea de elastomeri siliconici	27
I.2.4. Modificarea fizică și chimică a materialelor siliconice	30
I.2.5. Obținerea silicei	31
I.3. Siguranța și toxicitatea siliconilor	32
I.3.1. Toxicitatea siliconilor liniari	33
I.3.2. Toxicitatea siliconilor ciclici	34
I.3.3. Toxicitatea micro-/nanoparticulelor siliconice	35
I.4. Aplicații biomedicale ale materialelor siliconice	41
I.5. Provocări în domeniul biomaterialelor în general și al celor siliconice în special	43
CONTRIBUȚII ORIGINALE	44
CAPITOLUL II – DERIVAȚI DE SILATRAN	44
II.1. Introducere	44
II.2. Obținerea derivatului 1-(5-nitrosaliciliminopropil)silatran (SIL-BS)	45
II.3. Caracterizarea structurală a compusului SIL-BS	46
II.3.1. Spectroscopie FTIR	46
II.3.2. Spectroscopie RMN	46
II.3.3. Spectroscopie UV-Vis	46
II.3.4. Difracție de raze X pe monocristal	47
II.4. Evaluarea potențialului aplicativ al silatranilor în domeniul biomedical	49
II.4.1. Stabilitatea hidrolitică a derivatului SIL-BS în mediu PBS, mimând condițiile fiziologice	49
II.4.2. Studiul pe culturi de celule	50
II.4.3. Capacitatea de a lega proteine din serul uman	53
II.4.3.1. Spectroscopie UV-vis și fluorescență	54
II.4.3.2. Spectroscopie RMN	57
II.4.3.3. Dicroism circular	57
II.4.3.4. Andocare moleculară	59
II.4.4. Bio- și mucoadeziune	61
II.4.5. Activitate antimicrobiană	62

II.5. Concluzii	65
CAPITOLUL III – SILICE MEZOPOROASĂ MODIFICATĂ	67
III.1. Introducere	67
III.2. Prepararea particulelor de silice mezoporoasă (MSP)	70
III.2.1. Încărcarea DOX în silicea mezoporoasă (probele D1-D5)	72
III.3. Caracterizarea sistemelor MS cu încărcare DOX (D1-D5)	73
III.3.1. Spectroscopie FTIR	73
III.3.2. Analiza DLS și potențial Zeta	76
III.3.3. Morfologie MS înainte și după încărcarea DOX	78
III.4. Studii de eliberare a DOX din silice	80
III. 5. Evaluarea potențialului aplicativ în domeniul biomedical al silicei mezoporoase funcționalizate	84
III.5.1. Evaluarea citotoxicității probelor MS încărcate cu DOX	84
III.5.2. Activitatea antimicrobiană	86
III.5.3. Evaluarea bio- și mucoadeziunii silicei mezoporoase funcționalizate	88
III.6. Concluzii	91
CAPITOLUL IV- REȚELE SILICONICE COVALENTE	92
IV.1. Introducere	92
IV. 2. Caracterizarea materialelor	94
IV. 2. 1. Analiza structurală	94
IV. 2. 2. Densitatea de reticulare	97
IV. 2. 3. Unghiul de contact static	98
IV. 2. 4. Morfologia suprafeței filmelor	99
IV.2.5. Stabilitatea hidrolitică și enzimatică	100
IV.3. Evaluarea potențialului aplicativ al rețelelor siliconice covalente în domeniul biomedical	101
IV.3.1. Determinarea biocompatibilității prin evaluarea energiei libere de suprafață utilizând metoda unghiului de contact	101
IV.3.2. Adeziune celulară	105
IV.3.3. Evaluarea activității antimicrobiene a rețelelor siliconice covalente	106
IV.3.4. Evaluarea bio- și mucoadeziunii	107
IV.4. Concluzii	110
CAPITOLUL V- REȚELE SILICONICE SUPRAMOLECULARE	111
V.1. Introducere	111
V.2. Obținerea rețelelor supramoleculare	113
V.2.1. Obținerea de rețele siliconice supramoleculare pe bază de polisiloxani funcționalizați (SN1-SN3)	113
V.2.2. Obținerea de rețele siliconice supramoleculare pe bază de polisiloxani și oligosilsesquioxani funcționalizați (SN4, SN5)	114
V.3. Caracterizarea rețelelor supramoleculare	114
V.3.1. Caracterizarea structurală a rețelelor supramoleculare	114
V.3.2. Evidențierea interacțiunilor supramoleculare prin analiză fluorimetrică	117
V.3.3. Comportamentul termic al rețelelor supramoleculare	119
V.3.4. Comportamentul mecanic al rețelelor supramoleculare	122
V.3.5. Studiul proprietăților dielectrice ale rețelelor supramoleculare	124
V.3.6. Capacitatea de auto-reparare a rețelelor supramoleculare	125
V.3.6.1. Studiul reversibilității interacțiunilor supramoleculare prin spectroscopie FTIR	126
V.3.6.2. Studiul reversibilității interacțiunilor supramoleculare prin spectroscopie dielectrică	131
V.4. Evaluarea potențialului aplicativ în domeniul biomedical al rețelelor supramoleculare	132

V.4.1. Evaluarea biocompatibilității rețelelor supramoleculare	132
V.4.2. Activitatea antimicrobiană a rețelelor supramoleculare	133
V.4.3. Evaluarea capacității de udare prin unghi de contact static	135
V.4.3.1. Capacitatea de umflare a rețelelor supramoleculare	135
V.4.4. Analiza bio- și mucoadeziunii rețelelor supramoleculare	137
V.5. Concluzii	139
CAPITOLUL VI - REȚELE SILICONICE DUALE COVALENTE/ SUPRAMOLECULARE POROASE	141
VI.1. Introducere	141
VI.2. Obținerea rețelelor poroase	143
VI.3. Caracterizarea rețelelor poroase	145
VI.3.1. Analiza structurală	145
VI.3.2. Reversibilitatea legăturilor carbamat	148
VI.3.3. Morfologie	149
VI.3.4. Capacitatea de sorbție a vaporilor de apă	151
VI.3.5. Comportament termic	152
VI.3.6. Analiza proprietăților dielectrice	153
VI.3.7. Comportarea mecanică	154
VI.3.8. Modificarea capacității relative	156
VI.4. Evaluarea potențialului aplicativ al rețelelor poroase în domeniul biomedical	159
VI.4.1 Evaluarea biocompatibilității <i>in vitro</i>	160
VI.4.2. Activitate antimicrobiană	162
VI. 4.3. Stabilitate hidrolitică	164
VI.5. Concluzii	165
CAPITOLUL VII – CONCLUZII GENERALE	167
PERSPECTIVE	172
ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ	173
BIBLIOGRAFIE	179
ANEXA I – MATERIALE ȘI METODE	207
ANEXA II – DERIVAȚI DE SILATRAŢ	213
ANEXA III – SILICE MEZOPOROASĂ MODIFICATĂ	222
ANEXA IV - REȚELE SILICONICE COVALENTE	224
ANEXA V – REȚELE SILICONICE SUPRAMOLECULARE	228
ANEXA VI - REȚELE SILICONICE DUALE COVALENTE/ SUPRAMOLECULARE POROASE	245

INTRODUCERE

Contextul cercetărilor și importanța temei abordate

Domeniul biomedical este unul interdisciplinar care implică aplicarea conceptelor și tehnicilor din biologie, chimie, fizică, inginerie și alte discipline pentru dezvoltarea de tehnologii, dispozitive, instrumente și materiale care au scopul de a diagnostica, trata (prin terapie medicală sau medicină regenerativă) sau monitoriza starea de sănătate a oamenilor. Beneficiind de progresele semnificative în dezvoltarea de materiale avansate și tehnologii inovatoare, domeniul biomedical a înregistrat un progres remarcabil în ultimele decenii. Un loc important în această categorie de materiale îl ocupă și cele pe bază de siliciu. Siliciul, al doilea element ca abundență în scoarța terestră, este cunoscut în principal pentru utilizarea sa în industria electronică, dar proprietățile unice ale materialelor pe baza lui fac de cele mai multe ori ca acestea să fie prima alegere și în domeniul biomedical.

Aplicarea siliconilor ca biomateriale datează din anii 1950 ca acoperiri pentru seringi, în stomatologie pentru amprentare [1], iar de la începutul anilor 1960, pentru implanturi mamare, ajungând să fie de interes extrem de mare pentru chirurgia plastică reconstructivă [2]. În timp, aceste materiale au devenit din ce în ce mai căutate și pentru alte aplicații din domeniul biomedical, cum ar fi în protetica dentară, ingineria citotisulară, creșteri celulare, lentile de contact, implanturi articulare, valve cardiace, bio-senzori de înaltă sensibilitate, etc. [3]. Activitatea de suprafață a polisiloxanilor este una dintre cele mai importante caracteristici ale acestora din perspectiva aplicabilității lor în domeniul biomedical și în inginerie [3]. De asemenea, stabilitatea chimică și termică, hidrofobicitatea, hemocompatibilitatea și permeabilitatea ridicată la oxigen îi face utili pentru dispozitive medicale destinate transportului fluidelor corporale [1,2]. Datorită toxicității inerente scăzute, siliconii puri prezintă risc scăzut de reacții biologice secundare, beneficiind astfel de recunoaștere și acceptare pe scară largă în industria medicală [4]. Versatilitatea chimiei siliconilor, opțiunile multiple de formulare a compozitelor siliconice și de vulcanizare a acestora fac din siliconi materiale ușor adaptabile diferitelor aplicații din domeniul biomedical. Unii derivați de siliciu, cum sunt siliconii tensioactivi (dimeticona), administrate pe cale orală, s-au dovedit a avea caracteristici mucoprotectoare cu acțiune antiflatulentă și antiacidă [5].

Deși organismul uman ingerează zilnic prin apa de băut, aerul inspirat (ca praf conținând siliciu) și alimente (circa 0,5 g), în special cele de origine vegetală, compuși ai siliciului, acesta nu pare să se acumuleze în organism. Conținutul lui în corpul uman nu depășește câteva grame și nu pare să producă efecte asupra acestuia. Toate aceste aspecte au indus ideea că siliciul ar fi inert și inutil

[6]. În general, procesele biochimice care implică siliciul sunt puțin cunoscute deși, conform studiilor raportate până în prezent, acesta ar putea avea un rol în activitatea biologică. În timp ce în procesele vii se formează legături C-C sau C-H, analogii cu Si sau Si-C nu au fost detectați, aceștia obținându-se doar în laborator. Astfel, identificarea răspunsului organismelor vii la administrarea de compuși sintetici care conțin astfel de legături este o provocare [7]. Derivații pe bază de siliciu se folosesc ca excipienți în produsele medicamentoase topice și transdermice, creme și unguente pentru piele aplicate local [3-5]. De asemenea, polimerii siliconici pot fi candidați potriviți pentru eliberarea de steroizi în terapiile de substituție hormonală [8,9]. O altă categorie de materiale pe bază de siliciu este reprezentată de silicea mezoporoasă. Aceasta prezintă o capacitate mare de încărcare a medicamentelor și, dacă este funcționalizată adecvat, asigură eliberarea controlată a compușilor bioactivi în comparație cu silicea coloidală amorfă [10].

Scopul tezei

Ținând cont de provocările existente pentru a dezvolta noi medicamente și biomateriale cât mai performante care să acopere o gamă largă de cerințe, precum și de experiența în domeniul siliconilor a colectivului în care autorul - doctorand cu studii de licență și masterat în bioinginerie medicală își desfășoară activitatea, a părut a fi logică alegerea unei teme de cercetare care să beneficieze de acest context și să contribuie la dezvoltarea domeniului. Ca urmare, teza propune abordarea unei teme care să folosească derivații siliconici ca platforme de derivatizare pentru dezvoltarea de compuși, materiale și dispozitive de interes biomedical. Acești compuși și materiale pot fi principii medicinale active, sisteme de eliberare controlată de medicamente, de regenerare a țesuturilor sau pot fi folosiți în detectarea senzorială.

Proprietățile, inclusiv cele de interes bioaplicativ, precum și siguranța utilizării polisiloxanilor, diferă în funcție de structură, masă moleculară, polidispersitate, grupări chimice atașate, etc. [11]. De aceea, sinteza controlată și cunoașterea în detaliu a caracteristicilor structurale a acestor compuși sunt absolut necesare pentru identificarea potențialului bioaplicativ al acestora.

Siliconii reprezintă platforme disponibile pentru modificarea chimică în vederea obținerii de compuși cu proprietăți speciale. Prin atașarea diferitelor motive farmaceutice pe același substrat se poate obține o gamă variată de compuși cu activitate biologică. La fiecare atom de siliciu există cel puțin un radical organic care poate fi funcționalizat sau nu, astfel încât densitatea grupelor funcționale pe catenă să poată varia în limite foarte largi, în funcție de cerințe sau necesități. Ținând cont de

versatilitatea siliconilor și de posibilitățile largi de diversificare, fie prin reacții specifice chimiei siliconilor, fie prin reacții cunoscute din chimia organică, în această teză se propun direcții originale de cercetare privind folosirea de siloxani sau silani abordând două căi: dezvoltarea de compuși și matrici siliconice cu morfologie adecvată pentru încărcarea de medicamente sau fiind ele însele biologice active sau reactive, și proiectarea de oligodimetilsiloxani liniari de diferite dimensiuni și arhitecturi (funcționalizați pe capete sau pe lanț), capabile să se lege prin legături chimice sau să se auto-asambleze prin interacțiuni fizice. În acest context, teza își propune dezvoltarea de noi compuși și materiale pe bază de siliciu, caracterizarea din punct de vedere structural, al proprietăților lor dar și al potențialului medical aplicativ, putând aduce contribuții semnificative la domeniul științific și medical actual.

Obiectivele tezei

- Obținerea și studiul unor derivați siliconici cu activitate biologică/medicinală din categoria silatranilor.

- Dezvoltarea unor metode reproductibile de sinteză a particulelor de silice mezoporoasă modificată cu diferite grupe funcționale sau/și organice și testarea adecvanței și eficienței acestora pentru transportul și eliberarea unui agent terapeutic activ anticanceros - doxorubicina.

- Evaluarea filmelor siliconice reticulate covalent prin diferite abordări chimice (condensare, hidrosililare, adiție tiol-enă, peroxidic) din perspectiva utilizării lor ca biomateriale.

- Obținerea de rețele siliconice supramoleculare, dinamice pe baza de polisiloxani (liniari sau poliedrici) funcționalizați pendant cu grupe capabile să formeze legături de hidrogen și evaluarea reversibilității și capacității lor de auto-reparare, a comportării în medii biologice și a potențialului aplicativ.

- Studiul procedeelelor de obținere a unor rețele siliconice duale (reticulate covalent/supramolecular) poroase, caracterizarea, evaluarea biocompatibilității și a adecvanței lor pentru senzori capacitivi de presiune.

Înțelegerea aprofundată a potențialului acestor compuși și materiale ar putea ajuta la găsirea unor soluții noi și eficiente în abordarea problemelor actuale de sănătate.

Structura tezei

Teza de doctorat "***Noi compuși și materiale conținând siliciu pentru aplicații biomedicale***" conține șase capitole, structurate în două părți, după cum urmează:

PARTEA I conține **CAPITOLUL I** dedicat studiului literaturii referitoare la aspectele de interes pentru cercetările dezvoltate în cadrul tezei: noțiuni teoretice despre proprietățile fizico-chimice ale siliconilor, caracteristici care îi recomandă ca biomateriale și moduri de utilizare a acestora în medicină și bioinginerie, precum și noțiuni referitoare la siguranța și toxicitatea siliconilor sub diferite forme (liniari, ciclici, nano- sau microparticule, filme), dar și aplicațiile acestora. Acest capitol cuprinde și noțiuni introductive și date de literatură referitoare la silatrani, particule de silice mezoporoasă funcționalizată, rețele siliconice covalente, supramoleculare și poroase, care fac obiectele de studiu ale tezei.

PARTEA A II-A conține contribuțiile originale ale tezei și este structurată în cinci capitole care includ obținerea, caracterizarea și evaluarea potențialului bioaplicativ ale noilor compuși și materialelor conținând siliciu dezvoltate, după cum urmează:

În **CAPITOLUL II** este raportată o structură organic-anorganică originală formată prin atașarea chimică a 5-nitrosalicilaldehidei la 1-(3-aminopropil)silatran, și include metoda de sinteză și caracterizarea din punct de vedere structural prin spectroscopie IR, RMN și UV-Vis, dar și prin difracția de raze X pe monocristal. Determinările experimentale asupra stabilității hidrolitice, capacității de legare a proteinelor, mucoadeziunii, activității antitumorale și antimicrobiene pun în evidență potențialul utilizării acestor compuși ca agenți antitumorali.

CAPITOLUL III abordează tema particulelor mucoadezive și bioactive de silice mezoporoasă ca purtători de doxorubicină (DOX) pentru terapia cancerului și include metoda de preparare a silicei modificată la suprafață cu grupări organice (metil) și/sau funcționale (amino și hidroxil), caracterizarea particulelor preparate și încărcate cu DOX prin: spectroscopie FTIR, DLS și potențial Zeta, analiza morfologică, studii de eliberare a agentului terapeutic activ. Pentru determinarea potențialului aplicativ, s-au făcut studii de citotoxicitate, s-a analizat activitatea antimicrobiană și s-au evaluat bio- și mucoadeziunea particulelor.

CAPITOLUL IV include studiul rețelelor siliconice covalente, acestea fiind caracterizate din punct de vedere structural, al densității de reticulare, al unghiului de contact și al morfologiei de suprafață, estimându-se biocompatibilitatea, prin calculul energiei libere de suprafață, adeziunea celulară și evaluându-se activitatea antimicrobiană și bio-/mucoadeziunea pentru stabilirea proprietăților de interes biologic.

CAPITOLUL V cuprinde obținerea rețelelor supramoleculare utilizând diferite tipuri de polisiloxani funcționalizați, și caracterizarea structurală, termică, mecanică, dielectrică, a capacității de

udare, dar și studiul capacității de auto-reparare a rețelelor supramoleculare formate, atât prin demonstrații efective, cât și prin spectroscopie IR și dielectrică. Potențialul aplicativ al acestor materiale s-a estimat prin evaluarea biocompatibilității, a activității antimicrobiene, a capacității de umflare în diferite medii, și a bio- și mucoadeziunii pe diferite membrane mucoase ale tractului gastrointestinal.

CAPITOLUL VI descrie obținerea rețelelor poroase și caracterizarea acestora prin analiza structurală, a reversibilității legăturii carbamat, a morfologiei, capacității de adsorbție a vaporilor de apă în regim dinamic și comportamentului termic, dielectric și mecanic. Având în vedere scopul utilizării acestor materiale ca senzori capacitivi de presiune, s-a analizat modificarea capacității relative a acestora la aplicarea de forțe diferite. De asemenea, au fost evaluate biocompatibilitatea prin studii *in vitro* și activitatea antimicrobiană.

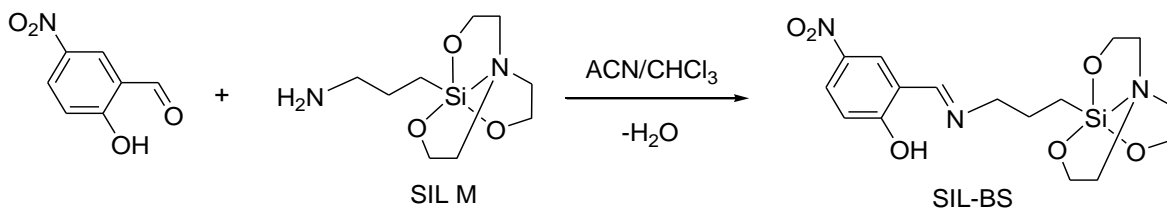
CAPITOLUL VII conține concluziile generale care fac referire la cele mai importante rezultate obținute experimental.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

CAPITOLUL II - DERIVAȚI DE SILATRAN

II.2. Obținerea derivatului 1-(5-nitrosaliciliminopropil)silatran (SIL-BS)

Prin reacția de condensare a 1-(3-aminopropil)silatranului, **SIL-M**, cu 5-nitrosalicilaldehida, în raport molar 1:1 (*Schema 2.14.*), într-un amestec de acetonitril/diclorometan, s-a obținut derivatul 1-(5-nitrosaliciliminopropil)silatran (**SIL-BS**).



Schema 2.14. Reacția de obținere a derivatului silatranic **SIL-BS**

Produsul a fost izolat în stare cristalină prin evaporarea lentă a solvenților la temperatura camerei. Acesta a fost caracterizat prin analiză elementală, metode spectrale (FT-IR, RMN, UV-Vis), precum și prin difracție de raze X pe monocristal.

II.3. Caracterizarea structurală a compusului SIL-BS

II.3.3 Spectroscopie UV-Vis

Prezența grupării hidroxil în poziția *orto* în structura derivatului **SIL-BS** poate favoriza formarea interacțiunilor prin legături de hidrogen intramoleculare, cum ar fi O-H•••N și O•••H-N, deci apariția tautomeriei keto-enolică [139]. Pentru a evidenția acest fenomen, au fost înregistrate spectre UV-vis în solvenți cu polarități diferite: THF, diclormetan (DCM), metanol, acetonitril (AcN) și DMSO, tautomeria keto-enolică fiind, de asemenea, dependentă de capacitatea de legare prin legături de H a solventului, prezența și polaritatea substituenților (în acest caz, gruparea nitro). Astfel, spectrele electronice de absorbție UV-Vis, înregistrate în toți solvenții selectați, au evidențiat coexistența tautomerilor keto-enol: forma enol (tranziții electronice $S_1 \leftarrow S_0$ (π^* , π)) la 367 nm și tautomer keto (tranziții electronice $S_1 \leftarrow S_0$ (π^* , π)) la 410 nm. Poziția maximelor de absorbție găsite în DMSO s-a schimbat atunci când au fost utilizați solvenți cu polaritate mai mică. Astfel, în DCM pozițiile maximelor au fost găsite la 356 nm (tautomer enol) și, respectiv, 408 nm (tautomer keto), în timp ce în metanol s-a observat o deplasare hipsocromă a maximelor de absorbție, în funcție de permitivitatea relativă a solventului (**Figura 2.9**).

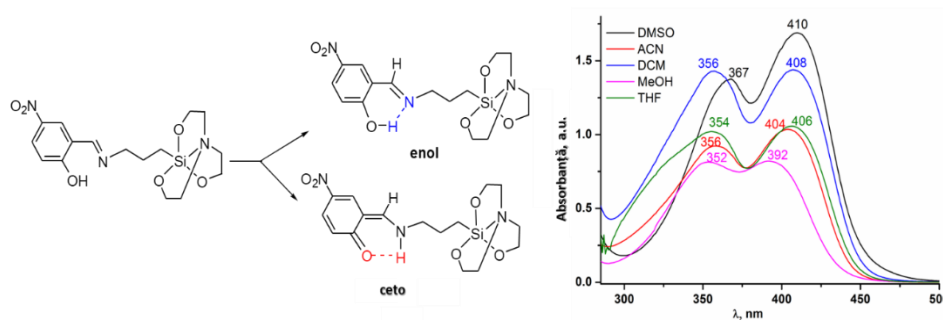


Figura 2.9. Spectrele UV-Vis ale compusului **SIL-BS** în solvenți cu polarități diferite care arată tautomerizarea keto-enolică

II.3.4. Difracție de raze X pe monocristal

Analiza prin difracție de raze X a relevat că baza Schiff **SIL-BS** are o structură moleculară cristalină constând din entitățile neutre [L] (**Figura 2.10**) și molecule de apă co-cristalizată, în raport 1:1. Compusul cristalizează în grupul spațial chiral non-centrosimetric ($C2/c$) în sistem monoclinic. Structura moleculară, determinată prin difracție de raze X pe monocristal, confirmă forma de keto-amină (în stare solidă). Atomul de hidrogen H2 este situat mai aproape de N2 decât de atomul de oxigen O6. Distanțele legăturilor C16-O6 și C10-N2 confirmă tautomeria enol-imină și keto-amină. Analiza datelor structurale arată că distanța O6-C16 (1,241(9)Å) este mai scurtă decât distanțele găsite pentru C-OH în unii compuși similari 1,2981(3), 1,342 (4), 1,351 (5)Å [132,133].

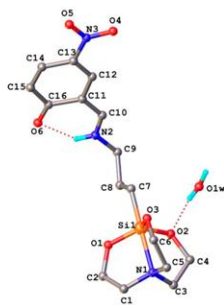


Figura 2.10. Unitatea asimetrică în structura moleculară a compusului **SIL-BS** determinată prin difracție de raze X

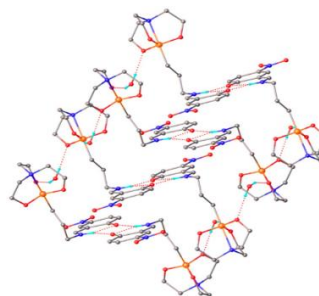


Figura 2.11. Lanț supramolecular 1D în structura cristalină a compusului **SIL-BS** format din legături de hidrogen intermoleculare N-H...O și O-H...O

Unghiurile de legătură N2-C10-C11 (127,9(6)Å) și C10-N2-C9 (124,9(5)Å) sunt în concordanță cu hibridizarea sp^2 a atomilor C10 și N2 [141]. Gruparea amină acționează ca donor la atomul de oxigen al grupării keto. Structura moleculară este stabilizată printr-o legătură de hidrogen N2-H2A...O6 intramoleculară puternică ducând la formarea unui inel cu șase atomi, cu lungimea legăturii N2-H2...O6 de 2,698(7)Å și unghi de 131,2°, blocând astfel conformația moleculară și eliminând flexibilitatea conformațională. Interacțiunile intermoleculare de tipul N-H...O și O-H...O (Figura 2.11.) stabilizează împachetarea.

II.4. Evaluarea potențialului aplicativ al silatranilor în domeniul biomedical

II.4.2. Studiul pe culturi de celule

Efectul adăugării **SIL-SB** și al precursorului său **SIL M** asupra viabilității celulare a fost analizat după 48 h folosind două linii celulare de carcinom uman, hepatocarcinom (celule HepG2) și adenocarcinom mamar (celule MCF7). Testul XTT a arătat că **SIL M** are o compatibilitate bună cu celulele HepG2 și MCF7 chiar și la cea mai mare concentrație testată (300 $\mu\text{g/mL}$) (Figurile 2.12. A și B). Viabilitatea celulelor HepG2 a fost redusă cu aproximativ 20%, atunci când au fost tratate cu 75 $\mu\text{g/mL}$ **Sil-BS**, în comparație cu celulele martor și cele tratate cu **SIL M** și a înregistrat o scădere treptată după această concentrație ($\approx 50\%$ la 150 $\mu\text{g/mL}$ și mai mult peste 80 % la 300 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0,0001$) (Figura 2.12. A). Pe de altă parte, **SIL-BS** a redus viabilitatea celulelor MCF7 pornind de la 18,75 $\mu\text{g/mL}$, în comparație cu concentrația **SIL M** corespunzătoare ($p < 0,001$), cu o scădere dramatică observată la concentrații mai mari în comparație atât cu controlul, cât și cu celulele tratate cu **SIL M** (mai mult de 70% pentru concentrații în intervalul 75 ÷ 300 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0,0001$) (Figura 2.12. B). De asemenea, reprezentarea grafică a procentului de inhibiție la \log_{10} **SIL-BS** ($\mu\text{g/mL}$) a relevat faptul că **SIL-BS** a indus un efect inhibitor mai mare asupra viabilității celulelor tumorale MCF7, concentrația

inhibitorie, IC_{50} , fiind de $65 \mu\text{g/mL}$ (**Figura 2.12. D**), comparativ cu IC_{50} de $150 \mu\text{g/mL}$ pentru celulele HepG2 (**Figura 2.12. C**).

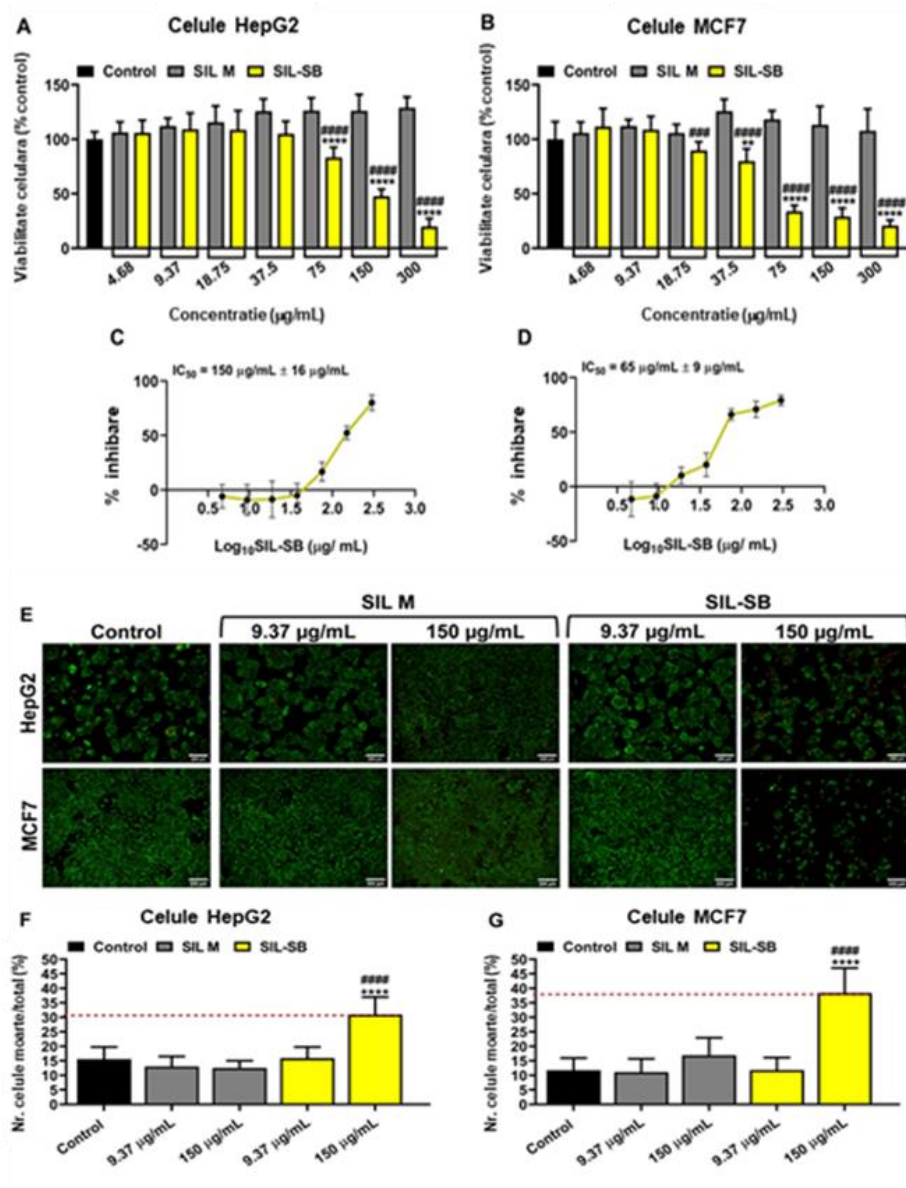
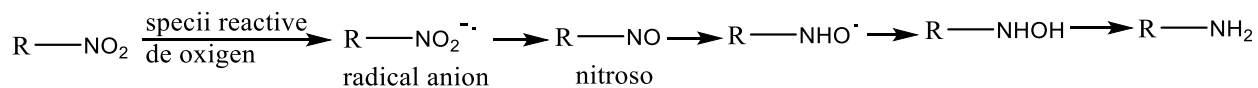


Figura 2.12. Viabilitatea celulelor HepG2 (**A**) și MCF7 (**B**), evaluată prin XTT. Curbele de răspuns la doza utilizată pentru a determina IC_{50} al **SIL-B** pe celulele HepG2 (**C**) și MCF7 (**D**). Celulele au fost tratate timp de 48 h cu concentrații crescătoare (de la $4,68 \mu\text{g/mL}$ până la $300 \mu\text{g/mL}$) de **SIL M** sau **SIL-B**. Imagini de celule vii/moarte expuse la **SIL M** și **SIL-B** timp de 48 h (**E**). Celulele vii au fost colorate cu calceină AM (verde), iar celulele moarte cu iodură de propidium (roșu), la $200 \mu\text{m}$. Procentul de celule moarte din numărul total de celule determinat prin testul celulelor vii/moarte pentru HepG2 (**F**) și MCF7 (**G**). Semnificație statistică: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ față de control și ### $p < 0,001$ ##### $p < 0,0001$ față de **SIL M** corespunzător

Citotoxicitatea indusă de concentrațiile compușilor **SIL-B** și **SIL M**, și anume $9,37$ și $150 \mu\text{g/mL}$, pe celulele HepG2 și MCF7 a fost de asemenea analizată prin testul celulelor vii/moarte, care constă în colorarea celulelor vii în verde (calceina-AM) și celule moarte în roșu (iodură de propidium) (**Figura 2.12. E**). Datele de la colorarea celulelor vii/moarte sunt în conformitate cu rezultatele testului XTT și confirmă o sensibilitate mai mare a celulelor MCF7 la tratamentul cu **SIL-B** decât celulele HepG2. **SIL M** nu a avut efecte citotoxice asupra celulelor HepG2 și MCF7, dar **SIL-B** la $150 \mu\text{g/mL}$ a indus toxicitate ridicată asupra celulelor HepG2 și MCF7, cu un efect mai pronunțat asupra celulelor MCF7

(Figura 2.12. F și G). Gruparea nitro poate suferi reduceri enzimatiche conducând la specii reactive și inducând efecte terapeutice. Recent, compușii nitro au demonstrat activitate anticancer prin efecte induse de hipoxie, datorită capacității lor de activare bioreductivă, mediată de obicei de nitroreductaze. Procesul de nitroreducere implică formarea derivatului nitroso, util în efectul EPR asupra celulelor tumorale, ca intermediar pentru compușii cu grupe amino primară (*Schema 2.15.*) [149].



Schema 2.15. Procesul bioreductiv al grupării nitro

II.4.3.4. Andocare moleculară

Simulările computerizate legate de andocarea moleculară au fost efectuate utilizând algoritmul AutoDock VINA [158] cuprins în programul YASARA [159-161]. Ca receptori pentru andocarea moleculară, albumina serică umană (HSA) și proteaza principală COVID-19 (M^{PRO}) au fost adoptate în acest studiu. În acest sens, structurile receptorilor HSA și M^{PRO} au fost descărcate din baza de date a proteinelor (<https://www.rcsb.org/>). Modurile de legare ale complexelor ligand-receptor au fost evaluate în termeni de energii relative de legare (E_b , kcal/mol) și constante de disociere (K_d , μM). De obicei, valorile mai mici ale acestor estimări indică interacțiunea mai puternică dintre receptor și ligand. În cele din urmă, rezultatele de andocare moleculară au fost supuse analizei de grup prin adoptarea unei toleranțe a deviației medii pătratice (RMSD) de 5,0 Å. Rezultatele computaționale au arătat că, complexii andocați HSA@SIL M (Figura 2.17.) și HSA@SIL BS (Figura 2.18.) au fost stabilizați prin interacțiunile hidrofobe. Valorile estimatorilor de afinitate (energia relativă E_b și constanta de disociere K_d). După cum s-a raportat, numărul de reziduuri de contact a fost egal cu 14 și 12, pentru liganzii SIL-M și respectiv SIL-BS. Constanta de disociere este în mod evident redusă ($K_d=0,148 \mu\text{M}$) pentru sistemul andocat HSA@SIL BS, în comparație cu complexul andocat HSA@SIL M ($K_d=3,345 \mu\text{M}$). Conform acestor date computaționale, se dovedește că SIL-BS a interacționat mult mai puternic cu receptorul (HSA), în comparație cu ligandul SIL M.

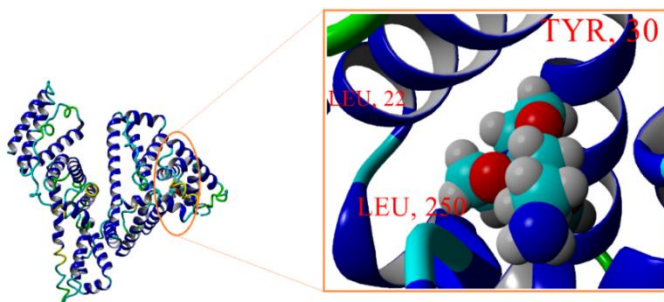


Figura 2.17. Randarea moleculară a celei mai bune poziții andocate care arată interacțiunea dintre HSA (receptor) și ligandul SIL M; Vedere generală a andocării (stânga) și detaliu (dreapta)

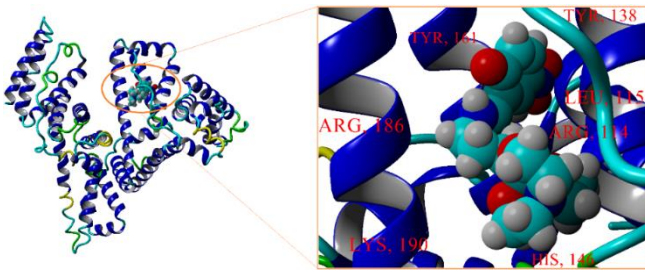


Figura 2.18. Randarea moleculară a celei mai bune poziții andocate care arată interacțiunea dintre HSA (receptor) și ligandul **SIL-BS**; Vedere generală a andocării (stânga) și detaliu (dreapta)

II.4.5. Activitate antimicrobiană

Activitatea antimicrobiană a compușilor a fost evaluată pe trei specii de ciuperci *Aspergillus niger* ATCC-16888, *Fusarium* ATTC-20327, *Penicillium chrysogenum* ATCC-11709 și două bacterii *Bacillus sp.* ATCC-19986, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-27853, furnizate de American Type Culture Collection (ATCC), SUA. Studiile *in vitro* au fost efectuate prin metoda testului MIC, conform procedurilor standard (SR-EN 1275:2006 și NCCLS:1993).

Tabelul 2.3. Rezultatele activității antimicrobiene ale compușilor testați **SIL M** și **SIL BS**

Sample	MIC (μg/ml)				
	Fungi			Bacterii	
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>
SIL M	1.20±0.02	1.20±0.01	1.21±0.01	2.80±0.01	2.90±0.11
SIL-BS 1 %	2.08±0.21	1.90±0.12	2.08±0.11	4.04±0.21	4.08±0.24
SIL-BS 25 %	>32	> 32	> 32	>256	>256
Casprofungin^b	0.72±0.01	0.72±0.01	0.72±0.01	-	-
Kanamycin^b	-	-	-	1.8±1.11	1.6±0.98

Apariția infecției pandemice transmisibile SARS-CoV-2 produsă de virusul COVID-19 a condus la dezvoltarea de noi agenți antivirali care să fie bine tolerați de persoanele cu boli asociate: cancer, hipertensiune arterială, infecții respiratorii, diabet etc. Opțiunile actuale de tratament pentru SARS-CoV-2 constau în medicina tradițională chineză combinată cu medicamente eficiente pentru SARS-CoV-1 și MERS-CoV (Chlorochină și Lopinavir/Ritonavir), care au fost evaluate în studii clinice și unele dintre ele au primit aprobarea FDA pentru administrare. Pe lângă activitatea antivirală specifică, aceste medicamente trebuie să prezinte mai întâi un risc minim produs de efectele secundare, precum și o afinitate mare de legare pentru proteinele plasmaticе țintă asigurând o biodisponibilitate mare [169]. Ținând cont de cele de mai sus și având în vedere solubilitatea în apă, biocompatibilitatea ridicată și activitatea antimicrobiană foarte bună a 1-(3-aminopropil)silatranului (**SIL M**), s-a verificat capacitatea sa antivirală prin simulări de andocare moleculară pe M^{PRO} (proteaza principală a virusului COVID-19) (PDB id: 6LU7 (<https://www.rcsb.org/structure/6LU7>)). SARS-CoV-2 este un virus ARN care prezintă patru proteine structurale: vârf, înveliș, membrană și nucleocapsidă. Proteaza principală (M^{PRO}) este o cistein-protează de 33,8 kDa având trei domenii. Aceasta are un

rol esențial în activitatea virală care asigură replicarea virusului, astfel încât inhibarea acesteia poate fi o țintă pentru dezvoltarea medicamentelor antivirale [170]. O serie de agenți antivirali aprobați, cum ar fi Remdesivir, Clorochina și Hidroxiclorochina s-au dovedit a fi eficienți împotriva infecției cu SARS-CoV-2. Studiile comparative de andocare au arătat că Remdesivir are cea mai mare afinitate de legare față de M^{PRO} cu un $E_b = -7.17$ kcal/mol, urmat de Hidroxiclorochină și Clorochină cu E_b similar, de -6.68 kcal/mol și respectiv -6.47 kcal/mol [170].

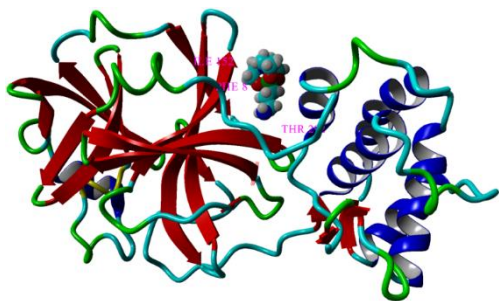


Figura 2.19. Randarea moleculară a celei mai bune poziții andocate care arată interacțiunea dintre receptorul M^{PRO} (proteaza principală COVID-19) și silatran **SIL M**

Compusul silatran **SIL M** s-a dovedit a fi eficient și în inhibarea M^{PRO} , valoarea $E_b = -5.794$ kcal/mol fiind apropiată de cea a compușilor cu activitate inhibitorie

demonstrată în studiile clinice și care au primit aprobare de comercializare. Rezultatele simulării au arătat că, complexul andocat $M^{PRO}@SIL M$ a fost stabilizat prin interacțiunile hidrofobe (**Figura 2.19.**), iar silatranul (**SIL M**) a contactat 14 reziduuri din receptor. Pentru acest caz, estimatorii de afinitate au fost egali cu $E_b = -5.794$ kcal/mol și $K_d = 56.61$ μ M.

CAPITOLUL III - SILICE MEZOPOROASĂ MODIFICATĂ

III.2. Prepararea particulelor de silice mezoporoasă (MS)

Particulele de silice mezoporoasă modificate *in situ* cu grupări organice și/sau funcționale au fost preparate printr-o procedură raportată anterior [196], constând în co-condensarea tetraetilortosilicatului (TEOS) cu trialcoxisilani (TAS) care conțin grupările organice dorite ($-(CH_2)_3-NH_2$, sau $-CH_3$) sau homocondensarea TEOS, în mediu bazic apos (NaOH), și în prezența surfactantului bromură de cetiltrimetilamoniu (CTAB) în concentrație scăzută (**Figura 3.20.**). Protocolul de lucru [196] constă în formarea unui amestec de surfactant (CTAB) (2 g) și soluție de NaOH (7 mL 8% sol în apă) în apă distilată (480 mL), încălzirea acestui amestec timp de 30 min la 80 °C cu agitare, urmată de adăugarea de TEOS și TAS în raportul prestabilit și reluarea încălzirii pentru încă 2 ore în aceleași condiții. Silicea formată se izolează prin filtrare, se spală cu apă și metanol și se usucă la 80°C sub vid timp de 18 ore.

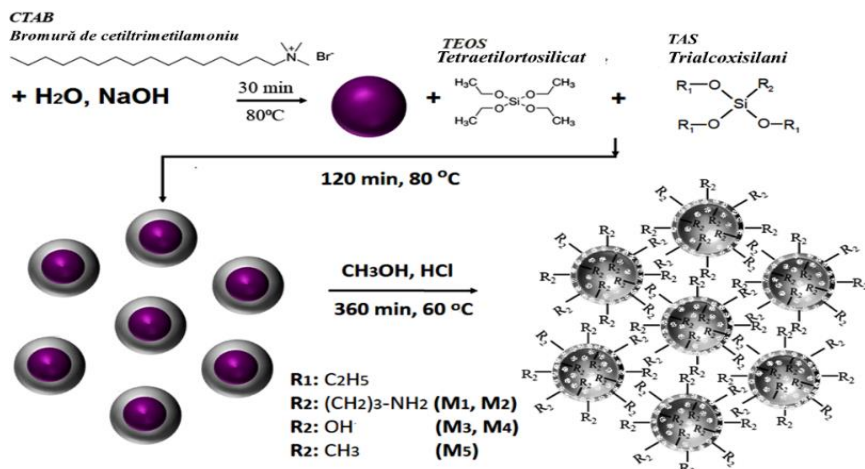


Figura 3.20. Reprezentare schematică a protocolului de preparare a particulelor de silice organo-modificate și/sau funcționalizate *in situ*, la suprafață

Pentru eliberarea/activarea porilor, materialul este supus extracției într-un amestec de acid clorhidric concentrat și metanol (1mL: 100 mL pentru 1 g de material uscat) la 60 °C timp de 6 ore, după care produsul eliberat de surfactant este spălat cu apă și metanol și uscat din nou la vid. TAS a fost amestecat cu (3-aminopropil)trietoxisilan (APTES) conducând la formarea silicelor **M1** și **M2** cu grupări NH₂ pe suprafețele interioare și exterioare sau cu metiltrietoxisilan (MTES), conducând la formarea silicei **M5**, în timp ce probele **M3** și **M4** au fost obținute prin homocondensarea TEOS, generând grupări Si-OH la suprafață.

Tabelul 3.5. Principalele caracteristici ale particulelor de silice organo-modificate și/sau funcționalizate

Probă	M1	M2	M3	M4	M5
Grupare funcțională	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-OH	-OH	-CH ₃
Dimensiunea porilor (nm) ^a	3.33	3.02	3.06	3.04	2.49
Suprafața BET (m ² /g)	722	621	1001	936	943

*estimate pe baza izotermelor de sorbție a azotului

III.2.1. Încărcarea DOX în silicea mezoporoasă (probele D1-D5)

Experimentele de încărcare au fost efectuate la temperatura camerei, la pH 7,4 (soluție PBS 0,1 %). Aproximativ 10 mg MS au fost dispersate în 4 mL soluție DOX 0,1%. Amestecul a fost supus tratamentului cu ultrasunete timp de 30 de secunde, după care a fost agitat peste noapte într-un agitator rotativ la temperatura camerei în condiții de întuneric. A doua zi, silicea încărcată a fost centrifugată, supernatantul a fost separat și analizat prin UV-vis pentru a determina prin diferență gradul de încărcare a silicei cu DOX. Silicea încărcată a fost spălată cu apă distilată și uscată în condiții de întuneric (**Figura 3.21.**). Concentrația de DOX în silice a fost calculată pe baza coeficientului molar de extincție al DOX în PBS 7,4 ($\epsilon=5498 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ la $\lambda_{\text{max}}=482 \text{ nm}$).

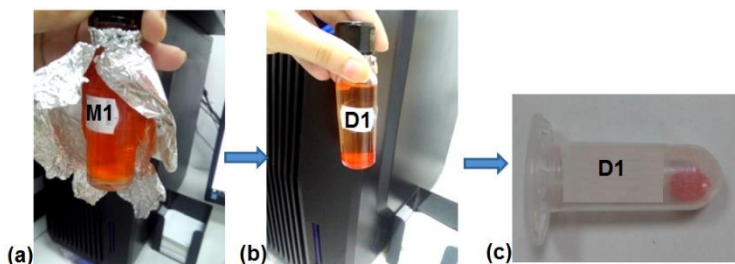


Figura 3.21. Schimbarea culorii în timpul încărcării cu DOX: (a) **M1** în soluție DOX, (b) **D1** în soluție DOX, (c) **D1** în stare uscată

Eficiența de încapsulare (EE) și capacitatea de încărcare (LC) au fost calculate utilizând formulele:

$$EE(\%) = \frac{W_{(medicament\ în\ silice)}}{W_{(medicament\ adăugat\ inițial)}} \times 100 \quad (1)$$

$$LC(\%) = \frac{W_{(medicament\ în\ silice)}}{W_{(silice)}} \times 100 \quad (2)$$

unde $W_{(medicament\ în\ silice)}$ este cantitatea de DOX din proba MS, calculată ca diferența între cantitatea inițială de DOX și DOX din supernatant după procesul de încărcare, $W_{(medicament\ adăugat\ inițial)}$ este cantitatea de DOX din soluția stoc DOX 0,1% utilizată pentru experimentele de încărcare și $W_{(silice)}$ este cantitatea de silice utilizată în procesul de încărcare. Valorile calculate pentru EE și LC sunt prezentate în **Tabelul 3.6**.

Tabelul 3.6. Încărcarea DOX în termeni de EE și LC în silice

Probe	Eficiența încapsulării (EE), %	Gradul de încărcare (LC) $\mu\text{g}/\text{mg}$
M1	16.75	6.7
M2	14.13	5.65
M3	81.80	32.7
M4	78.74	31.49
M5	90	36

III.3. Caracterizarea sistemelor MS cu încărcare DOX (D1-D5)

III.3.1. Spectroscopie FTIR

Spectroscopia FTIR a fost folosită pentru a investiga modificările spectrale care au avut loc în MS ca urmare a încărcării cu DOX. Spectrele IR ale MS, înainte și după încapsularea DOX, au relevat prezența vibrațiilor de întindere caracteristice legăturilor Si-O la 1062 cm^{-1} și 960 cm^{-1} , N-H și O-H la $3400\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$, C-H la $2920\text{-}2855\text{ cm}^{-1}$, a celor de deformare și încovoiere specifice legăturii C-H la 1464 și 1416 cm^{-1} [197].

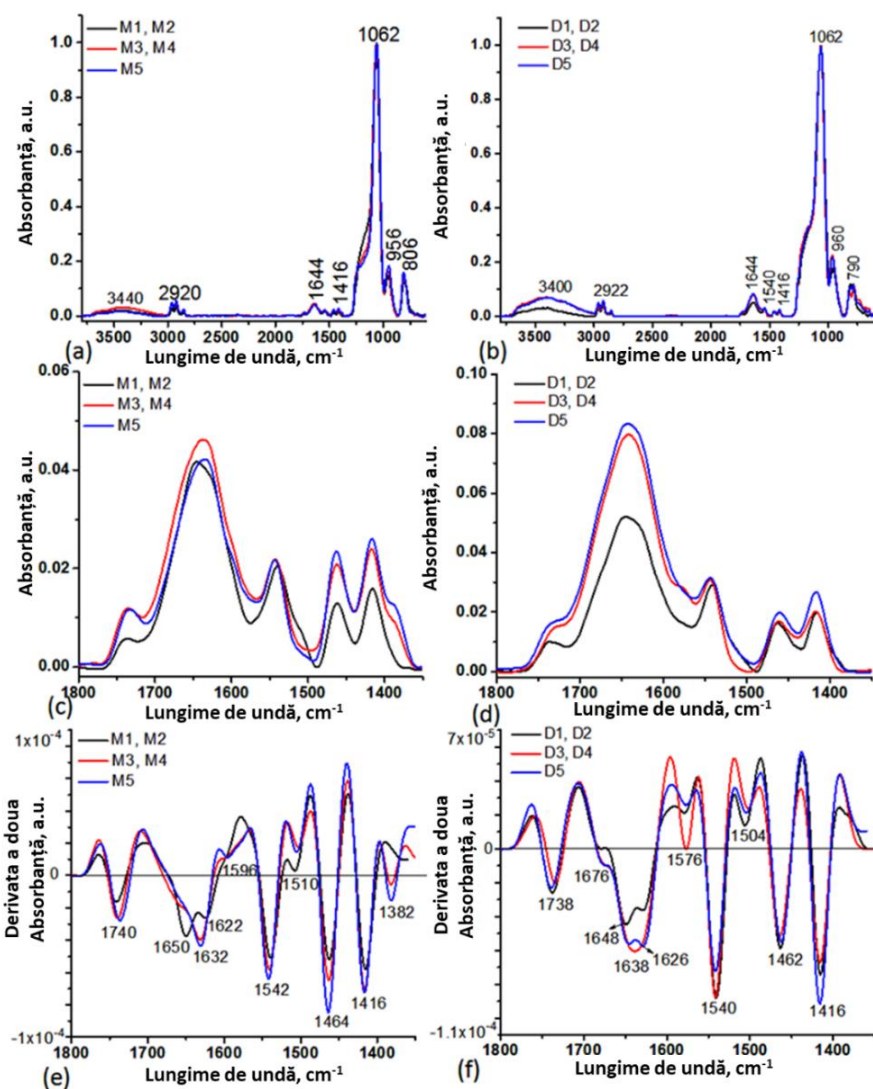


Figura 3.22. Spectrele ATR-IR ale MS, înainte (**M1-M5**) (a) și după (**D1-D5**) (b) încapsularea DOX. Detalii spectrale din regiunea 1800–1400 cm^{-1} , înainte de încapsulare (**M1-M5**) (c) și după încapsularea DOX (**D1-D5**) (d). “M” reprezintă probele de silice mezoporoasă înainte de încapsularea DOX iar “D” reprezintă probele de silice mezoporoasă după încapsularea DOX. Derivata a doua a spectrelor pentru regiunea spectrală 1800–1400 cm^{-1} a MS înainte (**M1-M5**) (e) și după (**D1-D5**) (f) încapsularea DOX. Benzile negative din derivata a doua a spectrelor corespund maximelor de absorbție din aceeași regiune spectrală

III.4. Studii de eliberare a DOX din silice

Pentru a investiga modelele cinetice de eliberare, profilele de eliberare obținute au fost analizate prin trei modele (Higuchi, Korsmeyer-Peppas și Peppas-Sahlin). Valorile coeficientului de difuzie pentru toate probele, cu excepția **D5**, sunt apropiate de 0,43, susținând o difuzie Fickiană (eliberarea dependentă de mecanismul de difuzie). Pentru **D5**, valoarea lui n este $0,43 < n < 0,83$, susținând un transport anormal, o eliberare dependentă de umflarea, degradarea sau relaxarea matricei. O constantă de viteză, K , mai mare, a fost găsită pentru probele **D1** și **D2**, unde DOX a fost legat în principal la suprafață. Rezultatele raportate în acest capitol sunt similare cu cele raportate în literatură pentru unele sisteme complexe de eliberare, iar perspectivele noastre sunt îndreptate către optimizarea condițiilor de eliberare, ținând cont de influența cumulativă a diferiților

factori: porozitate, membrană de dializă celulozică, pH, temperatură, ultrasunete, timp de eliberare etc.

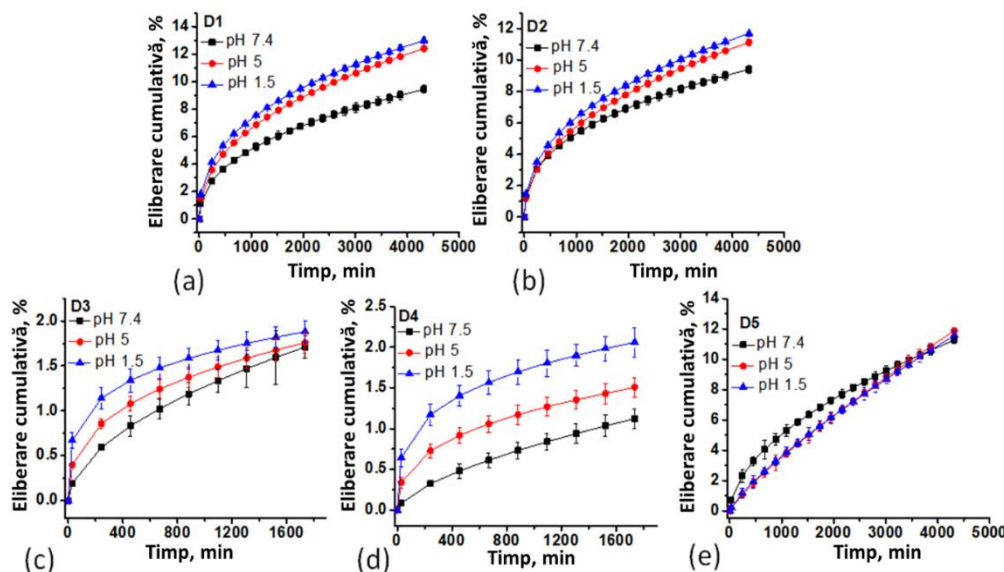


Figura 3.27.

Eliberarea cumulativă (%) de DOX timp de 72 de ore la pH 1,5, 5 și 7,4 pentru **D1** (a), **D2** (b), **D3** (c), **D4** (d) și **D5** (e), fitate după modelul cinetic Korsmeyer-Peppas

Particulele de silice sunt biocompatibile, cu o rată de hidroliză de 76% în 56 de zile și excreție prin tractul urinar. Prin încărcarea internă a medicamentelor, materialele de silice sunt capabile să asigure o concentrație eficientă prelungită [210].

III. 5. Evaluarea potențialului aplicativ în domeniul biomedical al silicei mezoporoase funcționalizate

În studiul de față, citotoxicitatea probelor de MS, înainte și după încapsularea DOX, a fost investigată pe trei linii celulare, o linie celulară normală (HGF) și două linii celulare canceroase (MCF-7 și HeLa). Investigarea compatibilității MS pe linie celulară normală, la o concentrație de 30 $\mu\text{g/mL}$, a relevat o biocompatibilitate moderată pentru probele **M1**, **M2** și **M3** (viabilitatea este mai mică de 80 %). Citotoxicitatea mai scăzută pe celulele normale ar putea fi explicată prin funcționalizarea silicei care implică o interacțiune puternică cu celulele, urmată de internalizarea acestora care favorizează apoptoza [217]. Valorile IC_{50} ale **D1** au fost 136,5 $\mu\text{g/mL}$ pe HeLa și 73,98 $\mu\text{g/mL}$ pe MCF-7, ceea ce corespunde unei concentrații de DOX încapsulat de 0,90 $\mu\text{g/mL}$ pe HeLa și respectiv 0,49 $\mu\text{g/mL}$ pe MCF-7 (**Figura 3.28.a**).

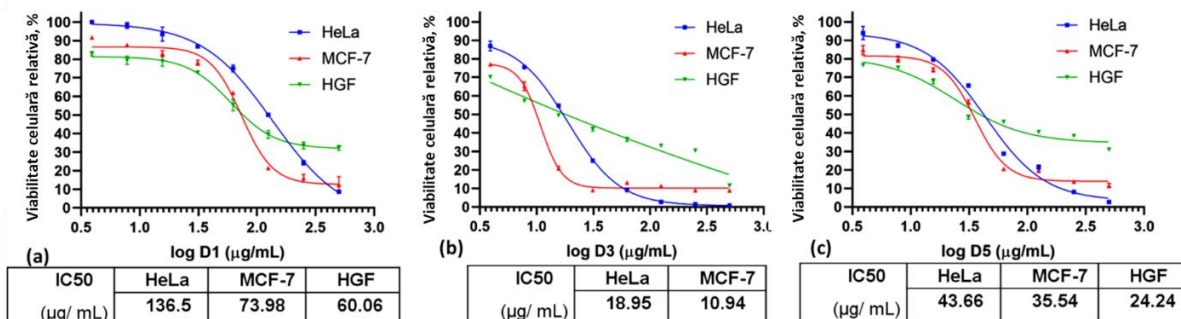


Figura 3.28. Citotoxicitatea probelor MS încărcate cu DOX: (a) D1, (b) D3 și (c) D5 pe liniile celulare HeLa, MCF-7 și HGF. Valorile relative IC_{50} au fost determinate prin panta variabilă a regresiei neliniare, cu patru parametri, folosind software-ul GraphPad Prism

III.5.3. Evaluarea bio- și mucoadeziunii silicei mezoporoase funcționalizate

Având în vedere că un număr mare de medicamente sunt administrate pe diferite mucoase, s-au investigat proprietățile bio- și mucoadezive ale particulelor de silice. Bioadeziunea probelor MS a fost testată la pH 7,4 la 37 °C. Testele de mucoadeziune au fost efectuate pe diferite țesuturi: stomac, intestin subțire și gros și colon, în mediu fiziologic simulat cu o temperatură de 37 °C și medii PBS cu valori diferite ale pH-ului, variind de la 1,5 la 8,5, în funcție de regiunea tisulară respectivă (**Figura 3.29**).

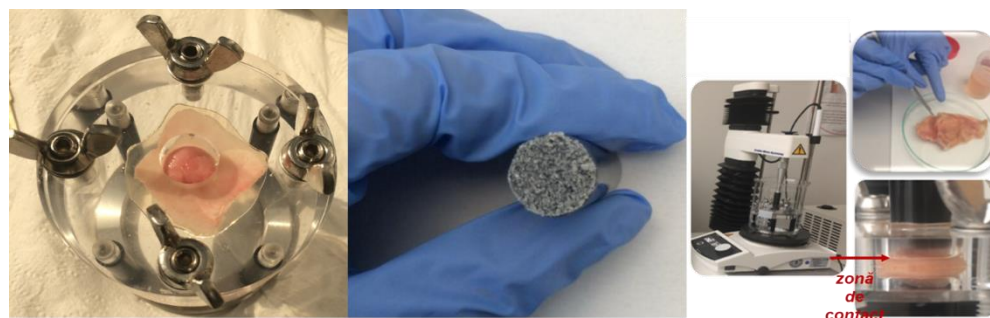


Figura 3.29. Imagini ale mucoadeziunii înregistrate în timpul pregătirii mucoasei și a evaluării MS

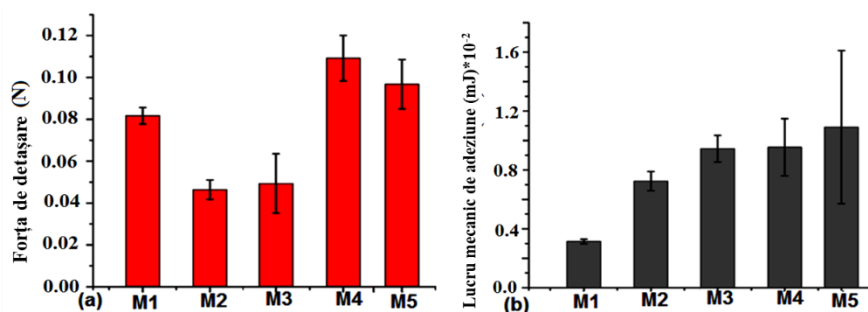


Figura 3.30. Forța de desprindere (a) și lucrul mecanic de adeziune (b) înregistrate pentru probele de MS pe membrană de celuloză

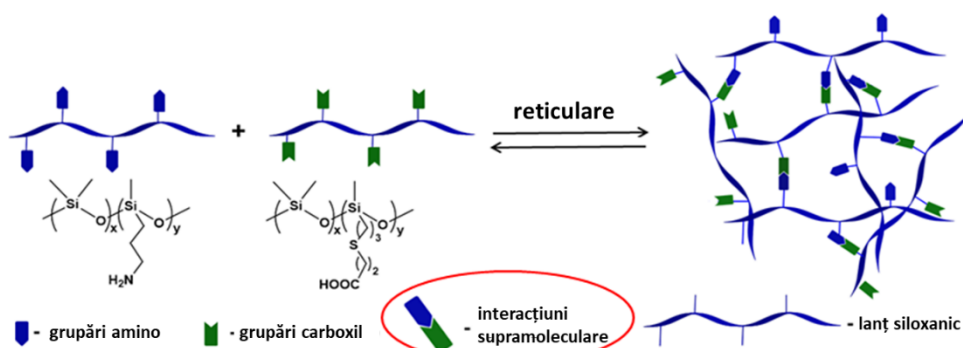
Bioadeziunea probelor MS pe o membrană de celuloză sintetică a relevat o interacțiune puternică a probelor M3 și M4 facilitată de prezența grupărilor hidroxil la suprafață. Forța de desprindere a fost mai mare pentru probele M1 și M4 (**Figura 3.30.a**), în timp ce lucrul mecanic de adeziune a fost mai mare pentru probele M3 și M4 (**Figura 3.30.b**). Prezența grupărilor amino și hidroxil pe suprafața

particulelor de silice explică fenomenul de adeziune pentru aceste probe. Variația forței de detașare în cadrul acelorași grupe funcționale se poate datora concentrației diferite a acestora în contact cu membrana. În segmentele intestin gros și colon, aproape toate probele au valori similare, comparabile cu cele găsite pentru mucoasa stomacală. Studiile de mucoadezivitate ale particulelor de silice sunt esențiale pentru înțelegerea profilului de siguranță, atunci când sunt administrate local, deoarece aceste particule se pot acumula devenind toxice pentru organism. Astfel, procesul de eliminare și degradare depinde de mărimea, funcționalizarea suprafeței, încărcare, etc. S-a dovedit că particulele mai mari sunt eliminate în principal prin tractul gastrointestinal, în timp ce cele mai mici sunt eliminate prin tractul urinar. Procesul de biodegradare a acestor particule are loc în principal prin hidroliză, silanolii fiind principalii produși de degradare. Mucoadeziunea intestinală este, de asemenea, importantă pentru eliberarea dependentă de pH și adsorbția unor medicamente încărcate în silice, atunci când sunt administrate oral sau intraperitoneal [226,227].

CAPITOLUL V- REȚELE SILICONICE SUPRAMOLECULARE

V.2.1. Obținerea de rețele siliconice supramoleculare pe bază de polisiloxani funcționalizați (SN1-SN3)

Într-o primă abordare, polisiloxani cu grupări amino pendante au fost reticulați prin amestecare cu un alt polisiloxan având grupări carboxil atașate (*Schema 5.17.*). Astfel, un polisiloxan funcționalizat cu grupe amino, și anume 6,4 mol% unități de 3-aminopropilmetilsiloxan (**PDMS-NH₂-1**), a fost reticulat prin combinarea în diferite rapoarte masice (0,5/0,25; 0,5/0,375; 0,5/0,5), cu un polisiloxan- α,ω -diol, funcționalizat lateral cu 14,9 mol% grupări carboxipropil (cu mult sub 100% așa cum este folosit în alte studii raportate în literatură [284]), **PDMS-COOH**, rezultând probele **SN1**, **SN2** și respectiv **SN3** (**Tabelul 5.18.**). Pentru a le asigura o bună miscibilitate, s-a folosit un adaos de solvent (THF) pentru o concentrație de aproximativ 50%, iar amestecurile au fost omogenizate cu un SpeedMixer, după care au fost prelucrate sub formă de pelicule, și lăsate pentru reticulare și evaporarea solventului timp de 24 ore la temperatura camerei și 72 ore la 70 °C la etuva de vid. S-au obținut filme moi incolore, transparente, cu morfologie netedă, atât la suprafață, cât și în secțiune.

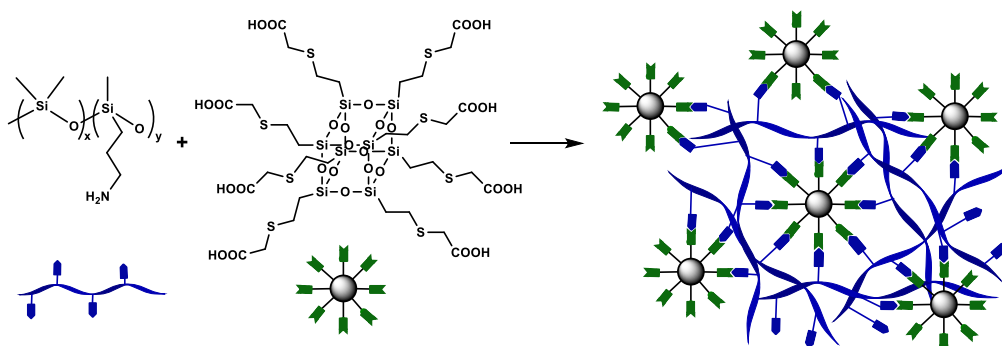


Schema 5.17. Formarea rețelelor supramoleculare pe baza de PDMS-NH₂ și PDMS-COOH (probele SN1-SN3)

Tabelul 5.18. Reactivi și cantități folosite pentru prepararea rețelelor supramoleculare

Probă	Matrice polimerică		Agent de reticulare		NH ₂ :COOH molar
	PDMS-NH ₂	g polimer/mL THF	Substrat-COOH	g/mL THF	
SN1	PDMS-NH ₂ -1	1.50/2.0	PDMS-COOH	0.50/1.0	1:0.7
SN2	PDMS-NH ₂ -1	0.50/0.5	PDMS-COOH	0.25/0.5	1:1.1
SN3	PDMS-NH ₂ -1	0.50/1.0	PDMS-COOH	0.375/1.0	1:1.7
SN4	PDMS-NH ₂ -2	0.75/0.5	POSS-COOH	0.075/0.5	1:0.5
SN5	PDMS-NH ₂ -1	0.75/2.5	POSS-COOH	0.075/2.5	1:0.7

V.2.2. Obținerea de rețele siliconice supramoleculare pe bază de polisiloxani și silsesquioxani funcționalizați (SN4, SN5)

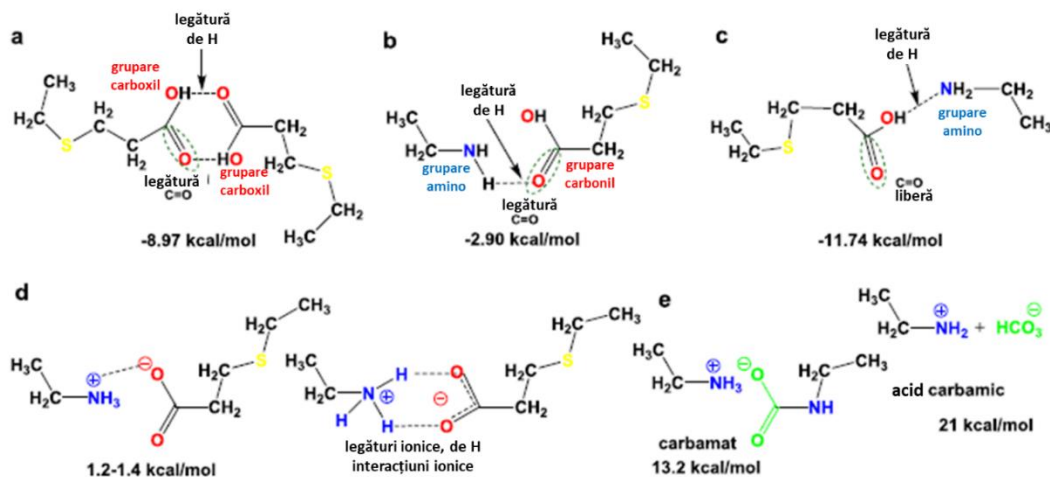


Schema 5.18. Formarea rețelelor supramoleculare pe bază de PDMS-NH₂ și POSS-COOH (probele SN4, SN5)

Într-o altă abordare, siloxani funcționalizați cu grupări amino pe lanț au fost reticulați cu un polisilsequioxan funcționalizat cu grupe carboxil, POSS-COOH (*Schema 5.18.*). PDMS-NH₂-2 și PDMS-NH₂-1, cu conținuturi diferite de grupări amino (6,4 și respectiv 9,8 mol%) au fost amestecați în același raport de masă, 10:1 PDMS-NH₂:POSS-COOH, în cantități minime de THF ca solvent pentru a asigura o bună dizolvare a POSS-COOH solid și amestecarea cu PDMS-NH₂.

V.3.1. Caracterizarea structurală a rețelelor supramoleculare

Prin amestecarea celor două tipuri de precursori este de așteptat ca inițial să se stabilească legături de hidrogen între grupările amino și carboxil (*Schema 5.19.a-c*) [284], treptat având loc creșterea vâscozității datorită transferului protonului de la gruparea carboxil la gruparea amino, care are ca rezultat formarea legăturilor ionice (*Schema 5.19.d,e*) [283,286], favorizate de mediul nepolar creat de fragmentele de dimetilsiloxan.



Schema 5.19. Interacțiuni supramoleculare posibile în rețelele siliconice preparate și energiile de legătură asociate cu formarea acestora: (a) legături de hidrogen între grupările carboxilice -COOH/-COOH cu formare de dimeri ciclici; (b) legături de hidrogen stabilite între grupele NH și C=O, (c) legături de hidrogen stabilite între grupele NH și OH [284], (d) legături ionice și de hidrogen între grupele NH₃⁺ și COO⁻, (e) legături de tip carbamat NH₃⁺/OOC-NH₂ sau acid carbamic NH₂⁺/HCO₃⁻ [288]

Formarea rețelelor a fost demonstrată mai întâi prin spectroscopie FTIR. Spectrele IR ale probelor **SN1**, **SN2** și **SN3** au evidențiat prezența benzilor de absorbție corespunzătoare vibrațiilor de întindere ale legăturii Si-O-Si la 1080-1008 cm⁻¹, vibrațiilor de deformare simetrică Si-CH₃ la 1258 cm⁻¹ și vibrațiilor de întindere ale grupelor Si-C la 862-790 cm⁻¹ (**Figura 5.39.a**). Pe lângă acestea, sunt prezente și benzi de absorbție caracteristice pentru grupările NH₂/NH₃⁺ și COOH/COO⁻. În regiunea spectrală 1650-1500 cm⁻¹, s-au pus în evidență vibrațiile de întindere ale legăturii C-N, vibrațiile de deformare asimetrică și simetrică ale grupărilor NH₂ legate prin interacțiuni intermoleculare de tipul legăturilor de hidrogen, suprapuse cu grupările COOH de asemenea auto-asamblate prin legături de hidrogen. Benzile de la 1414-1398 cm⁻¹ sunt specifice vibrațiilor de îndoire și forfecare ale grupărilor metilenice, vibrațiilor de întindere ale legăturii C-O și vibrațiilor de deformare ale legăturilor O-H. În spectru sunt de asemenea vizibile benzile de absorbție atribuite vibrațiilor și întinderilor asimetrice și simetrice ale legăturilor C-H

la 2962 și respectiv 2902 cm^{-1} , ale vibrațiilor de deformare ale legăturilor C-H asimetrice la 1488-1444 cm^{-1} și vibrațiilor de încovoiere în afara planului a legăturilor N-H/O-H la 704-660 cm^{-1} [287].

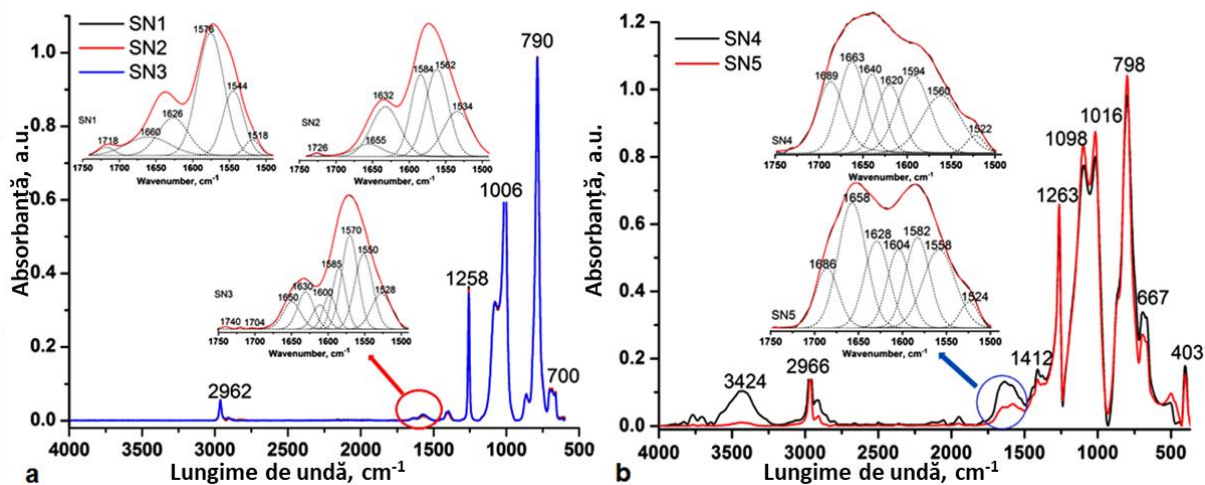


Figura 5.39. Spectrele IR ale rețelelor supramoleculare SN1-SN3 (a) și SN4-SN5 (b), - inset- regiunea spectrală 1750-1500 cm^{-1} , procesată cu funcția de deconvoluție folosind derivata a 2-a a spectrelor, evidențiind vibrațiile specifice grupelor carbonil și N-H cuplate prin legături de hidrogen în rețelele supramoleculare SN4-SN5

V.3.3. Comportamentul termic al rețelelor supramoleculare

Comportamentul termic al rețelelor preparate a fost analizat prin TGA și DSC. În prima serie, principalele pierderi de masă au loc la 327 (SN1), 403 (SN2) și 362 $^{\circ}\text{C}$ (SN3), ceea ce indică o stabilitate termică apreciabilă (Figura 5.43.). În unele cazuri, au existat unele pierderi (aproximativ 3-4 gr%) la temperaturi scăzute care pot fi atribuite plecării urmelor de solvent sau a fracțiilor volatile prezente în cei doi polimeri. Prezența grupărilor polare, în principal carboxilice, facilitează ruperea legăturii siloxanice la încălzire, ceea ce face ca masa reziduală de la 700 $^{\circ}\text{C}$ să fie ne semnificativă (2-5 gr%). Excepție face proba SN4, care a avut un reziduu de 19%. Toate rețelele au o tranziție sticloasă în jur de -115 $^{\circ}\text{C}$, atât la prima cât și la a doua încălzire. Excepție face proba SN4 a cărei Tg este puțin mai mare, -109 $^{\circ}\text{C}$ (Figura 5.44.), probabil datorată existenței unor interacțiuni mai puternice în cadrul rețelei, având o componentă polimerică cu densitate mai mare de grupări amino. Această rețea are și cea mai mare valoare cumulată a entalpiilor de topire, 5.563 J/g la prima încălzire, indicând un grad de cristalinitate mai mare, față de 1.275 J/g în cazul probei SN3. De asemenea, rețelele prezintă până la trei topiri la prima încălzire (în general la temperaturi pozitive, cu excepția probei SN2, care prezintă topire la -43 $^{\circ}\text{C}$ caracteristică lanțului siloxanic amorf [291]), în timp ce unele dintre ele au și una sau două topiri la a doua încălzire și una sau două

cristalizări la răcire. Acestea sunt determinate de tăria interacțiunilor ionice [292], densitatea și distribuția interacțiunilor intermoleculare care sunt stabilite în cadrul rețelelor.

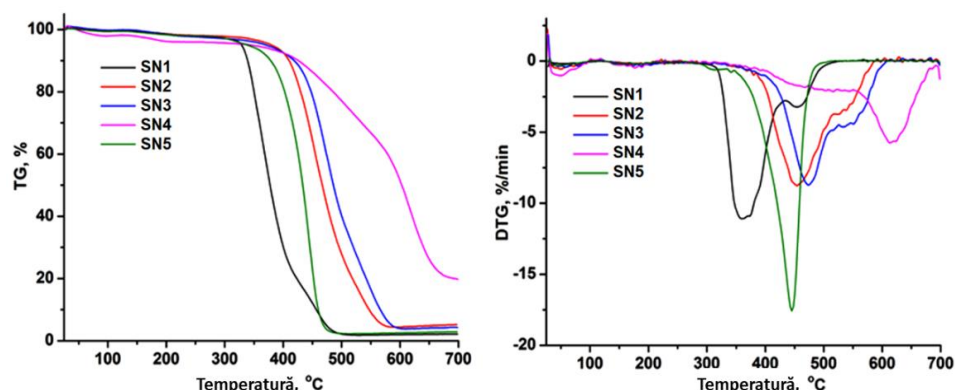


Figura 5.43. Curbele TG (stânga) și DTG (dreapta) ale rețelelor supramoleculare

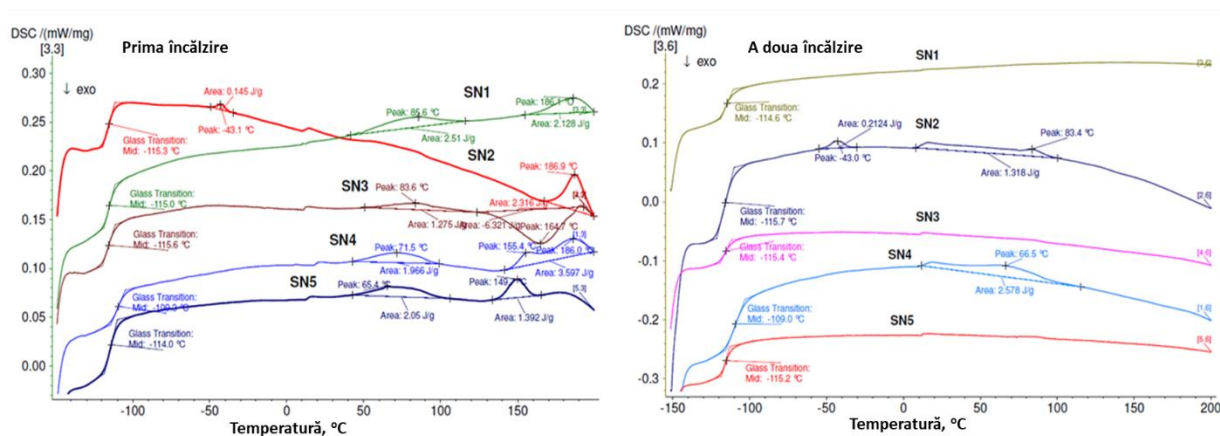


Figura 5.44. Curbele DSC la prima (stânga) și a doua (dreapta) încălzire

V.3.4. Comportamentul mecanic al rețelelor supramoleculare

Probele au fost testate prin încercări de tracțiune liniare și ciclice uniaxiale (10 cicluri de întindere-revenire pentru fiecare film). Rezistența la tracțiune și deformarea la rupere au fost determinate pe baza curbelor efort-deformare. Valorile modului Young în intervalul 0 – 10% deformare au fost determinate de asemenea pe baza acestor măsurători. După cum se poate observa din **Figura 5.45.**, cele două tipuri de rețele au comportament foarte diferit. Analizând rezultatele prezentate în **Tabelul 5.21.**, se poate observa că, în cazul probelor reticulate cu **PDMS-COOH**, rezistența la rupere și valorile modului Young cresc odată cu creșterea conținutului de grupe carboxil, în timp ce alungirea la rupere scade. Într-un studiu recent [284] asupra unui sistem similar, prin calcule DFT corelate cu studii IR, s-a găsit că sunt posibile trei tipuri de legături de hidrogen: între două grupe carboxil cu o energie de -8,97 kcal/mol, între o grupare carbonil și o grupare amină de -2,90 kcal/mol,

între o grupare OH și o grupare amino de $-11,74$ kcal/mol (*Schema 5.19.a,b,c*). Ca atare, se poate presupune că, atunci când precursorul cu grupe COOH este adăugat peste cel cu grupe amino, interacțiunile supramoleculare dintre grupările carboxil și amină se formează cu prioritate.

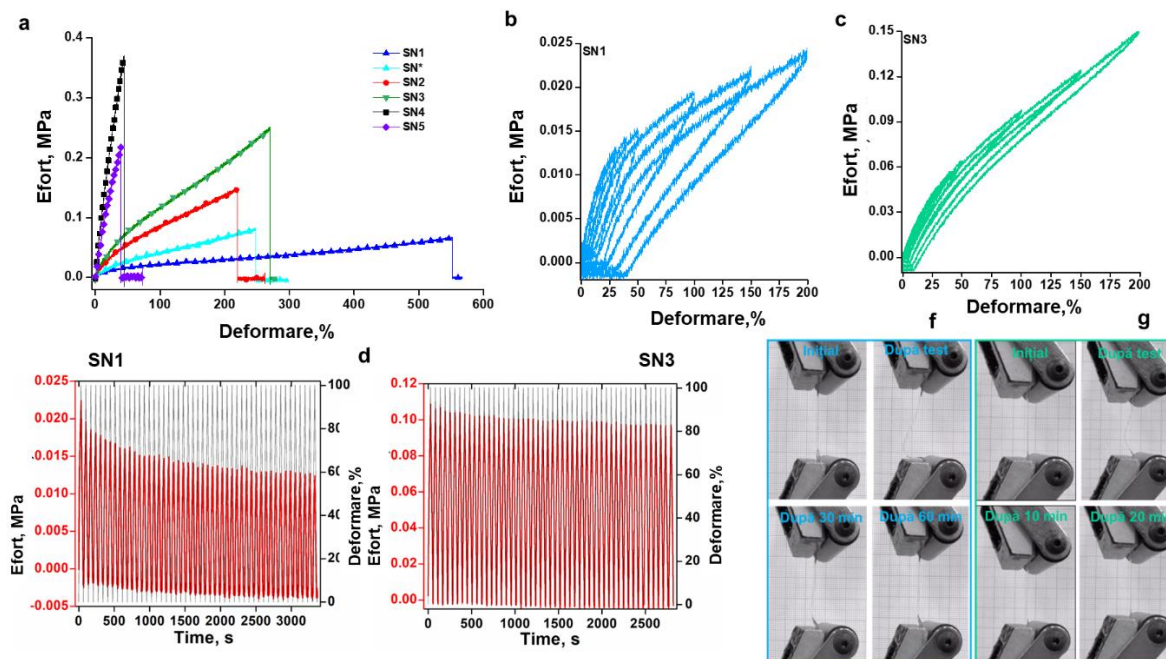


Figura 5.45. Comportamentul mecanic al rețelelor supramoleculare: (a) curbele efort-deformare ale rețelelor supramoleculare SN1, SN2, SN3, SN4, SN5 în comparație cu rețeaua covalentă R3-3 luată ca referință; curbele efort-deformare ciclice pentru probele SN1 (b) și SN3 (c) și relaxarea corespunzătoare a tensiunii (d, e); Imagini cu revenirea rețelei "ultrasoft" SN1 (f) și a rețelei SN3 (g) de la formele alungite cu 200% la forma inițială

Tabel 5.21. Principalii parametri mecanici ai rețelelor supramoleculare

Probă	Modulul Young, la 10% alungire, MPa	Alungire la rupere (%)	Effort la rupere (MPa)
R3-3	0.22	248	0.20
SN1	0.06	551	0.06
SN2	0.17	219	0.14
SN3	0.24	269	0.25
SN4	1.01	44	0.36
SN5	0.71	39	0.21

V.3.5. Studiul proprietăților dielectrice ale rețelelor supramoleculare

Așa cum era de așteptat, prezența grupărilor polare și ionice induce o permitivitate dielectrică crescută semnificativ (până la 22,5) la temperatura camerei, în funcție de conținutul și raportul acestora (**Figura 5.46.**, înainte de încălzirea probelor), comparativ cu cea a referinței R3-3 ($\epsilon' = 3,2$) pe bază de polidimetilsiloxan reticulat covalent prin adiție tiol-enă. După cum se poate

observa din **Figura 5.46.**, permitivitatea dielectrică are valori mai mari în domeniul de frecvență joasă (datorită răspunsului rapid al dipolilor la câmpul electric aplicat [293,294]) dar care scade continuu în cazul probelor **SN4** și **SN5**, sau stabilind un platou la frecvențe înalte din cauza incapacității dipolilor de a se orienta la o schimbare mai rapidă a câmpului [295]. Permitivitatea dielectrică este determinată de momente de dipol mari în molecule asociate prin interacțiuni fizice (hidrogen sau ionice) [296]. În cazul acestor rețele, studiile IR au arătat prezența legăturilor de hidrogen dar și a interacțiunilor ionice, precum carbonatul de amoniu, carbamatul și acidul carbamic, a căror formare este favorizată de natura nepolară a mediului creat de fragmentele de dimetilsiloxan. Procesul de asociere ionică este exoterm și are loc spontan la toate temperaturile.

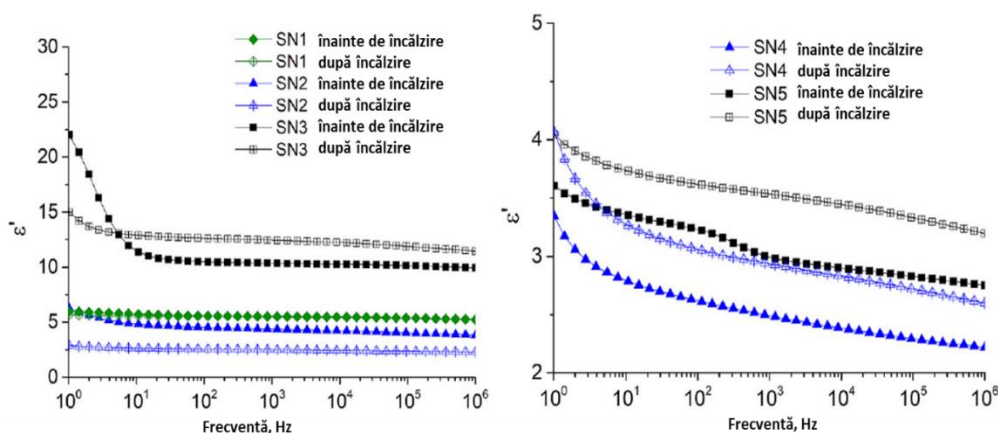


Figura 5.46. Spectre dielectrice în funcție de frecvență comparative ale rețelelor supramoleculare la temperatura camerei, înainte și după încălzirea acestora la 150 °C

V.3.6. Capacitatea de auto-reparare a rețelelor supramoleculare

Datorită reticulării prin legături de hidrogen sau interacțiuni electrostatice, este de așteptat ca materialele rezultate să răspundă la stimuli externi, cum ar fi: temperatură și pH [286] și să prezinte capacitate de auto-reparare [297]. Dezvoltarea de elastomeri siliconici având capacitate de auto-reparare are o importanță ridicată datorită aplicațiilor lor promițătoare [281].

Pentru a verifica capacitatea de auto-reparare, filmul elastomeric a fost tăiat în bucăți mici cu ajutorul unui bisturiu care apoi s-au compactat și presat între două plăcuțe de sticlă. Se poate observa (**Figura 5.47.a**) cum, prin presare, materialul recapătă aspectul unei pelicule continue, transparente, uniforme. Într-o altă abordare, marginile a două bucăți de film tăiate cu bisturiul au fost readuse în contact și lăsate pentru o perioadă de timp la temperatura camerei, refăcându-se filmul unitar (**Figura 5.47.b.**), repararea acestora fiind verificată prin încercări mecanice de întindere. Evoluția acestui proces a fost urmărită prin înregistrarea curbelor efort-deformare la diferite intervale de timp după punerea în contact a bucăților tăiate pentru proba **SN1** (**Figura 5.47.c**). După cum se poate observa, după 10 zile

de contact la temperatura camerei, 95% din alungirea la rupere este recuperată la 30% din efortul inițial. Asemănător procesului de adeziune, mecanismul de auto-reparare are loc în două etape, o etapă de contact și o etapă de consolidare a rețelelor implicate. În etapa de consolidare, contribuția interacțiunilor intermoleculare este majoră, urmată de interdifuzia lanțurilor polimerice pentru a promova aderența prelungită [298]. În general, un proces de reparare este favorizat în principal de flexibilitatea segmentelor polimerice, care facilitează difuzia interfacială și stabilirea interacțiunilor intermoleculare ducând la reticularea rețelei. O densitate mare de reticulare va duce la rețele rigide, cu o capacitate de auto-reparare mai scăzută [286].

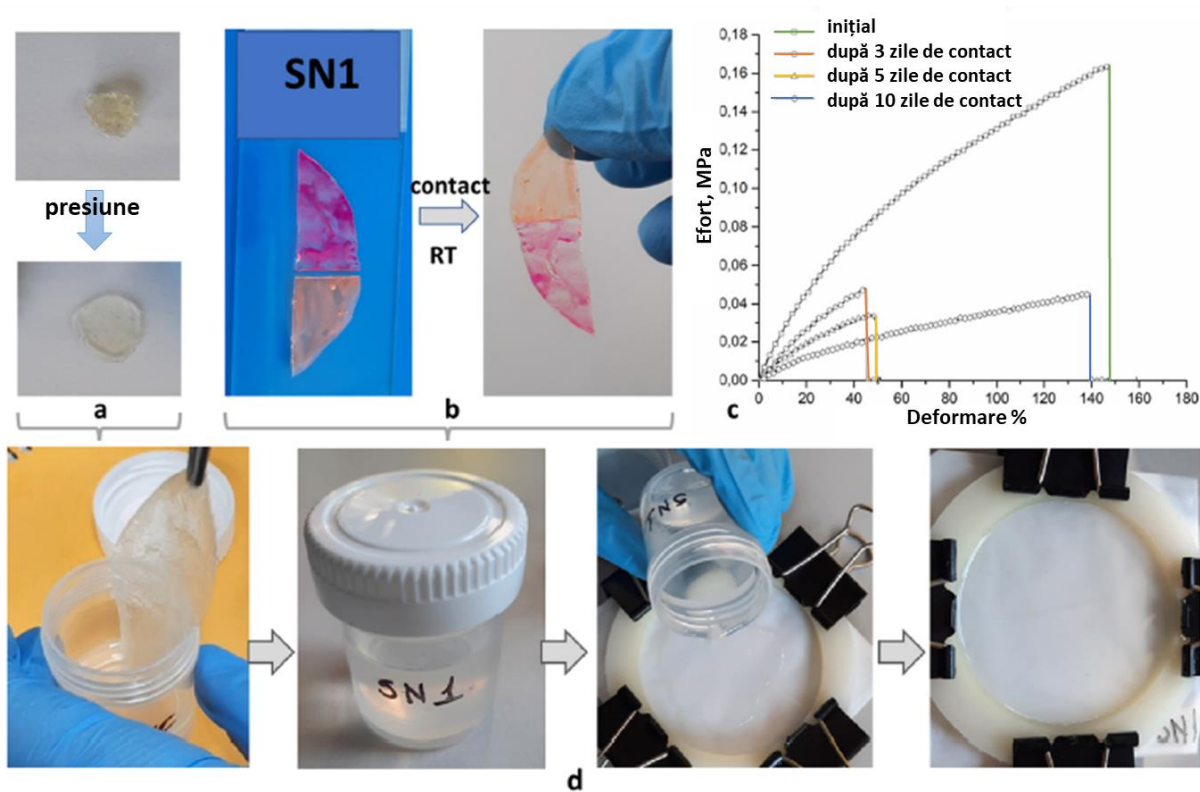


Figura 5.47. Auto-repararea rețelelor supramoleculare, exemplificată pentru rețeaua SN1: prin presarea bucăților grupate (a); prin simpla punere în contact a părților pentru un timp la temperatura camerei (b) (stânga); curbe efort-deformare în diferite etape ale procesului de auto-reparare a rețelei SN1 la temperatura camerei. (c). Comportamentul solvoplastic al rețelei SN1 (d)

V.3.6.1. Studiul reversibilității interacțiunilor supramoleculare prin spectroscopie FTIR

Grupările carbamat au apărut prin expunerea probelor la aer, în timpul procesului de formare a filmelor la temperatura camerei. Prezența lor este confirmată de benzile de la $1740-1680\text{ cm}^{-1}$ atribuite grupărilor amidă I din carbamat, în timp ce grupările carboxilat ionice sunt identificate prin

vibrațiile asimetrice și simetrice de la 1570 cm^{-1} și 1338 cm^{-1} . Poziția acestor benzi este similară cu cea din spectrul IR al sării de sodiu a precursorului **PDMS-COOH**. Spectrele înregistrate în timpul procesului de răcire de la 120 la $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ au arătat modificări ale poziției și intensității benzii de la 1710 cm^{-1} specifică grupărilor carboxilice libere dar și deplasări la numere de undă mai mici ale benzilor specifice vibrațiilor de deformare ale legăturilor N-H, similar cu spectrele inițiale ale probelor, demonstrând refacerea legăturilor de hidrogen. În spectrele înregistrate la răcire la $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ au fost observate maxime de absorbție la $1730\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$ care sunt caracteristice legăturilor amidă I din grupările carbamat. În formarea grupărilor carbamat, legăturile de hidrogen, mediul hidrofob și atmosfera umedă joacă un rol important. Mecanismul constă în atacul nucleofil al CO_2 de către amine care duce la $\text{R-NH}_2^+\text{COO}^-$, asistat/catalizat de amină, apă și grupe OH, care ulterior pot forma fie carbamat de amoniu, fie acid carbamic, în funcție de transferul de protoni inter/intramolecular [299].

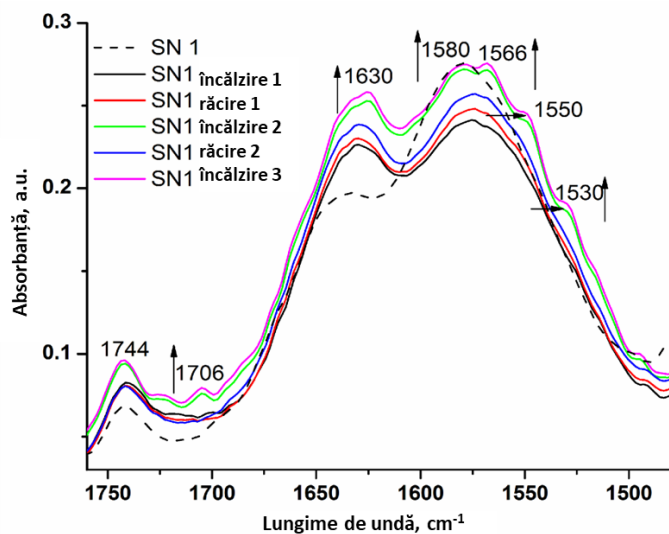


Figura 5.52. Spectrele IR ale rețelei **SN1**, înainte și după procesele de încălzire/răcire

Coexistența interacțiunilor intermoleculare prin legături de hidrogen și a celor ionice a fost demonstrată și prin procesele repetate de încălzire/răcire ale rețelei **SN1** preparată în atmosferă inertă, în drybox. Spectrele IR au evidențiat apariția la încălzire a benzii de la 1706 cm^{-1} atribuită grupărilor COOH

libere și deplasarea spre numere de undă mai mici a benzilor de la $1580, 1566, 1550$ și 1530 cm^{-1} atribuite vibrațiilor de deformare a legăturii N-H și a vibrațiilor de întindere specifice legăturilor C-O și C-N. Prin răcire, benzile atribuite grupărilor COOH libere au dispărut, sugerând reformarea legăturilor de hidrogen dintre grupările COOH și NH_2 (**Figura 5.52**).

V.3.6.2. Studiul reversibilității interacțiunilor supramoleculare prin spectroscopie dielectrică

Dinamica interacțiunilor supramoleculare a fost evidențiată și prin studii de spectroscopie dielectrică, în dependență de temperatură. Pe măsură ce temperatura crește, în rețea au loc o serie de procese care influențează permitivitatea sa dielectrică: ruperea legăturilor de hidrogen, disocierea

legăturilor ionice (după cum evidențiază și studiile IR cu temperatura) și creșterea mobilității segmentelor care facilitează orientarea dipolului [295]. În timp ce, prin suprimarea legăturilor de hidrogen, permitivitatea dielectrică scade, disocierea perechilor ionice duce la creșterea permitivității dielectrice odată cu creșterea temperaturii. Mobilitatea lanțului siloxanic este afectată de gradul de reticulare prin interacțiunile intermoleculare stabilite, scăzând odată cu creșterea numărului acestora, dar este afectată nesemnificativ de temperatură. În schimb, segmentele organice prin care grupările polare sunt atașate de lanțul siloxanic, pot fi afectate de temperatură. Ca urmare, există mai mulți parametri ai rețelei care se modifică odată cu creșterea temperaturii și pot influența în mod diferit permitivitatea dielectrică, ceea ce duce la o formă mai complexă a variației acesteia, așa cum se poate observa în **Figura 5.53**.

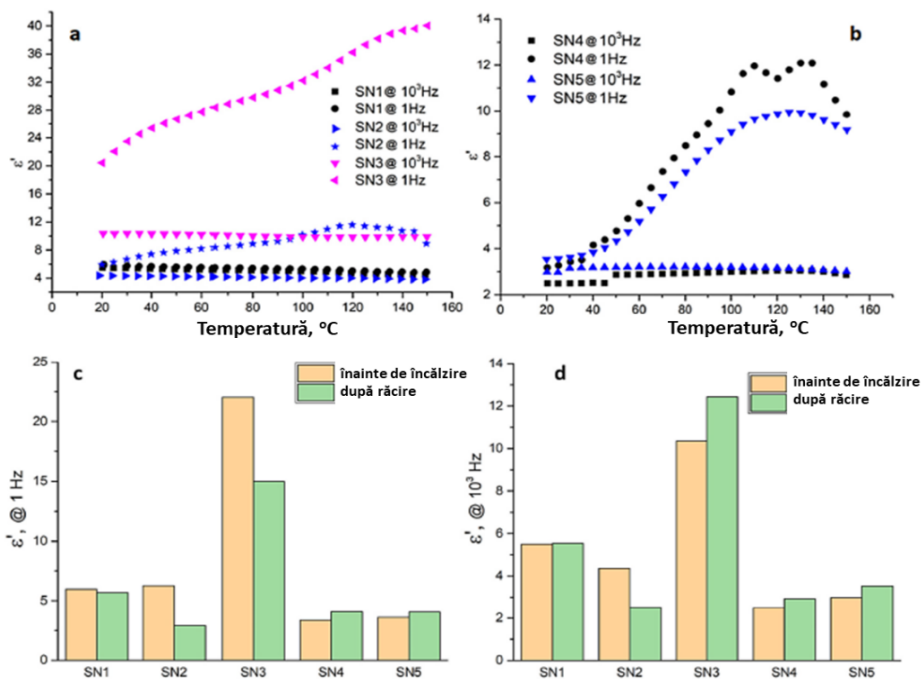


Figura 5.53. Variația permitivității dielectrice ϵ' cu temperatura la 1 Hz și 10³ Hz pentru seriile SN1-SN3 (a) și SN4-SN5 (b); Modificarea valorii permitivității dielectrice la temperatura camerei, înainte și după încălzire la 150 °C la 1 Hz (c) și 103 Hz (d)

V.4.3.1. Capacitatea de umflare a rețelelor supramoleculare

Experimentele de umflare au fost efectuate prin imersarea probelor cu masă și volum bine determinate, în apă, soluții tampon cu pH 2,6, 5,0 și 7,4 și cloroform la temperatura camerei.

Tabel 5.23. Capacitatea de umflare a materialelor imersate în diferite medii

Rețea	Apă	Soluție tampon fosfat			Cloroform
		pH 2.6	pH 5.0	pH 7.4	
SN1	71%	77%	18%	3%	-
SN2	86%	84%	31%	72%	80%
SN3	37%	163%	20%	26%	125%
SN4	9%	12%	14%	12%	-

SN5	52%	12%	26%	20%	36%
Ierarhia umflării	SN2>SN1>SN5> SN3>SN4	SN3>SN2>SN1> SN4=SN5	SN2>SN5>SN3> SN1>SN4	SN2>SN3>SN5> SN4>SN1	SN1, SN4: dezinintegrare; SN3>SN2> SN5

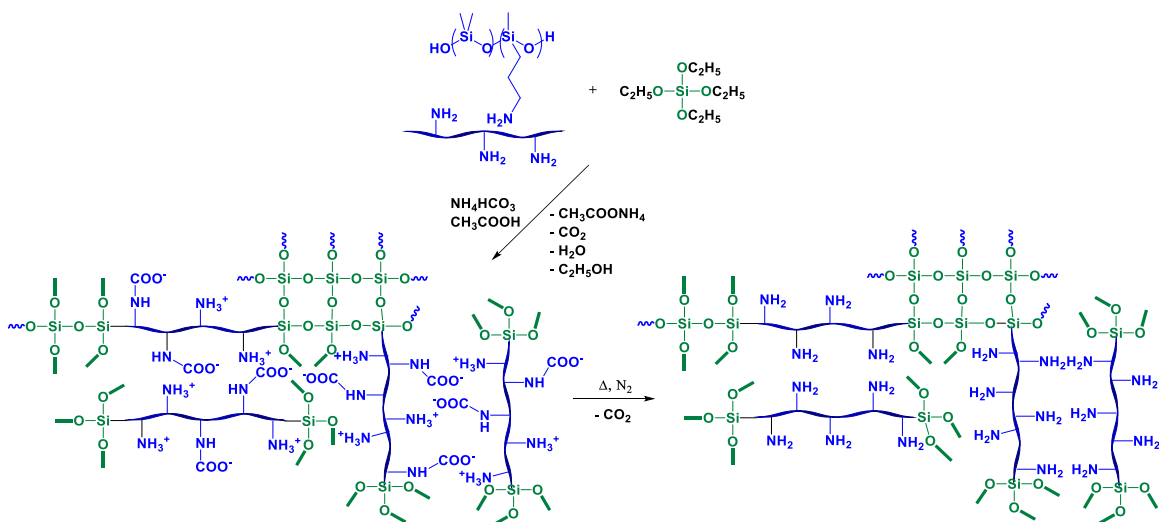
Deși profilul curbelor de umflare este foarte diferit pentru cele cinci probe, după 72 h toate au atins nivelul maxim. Indiferent de mediul de imersie, rețelele **SN4** și **SN5** au avut în general o capacitate de umflare mai mică decât seria **SN1-SN3**, datorită gradului de reticulare mai mare. Rețeaua **SN5** s-a umflat cel mai mult în apă, aproximativ 50 %, în timp ce în soluții tampon până la aproximativ 20 %. În seria **SN1-SN3**, în soluție tampon cu pH 2,6, capacitatea de umflare crește cu conținutul de grupe carboxil și amino protonate, în timp ce la pH 5 și 7,4, proba **SN2**, având un raportul egal între grupările amino și carboxil, se umflă cel mai mult, iar **SN1** cel mai puțin. O concentrație mai mare de grupări protonate în **SN1** poate promova unele interacțiuni electrostatice cu mediul citrat și fosfat reducând raportul de umflare [306]. Proba **SN2** se umflă cel mai puternic și în apă. Prezența grupărilor carboxilat de amoniu hidrofile a îmbunătățit permeația apei în rețea crescând gradul de umflare, în timp ce umflarea mai mică în apă a probei **SN3** se datorează conținutului mai mare de grupe carboxilice implicate în legături ionice de hidrogen mai puternice, scăzând permeația în apă.

CAPITOLUL VI - REȚELE SILICONICE DUALE COVALENTE/ SUPRAMOLECULARE POROASE

VI.2. Obținerea rețelelor poroase

Polidimetil(3-aminopropil)metilsiloxan- α,ω -dioli, **PDMS-NH₂-1,2,3**, cu diferite conținuturi de grupări amino (6,4 mol%, 9,4 mol% și, respectiv 100 mol%), au fost preparați printr-o procedură care include etape succesive de hidroliza/polimerizare/echilibrare cu deschidere de cicluri, pornind direct de la octametilciclotetrasiloxan (D₄) și 3-aminopropil(dietoxi)metilsilan în diferite rapoarte molare, în prezența KOH și DMSO [345]. Acestea au fost utilizate ca matrice pentru a obține rețele de silicon reticulate covalent (PN) prin condensarea catalizată de acid acetic a grupărilor terminale OH cu TEOS în prezența bicarbonatului de amoniu ca agent chimic de expandare (CBA).

Descompunerea CBA are loc prin încălzirea amestecului în mediu acid (*Schema 6.20*).



Schema 6.20. Reprezentare schematică a procesului de formare a rețelelor siliconice poroase (PN)

Amestecurile au fost turnate sub formă de pelicule groase iar după tratamentul termic au fost studiate sub diferite aspecte: structural, morfologic (SEM), termic (TG și DSC), al proprietăților mecanice (alungire la rupere și compresie) și dielectrice. Este de așteptat ca structura și morfologia, și ca urmare proprietățile rețelelor formate să depindă în principal de raportul dintre conținutul de grupări amino din precursorul polimeric și CO_2 rezultat din descompunerea bicarbonatului de amoniu adăugat. Un conținut mic de grupări NH_2 , ca în cazul probelor **PN1-PN6**, va face ca reticularea să fie în principal covalentă, prin grupele OH de pe capetele lanțului, iar excesul de CO_2 să genereze pori foarte mari. Când conținutul de grupări NH_2 este foarte mare, ca în seria **PN7-PN9**, gradul de reticulare crește semnificativ prin formarea de punți de carbamat reversibile, în limita CO_2 generat în sistem. Acesta se va consuma, în principal, în formarea punților de carbamat și, ca urmare, porii mari vor fi mai rari, devenind dominante golurile rezultate din structurarea polimerului ca urmare a reticulării supramoleculare dense. Probele **M1** și **M2**, utilizate ca referințe sunt pe bază de PDMS-OH reticulat cu etiltriacetoxisilan (ETAS) (**M1**) și respectiv TEOS în prezența dibutilstaniu dilaurat (DBTDL) (**M2**). Pentru a sintetiza o probă de referință poroasă, proba **M1** a fost reticulată în prezență de bicarbonat de amoniu utilizând aceeași procedură ca și pentru rețelele poroase PN.

VI.3.2. Reversibilitatea legăturilor carbamat

Labilitatea grupărilor carbamat a fost investigată pe proba **PN9**, din polisiloxanul cu cel mai mare conținut de grupări NH_2 . Spectroscopia ATR-IR a fost utilizată pentru a studia comportamentul probei în procesele de încălzire/răcire. Spectrele IR au fost înregistrate mai întâi la temperatura camerei și apoi prin creșterea temperaturii la $120\text{ }^\circ\text{C}$. Proba a fost menținută la această temperatură timp de 20 de minute, spectrele fiind măsurate la fiecare 5 minute. După procesul de încălzire, proba a fost lăsată

la temperatura camerei pentru răcire și spectrele au fost măsurate la fiecare 5 minute în timpul procesului de răcire. Spectrele IR în intervalul spectral 1800-1270 cm^{-1} sunt prezentate în **Figura 6.64**. Absorbția de CO_2 în proba **PN9** a fost confirmată de prezența grupărilor carbamat formate în timpul procesului de reticulare la temperatura camerei. S-a demonstrat că absorbția de CO_2 de către compușii amino-funcționaliști este influențată de temperatura mediului și de umiditate, temperatura mai scăzută favorizând o absorbție mare de CO_2 , în timp ce un conținut mai mare de apă va favoriza formarea de bicarbonat de amoniu [350].

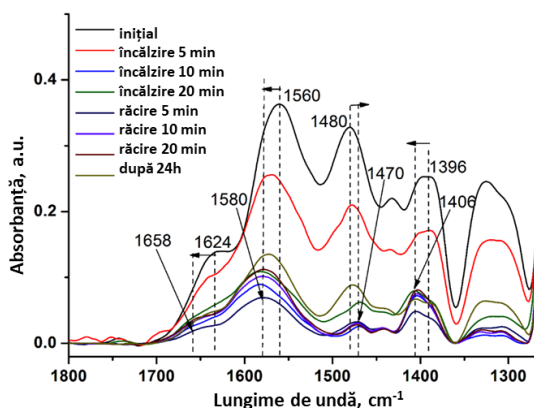


Figura 6.64. Spectrele ATR-IR ale probei **PN9** în timpul proceselor de încălzire/răcire evidențiind descompunerea carbamatului și regenerarea grupărilor amino primare

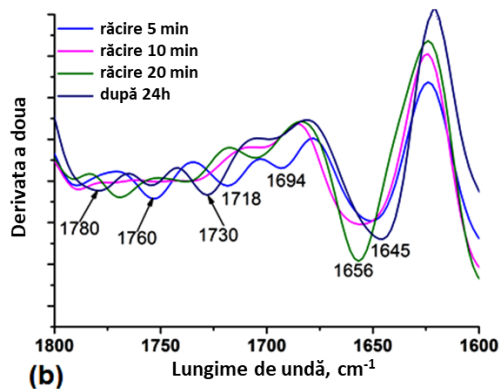
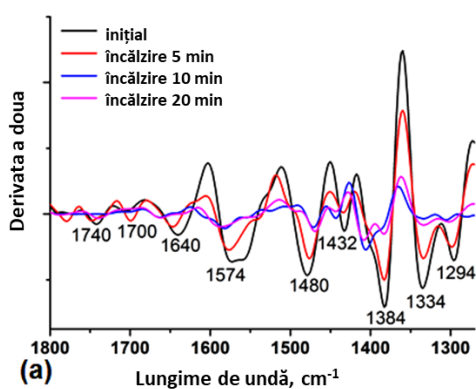


Figura 6.65. Derivata a doua a spectrului IR al probei **PN9** în timpul proceselor de încălzire (a) și răcire (b) în intervalul spectral 1800-1270 cm^{-1}

Pentru a regenera grupările NH_2 din proba **PN9** carbonată în timpul reticularii, aceasta a fost încălzită la 120 $^{\circ}\text{C}$ pentru a rupe legăturile C-N specifice grupărilor carbamat. Prin încălzirea probei, maximele de absorbție de la 1700-1740 cm^{-1} atribuite grupărilor carbamat s-au diminuat până la dispariția completă confirmând astfel degradarea grupărilor carbamat. În același timp, benzile de la 1624 cm^{-1} și 1560 cm^{-1} (atribuite vibrațiilor de deformare asimetrică și simetrică ale grupelor NH_3^+) și 1396 cm^{-1} (atribuite vibrațiilor de întindere ale grupelor C-N) sunt deplasate la numere de undă mai mari cu 10-30 cm^{-1} , dovedind regenerarea grupărilor amino primare (**Figura 6.65.a**). Prin răcirea probei la

temperatura camerei, s-a constatat apariția maximelor de absorbție caracteristice pentru gruparea carbamat la $1780-1694\text{ cm}^{-1}$ (**Figura 6.65.b**).

VI.3.3. Morfologia rețelelor poroase

Rețelele **PN1-PN6**, pe bază de precursori polisiloxanici cu un grad de funcționalizare relativ scăzut (6,4 și 9,8 mol% grupări amino), sunt vizibil poroase, cu pori foarte mari, de ordinul sutelor de micrometri, generate de gazele de descompunere ale bicarbonatului de amoniu. O cantitate ridicată de agent de expandare a condus, în cazul **PN1-PN6**, la o scădere vizibilă a densității rețelei, efectul fiind atribuit randamentului crescut în compuși gazoși și numărului de bule generate. Cu toate acestea, o dependență exactă a densității rețelei de agentul de spumare este greu de stabilit deoarece, la o cantitate mai mare de gaz generat în rețea, unele bule se pot sparge, astfel încât densitatea rețelei poate crește în acest caz [344]. În cazul probelor **PN7-PN9**, pe bază de polimer cu grad maxim de funcționalizare, porii de dimensiuni mari sunt foarte rari, chiar și la o cantitate mai mare de agent porogen. Porozitatea este conferită în principal de micile goluri create prin structurarea materialului ca urmare a formării punților dense de carbamat prin consumul de CO_2 generat (**Figura 6.66**).

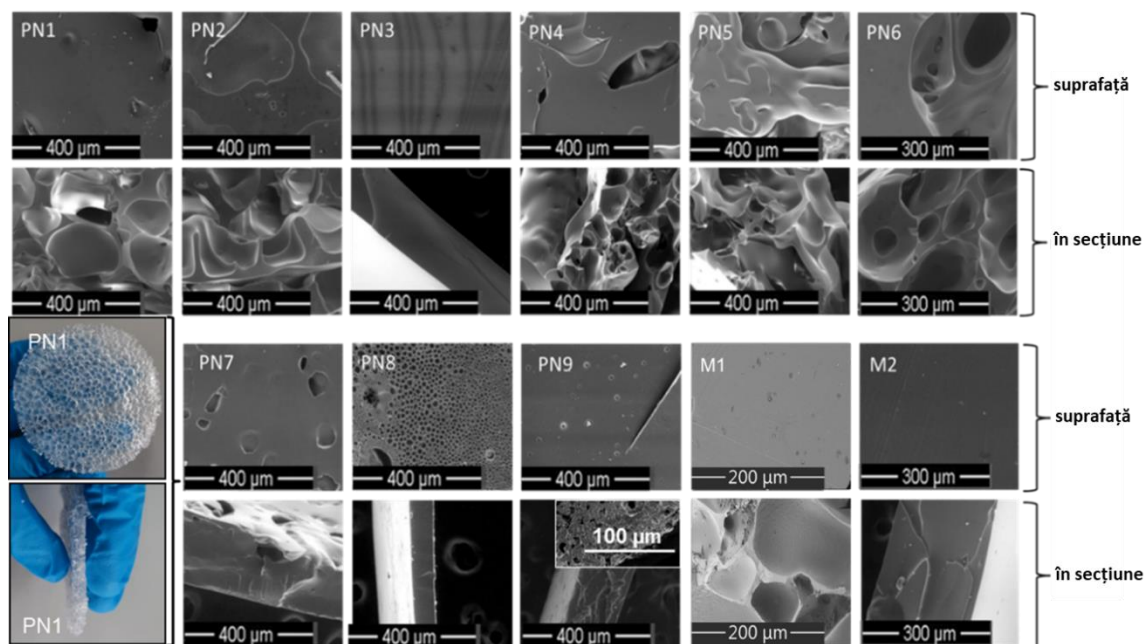


Figura 6.66. Imagini foto ale probei **PN1** (colțul din stânga jos) și imagini SEM pe suprafață și în secțiunea rețelelor poroase analizate

În aceste cazuri, densitatea de nucleație a porilor crește și are loc dezvoltarea bulelor de gaz. Instabilitatea indusă de difuzia de gaze în bulele deja generate, face ca acestea să crească rapid până la o dimensiune critică, la care se sparg și colapsează. Astfel se explică reducerea proporției

porilor mari și densificarea materialului [344]. Din cauza polidispersității largi a dimensiunii porilor, probele nu au fost adecvate pentru înregistrarea izotermelor de sorbție a azotului, astfel încât stabilirea unei corelații precise între cantitatea agentului porogen și porozitate nu a fost posibilă prin această tehnică.

VI.3.6. Analiza proprietăților dielectrice

Proprietățile dielectrice ale rețelelor siliconice poroase cu conținut diferit de grupări aminopropil pendante au fost studiate în comparație cu ale celor două materiale de referință pe bază de polidimetilsiloxan, spectrele dielectrice fiind prezentate în **Figura 6.68**. Probele de referință **M1** și **M2** au valori ale permitivității dielectrice de $\epsilon' = 5$ și, respectiv, 4 la 10^4 Hz, valori care rămân constante pe tot domeniul de frecvență. Pierderile dielectrice urmează aceeași tendință. Deși unele probe (**PN4** și **PN5**, de exemplu) prezintă valori mai mari ale permitivității dielectrice în intervalul $0,1-10^4$ Hz, la frecvențe mai mari, toate probele prezintă valori în intervalul 5-6, similar cu ale rețelor ionice/siliconice interpenetrate, unde concentrația mai mare a rețelei ionice nu induce neapărat o permitivitate mai mare la frecvențe ridicate [354]. Valorile pierderilor dielectrice sunt relativ mari (de exemplu, 10^3 pentru **PN4** și **PN5**), și scad continuu până la sub 1, pe măsură ce frecvența crește (**Figura 6.68.b**).

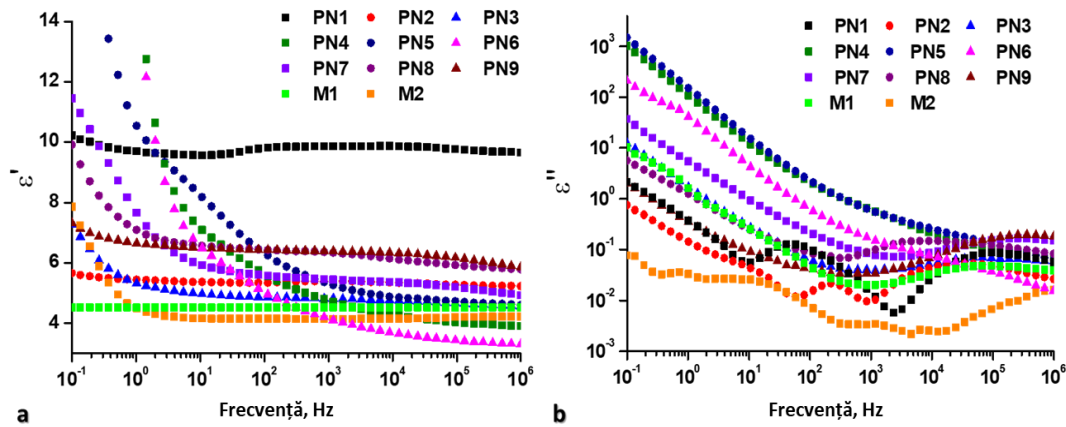


Figura 6.68. Permitivitatea dielectrică (a) și pierderea dielectrică (b) pentru probele **PN1-PN9** și probele de referință **M1-M2**

VI.3.8. Modificarea capacității relative

Au fost selectate și testate, din perspectiva adecvării lor ca senzori de presiune, câteva rețele poroase (**M1**, **PN1**, **PN5** și **PN9**). Probele au fost analizate după atingerea stabilității mecanice, așa cum se poate observa în **Figura 6.71**. Astfel, compresia (la 30 %, cu o viteză de 10 mm/min) și modificările asociate capacității au fost înregistrate în mod ciclic (10 cicluri). S-a observat că modificarea ciclică a capacității, în funcție de compresiunea aplicată prezintă

repetabilitate, timp de răspuns bun și liniaritate, $R^2 > 0,92$ pentru domeniile de presiune sub 30 kPa, fără a fi înregistrate depășiri de derivă [355]. O excepție este proba **M1**, pentru care s-a înregistrat o capacitanță foarte zgomotoasă.

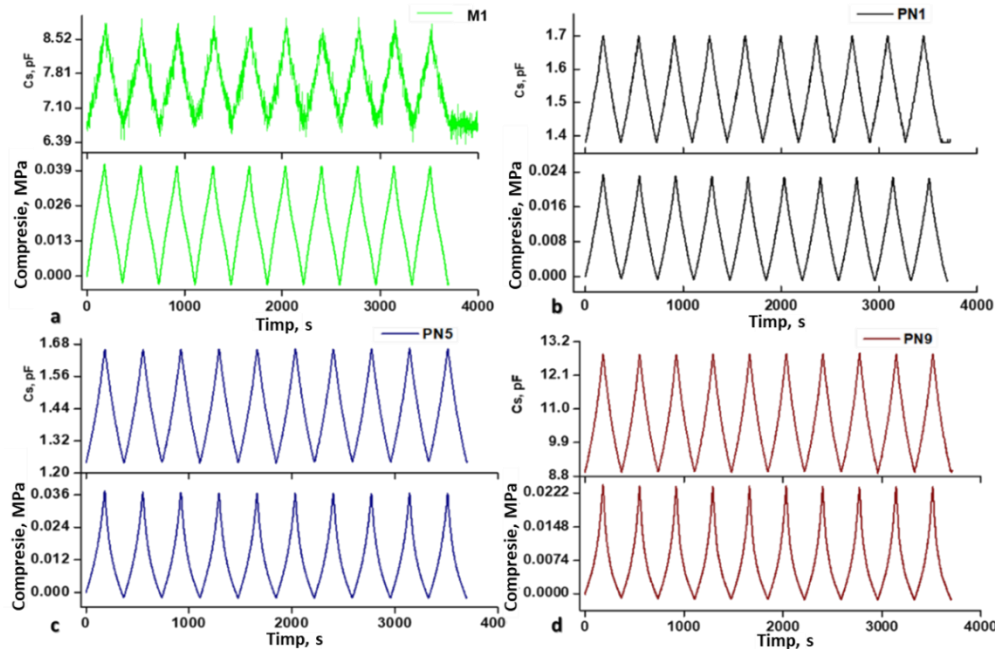


Figura 6.71. Corelația dintre modificarea capacitancei și compresia aplicată pentru rețeaua de referință **M1** și rețelele **PN1**, **PN5** și **PN9** poroase, în condiții normale de temperatură și umiditate

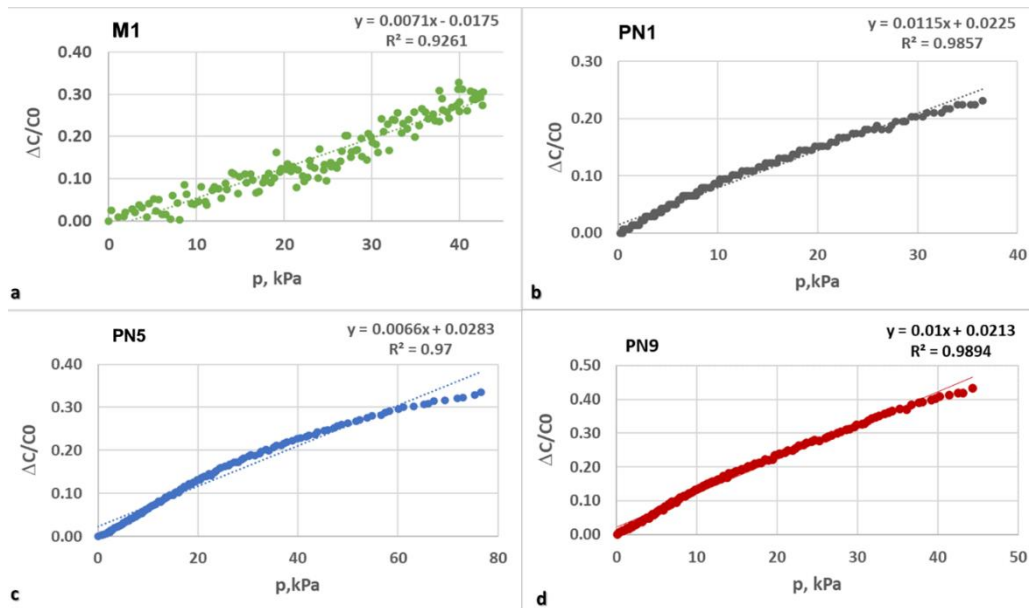


Figura 6.73. Performanța rețelelor poroase polare (**PN1**, **PN5** și **PN9**) de detectare a presiunii, în comparație cu proba de referință nepolară (**M1**)

Se poate observa că, la un interval de presiune mai scăzut (< 10 kPa), proba **M1** are variații instabile ale capacitancei și o sensibilitate scăzută, neputând fi folosită ca senzor în acest interval de presiune, în timp ce **PN1**, **PN5** și **PN9** au prezentat o variație stabilă a capacitancei, cu un $\Delta C/C_0$ maxim în jurul valorii de 0,09, 0,065 și respectiv 0,13 și cu liniarități foarte bune ($R^2 > 0,92$) și

sensibilități moderate ($\sim 0,01 \text{ kPa}^{-1}$). O excepție este proba **PN5**, care are o pierdere dielectrică mare (**Figura 6.68.b**). Același comportament a fost observat la un domeniu de presiune mai mare (0 – 30 kPa), cu $\Delta C/C_0$ scăzut ($< 0,05$) la un domeniul de presiune joasă ($< 4 \text{ kPa}$), fapt care indică că probele ar putea fi utilizate, de exemplu ca senzori pentru monitorizarea modificărilor pulsului sau respirației în timpul/după exerciții fizice [356]. Creșterea presiunii aplicate duce la o valoare mai mare pentru $\Delta C/C_0$ (**Figura 6.73.**), extinzând potențial aplicativ în dispozitive de tip mâini robotice, capabile să prindă obiecte ușoare.

CAPITOLUL VII - CONCLUZII GENERALE

Au fost preparate *cinci tipuri de derivați siliconici*, constând în compuși (*silatranii*) și materiale (*silice și rețele siliconice covalente, supramoleculare și covalent/supramoleculare poroase*) noi, în scopul evaluării adecvantei lor pentru aplicații biomedicale. În aproape toate cazurile, pentru obținerea produșilor doriți, a fost necesară sinteza de precursori adecvați, și anume, 3-aminopropilsilatranul, polisiloxani funcționalizați pe capete sau pe lanț cu grupe OH, vinil, Si-H sau SH, copolimeri dimetilmetil(3-aminopropil) sau dimetilmetil(carboxietil-tiopropil)siloxanici și octakis(2-carboximetil-tioetil)silsesquioxan ($T_8\text{-COOH}$), care au fost izolați, purificați și caracterizați din punct de vedere structural. Produsele obținute pe baza lor prin derivatizare sau reticulare prin diferite mecanisme au fost caracterizate, în general, din punct de vedere structural, al morfologiei, comportării termice, de suprafață, mecanice, dielectrice dar și al proprietăților de interes biologic (biocompatibilitate, citotoxicitate, activitate antifungică și antibacteriană, bio/mucoadezivitate, după caz).

- Modificarea chimică a 3-aminopropil silatranului cu 5-nitrosalicilaldehida a condus la un nou derivat de tip bază Schiff cu capacitate moderată de legare a proteinelor. Derivatul cu grupe nitro a evidențiat interacțiuni specifice cu albuminele umană și bovină, inclusiv o interacțiune 1:1 cu BSA, și a prezentat o afinitate de legare la proteina M^{PRO} comparabilă cu medicamentele antivirale clorochină și hidroxiclorochină. De asemenea, a demonstrat o mucoadeziune crescută și o citotoxicitate superioară pe celulele MCF7 în comparație cu celulele HepG2. Aceste rezultate sugerează că acest derivat ar putea fi un promițător agent terapeutic antitumoral, necesitând investigații suplimentare pentru elucidarea mecanismului său citotoxic în situații *in vivo*.

- Studiul particulelor de silice mezoporoasă (MS) modificate *in-situ* cu diferite grupe arată că cele funcționalizate cu grupări amino și hidroxil reprezintă agenți antimicrobieni și mucoadezivi eficienți. Proprietățile antimicrobiene, comparabile cu cele ale antibioticului Kanamicină și antifungicului Caspofungin, alături de mucoadeziunea îmbunătățită, sugerează un potențial în dezvoltarea pe baza acestora de transportori pentru medicamente. Studiile de eliberare a doxorubicinei (DOX) au relevat eficiența variată, în funcție de gradul de funcționalizare și de pH-ul mediului. Cele mai bune rezultate s-au înregistrat pentru MS amino-funcționalizată la pH mai scăzut și pentru cea cu grupe hidroxil la pH neutru. Citotoxicitatea s-a manifestat la concentrații mai mari de 30 $\mu\text{g/mL}$ pe celule normale. Selectivitatea crescută pe celulele MCF-7 indică potențialul acestor particule pentru terapie anticanceră.

- Filmele siliconice reticulate covalent, care diferă prin densitatea și modelul de reticulare, prezintă morfologii de suprafață și interacțiuni fizice (unghi de contact) sau chimice (cu eliberarea de compuși mic moleculari ca rezultat al hidrolizei) diferite cu diferite medii. Analiza spectroscopică a indicat prezența unor produși secundari, iar analiza suprafeței a relevat rugozități nanometrice. Proprietățile hidrofobe ale filmelor siliconice au fost evidențiate prin valori relativ mari ale unghiului de contact cu apa și soluții PBS indicând caracterul hidrofob al acestora. S-a demonstrat că topografia, chimia suprafeței dar și interacțiunile fizice sau chimice dintre suprafețe joacă un rol esențial în bioadeziune. Compatibilitatea cu sângele a fost evaluată prin tensiunea interfacială cu sângele, rezultatele sugerând un risc redus de tromboză pe termen scurt. Proprietățile bioadezive și mucoadezive au fost asociate cu prezența grupărilor funcționale reziduale nereacționate, care favorizează adeziunea celulară și activitatea antimicrobiană. În general, pe baza proprietăților evidențiate, aceste filme sunt recomandate pentru aplicații medicale pe termen scurt, cum ar fi fire de sutură sau materiale de acoperire, în timp ce filmul R4-3, cu o mucoadeziune crescută, poate fi considerat ca un potențial suport pentru eliberarea locală de compuși bioactivi.

- Rețele siliconice supramoleculare (șapte) au fost preparate prin auto-asamblarea de polimeri dimetilsiloxanici, având conținut scăzut de grupe amino (**PDMS-NH₂**) și carboxil (**PDMS-COOH**) sau cu un octasilsesquioxan policarboxilat (**POSS-COOH**). Filmele de sine stătătoare obținute prin auto-asamblare supramoleculară prezintă capacitate de auto-reparare și reciclare. Studiile prin IR au relevat dinamica legăturilor supramoleculare (de hidrogen), confirmând termoplasticitatea. Materialele sunt și solvoplastice, acestea putând fi reprocessate prin dizolvare într-o cantitate minimă de THF. Stabilitatea termică a materialelor a fost confirmată prin analiza

termogravimetrică. Valorile crescute ale permitivității dielectrice și cele scăzute ale modulului Young le fac adecvate ca elastomeri dielectrice electroactivi. Testările efectuate, din perspectiva utilizării lor ca biomateriale, au evidențiat pentru unele probe compatibilitate cu celulele fibroblaste și capacitatea antimicrobiană. Evaluarea umflării în medii biologice simulate a relevat comportamentul mucoadeziv, crucial pentru proiectarea sistemelor de administrare a medicamentelor. Conținutul de grupe carboxil influențează puternic forța de desprindere de biomucoase, iar rețelele cu raportul $-COOH/-NH_2$ redus au manifestat cea mai mare capacitate de reciclare, fiind astfel de mare interes din perspectiva chimiei verzi.

- S-a dezvoltat cu succes o serie de nouă rețele poroase pe bază de polisiloxani funcționalizați cu grupe aminopropil și două probe de referință reticulate, care au fost analizate din punct de vedere structural și al unor proprietăți. Materialele obținute au prezentat proprietăți mecanice, termice și dielectrice rezonabile, fiind caracterizate de o activitate antimicrobiană crescută datorită prezenței grupărilor amino și carbamat. Procesul de reticulare a fost unul dual implicând reticularea covalentă cu TEOS în absență de catalizatori metalici și supramoleculară prin punți dinamice de carbamat în prezență de CO_2 , generat *in situ*, care a condus la morfologii poroase. Prezența grupelor polare are ca efect creșterea permitivității dielectrice care se modifică în funcție de presiunea aplicată. Astfel, aceste materiale poroase prezintă potențial pentru utilizare în senzori de presiune și în aplicații care necesită biocompatibilitate și stabilitate în condiții variabile.

Pentru toți compușii și materialele obținute din cadrul acestei teze s-au aplicat protocoale similare de caracterizare structurală dar și al caracteristicilor de material (morfologie, comportament mecanic, termic, dielectric, etc), astfel încât să poată fi selectate pentru evaluarea activității biologice materialele cu cele mai bune proprietăți, din perspectiva utilizării ca biomateriale.

Astfel, în cazul compușilor silatranici **SIL M** și **SIL-BS**, ambii compuși s-au remarcat prin adeziunea crescută, ceea ce poate favoriza un efect terapeutic optimizat prin creșterea permeabilității medicamentului și a timpului de contact la nivelul situsurilor tumorale. Beneficiile suplimentare ale acestor compuși au fost demonstrate de activitatea lor antimicrobiană asupra mai multor specii de bacterii și fungi. De asemenea, calculele de andocare moleculară au demonstrat potențialul lor în dezvoltarea de noi medicamente pentru terapia combinată.

Datorită caracteristicilor lor structurale, morfologice și comportamentale (de exemplu, volumul și dimensiunea porilor ajustabile, posibilitățile de funcționalizare, biocompatibilitate excelentă, stabilitate și biodegradare controlată, capacitate de a proteja medicamentul încapsulat

împotriva eliberării premature și a degradării nedorite), particulele de silice mezoporoasă funcționalizate **M1** au potențialul unor platforme promițătoare de diagnosticare și de eliberare, cu un rol-cheie în dezvoltarea unor formulări de ultimă generație.

Rezultatele analizelor rețelelor covalente indică faptul că, indiferent de modelul de reticulare, filmele sunt hidrofobe, stabile din punct de vedere hidrolitic și biocompatibile, cu valori ale bio-/mucoadeziunii mai scăzute, ceea ce le recomandă în aplicații biomedicale cum sunt suturile, dintre acestea remarcându-se seria **R4**.

Caracterul supramolecular al rețelelor de acest tip obținute, fără a fi necesară utilizarea de catalizatori, a fost pus în evidență și valorificată prin capacitatea de auto-reparare, și solvoplasticitatea, ceea ce indică sustenabilitatea acestor materiale.

În cazul rețelelor poroase, prezența grupărilor polare a condus la o creștere a permitivității dielectrice a materialelor, acest fapt fiind cel mai evident în cazul materialului poros **PN9**, cu cele mai multe grupări funcționale. Acest material a prezentat și cele mai bune performanțe în testarea ca senzor de presiune capacitiv.

Elemente de originalitate

Printr-o abordare complexă teza aduce contribuții în domeniul cercetării biomaterialelor, principalele elemente de originalitate fiind:

- Dezvoltarea de noi compuși și materiale cu potențial biomedical prin abordări sintetice complexe, proprii sau adaptate. Teza acoperă cinci tipuri de derivați siliconici, fiecare având un scop specific și proprietăți distincte.

- Sinteza de precursori adecvați, cum ar fi 3-aminopropilsilatranul, polisiloxani funcționalizați cu grupe amino și carboxi și octakis(2-carboximetil-tioetil)silsesquioxan (T₈-COOH).

- Modul de abordare în selectarea și evaluarea materialelor pentru aplicații biomedicale. Materialele obținute au fost caracterizate din punct de vedere structural, morfologic, termic, al proprietatilor de suprafață, mecanice, dielectrice și biologice.

- Caracterizarea compușilor silatranici a inclus interacțiunile cu proteinele, cum ar fi albuminele umană și bovină, și activitatea antimicrobiană împotriva bacteriilor și fungilor. Aceste aspecte sugerează potențialul acestor materiale în dezvoltarea de agenți terapeutici multifuncționali.

- Particulele de silice mezoporoasă funcționalizate au fost evaluate, nu doar pentru capacitatea lor de a transporta doxorubicina, ci și pentru activitatea antimicrobiană și mucoadeziune.

Această abordare integrată adaugă o dimensiune suplimentară în cercetarea materialelor pentru aplicații biomedicale.

- Rețelele supramoleculare au prezentat proprietăți de auto-reparare și reciclabilitate, evidențiind un aspect sustenabil și inovator în dezvoltarea de materiale, inclusiv pentru domeniul biomedical.

- Materialele poroase au fost proiectate pentru a funcționa ca biomateriale inclusiv ca senzori de presiune, cu potențial de utilizare în monitorizarea pulsului sau respirației în exerciții fizice.

- Caracterizarea filmelor siliconice a inclus evaluarea compatibilității cu sângele, indicând o posibilă utilizare în aplicații medicale pe termen scurt, cum ar fi fire de sutură sau materiale de acoperire.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. J. Curtis, A. Colas, Medical Applications of Silicones. *Biomaterials Science*, p.1106–1116. doi:10.1016/b978-0-08-087780-8.00107.
2. M. Zare, E. R. Ghomi, P. D. Venkatraman, S. Ramakrishna, *J Appl Polym Sci* 2021, e50969. <https://doi.org/10.1002/app.50969>.
3. J. A. González Calderón, J. D. Contreras López, E. Pérez, J. Vallejo Montesinos, Polysiloxanes as polymer matrices in biomedical engineering: their interesting properties as the reason for the use in medical sciences. *Polymer Bulletin*. 2019, doi:10.1007/s00289-019-02869-x
4. K. Mojsiewicz-Pieńkowska, Safety and Toxicity Aspects of Polysiloxanes (Silicones) Applications, *Concise Encyclopedia of High Performance Silicones*, Scrivener Publishing LLC, 2014, p. 243–252
5. G. Schalau, H. Aliyar, Recent Developments on Silicones in Topical and Transdermal Drug Delivery, Dow Corning Corporation, Healthcare Industry, Pharmaceuticals, Midland, Michigan 48686, USA
6. M.G. Voronkov, Chapter 27. Silicon in biology and medicine, *Annu. Reports Med. Chem*, Elsevier (1975), pp. 265-273. [https://doi.org/10.1016/S0065-7743\(08\)61015-5](https://doi.org/10.1016/S0065-7743(08)61015-5)
7. J. J. Petkowski, W. Bains, S. Seager, On the Potential of Silicon as a Building Block for Life. *Life (Basel, Switzerland)*, 10(6), 2020, 84. <https://doi.org/10.3390/life10060084>
8. A. Mashak, A. Rahimi, Silicone Polymers in Controlled Drug Delivery Systems: A Review, *Iranian Polymer Journal*, 2009 18(4), 279-295.
9. B. Reilly, *Silicones as a Material of Choice for Drug Delivery Applications*. 2004
10. V.-C. Niculescu, Mesoporous Silica Nanoparticles for Bio-Applications. *Front. Mater.* (2020) 7:36. doi: 10.3389/fmats.2020.00036.

11. K. Zalewski, Z. Chyłek, W. A. Trzciński, A Review of Polysiloxanes in Terms of Their Application in Explosives. *Polymers*, 13(7), 2021, 1080. <https://doi.org/10.3390/polym13071080>
131. A.-M.-C. Dumitriu, M. Cazacu, S. Shova, C. Turta, B.C. Simionescu, Synthesis and structural characterization of 1-(3-aminopropyl)silatrane and some new derivatives. *Polyhedron* 2012, 33, 119–126
132. A. Bargan, M.F.Zaltariov, A. Vlad, A.-M.-C. Dumitriu, A. Soroceanu, A.-M. Macsim, M. Dascalu, C.D. Varganici, M. Cazacu, S. Shova, Keto-enol tautomerism in new silatranes Schiff bases tailed with different substituted salicylaldehyde. *Arab. J. Chem.* 2020, 13, 3100–3111
139. Herzfeld, R.; Nagy, P. Studies of the Solvent Effect Observed in the Absorption Spectra of Certain Types of Schiff Bases. *Curr. Org. Chem.* 2001, 5, 373–394
141. Khalaji, A.D.; Foroghnia, A.; Khalilzadeh, M.A.; Fejfarova, K.; Dušek, M. 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1H-benzimidazole. *Acta Cryst.* 2011, 67, o3255
149. Nepali, K.; Lee, H.-Y.; Liou, J.-P. Nitro Group Containing Drugs. *J. Med. Chem.* 2019, 62, 2851–2893
158. Trott, O.; Olson, A.J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* 2010, 31, 455–461
159. Krieger, E.; Vriend, G. YASARA View—Molecular graphics for all devices—From smart phones to workstations. *Bioinformatics* 2014, 30, 2981–2982
160. Krieger, E.; Koraimann, G.; Vriend, G. Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA—A selfparameterizing force field. *Proteins* 2002, 47, 393–402
170. Thurakkal, L.; Singh, S.; Roy, R.; Kar, P.; Sadhukhan, S.; Porel, M. An in-silico study on selected organosulfur compounds as potential drugs for SARS-CoV-2 infection via binding multiple drug targets. *Chem. Phys. Lett.* 2021, 763, 138193
196. Huh, S.; Wiench, J.W.; Yoo, J.-C.; Pruski, M.; Lin, V.S.-Y. Organic Functionalization and Morphology Control of Mesoporous Silicas via a Co-Condensation Synthesis Method. *Chem. Mater.* 2003, 15, 4247–4256
197. Cordeiro, R.; Carvalho, A.; Durães, L.; Faneca, H. Triantennary GalNAc-Functionalized Multi-Responsive Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery Targeted at Asialoglycoprotein Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6243
210. Barbé, C., Bartlett, J., Kong, L., Finnie, K., Lin, H. Q., Larkin, M., ... Calleja, G. (2004). Silica Particles: A Novel Drug-Delivery System. *Advanced Materials*, 16(21), 1959–1966. [doi:10.1002/adma.200400771](https://doi.org/10.1002/adma.200400771)
217. M. Pishnamazi, H. Hafizi, M. Pishnamazi, A. Marjani, S. Shirazian, G.M. Walker, Controlled release evaluation of paracetamol loaded amine functionalized mesoporous silica KCC1 compared to microcrystalline cellulose based tablets, *Sci. Rep.* 11(2021) 535

226. D. Preisig, R. Roth, S. Tognola, F.J.O. Varum, R. Bravo, Y. Cetinkaya, J. Huwyler, M. Puchkov, Mucoadhesive microparticles for local treatment of gastrointestinal diseases, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 105 (2016)156-165
227. R. Huang, Y.-W. Shen, Y.-Y. Guan, Y.-X. Jiang, Y. Wu, K. Rahman, L.-J. Zhang, H.-J. Liu, X. Luan, Mesoporous silica nanoparticles: facile surface functionalization and versatile biomedical applications in oncology, *Acta Biomater.* 116 (2020) 1-15
284. W. Zang, X. Liu, J. Li, Y. Jiang, B. Yu, H. Zou, N. Ning, T. Ming, L. Zhang, Conductive, self-healing and recyclable electrodes for dielectric elastomer generator with high energy density, *Chem. Eng. J.* 429 (2022), 132258, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132258>
286. J. Mo, X. Chen, Y. Fu, R. Li, Y. Lin, A. Zhang, A solvent-free, transparent, selfhealing polysiloxanes elastomer based on unsaturated carboxyl-amino ionic hydrogen bonds, *Polymer* 228 (2021), 123903, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.123903>
287. G. Socrates, *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies*, 3rd edition, John Wiley and Sons, Chichester, England, 2004, pp. 126–256
293. F. Pizzitutti, F. Bruni, Electrode and interfacial polarization in broadband dielectric spectroscopy measurements, *Rev. Sci. Instrum.* 72 (2001) 2502
294. M. Samet, V. Levchenko, G. Boiteux, G. Seytre, A. Kallel, A. Serghei, Electrode polarization vs. Maxwell-Wagner-Sillars interfacial polarization in dielectric spectra of materials: Characteristic frequencies and scaling laws, *J. Chem. Phys.* 142 (19) (2015), 194703, <https://doi.org/10.1063/1.4919877>
295. J. Ortiz de Urbina, G. Sesé, Influence of hydrogen bonds and temperature on dielectric properties, *Phys. Rev. E* 94 (1) (2016), <https://doi.org/10.1103/physreve.94.012605>
296. S. Jana, S. Garain, S. Sen, D. Mandal, The influence of hydrogen bonding on the dielectric constant and the piezoelectric energy harvesting performance of hydrated metal salt mediated PVDF films, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (26) (2015) 17429–17436, <https://doi.org/10.1039/c5cp01820j>
297. T. Song, B. Jiang, Y. Li, Z. Ji, H. Zhou, D. Jiang, I. Seok, V. Murugadoss, N. Wen, H. Colorado, Self-healing materials: A review of recent developments, *ES Mater. Manuf.* 14 (2021) 1–19, <https://doi.org/10.30919/esmm5f465>
298. M.T. Cook, V.V. Khutoryanskiy, Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials—A mini-review, *Int. J. Pharm.* 495 (2) (2015) 991–998, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.064>
299. R.B. Said, J.M. Kolle, K. Essalah, B. Tangour, A. Sayari, A unified approach to CO₂- amine reaction mechanisms, *ACS Omega* 5 (40) (2020) 26125–26133, <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03727>
306. A. Słoniewska, M. Kasztelan, S. Berbeć, B. Pałys, Influence of buffer solution on structure and electrochemical properties of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(styrenesulfonate) hydrogels, *Synth. Met.* 263 (2020), 116363, <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2020.116363>

345. B.-I. Ciubotaru, M. Dascalu, M.-F. Zaltariov, A.-M. Macsim, M. Damoc, A. Bele, C. Tugui, C.-D. Varganici, M. Cazacu, 2022. Catalyst-free crosslinked sustainable functional silicones by supramolecular interactions. *React. Funct. Polym*, 105419. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2022.105419>
350. L. B. Hamdy, C. Goel, J. A. Rudd, A. R. Barron, E. Andreoli, The application of amine-based materials for carbon capture and utilisation: an overarching view, *Mater. Adv.* 2 (2021) 5843-5880. <https://doi.org/10.1039/D1MA00360G>.
354. P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953.
355. R. S. Maxwell, B. Balazs, Residual dipolar coupling for the assessment of crosslink density changes in γ -irradiated silica-PDMS composite materials, *J. Chem. Phys.* 116 (2002) 10492-10502. <https://doi.org/10.1063/1.1477184>.
356. D. Sahu, R. K. Sahu, K. Patra, Effects of crosslink density on the behavior of VHB 4910 dielectric elastomer, *J. Macromol. Sci. A* 56 (2019) 821–829. <https://doi.org/10.1080/10601325.2019.1610329>.

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Articole ISI publicate în cadrul tezei:

1. **B.-I. Ciubotaru**, M.-F. Zaltariov, M. Dascalu, A. Bele, A. Bargan, M. Cazacu. Amino-functionalized silicones processed as porous dual covalent/supramolecular networks for pressure sensing. *Reactive and Functional Polymers* (2024) 105792. (FI = 5.1), (Q1).
2. M.-F. Zaltariov, **B.-I. Ciubotaru**, A. Ghilan, D. Peptanariu, M. Ignat, M. Iacob, N. Vornicu, M. Cazacu. Mucoadhesive Mesoporous Silica Particles as Versatile Carriers for Doxorubicin Delivery in Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* (2023) 24(19), p.14687. (FI = 5.6), (Q2).
3. M.-F. Zaltariov, M. Turtoi, D. Peptanariu, A.-M. Macsim, L. Clima, C. Cojocar, N. Vornicu, **B.-I. Ciubotaru**, A. Bargan, M. Calin, M. Cazacu, Chemical Attachment of 5-Nitrosalicylaldimine Motif to Silatrane Resulting in an Organic–Inorganic Structure with High Medicinal Significance. *Pharmaceutics* (2022) 14, 2838 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122838> (FI = 5.4), (Q2).
4. **B.-I. Ciubotaru**, M. Dascalu, M.-F. Zaltariov, A.-M. Macsim, M. Damoc, A. Bele, C. Tugui, C.-D. Varganici, M. Cazacu, Catalyst-free crosslinked sustainable functional silicones by supramolecular interactions. *Reactive and Functional Polymers* (2022) 181, 105419 <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2022.105419> (FI = 5.1), (Q1).
5. **B.-I. Ciubotaru**, M.-F. Zaltariov, C. Tugui, E. Stoleru, D. Peptanariu, G. Stiubianu, N. Vornicu, M. Cazacu, Silicones with different crosslinking patterns: Assessment from the perspective of their

suitability for biomaterials. *Surfaces and Interfaces* (2022) 32, 102168, <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2022.102168>. F.I. =6.2, (Q1).

Conferinte:

1. I. Grădinaru, **B.-I. Ciubotaru**, M. Dascălu, Preliminary study concerning the adaptation of a periodontal dressing material to the inclusion of therapeutic agents, EUROINVENT ICIR 2023, International Conference on Innovative Research, Iasi, 11th–12st of May 2023

2. I. Grădinaru, A. Bargan, **B.-I. Ciubotaru**, Dynamic Vapour Sorption Analysis in the Preliminary Evaluation of Silicone Impression Materials, The 11th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering - EHB 2023, Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy Iasi, November 9-10, 2023, Bucharest, Romania

3. I. Gradinaru, **B.-I. Ciubotaru**, M. Dascălu, A. Bargan, A.-L. Vasiliu, Alginate dental impression materials with Allantoin enrichment: a morphology, dynamic vapor sorption and swelling evaluation, IEEE E-HEALTH AND BIOENGINEERING CONFERENCE - EHB 10-th edition, Iași, Romania, November 17-19, 2022

4. M.-F. Zaltariov, A. Bargan, D. Peptanariu, C. Cojocaru, **B.-I. Ciubotaru**, M. Cazacu, Bioactive and biodegradable silatranes as potential functional entities for nanoplatforms of biomedical relevance, Congresul Internațional al Universității Apollonia „Pregătim viitorul, promovând excelența”, Iași, România, 28 februarie - 2 martie 2022

5. **B.-I. Ciubotaru**, C. Țugui, M. Cazacu, N. Vornicu, M.-F. Zaltariov, Silicone materials-from cultural heritage conservation to biomedical applications, Conferința științifică internațională Patrimoniul cultural de ieri –implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine, Cultural heritage of yesterday – contribution to the development of a sustainable society of tomorrow, ediția a V-a, Iași-Chișinău, 22 Februarie 2022

6. I. Gradinaru, **B.-I. Ciubotaru**, A.-L. Vasiliu, A Morphological and Structural Study of Four Elastomeric Impression Materials Used in Dental Medicine, IEEE E-HEALTH AND BIOENGINEERING CONFERENCE - EHB 2021, 9-th edition, Iași, Romania, November 18-19, 2021

7. **B.-I. Ciubotaru**, M. Cazacu, Evaluation of silicone-based biomaterials from the bio- and mucoadhesive perspective, MacroYouth, SESIUNEA DE COMUNICĂRI ȘTIINȚIFICE A TINERILOR CERCETĂTORI POARTĂ DESCHISĂ SPRE VIITOR, 19 Noiembrie 2020, Iași, România

8. **B.-I. Ciubotaru**, I. Gradinaru, M.-F. Zaltariov, M. Cazacu, Comparative study on the characteristics of silicone synthetic elastomers used in dental impression techniques, International Conference on Innovative Research - ICIR EUROINVENT 2020, Iasi, Romania, 21-22 Mai, 2020

9. B.-I. Ciubotaru, M.-F. Zaltariov, M. Cazacu, C. Racles, Functionalized mesoporous silica in drug delivery and biomedical applications; Congresul Internațional al Universitatii “Apollonia” Editia a XXX-a „Pregătim viitorul promovând excelența”, Iași, România, 27 februarie – 1 martie 2020

10. B.-I. Ciubotaru, M.-F. Zaltariov, C. Racles, M. Cazacu, Functionalized mesoporous silica as carrier for controlled delivery of doxorubicin; „ZILELE SPITALULUI CLINIC C.F. IASI” 2019 - PERFORMANTA Stiintei – STIINTA PERFORMANTEI, Iasi, Romania, 22-27 octombrie 2019

11. L. Verestiuc, B. I. Ciubotaru, Smart Mucoadhesive Polymeric Biomaterials for Medical /Pharmaceutical Applications and in Vitro Models for Their Evaluation. In: ICNMBE: International conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering: proc. of the 4rd intern. conf., Sept. 18-21: Chișinău, 2019, p. 112. ISBN 978-9975-72-392-3

Postere:

1. B.-I. Ciubotaru, A. Bargan, G. Știubianu, M. Dascălu, A.-M. Macsim, A. Bele, A. Soroceanu, The development and characterization of new membranes based on polysulfone and silsesquioxanes with perspectives in environmental applications, 112th International Conference on Environmental Engineering and Management (ICEEM), 13-16 September 2023, Iași, Romania

2. B.-I. Ciubotaru, M. Dascălu, A. Bele, M.-F. Zaltariov, Functional silicone elastomers efficiently crosslinked through supramolecular interactions without catalyst, 10th European Silicon Days, Montpellier, France, 10-12 July 2023

3. G. Stiubianu, B.-I. Ciubotaru, M. Dascalu, A. Bele, V. Tiron, Solvent-free silicone-based elastomers with self-healing capabilities by supramolecular interactions, Annual Polymer Day, Lyngby, Denmark, 30 Septembrie 2022

4. A. Bele, M. Dascalu, G. Stiubianu, B.-I. Ciubotaru, V. Carlescu, V. Tiron, I. Burducea, A. Pandeale, Silicone-based modular artificial sensing skin for MMOD impact damage detection and evaluation system in spacecraft, International Exhibition of Inventions INVENTICA, Iași, România, 22 – 24.06.2022 – Awarded with Gold Medal

5. B.-I. Ciubotaru, M.-F. Zaltariov, C. Racles, M. Cazacu, Preparation and application of mesoporous silica for pH-controlled delivery of doxorubicin, Zilele Universității „Alexandru Ioan Cuza” din Iași, Conferința FACULTĂȚII DE CHIMIE IasiChem 2019, 31 Octombrie – 01 Noiembrie, 2019

Articole ISI conexe tezei:

1. I. Gradinaru, B.-I. Ciubotaru, M. Butnaru, F.D. Cojocar, C.T. Covașă, T. Bibire, M. Dascalu, A. Bargan, M. Cazacu, M.-F. Zaltariov, The Impact of the Addition of Vitamins on a Silicone Lining

Material to the Oral Mucosa Tissue—Evaluation of the Biocompatibility, Hydrolytic Stability and Histopathological Effect. *Medicina* (2023) 59(11), p.1936.

2. I. Gradinaru, A.L. Vasiliu, A. Bargan, L.E. Checherita, **B.I. Ciubotaru**, A.O. Armencia, B. Istrate, C.G. Dascalu, M.E. Antohe, The Influence of Beverages on Resin Composites: An In Vitro Study. *Biomedicines* (2023) 11(9), p.2571.

3. I. Gradinaru, A. L. Vasiliu, A. Bargan, **B.-I. Ciubotaru**, A. O.Armencia, L. L. Hurjui, L. E. Checheriță, C. G. Dascalu, M.-E. Antohe, Evaluation of the behaviour of dental composites related to different types of drinks by the dynamic vapor sorption method, *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, Vol. 15, no. 2, pp. 328 – 335, 2601-4661.

4. I. Grădinaru, **B-I Ciubotaru**, M. Dascălu, Preliminary study concerning the adaptation of a periodontal dressing material to the inclusion of therapeutic agents. *Archives of Metallurgy and Materials*, accepted for publication

5. D. Filip, D. Macocinschi, M.-F Zaltariov, **B.-I. Ciubotaru**, A. Bargan, C.-D. Varganici, A.-L. Vasiliu, D. Peptanariu, M. Balan-Porcarasu, M.-M. Timofte-Zorila, Hydroxypropyl Cellulose/Pluronic-Based Composite Hydrogels as Biodegradable Mucoadhesive Scaffolds for Tissue Engineering. *Gels* (2022) 8, 519, <https://doi.org/10.3390/gels8080519>

6. G.-T. Stiubianu, A. Bele, M. Grigoras, C. Tugui, **B.-I. Ciubotaru**, M.-F. Zaltariov, F. Borza, L.-G. Bujoreanu, M. Cazacu, Scalable Silicone Composites for Thermal Management in Flexible Stretchable Electronics. *Batteries* (2022) 8(8), 95 <https://doi.org/10.3390/batteries8080095>

7. D. Filip, D. Macocinschi, M.-F. Zaltariov, C.A. Gafitanu, C.G. Tuchilus, A. Bele, **B.-I. Ciubotaru**, E. Stoleru, A. Bargan, Mucoadhesive and Antimicrobial Allantoin/ β Cyclodextrins-Loaded Carbopol Gels as Scaffolds for Regenerative Medicine. *Gels* (2022) 8(7), 416 <https://doi.org/10.3390/gels8070416>

8. C. Racles, M. Asandulesa, V. Tiron, C. Tugui, N. Vornicu, **B.-I. Ciubotaru**, M. Miřcuřsík, M. Omastovřa, A. L. Vasiliu, C. Ciomaga, Elastic Composites with PDMS matrix and Polysulfone-Supported Silver Nanoparticles as Filler. *Polymer* (2021) 217 123480, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.123480>

9. I. Spiridon, I.-M. Andrei, N. Anghel, M.V. Dinu, **B.-I. Ciubotaru**, Development and Characterization of Novel Cellulose Composites Obtained in 1-Ethyl-3-methylimidazolium Chloride Used as Drug Delivery Systems. *Polymers* (2021) 13, 2176, <https://doi.org/10.3390/polym13132176>

10. I. Spiridon, N. Anghel, M.V. Dinu, S. Vlad, A. Bele, **B.-I. Ciubotaru**, L. Verestiuc, D. Pamfil, Development and Performance of Bioactive Compounds-Loaded Cellulose/Collagen/Polyurethane Materials. *Polymers* (2020) 12, 1191. <https://doi.org/10.3390/polym12051191>

11. D. Macocinschi, D. Filip, **B.-I. Ciubotaru**, R.P. Dumitriu, C.-D. Varganici, M.-F. Zaltariov, Blends of sodium deoxycholate-based poly(ester ether)urethane ionomer and hydroxypropylcellulose with

mucosal adhesiveness. *International Journal of Biological Macromolecules* (2020) 162, 1262–1275, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.191>

12. I. Grădinaru, **B.-I. Ciubotaru**, M.F. Zaltariov, An Attenuated Total Reflectance study of different alginate impression materials used in dental medicine. *The Medical-Surgical Journal* (2020) 4 (124).

13. M.-F. Zaltariov, **B.-I. Ciubotaru**, L. Vereștiuc, D. Peptanariu, D. Macocinschi, D. Filip, Ruthenium (II) complexes with cytotoxic activity embedded in hydroxypropyl methylcellulose/sodium alginate mucoadhesive hydrogels. *Cellulose chemistry and technology* (2019) 53, 9-10 p. 869-878

14. N. Anghel, S. Lazăr, **B.-I. Ciubotaru**, L. Vereștiuc, I. Spiridon, New cellulose-based materials as transdermal transfer systems for bioactive substances. *Cellulose chemistry and technology* (2019) 53, p.879-884

15. I. Grădinaru, **B.-I. Ciubotaru**, M.-F. Zaltariov and M. Cazacu, Comparative Study on the Characteristics of Silicone Elastomers used in Dental Impression Techniques. *IOP Conference Series Materials Science and Engineering* (2020) DOI: 10.1088/1757-899X/877/1/012036

Capitole de carte:

Bio-based polymers for liposomal drug formulations, M.-F. Zaltariov, **B.-I. Ciubotaru**, M. Savin, D. Filip, D. Macocinschi, Chapter 4 in *Biodegradable Polymers and Bio-Based Plastics-New Biomaterial Advancement*, Eds. I. Stoica, O. V. Mukbaniani, N. K. Rawat, A. K. Haghi, Apple Academic Press, partnered with CRC Press, a member of the Taylor & Francis Group, pp. 97-123, (2021).

Cursuri suplimentare în domenii conexe:

Bianca-Iulia Ciubotaru, e-SPACE Heart Failure 2023, EBAC Cert-ID: 2023-EPN-9741000-000, 10 CME credits, Course Director Prof. Stefan D. Anker, October 20-21, 2023

Ciubotaru Bianca-Iulia, Proiectarea activităților de cercetare în studii europene: documentare, metode și diseminare (C5), organizat de Centrul de Studii Europene, Facultatea de Drept – Universitatea “Al. I. Cuza” din Iași, în cadrul proiectului Jean Monnet Module on EU Interdisciplinary Studies: Widening Knowledge for a more Resilient Union EURES-621262-EPP-1-2020-1-RO-EPPJMO, Coordonator proiect- Cercet. (II) dr. Ramona Țigănașu, Iași, Iulie 2021

Stagii și mobilități:

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ucraina, 28.08.2021-27.10.2021, stagiu de cercetare în cadrul proiectului H2020-MSCA-RISE-2016, SPINSWITCH No 734322

Proiecte de cercetare:

1. Mimarea mecanismelor viului prin abordări ale chimiei supramoleculare, în cinci dimensiuni - 5D-nanoP, PN-III-P4-ID-PCCF-2016-0050, Contract nr. 4/2018, Proiect al Ministerului Cercetării și Inovației, CNCS – UEFISCDI, PNCDI III - Programul 4, Proiecte Complexe de Cercetare de Frontieră – 2016, Contractor: Institutul de Chimie Macromoleculară “Petru Poni”, Iași, România, Academia Română, membru în echipă în perioada 2019-2022

2. Materiale 2D emergente bazate pe rețele metal-organice bidimensionale permetilate - 2D-PerMONSiL, PN-III-P4-ID-PCE-2020-2000, PCE 207/2021, membru în echipă în perioada 2021-2023

3. Silicone-based modular artificial sensing skin for MMOD impact damage detection and evaluation system in spacecraft Force sensors with self-healing properties – SiArtSkin, PN-III-P1-1.1-TE-2021-0156, membru în echipă în perioada 2022-prezent