

UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GH. ASACHI" din IAȘI
RECTORATUL

Către.....

Vă facem cunoscut că în ziua de 13 mai la ora 11⁰⁰....., în Sala de consiliu a Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului, va avea loc susținerea publică a tezei de doctorat intitulată:

"CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR POLIELECTROLIȚI ȘI COMPLEXI POLIELECTROLITICI"

elaborată de doamna Ing. **Carmen-Diana ROȘCA (POPA)** în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat este alcătuită din:

Prof. univ. dr. ing. Nicolae Hurduc	președinte
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" din Iași	
Prof. univ. dr. ing. Ionel Marcel POPA	conducător științific
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" din Iași	
Prof. univ. dr. fiz. Viorel MELNIG	membru
Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” Iași	
CS I dr. chim. Cornelia VASILE	membru
Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” Iași	
Conf. univ. dr. ing. Liliana VEREȘTIUC	membru
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași	

Vă trimitem rezumatul tezei de doctorat cu rugămintea de a ne comunica, în scris, aprecierile dumneavoastră. Cu această ocazie vă invităm să participați la susținerea publică a tezei de doctorat.

RECTOR,
Prof. univ. dr. ing. **ION GIURMA**



Secretar universitate,
Ing. **Cristina Nagăț**

Mulțumiri

Alese mulțumiri domnului Prof. Dr. Ing. **Popa Ionel Marcel**, pentru prețioasele îndrumări acordate elaborării tezei de doctorat, pentru bunăvoință, răbdare și înțelegere, precum și pentru întreaga contribuție la formarea mea ca cercetător.

Un omagiu doamnei Dr. **Gabrielle Charlotte Chitanu**, care nu mai este printre noi, un excepțional om de știință și aleasă noblete sufletească. Alese mulțumiri pentru sprijinul moral și științific, pentru încrederea acordată, bunăvoință și înțelegere.

Mulțumesc din suflet doamnei Conf. Dr. Ing. **Gabriela Lisă**, pentru sprijinul științific și moral acordat pe parcursul realizării acestei lucrări.

Alese mulțumiri tuturor membrilor comisiei de doctorat, doamnei CS I Dr. Chim. **Cornelia Vasile**, doamnei Conf. Dr. Ing. **Liliana Vereștiuc**, domnului Prof. Dr. Fiz. **Viorel Melnig** pentru răbdarea cu care au analizat lucrarea de față.

Calde mulțumiri domnului Dr. Bioing. **Ovidiu Novac**, pentru ajutorul și sprijinul moral acordat.

Colegilor, care mi-au fost cei mai buni prieteni, le mulțumesc din suflet pentru înțelegere, suportul moral și ajutorul acordat.

Mulțumesc familiei, soțului și fiului meu pentru înțelegerea și răbdarea manifestată, dar mai ales pentru suportul moral.

Dedic această lucrare memoriei mamei mele

Cuprins

INTRODUCERE	1
OBIECTIVE	4
CONSIDERAȚII TEORETICE	
 CAPITOLUL I	
POLIELECTROLIȚI	
I. Polielectroliti	8
I.1. Definiții	8
I.2. Clasificarea polielectrolitilor	9
 CAPITOLUL II	
COMPLECȘI POLIELECTROLITICI	
II.1. Definiție. Clasificare	14
II.2. Complecși polielectrolitici	15
II.2.1. Complecși polielectrolit-contraiion	19
II.2.2. Complecși polielectrolit-colorant ionic	20
II.2.3. Complecși polielectrolit-surfactant ionic	21
II.2.4. Complecși polielectrolit-suprafață ionică	22
II.2.5. Complecși formați prin legături de hidrogen	22
II.2.6. Complecși cu transfer de sarcină sau coordinative	24
II.2.7. Stereocomplecși	26
II.3. Factori care influențează formarea și structura complexilor polielectrolitici	26
II.3.1. Natura componentelor polimerice	26
II.3.2. Concentrația polielectrolitilor	27
II.3.3. Densitatea de sarcină	27
II.3.4. Tăria ionică a soluției	28
II.3.5. Influența solventului	29
II.3.6. Influența temperaturii	30
II.3.7. Influența pH-ului	30
II.3.8. Schimbări conformaționale determinate de formarea complexilor	32
II.4. Metode de investigare a formării și a structurii complexilor polielectrolitici	33
II.5. Aplicații ale complexilor polielectrolitici	39
II.5.1. Interacțiunea polianion – polication în procesele de floclare	40
II.5.2. Straturi ultrafine de polimer obținute prin sorbția alternativă a poliionilor încărcăți opus	42
II.5.3. Interacțiunea între coloranți ionici și polielectroliti în soluție apoasă	43
II.5.4. Complecși polielectrolitici în sisteme mecano-chimice	44
II.5.5. Complecșii polielectrolitici – membrane	44
II.5.6.. Membrane de pervaporare	45
II.6. Complecșii polielectrolitici în biochimie și medicină	47
II.6.1. Complecșii proteină-polielectrolit	47
II.6.2. Imobilizarea compușilor biologic active prin intermediul interacțiunii polianion-polication	47

II.6.3. Activitatea antitrombogenă a complexelor polielectrolitici	48
II.7. Complecși polielectrolitici pentru transformarea celulară	48

PARTEA EXPERIMENTALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL III

MATERIALE, METODE ȘI TEHNICI UTILIZATE

III.1. Materiale utilizate în studiul experimental	52
III.2. Metode și tehnici de lucru	53
III.2.1. Determinarea gradului de substituție al carboximetilcelulozei	53
III.2.2. Determinarea gradului de substituție al dextranului sulfat	53
III.2.3. Analiza de azot	54
III.2.4. Analiza spectrală	54
III.2.5. Titrarea potențimetrică	54
III.2.6. Titrarea conductometrică	56
III.2.7. Titrarea turbidimetrică	56
III.2.8. Determinarea conținutului de apă al probelor	57
III.2.9. Determinarea gradului de umflare	57
III.2.10. Separarea complexelor	57
III.2.11. Analiza dimensională a particulelor prin difracție LASER	58
III.2.12. Analiza termică	58
III.2.13. Modelele cinetice Freeman-Carroll și Coats-Redfern	59
III.2.14. Microscopie electronică de baleiaj și de transmisie	60
III.2.15. Determinarea conținutului de medicament din suporturi și a eficienței de încapsulare	61
III.2.16. Cinetica de eliberare in vitro a medicamentelor	61
III.2.17. Modelul cinetic Korsmeyer și Peppas	62

CAPITOLUL IV

INTERACȚIUNEA CHITOSANULUI CU POLIELECTROLIȚI ANIONICI

IV.1. Sistemul chitosan-carboximetilceluloză	63
IV.1.1. Chitosanul	63
IV.1.2. Sarea de sodiu a carboximetilcelulozei	70
IV.1.3. Obținerea și caracterizarea complexului CS-CMC	72
IV.2. Sistemul chitosan-alginat	83
IV.2.1. Alginat	83
IV.2.2. Obținerea și caracterizarea complexului CS-Alg	86
IV.3. Sistemul chitosan-dextran	96
IV.3.1. Dextran sulfat	96
IV.3.2. Obținerea și caracterizarea complexului CS-DS	98
IV.4. Sistemul chitosan-gelan	106
IV.4.1. Gelanul	106
IV.4.2. Obținerea și caracterizarea capsulelor de CS-Gel	108

CAPITOLUL V
POTENȚIALE APLICAȚII ALE COMPLECȘILOR POLIELECTROLITICI ÎN
ELIBERAREA CONTROLATĂ A MEDICAMENTELOR

V.1.Ciprofloxacin	117
V.2. Sistemul chitosan-dextran cu ciprofloxacin incorporat	118
V.2.1. Sistemul DS-CFX	118
V.2.2. Sistemul (DS-CFX)-CS	124
V.2.3. Sistemul DS-(CS-CFX)	131
V.3. Sistemul CS-Gel cu CFX incorporat	137
 CONCLUZII GENERALE	 148
 BIBLIOGRAFIE	 151
 MEMORIU DE ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ	 166

Introducere

Polielectroliti sunt compuși chimici, naturali și sintetici, de mare importanță teoretică și având în vedere cele două caracteristici de bază: pe de o parte constituirea lor din mai multe unități elementare de plecare, monomerii, care prin unirea lor formează marea clasă a compușilor macromoleculari, bine cunoscuți în multe domenii. Pe de altă parte, existența pe lanțul macromolecular a unor grupe funcționale care în condiții favorabile, în soluții apoase sau solvenți polari pot disocia, conducând la apariția unor sarcini electrice pe lanțul polimer, fac ca acești compuși să formeze o clasă aparte de substanțe, cu proprietăți caracteristice, prin care se aseamănă atât cu compușii macromoleculari cât și cu electroliții obișnuiți. Prin disocierea în soluție, polielectroliti formează macroioni polivalenți (poliioni) și un număr mare de ioni obișnuiți cu sarcină electrică opusă poliionului, numiți contraioni. Astfel, acest fenomen specific polielectrolitelor are puternice implicații în biologie moleculară și celulară, precum și în tehnologie. Polielectroliti sunt peste tot în jurul nostru și în noi, majoritatea biopolimerilor, inclusiv ADN-ul și proteinele fiind polielectroliti.

În ciuda a mai mult de 50 de ani de studii în domeniu, proprietățile unice ale polielectrolitelor nu sunt încă pe deplin înțelese, în contrast cu omologii lor neutri. Anii 50 au fost epoca de aur, atunci când cea mai mare parte a proprietăților fizico-chimice ale lanțului au fost înțelese (contribuția școlii Katchalsky fiind destul de remarcabilă în acest context). În ultimul deceniu au apărut multe abordări teoretice, atât analitice cât și computaționale, fiind colectată o cantitate mare de informații experimentale lucru ce a condus la o înțelegere mai profundă a acestor sisteme complexe.

Una dintre particularitățile polielectrolitelor este capacitatea de a forma complexe interpolimerice între speciile încărcate cu sarcini opuse (polianionii și policationii) datorate interacțiilor de atracție Coulombiene. Acest fenomen este cunoscut foarte bine din precipitarea proteinelor. Primele studii metodice cu polielectroliti sintetici, au fost realizate de Michaels și Miekka [1], care au studiat în mod deosebit stoechiometria complexelor polielectrolitici. Michaels a raportat relevanța practică a principiului formării complexelor polielectrolitici pentru obținerea de membrane cu proprietăți speciale de separare. În prezent complexii polielectrolitici sunt utilizați într-un domeniu industrial foarte vast, cum ar fi floclanți, vopsele, lianți și în special în aplicații în medicină și biotehnologie. Domeniile cele mai vizate în medicină și biotehnologie sunt microîncapsularea medicamentelor, enzimelor, celulelor, microorganismelor.

O serie de substanțe macromoleculare naturale, de origine animală și vegetală, cum ar fi: albuminele, acizii nucleici, pectina, chitina, celuloza, care au o deosebită importanță biologică, sunt polielectroliti.

În prezent sunt cunoscuți și se utilizează un număr mare de polielectroliti sintetici care uneori au proprietăți îmbunătățite, față de substanțele moleculare naturale asemănătoare, prin dirijarea procesului de sinteză.

În studiul proprietăților polielectrolitelor un rol important revine celor naturali a căror structură este mult mai complexă decât în cazul celor sintetici și care au o largă aplicabilitate în domeniul medical.

Teza de doctorat intitulată „Caracterizarea fizico-chimică a unor polielectroliți și complecși polielectrolitici” își propune realizarea caracterizării fizico-chimice a unor polielectroliți naturali atât în fază lichidă cât și în fază solidă, precum și a interacției dintre aceștia și a potențialelor aplicații.

Teza este structurată în două părți principale: prima parte reprezintă o trecere în revistă a ultimelor cercetări experimentale privind caracterizarea polielectroliților individuali precum și a sistemelor lor complexe, iar în a doua parte sunt prezentate contribuțiile personale originale aduse în acest domeniu de cercetare.

Partea teoretică a tezei este structurată pe două capitole.

În capitolul I, intitulat Polielectroliți, sunt prezentate principalele tipuri de polielectroliți.

În Capitolul I, Polielectroliți, se face o trecere în revistă a principalelor tipuri de polielectroliți, definiția și clasificarea acestora, în funcție de origine, compoziție, arhitectura moleculară și gruparea ionogenă.

În Capitolul II, Complecși polielectrolitici este prezentată definiția complecșilor polielectrolitici, clasificarea acestora, principalii factori care influențează formarea complecșilor, precum și aplicațiile acestora în diferite domenii.

Capitolul III, Materiale metode și tehnici utilizate, este dedicat materialelor și metodelor utilizate în studiul experimental pentru caracteizarea partenerilor individuali, obținerea și caracterizarea complecșilor polielectrolitici cât și a sistemelor de eliberare de medicament.

Capitolul IV, Interacția chitosanului cu polielectroliți anionici. În acest capitol a fost studiată interacția chitosanului cu diferiți polielectroliți anionici (carboximetil celuloza, alginat, dextran, gelan), obținerea de complecși insolubili și raportul de legare dintre parteneri. Atât partenerii individuali, cât și complecșii insolubili obținuți au fost caracterizați în soluție prin metode electrochimice (potențiometrie, conductometrie) și turbidimetrie (acolo unde sistemul a prezentat turbiditate), cât și în fază solidă prin analiză termogravimetrică și analiză FTIR.

Capitolul V, Potențiale aplicații ale complecșilor polielectrolitici în eliberarea de medicament. Se prezintă înglobarea ciprofloxacinelui, care face parte din clasa fluorochinolonelor cu puternică acțiune bactericidă și spectru larg de acțiune atât asupra bacteriilor Gram-pozitive cât și a celor Gram-negative, suportul utilizat pentru obținerea complexului fiind chitosanul și polianioni (dextran și gelan).

Capitolul I

Polielectroliți

I. Polielectroliți

Polielectroliții (PE) constituie o clasă importantă de polimeri care au fost studiați de foarte mult timp. Ei continuă să rămână o arie de cercetare de interes în diverse domenii ale științei, cum ar fi: chimie, biologie, medicină, fizică, știința materialelor și nanotehnologii. Polielectroliții și-au găsit aplicații în diferite domenii cum ar fi medicina, industria obținerii hârtiei, inclusiv procesele de acoperire a hârtiei (paper coating), tratarea apelor reziduale, separarea mineralelor, industria vopselelor, produse alimentare, produse cosmetice și farmacie. În cele mai multe dintre aceste aplicații polielectroliții joacă un rol crucial, dar procesele în sine sunt mult mai complexe. Acizii nucleici și proteinele, care constituie elementele principale ale organismelor vii, fac parte din categoria polielectroliților. Aceste macromolecule joacă un rol important în menținerea și întreținerea vieții. Cercetările în această direcție sunt de asemenea de un interes major în obținerea de informații detaliate și precise cu privire la mecanismele ce au loc în sistemele biologice și impactul asupra vieții și sănătății. Interesul deosebit acordat polielectroliților se datorează atât necesității înțelegerii comportării acestora cât și potențialelor aplicații comerciale.

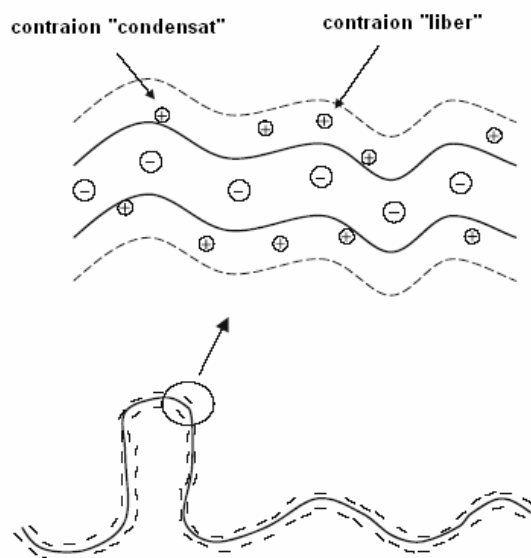
I.1. Definiții

În literatură sunt prezentate diferite definiții ale PE:

1. O clasă de compuși macromoleculari care atunci când sunt dizolvați într-un solvent polar adecvat (în general apă) dobândesc sau pot dobândi în mod spontan un număr mare de sarcini elementare distribuite de-a lungul lanțului [2]

2. Polielectroliții sunt sisteme polimerice constând dintr-un macroion, adică o macromoleculă ce are legate covalent grupări anionice sau cationice și „contraioni” cu masă moleculară mică ce asigură electroneutralitatea [3] (Schema 1).

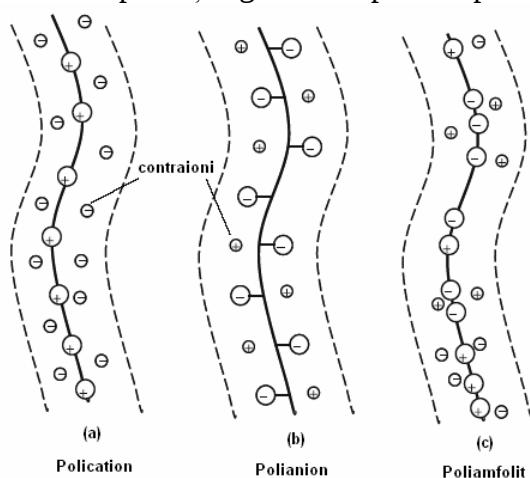
3. Polielectroliții, polimeri ce poartă grupări ionice disociate sunt o clasă fascinantă de macromolecule ce prezintă diferite fenomene interesante datorită caracterului lor dual de electrolit încărcat electric și de lanț macromolecular[4].



Schema 1. Reprezentarea schematică a unui polielectrolit în soluție [4]

I.2. Clasificarea polielectroliților

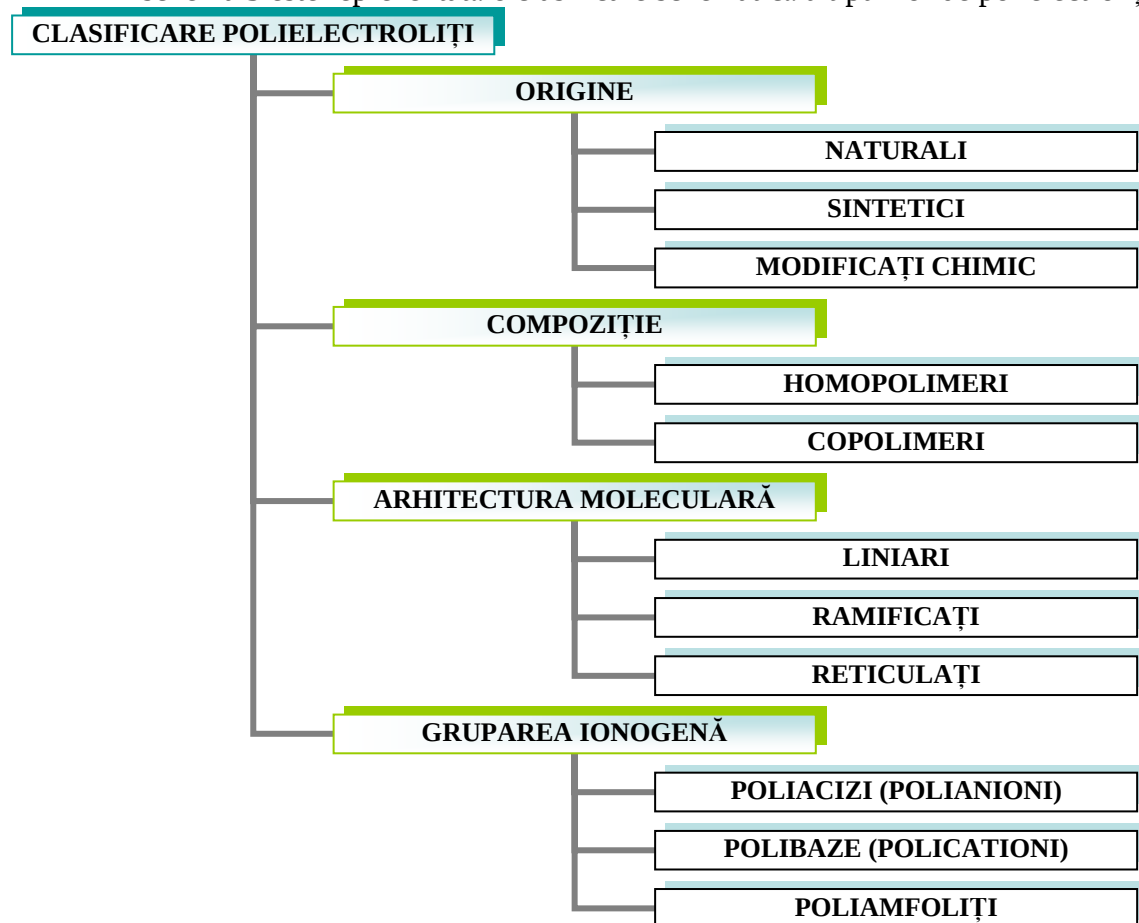
Datorită naturii lor electrostatice, polielectroliții sunt de obicei solubili în apă. Toți polielectroliții naturali sunt prezenți în mediu apos. Marea majoritate a studiilor în acest domeniu fiind conduse spre înțelegerea comportării polielectroliților în soluție.



Schema 2. Clasificarea polielectroliților în policationi (a), polianioni (b) și poliamfoliți (c) [4]

Din punct de vedere electrochimic, un polielectrolit poate fi clasificat ca fiind poliacid, polibază sau poliamfolit (Schema 2), în funcție de natura ionizării sale în soluție. Polielectroliții pot fi clasificați din mai multe puncte de vedere, cum ar fi: originea, compoziția, arhitectura moleculară sau gruparea ionogenă pe care o dețin.

În schema 3 este reprezentată o clasificare schematică a tipurilor de polielectroliți.



Schema 3. Clasificarea polielectroliților

Capitolul II

Complecși polielectrolitici

II.1. Definiție. Clasificare

Interacțiunile care au loc între polimeri au o importanță majoră în sistemele cu grad ridicat de organizare și în recunoașterea moleculară. Polimerii complementari pot interacționa între ei prin legături electrostatice, de hidrogen și/sau hidrofobe (complementaritate de tip chimic) sau datorită compatibilității conformațiilor (complementaritate structurală). În urma acestei interacțiuni se formează complecși polimerici, materiale care prezintă proprietăți ce le deosebesc fundamental de compușii de plecare.

Există numeroase lucrări de sinteză care tratează complecșii interpolimerici [5, 6], structurile formate în sisteme de polielectroliți [3, 4, 7, 8], doar complecșii interpolielectrolitici [9-11], interacții polielectroliți-coloranți [12], polielectroliți-proteine [13] sau polielectroliți-surfactanți [14, 15]. Unele dintre aceste treceri în revistă și metodele ce se pot utiliza pentru caracterizarea complecșilor intermacromoleculari [6] sau doar a complecșilor polielectrolitici [9, 16].

Clasificarea complecșilor polimerici se face în funcție de natura forțelor ce guvernează complexarea:

- a) complecși formați prin legături electrostatice – complecși polielectrolitici (complecși polianion-polication, polisăruri);
- b) complecși formați prin legături de hidrogen;
- c) complecși cu transfer de sarcină, rezultați din interacțiunea polimerilor cu grupe donoare de electroni cu polimeri având grupe acceptoare de electroni ;
- d) stereocomplecși, compuși formați prin interacțiuni Van der Waals, apariția lor fiind condiționată de potrivirea spațială a configurațiilor lanțurilor macromoleculare ale componentelor.

De obicei, interacțiunile menționate nu acționează izolate, cele cu caracter hidrofob fiind semnificative în mediu apos și având un rol important în sistemele biologice (de exemplu, recunoașterea moleculară, acumularea și interpretarea informației genetice, formarea structurii supramoleculare la proteine etc.).

Sistemele biologice conțin diferite tipuri de macromolecule: acizi nucleici, enzime, proteine, polizaharide, cele mai multe având structură definită și funcții specifice. În aceste cazuri, interacțiunile dintre macromolecule joacă un rol important. Multe reacții „in vivo” au loc prin intermediul formării complecșilor macromoleculari. În acest context, investigarea complecșilor macromoleculari este pe deplin justificată. Ea favorizează aprofundarea cunoașterii sistemelor biologice, a structurii și proprietăților unităților funcționale. În ultimii ani, complecșii macromoleculari au dobândit aplicații practice, mai ales ca biomateriale.

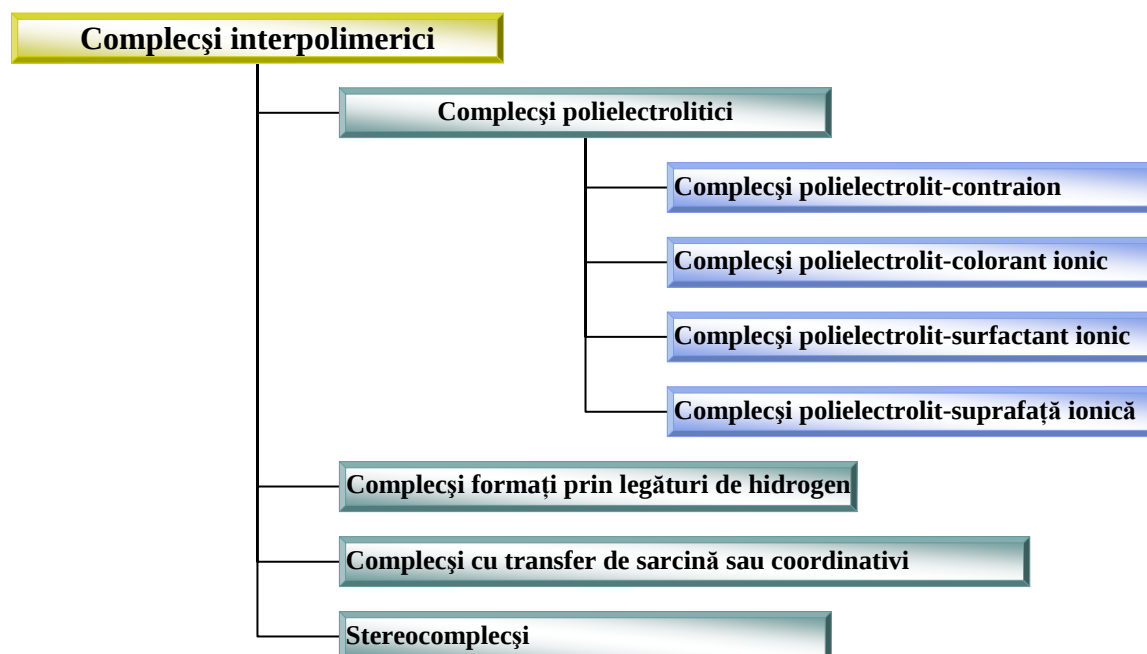
Caracteristicile complecșilor macromoleculari depind semnificativ de masa moleculară a componentelor, de compatibilitatea sterică, de interacțiunile specifice, etc.

II.2. Complecși polielectrolitici

În domeniul materialelor polimerice, complecșii polielectrolitici (CPE) denumiți și simplecși, prezintă o importanță deosebită din moment ce permit combinarea proprietăților fizico-chimice a cel puțin doi polielectroliți. Aceștia se formează când soluțiile componentelor macromoleculare, ce poartă sarcini încărcate opus, sunt amestecate la temperatura camerei, sub agitare continuă. Acesta este rezultatul interacțiilor electrostatice dintre cei doi polimeri

Procesul de formare a CPE este de mult cunoscut empiric prin coagulare/precipitare a proteinelor, dar abia în 1896 Kossel [17] studiază precipitarea albuminei din ou cu protamine și stabilește că interacția între polielectroliți de semn contrar este de natură electrostatică. Termenii de polisare și simplex sunt rezervați, în mod obișnuit, complexelor polielectrolitici insolubili. În ultimile decenii, domeniul complexelor polielectrolitici cunoaște o dezvoltare foarte rapidă, manifestată printr-un număr foarte mare de lucrări.

Literatura de specialitate menționează complexul polielectrolitic obținut din poli(bromură de vinil-N-butil piridinium) (PVNBPBr) și poli(stirensulfonat de sodiu) (PSSNa) ca fiind complex obținut din polielectroliți sintetici. În 1961 Michaels și colaboratorii [1] au prezentat pe larg formarea polisărilor cu compoziția 1:1 din PSSNa și clorură de poli(4-vinil-benziltrimetilamoniu) (PVBTAcl), proprietățile lor, mecanismul probabil al complexării și posibilitatea obținerii de membrane din aceștia. Începând din 1972 apar lucrările grupurilor de cercetare conduse de V. A. Kabanov [18] și E. Tsuchida [19] referitoare la prepararea și caracterizarea complexelor polianion-polication nestoechiometrici, solubili. De atunci, literatura de specialitate cuprinde un număr mare de lucrări axate pe sinteza și descrierea cantitativă a complexelor polielectrolitici și a complexelor polielectrolit-colorant ionic, polielectrolit-surfactant ionic și polielectrolit-suprafață ionică (Schema 4).



Schema 4. Clasificarea complexelor interpolimerice

Dacă la început studiile în acest domeniu încercau să stabilească stoechiometria complexelor, în ultimul timp se încearcă explicarea cât mai în detaliu a structurilor supramoleculare, aceasta probabil și datorită avansării metodelor și tehnicilor de caracterizare. CPE se pot obține pe trei căi, așa cum se arată în schema 5.

Formarea complexelor polielectrolitici și structura acestora este guvernată/influențată de caracteristicile fiecărui polielectrolit participant (tăria și poziția grupelor ionice, densitatea de sarcină, rigiditatea lanțurilor macromoleculare) dar și de mediul în care are loc complexarea (solvent, concentrația polielectrolitelor, tăria ionică, pH, temperatura). Prin varietatea acestor factori, complexii polielectrolitici se pot obține sub formă de complex solubil, dispersie tulbură, precipitat, gel sau coacervat (în coacervare se separă o fază bogată în polimer și o fază de solvent săracă în polimer).

Capitolul IV

Interacția chitosanului cu polielectroliți anionici

IV.1. Sistemul chitosan-carboximetilceluloză

Determinarea gradului de deacetilare

Gradul de deacetilare al CS reprezintă raportul dintre unitățile 2-acetamido-2-deoxi-D-glucoză și unitățile 2-amino-2-deoxi-D-glucoză. În funcție de specia de la care provine, CS prezintă diferite grade de deacetilare cu valori cuprinse între 70 și 95% și M_w între 10 și 1000kDa.

Caracterizarea unei probe de CS necesită în primă fază determinarea gradului de deacetilare. Au fost propuse diferite tehnici, în completarea titrării potențiometrice [20], cum ar fi IR (15-18), analiza elementală, o reacție enzimatică [21], UV [22], ^1H RMN [23], ^{13}C RMN [24-26].

Pentru determinarea gradului de deacetilare (GDA), am utilizat metoda prin titrare potențiometrică 0,0265 g CS dizolvându-se în 25 mL de HCl 0,1N iar excesul de HCl fiind retitrat cu o soluție de NaOH 0,01N, variația pH-ului soluției fiind măsurată cu un pH-metru de tip Titrino 716 DMS. Curbele de titrare diferențială și integrală sunt reprezentate grafic în Figura 7, în funcție de pH și volumul de NaOH adăugat. Pe cele două curbe se observă două puncte de inflexiune, primul punct fiind corespunzător titrării excesului de HCl utilizat în prepararea soluției iar al doilea punct fiind corespunzător titrării grupărilor NH_3^+Cl^- prezente în CS sub formă de clorhidrat.

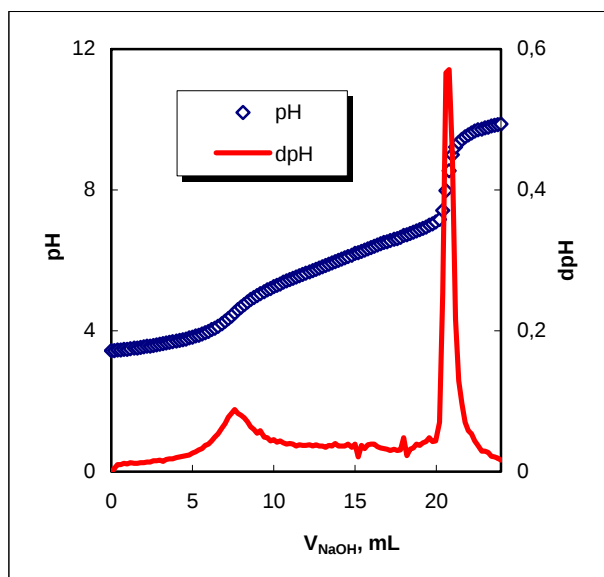


Figura 7. Titrarea potențiometrică a CS, preparat în exces de HCl

Diferența dintre cele două volume de echivalență (ΔV) corespunde acidului consumat de grupările amino prezente în chitosan.

Gradul de deacetilare (GDA) s-a calculat utilizând relațiile 17 și 18 [20], iar valoarea obținută a fost de 85,3%.

$$\%N = \frac{m}{\Delta V \times N} \quad (17)$$

$$GDA = \frac{203}{\%N + 42} \times 100, \% \quad (18)$$

unde:

m - masa probei luată în lucru (mg)

ΔV - este diferența dintre cele două volume de echivalență obținute

N - este normalitatea NaOH utilizat la titrare

Caracterizarea în soluție prin tehnici de titrare

Pentru studiul comportării în soluție a CS s-a preparat o soluție de 5×10^{-4} Eq/L prin dizolvarea CS cu GDA de 85,3% într-o cantitate echivalentă de HCl, pentru a obține soluția de CS în forma clorhidrat și pentru a evita excesul de HCl din preparare. Au fost luate în lucru volume de 30 mL soluție care au fost titrate cu o soluție de NaOH 0,01N, prin adăugarea titrantului în porțiuni mici de 0,05 mL, cu o viteză de adăugare de 3 mL/min. După fiecare adăugare de titrant s-au așteptat 30 sec, apoi s-a citit mărimea de determinat și s-a trasat graficul, funcție de gradul de neutralizare (α_N), calculat din volumele adăugate și concentrații.

În Figura 8 este prezentată comportarea CS la titrare potențiometrică cu o soluție de NaOH 0,01 N. Pe curba derivată se observă un ușor punct de inflexiune înainte de volumul de echivalență și un al doilea punct de inflexiune net, care este vizibil și pe curba derivată, corespunzător titrării grupelor aminice clorhidratate din CS. O explicație a apariției unor picuri suplimentare pe curba derivată, ar fi existența unui ușor exces de HCl din prepararea clorhidratului de chitosan, prezența unor grupări aminice mai accesibile la titrare decât majoritatea grupelor, conformația rigidă specifică polizaharidelor sau accesibilitatea diferită a ionilor titrantului.

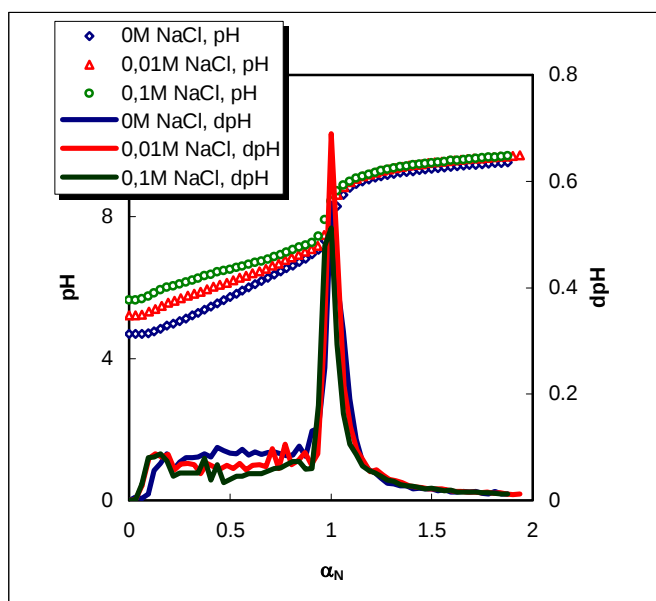


Figura 8. Titrarea potențiometrică a CS ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L) cu NaOH 0,01N, în prezență și în absență de sare

În Figura 9 este prezentată titrarea conductometrică a CS cu o soluție de NaOH 0,01N. Curbele conductometrice prezintă modificări ale pantelor corespunzătoare excesului de agent de titrare. Pe curba de titrare conductometrică se observă două puncte de inflexiune al doilea punct fiind corespunzător volumului de echivalență, cele două metode de titrare fiind în concordanță.

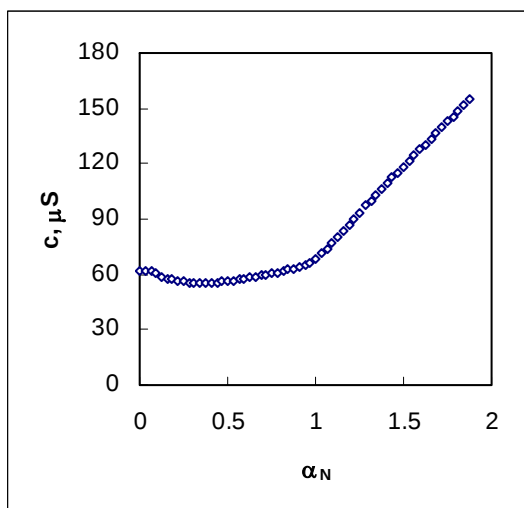


Figura 9. Titrare conductometrică a CS ($C_{CS}=5\times 10^{-4}$ eq/L) cu NaOH 0,01N

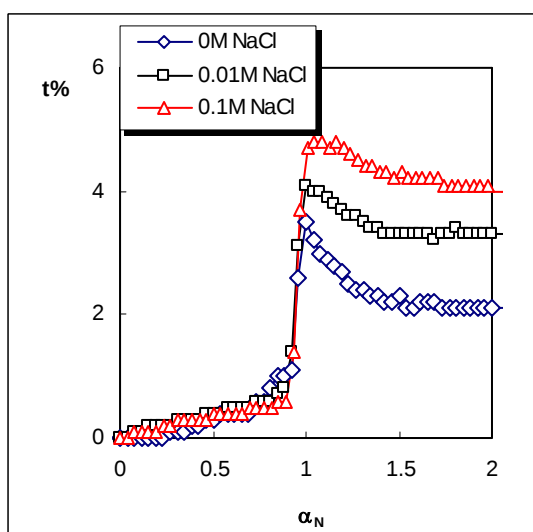


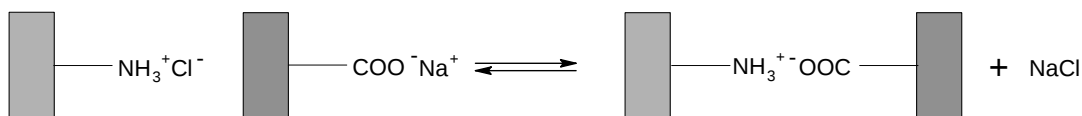
Figura 10. Titrare turbidimetrică a CS ($C_{CS}=5\times 10^{-4}$ eq/L) cu NaOH 0,01N, în prezență și în absență de sare

Comportarea globală a sistemului este evidențiată prin titrarea turbidimetrică (Figura 10) când se observă o creștere bruscă a turbidității în jurul valorii 1 a α_N , această metodă fiind în concordanță cu metodele electrochimice. De asemenea se poate observa că titrarea CS cu NaOH prezintă o ușoară turbiditate la $\alpha_N=1$ confirmând astfel faptul că CS neionizat nu este solubil în apă [27]. Prin adăugare de sare nu se modifică punctul de echivalență dar se observă o ușoară creștere a turbidității sistemului.

IV.1.3. Obținerea complexului CS-CMC

Pentru studiul interacției dintre CS și NaCMC, comportarea acestora a fost urmărită prin titrarea potențimetrică și titrarea conductometrică (metode electrochimice). Comportarea globală a sistemului poate fi urmărită prin titrare turbidimetrică, iar diferența între cele două metode oferă indicații despre interacția prin forțe slabe. Metodele electrochimice au fost de asemenea utilizate pentru caracterizarea individuală a partenerilor și a formării complexului. Pentru studiul sistemului CS-CMC au fost utilizate soluții diluate ale partenerilor, pentru a evita formarea gelurilor în sistem, iar concentrațiile utilizate au fost: $C_{CS}=5\times 10^{-4}$ eq/L, $C_{NaCMC}=5\times 10^{-3}$ eq/L. Pentru a diminua efectele diluării sistemului, concentrația partenerilor titranți a fost cu un ordin de mărime mai mare decât cea a partenerilor titrați. Valoarea pH-ului a fost reprezentată ca o funcție a raportului molar (echivalent) dintre parteneri, calculată din volumele adăugate și concentrații.

14) Interacția electrostatică dintre CS și NaCMC poate fi reprezentată schematic: (Schema



Schema 14. Interacția CS cu NaCMC

În Figura 12 este prezentată comportarea CS la titrarea potențiometrică cu NaCMC. Din curba potențiometrică se observă că interacția dintre cei doi parteneri are loc la un raport stoechiometric de 1:1 așa cum este prezentat în Schema 14. Adaosul de sare cu masă moleculară mică nu aduce modificări în formarea complexului și nu modifică raportul stoechiometric dintre cei doi parteneri. În Figura 13 este prezentată comparativ titrarea potențiometrică a CS cu NaOH și cu NaCMC.

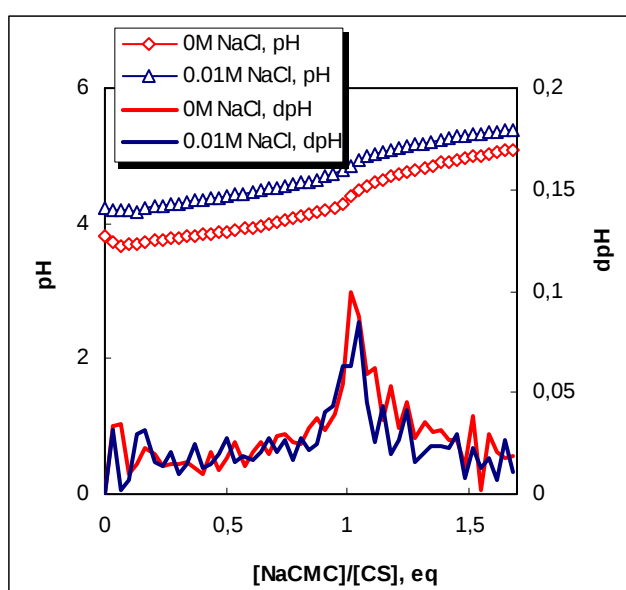


Figura 12. Titrarea potențiometrică a CS cu NaCMC, în prezență și în absență de sare adăugată ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaCMC}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

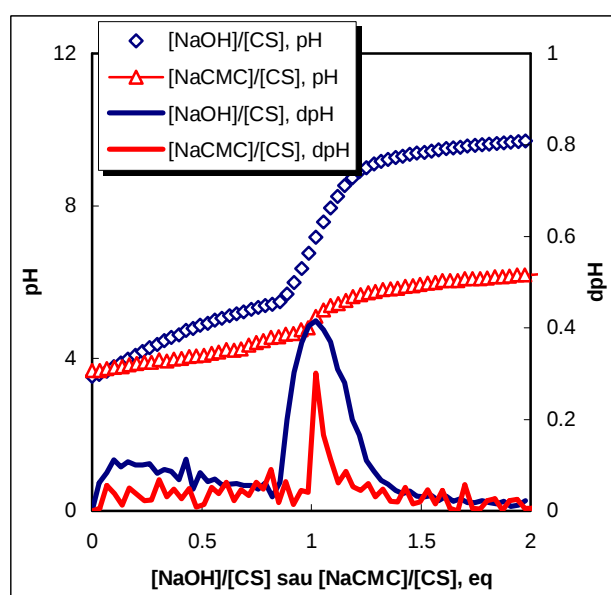


Figura 13. Titrarea potențiometrică a CS cu NaOH (1) și cu NaCMC (2) ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaCMC}=5 \times 10^{-3}$ eq/L; $C_{NaOH}=0.1$ N)

Diferența dintre curbele de titrare cu NaOH și NaCMC poate fi explicată prin constanta de disociere a partenerilor macromoleculari. CS se comportă ca un polielectrolit cationic slab, valoarea lui pK_b fiind 6,3 [28] în timp ce valoarea lui pK_a pentru NaCMC este mai mică de 3,0 [3]. Corespunzător bazei conjugate NaCMC se comportă ca o bază slabă și variația pH-ului prin titrare este doar de 2,5 unități comparativ cu 6 unități în cazul titrării cu NaOH.

În Figura 14 este prezentată titrarea conductometrică a CS cu o soluție de NaOH 0.1N (curba 1) și NaCMC (curba 2).

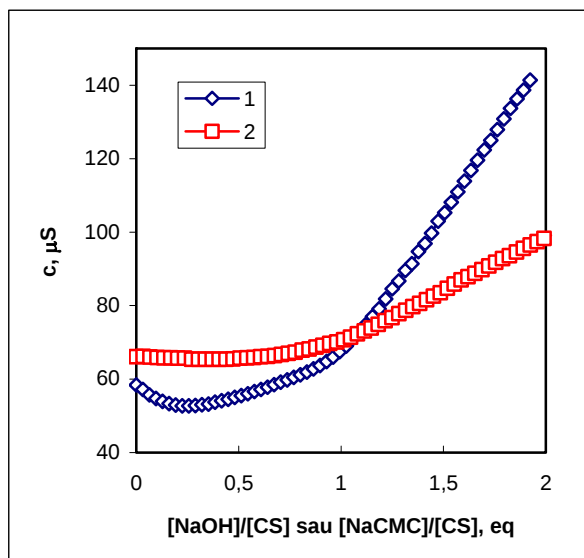


Figura 14. Titrarea conductometrică a CS cu NaOH (1) și cu NaCMC (2) ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaCMC}=5 \times 10^{-3}$ eq/L; $C_{NaOH}=0.1$ N)

Curbele conductometrice prezintă modificări ale pantelor corespunzătoare excesului de agent de titrare. Titrările potențiometrice și conductometrice sunt în concordanță, indicând o interacție electrostatică a partenerilor în raport stoechiometric aproximativ 1:1. Până la punctul de echivalență conductivitatea sistemului rămâne constantă datorită faptului că numărul de ioni ce participă la conductivitatea sistemului este constant (conform Schemei 14), apoi conductivitatea crește datorită excesului de NaCMC. Comportarea acestui sistem este diferită de rezultatele menționate de alți autori [29] care au studiat interacția dintre poliacizi (polibaze) slabi și săruri polibazice (poliacide), când este eliberat un acid tare sau o bază tare.

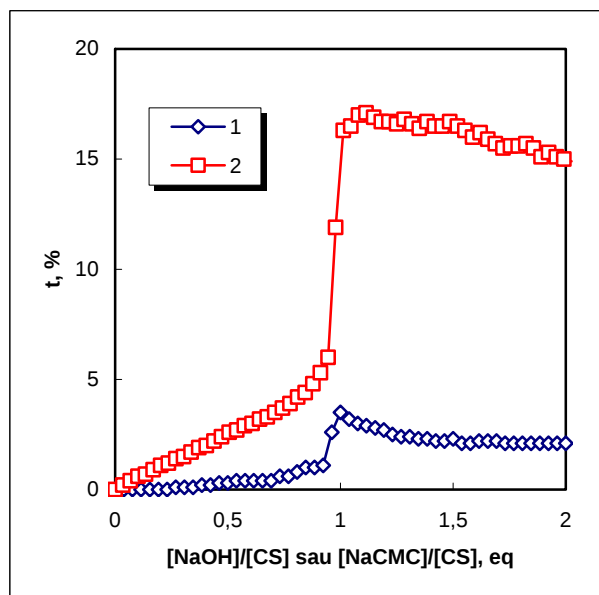


Figura 15. Titrarea turbidimetrică a CS cu NaOH (1) și cu NaCMC (2) ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaCMC}=5 \times 10^{-3}$ eq/L; $C_{NaOH}=0.1$ N)

Curbele de titrare turbidimetrică reprezentate în Figura 15 evidențiază o creștere bruscă a turbidității în jurul valorii 1 a raportului dintre parteneri $[\text{NaCMC}]/[\text{CS}]$ fiind în concordanță cu metodele electrochimice. Aceasta sugerează că interacția dintre parteneri are loc prin forțe electrostatice. De asemenea se poate observa că titrarea CS cu NaOH prezintă o ușoară turbiditate la $[\text{NaOH}]/[\text{CS}]=1$ confirmând faptul că chitosanul neionizat nu este solubil în apă [27].

Spectroscopia FT-IR

Complexul CS-CMC preparat prin interacția partenerilor a fost separat prin filtrare, uscat la 40°C și presiune redusă, și caracterizat prin spectroscopie FTIR și analiză termogravimetrică. Spectrele CS, NaCMC, amestec fizic CS-NaCMC 1:1 și complex CS-CMC, sunt prezentate în Figura 20.

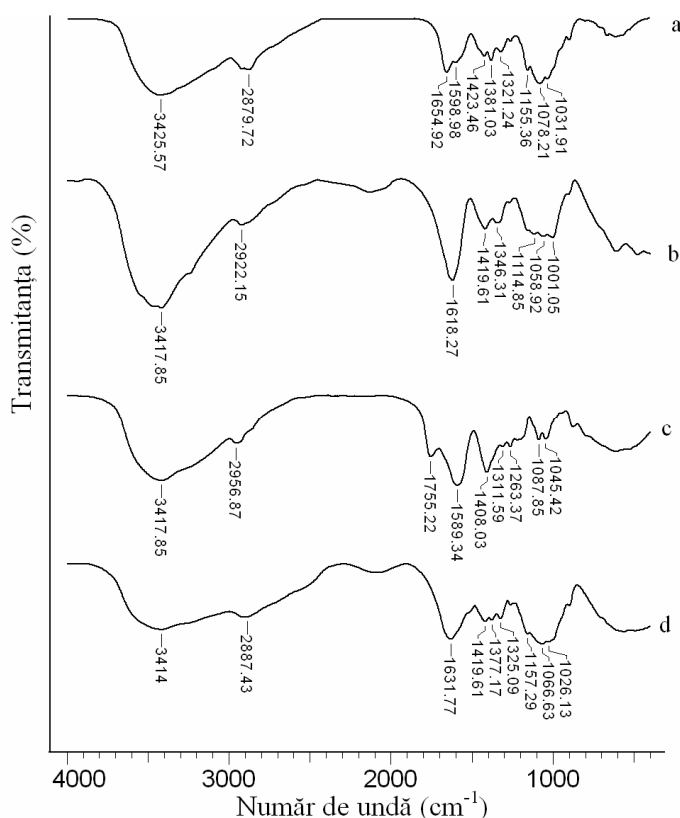


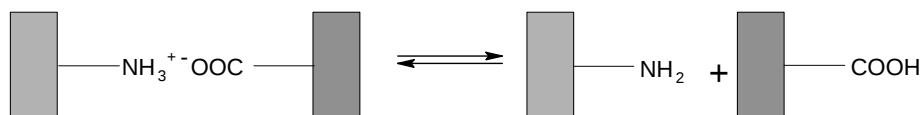
Figura 20. Spectrul FTIR pentru CS (a), NaCMC (b), complex (c) și amestecul fizic (d)

Spectrul pentru CS prezintă o bandă de slabă intensitate la 2879 cm^{-1} datorată legăturii C-H, o bandă la 1655 cm^{-1} pentru alungirea legăturii carbonil C=O a amidei secundare, o bandă la 1599 cm^{-1} (vibrația legăturii N-H în aminele primare neacetilate), benzi la 1423 și 1381 cm^{-1} (deformări simetrice $-\text{CH}_3$), 1321 cm^{-1} (alungirea grupării amidice N-H [30, 31] și benzi la 1155, 1078, 1032 cm^{-1} (puntea de oxigen din C-O-C din ciclul polizaharidic) [32].

Spectrul FTIR al NaCMC prezintă benzi caracteristice la 1419 și 1618 cm^{-1} corespunzătoare vibrațiilor de întindere simetrică și asimetrică ale grupelor carboxilat, la 3418 cm^{-1} se regăsește banda atribuită întinderii legăturii O-H iar la 2922 cm^{-1} banda atribuită alungirii legăturii C-H.

În complexul CS-CMC se regăsesc principalele benzi de absorbție caracteristice celor doi polimeri. În afară de benzile corespunzătoare scheletelor polizaharidice, se observă benzi/picuri caracteristice la 1589 și 1755 cm^{-1} , care pot fi atribuite grupelor NH_3^+ și respectiv COOH.

Prezența benzii la 1589 cm^{-1} este de așteptat, considerând că formarea complexului intermacromolecular are loc prin interacția electrostatică a grupelor cationice din CS cu cele anionice din NaCMC. Banda de la 1755 cm^{-1} sugerează însă că reacția de formare din Schema 1 este reversibilă, încât este posibilă și reacția din Schema 15.



Schema 15. Echilibrul dintre complex și partenerii liberi

În spectrul FTIR al amestecului fizic se regăsesc benzile caracteristice ale celor doi parteneri, fără să apară modificări ce se regăsesc în cazul complexului CS-CMC.

În acest caz se poate presupune că stabilitatea complexului este asigurată de legături de hidrogen.

Caracterizarea termogravimetrică

Interacția dintre CS și NaCMC conform Schemei 2 este confirmată de asemenea de analiza termică. În plus analiza termică poate furniza informații valoroase pentru utilizările viitoare ale complexului. În literatură s-au găsit puține informații legate de comportarea termică a complexului [33]. Termogramele înregistrate în aer la viteza de încălzire de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, de la temperatura camerei până la 900° , pentru CS, NaCMC, complex și amestecul fizic sunt prezentate în Figurile 21-23. Curbele DTG (Fig.7) evidențiază foarte clar o comportare diferită pentru complex comparativ cu partenerii individuali și amestecul lor fizic. Descompunerea complexului are loc în două etape la temperaturi diferite comparativ cu amestecul fizic.

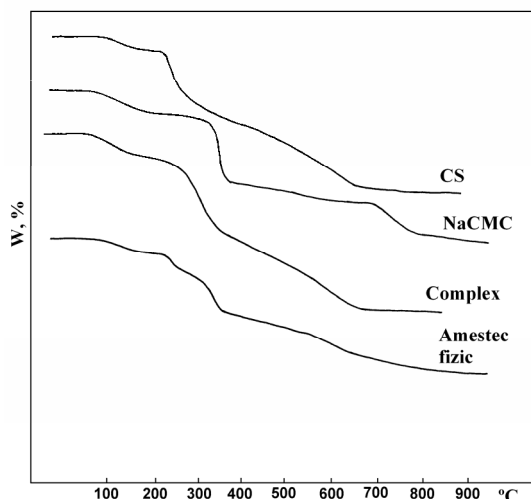


Figura 21. Curbele TG ale CS, NaCMC, complex și amestec fizic 1:1

Din termograme se constată, că temperatura la care începe pierderea în greutate a compușilor studiați se situează la valori sub 100°C , când se îndepărtează urmele de solvenți/apă, folosiți la prepararea probelor. Descompunerea termică a sistemelor polimerice studiate, se realizează în două etape de degradare, cu pierderi de masă diferite prezentate în Tabelul 7. În cazul CS cea mai importantă pierdere de masă s-a înregistrat în cea de a doua etapă de degradare, la temperaturi cuprinse între 420 și 705°C . Această ultimă etapă de degradare termică are o caracteristică comună și anume grad de conversie constant și un efect puternic exoterm (Figura 23). Comparativ cu CS, cea mai importantă pierdere de masă pentru NaCMC a fost observată în primul stadiu de degradare termică la temperaturi cuprinse între 300 și 400°C , NaCMC fiind

mult mai stabil din punct de vedere termic decât CS, dacă considerăm drept criteriu al stabilității termice T_i , temperatura inițială la care începe descompunerea termică.

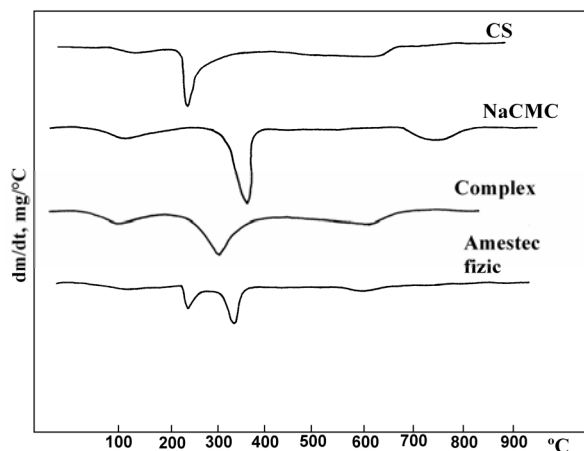


Figura 22. Curbele DTG ale CS, NaCMC, complex și amestec fizic 1:1

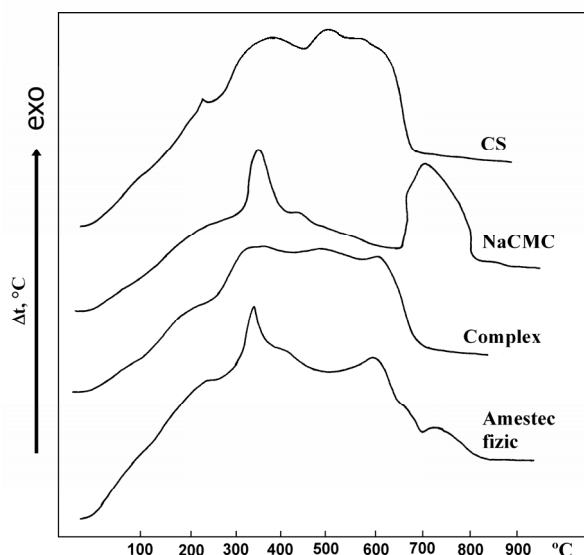


Figura 23. Curbele DTA ale CS, NaCMC, complex și amestec fizic 1:1

Degradarea termică a complexului are loc în două etape, cea mai importantă pierdere de masă având loc în prima etapă la temperaturi cuprinse între 220 și 400°C, iar în amestecul fizic sunt regăsite principalele etape de degradare ale celor doi parteneri. O dovadă în plus a formării complexului CS-CMC o constituie existența unor etape de degradare care sunt diferite de cele înregistrate pentru fiecare partener.

Considerând drept criteriu al stabilității termice temperatura la care degradarea termică începe, stabilitatea termică scade conform seriei:

NaCMC > Complex > CS

Drept criteriu al stabilității termice poate fi considerată și temperatura la care viteza de degradare este maximă (T_{max}), și conform acestui criteriu obținem aceeași serie a termostabilității.

Tabel 7. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea ChCl, NaCMC, complex și amestec fizic 1:1

Proba	Etapa de degradare	Tipul procesului	T _i (°C)	T _{max} (°C)	T _f (°C)	Pierdere de masă
CS	I	exo	210	230	420	43,23
	II	exo	420	670	705	56,77
NaCMC	I	exo	300	360	400	56,25
	II	exo	400	710	830	43,75
Complex	I	exo	220	325	400	50,84
	II	exo	400	640	700	49,16
Amestec fizic	I	exo	210	230	300	12,86
	II	exo	300	360	400	24,02
	III	exo	400	640	880	63,12

Valorile parametrilor cinetici din primul stadiu de degradare (energia de activare – E_a , ordinul de reacție – n , factorul preexponențial – A , r^2 – coeficientul de corelație) determinați prin metoda diferențială Freeman-Caroll [34] și metoda integrală Coats-Redfern [35], pentru CS, NaCMC, complex și amestec fizic sunt prezentate în Tabelele 8-9. Se constată o bună concordanță a datelor experimentale cu modelele matematice, valorile coeficienților de corelație fiind mai mari de 0,95.

Tabel 8. Date cinetice determinate prin metoda Freeman-Caroll pentru CS, NaCMC, complex și amestec fizic

Proba	Metoda Freeman-Caroll
CS	$n = 1$; $E_a = 133,98$ kJ/mol; $\ln A = 30,13$; $r^2 = 0,97$
NaCMC	$n = 1$; $E_a = 125,66$ kJ/mol; $\ln A = 30,06$; $r^2 = 0,95$
Complex	$n = 2$; $E_a = 147,00$ kJ/mol; $\ln A = 26,79$; $r^2 = 0,97$
Amestec fizic	$n = 1$; $E_a = 131,45$ kJ/mol; $\ln A = 32,88$; $r^2 = 0,98$
	$n = 1$; $E_a = 134,50$ kJ/mol; $\ln A = 27,30$; $r^2 = 0,99$

Tabel 9. Date cinetice determinate prin metoda Coats-Redfern pentru CS, NaCMC, complex și amestec fizic

Proba	Metoda Coats-Redfern
CS	$n = 1$; $E_a = 129,80$ kJ/mol; $\ln A = 29,24$; $r^2 = 0,95$
NaCMC	$n = 1$; $E_a = 130,45$ kJ/mol; $\ln A = 31,25$; $r^2 = 0,98$
Complex	$n = 2$; $E_a = 142,68$ kJ/mol; $\ln A = 26,04$; $r^2 = 0,96$
Amestec fizic	$n = 1$; $E_a = 132,82$ kJ/mol; $\ln A = 33,97$; $r^2 = 0,97$
	$n = 1$; $E_a = 138,06$ kJ/mol; $\ln A = 28,70$; $r^2 = 0,97$

În cazul CS și al NaCMC, ordinul de reacție are valori cuprinse între 0 și 0,6, în timp ce energia de activare în acest prim stadiu de degradare termică oscilează între 125 și 133 kJ/mol. În cazul complexului CS-CMC, se observă diferențe mai mari între valorile energiei de activare; astfel complexul CS-CMC are ordinul de reacție 2 și energia de activare de 144 kJ/mol, indicând un mecanism de degradare complex.

IV.2. Sistemul chitosan-alginat

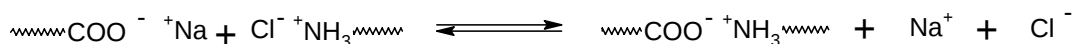
IV.2.2. Obținerea complexului CS-Alg

Complexul polielectrolitic dintre CS și NaAlg a fost intens studiat în scopul obținerii de microcapsule pentru încapsulări de celule și suporturi pentru eliberarea controlată de medicamente sau alte substanțe [36-39]. Există numeroși factori care afectează principalele proprietăți ale sistemului CS-Alg, printre care putem enumera: compoziția NaAlg utilizat, masa moleculară și gradul de deacetilare al CS [36-39]. Cu toate acestea, nu sunt multe lucrări dedicate studiului influenței acestor factori asupra stoechiometriei complexului CS-Alg.

În acest sens, Lee și colaboratorii [37] a studiat influența diferitelor caracteristici ale chitosanului (gradul de deacetilare, pH-ul soluțiilor, gradul de N-acetilare) asupra stoechiometriei complexului polielectrolitic. Acest studiu a fost efectuat utilizând soluții de polielectrolit în prezență de clorură de sodiu 0,01M. Ei au arătat că la o anumită valoare a pH-ului, compoziția complexului polielectrolitic se deplasează către un conținut mai scăzut de NaAlg o dată cu creșterea gradului de N-acetilare a chitosanului. Au mai subliniat de asemenea faptul că o dată cu creșterea valorii pH-ului soluției de CS, scade cantitatea de NaAlg din compoziția complexului. Aceste constatări le-a permis să interpreteze modele de eliberare de guaifenesin (un expectorant) din microcapsule CS-Alg la diferite valori ale pH-ului.

Complexul polielectrolitic dintre CS și NaAlg poate fi obținut utilizând două metode diferite. O metodă de obținere a complexului CS-Alg, constă în două etape de preparare. În prima etapă sunt obținute gelurile Ca-Alg [40, 41], care apoi sunt transferate în soluția de CS, când se formează o membrană complex polielectrolitică la suprafața acestor geluri [36, 42]. În acest studiu am utilizat metoda într-o singură etapă când una dintre soluțiile de polielectrolit este adăugată în picături mici peste cea de-a doua soluție de polielectrolit [43], iar concentrațiile soluțiilor folosite au fost foarte mici, pentru a evita formarea gelurilor.

Reacția interpolielectrolitică ce are loc prin adăugarea unei soluții de NaAlg (pH=6,24) la soluția de CS (pH=4,3) poate fi reprezentată schematic (Schema 18).



Schema 18. Interacția dintre Alg și CS

Formarea complexului interpolielectrolitic dintre NaAlg și CS a fost urmărită prin titrări potențimetrice și conductimetrice iar comportarea globală a sistemului a fost urmărită prin titrări turbidimetrice. Concentrațiile utilizate au fost: $C_{\text{CS}}=5 \times 10^{-4}$ eq/L, $C_{\text{NaAlg}}=5 \times 10^{-3}$ eq/L. Pentru a diminua efectele diluării sistemului, concentrația partenerului titrant a fost cu un ordin de mărime mai mare decât cea a partenerului titrat. Valorile pH-ului, conductivității și turbidității a fost reprezentată ca o funcție a raportului molar (echivalent) dintre parteneri, calculată din volumele adăugate și concentrații.

Schema 18 arată că formarea complexului interpolielectrolitic are loc cu eliberarea în mediu, de ioni cu masă moleculară mică, cu mobilitate diferită față de cea a macroionilor de plecare. Astfel este de așteptat să apară variații ale conductivității specifice a mediului din timpul reacției.

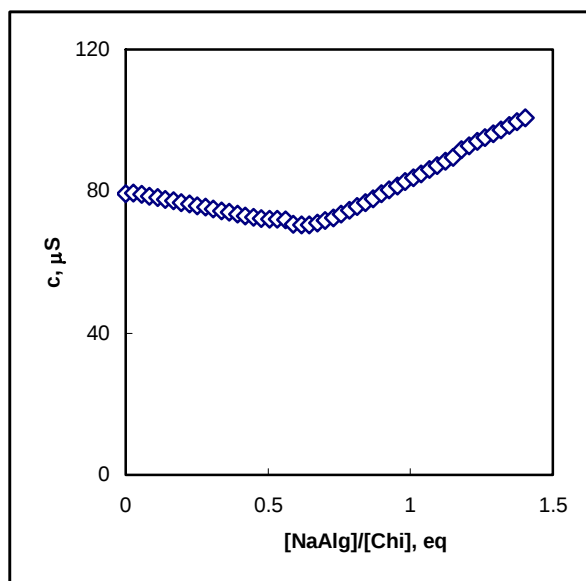


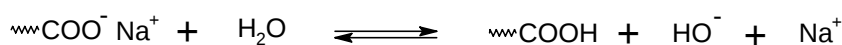
Figura 26. Titrare conductometrică a CS cu NaAlg ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaAlg}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

Datorită unui exces de CS înainte de punctul de echivalență, echilibrul de disociere corespunzător poate fi considerat ca în schema 19.



Schema 19. Echilibrul de disociere al CS în apă

Forma curbei conductometrice (Figura 26) poate fi explicată calitativ, după cum urmează: valoarea inițială a conductivității corespunde conductivității soluției de CS ($[\text{NaAlg}]/[\text{CS}]=0$). Pentru $[\text{NaAlg}]/[\text{CS}] < 1$ se observă o comportare de descreștere liniară, odată cu creșterea raportului $[\text{NaAlg}]/[\text{CS}]$. Datorită faptului că soluțiile utilizate sunt foarte diluate, constantele de disociere ale soluțiilor de CS și Alg sunt relativ mari și echilibrul este deplasat spre reacția de disociere a grupării NH_3^+Cl^- și COO^-Na^+ și din această cauză conductivitățile soluțiilor sunt mari. Modificarea pantei curbei la $[\text{NaAlg}]/[\text{CS}]=0,6$, indică faptul că formarea complexului s-a terminat. După punctul de echivalență se observă o creștere a pantei curbei, aceasta datorându-se excesului de Alg ce disociază, conform schemei 20:



Schema 20. Echilibrul de disociere al NaAlg în apă

Pe curba de titrare potențimetrică (Figura 27) se observă comportarea caracteristică neutralizării unui acid slab cu o bază slabă. pH-ul de plecare rezultă din disocierea CS (Schema 19). Cu prima adăugare de Alg, pH-ul mediului crește, datorită consumării ionilor NH_3^+Cl^- în reacția interpolielectrolitică, ceea ce duce la deplasarea echilibrului de disociere a CS către stânga. Când neutralizarea este completă, apare punctul de echivalență care este localizat la valoarea $[\text{NaAlg}]/[\text{CS}]=0,6$. Creșterea pH-ului după punctul de echivalență se datorează excesului de NaAlg din sistem. (Schema 20). Valoarea obținută pentru raportul $[\text{NaAlg}]/[\text{CS}]$ la punctul de echivalență, confirmă formarea unui complex ne-stoechiometric.

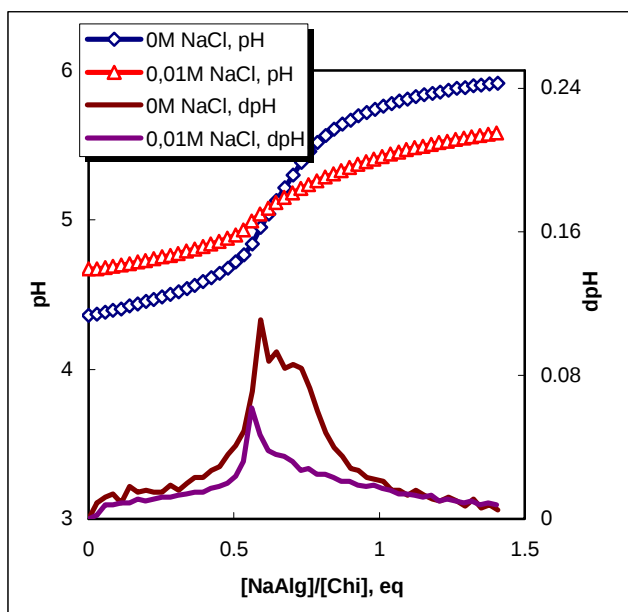


Figura 27. Titrarea potențimetrică a CS cu NaAlg, în prezență și în absență de sare adăugată ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaAlg}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

Titrarea potențimetrică și cea conductometrică sunt în concordanță, indicând o interacție electrostatică a partenerilor în raport ne-stoechiometric $[NaAlg]/[CS]=0,6$. Adaosul de sare cu masă moleculară mică (0,01M) aduce modificări în stoechiometria sistemului și anume duce la o ușoară scădere a conținutului de NaAlg din complexul final $[NaAlg]:[CS] \cong 0,5$.

Curbele de titrare turbidimetrică reprezentate în Figura 28 evidențiază o creștere bruscă a turbidității în jurul valorii 0,6 a raportului dintre parteneri pentru sistemul $[NaAlg]:[CS]$ fără adaos de sare, fiind în bună concordanță cu rezultatele obținute prin metodele electrochimice. Aceasta sugerează că interacția dintre parteneri are loc prin forțe electrostatice. În cazul adaosului de sare se observă o ușoară scădere a conținutului de NaAlg din complex, într-un raport ne-stoechiometric $[NaAlg]:[CS] \cong 0,5$ care de asemenea este în bună concordanță cu rezultatele obținute prin titrare potențimetrică.

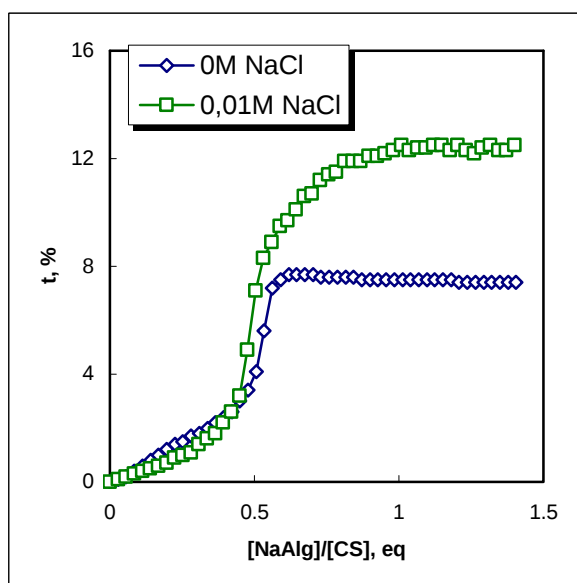


Figura 28. Titrarea turbidimetrică a CS cu NaAlg, în prezență și în absență de sare adăugată ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{NaAlg}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

Argüelles-Monal și colaboratorii [44], au obținut un complex ne-stoechiometric CS-Alg, prin adăugarea soluției de CS peste NaAlg în raportul $[CS]/[Alg]=0,7 \pm 0,02$ și au subliniat faptul

că compoziția complexului CS-Alg este independentă de compoziția chimică a NaAlg utilizat și de masa moleculară a CS.

Complexul CS-Alg preparat prin interacția partenerilor a fost separat prin centrifugare, spălat cu apă bidistilată, uscat prin liofilizare și caracterizat prin spectre FT-IR și analiză termogravimetrică.

Spectroscopia FT-IR

Spectrele înregistrate pentru CS, NaAlg, complex și amestec fizic sunt prezentate în Figura 30.

Spectrul pentru CS prezintă o bandă de slabă intensitate la 2879 cm^{-1} datorată legăturii C-H, o bandă la 1655 cm^{-1} pentru alungirea legăturii carbonil C=O a amidei secundare, o bandă la 1599 cm^{-1} (vibrația legăturii N-H în aminele primare neacetilate), benzi la 1423 și 1381 cm^{-1} (deformări simetrice $-\text{CH}_3$), 1321 cm^{-1} (alungirea grupării amidice N-H și benzi la 1155 , 1078 , 1032 cm^{-1} (puntea de oxigen din C-O-C din ciclul polizaharidic) [30, 31].

Benzile de la 1624 cm^{-1} și 1425 cm^{-1} prezente în spectru FT-IR al NaAlg sunt atribuite vibrațiilor de întindere asimetrice și simetrice ale anionilor carboxil. În plus, benzile de la 1300 cm^{-1} (întinderea legăturii C-O), 1101 cm^{-1} (întinderea legăturii C-C), 1028 cm^{-1} (întinderea legăturii C-O), 947 cm^{-1} (întinderea legăturii C-O) sunt atribuite scheletului polizaharidic, iar benzile de la 3421 cm^{-1} sunt atribuite grupărilor OH [31].

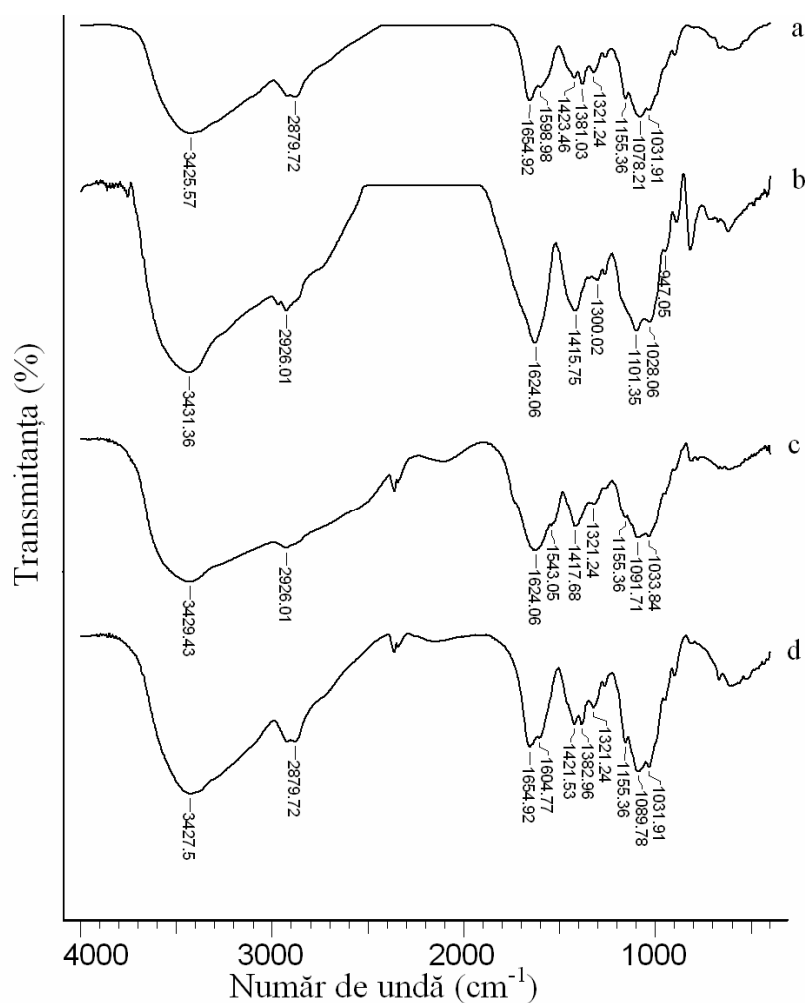


Figura 30. Spectrul FTIR pentru CS (a), NaAlg (b), complex (c) și amestec fizic (c)

În complexul CS-Alg se regăsesc principalele vibrații caracteristice celor doi parteneri polimeri, în plus banda de la 1598 din CS este deplasată la 1543 cm^{-1} datorită interacției electrostatice dintre grupele cationice din CS și cele anionice din NaAlg ($\text{R-COO}^- \cdots \text{NH}_3^+ \text{-R}$).

În spectrul FTIR al amestecului fizic se regăsesc benzile principale caracteristice polimerilor parteneri, fără să apară deplasări de benzi.

Caracterizarea termogravimetrică

Termogramele înregistrate în atmosferă inertă la viteza de încălzire de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ în intervalul de temperatură 25-900°C pentru CS, NaAlg, complex și amestec fizic sunt prezentate în Figura 31-32.

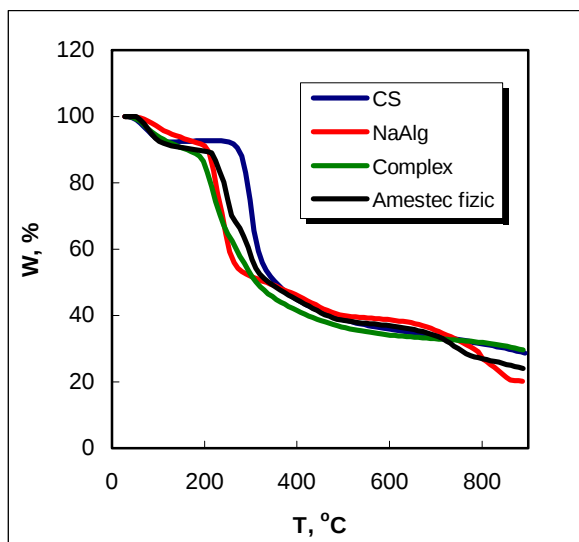


Figura 31. Curbele TG ale CS, NaAlg, complex și amestec fizic

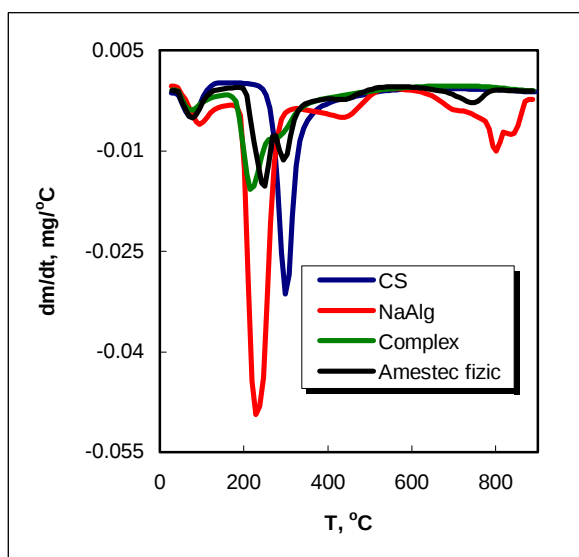


Figura 32. Curbele DTG ale CS, NaAlg, complex și amestec fizic

Pe baza curbelor termogravimetrice, utilizându-se softul STAR, aferent celei de analiză termică Mettler Toledo care permite și prelucrarea matematică a curbelor de pierdere în greutate, s-au obținut principalele caracteristici termogravimetrice, care sunt prezentate în Tabelul 10.

Se constată, că temperatura la care începe pierderea în greutate a compușilor studiați se situează la valori sub 100°C , când se îndepărtează urmele de solvenți/apă, folosiți la prepararea

probelor. Descompunerea termică a sistemelor polimere studiate, se realizează în două până la patru etape de degradare, cu pierderi de masă diferite.

În cazul CS cea mai importantă pierdere de masă s-a înregistrat în cea de a doua etapă de degradare, la temperaturi cuprinse între 276 și 466°C. Cantitatea de reziduu rămasă la temperatura de 900°C se situează în jurul valorii de 28%. Dacă se compară caracteristicile termice obținute în atmosferă inertă cu cele prezentate anterior pentru înregistrările obținute în aer se constată o valoare mai mare pentru temperatura la care începe descompunerea termică în azot decât în aer și absența etapei de termooxidare obținută în aer la temperaturi mai mari de 420°C.

Descompunerea termică a NaAlg are loc în patru etape, cea mai importantă pierdere de masă având loc în etapa a doua (aproximativ 36%) la temperaturi cuprinse între 209-266°C. Temperatura la care viteza de degradare este maximă în această etapă este în jurul valorii de 250°C.

Tabel 10. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea CS, NaAlg, complex și amestec fizic

Sample	Degradation stage	T _i (°C)	T _{max} (°C)	T _f (°C)	W%	Reziduu
CS	I	48	71	105	7,54	28,35
	II	276	300	466	64,11	
NaAlg	I	50	77	106	12,99	22,34
	II	209	250	266	36,44	
	III	384	448	497	11,85	
	IV	687	719	723	16,38	
Complex	I	56	72	135	9,32	29,33
	II	199	217	242	25,90	
	III	242	283	575	35,45	
Amestec fizic	I	52	77	112	10,37	23,36
	II	215	248	258	23,47	
	III	284	297	314	14,92	
	IV	399	443	477	14,82	
	V	695	749	774	13,06	

Curbele DTG și datele prezentate în tabelul 10 evidențiază o comportare diferită pentru complex comparativ cu partenerii individuali, degradarea termică având loc în trei etape cu cea mai importantă pierdere de masă în intervalul de temperatură 242-575°C.

În cazul analizei descompunerii termice a amestecului fizic, după îndepărtarea umidității din probă, se regăsesc etapele de degradare ale celor doi parteneri. Primele două etape sunt corespunzătoare etapei de degradare a NaAlg, etapa III este corespunzătoare degradării CS în intervalul de temperatură 280-314°C, iar ultimele două etape de degradare corespund degradării NaAlg în intervalul de temperatura 380-500°C respectiv 690-720°C.

Dacă neglijăm pierderea de apă și considerăm drept criteriu al stabilității termice T_i sau T_{max}, stabilitatea termică scade conform seriei:

$$\text{CS} > \text{NaAlg} > \text{Complex}$$

Datele cinetice: ordinul de reacție (n), energia de activare (Ea) și factorul preexponențial (A) pentru toate etapele de degradare, determinate prin metoda Freeman-Caroll, sunt prezentate în tabelul 11.

Tabel 11. Date cinetice determinate prin metoda Freeman-Caroll pentru CS, NaAlg, complex și amestec fizic

<i>Metoda Freeman-Caroll</i>				
Proba	Degradation stage	n	Ea (kJ/mol)	ln A
CS	I	$1,28 \pm 0,027$	$57,72 \pm 1,34$	$15,17 \pm 0,48$
	II	$1,11 \pm 0,004$	$240,15 \pm 0,57$	$46,14 \pm 0,12$
NaAlg	I	$1,42 \pm 0,017$	$63,12 \pm 0,69$	$16,93 \pm 0,25$
	II	$2,22 \pm 0,017$	$298,16 \pm 2,73$	$64,73 \pm 0,64$
	III	-	-	-
	IV	$1,03 \pm 0,045$	$187,17 \pm 8,83$	$16,86 \pm 1,09$
Complex	I	-	-	-
	II	$1,45 \pm 0,017$	$108,62 \pm 1,38$	$21,72 \pm 0,35$
	III	$1 \pm 0,021$	$47,12 \pm 1,66$	$4,63 \pm 0,37$
Amestec fizic	I	$1,17 \pm 0,017$	$57,33 \pm 0,7$	$14,90 \pm 0,25$
	II	$0,72 \pm 0,047$	$121,06 \pm 5,08$	$23,09 \pm 1,21$
	III	$2,61 \pm 0,025$	$298,85 \pm 3,40$	$59,14 \pm 0,73$
	IV	$0,98 \pm 0,052$	$75,52 \pm 5,23$	$7,16 \pm 0,92$
	V	$0,76 \pm 0,045$	$214,36 \pm 8,88$	$19,83 \pm 1,09$

Din datele cinetice se observă că ordinul de reacție variază între 0,7-2,6 iar pentru energia de activare valori mai mari de 200 kJ/mol s-au obținut în cea de a doua etapă pentru CS respectiv NaAlg. Valorile Ea obținute pentru complex sunt diferite de cele ale partenerilor, confirmând formarea acestuia. Valorile obținute pentru amestecul fizic confirmă regăsirea etapelor de degradare ale partenerilor.

IV.3. Sistemul chitosan-dextran

Determinarea gradului de substituție

DS a fost procurată de la Sigma-Aldrich, Suedia, cu o masă moleculară de 100000 g/mol și a fost utilizat fără o purificare prealabilă. Pentru determinarea gradului de substituție a dextranului, 0,2 g de dextran sulfat (sub formă de sare de sodiu) (DS) au fost dizolvate în 100 mL apă bidistilată după care au fost trecute pe o rășină schimbătoare de ioni IR-120 (Amberlite). Soluția de DS astfel adusă în forma acidă (Dx) a fost titrată cu o soluție de NaOH 0,1N, până la punctul de echivalență, utilizându-se atât metoda potențimetrică (Figura 33) cât și cea conductometrică (Figura 34). În mod similar a fost preparată o probă oarbă de DS, care a fost titrată în aceleași condiții prin metoda potențimetrică și cea conductometrică.

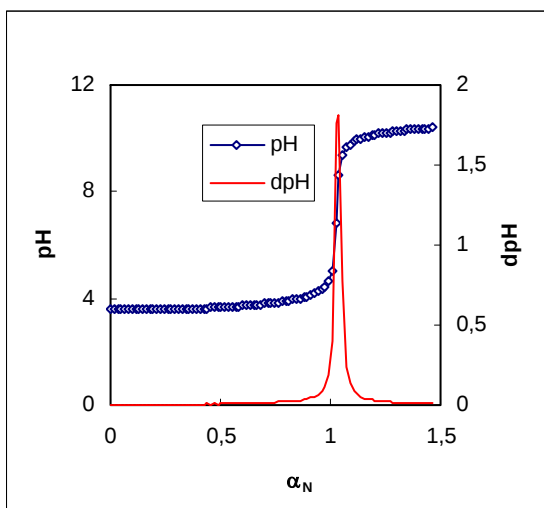


Figura 33. Titrarea potențimetrică a Dx

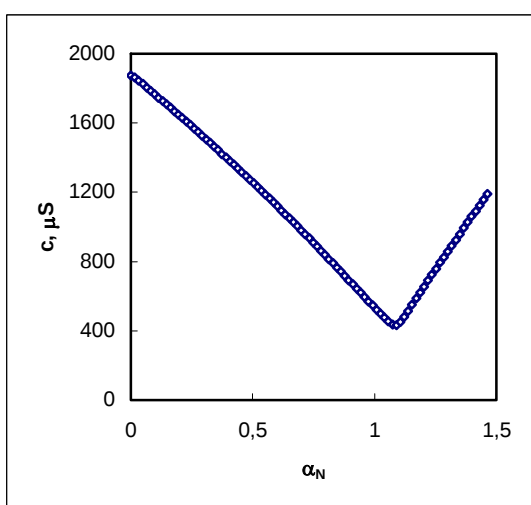


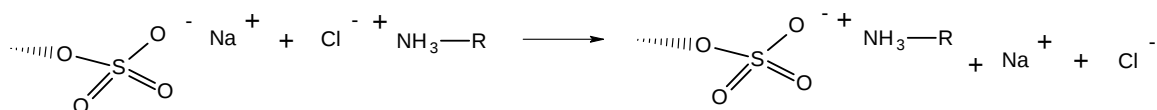
Figura 34. Titrarea conductometrică a Dx

Între cele două metode s-a observat o concordanță foarte bună. Punctele de echivalență determinate din curbele potențimetrice și cele conductometrice corespunzând celor calculate teoretic. Valorile pH-ului și ale conductivității au fost reprezentate ca o funcție a gradului de neutralizare (α_N), calculat din volumele adăugate și concentrații.

Conținutul de sulf determinat prin cele două metode de titrare a fost de 20%, ceea ce corespunde unui număr de 2,8 grupări OSO_3^- pe unitatea structurală de DS.

IV.3.2. Obținerea complexului CS-DS

Interacția între parteneri macromoleculari purtând sarcini de semn opus este considerată în general de natură electrostatică. În cazul studiat se admite deci că interacția dintre chitosanul sub formă de clorhidrat și sarea de sodiu a dextranului sulfat, poate avea loc conform schemei 22.



Schema 22. Interacția DS cu CS

Pentru studiul sistemului CS-DS au fost utilizate soluții diluate ale partenerilor, iar concentrațiile utilizate au fost: $C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L, $C_{DS}=5 \times 10^{-3}$ eq/L. Soluția de CS a fost titrată cu DS și pentru a diminua efectele diluării sistemului, concentrația DS a fost cu un ordin de mărime mai mare decât cea a CS.

CS a fost dizolvat prin adăugarea unei cantități stoechiometrice de HCl 0,1N, pentru a prepara clorhidratul de CS.

Interacția dintre cei doi parteneri fost urmărită și prin titrare potențiometrică și titrare conductometrică, iar comportarea globală a sistemului a fost urmărită prin titrare turbidimetrică. În cele ce urmează sunt prezentate rezultate pentru concentrațiile la care complexul separă din soluție și poate fi caracterizat prin tehnicile de titrare menționate. La concentrații cu un ordin de mărime mai mari decât cele utilizate în studiu, interacția dintre parteneri nu a mai putut fi urmărită prin tehnicile de titrare. În toate cazurile, valoarea mărimii măsurate a fost reprezentată în funcție de raportul molar dintre parteneri, calculat din volumele și concentrațiile de lucru.

În Figura 36 este prezentată titrarea potențiometrică dintre cei doi parteneri, în prezența și în absența de sare cu masă moleculară mică. Din curba potențiometrică se observă că interacția dintre parteneri are loc într-un raport stoechiometric de 1:1 așa cum este prezentat și în schema 22. Adăosul de sare cu masă moleculară mică, nu influențează stoechiometria complexului.

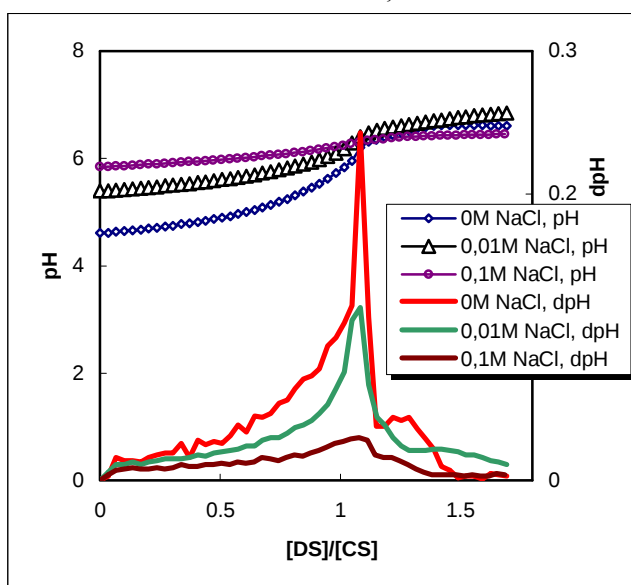


Figura 36. Titrarea potențiometrică a CS cu DS ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{DS}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

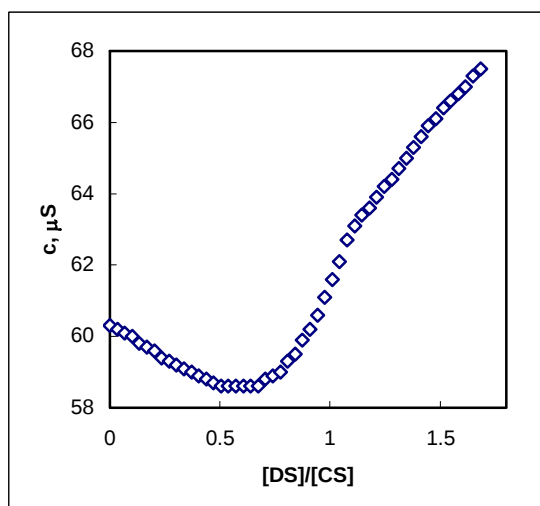


Figura 37. Titrarea conductometrică a CS cu DS ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{DS}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

În cazul titrării conductometrice (Figura 37) se observă două puncte de inflexiune: primul, și cel mai evident, la un raport dintre parteneri de $\sim 0,6$ iar al doilea punct de inflexiune, mai puțin vizibil, se observă la un raport dintre parteneri de 1:1.

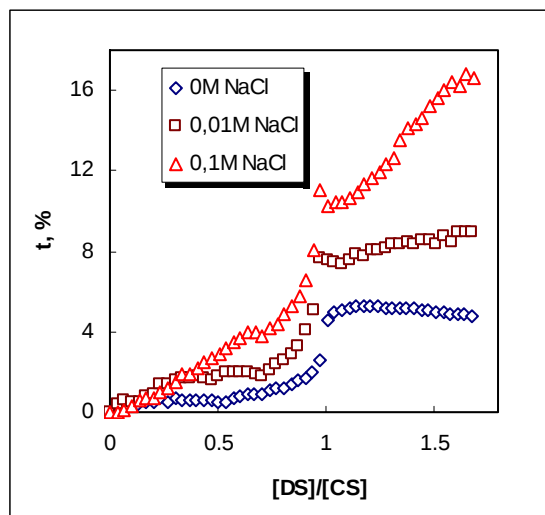


Figura 38. Titrarea turbidimetrică a CS cu DS ($C_{CS}=5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{DS}=5 \times 10^{-3}$ eq/L)

Curbele de titrare turbidimetrică prezentate în Figura 38, evidențiază o creștere bruscă a turbidității în jurul valorii 1 a raportului dintre parteneri $[DS]/[CS]$ fiind în concordanță cu titrarea potențiometrică, aceasta sugerând că interacția dintre parteneri are loc prin forțe electrostatice. Adăosul de electrolit cu masă moleculară mică duce la o ușoară creștere a turbidității sistemului după punctul de echivalență, odată cu creșterea concentrației electrolitului, datorită faptului că ionii electrolitului influențează stabilitatea complexului format.

Complexul CS-DS preparat prin interacția partenerilor a fost separat prin centriugare, spălat cu apă bidistilată, uscat prin liofilizare și caracterizat prin spectre FT-IR și analiză termogravimetrică.

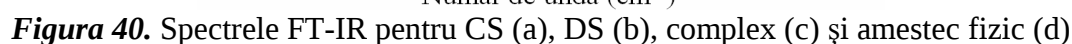
Spectroscopia FT-IR

Spectrele CS, DS, complex și amestec fizic, sunt prezentate în Figura 40.

Spectrul pentru CS prezintă o bandă de slabă intensitate la 2879 cm^{-1} datorată legăturii C-H, o bandă la 1655 cm^{-1} pentru alungirea legăturii carbonil C=O a amidei secundare, o bandă la 1599 cm^{-1} (vibrația legăturii N-H în aminele primare neacetilate), benzi la 1423 și 1381 cm^{-1} (deformări simetrice $-\text{CH}_3$), 1321 cm^{-1} (alungirea grupării amidice N-H [30, 31] și benzi la $1155, 1078, 1032\text{ cm}^{-1}$ (puntea de oxigen din C-O-C din ciclul polizaharidic) [32].

În spectrul FT-IR al DS se observă două benzi de absorbție caracteristice la 1024 și 1260 cm^{-1} ce descriu vibrațiile simetrice și asimetrice ale grupării SOO^- și o bandă la 817 cm^{-1} ce indică o vibrație simetrică pentru legătura C-O-S asociată grupării C-O-SO₃ [32, 45]. Se mai observă benzile caracteristice vibrațiilor de valență la $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ pentru grupările OH și la 2978 cm^{-1} pentru grupările CH și CH₂, iar la $1024\text{-}980\text{ cm}^{-1}$ se observă benzile caracteristice pentru legătura C-O-C din inelul piranozic sau din legătura $\alpha\text{-(1-6)}$.

Benzile de la 1598 cm^{-1} (pentru CS) și 1260 cm^{-1} (pentru DS) pot fi utilizate pentru a monitoriza formarea complexului având în vedere că sunt exclusive pentru cei doi polimeri. În spectrul FT-IR al complexului, benzile de la 1529 și 1260 cm^{-1} , care sunt în concordanță cu mecanismul propus de interacția electrostatică dintre cei doi polielectroliti, conform schemei 22, indică clar interacția dintre grupele ionogene [32].



Caracterizarea termogravimetrică

Figure 1 is a line graph showing the thermogravimetric analysis (TGA) curves for four samples: CS (blue), DS (red), Complex (green), and Amestec fizik (black). The y-axis represents weight loss (W, %) from 0 to 120, and the x-axis represents temperature (T, °C) from 0 to 900. All samples start at 100% weight. CS and DS show a sharp weight loss starting around 250°C, reaching approximately 20% residue at 900°C. The Complex and Amestec fizik samples exhibit higher thermal stability, with weight loss beginning around 200°C and reaching approximately 30% residue at 900°C.

T, °C	CS, %	DS, %	Complex, %	Amestec fizik, %
0	100	100	100	100
200	95	95	90	95
300	90	90	60	85
400	50	50	40	50
600	35	35	30	45
800	30	20	25	35
900	20	20	30	30

Figura 41. Curbele TG ale CS, DS, complex și amestec fizic

Analiza termogravimetrică arată că temperatura la care începe pierderea de masă a compușilor studiați se situează la valori sub 100°C, când se îndepărtează urmele de solvenți/apă din prepararea probelor.

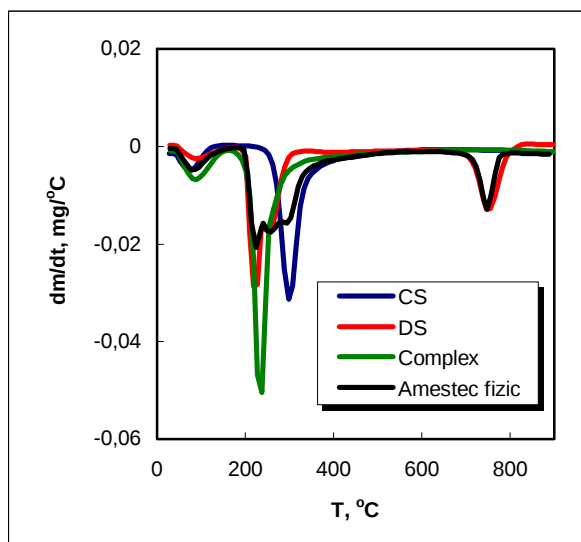


Figura 42. Curbele DTG ale CS, DS, complex și amestec fizic

Tabel 12. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea CS, DS, complex și amestec fizic

Proba	Etapă de degradare	T _i (°C)	T _{max} (°C)	T _f (°C)	W%	Reziduu
CS	I	48	71	105	7,54	28,35
	II	276	300	466	64,11	
DS	I	68	88	127	5,09	19,92
	II	218	223	220	18,46	
	III	220	256	276	30,46	
	IV	727	751	781	26,07	
Complex	I	59	85	128	10,37	25,97
	II	220	233	340	63,66	
Amestec fizic	I	62	81	120	6,37	26,39
	II	216	226	226	8,75	
	III	226	256	265	17,84	
	IV	265	295	322	23,26	
	V	731	748	762	17,39	

Descompunerea termică a DS are loc în patru etape, cea mai importantă pierdere de masă având loc în etapa trei (aproximativ 31%) la temperaturi cuprinse între 220-270°C. Temperatura la care viteza de degradare este maximă în această etapă este în jurul valorii de 256°C. La sfârșitul etapei a III-a de descompunere termică a DS se formează un intermediar stabil a cărei degradare continuă la temperaturi mult mai mari, de peste 700°C.

Curbele DTG prezentate în Figura 42 dar și datele termogravimetrice prezentate în Tabelul 12 evidențiază o comportare diferită pentru complex comparativ cu partenerii individuali, degradarea termică având loc în două etape. În cea de-a doua etapă are loc pierderea de masă cea mai importantă (aproximativ 64%), în domeniul de temperatură 220°C-340°C.

În cazul analizei descompunerii termice a amestecului fizic, după îndepărtarea umidității din probă, se regăsesc etapele de degradare ale celor doi parteneri. $T_{\max}$, pentru amestecul fizic, în primele trei etape este corespunzător primelor trei etape de degradare a DS, iar în a patra etapă este corespunzător etapei a doua de descompunere termică a CS.

Considerând drept criteriu al stabilității termice, temperatura la care degradarea termică începe, stabilitatea termică scade conform seriei:



Datele cinetice pentru toate etapele de degradare, determinate prin metoda Freeman-Carroll, sunt prezentate în tabelul 13 și confirmă de asemenea formarea complexului CS-DS.

Tabel 13. Date cinetice determinate prin metoda Freeman-Carroll pentru CS, DS, complex și amestec fizic

<i>Metoda Freeman-Carroll</i>				
Proba	Etapă de degradare	n	Ea (kJ/mol)	ln A
CS	I	$1,28 \pm 0,027$	$57,72 \pm 1,34$	$15,17 \pm 0,48$
	II	$1,11 \pm 0,004$	$240,15 \pm 0,57$	$46,14 \pm 0,12$
DS	I	$1,31 \pm 0,054$	$43,74 \pm 1,86$	$9,27 \pm 0,65$
	II	-	-	-
	III	$0,32 \pm 0,028$	$37,64 \pm 2,51$	$3,15 \pm 0,60$
	IV	$2,15 \pm 0,023$	$817,57 \pm 7,52$	$91,89 \pm 0,90$
Complex	I	$1,61 \pm 0,023$	$49,86 \pm 0,78$	$11,58 \pm 0,27$
	II	$0,80 \pm 0,080$	$304,81 \pm 12,86$	$68,05 \pm 3,12$
Amestec fizic	I	-	-	-
	II	-	-	-
	III	$0,42 \pm 0,010$	$35,37 \pm 1,06$	$2,62 \pm 0,25$
	IV	$2,92 \pm 0,032$	$290,01 \pm 3,96$	$57 \pm 0,85$
	V	-	-	-

Ordinul de reacție variază între 0,3-3 iar pentru Ea cele mai mari valori s-au obținut în etapa IV pentru DS (~817 kJ/mol). Datorită valorii mari a energiei de activare presupunem că degradarea DS are loc după un mecanism complex cu scindarea unor legături din scheletul polizaharidic. Comportări similare au fost observate și la alte polizaharide, ce au prezentat o discrepantă în comportare comparativ cu majoritatea polizaharidelor studiate [169, 170]. Valorile Ea pentru complex sunt diferite de cele ale partenerilor, confirmând formarea acestuia.

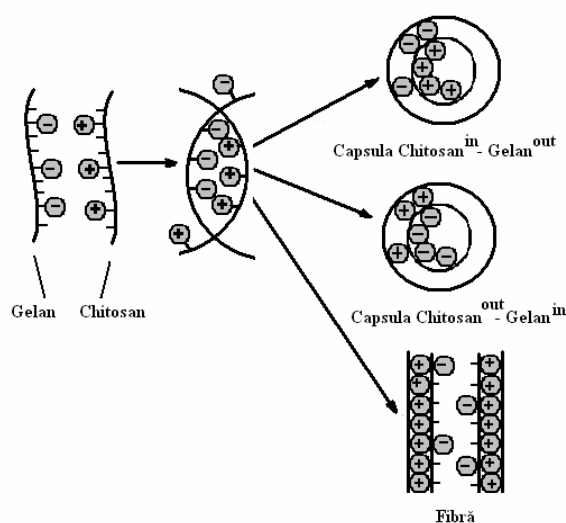
IV.4. Sistemul chitosan-gelan

IV.4.2. Obținerea de capsule CS-Gel

Formarea complexelor polielectrolitici polianion-polication este determinată în principal de un mecanism electrostatic în care neutralizarea sarcinilor și posibilele compensări locale sau legături (cum ar fi legăturile de hidrogen, forțele Coulomb, forțele van der Waals și forțele de transfer) mediate de contraioni, induc atracții între segmente separate ale polielectrolitilor [48]. Cu cât densitatea de sarcină a polimerului este mai scăzută, cu atât este mai mare proporția de polimer din complexul polielectrolitic, deoarece sunt necesare mai multe lanțuri polimerice pentru a interacționa cu celălalt polimer, conducând la un complex polielectrolitic voluminos

[49]. Deoarece CS are o structură rigidă stereo-regulată, formarea complexului polielectrolitic poate induce o modificare conformațională a polielectrolitului partener, dacă cel din urmă are o structură flexibilă [50]. Complecși polielectrolitici cu diferite caracteristici pot fi obținuți prin modificarea diferitelor caracteristici ale polimerilor componenți, cum ar fi: masa moleculară, flexibilitatea, structura grupelor funcționale, densitatea de sarcină, echilibrul hidrofilitate-hidrofobicitate, precum și condițiile de reacție: pH-ul, tăria ionică, concentrația, raportul de amestecare și temperatura [48].

Studiul interacției dintre o polizaharidă anionică și una cationică a condus la structuri caracteristice la interfață în soluție apoasă. H Yamamoto și colaboratorii [51]. au raportat patru conformații structurale diferite ale suprafeței, cum ar fi capsule și fibre obținute prin complexare poliionică dintre CS și Gel (Schema 24) [52, 53].



Schema 24. Reprezentarea schematică a interacției dintre CS și Gel

Prepararea capsulelor

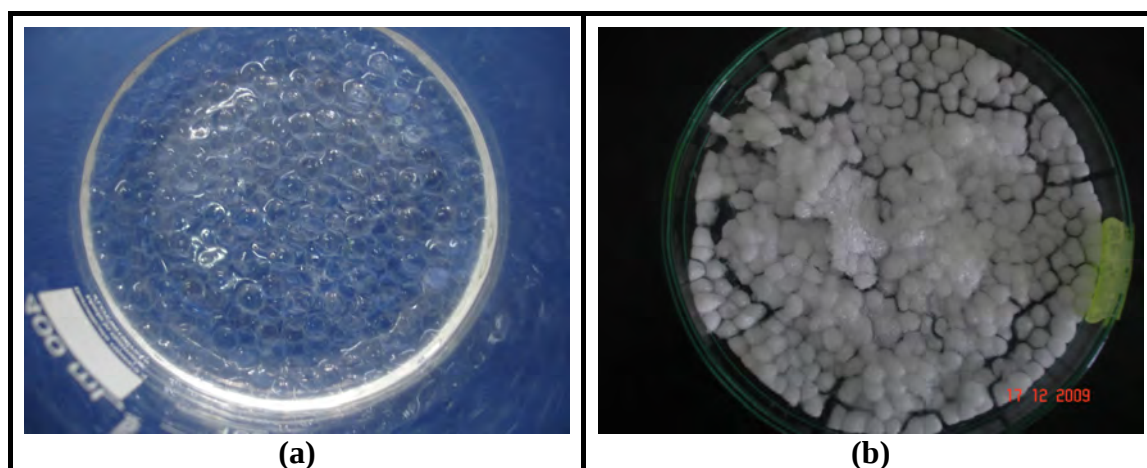


Figura 43. Capsule CS-Gel înainte (a) și după uscare (b)

Pentru studiul de față am ales sistemul CS-Gel, când soluția de Gel a fost adăugată peste soluția de CS, deoarece capsulele obținute astfel s-au prezentat suficient de stabile la solicitări mecanice și agitare ușoară, comparativ cu sistemul CS-Gel (în care soluția de CS este adăugată peste soluția de Gel), când capsulele obținute au fost destul de fragile chiar și la 3 ore după maturare. Situații asemănătoare au fost raportate în literatură pentru sistemul CS-Alg, când

capsulele obținute au prezentat o stabilitate mai bună la adăugarea Alg peste CS și nu invers [43].

Capsulele CS-Gel preparate prin interacția partenerilor au fost separat prin filtrare, spălate cu apă bidistilată, uscate prin liofilizare (Figura 43.b) și caracterizat morfologic și prin spectroscopie FT-IR și analiză termogravimetrică.

Microscopie electronică de baleiaj (SEM)

Pentru identificarea caracteristicilor morfologice s-a optat numai pentru sistemul CS-Gel în raport 0,5 : 1 % w/v.

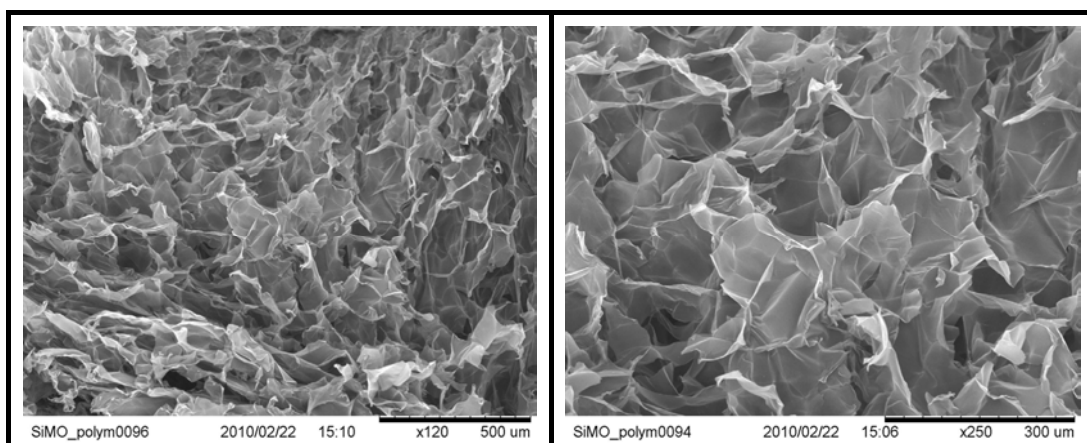


Figura 44. Imagini SEM pentru capsulele CS-Gel la raport 0,5:1

Caracteristicile morfologice ale capsulelor de hidrogel CS-Gel, sunt prezentate în Figura 44.a, b. Structura de ansamblu a capsulelor de gel CS-Gel prezintă un aspect poros cu falduri și se observă atât la magnitudine de 500μm cât și 300μm că suprafața exterioară este neuniformă, având o structură cu aspect friabil, probabil datorită prezenței Gel în sistem. Structura poroasă a determinat capacitatea de umflare a capsulelor CS-Gel în mediu apos, permițând astfel încorporarea ulterioară a unei cantități mari de medicament.

Spectroscopia FT-IR

Spectrele CS, Gel, CIM și amestec fizic, sunt prezentate în Figura 45.

În spectrul FTIR al Gel se observă benzile caracteristice vibrațiilor de valență la 3414 cm⁻¹ pentru grupările -OH și la 2924,08 cm⁻¹ pentru grupările -CH și -CH₂. Se observă de asemenea benzi la 1616,34 cm⁻¹ și la 1402,25 cm⁻¹ caracteristice vibrațiilor asimetrice și simetrice ale grupării -COO⁻, la 1029,99 cm⁻¹ benzile caracteristice pentru legătura C-O-C din inelul piranozic sau din legătura β-(1-4) [54].

În spectrul FTIR al complexului CS-Gel se regăsesc principalele vibrații caracteristice celor doi parteneri polimeri, în plus apare o nouă bandă de vibrație la 1543 cm⁻¹ datorită interacției electrostatice dintre grupele cationice din CS și cele anionice din Gel (R-COO⁻.....NH₃⁺-R).

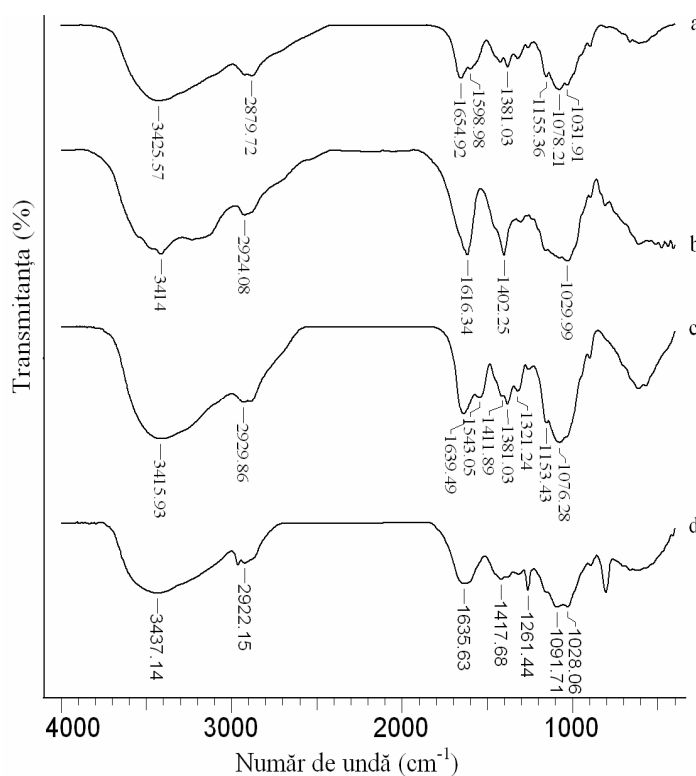


Figura 45. Spectrele FT-IR pentru CS (a), Gel (b), complex (c) și Amestec fizic (d)

Caracterizarea termogravimetrică

Termogramele înregistrate pentru CS, Gel, complex și amestecul fizic sunt prezentate în Figura 46-47 și principalele caracteristici termogravimetrice sunt prezentate în tabelul 15. Curbele termogravimetrice au fost înregistrate în atmosferă inertă în intervalul de temperatură 25-900°C cu viteza de încălzire de 10°C/min. Parametrii operaționali au fost păstrați constanți pentru a obține date comparabile. Pentru a ne asigura că am obținut date reproductibile au fost făcute mai multe înregistrări pentru aceeași probă. Analiza rezultatelor obținute relevă un proces complex de descompunere termică ce se realizează în două până la patru etape, în funcție de structura chimică, respectiv compoziția chimică a probelor analizate.

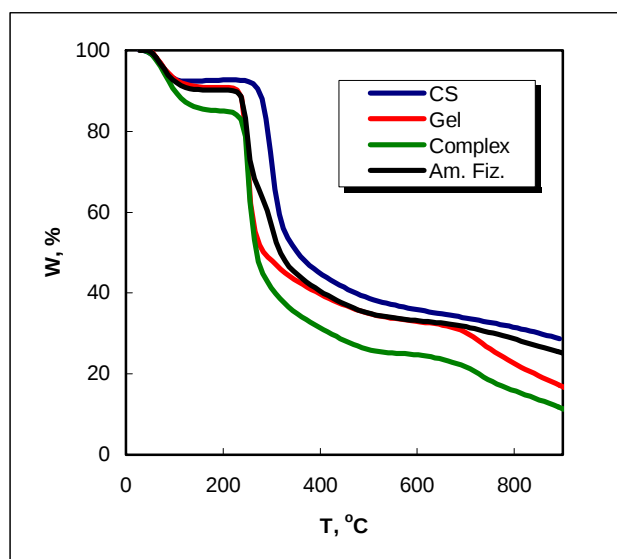


Figura 46. Curbele TG ale CS, Gel, complex și amestec fizic

Din termograme se constată pierderi de masă la temperaturi sub 100°C, când se îndepărtează urmele de solvenți/apă, folosiți la prepararea probelor.

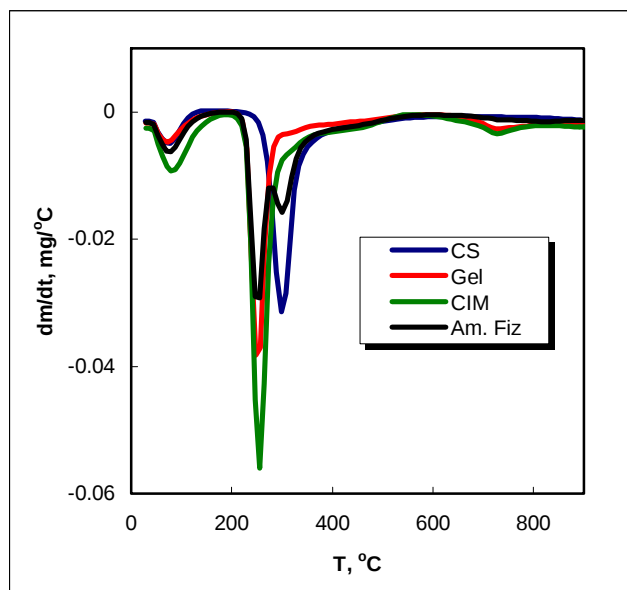


Figura 47. Curbele DTG ale CS, Gel, complex și amestec fizic

Degradarea tuturor probelor analizate nu este completă în cazul fiecăreia la temperatura de 900°C rămâne o cantitate de reziduu cuprinsă între 10 și 30%

Tabel 15. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea CS, Gel, complex și amestec fizic

Proba	Etapă de degradare	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	W%	Reziduu
CS	I	48	71	105	7,54	28,35
	II	276	300	466	64,11	
Gel	I	54	71	122	9,63	17,17
	II	241	252	273	55,81	
	III	679	733	900	17,39	
Complex	I	51	88	124	14,79	10,24
	II	246	256	343	60,21	
	III	680	727	900	14,76	
Amestec Fizic	I	49	76	116	10,04	24,2
	II	242	251	262	28,13	
	III	289	302	349	28,39	
	IV	698	757	900	9,24	

Descompunerea termică a Gel se realizează în trei etape, cea mai însemnată pierdere de masă se constată în etapa a doua la temperaturi cuprinse între 240-270°C. Temperatura la care viteza de degradare este maximă în această etapă se situează în jurul valorii de 252°C.

Curbele DTG (Figura 46) evidențiază o comportare diferită pentru complex comparativ cu partenerii individuali și amestecul lor fizic. Interacția dintre CS și Gel este confirmată de succesiunea etapelor de descompunere termică, diferite de cele ale partenerilor și a amestecului

fizic. Caracteristicile termice din etapa a doua sunt apropiate ca valoare de cele ale Gel, dar T_f este diferit de a celor doi parteneri. Acest lucru poate fi pus pe seama modalității de realizare a complexului, astfel capsulele CS-Gel au miezul constituit din Gel iar complexarea dintre cei doi parteneri se face la suprafață, formând membrana capsulei.

În cazul analizei descompunerii termice a amestecului fizic, după îndepărtarea umidității din probă, se regăsesc etapele de degradare ale celor doi parteneri. T_{max} , pentru amestecul fizic, în a doua etapă este corespunzător etapei principale de degradare a Gel, iar în a treia etapă este corespunzător descompunerii CS.

Considerând drept criteriu al stabilității termice temperatura la care degradarea termică începe și temperatura la care viteza de degradare este maximă, putem spune că stabilitatea termică scade conform seriei:

CS >Complex> Gel

Capitolul V

Potențiale aplicații ale complecșilor polielectrolitici în eliberarea controlată de medicament

V.2.1. Sistemul DS-CFX

Cinetica eliberării *in vitro* a CFX din particulele DS-CFX

Curbele de eliberare *in vitro* a CFX sunt prezentate în Figura 49. Comportamentul de eliberare *in vitro* a CFX din nanoparticulele DS-CFX în mediu acid (pH=1,5) a indicat faptul că după 48 ore de eluție cantitatea de medicament eliberată reprezintă aproximativ 70% din totalul de CFX încorporat, în timp ce în mediu slab alcalin (pH=7,4) cantitatea de CFX eliberată după 48 ore de eluție reprezintă aproximativ 87,6% din cantitatea totală de medicament încorporată.

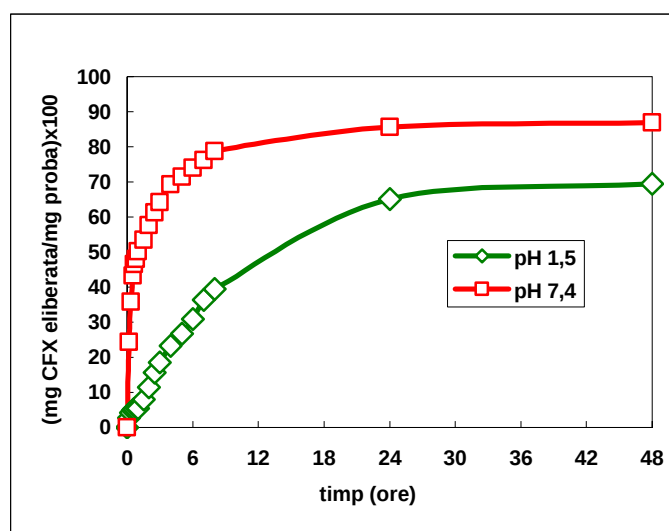


Figura 49. Eliberarea *in vitro* a CFX din complexul DS-CFX în mediu acid și în mediu slab alcalin

Cantitatea mai mică de CFX eliberată în mediu acid indică faptul că probabil în acest mediu legăturile dintre DS și CFX sunt puternice, nepermițând astfel eliberarea completă a medicamentului nici după 48 ore de eluție.

Ecuatia propusă de Ritger și Peppas poate fi aplicată pentru ambele valori de pH ale mediilor în care au fost efectuate studiile de eliberare *in vitro* a CFX (figura 50 și 51).

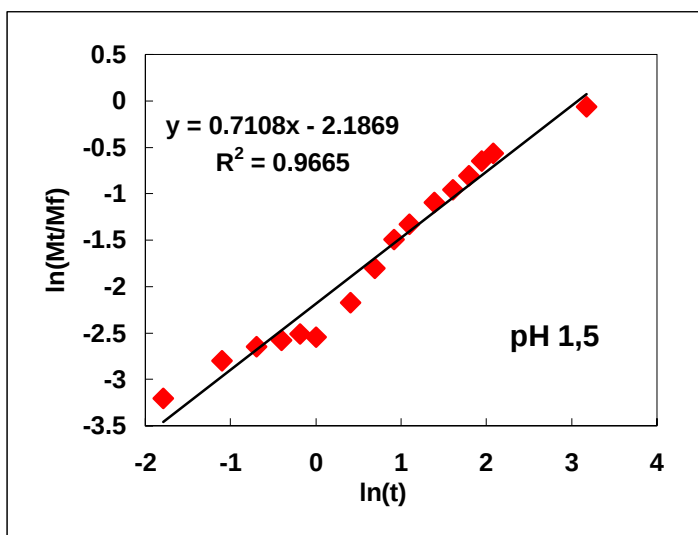


Figura 50. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru complexul DS-CFX la pH=1,5

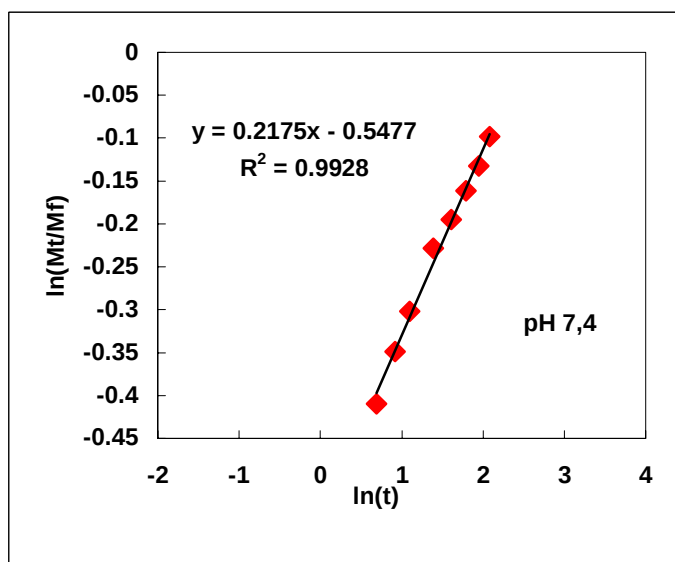


Figura 51. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru complexul DS-CFX la pH=7,4

Din reprezentările grafice au fost determinați parametrii difuzionali k , n cu coeficienții de corelație R^2 , valorile acestora fiind prezentate în tabelul 17.

Tabel 17. Valorile parametrilor n și k obținute în urma aplicării modelului Ritger și Peppas pentru particulele DS-CFX

pH = 1,5			pH = 7,4		
n	$k(ore^{-n})$	R^2	n	$k(ore^{-n})$	R^2
0,710	0,112	966	0,217	0,578	0,993

Valorile obținute pentru parametrii difuzionali au indicat că mecanismul de eliberare a CFX din nanoparticule a fost controlat de difuzie de tip non-Fickian la pH=1,5 în 48 ore de eluție și prin difuzie de tip Fickian la pH=7,4 în 24 ore de eluție.

Analiza termogravimetrică pentru sistemul DS-CFX

Așa cum a fost raportat și de alți autori [55], în cazul CFX nu au putut fi înregistrate termogramele, deoarece descompunerea termică a acestuia are loc cu explozie ($T_i=372^\circ\text{C}$). Descompunerea termică a complexului DS-CFX, probabil datorită interacțiunilor ionice dintre

polimer și medicament, nu mai are loc în mod exploziv. Termogramele înregistrate pentru DS și complexul DS-CFX sunt prezentate în figurile 53 și 54 și principalele caracteristici termogravimetrice sunt prezentate în tabelul 18.

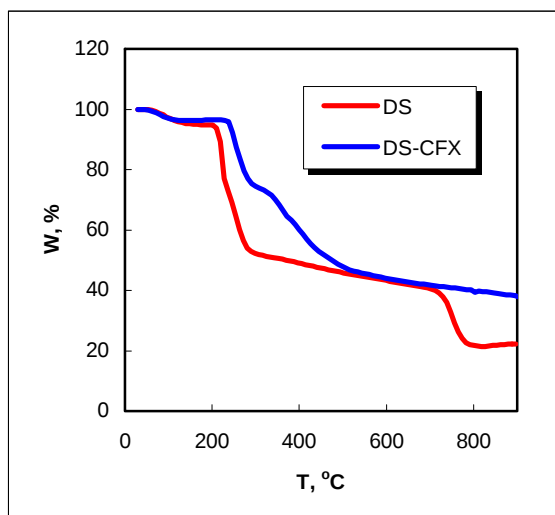


Figura 53. Curbele TG ale DS și DS-CFX

Descompunerea termică a complexului DS-CFX are loc în trei etape, ultima etapă fiind formată dintr-o succesiune de două procese cu E_a apropiate. Pierderea de masă cea mai importantă a fost înregistrată în etapa III (~36%) la temperaturi mai mari de 330°C. Mecanismul de degradare al complexului diferă de cel al DS, descompunerea termică terminându-se în jurul temperaturii de 530°C. Analiza termogravimetrică confirmă formarea complexului DS-CFX, care prezintă o comportare diferită de precursor. De asemenea se constată o cantitate de reziduu mult mai mare la temperatura de 900°C în cazul complexului decât cea obținută pentru DS.

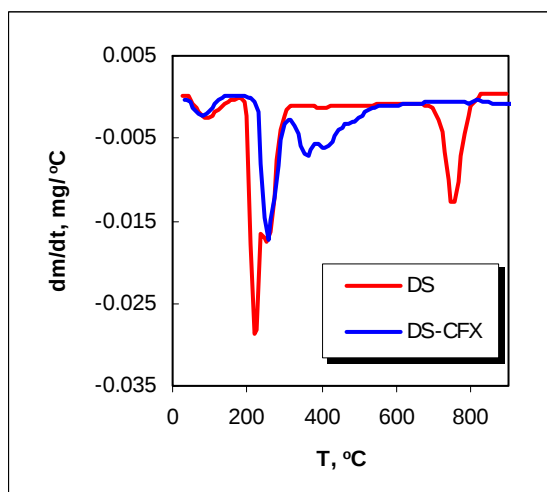


Figura 54. Curbele DTG ale DS și DS-CFX

Tabel 18. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea DS și DS-CFX

Proba	Etapă de degradare	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	W%	Reziduu
DS	I	68	88	127	5,09	19,92
	II	218	223	220	18,46	
	III	220	256	276	30,46	

	IV	727	751	781	26,07	
DS-CFX	I	54	82	105	3,71	37,28
	II	241	252	286	22,49	
	III	337	357	524	36,52	

V.2.2. Sistemul (DS-CFX)-CS

Cinetica eliberării *in vitro* a CFX din sistemele (DS-CFX)-CS-1/1

Pentru studiul comportamentului de eliberare a CFX din nanoparticulele a căror suport este pe bază de DS și CS au fost folosite de asemenea două medii cu valori de pH diferite, medii care simulează condițiile tractului gastric și intestinal.

Curbele de eliberare *in vitro* a CFX din cele două sisteme, (DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX) și (DS-CFX)-CS-1/1-(1% CFX) sunt prezentate în figurile 57 și 58.

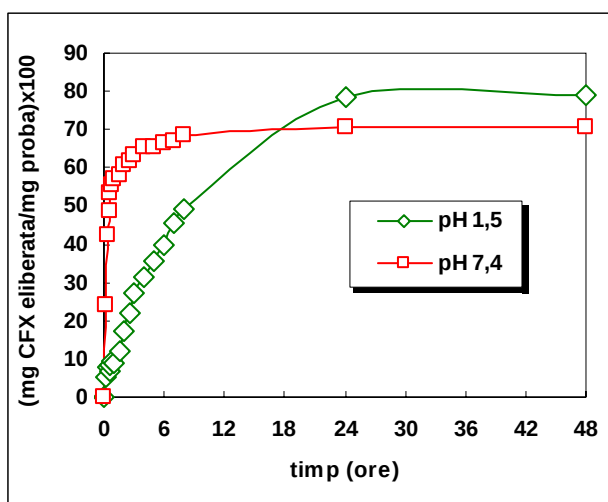


Figura 57. Eliberarea *in vitro* a CFX din sistemul (DS-CFX)-CS-1/1- (0,5% CFX)

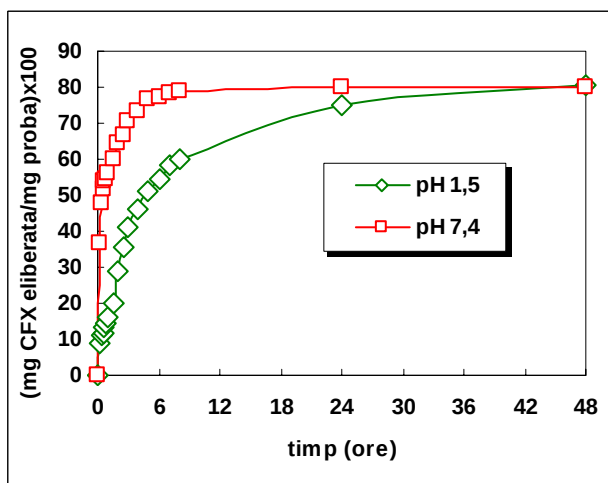


Figura 58. Eliberarea *in vitro* a CFX din sistemul (DS-CFX)-CS-1/1- (1% CFX)

Se poate observa că indiferent de cantitatea de CFX utilizată la obținerea complexelor pe bază de DS și CS, gradul maxim de încorporare cu CFX a prezentat valori similare, situate în jur de $\approx 80\%$.

În cazul sistemului (DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX),

- la pH=1,5 (mediu acid), medicamentul încorporat este eliberat în totalitate în aproximativ 48 ore de eluție;

- la pH=7,4 (în mediu slab alcalin) medicamentul încorporat este eliberat în aproximativ 8 ore de eluție.

În cazul sistemului (DS-CFX)-CS-1/1-(1% CFX)

- la pH=1,5 (mediu acid), întreaga cantitate de CFX încorporată este eliberată în aproximativ 48 ore de eluție
- la pH=7,4 (în mediu slab alcalin), medicamentul este eliberat cu o viteză mai mică, comparativ cu sistemul (DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX), în aproximativ 24 ore de eluție.

Pentru ambele sisteme a fost de asemenea aplicată ecuația propusă de Ritger și Peppas, la ambele valori ale pH-ului mediului de elutie (Figura 59-62).

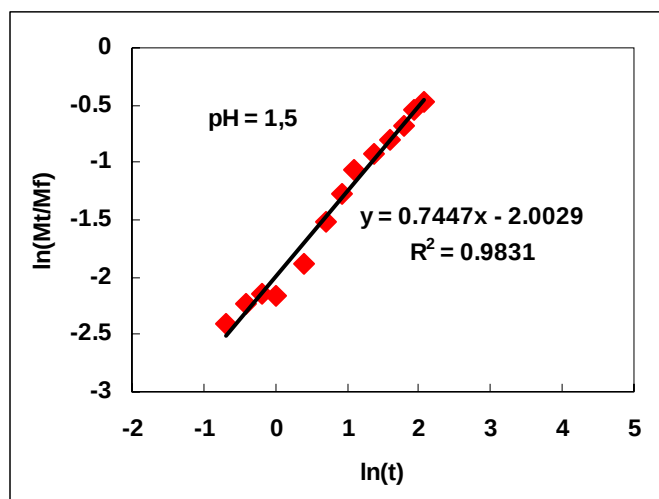


Figura 59. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru (DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX) la pH=1,5

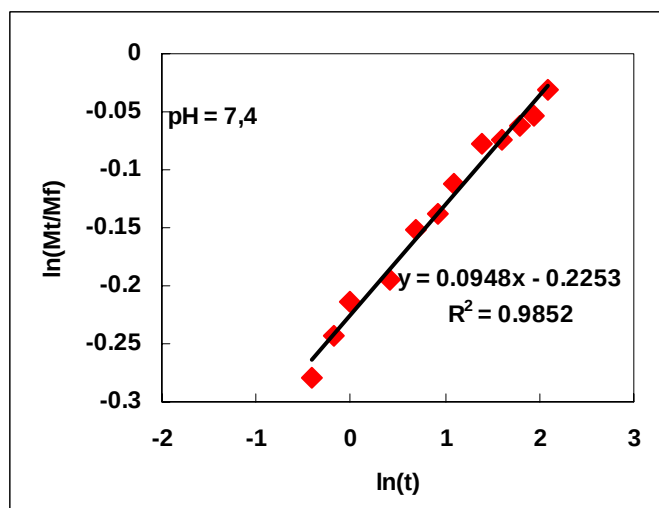


Figura 60. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru (DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX) la pH=7,4

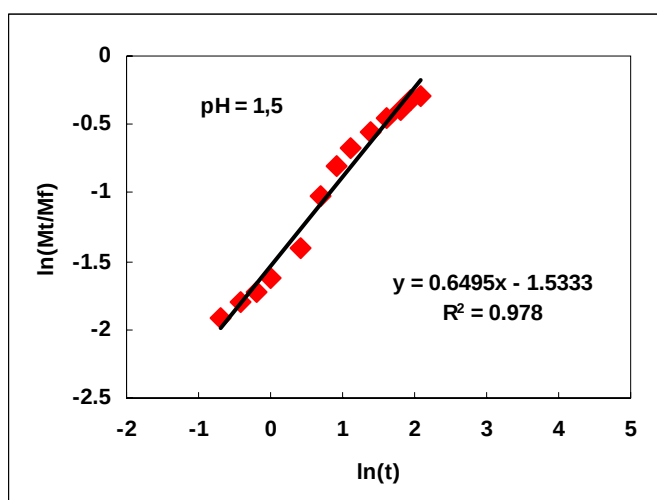


Figura 61. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru (DS-CFX)-CS-1/1-(1% CFX) la $pH=1,5$

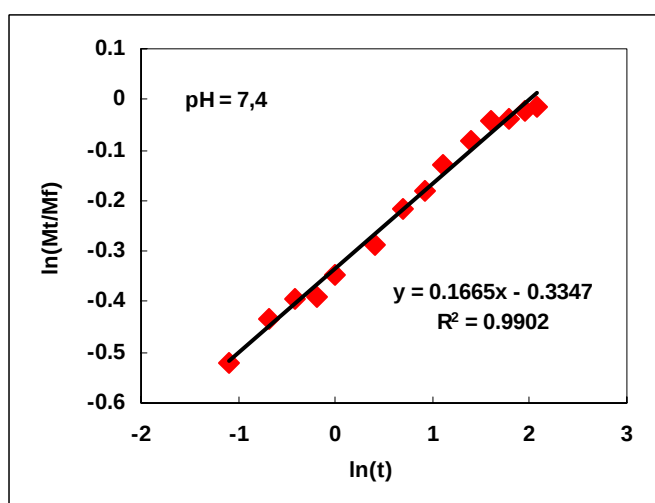


Figura 62. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru (DS-CFX)-CS-1/1-(1% CFX) la $pH=7,4$

Astfel au fost determinați parametrii difuzionali k , n cu coeficienții de corelație R^2 , valorile acestora fiind prezentate în tabelul 21.

Tabel 21. Valorile parametrilor n și k obținute în urma aplicării modelului Ritger și Peppas pentru nanoparticulele (DS-CFX)-CS, la $pH=1,5$ și $pH=7,4$.

Complex	$pH = 1,5$			$pH = 7,4$		
	n	$k(ore^{-n})$	R^2	n	$k(ore^{-n})$	R^2
(DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX)	0,744	0,134	0,983	0,094	0,798	0,985
(DS-CFX)-CS-1/1-(1% CFX)	0,649	0,215	0,978	0,166	0,715	0,990

Valorile obținute pentru parametrii difuzionali au indicat că mecanismul de eliberare a CFX din nanoparticule a fost controlat de difuzie de tip non-Fickian la $pH=1,5$ în 48 ore de eluție pentru complexul (DS-CFX)-CS-1/1-(0,5% CFX). La $pH=7,4$ același sistem a eliberat CFX încorporat printr-un mecanism de tip Fickian în 8 ore de eluție. În cazul complexului (DS-CFX)-CS-1/1-(1% CFX), medicamentul conținut a fost eliberat în ambele medii de eluție printr-un mecanism controlat de difuzie Fickiană, în 48 ore în mediu acid și în 24 ore în mediu slab alcalin.

Astfel se poate observa că aceste două sisteme obținute pe bază de DS și CS sunt indicate pentru eliberarea controlată a CFX în mediu acid.

V.2.3. Sistemul DS-(CS-CFX)

Cinetica eliberării *in vitro* a CFX din nanoparticulele DS-(CS-CFX)

Pentru identificarea comportamentului de eliberare a CFX din nanoparticulele a căror suport este pe bază de DS și CS au fost de asemenea utilizate două medii, cu valori de pH diferite, medii care simulează condițiile tractului gastric și intestinal.

Curbele de eliberare *in vitro* a CFX din complexul DS-(CS-CFX) sunt prezentate în figura 64.

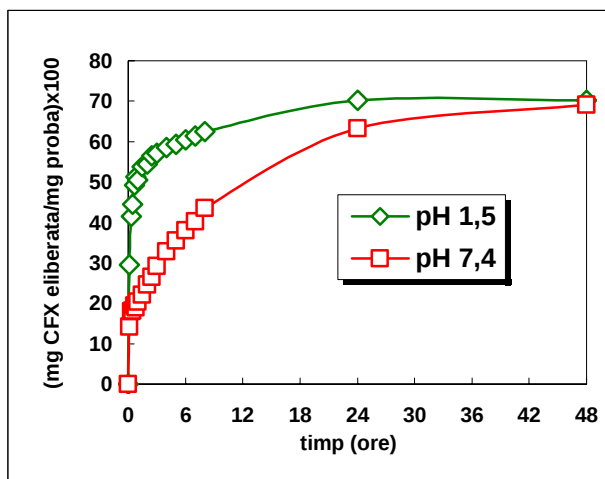


Figura 64. Curbele de eliberare *in vitro* a CFX din complexul DS-(CS-CFX) la pH=1,5 și 7,4

Se poate observa că medicamentul este eliberat 90% pe durata a aproximativ 24 ore de eluție în pH acid iar în mediu slab alcalin pe durata a 48 ore de eluție.

Pentru identificarea mecanismului de eliberare a CFX în mediile de pH în care a fost studiată cinetica de eliberare *in vitro*, a fost de asemenea aplicată ecuația propusă de Ritger și Peppas.

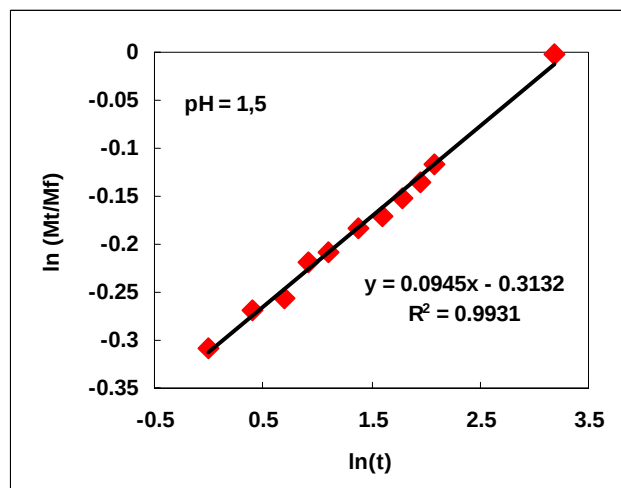


Figura 65. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru DS-(CS-CFX) la pH=1,5

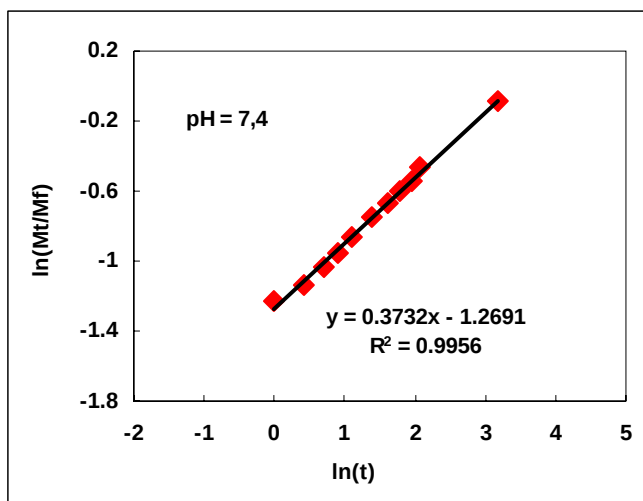


Figura 66. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru DS-(CS-CFX) la pH=7,4

Astfel au fost determinați parametrii difuzionali k , n cu coeficienții de corelație R^2 , valorile acestora fiind prezentate în tabelul 23.

Tabel 23. Valorile parametrilor n și k obținute în urma aplicării modelului Ritger și Peppas pentru nanoparticulele DS-(CS-CFX), la pH=1,5 și 7,4.

pH = 1,5			pH = 7,4		
n	$k(ore^{-n})$	R^2	n	$k(ore^{-n})$	R^2
0,094	0,731	0,993	0,373	0,281	0,996

În mediu acid CFX este eliberat cu viteză mai mare în primele ore de la începutul procesului de eluție, datorită solubilității mai mari a CFX în acest mediu.

Valorile obținute pentru parametrii difuzionali au indicat că mecanismul de eliberare a CFX din nanoparticule a fost controlat de difuzie de tip Fickian la pH=7,4 în 48 ore de eluție.

Caracterizarea termogravimetrică

Curbele TG și DTG pentru cele două sisteme au fost înregistrate în atmosferă inertă la o viteză de încălzire de 10°C/min, de la temperatura camerei până la 900°C. În figurile 68 și 69 sunt prezentate comparativ curbele TG și DTG obținute. Reprezentarea s-a făcut pentru intervalul 100-500°C pentru o mai bună evidențiere a influenței metodei de sinteză asupra mecanismului de degradare, având în vedere că acesta este intervalul de temperatură în care au loc procesele de descompunere termică.

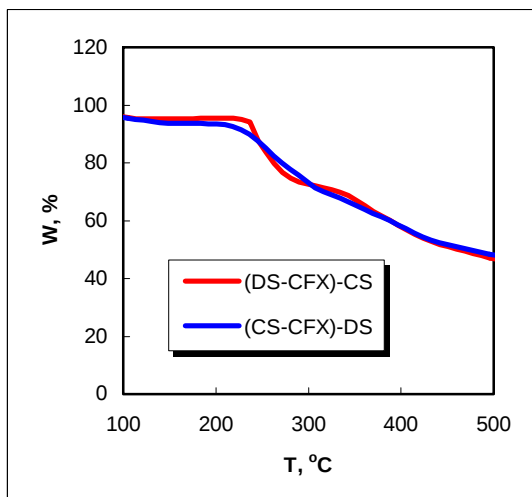


Figura 68. Curbele TG ale complexilor (DS-CFX)-CS, DS-(CS-CFX)

Sistemul (DS-CFX)-CS, ce a fost preparat în succesiunea (DS→CFX)→CS se descompune în trei etape, cu cea mai mare pierdere de masă în etapa III (~33%), în intervalul de temperatură 330-500°C. Al II-lea sistem, ce a fost preparat în succesiunea DS→(CS→CFX) prezintă tot trei etape de degradare, cu cea mai importantă pierdere de masă în etapa III (~30%), în intervalul de temperatură 330-500°C. Din datele termogravimetrice prezentate în tabelul 24 se observă că $T_{\max}$ pentru sistemul DS-(CS-CFX) prezintă o deplasare de ~10°C față de valoarea $T_{\max}$ pentru sistemul (DS-CFX)-CS, în etapa a II a și de aproximativ 50°C în ultima etapă.

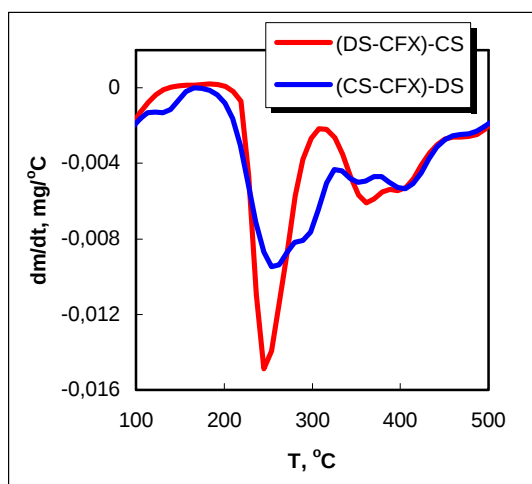


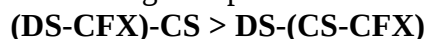
Figura 69. Curbele DTG ale complexilor (DS-CFX)-CS, DS-(CS-CFX)

Tabel 24. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea (DS-CFX)-CS și (CS-CFX)-DS

Proba	Etapa de degradare	T_i (°C)	$T_{\max}$ (°C)	T_f (°C)	W%	Reziduu
(DS-CFX)-CS	I	53	74	110	4,78	37,48
	II	237	245	276	24,01	
	III	336	357	504	33,73	
CS-(CS-CFX)	I	54	73	150	6,39	38,12
	II	222	254	308	25,39	
	III	335	411	514	30,10	

Analizând datele obținute, putem spune că cele două probe, obținute prin metode diferite de preparare, prezintă mecanisme de degradare diferite, ce depind de ordinea de adăugare a partenerilor.

Luând în considerare temperatura la care începe degradarea, putem spune că stabilitatea termică este influențată de ordinea de adăugare a partenerilor astfel:



Valorile parametrilor cinetici pentru toate etapele de degradare sunt prezentate în tabelul 25. Din datele cinetice se remarcă faptul că valoarea E_a pentru sistemul (DS-CFX)-CS este de 2500kJ/mol iar ordinul de reacție de aproximativ 5, valori ce nu se regăsesc nici la sistemul DS-(CS-CFX), nici la polimerii participanți la reacție și nici la sistemul DS-CFX (date prezentate în subcapitolul anterior), acest lucru confirmând încă o dată existența unui mecanism de degradare complex și mecanisme de degradare diferite în funcție de modalitatea de obținere a complexilor. Valorile mai mici ale energiei de activare pentru complexul DS-(CS-CFX) confirmă faptul că acesta are o termostabilitate mai mică comparativ cu cea a complexului (DS-CFX)-CS.

Tabel 25. Date cinetice determinate prin metoda Freeman-Caroll pentru (DS-CFX)-CS și DS-(CS-CFX)

Proba	Metoda Freeman-Caroll			
	Etapă de degradare	n	Ea (kJ/mol)	ln A
(DS-CFX)-CS	I	$1,34 \pm 0,032$	$55,88 \pm 1,49$	$14,27 \pm 0,53$
	II	-	-	-
	III	$1,31 \pm 0,025$	$156,43 \pm 2,74$	$24,64 \pm 0,54$
DS-(CS-CFX)	I	$2,60 \pm 0,044$	$70,09 \pm 1,42$	$19,56 \pm 0,51$
	II	$1 \pm 0,040$	$57,66 \pm 2,40$	$7,44 \pm 0,57$
	III	$0,51 \pm 0,020$	$71,81 \pm 2,62$	$7,30 \pm 0,48$

V.3. Sistemul CS-Gel cu CFX încorporat

Eliberarea *in vitro* a CFX din sistemele (Gel-CFX)-CS și (CS-GEL)-CFX

Studiile pentru eliberarea *in vitro* a CFX au fost realizate atât pentru complexul (Gel-CFX)-CS cât și pentru complexul (CS-Gel)-CFX pentru a putea realiza o comparație între cele două metode de încorporare a medicamentului și pentru a observa diferențele între profilele de eliberare *in vitro* a CFX. Studiile de eliberare *in vitro* au fost efectuate în două medii de pH diferit, care simulează mediile fiziologice ale tractului gastro-intestinal, și anume pH=1,5 (mediu gastric simulat) și în pH slab alcalin care simulează mediul intestinal (pH=7,4).

Curbele de eliberare *in vitro* a CFX din sistemul (Gel-CFX)-CS sunt reprezentate în figura 70.

Profilul de eliberare a CFX la pH=1,5 din complexul (Gel-CFX)-CS este diferit de cel înregistrat la pH=7,4. Se poate observa că la pH acid medicamentul încorporat a fost aproape în totalitate eliberat brusc în prima oră de eluție ($\approx 70\%$). La pH slab alcalin, eliberarea medicamentului are loc treptat în 48 ore de eluție, dar raportat la gradul maxim de încorporare cu CFX, s-a înregistrat o cantitate mai mică de medicament eliberată, probabil datorită compactizării sistemului (Gel-CFX)-CS la pH=7,4 nepermițând eliberarea în totalitate a CFX continuu în sistem.

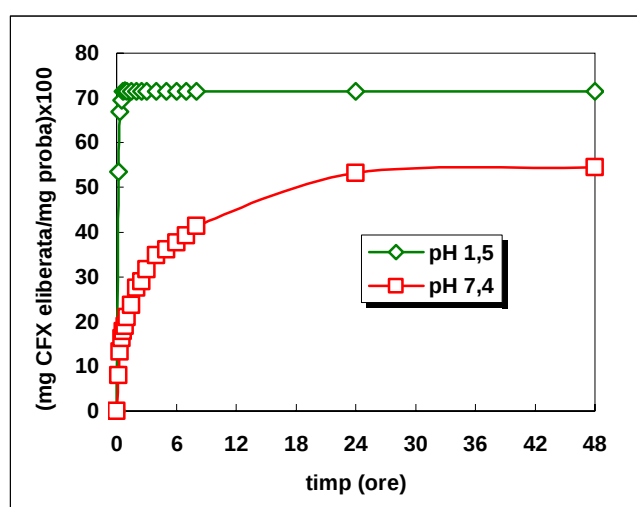


Figura 70. Eliberarea *in vitro* a CFX din complexul (Gel-CFX)-CS

La pH=1,5 complexul (Gel-CFX)-CS este mai solubil și din această cauză CFX este eliberat în totalitate în primele două ore de la începutul procesului de eluție.

La pH=7,4 a fost aplicată ecuația propusă de Ritger și Peppas pentru determinarea parametrilor difuzionali și implicit pentru identificarea mecanismului de eliberare a CFX (Figura 71)

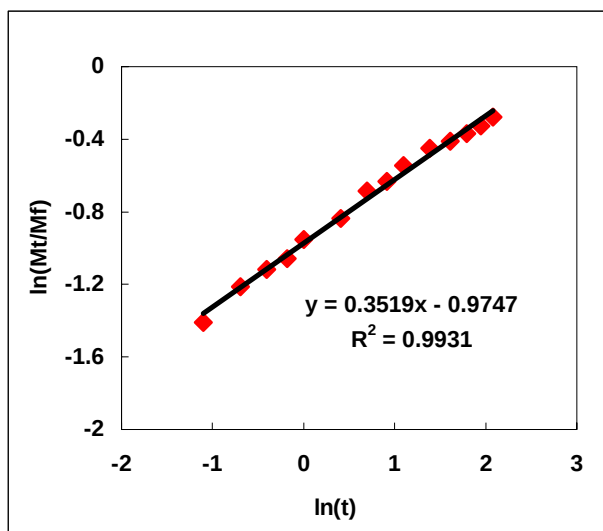


Figura 71. Dependența $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru complexul (Gel-CFX)-CS la pH=7,4

Astfel au fost determinați parametrii difuzionali k , n cu coeficienții de corelație R^2 , valorile acestora fiind prezentate în tabelul 26.

Tabel 26. Valorile parametrilor n și k obținute în urma aplicării modelului Ritger și Peppas pentru complexul (Gel-CFX)-CS la pH=7,4

pH=7,4		
n	$k(ore^{-n})$	R^2
0,352	0,377	0,993

Valorile obținute pentru parametrii difuzionali au indicat că mecanismul de eliberare a CFX din complexul (Gel-CFX)-CS a fost controlat de difuzie de tip Fickian la pH=7,4 în 48 ore de eluție.

Curbele de eliberare *in vitro* a CFX din sistemul (CS-Gel)-CFX, obținut prin metoda indirectă sunt reprezentate în figura 72.

Profilele de eliberare *in vitro* a CFX din complexul (CS-Gel)-CFX prezintă un comportament similar cu cel înregistrat pentru complexul (Gel-CFX)-CS, la ambele valori de pH la care a fost studiată eliberarea CFX. Astfel la pH=1,5 medicamentul încorporat în sistem a fost eliberat în totalitate în prima jumătate de oră, datorită dizolvării rapide a complexului (CS-Gel)-CFX.

Similar cu comportamentul complexului (Gel-CFX)-CS, sistemul (CS-Gel)-CFX cu medicament încorporat prin difuzie a eliberat treptat CFX conținut în suport pe parcursul a doar 8 ore de eluție la pH=7,4. De asemenea, medicamentul încorporat nu a fost eliberat în totalitate, datorită compactizării suportului la pH slab alcalin.

La pH=7,4 a fost aplicată ecuația propusă de Ritger și Peppas pentru determinarea parametrilor difuzionali și implicit pentru identificarea mecanismului de eliberare a CFX (Figura 73).

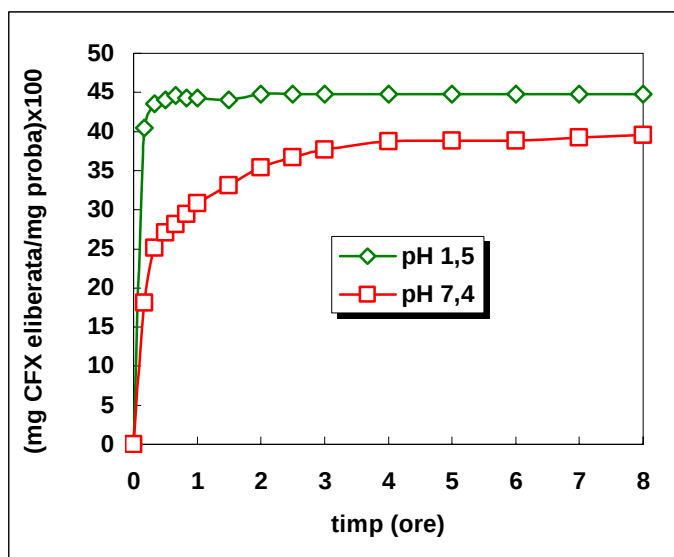


Figura 72. Eliberarea *in vitro* a CFX din complexul (CS-Gel)-CFX

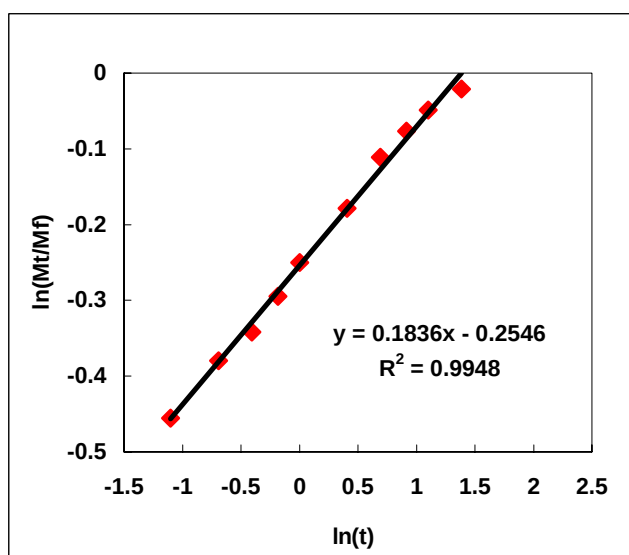


Figura 73. Dependența $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru complexul CS-GEL-CFX obținut prin metoda indirectă, la pH=7,4

Astfel au fost determinați parametrii difuzionali k , n cu coeficienții de corelație R^2 , valorile acestora fiind prezentate în tabelul 27.

Tabel 27. Valorile parametrilor n și k obținute în urma aplicării modelului Ritger și Peppas pentru complexul (CS-Gel)-CFX obținut prin metoda indirectă, la pH=7,4

pH = 7,4		
n	$k(ore^{-n})$	R^2
0,1839	0,775	0,995

Valorile obținute pentru parametrii difuzionali au indicat că mecanismul de eliberare a CFX din complexul (CS-Gel)-CFX a fost controlat de difuzie de tip Fickian la pH=7,4 în 8 ore de eluție.

Modelul Ritger și Peppas nu a fost aplicat și pentru pH acid datorită faptului că în acest mediu, suportul a eliberat medicamentul în totalitate în primele 30 de minute de eluție.

Eliberarea *in vitro* a CFX din filmul Gel-CFX

Comportamentul la eliberare *in vitro* a CFX din filmul Gel-CFX a fost investigat în două soluții de pH=1,5 și pH=7,4 (Figura 74).

La pH slab alcalin, se poate observa faptul ca CFX încorporat în film a fost eliberat în totalitate pe parcursul a 8 ore de eluție, viteza de eliberare fiind mult mai lentă.

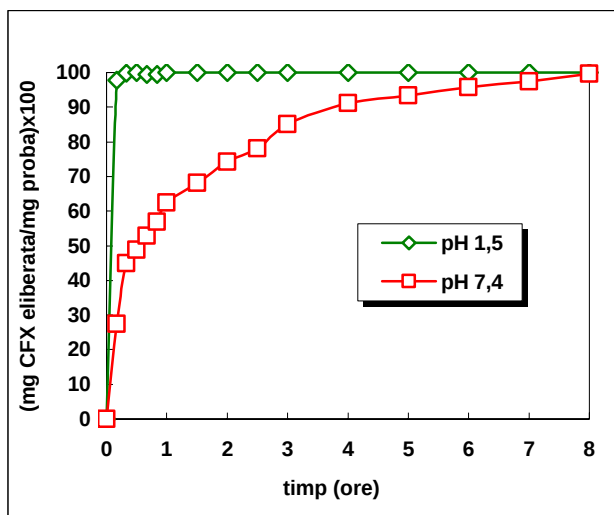


Figura 74. Eliberarea *in vitro* a CFX din filmul Gel-CFX la ambele pH-uri

Aplicarea ecuației propuse de Ritger și Peppas pentru filmul Gel-CFX la pH=7,4 a permis identificarea mecanismului de eliberare (Figura 75).

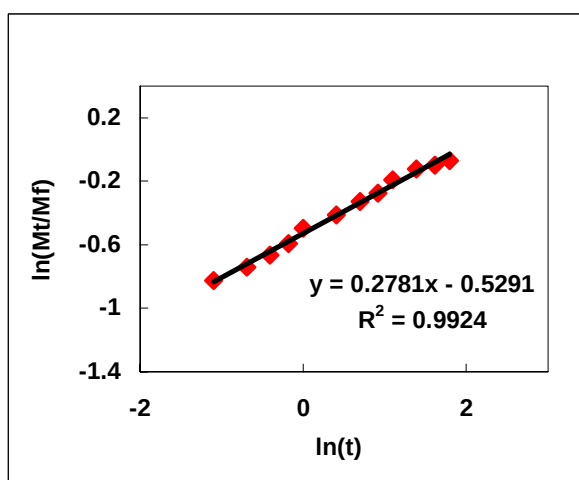


Figura 75. Variația $\ln(Mt/Mf)$ în funcție de timp pentru filmul de Gel-CFX la pH=7,4

Astfel au fost determinați parametrii difuzionali k , n cu coeficienții de corelație R^2 , valorile acestora fiind prezentate în tabelul 28.

Tabel 28. Valorile parametrilor n și k obținute în urma aplicării modelului Ritger și Peppas pentru filmul Gel-CFX, pH 7,4

pH = 7,4		
n	$k(ore^{-n})k$	R^2
0,278	0,589	0,992

Parametrii difuzionali obținuți au indicat faptul că eliberarea la pH=7,4 a CFX încorporată în filmul Gel-CFX a fost controlată de difuzie de tip Fickian pe parcursul a 8 ore de eluție.

În mediu acid ($\text{pH}=1,5$), sistemul prezintă un comportament similar sistemului (CS-Gel)-CFX, medicamentul fiind eliberat în totalitate în primele 10 min de eluție datorită dizolvării filmului în acest mediu.

Caracterizarea termogravimetrică

Principalele caracteristici termogravimetrice și etapele de degradare termică a sistemelor studiate sunt prezentate în figurile 76-77 și tabelul 29. Temperatura la care începe degradarea termică a compușilor studiați se situează la valori sub 100°C când se îndepărtează urmele de apă/solvenți folosiți la prepararea probelor. Degradarea termică în atmosferă inertă la viteza de încălzire de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ a probelor Gel-CFX și CS-(Gel-CFX), are loc în trei până la patru etape, cu diferite pierderi procentuale de masă. Cantitatea de reziduu obținută la temperatura de 900°C situându-se în jurul valorii de 34%.

Degradarea complexului Gel-CFX are loc în IV etapă, pierderea de masă cea mai importantă având loc în ultima etapă ($\sim 38\%$) la temperaturi cuprinse în intervalul de temperatură $380\text{--}450^{\circ}\text{C}$ iar temperatura la care viteza de degradare este maximă se situează în jurul valorii de 400°C .

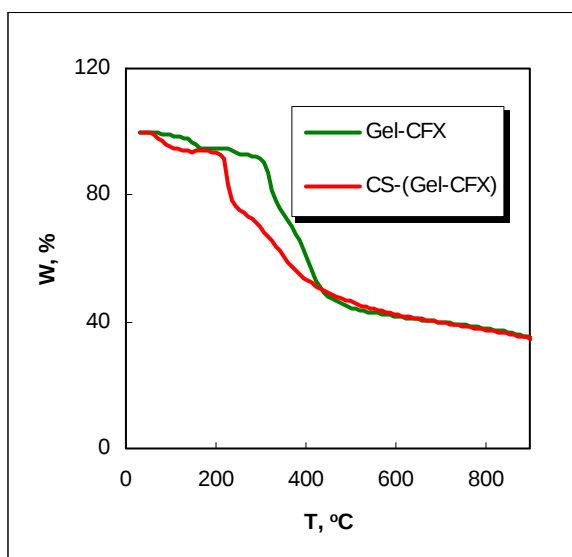


Figura 76. Curbele TG ale Gel-CFX și CS-(Gel-CFX)

Sistemul CS-(Gel-CFX) prezintă o comportare diferită față de complexul Gel-CFX, degradarea termică având loc în III etapă, având pierderea de masă cea mai semnificativă în etapa III ($\sim 40\%$) iar valoarea temperaturii la care viteza de degradare este maximă, este mai mică decât cea a sistemului precedent. Comparând aceste valori cu datele obținute în subcapitolul anterior (pentru CS, Gel și complex), putem confirma cu certitudine prezența CS în sistemul CS-(Gel-CFX), mai mult putem confirma formarea complexului trimolecular CS-(Gel-CFX).

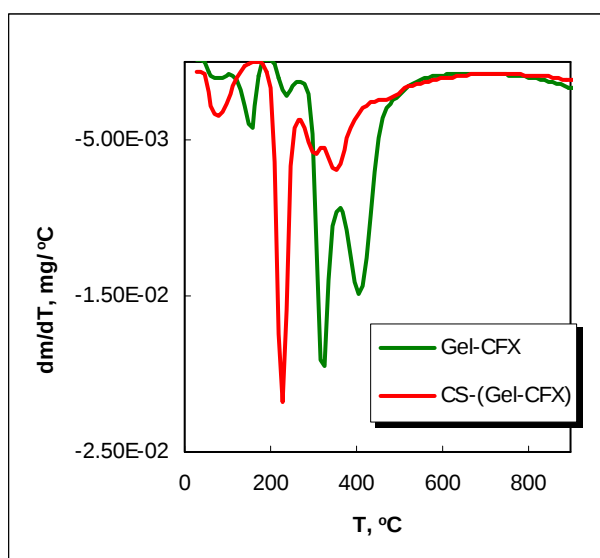


Figura 77. Curbele DTG ale, Gel-CFX și CS-(Gel-CFX)

Tabel 29. Date termogravimetrice referitoare la descompunerea Gel-CFX și CS-(Gel-CFX)

Proba	Etapă de degradare	T_i (°C)	T_{max} (°C)	T_f (°C)	W%	Reziduu
Gel-CFX	I	138	157	164	4,93	34,35
	II	225	229	310	3,51	
	III	310	321	336	19,29	
	IV	385	409	452	37,92	
CS-(Gel-CFX)	I	51	74	123	6,21	34,03
	II	220	227	238	20,06	
	III	290	352	490	39,70	

Valorile parametrilor cinetici: energia de activare, ordinul de reacție și factorul preexponențial, determinați prin metoda Freeman-Caroll sunt prezentate în tabelul 30.

Tabel 30. Date cinetice determinate prin metoda Freeman-Caroll pentru Gel-CFX și CS-(Gel-CFX)

Proba	<i>Metoda Freeman-Caroll</i>			
	Etapă de degradare	n	Ea (kJ/mol)	ln A
Gel-CFX	I	$0,28 \pm 0,021$	$81,68 \pm 1,35$	$17,99 \pm 0,40$
	II	$2,29 \pm 0,13$	$376,53 \pm 23,38$	$86,07 \pm 5,64$
	III	-	-	-
	IV	$1,81 \pm 0,013$	$176,83 \pm 1,41$	$26,29 \pm 0,26$
CS-(Gel-CFX)	I	$1,46 \pm 0,033$	$44,99 \pm 1,28$	$10,31 \pm 0,46$
	II	$2,03 \pm 0,013$	$644,86 \pm 3,72$	$152,14 \pm 0,91$
	III	$0,86 \pm 0,020$	$100,46 \pm 2,89$	$14,15 \pm 0,57$

Valorile mari ale Ea din etapa III pentru Gel-CFX și din etapa II pentru CS-(Gel-CFX) pot fi puse pe seama interacțiunilor puternice dintre polimer și medicament, când probabil are loc desfacerea legăturilor formate.

Concluzii generale

■ A fost studiată formarea complexului dintre CS cu NaCMC. Partenerii au fost caracterizați individual. CS a fost caracterizat prin tehnicile de titrare: potențiometrică, conductometrică și turbidimetrică, în prezență și în absență de sare cu masă moleculară mică, între cele trei metode găsindu-se o foarte bună concordanță în ceea ce privește gradul de deacetilare (85,3 %), ce corespunde cu cel calculat teoretic. Gradul de substituție pentru NaCMC a fost determinat prin metoda sulfat și a fost găsit ca fiind 0,8, acesta fiind în concordanță cu gradul de substituție determinat prin titrare conductometrică. Interacția dintre cei doi parteneri a fost studiată atât în soluție prin metode electrochimice (titrare potențiometrică și conductometrică) completate cu titrarea turbidimetrică, cât și în fază solidă prin spectroscopie FT-IR și analiză termogravimetrică. S-a constatat că formarea complexului CS-NaCMC are loc la un raport stoechiometric dintre parteneri de 1:1, sugerând că interacția are loc prin intermediul interacțiunilor electrostatice dintre grupele ionogene. Formarea complexului CS-CMC la raportul 1:1, nu este influențată nici de adaosul de sare cu masă molară mică, nici de masa moleculară a CS. Spectrele FT-IR pentru parteneri, complex și amestec fizic au pus în evidență apariția unor benzi noi caracteristice interacției electrostatice dintre grupele aminice ale CS și carboxilice ale NaCMC. Analiza termogravimetrică a evidențiat modificarea mecanismului de degradare a complexului comparativ cu partenerii individuali sau cu amestecul fizic, fiind o dovadă în plus a formării complexului interpolimeric CS-CMC.

■ A fost studiată interacția CS cu NaAlg. Prin tehnicile de titrare, potențiometrică, conductometrică și turbidimetrică a fost pusă în evidență obținerea unui complex în raport nestoechiometric între parteneri $[\text{NaAlg}]/[\text{CS}] = 0,6$. Adaosul de sare cu masă moleculară mică duce la scăderea ușoară a conținutului de NaAlg din complexul format, raportul fiind de $[\text{NaAlg}]:[\text{CS}] \cong 0,5$. Spectrele FT-IR pentru amestec fizic și complex conțin benzi de absorbție comune pentru partenerii individuali, iar în cazul complexului apare o bandă nouă, caracteristică legăturii $\text{COO}^- \cdots \cdots \text{NH}_3^+$, aceasta evidențiind formarea complexului CS-Alg ca urmare a interacției electrostatice dintre grupele cationice ale CS și cele anionice ale NaAlg. În cazul analizei termice a partenerilor, complexului și amestecului fizic s-au observat comportări diferite ale complexului comparativ cu cele ale amestecului fizic. De asemenea din datele cinetice, se constată că energiile de activare a proceselor de degradare termică au valori diferite pentru complex, comparativ cu amestecul fizic, fiind o dovadă în plus că procesul de complexare a avut loc.

■ A fost studiată interacția CS cu DS. Pentru determinarea gradului de substituție a DS, acesta a fost trecut pe o rășină schimbătoare de ioni Amberlite IR-120, adus în formă acidă și titrat cu o soluție de NaOH prin metoda potențiometrică și conductometrică. În mod similar a fost titrată o probă martor. Între cele două metode de titrare există o concordanță foarte bună, iar conținutul de sulf determinat a fost de 17%, ceea ce corespunde unui număr de 1,9 grupări OSO_3^- pe unitatea structurală de DS. Interacția dintre cei doi parteneri fost urmărită prin titrare potențiometrică și titrare conductometrică, iar comportarea globală a sistemului a fost urmărită prin titrare turbidimetrică. Pentru studiu interacției dintre CS și DS au fost luate în lucru concentrații ale soluțiilor, ($C_{\text{CS}} = 5 \times 10^{-4}$ eq/L; $C_{\text{DS}} = 5 \times 10^{-3}$ eq/L), la care complexul separă din soluție și poate fi caracterizat prin tehnicile de titrare, iar stoechiometria complexului pentru concentrațiile date a fost de 1:1. La concentrații cu un ordin de mărime mai mari decât cele utilizate în studiu, interacția dintre parteneri nu a mai putut fi urmărită prin tehnicile de titrare.

Interacția dintre cei doi parteneri a fost studiată în prezență de adaos de sare și s-a observat că acesta nu modifică stoechiometria formării complexului. Între cele trei metode de titrare s-a găsit o concordanță foarte bună, evidențiind formarea unui complex stoechiometric $[DS]:[CS]=1:1$. În spectrele FT-IR benzile caracteristice pentru CS și pentru DS au fost utilizate pentru a evidenția formarea complexului interpolielectrolitic. Apariția unor noi benzi sau deplasarea benzilor de absorbție evidențiază formarea complexului în urma interacțiunilor electrostatice între grupele ionogene ale celor doi polimeri. Curbele DTG, datele termogravimetrice și cele termo-cinetice au evidențiat o comportare diferită pentru complex comparativ cu partenerii individuali și cu amestecul fizic. Din datele cinetice pentru DS, s-au obținut valori mari ale energiei de activare în etapa II de degradare termică, valori ce au fost atribuite scindării unor legături din scheletul polizaharidic.

- Pentru sistemul CS cu Gel interacțiunea conduce la separare de două faze. Astfel, au fost preparate capsule cu conțin CS și Gel în diferite rapoarte. Pe baza datelor obținute (randamentul reacției, gradul de umflare și conținutul de apă), pentru aplicații ulterioare s-a selectat sistemul optim la un raport masic CS : Gel = 0,5 : 1. Spectrele FT-IR au evidențiat formarea complexului CS-Gel, în urma interacției electrostatice dintre grupările cationice ale CS (NH_3^+) și cele anionice ale Gel (COO^-). Interacția dintre CS și Gel a fost de asemenea confirmată de modificarea numărului de etape de descompunere termică a complexului, diferite de cele ale partenerilor și ale amestecului fizic. Caracteristicile termice, din etapa a doua de degradare a capsulelor, au fost apropiate ca valoare de cele ale Gel, acest lucru fiind pus pe seama modalității de realizare a complexului, capsulele CS-Gel având miezul constituit din Gel iar complexarea dintre cei doi parteneri realizându-se la suprafață, formând membrana capsulei.

- În vederea aplicării în domeniul biomedical a complexelor polielectrolitici au fost preparate sisteme sub formă de particule cu CFX încorporat. Spectrele FT-IR și analiza termică au confirmat prezența medicamentului în complexii sintetizați, prin diferențele ce apar în benzile de absorbție în spectre și prin modificarea mecanismului de degradare termică. Comportamentul de eliberare *in vitro* a medicamentului din aceste sisteme a fost investigat în două medii de pH diferite: la pH=1,5 care simulează pH-ul gastric și la pH=7,4 care simulează pH-ul intestinal. Aplicând modelul cinetic Korsmeyer și Peppas pentru sistemele DS-CFX și (DS-CFX)-CS s-au obținut parametrii difuzionali n . Valorile indică faptul că eliberarea medicamentului are loc printr-un mecanism de difuzie de tip non-Fickian în pH acid la o eluție timp 48 de ore. Pentru sistemul DS-(CS-CFX) mecanismul de eliberare este de tip Fickian pentru același interval de timp de eluție, dar la pH bazic. Se poate concluziona ca sistemele DS-CFX și (DS-CFX)-CS pot fi utilizate la eliberarea controlată la nivel gastric iar sistemul DS-(CS-CFX) la eliberarea controlată la nivel intestinal.

- CFX a fost înglobat în capsule pe bază de CS-Gel prin două metode diferite: 1) direct – prin înglobarea CFX în timpul sintezei; 2) indirect – înglobarea prin umflarea a medicamentului din soluție apoasă în capsulele CS-Gel (obținute în prealabil). În urma investigării comportării cinetice în diferite medii de eluție a sistemelor sintetizate se constată că produsul obținut prin metoda directă poate fi utilizat pentru eliberarea controlată a CFX la nivelul intestinului (pH=7,4), mecanismul de eliberare fiind de tip Fickian.

Bibliografie

- [1] Michaels AS, Miekka RG. Polycation-Polyanion complexes: preparation and properties of poly-(vinylbenzyltrimethylammonium) poly-(styrenesulfonate). *J Phys Chem.* 1961;65(10):1765-73.
- [2] Mandel M. Polyelectrolytes. 2nd ed. New York: J. Wiley & Sons **1988**.
- [3] Dautzenberg H, Jaeger W, Kötz J, Philipp B, Seidel C, Stscherbina D. Structure formation in polyelectrolyte systems. *Polyelectrolytes Formation, Characterization and Application*: Hanser Publisher 1994:248-71.
- [4] Koetz J, Kosmella S. Polyelectrolytes and Nanoparticles. Springer Berlin Heidelberg New York ed: Springer 2007.
- [5] Bekturov EA, Bimendina LA. Interpolymer complexes. *Adv Polym Sci.* 1981;41:99-147.
- [6] Tsuchida E, Abe K. Interaction between macromolecules in solution and intermacromolecular complexes. *Adv Polym Sci.* 1982;42:1-119.
- [7] Thünemann AF, Müller M, Dautzenberg H, Joanny J-F, Löwen H. Polyelectrolyte complexes. *Adv Polym Sci.* 2004;166:113-71.
- [8] Oliveira ON, He J-A, Zucolotto V, Balasubramanian S, Li L, Nalwa HS, et al. Layer by layer polyelectrolyte-based thin films for optoelectronic and photonic applications. In: Tripathy SK, Kumar J, Nalwa HS, eds. *Handbook of polyelectrolytes and their applications*. USA: American Scientific Publisher 2002:165-81.
- [9] Philipp B, Dautzenberg H, Linow K-J, Kötz J, Dawydoff W. Polyelectrolyte complexes - Recent developments and open problems. *Prog Polym Sci.* 1989;14:91-172.
- [10] Kötz J. Polyelectrolyte complexes. In: Salamone JC, ed. *Polymeric materials encyclopedia*: CRC Press 1996:5762-71.
- [11] Cölfen H, Berth G, Dautzenberg H. Hydrodynamic studies on chitosan in aqueous solution. *Carbohydr Polym.* 2001;45:373-83.
- [12] Kugel W. Metachromasy: The interactions between dyes and polyelectrolytes aqueous solution. *Adv Chem Ser.* 1992;236:507-33.
- [13] Cooper CL, Dubin PL, Kaytmazer AB, Turksen S. Polyelectrolyte-protein complexes. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2005;10:52-78.
- [14] Kogej K, Škerjanc J. Surfactant binding to polyelectrolytes. In: Radeva T, ed. *Physical chemistry of polyelectrolytes Surfactant science series*: Marcel Dekker, Inc. 2001:793-827.
- [15] Kurawaki J, Hayakawa K. Polyelectrolyte-surfactant interactions. In: Tripathy SK, Kuman J, Nalwa HS, eds. *Handbook of Polyelectrolytes and their applications*: American Scientific Publisher, USA 2002:227-48.
- [16] Dautzenberg H. Polyelectrolyte complex formation in highly aggregating systems: Methodical aspects and general tendencies. In: Radeva T, ed. *Physical chemistry of polyelectrolytes Surfactant science series*: Marcel Dekker, Inc. 2001:743-92.
- [17] Kossel A. *J Phys Chem.* 1896;22:178.
- [18] Kabanov VA, Zezin AB. *Pure Appl Chem.* 1984;56:343.
- [19] Tsuchida E, Osada Y. *J Polym Sci, Part A-1.* 1972;10:3397.
- [20] Rusu-Balaita L, Desbrières J, Rinaudo M. Formation of a biocompatible polyelectrolyte complex: chitosan-hyaluronan complex stability. *Polym Bull.* 2003;50:91-8.
- [21] Pelletier A, Lemire I, Sygusch J, Chornet E, Overend RP. Chitin/chitosan transformation by thermo-mechano-chemical treatment including characterization by enzymic depolymerization. *Biotechnol Bioeng.* 1990;36:310-5.
- [22] Muzzarelli RAA, Rochetti R. Determination of the degree of acetylation of chitosans by first derivative ultraviolet spectrophotometry. *Carbohydr Polym.* 1985;5:461-72.

- [23] Rinaudo M, Le Dung P, Gey C, Milas M. Substituent distribution on O, N-carboxymethylchitosans by ¹H and ¹³C NMR. *Int J Biol Macromol*. 1992;14:122-8.
- [24] Saito H, Tabeta R, Ogawa K. High-resolution solid-state ¹³C NMR study of chitosan and its salts with acids: conformational characterization of polymorphs and helical structures as viewed from the conformation-dependent ¹³C chemical shifts. *Macromolecules*. 1987;20:2424-30.
- [25] Raymond L, Morin FG, Marchessault RH. Degree of deacetylation of chitosan using conductometric titration and solid-state NMR. *Carbohydr Res*. 1993;246(1):331-6.
- [26] Heux L, Brugnerotto J, Desbrières J, Versali MF, Rinaudo M. Solid state NMR for determination of degree of acetylation of chitin and chitosan. *Biomacromolecules*. 2000;1:746-51.
- [27] Li Q, Dunn ET, Grandmaison EW, Goosen MFA. Applications and Properties of Chitosan. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 1992;7:370-97.
- [28] Peter M, G. . Applications and enviromental aspects of chitin and chitosan. *Journal Of Macromolecular Science-Pure and Applied Chemistry*. 1995;A32(4):629-40.
- [29] Zezin AB, Lutsenko VV, Rogacheva VB, Aleksina OA, Kalyuzhnaya RI, Kabanov VA, et al. Cooperative interaction of synthetic polyelectrolytes in aqueous solutions. *Polymer Science, Series A*. 1999;41(12):1250-6.
- [30] Denuziere A, Ferrier D, Damour O, Domard A. Chitosan-chondroitin sulphate and chitosan-hyaluronate polyelectrolyte complexes: biological properties. *Biomaterials*. 1998;19:1275-85.
- [31] Smitha B, Sridhar S, Khan AA. Chitosan–sodium alginate polyion complexes as fuel cell membranes. *Eur Polym J*. 2005;41:1859-66.
- [32] Sarmento B, Ribeiro A, Veiga F, Ferreira D. Development and characterization of new insulin containing polysaccharide nanoparticles. *Colloids and surfaces, B*. 2006;53:193-202.
- [33] Argüelles-Monal W, Gárciga M, Peniche C. Study of the stoichiometric polyelectrolyte complex between chitosan and carboxymethyl cellulose. *Polymer Buletin*. 1990;23:307-13.
- [34] Freeman HL, Carroll B. The application of thermoanalytical techniques to reaction kinetics. The thermogravimetric evaluation of the kinetics of the decomposition of calcium oxalate monohydrate. *The Journal of Physical Chemistry*. 1958;62:394-7.
- [35] Coats W, Redfern J. Kinetic parameters from thermogravimetric data. *Nature*. 1964;201:68-9.
- [36] Gåserød O, Smidsrød O, Skjåk-Bræk G. Microcapsules of alginate-chitosan-I: A quantitative study of the interaction between alginate and chitosan. *Biomaterials*. 1998;19:1815-25.
- [37] Lee KY, Park WH, Ha WS. Polyelectrolyte complexes of sodium alginate with chitosan or its derivatives for microcapsules. *Journal of Applied Polymer Science*. 1997;63(4):425-32.
- [38] Mcknight CA, Ku A, Goosen MFA, Sun D, Penney C. Synthesis of Chitosan-Alginate Microcapsule Membranes. *J Bioact Comp Pol*. 1988;3(4):334-55.
- [39] Polk A, Amsden B, De Yao K, Peng T, Goosen MFA. Controlled release of albumin from chitosan—alginate microcapsules. *J Pharm Sci*. 1994;83(2):178-85.
- [40] Hackel U, Klein J, Megenet R, Wagner F. Immobilization of microbial cells in polymeric matrices. *European Journal of Applied Microbiology*. 1975;1:291-3.
- [41] Skjåk-Bræk G, Martinsen A. Applications of some algal polysaccharides in biotechnology. In: Guiry MD, Blunden G, eds. *Seaweed resources in Europe: Uses and potential*. Chichester: John Wiley & Sons 1991:219-57.
- [42] Douglas KL, Tabrizian M. Effect of experimental parameters on the formulation of alginate-chitosan nanoparticles and evaluation of their potential application as DNA carrier. *Journal of Biomaterials Science, Polimer Edition*. 2005;16:43-56.

- [43] Daly MM, Knorr D. Chitosan-alginate complex coacervate capsules - Effect of calcium-chloride, plasticizers, and poly-electrolytes on mechanical stability. *Biotechnology Progress*. 1988;4:76-81.
- [44] Becherán-Marón L, Peniche C, Argüelles-Monal W. Study of the interpolyelectrolyte reaction between chitosan and alginate: influence of alginate composition and chitosan molecular weight. *Int J Biol Macromol*. 2004;34:127/33.
- [45] Mähner C, Lechner MD, Nordmeier E. Synthesis and characterisation of dextran and pullulan sulphate. *Carbohydr Res*. 2001;331:203-8.
- [46] Viletti MA, Crespo JS, Soldi MS, Pires ATN, Borsali R, Soldi V. Thermal degradation of natural polymers. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2002;67:295-303.
- [47] Soldi V. Stability and Degradation of Polysaccharides. In: Dumitriu S, ed. *Polysaccharides, structural diversity and functional versatility*. Hardcover: CRC Press 2004:395-409.
- [48] Dumitriu S, Chornet E. inclusion and release of proteins from polysaccharide-based polyion complexes. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998;31:223-46.
- [49] Sakiyama T, Takata T, Kikuchi M, Nakanishi K. Polyelectrolyte complex gel with high pH-sensitivity prepared from dextran sulfate and chitosan. *J Appl Polym Sci*. 1999;73:2227-33.
- [50] Yao KD, Tu H, Zhang CJW, Liu J. pH-sensitivity of the swelling of chitosan-pectin polyelectrolyte complex. *Angew Makromol Chem*. 1997;245:63-72.
- [51] Amaike M, Semoo Y, Yamamoto Y. Sphere, honeycomb, regularly spaced droplet and fiber structures of polyion complexes of chitosan and gellan. *Macromol Rapid Commun*. 1998;19:287-9.
- [52] Sanderson GR. *Food Gels*. London: Elsevier Applied Sci. 1990.
- [53] Gibson W. *Thickening and Gelling Agents for Food*. Chapman & Hall, London 1992.
- [54] Silva-Correia J, Oliveira JM, Caridade SG, Oliveira JT, Sousa RA, Mano JF, et al. Gellan gum-based hydrogels for intervertebral disc tissue-engineering applications. *J Tissue Eng Regen Med*. 2010.
- [55] Popa IM, Lisa G, Aelenei N. Thermogravimetric characterization of chitosan/alginate microparticles loaded with different drugs. *Polymer Bulletin*. 2008;61:481-90.

Memoriu de activitate științifică

**Doctorand inginer,
Carmen Diana Roșca (Popa)**

Lucrări publicate sau acceptate spre publicare în reviste cu factor de impact

- 1. C. Rosca, M. I. Popa, G. Lisa, G. C. Chitanu.** Interaction of chitosan with natural or synthetic anionic polyelectrolytes. 1. The chitosan-carboxymethylcellulose complex. *Carbohydrate Polymers*, 2005;62;35-41 (20 citări).
- 2. C. Rosca, M. I. Popa, G. C. Chitanu, M. Popa.** Interaction of chitosan with natural or synthetic anionic polyelectrolytes. II. The chitosan-alginate complex. *Cellulose Chemistry and Technology*. 2005;39(5-6);415-422.

3. **C. Roșca**, O. Novac, G. Lisa, M. I. Popa. Polyelectrolyte complexes of chitosan with dextran sulphate. Synthesis and characterization. Cellulose Chemistry and Technology. 2011; 45(3-4); 185-189.

Lucrări publicate în reviste CNCIS

1. G. Lisa, M. Irimia, **C. Rosca**, L. Balau, M. I. Popa. Comportemen thermique de quelques systemes polymere-principes bioactif. Studii și cercetări științifice. 2002;vol III(1-2);21-28.

Lucrări publicate în volume de specialitate

1. **C. Rosca**, M. I. Popa, I. Avram, G. C. Chitanu. Interaction du chitosane avec polielectrolites anioniques naturels et synthetiques. 2. Complexe chitosane-carboxymethylcellulose. Deuxieme colloque franco-roumain de chimie appliquée. 2002;81-85; Bacău.

2. M. I. Popa, L. Balau, **C. Rosca**, G. Lisa, G. Ciobanu, V. Melnig, M.-O. Apostu. Polizaharide-principii bioactive: caracterizare fizico-chimica. Simpozionul National de Biomateriale. 2002;346-352; Bucuresti.

3. **C. Rosca**, M. I. Popa, G. Lisa, G. C. Chitanu. Influence de la masse moleculaire du chitosane et de l'addition d'electrolytes de faible masse molaire sur la formation du complexe chitosane-carboxymethylcellulose. Troisieme colloque franco-roumain de chimie appliqué. 2004;129-132; Slănic Moldova, Bacău.

4. **C. Roșca**, O. Novac, G. Lisa, M. I. Popa. I. Synthesis and characterization in solution and in solid phase of chitosan-dextran system. The 14th International Symposium on Cellulose Chemistry and Technology. 2010; 239-244; Iași.

Lucrări comunicate la manifestări științifice naționale și internaționale

1. **C. Rosca**, M. I. Popa, I. Avram, G. C. Chitanu. Interaction du chitosane avec polielectrolites anioniques naturels et synthetiques. 2. Complexe chitosane-carboxymethylcellulose. Deuxieme colloque franco-roumain de chimie appliquée. 10-12 octombrie 2002; Bacău.

2. M. I. Popa, L. Balau, **C. Rosca**, G. Lisa, G. Ciobanu, V. Melnig, M.-O. Apostu. Polizaharide-principii bioactive: caracterizare fizico-chimica. Simpozionul National de Biomateriale. 13-14 decembrie 2002; Bucuresti.

3. **C. Rosca**, M. I. Popa, G. Lisa, G. C. Chitanu. Influence de la masse moleculaire du chitosane et de l'addition d'electrolytes de faible masse molaire sur la formation du complexe chitosane-carboxymethylcellulose. Troisieme colloque franco-roumain de chimie appliqué. 22-26 septembre 2004; Slănic Moldova; Bacău.

4. **C. Rosca**, M. I. Popa, G. C. Chitanu. Purificarea și caracterizarea avansata a chitosanului pentru aplicatii biomedicale. Comunicări științifice studențești, Secțiunea: chimie fizică și electrochimie. Anul universitar 2004-2005, Universitatea Tehnica "Gh. Asachi", Iași.

5. C. Rosca, M. I. Popa, G. Carja, G. C. Chitanu. Interaction of chitosan with natural or synthetic anionic polyelectrolytes. The chitosan-alginate complex. Zilele facultății de chimie industrială. 25-26 noiembrie, 2004, Universitatea Tehnică "Gh. Asachi", Iași.

6. C. Rosca, G. C. Chitanu, M. I. Popa. Delivery systems based on drug polymer-polymer ionic ternary interaction. International Conference of Physical Chemistry. ROMPHYSICHEM-12. 6-8 septembrie 2006, București.

7. C. Roșca, O. Novac, G. Lisa, M. I. Popa. I. Synthesis and characterization in solution and in solid phase of chitosan-dextran system. The 14th International Symposium on Cellulose Chemistry and Technology. 8-10 septembrie 2010, Iași.

8. C. Rosca, O. Novac, G. Lisa, M.I. Popa. In vitro controlled release of ciprofloxacin from dextran-chitosan based nanoparticles. The 14th International Symposium on Cellulose Chemistry and Technology. 8-10 septembrie 2010, Iași.

9. C. Rosca, O. Novac, G. Lisa, M. I. Popa. Novel chitosan-gellan beads for controlled release of ciprofloxacin. International Conference of Applied Sciences, Chemistrz and Chemical Engineering, fifth edition. 28-30 aprilie 2011, Bacău, România.

Contracte de cercetare - Membru echipă:

1. Compozite din polizaharide și principii bioactive cu proprietăți selective pentru aplicații medicale

Responsabil temă Prof. Dr. Ing. Aelenei Neculai

- Contract nr. 33479-2002, Tema 143 – Beneficiar CNCSIS

2. Biomateriale cu eliberare controlată pentru uz veterinar

Responsabil temă Prof. Dr. Ing. M. I. Popa

- Contract nr. 33479-2002, Tema 129 – Beneficiar CNCSIS

3. Materiale Noi, Micro și Nanotehnologii

Responsabil temă Dr. Ing. Gabrielle Charlotte Chitanu

- Contract C111/2002, tip proiect: PNCDI; beneficiar Matnatech (proiect principal).