

UNIVERSITATEA **POLITEHNICA** DIN BUCUREȘTI
Facultatea de Chimie Aplicată și Știința Materialelor
Departamentul de Bioresurse și Știința Polimerilor



TEZĂ DE DOCTORAT

**MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE POLIMERI ȘI ARGILE POROASE
HETEROSTRUCTURATE**

**HYBRID MATERIALS BASED ON POLYMERS AND POROUS CLAY
HETEROSTRUCTURES**

Autor: Ing. ANDA-IONELIA MIHAI (VOICU)

COMISIA DE DOCTORAT

Președinte	Prof. dr. ing. Ileana RĂU	de la	Universitatea Politehnica din București
Conducător de doctorat	Prof. dr. ing. Horia IOVU	de la	Universitatea Politehnica din București
Referent	Prof. dr. ing. Cătălin ZAHARIA	de la	Universitatea Politehnica din București
Referent	Prof. dr. ing. Dragoș CIUPARU	de la	Universitatea Petrol-Gaze din Ploiești
Referent	C. S. 1. dr. ing. Andrei SÂRBU	de la	Institutul Național de Cercetare - Dezvoltare pentru Chimie și Petrochimie - ICECHIM

București, 2021

Cuprins:

PARTEA I. STUDIUL CRITIC AL DATELOR DE LITERATURĂ.....	1
Capitolul 1. Materiale Hibride.....	2
1.1. Noțiuni generale.....	2
1.2. Materiale hibride de tipul organic-anorganic.....	4
1.3. Metode de sinteză ale materialelor hibride de tipul organic-anorganic.....	4
1.4. Aplicațiile materialelor hibride.....	8
1.5. Sisteme cu eliberare controlată a substanțelor active.....	10
1.6. Componentele materialului hibrid de tipul polimer-argilă utilizat în sistemele cu eliberare controlată a substanțelor active.....	12
1.6.1. Componenta polimerică. Polimeri utilizați în obținerea sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active.....	12
1.6.2. Componenta anorganică. Argile utilizate în obținerea materialelor hibride cu aplicații în sistemele cu eliberare controlată a substanțelor active.....	18
1.7. Argilele poroase heterostructurate (PCHs).....	25
1.7.1. Noțiuni generale.....	25
1.7.2. Sinteza argilelor poroase heterostructurate (PCHs).....	26
1.7.3. Factori care influențează sinteza PCHs.....	29
1.7.4. Aplicațiile PCHs.....	34
1.8. Aplicațiile materialelor hibride de tipul polimer-argilă în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a medicamentelor.....	36
PARTEA II. CONTRIBUȚII ORIGINALE.....	38
Capitolul 2. ORIGINALITATEA ȘI OBIECTIVELE TEZEI DE DOCTORAT.....	39
Capitolul 3. TEHNICI DE CARACTERIZARE.....	43
3.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	43
3.2. Analiza termogravimetrică (TGA).....	43
3.3. Microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	44
3.4. Microscopie electronică de transmisie (TEM).....	44
3.5. Difracția de raze X (XRD).....	44
3.6. Spectrometrie de fotoelectroni cu raze X (XPS).....	44

3.7. Analiza mecanică în regim dinamic (DMA).....	44
3.8. Analiza proprietăților texturale	45
3.9. Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS).....	45
3.10. Potențial Zeta.....	46
3.11. Analiza Elementală.....	46
Capitolul 4. SINTEZA ARGILELOR POROASE HETEROSTRUCTURATE (PCHs)....	47
4.1. Obiectivele studiului de cercetare.....	47
4.2. Materii prime.....	47
4.3. Protocolul de sinteză al PCHs.....	48
4.4. Rezultate și discuții.....	50
4.4.1. Organofilizarea montmorilonitului (MMT).....	50
4.4.1.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	50
4.4.1.2. Analiza termogravimetrică (TGA).....	51
4.4.1.3. Difracția de raze X (XRD).....	52
4.4.1.4. Microscopie electronică de transmisie (TEM).....	53
4.4.2. Confirmarea obținerii PCHs (după calcinare).....	53
4.4.2.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	53
4.4.2.2. Difracția de raze X (XRD).....	54
4.4.2.3. Microscopie electronică de transmisie (TEM).....	55
4.4.3. Factorii care influențează sinteza PCHs.....	55
4.4.3.1. Influența cantității de surfactant utilizată pentru organofilizarea MMT	55
4.4.3.2. Influența gradului de hidratare al MMT organofilizat.....	59
4.4.3.3. Influența timpului de reacție	62
4.4.3.4. Influența valorii pH-ului mediului de reacție	65
4.4.3.5. Influența tipului de co-surfactant	65
4.5. Concluzii parțiale.....	73
Capitolul 5. FUNCȚIONALIZAREA PCHs CU AGENȚI DE SILANIZARE.....	74
5.1. Obiectivele studiului experimental.....	74

5.2. Materii prime.....	74
5.3. Metoda de funcționalizare a PCHs.....	74
5.4. Rezultate și discuții.....	75
5.4.1. Caracterizarea PCHs modificate.....	75
5.4.1.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	75
5.4.1.2. Analiza termogravimetrică (TGA).....	76
5.4.1.3. Difracția de raze X (XRD)	77
5.4.1.4. Studiul parametrilor texturali	77
5.5. Concluzii parțiale.....	78
Capitolul 6. INVESTIGAREA PCHs DREPT GAZDE PENTRU ÎNCAPSULAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE.....	79
6.1. Obiectivele studiului experimental.....	79
6.2. Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea 5-Fluorouracil (5-FU).....	79
6.2.1. Materii prime	79
6.2.2. Protocolul de sinteză	79
6.2.3 Influența parametrilor de încapsulare a 5-FU în PCHs.....	80
6.2.3.1. Influența pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs.....	80
6.2.3.2. Influența temperaturii mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs....	85
6.2.3.3. Influența timpului de încapsulare a 5-FU în PCHs	88
6.2.4. Concluzii parțiale.....	90
6.3. Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea Metotrexat (MTX).....	91
6.3.1. Materii prime.....	91
6.3.2. Protocol sinteză PCHs destinate încapsulării MTX-ului.....	91
6.3.3. Rezultate și discuții.....	92
6.3.3.1. Studiul parametrilor texturali.....	92
6.3.3.2. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	94
6.3.3.3. Spectrometria de fotoelectroni de raze X (XPS).....	95
6.3.3.4. Potențialul Zeta.....	96
6.3.3.5. Analiza Elementală	97

6.3.3.6. Difrakția de raze X (XRD).....	98
6.3.3.7. Microscopia electronică de transmisie (TEM).....	98
6.3.3.8. Spectrofotometria în Ultraviolet-Vizibil UV-VIS.....	99
6.3.3.9. Determinarea profilelor de eliberare a MTX din PCHs.....	100
6.3.4. Concluzii parțiale.....	102
Capitolul 7. OBȚINEREA MATERIALELOR HIBRIDE DE TIP POLIMER-PCHs.....	104
7.1. Obiectivele studiului experimental.....	104
7.2. Obținerea materialelor hibride pe bază de alginat de sodiu (AS) și PCHs.....	104
7.2.1. Obiectivele studiului experimental.....	104
7.2.2. Materii prime.....	104
7.2.3. Sinteza materialelor hibride pe bază de AS și PCHs.....	104
7.2.4. Rezultate și discuții.....	105
7.2.4.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	105
7.2.4.2. Analiza termogravimetrică (TGA).....	108
7.2.4.3. Analiza mecanică în regim dinamic (DMA).....	111
7.2.5. Concluzii parțiale.....	113
7.3. Obținerea materialelor hibride pe bază de alcool polivinilic (APV) și PCHs.....	114
7.3.1. Obiectivele studiului experimental.....	114
7.3.2. Materii prime.....	114
7.3.3. Sinteza materialelor hibride pe bază de APV și PCHs.....	114
7.3.4. Rezultate și discuții.....	115
7.3.4.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	115
7.3.4.2. Analiza termogravimetrică (TGA).....	116
7.3.4.3. Studiul gradului de gonflare.....	118
7.3.4.4. Analiza mecanică în regim dinamic (DMA).....	119
7.3.5. Concluzii parțiale.....	119
Capitolul 8. OBȚINEREA UNOR MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE POLIMER ȘI PCHs CU APLICAȚII ÎN DOMENIUL SISTEMELOR CU ELIBERARE CONTROLATĂ A SUBSTANȚELOR ACTIVE.....	121

8.1. Obiectivele studiului experimental.....	121
8.2. Materii prime.....	121
8.3. Sinteza materialelor hibride pe bază de alginat de sodiu și PCHs destinate încapsulării 5-Fluorouracilului.....	121
8.4. Rezultate și discuții.....	122
8.4.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR).....	122
8.4.2. Analiza termogravimetrică (TGA).....	125
8.4.3. Microscopie electronică de baleiaj (SEM).....	126
8.4.4. Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS).....	128
8.5. Concluzii parțiale.....	131
Capitolul 9. CONCLUZII GENERALE.....	132
BIBLIOGRAFIE.....	136
DISEMINAREA REZULTATELOR.....	166

Mulțumiri

Prin finalizarea acestei etape importante din viața mea doresc să adresez mulțumiri speciale în primul rând conducătorului științific, domnului Prof. dr. ing. Horia Iovu, pentru încrederea și sprijinul acordat pe parcursul stagiului de doctorat.

De asemenea, doresc să îi mulțumesc doamnei Prof. dr. ing. Sorina Gârea pentru frumoasa colaboarare și pentru sprijinul oferit în decursul tuturor activităților de cercetare efectuate în prezenta teză de doctorat. Mulțumesc pentru încrederea care a avut-o în mine în toți acești ani și pentru sfaturile constructive ce m-au ajutat la redactarea tezei.

În continuare doresc să adresez sincere mulțumiri membrilor comisiei: doamnei președinte, Prof. dr. ing. Ileana Brândușa RĂU, domnului Prof. dr. ing. Cătălin ZAHARIA, domnului Prof. dr. ing. Dragoș CIUPARU și domnului CS I. dr. ing. Andrei SÂRBU, pentru acceptul de a examina această lucrare de doctorat.

Doresc să mulțumesc tuturor colegilor mei din grupul APMG pentru spiritul de echipă și pentru suportul oferit. Mulțumiri alese colegelor de birou S.L. Adi Ghebaur și S.L. Celina Damin pentru ajutorul acordat.

De asemenea îmi exprim mulțumirea față de domnul Dr. Ing. Eugeniu Vasile pentru sprijinul acordat în efectuarea analizelor morfologice și difracție (TEM, SEM și EDX, XRD).

Țin să mulțumesc și colegilor din ICECHIM, doamnei CS I dr. ing. Cristina Nistor și domnului CS I dr. ing. Andrei Sârbu pentru încrederea acordată acestei direcții de cercetare și pentru sprijinul acordat în efectuarea analizelor parametrilor texturali și a potențialul Zeta.

Nu în ultimul rând doresc în mod special să mulțumesc familiei pentru înțelegerea, sprijinul și încrederea acordată pe parcursul acestor ani de studiu.

Mulțumiri și proiectului PN II 154/2012, Materiale hibride de tip polimer-argilă poroasă heterostructurata destinate eliberării controlate a medicamentelor (DELPOCLAY) cu ajutorul căruia au fost obținute rezultatele prezentate în această teză de doctorat.

Introducere

Dezvoltarea unor noi tipuri de materiale hibride reprezintă una dintre cele mai inovative descoperiri științifice ce a condus la evoluții semnificative în domeniul nanotehnologiei. Materialele hibride sunt materiale cu proprietăți unice, ce includ componente caracterizate de proprietăți diferite, care prin punere în contact conduc la un efect sinergetic [1-4].

Sistemele cu eliberare controlată (DDS) ale substanțelor active reprezintă o ramură importantă în domeniul biomedical. Astfel, în funcție de locul de acțiune a substanței active, de doza care trebuie administrată, de concentrația de substanță activă și de viteza de eliberare a medicamentului trebuie proiectat un sistem de eliberare care să îndeplinească toate cerințele menționate. În funcție de aplicația dorită DDS pot fi modificate astfel încât să regleze profilele de eliberare ale substanței active, să mențină o eliberare controlată a substanțelor active, să minimizeze efectele adverse ale substanței active și să îmbunătățească biodisponibilitatea medicamentelor. Un sistem "ideal" utilizat în eliberarea substanțelor active trebuie să prezinte următoarele proprietăți (să fie biocompatibil, să fie inert, să reducă toxicitatea substanțelor active, să crească eficiența de încapsulare a diferitelor substanțe active, să regleze profilele de eliberare a substanțelor active) [71, 72, 73, 74]. Materiale hibride pe bază de polimeri și componentă anorganică de tipul argilelor, utilizate în DDS prezintă proprietăți importante precum: biocompatibilitate, capacitate mare de a încapsula diferite substanțe active, capacitatea de a regla profilele de eliberare a substanțelor active, îmbunătățesc proprietățile reologice ale componentei organice. Aceste sisteme hibride organic-anorganic sunt mult mai versatile decât materialele tradiționale utilizate în DDS și au capacitatea de a regla profilele de eliberare a substanțelor active [81-86].

În concluzie, dezvoltarea unor noi materiale hibride de tipul organic-anorganic utilizate ca DDS, reprezintă un domeniu de cercetare cu un impact semnificativ asupra aplicațiilor biomedicale. Sinteza materialelor cu diferite funcționalități și activități biologice face DDS să prezinte o capacitate de încapsulare îmbunătățită, să regleze profilele de eliberare ale substanțelor active, să reducă toxicitatea substanțelor active și să minimizeze efectele adverse ale medicamentelor asupra organismului.

ORIGINALITATEA ȘI OBIECTIVELE TEZEI DE DOCTORAT

Lucrarea de doctorat, *Materiale hibride pe bază de polimeri și argile poroase heterostructurate*, își propune să aducă o contribuție originală importantă în dezvoltarea materialelor hibride. Scopul acestei teze de doctorat constă în sinteza unor **noi materiale anorganice de tipul argilelor poroase heterostructurate (PCHs), investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active și obținerea de sisteme hibride pe bază de PCHs și polimeri**, cu proprietăți ce direcționează aceste materiale către domeniul biomedical. În acest scop, lucrarea de doctorat, prin studiile de cercetare efectuate aduce o contribuție originală în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active antitumorale.

Obiectivele ce au stat la baza originalității studiului experimental al acestei teze de doctorat sunt următoarele:

- Sinteza și caracterizarea avansată unor noi tipuri de materiale anorganice poroase de tipul argilelor poroase heterostructurate (PCHs).

- Studiul influenței parametrilor de reacție (cantitatea de surfactant, gradul de hidratare al montmorilonitului organofilizat, timpul de reacție, valoarea pH-ului mediului de reacție, tipul de co-surfactant) asupra sintezei și proprietăților PCHs.

- Sinteza și caracterizarea unor noi materiale de tipul PCHs obținute utilizând noi tipuri de co-surfactant, două polieteramine (surfonamina B100 și surfonamina B200)

- Funcționalizarea PCHs cu diferiți agenți de cuplare organici (3-aminopropiltriethoxisilan (APTES) și 3-glicidoxipropil-trimetoxisilan (GPTMS)) pentru a demonstra proprietățile PCHs de a putea fi modificate.

- Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active antitumorale (5-Fluorouracil- 5-FU și Metotrexat- MTX).

- Stabilirea parametrilor optimi de încapsulare a substanțelor active în PCHs prin studiul influenței parametrilor procesului de încapsulare a 5-FU în PCHs (influența pH-ului mediului de încapsulare, influența timpului de încapsulare, influența temperaturii mediului de încapsulare).

- Testarea capacității de încapsulare a Metotrexatului (MTX) în PCHs și studiul influenței raportului molar dintre reactanți asupra proprietăților argilei poroase heterostructurate utilizată ca agent de încapsulare pentru MTX.

- Sinteza și caracterizarea unor noi tipuri de materiale hibride de tipul filmelor pe bază de polimer natural/sintetic și PCHs. Obținerea materialelor hibride de tipul alginat de sodiu-PCHs și obținerea materialelor hibride de tipul alcool polivinilic și PCHs.

- Sinteza și caracterizarea unor materiale hibride de tipul perlelor pe bază de alginat de sodiu și PCHs cu aplicații în DDS, destinate încapsulării 5-Fluorouracilului. Studiul influenței concentrației de PCHs asupra capacității de încapsulare a sistemului hibrid și asupra profilelor de eliberare ale 5-FU din sistemul hibrid.

◆ *Primul obiectiv al acestui studiu experimental îl reprezintă sinteza unor noi tipuri de PCHs variind diferiți parametrii de reacție (cantitatea de surfactant, gradul de hidratare al MMT-ului modificat, timpul de reacție, valoarea pH-ului mediului de reacție și tipul de co-surfactant).*

Originalitatea acestui studiu experimental a fost evidențiată prin elaborarea unui protocol de sinteză al PCHs ce a vizat modificarea parametrilor de reacție în vederea obținerii unor PCHs cu proprietăți texturale reglabile ce au ca țintă obținerea unor noi sisteme cu eliberare controlată a substanțelor active. Elementul principal de noutate al acestui studiu îl reprezintă introducerea unor noi tipuri de co-surfactanți în sinteza PCHs. Pentru prima dată în literatura de specialitate a fost studiată influența a doua polieteramine utilizate ca și co-surfactant (polieteramina B100 și polieteramina B200) asupra proprietăților PCHs în comparație cu o amină clasică (ex. dodecilamina) utilizată în sinteza PCHs. Pentru a demonstra toate modificările apărute în cadrul sintezei noilor tipuri de PCHs și pentru a studia influența parametrilor de reacție au fost utilizate diferite metode moderne de caracterizare. Prin studiul parametrilor texturali ai argilelor poroase heterostructurate obținute în diferite condiții de reacție se poate confirma că introducerea noilor tipuri de co-surfactanți are o influență semnificativă asupra proprietăților texturale ale materialelor finale. Introducerea unor noi tipuri de co-surfactanți (polieteraminele: B100 și B200) a demonstrat că tipul de co-surfactant joacă un rol esențial în sinteza PCHs. Astfel s-au obținut PCHs cu diferite structuri, proprietăți texturale reglabile și pori de diferite forme și dimensiuni.

În cazul PCHs sintetizate cu un co-surfactant clasic (DDA) s-a obținut un material cu structură parțial exfoliată spre deosebire de PCHs sintetizate cu polieteraminele B100 și B200 unde s-au obținut PCHs cu o structură preponderent exfoliată. Aceste rezultate au fost confirmate de analizele XRD și TEM. Analiza BET a confirmat în primul rând conversia MMT-ului în PCHs și de asemenea a demonstrat influența tipului de co-surfactant asupra proprietăților texturale ale PCHs obținute. După înlăturarea fracțiilor organice din precursorii de PCHs, au fost obținute materiale poroase cu proprietăți texturale reglabile. Utilizarea B100 în sinteza PCHs favorizează formarea unui PCHs caracterizat de o porozitate mare ($V_t = 1.01 \text{ cm}^3/\text{g}$) în comparație cu PCH-DDA ($V_t = 0.85 \text{ cm}^3/\text{g}$) și cu PCH-B200 ($V_t = 0.59 \text{ cm}^3/\text{g}$). De asemenea, PCHs utilizând diferiți co-surfactanți prezintă suprafețe specifice diferite ($S_{\text{BET-PCH-DDA}} = 655 \text{ m}^2/\text{g}$, $S_{\text{BET-PCH-B100}} = 420 \text{ m}^2/\text{g}$, $S_{\text{BET-PCH-B200}} = 512 \text{ m}^2/\text{g}$). În concluzie, prin studiul parametrilor texturali ai PCHs s-a demonstrat importanța tipului de co-surfactant utilizat în sinteza PCHs. Astfel, se obțin PCHs cu diferite structuri poroase și pori de diferite forme și dimensiuni. Acest obiectiv al tezei de doctorat, aduce contribuții originale valoroase domeniului materialelor anorganice poroase prin stabilirea fiecărui parametru optim de reacție.

Cel de al doilea obiectiv important al studiului experimental al tezei de doctorat constă în funcționalizarea PCHs cu compuși organici în vederea modificării proprietăților PCHs

Al doilea obiectiv important al studiului de cercetare al tezei de doctorat demonstrează capacitatea PCHs de a putea fi funcționalizate cu grupări amino și grupări epoxi (aminopropiltriethoxisilan (APTES), 3-glicidoxipropil-trimethoxisilan (GPTMS)). Modificarea PCHs a fost evidențiată prin diferite tehnici moderne de analiză iar rezultatele obținute au indicat că proprietățile PCHs sunt influențate de tipul agentului de cuplare utilizat.

♦ *Cel de al treilea obiectiv important al studiului experimental al tezei de doctorat constă în investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea medicamentelor antitumorale.*

În cadrul acestui studiu experimental, originalitatea tezei constă în investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active antitumorale (5-Fluorouracil- 5-FU și Metotrexat-MTX). Pentru prima dată în literatura de specialitate, PCHs au fost studiate din punct de vedere al capacității de a încapsula substanțe active. În vederea stabilirii parametrilor optimi de încapsulare ai substanțelor active (5-FU și MTX). În cazul încapsulării 5-FU în PCHs au fost investigați parametrii optimi de reacție (influența pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs, influența timpului de încapsulare a 5-FU în PCHs, influența temperaturii mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs). Toate rezultatele studiului de cercetare au demonstrat că parametrii optimi pentru încapsularea 5-FU în PCHs sunt: 20°C , 30 minute, utilizând un mediu de reacție cu o valoare a pH-ului=11. PCHs au fost de asemenea propuse ca sisteme pentru încapsularea MTX. Au fost sintetizate două tipuri de PCHs (diferite rapoarte molare) și propuse drept gazde pentru încapsularea MTX. Rezultatele parametrilor texturali au demonstrat faptul că MTX ocupă în totalitate micropori și o parte din mezopori și de asemenea confirmă prezența MTX pe suprafața PCHs fapt confirmat de scăderea suprafeței specifice a argilei încărcate cu MTX. Rezultatele analizei UV-VIS demonstrează că PCHs încărcate cu MTX (EE=97%- 98%) înregistrează o eficiență de încapsulare net superioară MMT încărcat cu MTX (EE= 45%). Toate rezultatele obținute în acest capitol au sugerat ca PCHs pot fi utilizate cu succes drept gazde pentru încapsularea substanțelor active antitumorale, aducând astfel, contribuții originale valoroase domeniului sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active.

♦ *Al patrulea obiectiv important al acestei teze de doctorat îl reprezintă sinteza materialelor hibride de tipul organic-anorganic (polimer-argilă).*

În cadrul acestui obiectiv, elementul de originalitate îl reprezintă introducerea PCHs în sinteza unor noi materiale hibride pe bază de polimer natural (alginatul de sodiu) și polimer sintetic (alcoolul polivinilic) și PCHs de tipul filmelor. Pentru prima dată, în literatura de specialitate, argila de tipul PCHs a fost utilizată ca și componentă anorganică într-un sistem hibrid de tipul polimer-argilă. Influența PCHs asupra proprietăților filmelor hibride a fost investigată cu ajutorul tehnicilor de caracterizare avansată. În urma studiului experimental s-a demonstrat că introducerea PCHs într-o matrice polimeră are o influență puternică asupra proprietăților materialelor hibride. Rezultatele analizei termogravimetrice (TGA) demonstrează faptul că prezența PCHs în matrice polimeră îmbunătățește stabilitatea termică a filmului hibrid. De asemenea, rezultatele analizei mecanice în regim dinamic (DMA) indică faptul că prezența PCHs în sistem conduce la o creștere a modulului de conservare.

Tot în cadrul acestui studiu experimental au fost sintetizate și materiale hibride pe bază de alginat de sodiu și PCHs de tipul perlelor. Originalitatea acestui material hibrid este dată de propunerea sistemului hibrid (AS-PCHs) drept gazdă pentru încapsularea 5-Fluorouracilului. Pentru prima dată în literatura de specialitate un sistem hibrid pe bază de alginat de sodiu și PCHs a fost propus gazdă pentru încapsularea 5-FU. Rezultatele obținute au demonstrat capacitatea mare de încapsulare a 5-FU în materialele hibride (alginat de sodiu-PCHs) în comparație cu alginatul de sodiu simplu. De asemenea, în cadrul acestui obiectiv a fost studiată și influența concentrației de PCHs din sistem. Rezultatele analizei UV-VIS au demonstrat că eficiența de încapsulare a 5-FU în materialul hibrid este puternic influențată de prezența PCHs în sistem. Astfel, probele ce conțin PCHs prezintă o eficiență de încapsulare net superioară alginatului simplu. De asemenea, profilele de eliberare ale materialelor hibride pe bază de alginat de sodiu și PCHs sunt influențate de prezența PCHs în matricea polimeră. S-a demonstrat o dependență a cantității de medicament eliberată față de concentrația de PCHs utilizată în sistemul hibrid. De asemenea, prezența argilei în matricea polimeră are rolul de a regla profilele de eliberare ale 5-FU prin reducerea efectului de “burst release” prezent în cazul alginatului de sodiu simplu.

Cu ajutorul **tehnicilor moderne de investigare** se obțin informații valoroase în ceea ce privește structura chimică a materialului, parametrii texturali, morfologia materialelor, stabilitatea termică, capacitatea materialelor de a încapsula substanțe active și de a controla eliberarea acestor substanțe active. Pentru a demonstra obiectivele acestei teze de doctorat am utilizat următoarele tehnici de analiză: *Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR), Analiza Termogravimetrică (TGA), Microscopie Electronică de Baleiaj (SEM), Microscopie Electronică de Transmisie (TEM), Difracția de raze X (XRD), Spectrometria de Fotelectroni cu raze X (XPS), Analiza mecanică în regim dinamic (DMA), Analiza proprietăților texturale- Analiza BET, Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS), Potențial Zeta, Analiza elementală*

Teza de doctorat, *Materiale hibride pe bază de polimeri și argile poroase heterostructurate*, este structurată în două părți principale: **PARTEA I. STUDIUL CRITIC AL DATELOR DE LITERATURĂ și PARTEA II. CONTRIBUȚII ORIGINALE**

În prima parte a tezei de doctorat (Capitolul 1. Materiale Hibride) se prezintă noțiuni teoretice privind materialele hibride de tipul polimer-argilă. S-au efectuat studii ale datelor din literatură de specialitate privind metodele de sinteză ale materialelor hibride, proprietățile și

aplicațiile acestora în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active. De asemenea au fost studiate componentele individuale ale materialului hibrid de tipul polimer-argilă, punându-se în evidență importanța proprietăților componentelor individuale dar și proprietățile materialului hibrid destinat încapsulării și eliberării de substanțe active. Tot în cadrul studiului critic al datelor de literatură s-au efectuat cercetări ample în domeniul argilelor poroase heterostructurate (PCHs) în care se prezintă concret modalitățile de obținere a acestor tipuri de materiale anorganice și proprietățile acestor argile. Totodată sunt punctați factorii care influențează sinteză, proprietățile și aplicațiile argilelor poroase heterostructurate.

Partea a-II-a a tezei de doctorat, consacrată contribuției originale este structurată în mai multe capitole principale: **Capitolul 2.** Originalitatea și obiectivele tezei de doctorat, **Capitolul 3.** Tehnici de caracterizare, **Capitolul 4.** Sinteza argilelor poroase heterostructurate (PCHs), **Capitolul 5.** Funcționalizarea PCHs cu agenți de silanizare, **Capitolul 6.** Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active, **Capitolul 7.** Obținerea materialelor hibride de tip polimer-PCHs, **Capitolul 8.** Obținerea unor materiale hibride pe bază de polimer și PCHs cu aplicații în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active, **Capitolul 9.** Concluzii generale

Cuvinte cheie: materiale hibride, polimer, argilă, argile poroase heterostructurate, substanțe active

Capitolul 4.

SINTEZA ARGILELOR POROASE HETEROSTRUCTURATE (PCHs)

4.1. Obiectivele studiului de cercetare

Obiectivul acestui capitol îl reprezintă sinteza unor materiale de **tipul argilelor poroase heterostructurate (PCHs)** porind de la un silicat stratificat de tipul montmorilonitului (MMT). Acest obiectiv principal vizează sinteza unor PCHs cu proprietăți texturale (suprafața specifică, distribuția porilor și dimensiunea acestora) reglabile, cu aplicații în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a medicamentelor. Pentru a demonstra importanța acestui obiectiv al studiului de cercetare au fost studiați cei mai importanți parametri de reacție ce pot influența sinteza acestor materiale (PCHs): *cantitatea de surfactant, gradul de hidratare al MMT-ului modificat, timpul de reacție, valoarea pH-ului mediului de reacție și tipul de co-surfactant.*

4.3. Protocolul de sinteză al PCHs

◆ Organofilizarea silicaturii stratificate (MMT) cu HDTMA

Organofilizarea MMT-ului a fost efectuată printr-o **reacție de schimb cationic**. Prezența de HDTMA-Br duce la o reacție de schimb cationic între cationii de Na din galeriile argilei și cationii organici

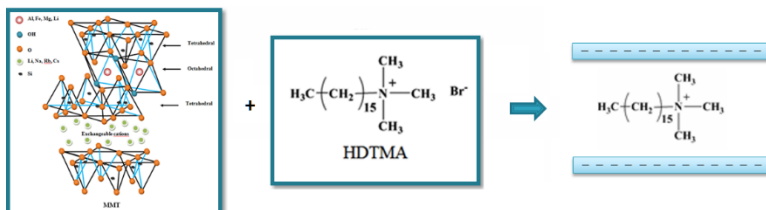


Fig.4.2. Schema de organofilizare a MMT-ului

◆ Tratarea silicaturii stratificate organofilizate cu un precursor de silice în prezența unui co-surfactant

În această etapă este implicată metoda de sinteză de tipul sol-gel. 2 g de MMT organofilizat anterior conform fig.4.2. (MMT-HDTMA) a fost hidratat cu o cantitate de 5 ml de apă sub agitare magnetică timp de 10 min, apoi a fost adăugat co-surfactantul (dodecilamina-DDA) și precursorul de silice (tetraetilortosilicat-TEOS) și s-a menținut sub agitare magnetică timp de 24 de ore. După terminarea timpului de reacție, amestecul a fost centrifugat, spălat cu etanol (pentru îndepărtarea excesului de amină) și uscat la temperatura camerei. În etapa finală, precursorul de PCHs a fost supus unui tratament termic în vederea eliminării fracțiilor organice. Raportul molar utilizat în sinteza acestor PCHs este de 1:20:120 (MMT-modificat: DDA:TEOS).

◆ Realizarea unui tratament termic (calcinare) în vederea îndepărtării fazei organice.

În etapa finală, precursorii de PCHs au fost calcinați la o temperatură de 650 °C cu o viteză de încălzire de 1°C/min. Schema de sinteză a PCHs este prezentată în fig.4.4.

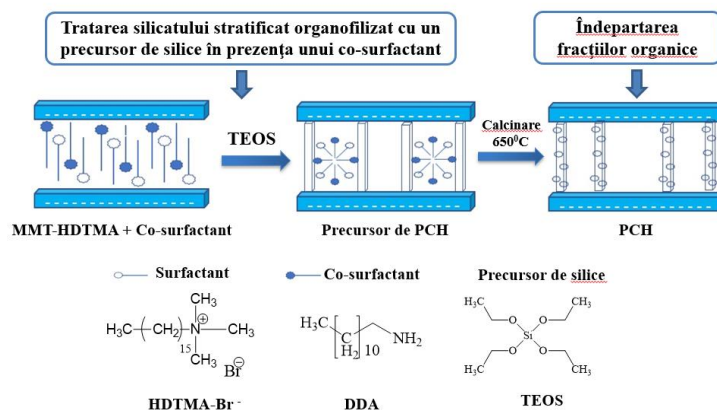


Fig.4.4. Sinteza PCHs

Utilizând această strategie de sinteză au fost obținute **noi tipuri de PCHs** și de asemenea au fost studiați următorii parametrii ce pot influența proprietățile PCHs: *cantitatea de surfactant, gradul de hidratare al MMT-ului organofilizat, timpul de reacție, valoarea pH-ului mediului de reacție și tipul de co-surfactant.*

4.4. Rezultate și discuții

4.4.1. Organofilizarea MMT-lui

4.4.1.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformata Fourier (FT-IR)

Organofilizarea MMT-ului a fost confirmată în primul rând cu ajutorul **analizei FT-IR** care este o tehnică utilizată pentru a studia interacțiile dintre silicații stratificați cu diferiți agenți de modificare (surfactanți) sau pentru a evalua conformația moleculară a agentului modificador din galeria argilei. Astfel, prin apariția unor peak-uri noi la 2915 și 2848 cm⁻¹ (atribuite vibrațiilor de întindere simetrice și asimetrice a legăturii C-H din gruparea metil/metilen) și peak-ul de la 1487 cm⁻¹ (atribuit vibrației de deformare a legăturii C-H) se poate concluziona modificarea MMT-ului cu HDTMA. Aceste peak-uri fiind indentificate și în spectrul surfactantului (HDTMA) (Fig.4.5).

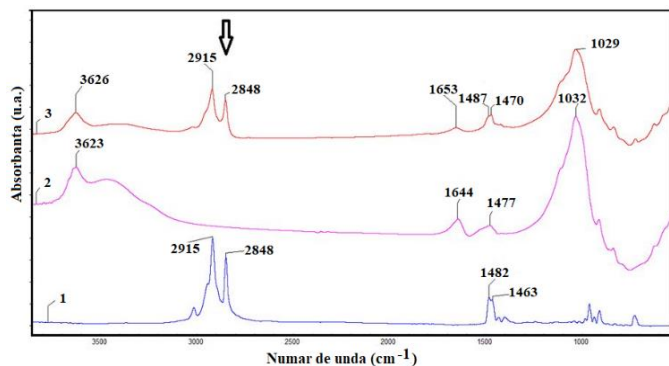


Fig.4.5. Spectre FT-IR: 1-HDTMA, 2-MMT, 3-MMT-HDTMA

4.4.1.2. Analiza termogravimetrică (TGA)

A doua tehnică de analiză utilizată pentru a demonstra organofilizarea montmorilonitului a fost **analiza termogravimetrică**. Așa cum se poate observa din fig.4.6, profilele TG ale MMT-ului prezintă două pierderi masice principale: pierderea masică inițială ce a avut loc la temperaturi joase și este atribuită desorbției apei fizico- adsorbită pe suprafața externă a MMT-ului, pierderea masică secundară a fost înregistrată la o temperatură mare (> 500 °C), atribuită procesului de dehidroxilare.

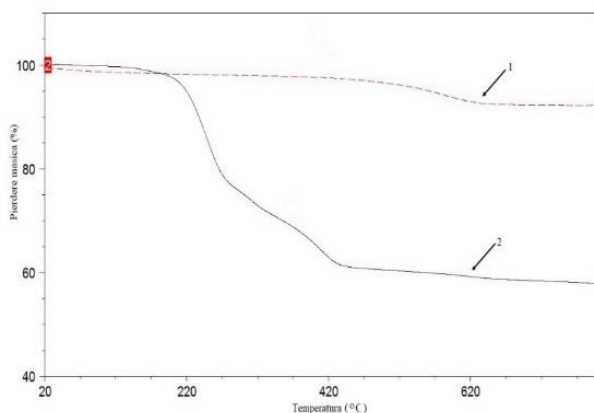
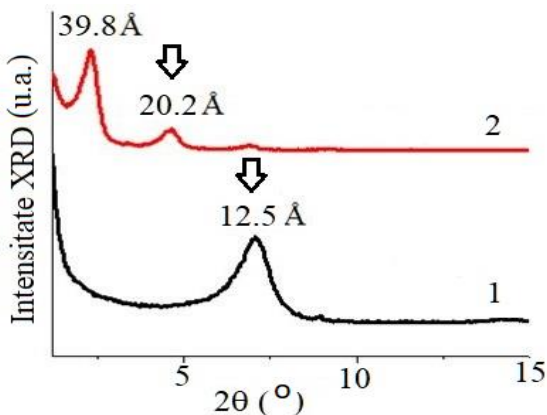


Fig.4.6. Curbele TG pentru: 1-MMT si 2-MMT-HDTMA

În comparație cu MMT-ul simplu, MMT-ul organofilizat (MMT-HDTMA) prezintă profil TG diferit. Se observă că profilul curbei TG al MMT-HDTMA prezintă o pierdere masică adițională în intervalul de temperatură (200-500 °C), atribuită degradării compusului organic intercalat între straturile MMT. Creșterea pierderii masice de la 7% (pentru MMT) la 42% (pentru MMT-HDTMA) confirmă prezența fracției organice în MMT.

4.4.1.3. Difracția de raze X (XRD)

A treia metodă de analiza utilizată pentru a studia modificarea montmorilonitului este **tehnica XRD**, analiză ce oferă informații valoroase despre intercalarea HDTMA-ului în MMT și posibilele



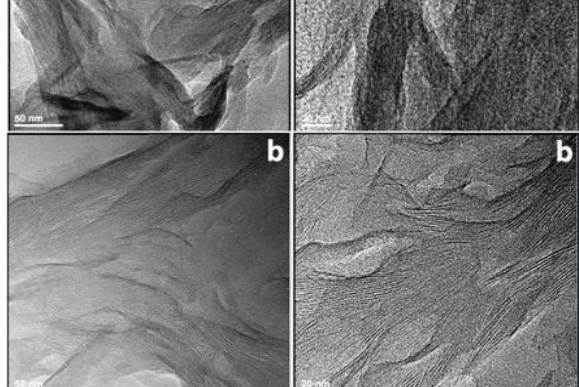
aranjamente a compușilor organici (surfactant, co-surfactanti) în galeria argilei. MMT-ul implicat în sinteza PCHs prezintă structură cristalină caracterizată de o distanță interplanară de 12 Å (d001) (Fig.4.7). După intercalarea HDTMA-ului în MMT distanța interplanară a crescut la 39.8 Å (Fig.4.7).

Fig.4.7. Difractogramele XRD ale: 1-MMT-Na și 2-MMT-HDTMA

4.4.1.4. Microscopie electronică de transmisie (TEM)

Analiza TEM a fost de asemenea utilizată pentru a demonstra modificarea MMT-ului cu HDTMA. După cum se poate observa din micrografiile TEM, MMT-ul prezintă o structură cristalină cu straturi orientate paralel caracterizată de o distanță interplanară scăzută (Fig.4.8-a).

Tratarea MMT-ului cu HDTMA a condus la o creștere interbazală cu o menținere a structurii straturilor (Fig.4.8 b). Astfel rezultatele TEM sunt în concordanță cu rezultatele XRD.



Tratarea MMT-ului cu HDTMA a condus la o creștere interbazală cu o menținere a structurii straturilor (Fig.4.8 b). Astfel rezultatele TEM sunt în concordanță cu rezultatele XRD.

Fig.4.8. Micrografiile TEM pentru probele încapsulate în rășină epoxi: a-MMT-Na, b-MMT-HDTMA

4.4.2. Confirmarea obținerii PCHs (După calcinare)

4.4.2.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

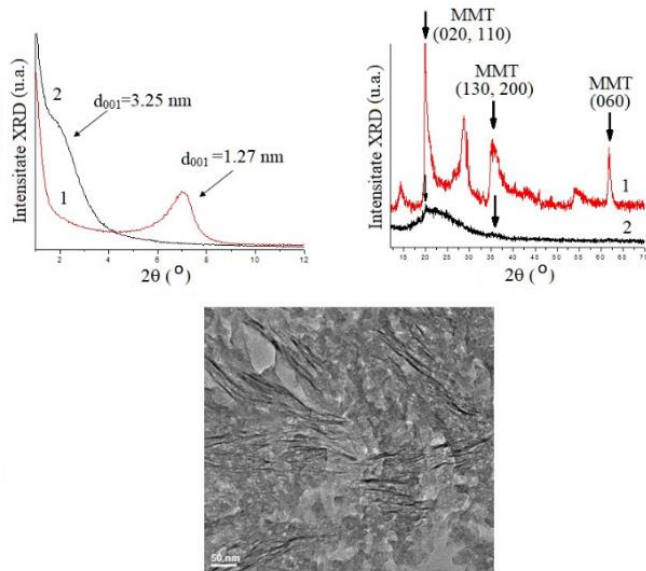
Prima tehnică de caracterizare care a confirmat structura PCHs a fost **analiza FT-IR**, metoda ce a confirmat formarea structurii PCHs prin prezența peak-urilor caracteristice siliciului amorf.

Tabel 4.1. Atribuirea peak-urilor PCHs- Analiza FT-IR

Lungime de undă (cm ⁻¹)	Atribuirea peak-urilor
3738	Vibrație de întindere a legăturii nSi-OH din silicatul startificat
3441	Vibrații de întindere a legăturii O-H din molecule de apă
1631	Vibrației de deformare a legăturii O-H din molecule de apă
1083	Vibrație de întindere Si-O-Si- Formarea rețelei tridimensionale
807	Vibrație de întindere simetrică a legăturii Si-O-Si sau Si-O-Al
575	Vibrația de deformare a legăturii Al-O
458	Vibrația de deformare a legăturii Si-O

4.4.2.2. Difrakția de raze X (XRD)

De asemenea, pentru a demonstra structura PCHs obținute s-a folosit **analiza XRD**. După cum se poate observa, fig.4.10 prezintă difractogramele înregistrate pentru MMT și PCHs. Se observă că argila de pornire (Nanofil 116) este constituită în principal din MMT și cantități mici de feldspar și de cuarț. Pentru PCHs, peak-ul de difracție (001) atribuit ordonării straturilor argilei, a fost detectat la valori mai mici ale unghiului 2θ (6.9°), acest fapt indică o creștere a distanței interplanare (d_{001}) cu 1.9 nm față de MMT. Această creștere a fost atribuită procesului de obținere



a structurii specifice argilelor poroase heterostructurate (“pillaring”). În plus, intensitatea acestei reflexii bazale a fost scăzută, și prin urmare putem concluziona că structura acestui material este predominant exfoliată. Peak-urile difracției, caracteristice (0 2 0, 1 1 0, 2 0 0, 0 6 0) argilei stratificate au fost detectate în difractograma PCHs, de asemenea s-a înregistrat și o scădere semnificativă a acestor intensități, fapt ce se datorează formării “pilonilor” între straturile MMT-ului. Banda largă din intervalul $15-23^\circ$ este atribuită siliciului amorf ce constituie pereții porilor. Acest tip de structură stratificată a fost confirmată prin analiza TEM.

Fig.4.10. Difractograme XRD pentru: 1-MMT și

2-PCH și imaginea TEM pentru PCHs

4.4.3. Factori care influențează sinteza PCHs

4.4.3.1. Influența cantității de surfactant utilizată pentru organofilizarea MMT-ului

În concordanță cu procedura de sinteză descrisă în subcapitolul 4.3. au fost folosite diferite cantități de HDTMA-Br (0.25g; 0.5 g; 1g, 2g, 3g, 5g, 6g) în scopul de a identifica cantitatea optimă de agent modificator.

◆ Spectrometrie în Infraroșu cu Tranformată Fourier (FT-IR)

Argila modificată (MMT-HDTMA) cu diferite cantități de HDTMA a fost în primul rând caracterizată prin analiza FT-IR pentru a identifica posibilele interacții apărute între componenta anorganică (MMT) și componenta organică (HDTMA) în timpul reacției de schimb cationic (Fig.4.11.). Spectrele FT-IR, MMT-HDTMA prezintă următoarele peak-uri caracteristice: 3017 cm^{-1} , 2917 cm^{-1} , 2849 cm^{-1} și 721 cm^{-1} . Aceste peak-uri au fost atribuite după cum urmează: peak-ul 3017 cm^{-1} corespunde vibrațiilor de întindere a legăturii C-H din gruparea $\text{CH}_3\text{-N}$, peak-urile 2917 cm^{-1} și 2849 cm^{-1} corespund vibrațiilor simetrice și asimetrice a legăturii C-H și peak-ul 721 cm^{-1} este atribuit vibrației de legătură C-H. Intensitatea peak-urilor de la 3017 cm^{-1} și 721 cm^{-1} din spectrele FT-IR al MMT-HDTMA sunt dependente de variația cantității HDTMA. Aceste două peak-uri au fost identificate doar pentru MMT-ul modificat cu o cantitate mare de HDTMA (>1 g). Rezultatele analizei FT-IR subliniază creșterea intensității peak-ului atribuit vibrației de legătură C-H pentru MMT-ul modificat cu o cantitate mare de HDTMA. Modificarea poziției peak-ului (de la 1482 la 1470 cm^{-1}) indică prezența unor interacții adiționale (precum interacții hidrofobe) în cazul MMT-ului modificat cu diferite cantități de HDTMA.

◆ Difracție de raze X (XRD)

Influența cantității de HDTMA a fost de asemenea evidențiată și prin analiza XRD (Tabel 3). După cum se poate observa din fig.4.12-a, b și din tabelul 2, cantitatea de HDTMA utilizată în organofilizarea MMT-ului are o influență semnificativă asupra distanței interplanare a MMT-ului. În cazul MMT-ului modificat cu o cantitate mică de HDTMA (0.25g și 0.5g), distanța interplanară a argilei crește cu 1 Å .

Tabel.4.2. Rezultatele analizei XRD pentru montmorilonitul modificat cu diferite cantități de HDTMA

Proba	Distanța interplanară d_{001} (Å)
MMT-Na	12.5
MMT-HDTMA-0.25g	13.3
MMT-HDTMA-0.5g	13.6
MMT-HDTMA-1g	38.1; 19.1 ; 12.7
MMT-HDTMA-2g	38.1; 19.1 ; 12.6
MMT-HDTMA-3g	37.9; 19.1 ; 12.6
MMT-HDTMA-4g	38.0 ; 18.9; 12.8
MMT-HDTMA-5g	38.15; 19.1 ; 12.8
MMT-HDTMA-6g	39.8; 20.2 ; 12.9

Aceste rezultate sunt în concordanță cu concluziile analizei FT-IR. Prezența unei cantități mari de HDTMA determină o creștere semnificativă a distanței interplanare. În urma evaluării rezultatelor analizelor FT-IR și XRD se poate concluziona că MMT-ul modificat cu o cantitate mare de HDTMA (6 g) poate utilizată cu succes în sinteza PCHs.

4.4.3.2. Influența gradului de hidratare al MMT organofilizat

În acest studiu s-a pornit de la o cantitate de 0.5 g de MMT modificat cu 6g HDTMA care a fost hidratată cu diferite cantități de apă (200μl, 400 μl, 1 ml, 2 ml, 5 ml)

♦ Spectrometrie în Infraroșu cu Transformata Fourier (FT-IR)

Modificări semnificative au fost identificate în spectrele FT-IR atât pentru precursorii de PCHs (înainte de calcinare) cât și pentru PCHs (după calcinare). Formarea rețelei tridimensionale a fost evidențiată prin analiza FT-IR prin modificarea poziției peak-ului de la 1067 la 1079 cm^{-1} pentru precursorii de PCHs și peak-ul de la 1067 la 1084 cm^{-1} pentru PCHs (după calcinare).

♦ Difracția de raze X (XRD)

De asemenea rezultatele analizei XRD indică faptul că sinteza PCHs este influențată de volumul de apă din sistem.

Tabel 4.3. Rezultatele XRD ale precursorilor de PCHs (înainte de calcinare) și PCHs

Influența gradului de hidratare		Influența timpului de reacție		Influența valorii pH-ului	
Proba	Distanța interplanară (Å)	Proba	Distanța interplanară (Å)	Proba	Distanța interplanară (Å)
PCH-1a-n	27.6	PCH-1h-n	34	PCH-pH1-n	38.0
PCH-1a-c	30.3	PCH-1h-c	35	PCH-pH1-c	35.3
PCH-2a-n	28.8	PCH-3h-n	36	PCH-pH2-n	38.3
PCH-2a-c	31.6	PCH-3h-c	37	PCH-pH2-c	35.2
PCH-3a-n	29.9	PCH-5h-n	36	PCH-pH3-n	37.5
PCH-3a-c	31.6	PCH-5h-c	35	PCH-pH3-c	34.7
PCH-4a-n	32.5	PCH-22h-n	35	PCH-pH7-n	36.5
PCH-4a-c	33.1	PCH-22h-c	36	PCH-pH7-c	34.5
PCH-5a-n	32.6	PCH-67h-n	36	PCH-pH8-n	38.4
PCH-5a-c	34.8	PCH-67h-c	36	PCH-pH8-c	36.6
-	-	-	-	PCH-pH 9-n	35.9
-	-	-	-	PCH-pH9-c	35.6

Această analiză a fost efectuată pentru precursorii de PCHs și pentru PCHs după calcinare. Rezultatele analizei XRD sunt prezentate în tabelul 4.3. Din rezultatele XRD prezentate în tabelul 4.3 se poate observa că distanța interplanară a MMT-ului modificat cu HDTMA (MMT-HDTMA) este influențată de gradul de hidratare. Un volum mai mare de apă din sistem favorizează hidroliza TEOS-ului (precursor de silice) și de asemenea conduce la formarea rețelei tridimensionale între straturile silicatulului. Utilizând această strategie de sinteză a fost obținut un PCHs cu o distanță interplanară de 34.8 Å. Din rezultatele analizei XRD se poate concluziona faptul că raportul dintre apă și TEOS influențează semnificativ distanța interplanară a precursorilor de PCHs. Un volum optim de apă utilizat în sinteza PCHs are o importanță semnificativă în hidroliza completă a TEOS-ului.

4.4.3.3. Influența timpului de reacție

Sinteza PCHs a fost realizată în concordanță cu procedeul de sinteză descris în subcapitolul 4.3. unde am variat timpul de reacție (1h, 3h, 5h, 22h, 67h).

◆ Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Rezultatele analizelor FT-IR au arătat că timpul de reacție nu are o influență semnificativă asupra sintezei PCHs. Spectrele FT-IR ale precursorilor de PCHs au prezentat aceleași peak-uri la lungimi de undă similare indiferent de timpul de reacție. Rezultate similare au fost obținute pentru PCHs (după calcinare).

◆ Difracția de raze X (XRD)

Rezultatele analizei XRD au arătat că formarea silicei între straturile de MMT modificat s-a produs în primele 3 ore. Precursorii de PCHs sintetizați la timpul de reacție de 3 ore au prezentat valori ridicate a distanței interplanare (36 Å) (tabel 4.3). După acest timp de reacție distanța interplanară a PCHs a rămas constantă.

4.4.3.4. Influența valorii pH-ului mediului de reacție

Etaple de sinteză au fost descrise în subcapitolul 4.3. cu mențiunea că s-au utilizat diferite valori ale pH-ului mediului de reacție (pH= 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9).

◆ Difracție de raze X (XRD)

După cum se poate observa din tabelul 4.3, sinteza PCHs a fost de asemenea influențată și de pH-ul mediului de reacție. Rezultatele analizei XRD au arătat că distanța intrerplanară cea mai mare a fost înregistrată pentru probele sintetizate la pH=8 (precursor de PCHs (38.4 Å și PCH calcinat 36.6 Å)). Aceste rezultate conduc la concluzia că interacțiile dintre surfactant/co-surfactant și precursorul de silice, hidroliza TEOS-ului și viteza reacției de policondensare sunt influențate de valoarea pH-ului mediului de reacție.

4.4.3.5. Influența tipului de co-surfactant

În acest studiu s-a utilizat același protocol de sinteză menționat în subcapitolul 4.3., cu mențiunea ca pe lângă co-surfactantul clasic (DDA) s-au folosit încă două **noi tipuri de co-surfactant**, două polieter monoamine (diferite structuri și diferite valori ale balanței hidrofil-lipofil (HLB)): surfonamina B100 și surfonamina B200. Raporul molar dintre reactanți a fost 1:20:120 (MMT-HDTMA:Amina:TEOS). În etapa finală a fost realizat **un tratament termic** (650 °C cu o viteză de încălzire de 1°C/min) în vederea îndepărtării fazei organice.

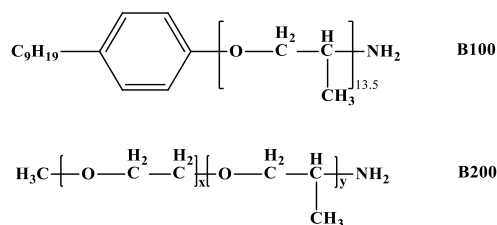


Fig.4.16. Structura chimică a polieteraminelor B100 și B200

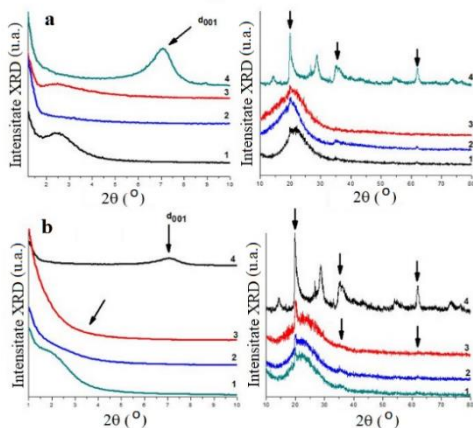
Evidențierea influenței tipului de co-surfactant asupra proprietăților PCHs

◆ Spectrometria FT-IR

În primul rând a fost utilizată **spectrometria FT-IR** pentru a investiga modificările ce pot apărea în cazul utilizării unor co-surfactanți diferiți. În spectrele precursorilor de PCHs, au fost identificate peak-uri ce sunt atribuite vibrațiilor de întindere simetrice și asimetrice a legăturii C-H din grupările metilen ($2930\text{-}2856\text{ cm}^{-1}$), vibrațiilor de deformare a legăturii C-H ($1458\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$) și vibrații de întindere a legăturii Si-O (1072 cm^{-1} pentru DDA, 1110 cm^{-1} pentru B200 și 1100 cm^{-1} pentru B100). În cazul precursorilor de PCHs sintetizați utilizând polieter amine ca și co-surfactanți, au fost identificate câteva peak-uri adiționale. Prin urmare, noile peak-uri apărute la $2971/2973\text{ cm}^{-1}$ au fost atribuite vibrațiilor de întindere din grupările metil iar vibrația de întindere a inelului aromatic în cazul PCH- B100 a fost confirmată de prezența peak-ului de la 1510 cm^{-1} . În cazul probelor calcinate (PCH-DDA, PCH-B100 și PCH-B200), analizele FT-IR au fost utilizate pentru a confirma că procesul de calcinare a fost complet. Prin urmare, toate peak-urile atribuite vibrațiilor fracțiilor organice au dispărut, ceea ce indică faptul că procesul de calcinare a fost complet iar fracțiile organice au fost eliminate. Analizele FT-IR au confirmat de asemenea prezența grupărilor silanol terminale izolate, care apar la $3738\text{-}3743\text{ cm}^{-1}$ și a umărului mic de la 3635 cm^{-1} atribuit grupărilor silanol terminale geminale sau asociate.

◆ Difrakția de raze X (XRD)

Rezultatele XRD confirmă influența tipului de co-surfactant asupra structurilor precursorilor de PCHs (PCH-DDA-n, PCH-B100-n și PCH-B200-n) și PCHs (PCH-DDA, PCH-B100 și PCH-B200) (Fig. 18- a, b). În comparație cu structura MMT-ului modificat cu HDTMA,

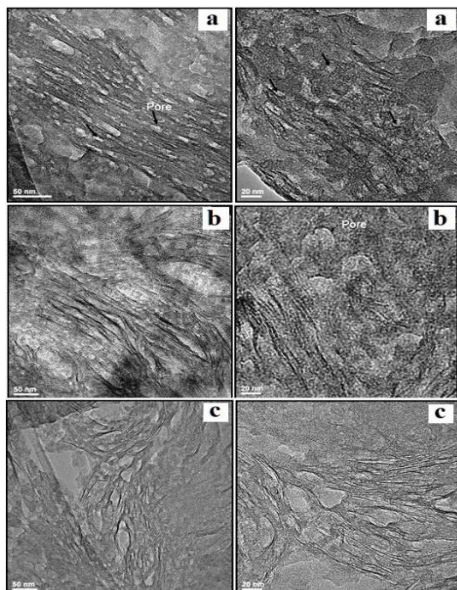


diffractogramele XRD ale precursorilor (PCH-DDA-n, PCH-B100-n) prezintă un peak de difracție larg atribuit distanței interplanare. În cazul PCH-DDA-n distanța interplanară a înregistrat o valoare de 41.4 \AA , în timp ce PCH-B100-n prezintă valori mai mici de 34.9 \AA . Pentru precursorul de PCH-B200-n, analiza XRD indică formarea unei structuri exfoliate datorită absenței peak-ului atribuit distanței interplanare. Pentru PCH-B200 și PCH-B100, peak-ul atribuit distanței interplanare nu a fost detectat și prin urmare, aceste materiale pot fi incluse în clasa materialelor cu structura exfoliată. Rezultatele XRD au fost confirmate și de analiza TEM.

Fig.4.18. Difractograme XRD ale: **a)** precursori de PCHs: 1- PCH-DDA-n, 2- PCH-B200-n, 3-PCH-B100-n și **b)** PCHs: 1-PCH-DDA, 2-PCH-B200, 3-PCH-B100 și 4-MMT

◆ *Microscopie Electronică de Transmisie (TEM)*

Analiza TEM a fost de asemenea utilizată pentru a investiga influența tipului de co-surfactant asupra structurii PCHs. În cazul probei PCH-DDA, imaginile TEM indică prezența unor straturi suprapuse de tacticoide cu orientare paralelă ce pot fi responsabile pentru umărul peak-ului ce apare în analiza XRD (Fig.4.19-a).



Pentru probele PCH-B100 și PCH-B200, analiza TEM subliniază faptul ca probele prezintă o structură preponderent exfoliată (Fig 4.19-c, d). În plus, analiza TEM a fost utilizată pentru a sublinia prezența porilor structura PCHs. Probele PCHs sunt caracterizate prin structuri poroase cu pori de diferite forme și dimensiuni. PCHs sintetizate utilizând surfonaminele B100 (PCH-B100) și B200 (PCH-B200) sunt caracterizate de structuri poroase cu pori de diferite dimensiuni și forme neregulate.

Fig.4.19. Micrografiile TEM pentru: a-PCH-DDA, b-PCH-B100, c-PCH-B200.

◆ *Studiul parametrilor texturali*

Proprietățile texturale ale MMT-ului și ale PCHs (PCH-DDA, PCH-B100, PCH-B200) au fost determinate în primul rând pentru a demonstra conversia MMT-ului în PCHs și de asemenea pentru a demonstra importanța tipului de co-surfactant asupra proprietăților texturale ale PCHs.

Tabel 4.4. Parametrii texturali

Proba	$S_{BET}(m^2/g)$	$V_t(cm^3/g)$
MMT	50	0.07
PCH-DDA	655	0.85
PCH-B100	420	1.01
PCH-B200	512	0.59

În comparație cu MMT, toate PCHs prezintă o valoare mare a suprafeței specifice (S_{BET} între 420 și 655 m^2/g) și o creștere mare a V_t ($>0.59 cm^3/g$). Aceste modificări au fost atribuite formării PCHs. Rezultatele analizei parametrilor texturali sugerează că tipul de co-surfactant influențează parametrii texturali ai PCHs.

Utilizarea B100 în sinteza PCHs favorizează formarea unor PCHs caracterizate de o porozitate mare ($V_t = 1.01 \text{ cm}^3/\text{g}$) în comparație cu PCH-DDA ($V_t = 0.85 \text{ cm}^3/\text{g}$) și cu PCH-B200 ($V_t = 0.59 \text{ cm}^3/\text{g}$). Sinteza PCHs utilizând polieteramina B200 ca și co-surfactant a fost caracterizată

de o valoare a suprafeței specifice ($S_{\text{BET}} = 512 \text{ m}^2/\text{g}$) mai scăzută decât PCH-DDA ($S_{\text{BET}} = 655 \text{ m}^2/\text{g}$) și mai mare în comparație cu PCH-B100 ($S_{\text{BET}} = 420 \text{ m}^2/\text{g}$). PCH-B200 prezintă o porozitate mai scăzută decât celelalte două tipuri de PCHs. Izotermele de adsorbție-desorbție de N_2 demonstrează că tipul de co-surfactant utilizat la sinteza acestor materiale (PCHs) influențează porozitatea PCHs, indicând faptul că tipul de co-surfactant a fost implicat în formarea miceliilor și prin urmare a influențat distribuția mărimii porilor prin volumul miceliilor și dimensiunea lor.

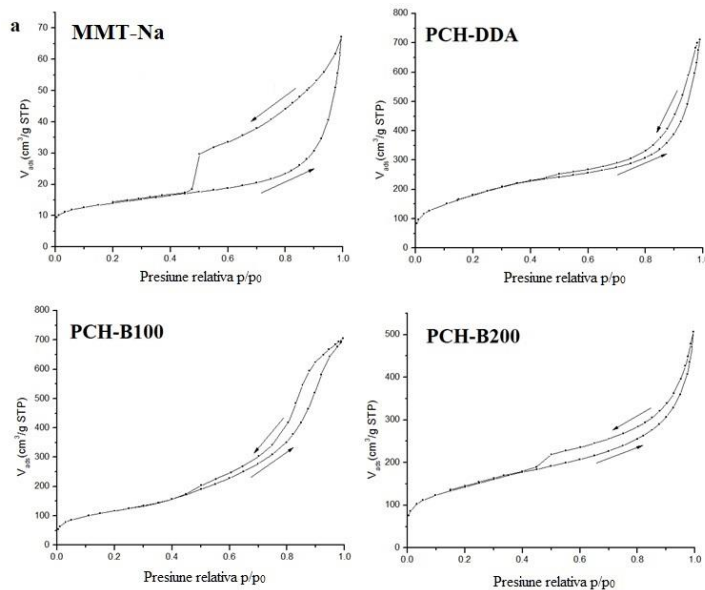


Fig.4.20. a) Izoterme de adsorbție-desorbție de N_2

Capitolul 5.

FUNȚIONALIZAREA PCHs CU AGENȚI DE SILANIZARE

5.1. Obiectivele studiului experimental

Obiectivul principal al acestui capitol îl reprezintă **tratarea materialelor anorganice** de tipul PCHs cu diferiți *agenți organici de cuplare*. Această metodă reprezintă o strategie atractivă pentru a îmbunătăți proprietățile fizice și chimice ale materialelor anorganice. În acest capitol PCHs au fost modificate cu doi agenți de cuplare **3-aminopropiltriethoxisilan (APTES)** și **3-glicidoxipropil-trimetoxisilan (GPTMS)**.

5.3. Metoda de funcționare a PCHs

Funcționarea PCHs cu grupări amino și epoxi a fost realizată prin modificarea materialului anorganic cu doi agenți de cuplare: APTES și GPTMS. Metoda de funcționare folosită în cazul modificării PCHs a fost de tipul post sinteză

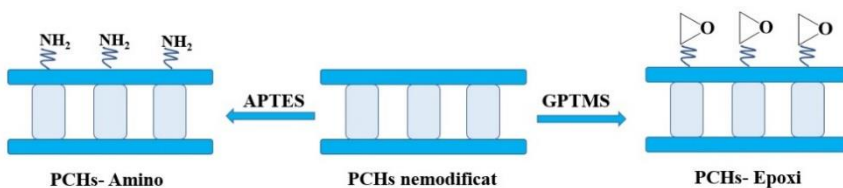


Fig.5.3. Schema de funcționare a PCHs

5.4. Rezultate si discutii

5.4.1. Caracterizarea PCHs modificate

5.4.1.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Prezența agenților de cuplare în PCHs a fost evidențiată prin apariția unor peak-uri noi la 2927 cm^{-1} (APTES) și 2951 cm^{-1} (GPTMS), peak-uri atribuite vibrațiilor de întindere a legăturii C-H din gruparea CH_2 prezentă în structura agenților de modificare.

5.4.1.2. Analiza termogravimetrică (TGA)

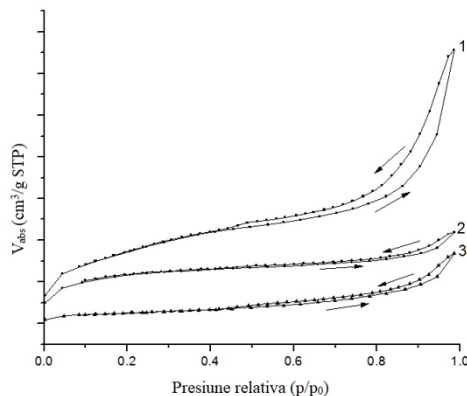
Curbele termogravimetrice ale probelor de PCHs modificate (PCH-epoxi, PCH-amino) prezintă profile de degradare diferite care includ 3 trepte de degradare: (1) pierderea masică atribuită apei adsorbite fizic de argilă ($20\text{-}200\text{ }^\circ\text{C}$), (2) degradarea agenților de cuplare ($200\text{-}500\text{ }^\circ\text{C}$) și (3) procesul de dehidroxilare a grupărilor hidroxil localizate între straturile de MMT ($500\text{-}800\text{ }^\circ\text{C}$).

5.4.1.3. Difracția de raze X (XRD)

Rezultatele analizei XRD indică faptul că structura PCHs modificate (PCH-epoxi, PCH-amino) este influențată de reacția de funcționalizare cu diferiți agenți de cuplare. PCHs modificate cu GPTMS (PCH-epoxi) prezintă o structură intercalată demonstrată prin prezența umărului peak-ului caracteristic d_{001} care există în structura MMT-ului în comparație cu PCH-epoxi. În cazul argilei modificate cu APTES (PCH-amino), difractograma XRD indică o structură exfoliată, structură confirmată de absența peak-ului d_{001} , peak atribuit distanței interplanare.

5.4.1.4. Studiul parametrilor texturali

Proprietățile texturale ale PCHs funcționalizate (PCH-epoxi și PCH-amino) și ale argilei nemodificate au fost determinate pentru a evidenția modificarea PCHs cu diferiți agenți de cuplare (APTES și GPTMS). Figura 5.7. prezintă izotermele de adsorbție-desorbție de N_2 pentru PCHs modificate și pentru argila nemodificată. Rezultatele analizei BET indică faptul că probele sunt caracterizate de valori mici ale suprafeței specifice ($S_{\text{BET}} = 381\text{-}91\text{ m}^2/\text{g}$) și volumul total al porilor ($V_t = 0.2\text{-}0.3\text{ cm}^3/\text{g}$) față de argila nemodificată care prezintă valori mari ale suprafeței specifice ($S_{\text{BET}} = 628\text{ m}^2/\text{g}$) și un volum total al porilor de $V_t = 0.8\text{ cm}^3/\text{g}$. Aceste rezultate demonstrează că agenții de cuplare sunt localizați pe suprafața PCHs cât și în interiorul porilor PCHs.



Tabel 5.1. Proprietățile texturale ale PCH nemodificat și ale PCHs modificate (PCH-epoxi și PCHs-amino)

Proba	S_{BET} (m^2/g)	V_p (cm^3/g)
PCH nemodificat	628	0.8
PCH-epoxi	381	0.2
PCH-amino	91	0.3

Fig. 5.7. Izoterme de adsorbție-desorbție de N_2 ale: 1- PCH, 2- PCH-epoxi, 3-PCH-amino

Capitolul 6. INVESTIGAREA PCHs DREPT GAZDE PENTRU ÎNCAPSULAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

6.1. Obiectivele studiului experimental

Principalul obiectiv al acestui capitol îl reprezintă investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active antitumorale (5-Fluorouracil- 5-FU și Metotrexat- MTX) și stabilirea parametrilor optimi de încapsulare a unor substanțe active antitumorale în PCHs.

6.2. Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea 5-Fluorouracil (5-FU)

Scopul acestui subcapitol este acela de a studia PCHs drept gazde pentru încapsularea 5-Fluorouracil (5-FU) și de asemenea de a stabili parametrii optimi de încapsulare a 5-FU în PCHs. Astfel au fost studiați următorii parametri de încapsulare: *influența pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs, influența timpului de încapsulare a 5-FU în PCHs, influența temperaturii mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs.*

6.2.2. Protocolul de sinteză

Pentru a studia parametrii optimi de încapsulare a 5-FU în PCHs (*pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs, timpul de încapsulare a 5-FU în PCHs, temperatura mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs*) a fost utilizat următorul protocol de sinteză.

Influența pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs a fost studiată prin solubilizarea a 10 mg de 5-FU în 10 ml mediu de încapsulare (pH cu valori diferite (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)) în care au fost dispersate 50 de mg de PCHs.

Influența timpului de încapsulare a 5-FU în PCHs a fost studiată prin solubilizarea a 10 mg de 5-FU în 10 ml de mediu de încapsulare (pH 9 și pH 11) în care au fost dispersate 50 mg PCHs. Amestecul a fost menținut pentru 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240, 360 minute.

Aceleași cantități de medicament și de PCHs au fost utilizate pentru a studia *influența temperaturii mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs*. În acest caz 10 mg de 5-FU au fost solubilizate în 10 ml de pH=9 și pH=11 în care au fost dispersate 50 mg de PCHs. Amestecul rezultat a fost menținut sub agitare magnetică timp de o oră la diferite temperaturi (temperatura camerei, 40 °C, 60 °C și 80 °C)

6.2.3. Influența parametrilor de încapsulare a 5-FU în PCHs

6.2.3.1. Influența pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs

◆ Potențial Zeta

Testarea stabilității PCHs la diferite pH-uri

Rezultatele potențialului Zeta au fost utile pentru alegerea pH-ului mediului de contact utilizat pentru încapsularea substanței active (5-FU) în PCHs. Potențialul zeta al PCHs prezintă o variație foarte mare de la 2.95 mV (la pH=2) la -43.8 mV la un pH>9. O variație semnificativă a potențialului Zeta a fost observată în intervalul de pH 2-6, urmată de o stabilizare înregistrată la valoarea pH-ului egal cu 8. Valoarea potențialului Zeta (-44 mV) în pH bazic demonstrează faptul că argila este bine dispersată și stabilă, și nu formează agregate în soluția apoasă. Potențialul Zeta

a arătat că particulele de PCHs sunt stabile în soluții apoase prin ajustarea valorii pH-ului la o valoare ridicată (> 10). Valoarea pH-ului mediului de contact poate influența atât încărcarea suprafeței PCHs, stabilitatea acestor argile cât și solubilitatea medicamentului. Luând în considerare aceste aspecte putem concluziona că valoarea optimă a pH-ului pentru mediul de contact este pH=11.

◆ Spectrometrie în Infraroșu cu Transformata Fourier (FT-IR)

Prezența 5-FU în PCHs a fost evidențiată în prima etapă cu ajutorul spectrometriei FT-IR. Apariția a doua peak-uri la $1689-1701\text{ cm}^{-1}$ (atribuite vibrației de întindere a dublei legături C=C,) reprezintă o confirmare a prezenței medicamentului în PCHs. În plus, metoda de analiză FT-IR a evidențiat o dependență a cantității medicamentului încapsulat de valoarea pH-ului. Peak-ul atribuit vibrației de întindere a dublei legături din structura 5-FU prezintă o intensitate mai mare în cazul PCH-5-FU sintetizat la pH >8. Peak-urile atribuite vibrației de întindere simetrică și asimetrică a legăturii C-H ($2970, 2921\text{ cm}^{-1}$) au fost detectate pentru proba PCH-5-FU-pH 11. Rezultatele analizei FT-IR sunt în concordanță cu rezultatele măsurătorilor potențialului Zeta, observându-se efectul valorii pH-ului mediului de contact (pH>8) asupra îmbunătățirii capacității de încapsulare a 5-FU în PCHs.

◆ Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS)

Analiza UV-VIS confirmă rezultatele analizei FT-IR privind influența valorii pH-ului mediului de contact asupra încapsulării 5-FU în PCHs. Cea mai mare eficiență de încapsulare (44%) a fost înregistrată pentru proba PCH-5-FU-pH 11. Acest comportament poate fi atribuit efectului sinergic a activării suprafeței PCHs și a solubilității 5-FU în mediul bazic.

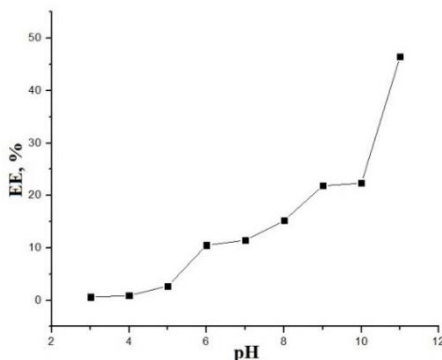


Fig.6.3. Eficiența de încapsulare a 5-FU în PCHs la diferite valori ale pH-ului mediului de contact

◆ Studiul proprietăților texturale ale PCHs

Rezultatele analizei BET au confirmat conversia MMT-ului în PCHs. În comparație cu MMT-ul, PCHs prezintă o valoare mare a suprafeței specifice ($S_{\text{BET}}=734\text{ m}^2/\text{g}$) și o creștere substanțială a ($V_t=0.71\text{ cm}^3/\text{g}$). Acest lucru demonstrează formarea PCHs.

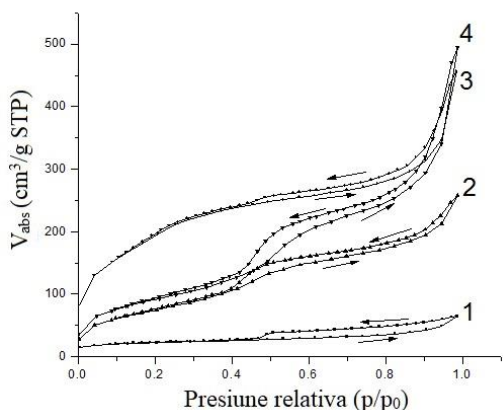


Fig.6.5. Izotermele de adsorbție-desorbție a N₂ pentru: 1-MMT, 2-PCH-5-FU-pH 9, 3-PCH-5-FU-pH 11, 4-PCH

Tabel 6.2. Parametrii texturali

Proba	S _{BET} (m ² /g)	V _t (cm ³ /g)
MMT	80	0.10
PCH	734	0.71
PCH-5-FU-pH 9	334	0.54
PCH-5-FU-pH 11	279	0.40

S_{BET}: Suprafața specifică, **V_t:** Volumul total al porilor

După încapsularea medicamentului în PCHs s-a observat o scădere semnificativă a valorilor parametrilor texturali (V_t și S_{BET}). Această modificare a parametrilor texturali a confirmat faptul că 5-FU a fost adsorbit pe suprafața PCHs (grefat pe suprafața PCHs) dar se identifică și în interiorul porilor PCHs (încapsulat în porii PCHs). Proprietățile texturale ale PCHs încărcate cu 5-FU sunt în concordanță cu rezultatele analizelor anterioare privind dependența încapsulării 5-FU în PCHs față de mediul de contact. Proba PCH-5-FU-pH-11 prezintă o scădere semnificativă a parametrilor texturali (suprafața specifică și a volumului total al porilor) acest lucru demonstrează că medicamentul se regăsește atât în pori cât și pe suprafața PCHs. O valoare mare a pH-ului mediului de contact influențează capacitatea de încapsulare a PCHs. Rezultatele analizei BET demonstrează faptul că PCHs pot fi utilizate drept gazde pentru încapsularea 5-FU.

6.2.3.2. Influența temperaturii mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs

◆ Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Din spectrele FT-IR se observă că temperatura mediului de contact nu are o influență semnificativă asupra încapsulării 5-FU în PCHs. Indiferent de valoarea temperaturii de mediului de contact, în toate spectrele FT-IR, s-a detectat prezența unor peak-uri noi (1691/1693/1695 cm⁻¹) atribuite vibrație de întindere a legăturii C=C existente în structura 5-FU. Intensitatea acestor peak-uri este constantă în toate cazurile, ceea ce demonstrează că eficiența de încapsulare a 5-FU în PCHs nu depinde de temperatura mediului de contact.

◆ Analiza Termogravimetrică (TGA)

Rezultatele analizei termogravimetrice sunt în concordanță cu concluziile analizei FT-IR. Profilele TG sugerează că PCHs utilizate drept gazde prezintă pierderi masice similare (7.3%), valoare ce demonstrează că o cantitate egală de medicament a fost reținută de probele PCHs.

◆ Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS)

Rezultatele analizei UV-VIS confirmă concluziile analizei FT-IR și TGA cu privire la influența temperaturii mediului de contact asupra eficienței de încapsulare a 5-FU în PCHs. De asemenea, rezultatele analizei UV-VIS semnaleză o dependență a eficienței de încapsulare a 5-FU în PCHs în funcție valoarea pH-ului mediului de contact (eficiență de încapsulare maximă se înregistrează la o valoare a pH-ului mediului de contact pH=11).

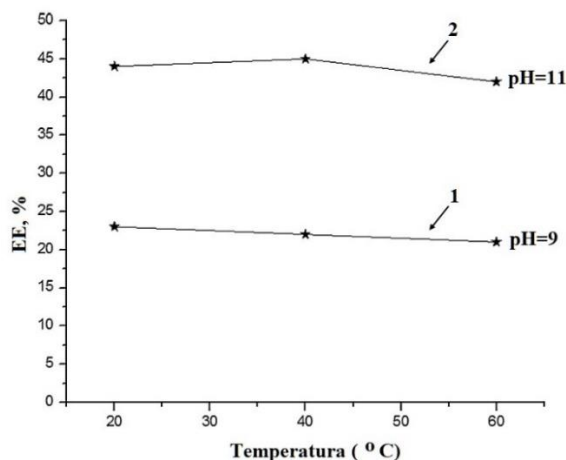


Fig.6.8. EE% a 5-FU în PCHs la diferite temperaturi ale mediului de contact

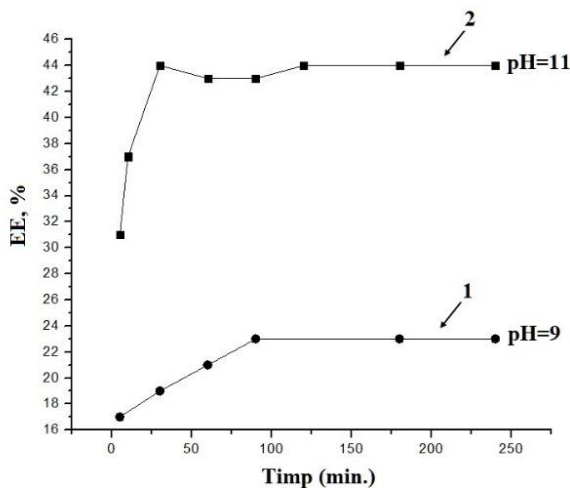
6.2.3.3. Influența timpului de încapsulare a 5-FU în PCHs

◆ Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Specetrele FT-IR ale PCHs încărcate cu 5-FU la diferiți timpi au fost înregistrate pentru a confirma prezența medicamentului în PCHs. Din spectrele FT-IR rezultă că 5-FU încărcat în PCHs a ajuns la un echilibru după 180 de minute. Din acest punct gradientul concentrației medicamentului este egal atât în interiorul cât și în exteriorul PCHs. Intensitatea peak-ului atribuit vibrației de întindere a legăturii C=C din 5-FU, a rămas constantă după 180 de minute. Analizele FT-IR furnizează doar informații calitative referitoare la dependența încapsulării 5-FU la diferiți timpi, o evaluare cantitativă fiind obținută prin analiza UV-VIS.

◆ Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS)

Eficiența de încapsulare a 5-FU în PCHs a fost calculată folosind rezultatele furnizate de spectrele UV-VIS. Eficiență maximă de încapsulare a 5-FU în PCHs (EE%= 44%) a fost atinsă după 30 de minute la valoarea pH-ului mediului de contact egal cu 11. După acest timp, încapsularea 5-FU în PCHs a înregistrat o mică scădere (pentru 60 de minute și 90 de minute), echilibrul începând după 180 de minute. După acest timp, EE % a fost menținută constantă. O



scădere a valorii pH-ului mediului de contact a dus la scăderea eficienței de încapsulare a 5-FU în PCHs. De exemplu, la pH=9 eficiența de încapsulare a 5-FU în PCHs a atins o valoare maximă de EE= 23% după 90 de minute. Aceasta variație a eficienței de încapsulare a 5-FU în PCHs prin schimbarea valorii pH-ului mediului de contact poate fi din cauza încărcării diferite a suprafeței PCHs sau a solubilității 5-FU. Măsurătorile potențialului Zeta au indicat că valoarea la pH=9 este egală cu ce de la pH=11 (44mV) prin urmare, solubilitatea 5-FU rămâne principalul factor ce influențează eficiența de încapsulare a 5-FU în PCHs la diferite valori ale pH-ului mediului de contact.

Fig.6.11. EE% a 5-FU în PCHs la diferiți timpi de încapsulare

6.3. Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea Metotrexat (MTX)

Scopul acestui studiu experimental a fost investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea MTX. PCHs au fost sintetizate utilizând două rapoarte molare între reactanți și au fost propuse drept gazde pentru încapsularea MTX.

6.3.2. Protocol sinteza PCHs destinate încapsulării MTX-ului

PCHs au fost sintetizate în conformitate cu o metodă modificată descrisă în capitolul 4.3. cu mențiunea că în acest subcapitol am variat raportul între reactanți, astfel am obținut două tipuri de PCHs utilizând diferite rapoarte molare între reactanți (argila modificată: amina: precursor de silice → 1:20:120; 1:1:7.5). Probele au fost abbreviate PCH-1-1:20:120 și PCH-2-1:1:7.5.

♦ Încapsularea MTX-ului în PCHs

Protocolul de încapsulare al MTX-ului în PCHs a fost efectuat conform următoarelor proceduri: 0.05g PCHs au fost dispersate într-o soluție apoasă ce conține 10 mg MTX solubilizat în 5 ml de apă demineralizată în prezența a 40 μL 37%. Suspensiile obținute au fost supuse agitării magnetice timp de 24 de ore la întuneric. Probele (PCHs-MTX) au fost centrifugate la 6000 rot/min timp de 10 min. Probele finale au fost abbreviate: PCH-1-MTX; PCH-2-MTX. Supernatantul a fost colectat și analizat prin tehnica UV-VIS pentru determinarea eficienței de încapsulare a MTX în PCHs.

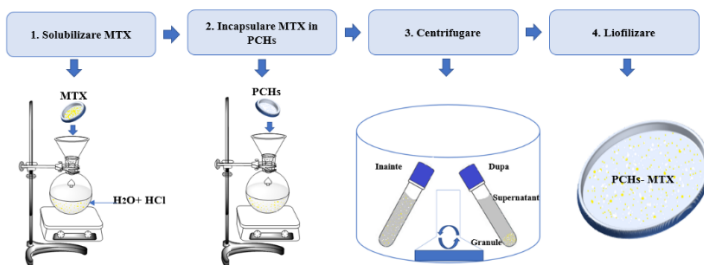


Fig.6.13. Schema de încapsulare a MTX-ului în PCHs

6.3.3. Rezultate și discuții

6.3.3.1. Studiul parametrilor texturali

Rezultatele analizei BET au demonstrat că noile gazde anorganice (PCH-1 și PCH-2) propuse pentru încapsularea MTX au înregistrat valori net superioare ale parametrilor texturali în comparație cu MMT-ul utilizat în sinteza PCHs (Tabel 6.3). Creșterea acestor parametrii texturali au demonstrat formarea structurilor micro și mezoporoase. De asemenea, rezultatele analizei BET sunt influențate și de raportul dintre reactanții implicați în sinteza PCHs. Astfel, un conținut mai mare de MMT în sistem (PCH-2) prezintă o scădere substanțială a S_{BET} și V_t .

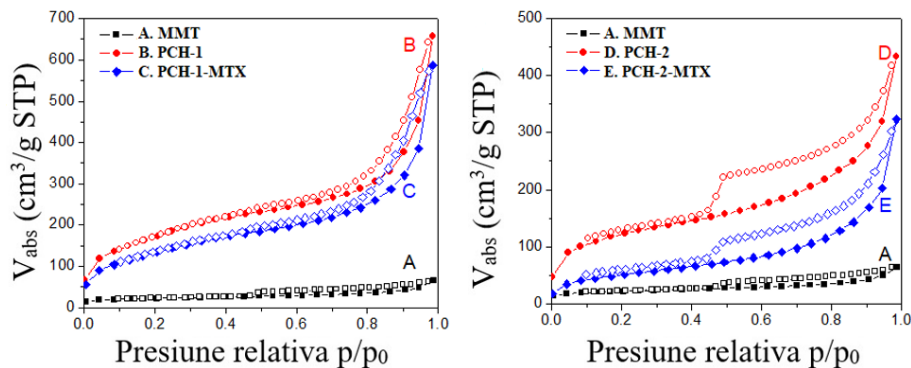


Fig.6.14. Izoterme de adsorbție-desorbție de N₂ pentru: A) MMT, B) PCH-1, C) PCH-1-MTX, D) PCH-2 și E) PCH-2-MTX

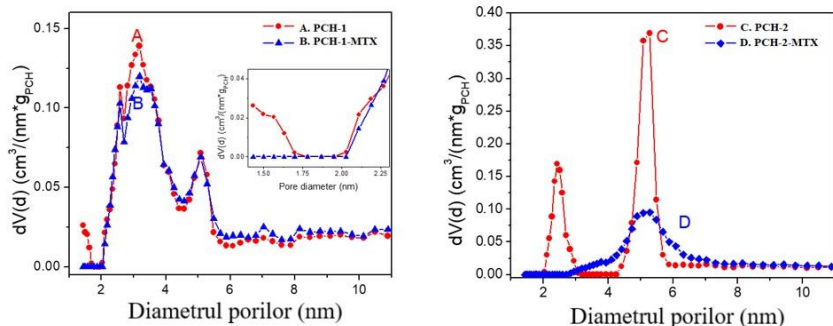


Fig.6.15. Distribuția dimensiunii porilor: A) PCH-1, B) PCH-1-MTX, C) PCH-2 și D) PCH-2-MTX

Prezența structurii poroase și a suprafeței specifice mari a PCHs poate asigura două mecanisme posibile de adsorbție a MTX-ului (1- MTX adsorbit pe suprafața PCHs și 2-MTX încapsulat în porii PCHs).

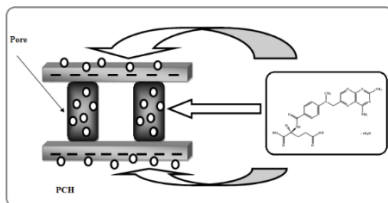


Fig.6.16. Mecanismul de adsorbție al MTX-ului în PCHs

Tabel 6.3. Parametrii texturali (Suprafața specifică, Volumul total de pori) pentru PCHs și PCHs-MTX

Probe	S_{BET} (m^2g^{-1})	$V_{\text{micropori}}$ (cm^3g^{-1})	V_t (cm^3g^{-1})
MMT	78	0.0123	0.09
PCH-1	628	0.0201	0.85
PCH-1-MTX	497	0.0000	0.73
PCH-2	442	0.0004	0.44
PCH-2-MTX	191	0.0000	0.27

Distribuția dimensiunii porilor corespunzătoare probelor cu medicament PCHs-MTX demonstrează că moleculele de medicament sunt încapsulate preponderent în micropori și în mezoporii mai mici (Tabel 6.3.). Acest lucru a fost evidențiat de toate PCHs ce conțin MTX. Această tehnică de analiză a parametrilor texturali confirmă prezența MTX-ului în probele de PCHs.

6.3.3.2. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Analizele FT-IR oferă informații despre gazdele anorganice (PCH-1 și PCH-2) și despre PCHs încărcate cu MTX (PCH-1-MTX și PCH-2-MTX). În cazul probelor ce conțin MTX (PCHs-MTX), prezența moleculelor de medicament este demonstrată prin apariția unor peak-uri caracteristice ale MTX-ului detectate la 1734 cm^{-1} (vibrații de întindere a grupărilor carbonil din grupările carboxil libere), 1645 cm^{-1} , (grupări atribuite legăturilor CO-NH), 1605 cm^{-1} (vibrații de întindere a legăturii C=C din structura MTX-ului).

6.3.3.3. Spectrometria de fotoelectroni de raze X (XPS)

Prezența moleculelor de medicament pe suprafața argilei anorganice PCHs a fost demonstrată și cu ajutorul analizei XPS (Fig.6.18., Tabel 6.4.)

Table 6.4. Procentele atomice XPS pentru: PCHs si PCHs-MTX

Proba	O1s	Si2p	N1s	C1s	Mg1s
PCH-1	62.5	37.5	0	0	0
PCH-2	67.4	29.6	0	2.5	0.5
MTX	15.2	0	20.8	64	0
PCH-1-MTX	57.1	29.1	3.8	10	0
PCH-2-MTX	55.6	26.9	4.5	13	0

Spectrele XPS ale PCHs prezintă semnale caracteristice atribuite elementelor: Si, O, C. Prezența unei concentrații mici de C (2.62 %) în spectrul XPS pentru proba PCH-2 poate fi datorat C rezidual rezultat în urma tratamentul termic. Acest semnal a fost detectat pentru PCH-2 deoarece acest material conține o cantitate mai mare de MMT-modificat. Prezența semnalelor atribuite C1s și N1s în spectrele probelor ce conțin MTX (PCH-1-MTX, PCH-2-MTX), confirmă adsorbția MTX-ului pe suprafața PCHs. După cum se poate observa din tabelul 6.4., prezența MTX-ului în PCH-2 prezintă un procent atomic mai mare pentru elementele N1s și C1s față de PCH-1. Rezultatele confirmă faptul că PCH-2 este mult mai implicat în interacțiile dintre suprafața PCHs

și MTX datorită reactivității atribuite grupărilor silanol care sunt într-o concentrație mai mare în acest tip de material (conținut mai mare de MMT-modificat).

6.3.3.4. Potențialul Zeta

Acest tip de analiză a fost utilă pentru a caracteriza încărcarea suprafeței particulelor. Valorile potențialului Zeta au fost influențate substanțial de tipul de PCHs (diferite rapoarte molare). Valoarea potențialului Zeta a scăzut de la -10 mV (PCH-1) la -24mV (PCH-2). Prezența MTX-ului în PCHs a fost confirmată și prin măsurătorile potențialului Zeta (Tabel 6.5).

Tabel 6.5. Valorile potențialului Zeta

Proba	Potential Zeta (mV)
MMT	-31
PCH-1	-10
PCH-1-MTX	-15
PCH-2	-24
PCH-2-MTX	-26

Această variație a valorilor potențialului Zeta poate fi atribuită concentrațiilor diferite de grupări silanol prezente în structura PCHs. Astfel se justifică scăderea valorii potențialului Zeta pentru PCH-2 deoarece această probă are un conținut mai ridicat de MMT (argila de la care s-a pornit sinteza PCHs). După încapsularea MTX-ului în PCHs valorile potențialului Zeta au scăzut, această modificare este atribuită prezenței grupărilor carboxil din structura MTX-ului. Aceste rezultate au confirmat că MTX-ul a fost încărcat/încapsulat în PCHs (grefat pe suprafață sau încapsulat în PCHs). Această scădere a valorii potențialului Zeta a fost înregistrată pentru ambele probe de PCHs încărcate cu MTX.

6.3.3.5. Analiza elementală

Analiza elementală a fost utilă pentru a confirma prezența medicamentului (MTX) în gazdele anorganice, PCHs. În cazul ambelor gazde (PCH-1 și PCH-2) a fost detectată o cantitate scăzută de carbon contaminat (0.9 și 1.2 %), aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele analizei XPS. În plus, PCH-2 prezintă o eficiență de încapsulare a MTX-ului mai mare decât PCH-1, fapt confirmat de creșterea cantității de carbon (9.2%) și azot (4%).

6.3.3.6. Difracția de raze X

Rezultatele analizei XRD confirma formarea structurii PCHs prin creșterea semnificativă a distanței interplanare (d_{001}) de 12.5 Å (peak caracteristic pentru MMT) la 34 Å pentru PCH-1, respectiv 38 Å pentru PCH-2 (Fig 6.19). Această creștere este atribuită procesului de polimerizare a precursorului de silice între straturile MMT-ului. Prezența peak-ului larg sugerează că PCHs conțin încă straturi de MMT. În cazul probelor ce conțin MTX (PCH-1-MTX, PCH-2-MTX), rezultatele analizei XRD sugerează că materialele sunt caracterizate de o combinație de structuri intercalate-exfoliate și în plus, variația scăzută (de la 3.3 nm la 3.4 nm pentru PCH-MTX) sau valori constante ale d_{001} (3.8 nm pentru PCH-2-MTX) indică faptul ca medicamentul a fost încapsulat în porii argilei dar și grefat pe suprafața acesteia. Aceste rezultate evidențiază faptul că încapsularea MTX-ului în PCHs sunt în conformitate cu rezultatele analizei BET care demonstrează variația semnificativă a parametrilor texturali după încapsularea MTX-ului în PCHs.

6.3.3.7. Microscopia Electronică de Transmisie (TEM)

Analizele TEM confirmă rezultatele analizei XRD cu privire la structura acestor materiale înainte și după încapsularea medicamentului (Fig 6.20.). Imaginile TEM ale gazdei anorganice (PCH 1 și PCH-2) au indicat o morfologie similară. Analizele TEM evidențiază de asemenea și prezența porilor de diferite forme și dimensiuni în PCHs. Probele care conțin și MTX (PCH-1-MTX și PCH-2-MTX) prezintă o structură combinată intercalată-exfoliată, structură demonstrată și de analiza TEM (menținerea straturilor cu orientare paralelă indiferent de raportul molar utilizat).

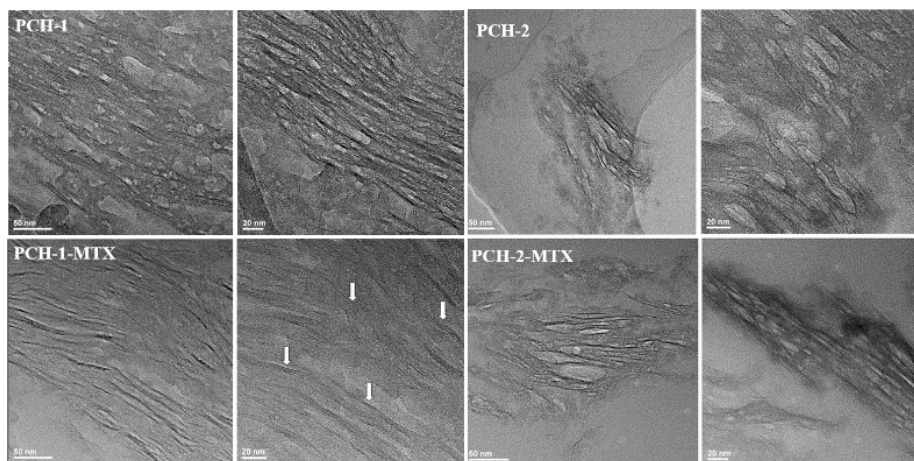


Fig.6.20. Imaginile TEM pentru: PCH1, PCH-1-MTX, PCH-2, PCH-2-MTX

6.3.3.8. Spectrofotometria UV-VIS

Rezultatele analizei UV-VIS oferă informații despre eficiența de încapsulare a MTX în PCHs și influența tipului de PCHs asupra profilelor de eliberare ale MTX-ului din PCHs. Noile gazde anorganice (PCH-1 și PCH-2) prezintă o eficiență de încapsulare net superioară silicatului stratificat (MMT) de la care s-a pornit sinteza PCHs (Tabel 6.7). Acest lucru poate fi datorat parametrilor texturali (S_{BET} și V_t) superiori MMT-ului.

Tabel.6.7. Eficiența de încapsulare a MTX-ului în PCHs

Probe	EE, %
PCH-1- MTX	97
PCH-2 – MTX	98
MMT-MTX	45

Eliberarea MTX-ului din MMT și PCHs în SGF este dependentă de tipul de argilei. De exemplu procentul de MTX eliberat din MMT este mult mai mic (9.7%) față de MTX-ul eliberat din PCHs- 73%, 89 %. Cantitatea mai mare de medicament (MTX) eliberat din PCHs a fost înregistrat pentru proba PCH-1-MTX ceea ce poate fi atribuit proprietăților texturale mai bune.

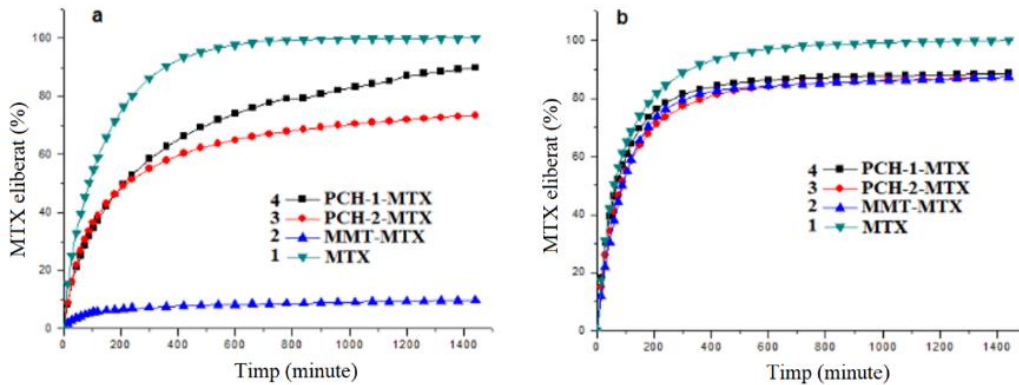


Fig.6.21. Profilele de eliberare: (a) pH=1.2 si (b) pH=7.4 ale: 1-PCH1-MTX, 2-PCH5-MTX, 3-MMT-MTX, 5-MTX

Capitolul 7.

OBȚINEREA MATERIALELOR HIBRIDE DE TIP POLIMER-PCHs

7.1. Obiectivele studiului experimental

Obiectivul acestui capitol îl reprezintă sinteza unor **noi tipuri de materiale hibride** pe bază de un polimer natural/sintetic și PCHs. În acesta etapă a studiului experimental a fost descrisă sinteza unor materiale hibride pe bază de alginat de sodiu (AS) cât și alcool polivinilic (APV) și PCHs de tipul filmelor.

7.2. Obținerea materialelor hibride pe bază de alginat de sodiu (AS) și PCHs

7.2.1. Obiectivele studiului experimental

Obiectivul principal al acestui subcapitol constă în obținerea unor noi materiale hibride de tipul AS-PCHs.

7.2.3. Sinteza materialelor hibride pe bază de AS și PCHs

Sinteza filmelor hibride pe bază de AS și PCHs este prezentată schematic în figură 7.2. și implică următoarele etape: **(1)** Pregătirea soluțiilor de AS de diferite concentrații (1, 2, 3 %)-solubilizarea AS în apă demineralizată sub agitare magnetică la temperatura camerei; **(2)** Dispersarea PCHs (concentrații diferite: 1, 3, 7, 10 %) în soluțiile de AS prin sonicare; **(3)** Turnarea și evaporarea solventului (amestecurile de AS-PCHs au fost turnate în vase Petri și au fost lăsate la temperatura camerei pentru evaporarea solventului timp de 5 zile.)

7.2.4. Rezultate și discuții

7.2.4.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Prezența PCHs în filmul de AS este demonstrată prin creșterea intensității peak-ului de la 1088 cm^{-1} care depinde de concentrația de PCHs, intensitatea cea mai mare a peak-ului a fost înregistrată pentru proba cu cel mai mare conținut de PCHs (10%). Aceleași modificări au fost înregistrate și pentru filmele hibride cu concentrații diferite de AS 2% și 3%. În plus, peak-ul

atribuit vibrației de întindere a grupări OH este deplasat către valori mai mari pentru toate filmele hibride în comparație cu filmele de AS care nu conțin PCHs. Astfel se poate explica formarea legăturilor de hidrogen dintre AS și PCHs

7.2.4.2. Analiza Termogravimetrică (TGA)

În comparație cu filmele de simple de AS de concentrație 1%, filmele hibride de AS-PCH-1% au prezentat o creștere ușoară a stabilității termice ($T_{\text{onset } 15\%}$ crește cu 2-6 °C și $T_{\text{onset } 40\%}$ crește cu 2-12 °C). Aceasta îmbunătățire a stabilității termice a materialelor hibride a fost atribuită efectului de barieră indus de prezența PCHs în sistem. Variația stabilității termice depinde atât de concentrația AS cât și de concentrația de PCHs

7.2.4.3. Analiza mecanică în regim dinamic (DMA)

Rezultatele analizei DMA au indicat o mică scădere a T_g cu aproximativ 5-6 °C pentru filmele cu un conținut de PCHs de 7 și 10%, iar filmele hibride pe bază de AS 3% și concentrație de PCHs de 1 și 3% au prezentat o creștere ușoară cu 2 °C. Soluția vâscoasă de polimer este un factor important ce poate influența dispersia de PCHs în matricea polimeră (AS). Prin urmare, au fost determinate valorile T_g -ului și pentru materialele hibride pe bază de AS de 1 și 2 %. Prezența PCHs în filmele de AS 1% favorizează creșterea modulului de conservare chiar și la concentrație mare de PCH (PCH 7%). Acest lucru poate fi atribuit PCHs care poate acționa ca un agent de ranforsare. Concentrația mică a soluțiilor de AS favorizează o dispersie mai bună a PCHs, astfel putând fi minimizată tendința de aglomerare a PCHs în matrice polimeră. La concentrație mare de PCHs (10 %) s-a înregistrat o scădere a modulului de conservare fapt datorat aglomerării de PCHs, lucru care poate diminua efectul de ranforsare al PCHs. Rezultatele analizei DMA evidențiază de asemenea importanța concentrației de AS asupra proprietăților mecanice în regim dinamic (în special pentru modulul de conservare). Creșterea concentrației de AS asigură o vâscozitate mai mare care împiedică o dispersie bună a PCHs. În acest caz a fost înregistrată o scădere a modulului de conservare. Vâscozitatea soluției de AS împiedică dispersia uniformă a PCHs și de asemenea poate produce aglomerarea PCHs în filmele de AS. De asemenea, filmele pe bază de AS 2% prezintă o creștere a modulului de conservare dar doar pentru proba cu concentrație mică de PCHs (1%).

7.3. Obținerea materialelor hibride pe bază de alcool polivinilic (APV) și PCHs

7.3.1. Obiectivele studiului experimental

Obiectivul acestui subcapitol îl reprezintă sinteza unor noi tipuri de **materiale hibride pe bază de un polimer sintetic (APV) și PCHs**. În acest subcapitol au fost sintetizate noi materiale hibride pe bază de APV și PCHs și s-a studiat influența concentrației PCHs asupra proprietăților materialelor hibride (stabilitate termică, grad de gonflare).

7.3.3. Sinteza materialelor hibride pe bază de APV și PCHs

Filmele hibride pe bază de APV și PCHs au fost preparate prin metoda de turnare/ metoda evaporării solventului. Aceasta sinteză a fost efectuată în trei etape. În prima etapă APV-ul a fost solubilizat în autoclavă timp de o oră la temperatura de 120° C. În a doua etapă au fost dispersate diferite concentrații de PCHs (1%, 10%) în APV prin sonicare (Putere= 130 W și Amplitudine= 50%) timp de 30 de minute. În ultima etapă, materialele hibride au fost obținute prin turnare în vase Petri și au fost lăsate la temperatura camerei pentru evaporarea solventului.

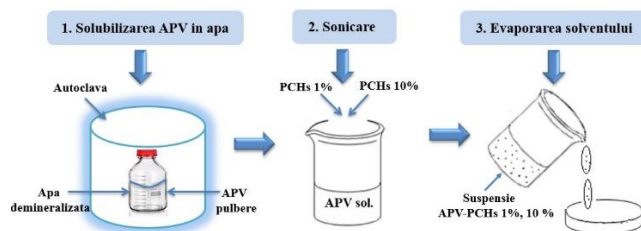


Fig.7.14. Schema de sinteză a filmelor hibride pe bază de APV și PCHs

7.3.4. Rezultate și discuții

7.3.4.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Prezența PCHs în materialele hibride APV-PCHs a fost demonstrată prin apariția a două peak-uri: 3731 cm^{-1} atribuit vibrațiilor grupărilor silanol terminale izolate și peak-ul de la 3617 cm^{-1} atribuit grupărilor silanol terminale asociate.

7.3.4.2. Analiza Termogravimetrică (TGA)

Rezultatele testelor termogravimetrice demonstrează prezența PCHs în sistem și de asemenea influența concentrației de PCHs din matricea polimeră. PCHs prezintă un profil termogravimetric caracterizat de o stabilitate termică mare spre deosebire de materialele hibride (APV-PCHs). Probele cu o concentrație mică de PCHs (APV-PCH 1%) prezintă o creștere a T_{onset} 15% cu $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ și proba cu conținut mai mare de PCHs (APV-PCH- 10 %) prezintă o creștere T_{onset} 15% cu $12\text{ }^{\circ}\text{C}$ în comparație cu filmul simplu de APV. Îmbunătățirea stabilității termice a materialelor hibride APV-PCHs a fost atribuită efectului de barieră care este indus de prezența PCHs în matricea polimeră (APV).

7.3.4.3. Studiul gradului de gonflare

Evaluarea gradului de gonflare a fost determinată urmărind următorul protocol experimental: probele au fost cântărite inițial înainte de a fi imersate într-un tub cu 10 ml apă demineralizată după care au fost cântărite din nou după ce a fost eliminat excesul de apă din probă. Filmele au fost cântărite până când greutatea lor a atins un echilibru. Efectul de barieră indus de prezența PCHs în APV de fost confirmat și de testele de gonflare. Din rezultatele acestor teste de gonflare se poate observa că prezența PCHs a produs scăderea gradului de gonflare, acest lucru fiind atribuit efectului de barieră produs de PCHs (Fig.6.17).

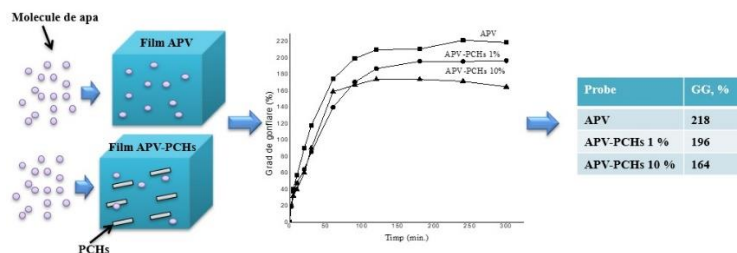


Fig.7.17. Diagrama schematică a difuziei moleculelor de apă prin filmele de APV și prin filmele hibride de APV-PCHs. Gradul de gonflare în funcție de timp: 1-film APV, 2-APV-PCHs 1%, 3- APV-PCHs 10%

Astfel, proba cu o concentrație mai mare de PCHs (APV-PCHs 10%) prezintă un grad de gonflare de 165 % în comparație cu filmul de APV simplu care prezintă un grad de gonflare de 218 %. Efectul de barieră al PCHs împiedică difuzia moleculelor de apă în filmele hibride APV-PCHs.

Capitolul 8.

OBȚINEREA UNOR MATERIALE HIBRIDE PE BAZĂ DE POLIMER ȘI PCHs CU APLICAȚII ÎN DOMENIUL SITEMELOR CU ELIBERARE CONTROLATĂ A SUBSTANȚELOR ACTIVE

8.1. Obiectivele studiului experimental

Obiectivul acestui subcapitol îl reprezintă sinteza unor materiale hibride pe bază de alginat de sodiu (AS) și PCHs propuse pentru prima dată în literatura de specialitate drept gazde pentru încapsularea unui medicament antitumoral (5-FU). De asemenea a fost studiată influența concentrației de PCHs din sistemul hibrid asupra eficienței de încapsulare a 5-FU în AS-PCHs cât și influența concentrației de PCHs asupra profilelor de eliberare a 5-FU din sistemul hibrid (AS-PCHs-5-FU).

8.3. Sinteza materialelor hibride pe bază de alginat de sodiu (AS) și PCHs destinate încapsulării 5-Fluorouracilului

Aceste materiale hibride au fost sintetizate sub forma de perle și s-au obținut prin *metoda gelifierii ionice*, tehnică ce include etapele reprezentate schematic în Figura 8.1.

Protocolul de sinteză al gazdelor hibride pe bază de AS și PCHs include următoarele etape: (1) Solubilizarea a 10 mg de 5-FU în 10 ml de apă deionizată sub agitare magnetică la temperatura camerei; (2) Dispersarea PCHs (diferite concentrații 1, 3, 10% față de polimerul pur) prin agitare magnetică, timp de 1 oră sub agitare magnetică la temperatura camerei; (3) Obținerea sistemului gazdă-oaspete prin adăugarea unei cantități AS pur pentru a obține o soluție de alginat de sodiu de concentrație 2% –menținere sub agitare magnetică ușoară timp de 24 ore în absența luminii; (4) Gelifierea ionică a AS în soluție de clorură de calciu de concentrație 1% -menținere timp de 30 minute; (5) Filtrarea și Spălarea; (6) Uscarea perlelor hibride (AS-PCHs) la temperatura camerei

8.4. Rezultate și discuții

8.4.1. Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR)

Analiza FT-IR a fost utilizată pentru a demonstra prezența PCHs și a 5-FU în matricea polimerică (AS), precum și de a identifica posibile interacții dintre componentele implicate în structura materialului hibrid.

Prezența PCHs și a 5-FU în matricea de AS a fost demonstrată prin deplasarea următoarelor peak-uri spre valori mai mari: (1) peak-ul de la 3343 cm^{-1} și (2) peak-ul de la 1408 cm^{-1} . De asemenea, rezultatele analizei FT-IR indică faptul că deplasarea acestui peak este dependentă de

concentrația de PCHs din sistem. În cazul materialelor hibride ce includ o concentrație ridicată de PCH (10 %) se înregistrează cea mai mare deplasare a peak-ului atribuit vibrației de întindere a grupării hidroxil.

Prezența componentei anorganice (PCHs) în matricea polimerică (AS) induce o deplasare a peak-ului de la 3343 cm^{-1} la valori superioare ($3361/3371/3382\text{ cm}^{-1}$), fapt ce poate fi atribuit unor interacții fizice de tipul legăturilor de hidrogen stabilite între AS și PCHs.

Prezența 5-FU în materialul hibrid a fost evidențiată prin deplasarea peak-ului de la 1408 cm^{-1} din AS spre valori mai mari în cazul materialelor hibride (de ex. 1425 cm^{-1} pentru AS-PCHs 10%).

8.4.2. Analiza termogravimetrică

Testele termogravimetrice au fost realizate în scopul identificării PCHs în sistemul hibrid (AS-PCHs). După cum se poate observa în tabelul 8.2, prezența PCHs în sistem a fost confirmată prin creșterea stabilității termice a perlelor hibride. Toate materialele hibride (AS-PCHs) prezintă profile termogravimetrice similare cu ale AS nemodificat, dar prezența PCHs în sistem induce efectul de barieră, astfel temperatura de degradare a probelor ce conțin PCHs a fost deplasată către valori mai mari ($T_{d15\%}$ și $T_{d40\%}$). De exemplu, proba ce conține 10 % PCHs prezintă un comportament termic îmbunătățit față de celelalte materiale hibride AS-PCHs.

Tabel 8.2. Proprietăți termice

Proba	$T_{d15\%}$ ($^{\circ}\text{C}$)*	$T_{d40\%}$ ($^{\circ}\text{C}$)**
NaAlg-5-FU	194	284
AS-5-FU-PCHs 1 %	194	285
AS -5-FU-PCHs 3 %	196	287
AS-5-FU-PCHs 10 %	201	303

* $T_{d15\%}$ - temperatura la care pierderea masică este de 15 %

** $T_{d40\%}$ -temperatura la care pierderea masică este de 40

8.4.3. Microscopie Electronică de Baleiaj (SEM)

Imaginile SEM confirmă *prezența componentei anorganice* în structura materialelor hibride AS-PCHs. Astfel, spre deosebire de perlele simple (ce conțin doar AS) caracterizate de o suprafață netedă care sugerează existența unei structuri uniforme, în cazul tuturor materialelor hibride (AS-PCHs) se identifică o suprafață rugoasă datorată prezenței PCHs. În cazul materialelor hibride cu un conținut ridicat de PCHs (10 %) se evidențiază o pronunțare a acestei caracteristici și prin urmare se poate concluziona că există o dependență a rugozității suprafeței materialelor hibride (AS-PCHs) în funcție de conținutul de PCHs din materialul hibrid.

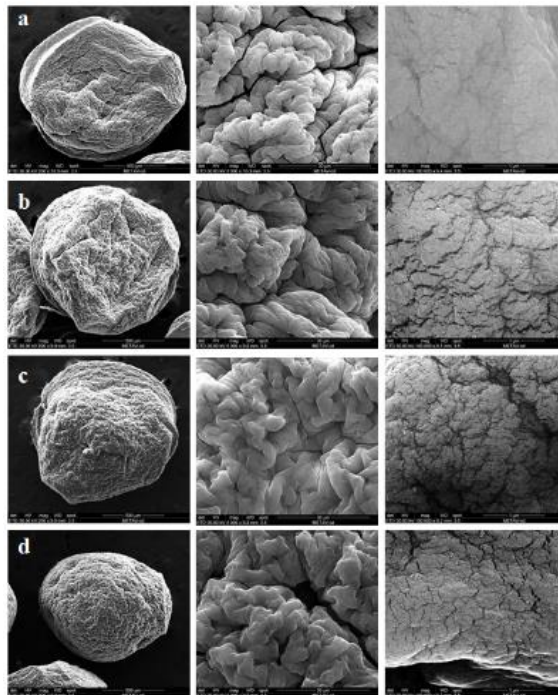


Fig.8.4. Micrografiile SEM ale perlelor hibride: a-AS, b-AS-PCH-1 %, c- AS-PCH-3 %, d- AS-PCH-10 %

Rezultatele analizei EDAX ale perlelor hibride AS-PCHs au confirmat prezența argilei în matricea polimeră prin apariția unor noi semnale caracteristice elementelor Si și Al, elemente ce se regăsesc și în structura PCHs (Figura 8.5.c).

8.4.4. Spectrofotometrie în Ultraviolet-Vizibil (UV-VIS)

♦ *Determinarea eficienței de încapsulare și a profilelor de eliberare a 5-FU din perlele hibride AS-PCHs.*

Rezultatele UV-VIS au confirmat influența prezenței PCHs în matricea polimeră de AS. Concentrația de PCHs influențează atât eficiența de încapsulare a 5-FU în AS-PCHs cât și profilele de eliberare ale 5-FU din perlele hibride (AS-PCHs).

Asa cum se poate observa din tabelul 8.3., valorile eficienței de încapsulare ale perlelor hibride (AS-PCH-1,3,10%) sunt semnificativ modificate față de AS simplu încărcat cu 5-FU. Cea mai mică eficiență de încapsulare a fost înregistrată pentru AS (EE=60%), iar probele ce conțin PCHs (EE=70%) au înregistrat o eficiență de încapsulare superioară AS-5-FU. Acest lucru poate fi atribuit proprietăților texturale PCHs (suprafața specifică mare, porozitate ridicată) care demonstrează importanța PCHs în sistemul hibrid. Prezența PCHs în matricea polimeră crește eficiența de încapsulare a 5-FU în AS-PCHs.

Profilele de eliberare ale 5-FU din materialele hibride în fluidul gastric simulat și în fluidul intestinal simulat sunt prezentate în fig 8.7. Probele au fost realizate în triplicat.

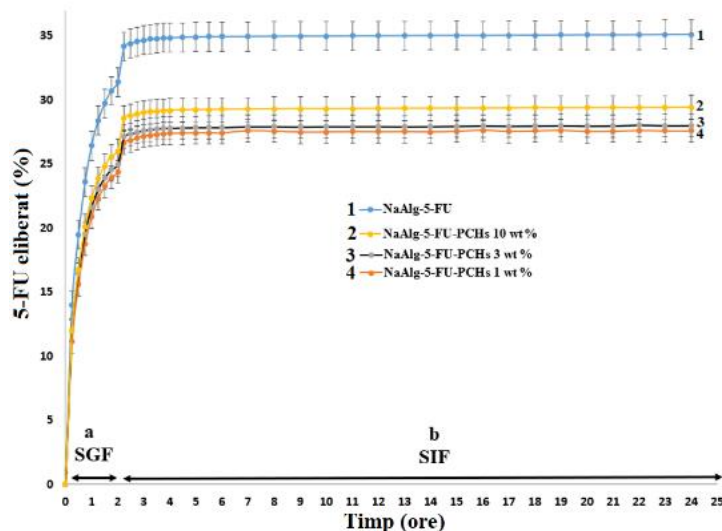


Figure 8.7. Profilele de eliberare a 5-FU din gazele hibride în: **a)** fluidul gastric simulat-SGF (pH=1.2) și **b)** fluidul intestinal simulat-SIF (pH=6.8): 1-AS-5-FU, 2-AS-5-FU-PCHs-10%, 2-AS-5-FU-PCHs-3%, 2-AS-5-FU-PCHs-1%

Așa cum se poate observa din profilele de eliberare ale materialelor hibride, acestea pot fi reglate cu ajutorul PCHs din sistem. Perlele de AS simplu au înregistrat cel mai mare procent de 5-FU eliberat (35%) în 24 h atât în SGF cât și în SIF. Probele ce conțin și PCHs au înregistrat un procent mai mic de medicament eliberat în 24 h (AS-5-FU-PCHs 10 % - 29% - 5-FU eliberat, AS-5-FU-PCHs 3% - 28% - 5-FU eliberat și AS-5-FU-PCHs 1% - 27% - 5-FU eliberat). Astfel, prezența PCHs cât și concentrația de PCHs utilizată în sinteza perlelor hibride (AS-PCHs) influențează semnificativ profilul de eliberare al 5-FU din AS-PCHs. În ambele medii de eliberare (SGF și SIF), cantitatea cea mai mare de medicament eliberată este înregistrată în cazul sistemului AS-5-FU-PCH-10%. De asemenea, s-a identificat o dependență a cantității de medicament eliberată față de concentrația PCHs utilizată în sistemul hibrid. Acest lucru poate fi atribuit faptului că PCHs pot capta o parte din CaCl_2 și, prin urmare este afectată structura finală a perlelor hibride (AS-PCHs). În plus, prezența PCHs în perlele de AS induce o structură cu o porozitate ridicată care permite o difuzie mai ușoară a moleculelor de medicament prin matricea polimeră, lucru datorat creșterii numărului de pori cu creșterea concentrației PCHs. În cazul profilelor de eliberare se mai poate puncta și faptul că în SGF, toate probele înregistrează o creștere progresivă a procentului de medicament eliberat urmând ca în SIF să se înregistreze un profil de eliberare a 5-FU linear. Acest comportament poate fi atribuit sensibilității AS la variațiile de pH. De asemenea, prezența PCHs în perlele de AS are capacitatea de a reduce eliberarea rapidă a medicamentului (efectul de “burst release”) în momentul administrării. Acest fenomen poate fi atribuit efectului de barieră indus de prezența PCHs în matricea polimeră (AS).

CAPITOLUL 9

CONCLUZII GENERALE

În urma studiilor de cercetare realizate în vederea îndeplinirii obiectivelor propuse în cadrul teze de doctorat, **Materiale hibride pe bază de polimeri și argile poroase heterostructurate** se pot puncta următoarele concluzii generale:

Strategia de sinteză a noilor argile poroase heterostructurate (PCHs) cât și studierea parametrilor optimi de reacție au condus la obținerea unor noi materiale anorganice cu proprietăți texturale reglabile. Etapele de sinteză a PCHs au fost evidențiate cu ajutorul tehnicilor moderne de caracterizare (Spectrometrie în Infraroșu cu Transformată Fourier (FT-IR), Difracția de raze X (XRD), Analiza termogravimetrică (TGA), Microscopie Electronică de Transmitie (TEM), Analiza proprietăților texturale). Toate rezultatele au confirmat formarea structurii PCHs și de asemenea au fost stabiliți parametri optimi de reacție (cantitatea de surfactant, gradul de hidratare al MMT-ului organofilizat, timpul de reacție, valoarea pH-ului mediului de reacție, tipul de co-surfactant).

Introducerea unor noi tipuri de co-surfactanți (polieteraminele: B100 și B200) în sinteza PCHs a demonstrat că tipul de co-surfactant joacă un rol esențial în sinteza acestor argile. Astfel se obțin PCHs cu diferite structuri, diferite proprietăți texturale și de asemenea se pot identifica pori de diferite forme și dimensiuni. În cazul PCHs sintetizate cu un co-surfactant clasic (DDA) s-a obținut un material cu structură parțial exfoliată spre deosebire de PCHs sintetizate cu polieteraminele B100 și B200 unde s-au obținut PCHs cu structură preponderent exfoliată. Aceste rezultate au fost confirmate de analizele XRD și TEM. Analiza BET a confirmat în primul rând conversia MMT-ului în PCHs și de asemenea a demonstrat influența tipului de co-surfactant asupra proprietăților texturale ale PCHs obținute. Utilizarea polieteraminei (B200) cu o masă moleculară mare și cu hidrofilicitate moderată favorizează formarea PCHs cu o valoare mai mare a suprafeței specifice spre deosebire de PCH-B100.

Strategia de sinteză a materialelor poroase heterostructurate (PCHs) cât și studierea parametrilor optimi de reacție au condus la obținerea unor noi materiale anorganice cu proprietăți texturale reglabile.

Un alt obiectiv îndeplinit în studiul de cercetare al tezei de doctorat a fost funcționalizarea PCHs cu grupări amino și grupări epoxi (aminopropiltriethoxisilan (APTES), 3-glicidoxipropil-trimethoxisilan (GPTMS)). Modificarea PCHs a fost evidențiată prin diferite tehnici de analiza (FT-IR, XRD, TGA, BET) iar rezultatele obținute au indicat că proprietățile PCHs sunt influențate de tipul agentului de cuplare utilizat în modificarea PCHs. Rezultatele analizei XRD indică faptul că structura PCHs modificate este influențată de reacția de funcționalizare cu diferiți agenți de cuplare. Astfel PCHs-epoxi prezintă o structură intercalată în comparație cu PCH-amino care prezintă o structură exfoliată.

Investigarea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active (medicamente antitumorale) recomandă aceste materiale în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active

Propunerea PCHs drept gazde pentru încapsularea substanțelor active antitumorale (5-FU și MTX) a fost confirmată utilizând diferite tehnici moderne de caracterizare (Analiza parametrilor

texturali, FT-IR, TGA, TEM, XRD, UV-VIS). Toate rezultatele au sugerat că PCHs poate fi utilizate drept gazde pentru încapsularea substanțelor active.

În cazul încapsulării 5-FU în PCHs au fost investigați parametrii optimi de reacție (influența pH-ului mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs, influența timpului de încapsulare a 5-FU în PCHs, influența temperaturii mediului de încapsulare a 5-FU în PCHs). Astfel, în urma efectuării studiului de cercetare au fost identificați parametrii optimi de încapsulare a 5-FU în PCHs. Toate rezultatele au confirmat că parametrii optimi pentru încapsularea 5-FU în PCHs sunt: 20 °C, 30 minute, utilizând un mediu de reacție cu o valoare a pH-ului=11.

PCHs au fost de asemenea propuse ca sisteme pentru încapsularea MTX. Au fost sintetizate două tipuri de PCHs (diferite rapoarte molare) și propuse ca și gazde pentru încapsularea MTX. Acestea au fost investigate ca gazde cu ajutorul următoarelor tehnici de analiza: determinarea parametrilor texturali, spectrometria FT-IR, spectrometria de fotoelectroni de raze X, (XPS), difracția de raze X, (XRD), microscopie electronică de transmisie (TEM) și de asemenea spectroscopia UV-VIS. Rezultatele analizei BET au pus în evidență faptul că tipul de PCHs poate influența capacitatea de încapsulare a MTX-ului. Astfel, PCHs ce conține o cantitate mai mare de MMT prezintă proprietăți texturale scăzute față de PCHs cu un conținut mai mic de MMT. Un alt aspect concluzionat cu ajutorul analizei BET este faptul că MTX-ul poate fi prezent atât pe suprafața PCHs (grefat) cât și în interiorul porilor PCHs (încapsulat). Rezultatele parametrilor texturali au demonstrat faptul ca MTX ocupă în totalitate micropori și o parte din mezopori și de asemena confirmă prezența MTX pe suprafața PCH fapt confirmat de scăderea parametrilor texturali ai PCHs încărcate cu MTX. Spectrometria IR confirmă prezența MTX-ului în PCHs prin apariția unor peak-uri caracteristice ale MTX-ului. Rezultatele analizei XRD sugerează că materialele (PCH-1, PCH-2, PCH-1-MTX, PCH-2-MTX) sunt caracterizate de o combinație de structuri intercalate-exfoliate. Analizele TEM confirmă rezultatele analizei XRD cu privire la structura acestor materiale înainte și după încapsularea medicamentului. De asemena evidențiază și prezența porilor de diferite forme și dimensiuni în PCHs. Rezultatele analizei UV-Vis deomonstrează că PCH-1 (EE=97%) și PCH-2 (EE=98%) înregistrează o eficiență de încapsulare a MTX net superioară MMT (EE= 45%).

Sinteza materialelor hibride pe bază de polimer natural (AS) și polimer sintetic (APV) și PCHs a fost efectuată cu scopul de a studia influența PCHs în matricea polimeră. În cazul materialelor hibride pe bază de AS și PCHs s-a identificat că atât concentrația de AS cât și concentrația de PCHs au un rol important în sinteza materialelor hibride dar și asupra proprietăților (stabilitate termică, temperatura de tranziție sticloasă și modulul de conservare). Utilizarea unei concentrații mici de PCHs în sistemul hibrid AS-PCHs poate aduce efecte benefice asupra stabilității termice. Aceasta îmbunătățire a stabilității termice este atribuită efectului de barieră indus de prezența PCHs în sistem. Rezultatele analizei DMA indică faptul că introducerea PCHs în sistem favorizează o creștere a modulului de conservare a filmelor pe bază de AS.

Sinteza sistemului hibrid pe bază de APV și PCHs aduce informații valoroase în domeniul materialelor hibride de tipul polimer- argilă. Astfel introducerea, PCHs în APV are capacitatea de a îmbunătăți stabilitatea termică a a filmelor hibride, fapt atribuit efectului de barieră indus de prezența PCHs. Acest efect de barieră a fost confirmat și de testele de gonflare. Sistemul hibrid APV-PCHs induce astfel o scădere a gradului de gonflare.

Propunerea unui nou material hibrid pe bază de alginat de sodiu și PCHs drept gazdă pentru încapsularea substanțelor active (5-FU) aduce o contribuție originală importantă în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active. Prezența PCHs în matricea polimeră (AS) conduce la îmbunătățirea eficienței de încapsulare a substanței active (5-FU) și de asemenea are rolul de a regla profilele de eliberare ale substanței active. În urma rezultatelor obținute au fost concluzionate următoarele aspecte: materialele hibride pe bază de AS și PCHs au capacitatea de a încapsula 5-FU în timpul sintezei gazdei (AS-PCHs), materialele hibride prezintă o eficiență de încapsulare ridicată față de AS simplu, eficiența de încapsulare a 5-FU și profilele de eliberare ale acestor gazde hibride sunt dependente de concentrația de PCHs din sistem.

Toate proprietățile PCHs punctate în cadrul fiecărui capitol al tezei de doctorat pun în evidență importanța și originalitatea acestui material ce aduce informații valoroase în domeniul sistemelor cu eliberare controlată a substanțelor active.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. D.G. Atinafu, B.Y. Yun, S. Yang, H. Yuk, S. Wi, S. Kim, Structurally advanced hybrid support composite phase change materials: Architectural synergy, *Energy Storage Mater.*, 42 (2021) 164-184.
2. R. Kumari, S. S. Narvi, P.K. Dutta, Thiol modified chitosan-silica nanohybrid for antibacterial, antioxidant and drug delivery application, *J. of Indian Chem. Society*, 98 (2021) 100108.
3. X. Liu, T. Wu, X. Zhao, Z. Wang, Fabrication and applications of bioactive chitosan-based organic-inorganic hybrid materials: A review, *Carbohydrate Polymers*, 267 (2021)118179.
4. L. Yu, K. Yang, X-Y Lou, Y-W Yang, R. Wang, Versatile Roles of Macrocycles in Organic-Inorganic Hybrid Materials for Biomedical Applications, *Matter*, 3 (2020) 1557-1588.
71. P.O.Okeyo, S.T.Rajendran, K.Zor, A. Boisen, Sensing technologies and experimental platforms for the characterization of advanced oral drug delivery systems, *Advanced Drug Deliv. Rev.*, 176 (2021) 113850.
72. Y.Kuang, J. Zhai, Q. Xiao, C. Li, Polysaccharide/mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery systems: A review, *Int. J. Biol. Macromol.*, 193 A (2021) 457-473.
73. O. Sreekanth Reddy, M.C.S. Subha, T. Jithendra, C. Madhavi, K. Chowdoji Rao, Curcumin encapsulated dual cross linked sodium alginate/montmorillonite polymeric composite beads for controlled drug delivery, *J. of Pharma. Analysis*, 11 (2021) 191-199.
74. N.Raghav, M.R.Sharma, J.F. Kennedy, Nanocellulose: A mini-review on types and use in drug delivery systems, *Carbohydrate Polymer Tech. and Appl.* 2 (2021) 100031.
81. A.M. Pandele, C. Andronescu, A. Ghebaut, S.A. Garea, H. Iovu, New Biocompatible Mesoporous Silica/Polysaccharide Hybrid Materials as Possible Drug Delivery Systems, *Materials*, 12 (2019) Doi: 10.3390/mai120110015
82. L. Yang, S-K. Choi, H-J Shin, H-K. Han, 3-aminopropyl functionalized magnesium phyllosilicate as an organoclay based drug carrier for improving the bioavailability of flurbiprofen *Int. J.of Nanomed.* 8 (2013) 4147–4155.
83. M. Catauro, D. Verandi, D. Melisi, F. Belotti, P. Mustarelli, Novel sol-gel organic-inorganic hybrid materials for drug delivery, *J.of Appli. Biomater&Biomechanic.*, 8 (2010) 42-51.
84. S. J. P. McInnes & N. Voelcker, Silicon-polymer hybrid for drug delivery, *Future Med.Chem.*, 1 (2009) 1051-1074.
85. M. Catauro, M. Raucci, G. Ausanio, Sol-gel processing of drug delivery zirconia/polycaprolactone hybrid materials, *J. Mater.Sci. Mater. Med.*, 19 (2008) 531-540.
86. A. Ghebaur, S.A. Garea, H. Iovu, New polymer-halloysite hybrid materials-potential controlled drug release system, *Int. J. of Pharma.*, 436 (2012) 568-573.

DISEMINAREA REZULTATELOR

Lista lucrarilor ISI

1. S.A. Gârea, **A.I. Mihai**, A. Ghebur, C. Nistor, A. Sârbu Porous clay heterostructures: A new inorganic host for 5-fluorouracil encapsulation, International Journal of Pharmaceutics 491 (2015) 299–309. **IF. 5.875**
2. S.A. Gârea, **A.I. Mihai**, E. Vasile, C. Nistor, A. Sârbu, R. Mitran, Synthesis of porous clay heterostructures: The influences of co-surfactant type, Materials Chemistry and Physics 179 (2016) 17-26. **IF. 4.094**
3. **Anda Ionelia MIHAI (VOICU)**, Sorina Alexandra GÂREA, Andreea Mădălina PANDELE, Horia IOVU, Properties of hybrid films based on poly(vinyl) alcohol and porous clay heterostructures, U.P.B. Sci. Bull., Series B, 79 (2017) 57-66.
4. **Anda Ionelia Voicu (Mihai)**, Sorina Alexandra Garea, Eugeniu Vasile, Adi Ghebur, Horia Iovu, Hybrid Hosts Based on Sodium Alginate and Porous Clay Heterostructures for Drug Encapsulation, Polymers, 13 (2021) 2803. **IF:4.329**
5. **Anda I. Voicu**, Sorina A. Garea, Adi Ghebur, Cristina L. Nistor, Andrei Sarbu, E. Vasile, Raul Mitran, Horia Iovu, New nanocarriers based on Porous Clay Heterostructures (PCH) designed for Methotrexate delivery, Microporous and Mesoporous Materials,328 (2021) 111434. **IF: 5.455**
6. S.A. Garea, **A. Mihai**, A. Ghebur, Hybrid films based on Sodium Alginate and porous clay heterostructures, 52 (2015) 275-280, Materiale Plastice -**IF 0.593**
7. **Anda Ionelia MIHAI (VOICU)**, Sorina Alexandra GAREA, Eugeniu VASILE, Cristina Lavina NISTOR, Horia IOVU, Functionalization of Porous Clay Heterostructures with Silane Coupling Agents, Materiale Plastice, 54 (2017), 341-344. **IF 0.593**

Lista lucrarilor non-ISI

1. S.A. Gârea, **A.I. Mihai**, E. Vasile, G. Voicu, Synthesis and characterization of porous clay heterostructures, REVISTA DE CHIMIE, 65 (2014) 649-656.
2. CAPITOL CARTE: Sorina Alexandra Gârea, **Anda Ionelia Voicu (Mihai)**, Horia Iovu, Chapter 14-Clay-polymer nanocomposites for controlled drug release (2017) 475-509

Conferinte

Prezentari orale:

- **A.I. Mihai (Voicu)**, S.A. Gârea, A. Ghebur, M.A Pandele, **H. Iovu**, Nanocomposites based on polymer and porous clay heterostructures, 19th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering; 02.09.2015-05.09.2015; Sibiu, Romania - *Prezentare orală*
- Ghebur, A., **Mihai (Voicu)**, **A.I.**, Garea, A.S., **Iovu, H.**, Hybrid materials based on polymer and porous clay heterostructures 07-09 septembrie 2017, Poiana Brasov, Romania, Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE 20)- *Prezentare orală*

Poster:

- **Anda-Ionelia MIHAI**, Alexandra-Sorina GÂREA, Adi GHEBAUR, Andreea-Mădalina PANDELE, Horia IOVU, A New Property of Porous Clay Heterostructures: Drug Delivery System, YOUNG SCIENTISTS JOINING FORCES FOR EXCELLENCE IN BIOMATERIALS RESEARCH Bucharest, May 28th -29th 2015
- A.M. Pandele, C. Andronescu, A. Ghebaur, B. Balanuca, **A. Mihai**, H. Iovu, NEW INJECTABLE BIOMATERIALS BASED ON FUNCTIONALIZED GRAPHENE WITH POTENTIAL APPLICATION FOR BONE REPAIR, Fourth International Symposium Frontiers in Polymer Science; 20:05:2015-22:05:2015; altele; Riva del garda, Italia;-
Poster
- **Anda-Ionelia MIHAI (VOICU)**, Alexandra-Sorina GÂREA, Adi GHEBAUR, Andreea-Mădalina PANDELE, Horia IOVU, New porous clay heterostructures used for 5-Fluorouracil encapsulation, NoRoTech Conference Technologies for the fabrication and characterization of 3D scaffolds for tissue engineering ,8th –9th of June 2017 – University POLITEHNICA of Bucharest, Romania