



UNIVERSITATEA TEHNICĂ
„GHEORGHE ASACHI” DIN IASI
FACULTATEA DE INGINERIE CHIMICĂ ȘI
PROTECȚIA MEDIULUI



HIDROGELURI POLIURETANICE

Sinteză. Caracterizare. Aplicații

• Rezumatul tezei de doctorat •

Conducător științific,

Prof. dr. ing. dr. h. c. Marcel Popa

Doctorand,

**Chim. Luiza Mădălina Melinte
(căs. Grădinaru)**

UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI
R E C T O R A T U L

Doamnei/Domnului

.....

Vă facem cunoscut că, în ziua de **27 Septembrie 2012** la ora **12.00**, în **Sala de Consiliu a Facultății de Inginerie Chimică și Protecția Mediului**, va avea loc susținerea publică a tezei de doctorat intitulată:

"HIDROGELURI POLIURETANICE. SINTEZĂ. CARACTERIZARE. APLICAȚII"

elaborată de doamna chimist **Luiza Mădălina Melinte (căs. Grădinaru)** în vederea conferirii titlului științific de doctor.

Comisia de doctorat este alcătuită din:

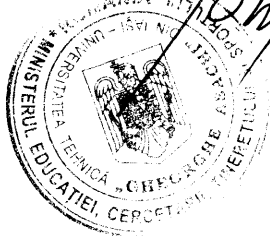
- | | |
|---|-------------------------------|
| 1. Prof. dr. ing. Nicolae Hurduc
Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași | -președinte |
| 2. Prof. dr. ing. Marcel Popa
Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași | -conducător științific |
| 3. C.S.I. dr. Constantin Ciobanu
Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” din Iași | -membru |
| 4. Prof. dr. Jacques Desbrières
Université de Pau des Pays de l'Adour, Franța | -membru |
| 5. Prof. dr. ing. Marcel Ionel Popa
Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iași | -membru |

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 Nagiț

Mulțumiri

Adresez respectuoase mulțumiri domnului **prof. dr. ing. Marcel Popa**, conducătorul științific al lucrării, pentru faptul că a acceptat să-mi fie dascal, pentru profesionalismul cu care m-a ghidat, pentru sfaturile prețioase și pentru răbdarea arătată în perioada de pregătire a doctoratului.

Deosebit respect și profundă recunoștință domnului C.S.I. dr. **Constantin Ciobanu** pentru înaltul profesionalism, instruirea excepțională, încrederea, bunăvoința și sprijinul acordate cu deosebită generozitate pe tot parcursul perioadei de pregătire a tezei de doctorat, pentru întreaga contribuție la formarea mea ca cercetător, dar și ca om.

Gânduri de recunoștință se îndreaptă către domnii profesori dr. ing. **Nicolae Hurduc**, dr. **Jacques Desbrières** și dr. ing. **Marcel Ionel Popa** care m-au onorat, în calitate de președinte, respectiv referenți, în comisia de doctorat, pentru efortul depus în citirea și evaluarea manuscrisului.

Sincere mulțumiri tuturor persoanelor cu care am colaborat în perioada desfășurării studiilor doctorale și care mi-au împărtășit cu drag din vasta lor experiență: domnul C.S.II. dr. **Stelian Vlad**, doamna C.S.I. dr. **Maria Bercea**.

Sincere mulțumiri tuturor **colegilor din cadrul Laboratorului de Poliadiție și Fotochimie** de la Institutul de Chime Macromoleculară “P. Poni” pentru susținerea acordată pe durata realizării acestei lucrări. În memoria domnului ing. **Emil Stoica** care a participat la inițierea mea în chimia macromoleculară.

Calde mulțumiri tuturor **colegilor din Institutul de Chimie Macromoleculară “P. Poni”** pentru sprijinul acordat în realizarea caracterizării compușilor prezentați în cadrul tezei, pentru susținere și încurajare.

Le mulțumesc pe această cale **părinților** mei pentru toate eforturile depuse în creșterea și educația mea, precum și **întregii familii**, pentru sprijinul necondiționat și permanent oferit.

Mulțumesc soțului meu **Robert**, fără de care această lucrare nu ar fi fost finalizată și fiței mele **Isabella**, pentru înțelegerea, susținerea morală și răbdarea de care au dat dovadă în toți acești ani.

CUPRINS

Introducere

STUDIU BIBLIOGRAFIC

Capitolul I. Hidrogeluri – definiție, clasificare, proprietăți, aplicații

I.1. Definiția și clasificarea hidrogelurilor.....	10
I.1.1. Clasificarea hidrogelurilor	10
I.1.1.1. Hidrogeluri reticulate chimic	10
I.1.1.2. Hidrogeluri reticulate fizic	11
I.1.1.3. Hidrogeluri sensibile la stimuli externi	12
I.1.1.3.1. Hidrogeluri sensibile la temperatură (termo-reversibile)..	12
I.1.1.3.2. Hidrogeluri sensibile la pH.....	12
I.1.1.3.3. Hidrogeluri cu răspuns la glucoză.....	13
I.1.1.3.4. Hidrogeluri sensibile la câmpuri magnetice și electrice ...	13
I.1.1.3.5. Hidrogeluri sensibile la tăria ionică	14
I.2. Interacții în hidrogelurile fizice	15
I.2.1. Interacții hidrofobe	15
I.2.2. Legături de hidrogen	17
I.2.3. Interacții electrostatice.....	18
I.2.4. Stereocomplexare.....	19
I.2.5. Chimie supramoleculară.....	19
I.3. Aplicații ale hidrogelurilor	20
I.3.1. Eliberare de medicamente.....	20
I.3.2. Ingineria tisulară și medicina regenerativă	22
I.3.3. Biosenzori.....	23
I.3.4. Pansamente	24
I.3.5. Hidrogeluri injectabile.....	24

Capitolul II. Hidrogeluri poliuretanice

II.1. Poliuretani-generalități.....	26
II.2. Biocompatibilitatea și biodegradarea poliuretanilor	29
II.3. Stadiul actual al cercetărilor în domeniul hidrogelurilor poliuretanice termo-reversibile pe bază de polilactați	30
II.4. Stadiul actual al cercetărilor în domeniul hidrogelurilor poliuretanice pe bază de poli(R-sebacat)dioli	33

REZULTATE ORIGINALE

Capitolul III. Strategia experimentală

III.1. Obiectivele tezei de doctorat.....	36
III.2. Materiale și reactivi folosiți	37
III.3. Metode de sinteză.....	39
III.3.1. Sinteza unor serii de poliesteri plecând de la diferiți acizi dibazici și dioli	39

III.3.1.1. Sinteza poli(izopropil lactat) diolului	39
III.3.1.2. Sinteza unei serii de poliesteri pe bază de acid sebacic ..	40
III.3.2. Sinteza unei serii de hidrogeluri poliuretanic pe bază de eter esteri ai acizilor citric și succinic	41
III.3.3. Sinteza unei serii de hidrogeluri poliuretanic pe bază de polilactat diol.....	42
III.3.4. Sinteza unei serii de hidrogeluri poliuretanic pe bază de poli(R- sebacat) dioli.....	43
III.3.4.1. Sinteza unor poliuretani reticulați chimic	43
III.3.4.2. Sinteza unor poliuretani liniari (reticulați fizic)	43
III.4. Metode de analiză.....	44
III.4.1. Spectroscopia IR cu transformată Fourier (FTIR)	44
III.4.2. Cromatografia pe gel permeabil (GPC).....	45
III.4.3. Rezonanța magnetică nucleară (¹ H-RMN)	46
III.4.4. Determinarea unghiului de contact static și calcularea parametrilor energetice suprafețelor.....	47
III.4.5. Determinarea concentrației critice micelare cu ajutorul tensiometriei	49
III.4.6. Măsurători reologice	51
III.4.7. Analiza mecanică.....	53
III.4.8. Determinarea gradului de umflare	55
III.4.9. Încărcarea/eliberarea de principii active.....	55
III.4.9.1. Încărcarea polimerilor cu principii active	55
III.4.9.2. Eliberarea principiilor active din hidrogelurile poliuretanic	57
Capitolul IV. Caracterizarea poliesterilor	
IV.1. Caracterizarea poli(izopropil lactat) diolului prin:	59
IV.1.1. Spectroscopie FT-IR.....	59
IV.1.2. Spectroscopie ¹ H-RMN	61
IV.2. Caracterizarea seriei de poliesteri plecând de la acidul sebacic și diferiți dioli prin.....	61
IV.2.1. Masă molară.....	62
IV.2.2. Spectroscopie FT-IR.....	62
IV.2.3. Spectroscopie ¹ H-RMN	65
Capitolul V. Caracterizarea unor serii de hidrogeluri poliuretanic	
V.1. Caracterizarea unor serii de hidrogeluri poliuretanic termoreversibile	67
V.1.1. Caracterizarea unei serii de hidrogeluri poliuretanic termoreversibile pe bază de polilactat diol prin:.....	67
V.1.1.1. Spectroscopie FT-IR	67
V.1.1.2. Spectroscopie ¹ H-RMN	71

V.1.1.3. Masă molară	73
V.1.1.4. Determinarea concentrației critice micelare (CCM).....	74
V.1.1.5. Determinarea unghiului de contact static și calcularea parametrilor energetice suprafețelor	75
V.1.1.6. Măsurători reologice	77
V.1.2. Caracterizarea unei serii de hidrogeluri poliuretanice termoreversibile pe bază de eter esteri ai acizilor citric și succinic prin: ..	88
V.1.2.1. Spectroscopie FT-IR	88
V.1.2.2. Masă molară	90
V.1.2.3. Determinarea concentrației critice micelare (CCM).....	90
V.1.2.4. Determinarea unghiului de contact static și calcularea parametrilor energetice suprafețelor.....	91
V.1.2.5. Măsurători reologice	92
V.2. Caracterizarea unor serii de hidrogeluri poliuretanice reticulate pe bază de poli(R-sebacat) dioli prin:	96
V.2.1. Spectroscopie ATR-FTIR	96
V.2.2. Determinarea gradului de umflare	98
V.2.3. Analiza mecanică.....	100
V.2.4. Determinarea unghiului de contact static și calcularea parametrilor energetice suprafețelor.....	102
Capitolul VI. Evaluarea proprietăților materialelor poliuretanice în vederea stabilirii potențialelor aplicații biomedicale	
VI.1. Studii de eliberare controlată <i>in vitro</i> a unor medicamente și enzime	105
VI.1.1. Studii de eliberare controlată <i>in vitro</i> a 5-fluoro uracilului din hidrogelurile poliuretanice termoreversibile.....	105
VI.1.2. Studii de eliberare controlată <i>in vitro</i> a unor enzime din hidrogelurile poliuretanice termoreversibile.....	106
VI.1.3. Studii de eliberare controlată <i>in vitro</i> a nistatinei din hidrogelurile poliuretanice reticulate.....	107
VI.2. Adsorbția de proteină pe suprafața poliuretanilor reticulați iradiată UV	109
Concluzii generale	116
Bibliografie	122

INTRODUCERE

Hidrogelurile sunt rețele polimerice tridimensionale, alcătuite din polimeri hidrofilii, ce absorb și rețin o cantitate mare de apă. Acestea pot fi obținute într-o varietate de forme fizice incluzând micro și nanoparticule, suporturi sau filme. De la lucrarea de pionierat a lui Wichterle și Lim din 1960 asupra hidrogelurilor pe bază de 2-hidroxietil metacrilat (HEMA) [1], domeniul s-a dezvoltat continuu și se dezvoltă în continuare exploziv. Aplicațiile lor sunt multiple, în special în ingineria tisulară, medicina regenerativă, a eliberării controlate a medicamentelor, diagnosticare, imobilizare celulară, separarea biomoleculelor, dar și în alte domenii cum ar fi de exemplu agricultura [2].

În medicina și farmacie, principalele utilizări ale hidrogelurilor sunt în domeniul eliberării controlate a medicamentelor, regenerării țesuturilor sau în aplicațiile pe bază de biosenzori și se datorează proprietăților remarcabile pe care acestea le posedă, cum sunt [3]:

- conținutul lor de apă, reziliența elastică, modulul de elasticitate, permeabilitatea la oxigen le fac similare cu țesutul natural;
- unele hidrogeluri (folosite pentru diferite dispozitive implantabile) au suprafețe inerte ce previn adsorbția nespecifică a proteinelor (antifouling);
- moleculele biologice pot fi legate covalent de hidrogeluri prin intermediul unor reacții chimice bine controlate;
- proprietățile mecanice și gradul de umflare în apă ale hidrogelurilor pot fi reglate relativ ușor, de exemplu prin modificarea raportului hidrofob/hidrofil sau prin modificarea densității de reticulare la hidrogelurile reticulate chimic;
- hidrogelurile pot fi proiectate astfel încât proprietățile lor să se poată modifica sub acțiunea unor stimuli externi, cum ar fi temperatura, pH-ul etc.

Poliuretanii reprezintă o clasă importantă a materialelor polimere, care în principal se obțin prin reacția de poliadiție a trei

monomeri: un macrodiol, un diizocianat și/sau un alungitor de catenă. Prin modificarea raportului celor trei componenți, precum și prin folosirea diferiților monomeri, se poate obține o gamă largă de materiale cu proprietăți fizico-chimice și mecanice variate, cu potențiale aplicații biomedicale [4-6]. Poliuretanii pot forma structuri puternic reticulate fizic datorită interacțiilor dintre macromolecule, de tipul legăturilor de hidrogen, ducând la obținerea unor polimeri cu proprietăți mecanice, precum și biologice excelente [7,8].

Combinând proprietățile hidrogelurilor cu cele ale poliuretanilor se pot obține biomateriale cu proprietăți îmbunătățite ce pot fi folosite cu succes în diferite aplicații [9].

Scopul acestui studiu a fost obținerea unor noi hidrogeluri poliuretanece ce ar putea fi folosite în diferite scopuri biomedicale. Astfel, s-au sintetizat pe de o parte, noi hidrogeluri poliuretanece termoreversibile ce pot fi folosite ca materiale injectabile și hidrogeluri poliuretanece liniare și reticulate ce pot fi utilizate ca pansamente sau matrici pentru ingineria cartilajilor articulare. De asemenea, un alt scop a fost de a obține hidrogeluri poliuretanece, pe bază de produse naturale, compuși care sunt biocompatibili cu organismul uman sau compuși care în urma descompunerii nu dau produse toxice. Pentru a atinge aceste scopuri, cercetările au fost direcționate pe mai multe etape:

- obținerea unor noi poliesteri cu grupări terminale –OH, folosind ca produși de plecare diferiți acizi dibazici și dioli, compuși a căror structură a fost confirmată prin diferite tehnici de analiză;
- obținerea unor serii de poliuretani cu proprietăți de hidrogel și caracterizarea acestora prin intermediul mai multor tipuri de analize fizico-chimice, mecanice, reologice;
- evaluarea materialelor poliuretanece obținute din punct de vedere al proprietăților, pentru potențiale aplicații biomedicale.

Teza este alcătuită din două părți, una teoretică și cealaltă experimentală, structurate în șase capitole, din care: primele două capitole

se axează pe partea teoretică, iar celelalte, descriu partea originală, experimentală.

În **Capitolul I** sunt prezentate considerații generale privind hidrogelurile, și anume: definirea și clasificarea acestora, interacțiile ce au loc între macromoleculele polimerilor pentru a forma hidrogeluri, precum și unele aplicații biomedicale.

Capitolul II cuprinde generalități privind poliuretanii, precum și biocompatibilitatea, biostabilitatea și biodegradarea acestora. De asemenea, prezintă o scurtă trecere în revistă a stadiului actual al cercetărilor în domeniul hidrogelurilor poliuretanică termo-reversibile pe baza de polilactați, precum și-n domeniul hidrogelurilor poliuretanică pe bază de poli(R-sebacați).

Rezultatele originale ale acestei teze de doctorat debutează din **Capitolul III**, în care sunt prezentate metodele de sinteză ale poliesterilor și poliuretanilor cu proprietatea de hidrogel, precum și metodele de analiză ale acestor structuri.

Capitolul IV cuprinde caracterizarea poliesterilor pe bază de acid lactic și sebacic din punct de vedere al structurii, precum și determinarea maselor molare ale acestor compuși.

În **Capitolul V** sunt caracterizate atât hidrogelurile poliuretanică termoreversibile cât și cele reticulate chimic și fizic prin intermediul a mai multor tehnici de investigație. De asemenea, în acest capitol este scos în evidență caracterul termoreversibil al hidrogelurilor poliuretanică pe bază de eter esteri ai acizilor citric, succinic și lactic prin intermediul analizelor reologice, precum și comportamentul la umflare și proprietățile mecanice ale hidrogelurilor reticulate.

Capitolul VI evaluează materialele poliuretanică obținute din punct de vedere al proprietăților, pentru potențiale aplicații biomedicale. Astfel, s-au realizat studii de eliberare in vitro a unor principii active atât din hidrogelurile poliuretanică termoreversibile cât și din cele reticulate. De asemenea, s-a studiat adsorbția de proteină pe suprafața poliuretanilor reticulați, deoarece, atunci când un material este implantat în organism,

primul contact al fluidului biologic este cu suprafața materialului. Din acest motiv, adsorbția de proteine pe suprafața biomaterialului este un fenomen important în aprecierea biocompatibilității.

Lucrarea se încheie cu **Concluzii Generale și Referințe bibliografice.**

Teza de doctorat intitulată “Hidrogeluri poliuretanice. Sinteza. Caracterizare. Aplicații” cuprinde circa 140 de pagini, conține 82 figuri, 11 tabele, 8 scheme și 193 referințe bibliografice, majoritatea reflectând interesul crescut al oamenilor de știință, în special în ultimele decenii, pentru acest domeniu de cercetare.

Rezultatele originale obținute au constituit subiectul a 2 lucrări în reviste de specialitate cotate cu factor de impact și scor de influență; 2 lucrări în curs de redactare; 3 lucrări publicate în reviste ale conferințelor; participări la manifestări științifice: postere – 2 și comunicări orale – 3; O parte din date vor fi patentate într-un brevet internațional.

În rezumatul tezei de doctorat se prezintă într-o formă succintă capitolele III, IV, V, concluziile generale, bibliografia selectivă și activitatea științifică, păstrându-se numerotarea din teză a capitolelor, figurilor, tabelelor, schemelor, precum și a bibliografiei.

Capitolul III. Strategia experimentală

III.1. Obiectivele tezei de doctorat

Obținerea unor noi materiale polimere cu proprietăți de hidrogel, cu potențiale aplicații în medicină și farmacologie constituie obiectul de studiu a numeroase grupuri de cercetare din întreaga lume.

Hidrogelurile fizice care gelifiază *in situ* prezintă un potențial ridicat în folosirea lor în diferite aplicații biomedicale și farmaceutice. Sistemele apoase ale acestor polimeri prezintă tranziții de fază la aplicarea unui stimul extern. Datorită acestor proprietăți, aceste materiale pot fi injectate cu ușurința în organism folosindu-se chirurgia minim-invazivă, ceea ce duce la diminuarea costurilor și la creșterea confortului pacientului. O altă caracteristică a acestor materiale injectabile este posibilitatea de înglobare a diferitelor medicamente. Datorită porozității mari a acestora, pot fi folosite drept matrici pentru creșterea celulară.

Hidrogelurile reticulate combină proprietățile hidrogelurilor (cum ar fi capacitatea de umflare) cu cele ale materialului polimeric (poliuretani) folosit (de exemplu - proprietățile mecanice).

Scopul acestui proiect a fost obținerea a noi tipuri de hidrogeluri poliuretanice termoreversibile, precum și a unor hidrogeluri poliuretanice reticulate, cu potențiale aplicații biomedicale. Pe de altă parte, s-a urmărit obținerea unor hidrogeluri poliuretanice, pe bază de produse naturale, compuși care sunt biocompatibili cu organismul uman sau compuși care în urma descompunerii nu dau produse toxice. Pentru atingerea acestor scopuri, obiectivele principale ale acestei teze de doctorat au fost următoarele:

- ☞ studiul de literatură privind stadiul actual al cercetărilor în domeniul abordat ;
- ☞ sinteza unor serii de poliesteri cu grupări terminale -OH, folosind ca produse de plecare acizi dibazici (acidul lactic, acidul sebacic) și diferiți dioli (1,2-propan diol, 1,2-etan diol, 1,4-butan diol, 1,6-hexametilen diol, 1,10-decametilen diol, 1,12-dodecametilen diol) ;

- ☞ caracterizarea poliesterilor obținuți din punct de vedere al structurii nou formate;
- ☞ sinteza unor serii de hidrogeluri poliuretanică termoreversibile ce conțin în structura lor unii poliesteri obținuți anterior, copolimerul tribloc PEO-PPO-PEO și diferiți diizocianați alifatici (1,6-hexametilen diizocianat, lizin diizocianat, 4,4'- diizocianat de diciclohexil metan, izoforon diizocianat);
- ☞ sinteza unor serii de hidrogeluri reticulate chimic sau fizic ce conțin următoarele componente: unii poliesteri obținuți anterior, polietilen glicol, diizocianați alifatici și alungitori de catenă difuncționali și/sau trifuncționali (1,4-butan diol, glicerină);
- ☞ caracterizarea poliuretanilor și a hidrogelurilor poliuretanică obținute prin diferite tehnici de analiză;
- ☞ evaluarea materialelor poliuretanică obținute din punct de vedere al proprietăților, pentru potențiale aplicații biomedicale, prin studii de eliberare *in vitro* a unor principii active;
- ☞ studii de adsorbție a proteinelor pe suprafața poliuretanilor reticulați, datorită importanței acestui fenomen în aprecierea biocompatibilității materialului.

Caracterizarea hidrogelurilor a avut drept scop analiza compozițională și structurală a materialelor sintetizate (spectroscopie în infraroșu, spectrometrie $^1\text{H-RMN}$), determinarea tensiunii superficiale prin măsuratori ale unghiurilor de contact, determinarea concentrației critice micelare, evidențierea caracterului termoreversibil prin măsuratori reologice. De asemenea, în cazul hidrogelurilor poliuretanică reticulate, pe lângă analizele enunțate anterior, s-au evaluat și proprietățile de interacțiune cu apa precum și proprietățile mecanice.

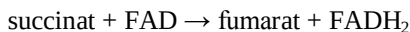
Din ce motiv s-au ales aceste materiale pentru sinteza poliuretanilor?

Scopul acestui proiect a fost de a obține hidrogeluri poliuretanică, pe bază de substanțe naturale, compuși care sunt

biocompatibili cu organismul uman sau compuși care în urma descompunerii nu conduc la produși toxici.

➤ **Acidul citric** este unul dintre cei mai răspândiți acizi în natură. Astfel, se poate întâlni în plante, sau ca produs în urma proceselor metabolice ale glucidelor sau lipidelor (ciclul Krebs) în organismul animal din respirația tisulară sau în timpul sintezei aminoacizilor esențiali. Acidul citric este o componentă normală a celulelor organismului și este metabolizat, degradat și eliminat de corp fără efecte adverse [149].

➤ **Acidul succinic** are un rol important, la fel ca și acidul citric, în metabolism. Succinatul este o componentă a ciclului Krebs, fiind capabil să doneze electroni lanțurilor transportoare de electroni (flavin adenin dinucleotida –FAD, trece în forma sa redusă – FADH₂) conform reacției [150]:



➤ **Acidul lactic** este un compus chiral care are doi izomeri optici: acidul L - lactic și D-lactic. Dintre aceștia, acidul L-lactic se distinge prin importanța sa biologică. În organismul animal, acesta se obține prin reacția de hidrogenare a acidului piruvic în prezența enzimei lactat dehidrogenaza. În ultimele decenii, acidul lactic este folosit drept monomer la sinteza poli(acidului lactic), intermediar în sinteza poliesterilor biodegradabili [151].

➤ **Acidul sebacic** este un α,ω -diacid natural (se găsește în uleiul de ricin) care apare în metabolismul acizilor α -carboxilici cu catena medie sau lungă. Deoarece are un număr par de atomi de carbon, poate fi complet metabolizat formând acetyl-CoA și succinil- CoA, compuși care apar în ciclul Krebs [132].

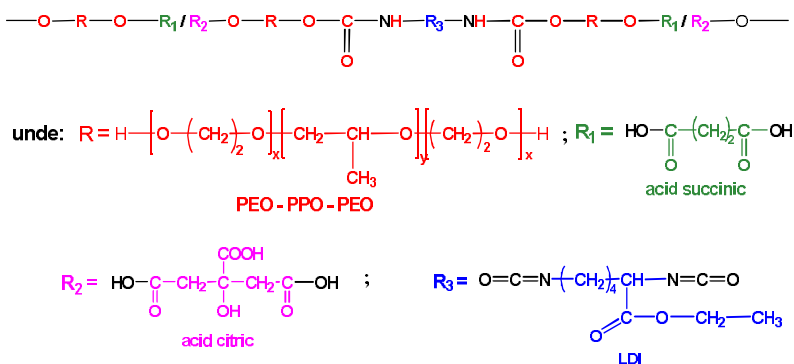
➤ **Copolimerul tribloc PEO-PPO-PEO**, cunoscut sub numele comercial de Pluronic sau Poloxamer, este un polimer ce are abilitatea de a forma geluri termo-reversibile folosite în aplicații biomedicale: în eliberarea controlată a medicamentelor, drept matrice în ingineria tisulară etc [8].

➤ **Poli (etilen oxidul)- (PEO)** este un polietil hidrofili, biocompatibil, folosit cu succes în multe aplicații biomedicale și industriale [152].

➤ **Diizocianatii alifatici** utilizați în sinteze dau prin degradare produși care nu sunt toxici; în special lizin diizocianatul, care prin biodegradare trece în lizină [153].

III.3.2. Sinteza unei serii de hidrogeluri poliuretane pe bază de eter esteri ai acizilor succinic și citric

Prin reacția de policondensare a acidului citric sau succinic cu copolimerul s-au obținut doi aducți cu formula generală HO-PEO-PPO-PEO-OOC-R₁(R₂)-COO-PEO-PPO-PEO-OH, unde –R₁ și –R₂ sunt radicalii de la acidul citric, respectiv succinic. Apoi, s-a adăugat LDI peste fiecare din cei doi aducți, astfel încât raportul –OH:–NCO să fie 1:0,8, obținându-se doi poliuretani denumiți: PU-Suc – poliuretanul ce conține acid succinic și PU-Cit – poliuretanul ce conține acidul citric. Structura acestor poliuretani este ilustrată în Schema 3.

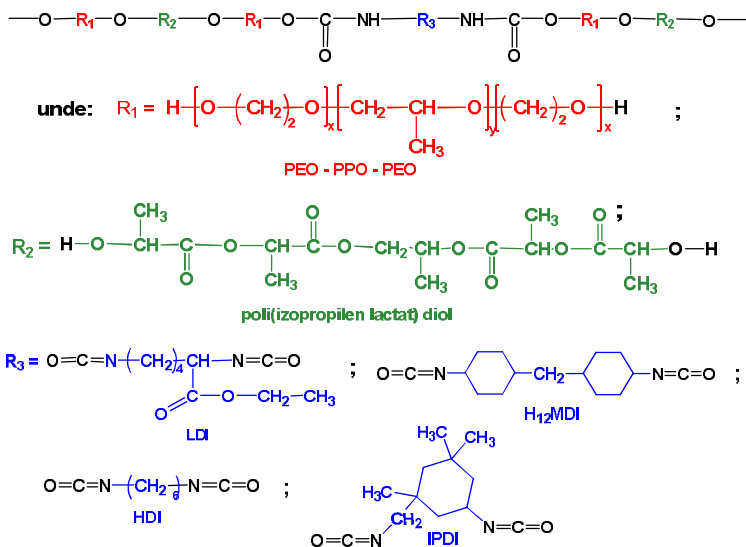


Schema 3. Structura poliuretanilor ce conțin în structură acid succinic și citric

III.3.3. Sinteza unei serii de hidrogeluri poliuretane pe bază de polilactat diol

Hidrogelurile poliuretane ce conțin în structura lor poli(izopropil lactat) diol s-au sintetizat prin reacția de poliadiție între tribloc copolimerul PEO-PPO-PEO, poli(izopropil lactat) diol și diferiți diizocianați: 1,6-hexametilen diizocianat, lizin diizocianat, 4,4'-

diizocianat de diciohexil metan, izoforon diizocianat. Structura chimică a acestei serii de hidrogeluri poliuretaneice este dată în Schema 4.



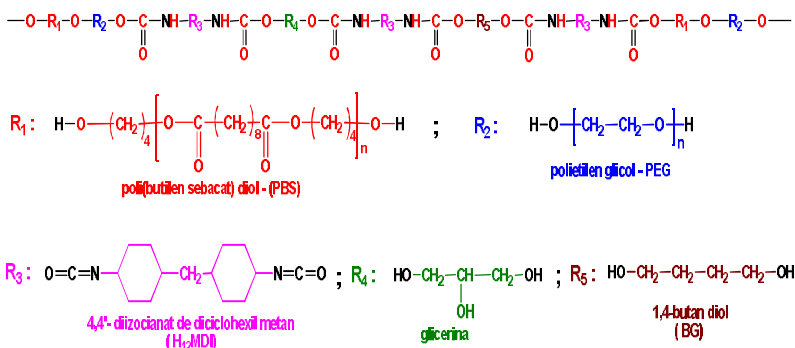
Schema 4. Structura chimică a hidrogelurilor poliuretaneice

III.3.4. Sinteza unei serii de hidrogeluri poliuretaneice pe bază de poli(R-sebacat)dioli

III.3.4.1. Sinteza unor poliuretani reticulați chimic

Sinteza acestor poliuretani s-a realizat prin reacția de poliadiție în topitură, între poli(butilen sebacat) diol, polietilen glicol, 4,4'-diizocianat de diciohexil metan și alungitorii de catenă – glicerol și 1,4-butan diol. Structura chimică a acestei serii de poliuretani este ilustrată în Schema 5.

Aceasta probă a fost notată PU-BS-Gly, unde PU este poliuretan, BS – conține în structură butilen sebacat, iar Gly – indică reticularea cu glicerol (glicerină).

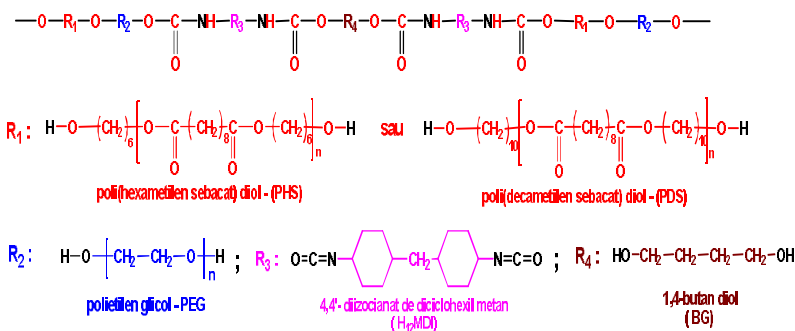


Schema 5. Structura poliuretanilor reticulați chimic

III.3.4.2. Sinteza unor poliuretani liniari (reticulați fizic)

Sinteza acestor poliuretani s-a realizat prin reacția de poliadiție în topitură, între poli(hexametilen sebacat) diol sau poli(decametilen sebacat) diol, polietilen glicol, 4,4'- diizocianat de dicrolohexil metan și alungitor de catenă –1,4-butan diol. Structura chimică a acestei serii de poliuretani este ilustrată în Schema 6.

Aceste probe au fost denumite PU-HS poliuretanul ce conține hexametilen sebacat în structura sa și PU-DS poliuretanul cu decametilen sebacat.



Schema 6. Structura poliuretanilor liniari

Capitolul IV. Caracterizarea poliesterilor

Structurile poliesterilor sintetizați au fost confirmate prin spectroscopie (FTIR și ^1H -RMN), iar masele molare prin intermediul Cromatografiei pe gel permeabil (GPC).

IV.1. Caracterizarea poli(izopropil lactat) diolului prin:

IV.1.1. Spectroscopie FT-IR

Poli(izopropil lactat) diolul s-a obținut prin reacția de policondensare a acidului D,L- lactic cu 1,2-propan diol. Structura compusului sintetizat a fost evidențiată prin analiza spectroscopică FTIR.

Din analiza spectrului FT-IR (Figura 17), se observă ca banda de absorbție cu maximul la 3517 cm^{-1} corespunde vibrațiilor de întindere $\nu(\text{OH})$ asociate prin legături de hidrogen tip $\text{C}=\text{O}:\cdots\text{H}-\text{O}$. Picurile de la 2996 cm^{-1} și 2946 cm^{-1} sunt determinate de vibrația de întindere asimetrică $\nu(\text{CH}_2)_{\text{asim}}$, peste care se suprapune banda caracteristică vibrației de întindere asimetrice $\nu(\text{CH}_3)_{\text{asim}}$; picul de la 2882 cm^{-1} este dat de vibrația de întindere simetrică $\nu(\text{CH}_2)_{\text{sim}}$, peste care se suprapune banda caracteristică vibrației de întindere simetrice $\nu(\text{CH}_3)_{\text{sim}}$.

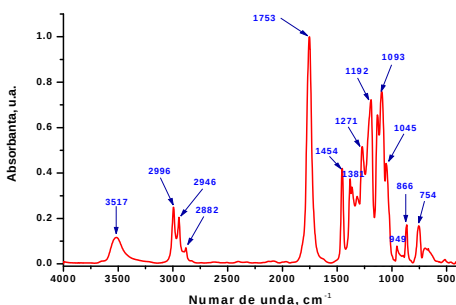
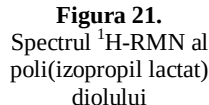


Figura 17. Spectrul FT-IR al polilactat diolului în domeniul $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$

Banda carbonil, corespunzătoare vibrațiilor de întindere $\nu(\text{C}=\text{O})$ prezintă maximul la 1753 cm^{-1} . Vibrațiile de deformare asimetrică ale grupelor metil $\delta(\text{CH}_2)_{\text{asim}}$, prezintă semnal la 1454 cm^{-1} în timp ce vibrațiile de deformare simetrică $\delta(\text{CH}_2)_{\text{sim}}$ la 1381 cm^{-1} . Absorbția de la

Masa molară s-a determinat prin Cromatografia pe gel permeabil, iar valoarea acesteia este de 2000 Da.

Structura chimică a poliesterului a fost confirmată și prin spectroscopie ^1H -RMN. În Figura 21, este ilustrat spectrul ^1H -RMN al poli(izopropil lactat) diolului.



18

IV.2. Caracterizarea seriei de poliesteri plecând de la acidul sebacic și diferiți dioli prin:

IV.2.1. Masă molară

Masele molare ale poliestерilor sebacici sintetizați au fost determinate cu ajutorul Cromatografiei pe Gel Permeabil, valorile acestora fiind prezentate în Tabelul 2. Din acest tabel se observă faptul că valorile maselor molare numerice se găsesc în domeniul 1453 – 3165 Da. De asemenea, polidispersitatea, care reprezintă raportul M_w/M_n este cuprinsă între 1,89 – 2,33.

Tabel 2. Valorile maselor molare ale poliestерilor sintetizați

PROBA	M_n (Da)	M_w (Da)	M_z (Da)	M_{z+1} (Da)	M_v (Da)	M_w/M_n
PES	1453	3397	5367	7375	3126	2,33
PBS	1732	3599	5650	7796	3322	2,07
PHS	3165	6193	9670	13376	5729	1,95
PDS	2866	5418	8322	11325	5026	1,89
PDDS	2932	5910	9182	12533	5466	2,01

IV.2.2. Spectroscopie FT-IR

În Figura 22 sunt ilustrate spectrele FTIR ale poli(R-sebacaților) sintetizați, la numere de undă între 4000 și 400 cm^{-1} :

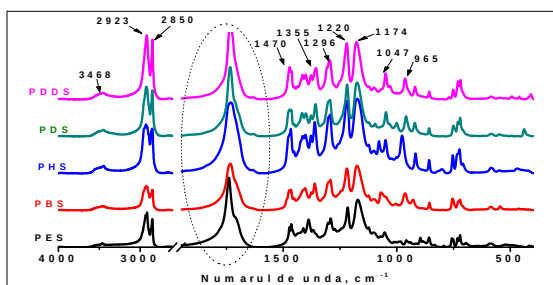


Figura 22. Spectrele FT-IR ale poli(R-sebacaților) sintetizați

Din analiza spectrelor FT-IR (Figura 22), se observă faptul că benzile de absorbție cu maxim la 3468 cm^{-1} corespund vibrațiilor de

întindere $\nu(\text{OH})$ asociate prin legături de hidrogen tip $\text{C}=\text{O}:\cdots\text{H}-\text{O}$. De asemenea, apare un umăr la 3544 cm^{-1} care aparține vibrațiilor de întindere $\nu(\text{OH})$ libere. Picurile de la 2923 cm^{-1} și 2850 cm^{-1} sunt determinate de vibrația de întindere asimetrică $\nu(\text{CH}_2)_{\text{asim}}$, respectiv vibrația de întindere simetrică $\nu(\text{CH}_2)_{\text{sim}}$. Benzile carbonil, corespunzătoare vibrațiilor de întindere $\nu(\text{C}=\text{O})$ prezintă maximum la 1735 cm^{-1} . Între 1500 și 1200 cm^{-1} , precum și între 900 și 600 cm^{-1} se găsesc vibrațiile de deformare a grupărilor $\delta(\text{CH}_2)$. Absorbțiile de la 1220 cm^{-1} respectiv 1175 cm^{-1} sunt determinate de vibrațiile de întindere asimetrice, respectiv simetrice a grupării $-\text{C}-\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, ($\nu_{(\text{C}-\text{O})_{\text{asim}}}$ și $\nu_{(\text{C}-\text{O})_{\text{sim}}}$). Absorbția de la 1047 cm^{-1} corespunde vibrațiilor de alungire asimetrice $\nu(-\text{O}-\text{C}-\text{C}-)_{\text{asim}}$ din grupele esterice, în timp ce vibrațiile de alungire simetrice $\nu(-\text{O}-\text{C}-\text{C}-)_{\text{sim}}$ determină apariția absorbției slabe de la 965 cm^{-1} .

Poliesterii alifatici au proprietatea de a forma structuri esterice cu diferite orientări conformaționale. Astfel, cu toate că gruparea esterică dezvoltă o energie intermoleculară de 3 Kcal/mol față de $0,78\text{ Kcal/mol}$ în cazul grupărilor metilenice, poliesterii cu același număr de grupări metilenice (ce aparțin diolului) cu ale polietilenei, au temperatura de topire mai mică decât a acesteia. Astfel, dacă analizăm benzile carbonil între $1800 - 1650\text{ cm}^{-1}$ (Figura 23) ale acestor poliesteri se observă că maximele de la 1735 cm^{-1} (PDS și PDDS) respectiv 1740 cm^{-1} (PES, PBS, PHS) sunt caracteristice vibrațiilor grupărilor carbonil libere. Totuși, grupările esterice se și ordonează sub forma de configurații transplanare formând cristalite [169] (Figura 24). Vibrația de alungire a acestor structuri se găsește la $\sim 1704\text{ cm}^{-1}$. Concentrația acestor structuri cristaline este în funcție de raportul dintre grupările esterice și cele metilenice; astfel poliesterii cu un număr mai mic de grupări metilenice prezintă un umăr mult mai conturat.

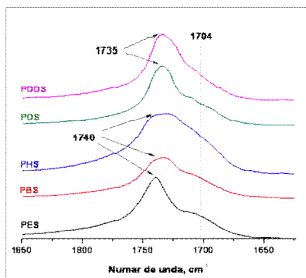


Figura 23. Spectrele FTIR ale carboniilor pentru poliesterii sintetizați

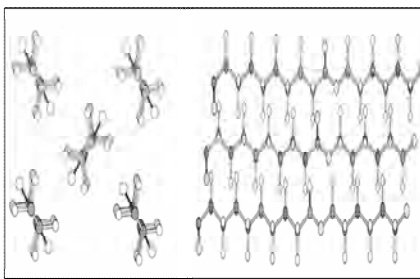


Figura 24. Structuri transplanare în esterii alifatici [162]

IV.2.3. Spectroscopie ^1H -RMN

În Figura 26 sunt prezentate doar spectrele ^1H -RMN ale PES și PDDs, restul spectrelor fiind ilustrate în teza de doctorat.

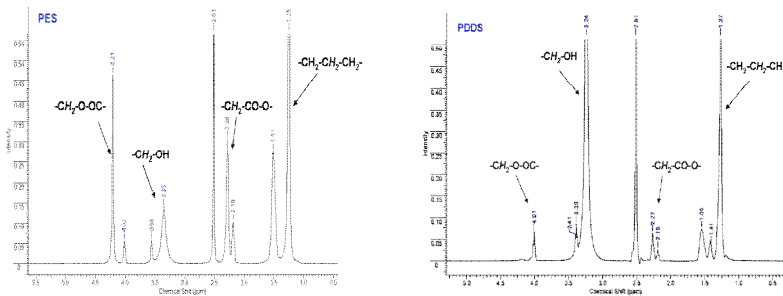


Figura 26. Spectrele ^1H -RMN ale poliesterilor sebacici sintetizați

Astfel, multipletii deplasării chimice dintre $\delta(1,27-1,55)$ ppm aparțin protonilor de la grupările metilen ($-\text{CH}_2-$) din mijlocul lanțului hidrocarbonat atât cei ce provin de la acidul sebacic cât și cei de la dioli. Semnalele de la 2,19-2,27 ppm aparțin protonilor grupării ($-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-$) din vecinătatea grupărilor esterice. Deplasările de la 3,24 ppm se pot atribui semnalelor caracteristice protonilor metilenici de la grupările ($-\text{CH}_2-\text{OH}$). Semnalele de la 4,01 ppm pot fi atribuite protonilor adiacenți grupărilor esterice de tipul ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{OC}-$).

Capitolul V. Caracterizarea unor serii de hidrogeluri poliuretanic

V.1.1. Caracterizarea unei serii de hidrogeluri poliuretanic termoreversibile pe bază de polilactat diol prin:

V.1.1.1. Spectroscopie FT-IR

Hidrogelurile poliuretanic sintetizate au structuri asemănătoare, cu deosebirea că poliuretanul ce conține LDI este mai bogat în grupări NH și C=O (Figura 27).

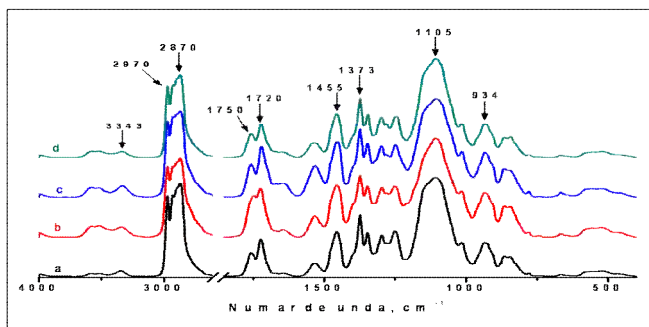


Figura 27. Spectrul FT-IR în domeniul 4000 – 400 cm⁻¹ al polilactat uretanilor:
a – cu HDI; b – cu LDI; c – cu H₁₂MDI; d – IPDI.

Astfel, picurile de la 3588 și 3520 cm⁻¹, sunt determinate de vibrația de întindere $\nu(\text{NH})$ a grupării NH libere, sau mai puțin legate prin legături de hidrogen de grupările carbonil de la poliester (legături de hidrogen cu oxigenul eteric sau esteric). La 3343 cm⁻¹ apare banda caracteristică vibrației de întindere $\nu(\text{NH})$ a grupărilor NH legate de carbonilul uretanic. Banda caracteristică vibrațiilor de întindere asimetrice $\nu(\text{CH}_2)_{\text{asim}}$ are două maxime la 2970 și 2930 cm⁻¹, peste care se suprapune banda caracteristică vibrației de întindere asimetrică $\nu(\text{CH}_3)_{\text{asim}}$. Picul de la 2870 cm⁻¹ este dat de vibrația de întindere simetrică $\nu(\text{CH}_2)_{\text{sim}}$, peste care se suprapune vibrația de întindere simetrică $\nu(\text{CH}_3)_{\text{sim}}$. La 1750 cm⁻¹ se află picul caracteristic vibrației de întindere $\nu(\text{CO})$ a grupării carbonil amorf, neasociate, iar la 1720 cm⁻¹ banda caracteristică vibrației de întindere $\nu(\text{CO})$ a grupării carbonil cristaline, asociate prin legături de

hidrogen. Banda de la 1646 cm^{-1} aparține probabil, vibrației de întindere a grupării carbonil ureice. Acest lucru se datorează faptului că în reacție au existat urme de apă care au dus la formarea ureei. Picul de la 1533 cm^{-1} este reprezentat de Amida II și este format din contribuția mai multor tipuri de legături: vibrație de deformare $\delta(\text{NH})$ și vibrația de alungire $\nu(\text{CN})$. La 1455 cm^{-1} se găsește banda vibrației de deformare $\delta(\text{CH}_2)$. Benzile de la 1373 și 1348 cm^{-1} aparțin vibrației de deformare (legănare și răsucire) - $\omega(\text{CH}_2)$ și $\tau(\text{CH}_2)$. La 1251 cm^{-1} se găsește banda caracteristică vibrației de deformare $\delta(\text{NH})$, peste care se suprapune vibrația de alungire $\nu(\text{CN})$. Picul mare de la 1105 cm^{-1} aparține vibrației de întindere a grupării C-C(C=O)-O esterice, peste care se suprapune vibrația legăturii C-O din eterul alifatic, iar la 1014 cm^{-1} se găsește banda caracteristică vibrației de întindere asimetrică a grupării (-O-C-C-). La 934 cm^{-1} se găsește banda vibrației de întindere simetrică a grupării (-O-C-C-). Picul de la 779 cm^{-1} este dat de vibrația de deformare (legănare) $\omega(\text{NH})$. Aceste spectre demonstrează complexitatea structurilor formate.

În Figura 28 este ilustrat raportul ariilor dintre carbonilul amorf, mai puțin structurat (1750 cm^{-1}) și cel total. Se observă faptul că poliuretanul ce conține LDI este cel mai amorf, cel mai puțin structurat, datorită faptului că una din grupările uretanice este ecranată. Acesta este urmat de poliuretanii ce conțin IPDI sau H_{12}MDI . Cel mai cristalin polimer este cel ce conține HDI, datorită liniarității acestei molecule. Acest fenomen se reflectă și în caracterizarea reologică prezentată ulterior.

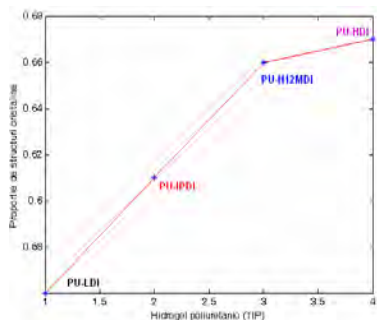


Figura 28. Raportul ariilor dintre gruparea carbonil amorfă și carbonilul total

Pentru a explica mai bine modificările chimice ce apar în structura produșilor obținuți s-a făcut descompunerea benzilor vibrațiilor de întindere, prin deconvoluție, ale grupărilor C=O ($1800 - 1680 \text{ cm}^{-1}$) după o funcție de tip Gauss. Spectrele obținute în urma deconvoluțiilor sunt ilustrate în teză.

V.1.1.2. Spectroscopie ^1H -RMN

În Figura 31 este ilustrat spectrul ^1H -RMN al hidrogelului poliuretanic ce conține HDI. Celelalte spectre ale compușilor sintetizați se găsesc în manuscrisul original.

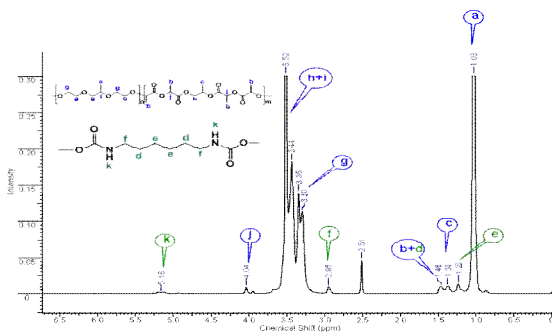


Figura 31.
Spectrul ^1H -RMN
al hidrogelului
poliuretanic ce
conține HDI

În acest spectru se observă faptul că deplasarea de la $\delta(1,03)$ ppm aparține protonilor de la gruparea (CH_3) din poziția **a**, din tribloc copolimerul PEO-PPO-PEO, pe când protonii de la gruparea (CH_3) din restul poli(izopropil lactat) diolului notați cu **b** se găsesc la $\delta(1,46)$ ppm. Tot la această frecvență, $\delta(1,46)$ ppm se găsește semnalul caracteristic protonilor (CH_2) din poziția **d**. Protonii de la gruparea (CH_3) din poziția **c**, din restul poli(izopropil lactat) diolului se găsesc la $\delta(1,38)$ ppm. Deplasarea de la $\delta(1,23)$ ppm ar putea fi atribuită protonilor (CH_2) de la izocianat, din poziția **e**. La $\delta(2,94-2,95)$ ppm sunt protonii din poziția **f** ai grupării ($\text{CH}_2\text{-NH}$) din diizocianat. Între $\delta(3,3 - 3,35)$ ppm se află deplasarea caracteristică protonilor de la atomii de carbon din poziția **g** ($\text{CH}_2\text{-O}$), din tribloc copolimerul PEO-PPO-PEO. Multipletele de la $\delta(3,44 - 3,52)$ ppm pot fi atribuiți protonilor ($\text{CH}_2\text{-OOC}$), din poziția **h**, din

restul poli(izopropil lactat) diolului, peste care se suprapun protonii grupării (CH), din poziția **i**, ai tribloc copolimerului. Deplasarea de la $\delta(4,04)$ ppm ar putea fi atribuită protonilor (CH) din restul poli(izopropil lactat) diolului, din poziția **j**. Semnalul caracteristic protonilor (NH) din izocianat (poziția **k**) se găsesc la $\delta(5,17)$ ppm.

V.1.1.3. Masă molară

Masele molare ale polimerilor sintetizați au fost determinate cu ajutorul Cromatografiei pe Gel Permeabil, valorile acestora fiind ilustrate în Tabelul 3. În acest tabel se poate observa faptul că poliuretanul ce conține LDI are masa numerică cea mai mică $\sim 40\,000$ Da, pe când poliuretanul cu H_{12} MDI are $M_n \sim 60\,000$ Da. Celelalte două hidrogeluri sintetizate au masa numerică cuprinsă între $41\,000$ – $45\,000$ Da. Se observă de asemenea, faptul că polidisperitatea celor patru poliuretani se află în intervalul 1,26–1,35.

Tabel 3. Valorile maselor molare ale hidrogelurilor poliuretaneice

PROBA	M_p (Da)	M_n (Da)	M_w (Da)	M_z (Da)	M_w/M_n
PU-HDI	55512	45699	59216	74541	1,29
PU-LDI	49150	39108	49585	61529	1,26
PU- H_{12} MDI	75589	59640	81046	111293	1,35
PU-IPDI	50242	41273	53886	71146	1,3

V.1.1.4. Determinarea concentrației critice micelare (CCM)

Substanțele tensioactive au proprietatea de a scădea tensiunea superficială la introducerea într-un mediu continuu (apă). Odată introduse în apă, ele manifestă două tendințe: de grupare la suprafață de separație, când scade tensiunea superficială, și de grupare în interiorul mediului.

Pentru calcularea concentrației critice micelare, s-au preparat soluții ale poliuretanilor de concentrație 0.1% (procente volumetrice) și s-

au analizat cu ajutorul Tensiometrului KSV Sigma 700, folosindu-se metoda placuței Wilhelmy. Toate determinările s-au efectuat la temperatura camerei.

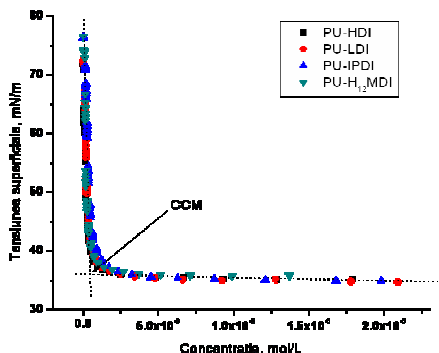


Figura 35.
Variația tensiunii
superficiale funcție de
concentrația

Cu ajutorul datelor obtinute, se determină concentrația critică micelară ca fiind punctul de intersecție al tangențelor celor două drepte (Figura 35). În această figură sunt reprezentate curbele pentru toate cele patru probe. Astfel, s-a constatat faptul că valorile, atât ale concentrației critice micelare cât și ale tensiunii superficiale sunt aproximativ aceleași la toate hidrogelurile poliuretane sintetizate (Tabelul 4).

Tabel 4. Valorile concentrației critice micelare și ale tensiunii superficiale pentru hidrogelurile poliuretane

PROBA	Concentrația critică micelară (Mol/L)	Tensiunea superficială (mN/m)
PU-HDI	$3,16 \times 10^{-7}$	35,6
PU-LDI	$3,95 \times 10^{-7}$	35,7
PU-H ₁₂ MDI	$3,26 \times 10^{-7}$	36,3
PU-IPDI	$5,09 \times 10^{-7}$	35,7

Până la concentrația de $3 \times 10^{-7} - 5 \times 10^{-7}$ mol/l are loc fenomenul de înlocuire a moleculelor de apă din interfață cu molecule de poliuretan, când tensiunea superficială scade. După această concentrație, moleculele de poliuretan încep să se grupeze în interiorul fazei apoase, formând micle. Această concentrație este considerată ca fiind concentrația critică micelară a hidrogelurilor sintetizate și care este mult mai mică decât a

Pluronicului (4.4×10^{-6} mol/L) [172]. De asemenea, se știe din literatură [173] faptul că micellele sunt mai stabile cu cât CCM este mai mică. S-a demonstrat că stabilitatea micelară crește cu mărimea segmentului hidrofob și în general cu hidrofobicitatea amfifilului [174].

V.1.1.5. Determinarea unghiului de contact static și calcularea parametrilor energetice suprafețelor

Unghiul de contact static a fost măsurat prin metoda picăturii de lichid (sessile drop), la temperatura camerei, cu un aparat KSV CAM 101 (KSV Instruments, Helsinki, Finland), echipat cu un dispenser de lichid, o cameră video și un soft de analiză a formei picăturii. Pentru acest studiu s-au folosit următorii solvenți: apă bidistilată, etilen glicol, di-iodometan și 1-octanol. Pentru a avea un rezultat statistic, s-au făcut măsurători pe trei regiuni diferite ale suprafeței, pentru fiecare lichid în parte.

Dinamica suprafeței solidelor se poate descrie cu ajutorul măsurătorilor unghiului de contact. În Figura 36 sunt inserate valorile unghiurilor de contact ale hidrogelurilor poliuretane sintetizate. În acest grafic se observă faptul că toate probele sunt hidrofobe, având unghiul de contact cu apa mai mare de 100 grade. Valorile unghiurilor de contact ale poliuretanilor ce conțin H_{12} MDI și IPDI sunt mai mari (112-114 grade), aceștia fiind mai hidrofobi decât celelalte două hidrogeluri.

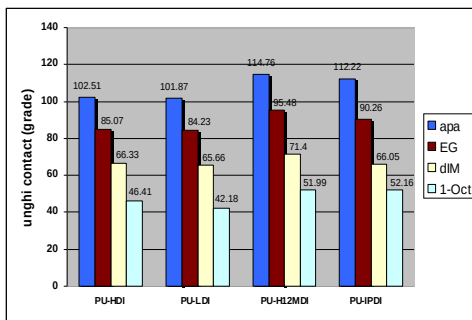


Figura 36.
Valorile unghiurilor de contact ale hidrogelurilor poliuretane

Din aceste valori se poate observa faptul că deși acești polimeri sunt solubili în apă, valorile unghiurilor de contact cu apa sunt mari, deci

suprafața acestor polimeri este hidrofobă. Acest fenomen se poate explica prin faptul că suprafața polimerilor este dinamică, iar macromoleculele de la suprafață își pot schimba conformația în funcție de mediul înconjurător. Astfel, macromoleculele de pe suprafață își schimbă conformația la contactul cu aerul astfel încât energia să fie minimă. Fenomenul a fost observat și studiat de Yasuda și colab. [175,176] care au constatat că proprietățile suprafețelor unor polimeri sunt diferite de cele interioare.

Valorile unghiurilor de contact pot fi folosite pentru a estima tensiunea superficială a solidului. Pe baza acestor măsurători se pot calcula parametri ce caracterizează suprafața solidului și capacitatea de absorbție a acestuia (umectabilitatea), ca de exemplu: energia liberă a suprafeței, tensiunea interfacială solid-lichid, lucrul de adeziune, tensiunea superficială critică. Valorile acestor mărimi sunt ilustrate în Tabelul 5.

Tabel 5. Parametrii ce caracterizează suprafața materialului

PROBA	w_a (mN/m)	γ_{sv} (mN/m)	γ_{sv}^p (mN/m)	γ_{sv}^d (mN/m)	γ_{SL} (mN/m)	γ_c (mN/m)
PU-HDI	57,03	14,75	3,09	11,66	30,52	11,32
PU-LDI	57,82	15,14	3,2	11,94	30,12	13,39
PU-H₁₂MDI	42,3	12,52	0,48	12,04	43,02	9,25
PU-IPDI	45,26	16,12	0,32	15,79	43,65	10,86

În acest tabel se observă faptul că energia liberă a suprafeței filmelor (γ_{sv}), ce reprezintă suma componentelor polare și disperse, are aproximativ aceeași valoare la toate hidrogelurile sintetizate. Componentele polare (γ_{sv}^p), ce includ interacțiunile coulombiene între dipolii permanenți și interacții între dipolii permanenți și induși, au valori mai mici la poliuretanii ce conțin H₁₂MDI și IPDI; componentele disperse (γ_{sv}^d), ce includ toate forțele dintre norii electronici ai moleculelor [177], au valori mai mici la hidrogelurile poliuretanice ce conțin HDI și LDI. De asemenea, creșterea unghiului de contact la probele cu H₁₂MDI și IPDI, duce la o scădere a lucrului de adeziune (w_a) și o creștere a energiei interfaciale solid/lichid (γ_{SL}) ale acestora.

Pentru a calcula tensiunea superficială critică s-a folosit metoda Zisman, prin extrapolare la valoarea de pe abscisă, $\cos \theta = 1$, când lichidul udă perfect suprafața [157]. Valorile acestora sunt ilustrate în Tabelul 5.

Tensiunea superficială critică este foarte importantă în aprecierea hemocompatibilității materialului polimeric. Odată cu creșterea lui γ_c probabilitatea formării de trombuși pe suprafață crește, iar timpul de coagulare al sângelui scade [91]. Sub valoarea de 22 mN/m produsul este total hemocompatibil. Din datele prezentate în Tabelul 3, valorile tensiunii superficiale critice se găsesc în domeniul 9-13 mN/m.

V.1.1.6. Măsurători reologice

Formarea gelurilor termoreversibile, în special a celor cu răspuns în domeniul de temperatură apropiat corpului uman, prezintă un interes deosebit pentru aplicații biomedicale. În literatura de specialitate se consideră că urmărirea parametrilor reologici în timpul procesului de gelificare reprezintă una din metodele cele mai utile care dau informații despre formarea structurilor tridimensionale precum și despre caracteristicile finale ale gelurilor [178-180].

Datorită faptului că proba ce conține H₁₂-MDI în structura sa a avut o altă comportare reologică față de celelalte probe, este caracterizată separat și apare doar în teză.

Testul de baleiaj de temperatură permite evidențierea formării gelurilor la creșterea temperaturii, atât la nivel macroscopic cât și la nivel supramolecular. Parametrii vâscoelastici măsurați sunt: modulul elastic G' , modulul vâscos G'' și vâscozitatea complexă η^* .

În Figura 38 este reprezentată evoluția vâscozității complexe în funcție de temperatură pentru cei trei polimeri în sisteme apoase (concentrație 15%): PU-HDI, PU-LDI și PU-IPDI. Probele au fost încălzite în acest caz cu 0,5 °C/min, la 1 Pa și 1 rad/s. Toate probele sunt sub formă de *sol* la temperaturi scăzute (mai mici de 15 °C) și vâscozitatea este mai mică decât 0,05 Pa·s. Peste 25 °C, vâscozitatea

crește brusc cu peste trei ordine de mărime. Saltul spectaculos are loc într-un interval îngust de temperatură – aproximativ 5 °C – iar temperatura de tranziție este ușor influențată de structura polimerului. Această creștere bruscă este asociată cu răspunsul rapid al lanțurilor macromoleculare la stimulul termic. Fenomenul este atribuit, în general, interacțiilor între lanțurile macromoleculare care nu sunt destul de puternice pentru a forma gel stabil la temperatură mică. Cu creșterea temperaturii, interacțiile dintre micle cresc ducând la formarea unor structuri cristaline bine definite [48,64]. Din acest grafic se poate observa faptul că după creșterea bruscă a vâscozității, se obține un platou până la ~ 40 °C, după care aceasta descrește mult mai lent. Astfel, temperatura de tranziție de la starea de *sol* la cea de *gel* și invers pentru PU-IPDI este mai mică decât la celelalte două probe. Pe de altă parte, PU-HDI are o valoare mult mai mare a vâscozității la 37 °C.

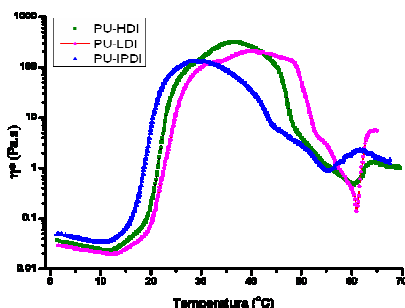


Figura 38. Dependența vâscozității complexe în funcție de temperatura pentru hidrogele poliuretaneice în sisteme apoase (concentrație polimer 15%)

Macroscopic, diferența dintre cele două stări *sol* – la temperaturi mici și *gel* – la temperaturi > de 30 °C, se poate observa și din Figura 39.

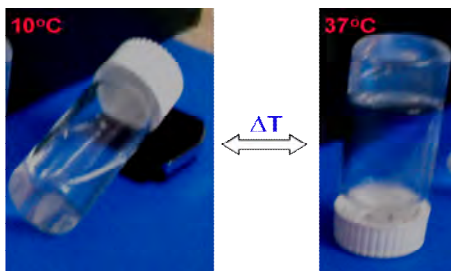
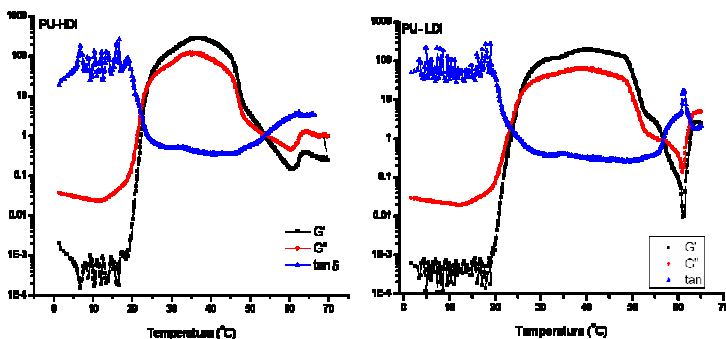


Figura 39. Comportamentul hidrogele poliuretaneice la creșterea temperaturii

Figura 40 - 42 evidențiază evoluția parametrilor viscoelastici în funcție de temperatură pentru cele trei probe de polimer: PU-HDI, PU-LDI și PU-IPDI. Se observă starea de sol la temperaturi joase, când $G'' > G'$ și $\tan \delta$ are valori mari, apoi starea de gel la temperaturi apropiate de temperatura corpului uman și sistemul devine din nou *sol* peste 50 °C, când gelul separă eliminând peste 95 % din apă. În jurul temperaturii de gelificare, parametrii viscoelastici se schimbă brusc și se atinge foarte repede starea de gel. G' crește mult mai repede decât G'' cu aproximativ 5 ordine de mărime. De asemenea se observă apariția a două puncte de intersecție a parametrilor viscoelastici, când $G' = G''$ și $\tan \delta = 1$. Primul punct de intersecție este la 22, 23, respectiv 20 °C pentru PU-HDI, PU-LDI și PU-IPDI și reprezintă practic temperatura de tranziție sol-gel. Cel de-al doilea punct de intersecție se observă la ~ 54 °C când are loc tranziția gel-sol. Între aceste temperaturi de tranziție G' este mai mare decât G'' și $\tan \delta < 1$. Pentru PU-IPDI, raportul G''/G' este puțin mai mare decât unitatea, situația aceasta fiind caracteristică stării critice de gel. Acest fenomen se datorează rigidității structurale și împiedicărilor sterice ale structurii IPDI. Se poate menționa faptul că structura tridimensională a acestui gel este mult mai puternică decât la celelalte probe. De asemenea, proba PU-LDI prezintă un domeniu mai larg de temperatură în care există starea de gel (20 °C – 50 °C), iar la 37 °C probele PU-HDI și PU-LDI prezintă caracteristica elastică la valori maxime.



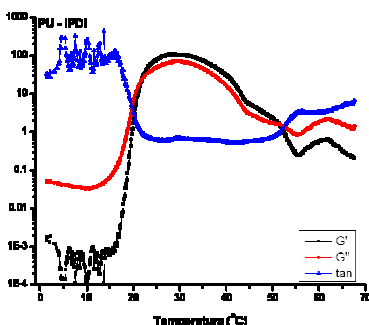


Figura 40, 41, 42. Evoluția parametrilor vâscoelastici pentru probele sintetizate (1Pa, 1rad/s)

Comportarea vâscoelastică la 37°C

În scopul elucidării comportării acestor probe de poliuretani în condiții cât mai apropiate de temperatura corpului, s-a determinat evoluția parametrilor vâscoelastici în timp, la 37 °C, la o frecvență constantă a oscilației de 1 rad/sec și tensiunea de forfecare de 1 Pa.

Figura 43 prezintă comportarea probelor de polimeri după ce au fost încălzite de la temperatura de păstrare (4 °C, stare de *sol*) la temperatura de 37 °C. Se observă faptul că proba PU-HDI atinge rapid starea de *gel* (în aprox. 50 secunde) și aceasta reprezintă o stare staționară (vâscozitatea constantă în timp).

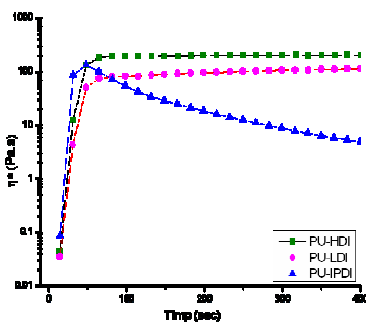


Figura 43. Variația vâscozității complexe funcție de timp la 37 °C

Pentru proba PU-LDI vâscozitatea crește brusc în primele ~ 50 de secunde, apoi creșterea continuă pe parcursul a aprox. 30 secunde până se atinge starea staționară ce prezintă o vâscozitate mai mică decât a probei PU-HDI. În cazul probei PU-IPDI, creșterea bruscă de vâscozitate

din primele 30 secunde este urmată de o diminuare a vâscozității, ceea ce indică faptul că interacțiunile intermoleculare evoluează în timp și se stabilizează după aproximativ 400 secunde.

Din aceste grafice se pot deduce atât temperatura la care polimerii gelifiază, cât și timpul în care gelifiază la temperatura corpului (Tabel 6)

Tabel 6. Parametrii reologici caracteristici hidrogelurilor poliuretanice sintetizate

PROBA	Temp sol-gel (°C)	Temp gel-sol (°C)	Temp de gelif la 37 °C
PU-HDI	19	46	47
PU-LDI	20	48	47
PU-IPDI	15	41	30

Teste de fluaj și recuperare dinamică

Testele de fluaj și recuperare permit diferențierea între răspunsul vâscos și cel elastic atunci când materialul este supus unei tensiuni constante (fluaj), iar apoi aceasta este înlăturată (recuperare). În timpul testului de fluaj, tensiunea aplicată determină un răspuns tranzitoriu ce include atât contribuțiile elastice cât și cele vâscoase. Prin urmare, după înlăturarea tensiunii aplicate, faza de recuperare se poate împărți în: partea elastică instantanee, partea elastică de recuperare și partea permanent vâscoasă. În consecință, testele de fluaj–recuperare sunt o alternativă pentru obținerea valorilor timpului de relaxare și a proprietăților vâscoelastice ale unui material.

Datele corespunzătoare fluajului vâscoelastic pot fi obținute prin reprezentarea grafică a modulului de fluaj (raportul dintre tensiunea constant aplicată și alungirea totală la un anumit timp) sau alungire în funcție de timp. În figura 47 sunt reprezentate curbele de fluaj și recuperare, la o tensiune aplicată de 5 Pa timp de 60 de secunde, pentru cele trei hidrogeluri obținute la 37 °C. Curbele de fluaj cuprind trei părți: alungirea instantanee, alungirea întârziată și alungirea vâscoasă. Atunci când tensiunea aplicată este îndepărtată, începe procesul de recuperare și mai întâi este recuperată alungirea instantanee, apoi cea întârziată și la

final cea vâscoasă. Din aceste grafice se poate observa faptul că poliuretanul ce conține HDI în structură are o elasticitate ridicată, iar recuperarea alungirii este în proporție de 52 % din valoarea totală a alungirii în timpul testului de fluaj. Pentru celelalte două probe, PU-LDI și PU-IPDI, recuperarea alungirii este în proporție de 42, respectiv 37 %.

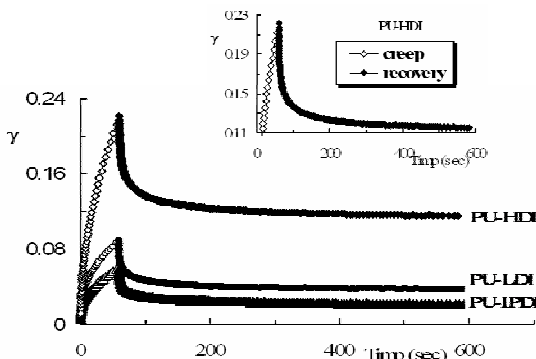


Figura 47. Curbele de fluaj (simboluri goale) și recuperare (simboluri pline) pentru cele trei hidrogeluri la 37 °C când s-a aplicat o tensiune de 5 Pa timp de 60 de secunde

Hidrogeluri poliuretanice termoreversibile pe bază de eter esteri ai acizilor citric și succinic prezintă aceeași comportare ca și cele pe bază de polilactat, motiv pentru care nu sunt ilustrați în rezumat.

V.2. Caracterizarea unor serii de hidrogeluri poliuretanice reticulate pe bază de poli(R-sebacat) dioli prin:

V.2.1. Spectroscopie ATR-FTIR

Spectrele ATR-FTIR ale acestor poliuretani în domeniul 4000-400 cm^{-1} sunt ilustrate în Figura 60, în care se regăsesc principalele benzi de absorbție caracteristice. Astfel, la 3510 cm^{-1} se regăsesc picurile caracteristice vibrațiilor de întindere $\nu(\text{OH})$, iar la 3325 cm^{-1} picurile caracteristice vibrațiilor de întindere $\nu(\text{NH})$. Benzile caracteristice vibrațiilor de întindere asimetrice $\nu(\text{CH}_2)_{\text{asim}}$ prezintă un maxim la 2919 cm^{-1} , iar cele caracteristice vibrațiilor de întindere simetrice $\nu(\text{CH}_2)_{\text{sim}}$ la

2860 cm^{-1} . Se observă faptul că poliuretanul reticulat chimic (PU-BS-Gly) are un număr mai mare de grupări $(\text{CH}_2)_{\text{asim}}$ față de cele $(\text{CH}_2)_{\text{sim}}$. La celelalte două probe (PU-HS și PU-DS) raportul dintre grupările CH_2 este inversat.

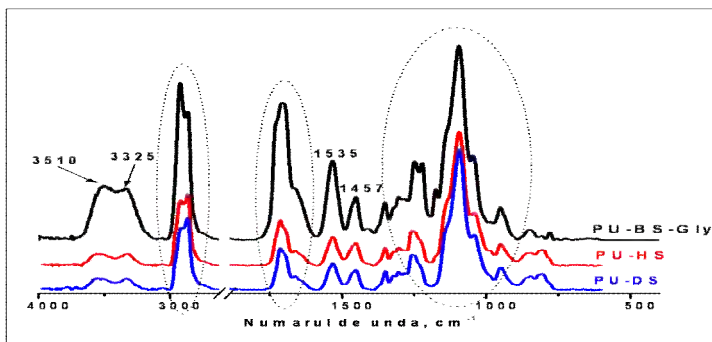


Figura 60. Spectrele ATR- FTIR în domeniul 4000 – 400 cm^{-1} ale poli(R-sebacat uretanilor)

Între 1780 și 1600 cm^{-1} se găsesc benzile caracteristice vibrațiilor de întindere a carbonilului. Astfel, în cazul probei reticulate chimic (PU-BS-Gly) se observă trei maxime: la 1729 cm^{-1} caracteristic vibrației de întindere $\nu(\text{CO})$ a grupării carbonil amorfe, neasociate; la 1706 cm^{-1} banda caracteristică vibrației de întindere $\nu(\text{CO})$ a grupării carbonil cristaline, asociate prin legături de hidrogen; iar la 1660 cm^{-1} banda caracteristică carbonilului ureic. Apariția acestui pic caracteristic ureei se poate explica prin faptul că reacția a continuat și în etuvă, când suprafața a reacționat cu moleculele de apă din atmosferă. La celelalte două probe (PU-HS și PU-DS), maximele picurilor caracteristice vibrațiilor de întindere a grupărilor carbonil amorf și cristaline sunt deplasate spre numere de undă mai mici la 1714, respectiv 1695 cm^{-1} .

Picurile de la 1535 cm^{-1} sunt reprezentate de Amida II și sunt formate din contribuția mai multor tipuri de legături: vibrație de deformare $\delta(\text{NH})$ și vibrația de alungire $\nu(\text{CN})$. La 1457 cm^{-1} se găsesc benzile vibrației de deformare $\delta(\text{CH}_2)$. Benzile de la 1354 cm^{-1} aparțin vibrației de deformare (legănare și răsucire) - $\omega(\text{CH}_2)$ și $\tau(\text{CH}_2)$. La 1254

cm^{-1} se găsește banda caracteristică vibrației de deformare $\delta(\text{NH})$, peste care se suprapune vibrația de alungire $\nu(\text{CN})$. Picul mare de la 1092 cm^{-1} aparține vibrației de întindere a grupării $\text{C}-\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ esterice, peste care se suprapune vibrația legăturii $\text{C}-\text{O}$ din eterul alifatic, iar la 1046 cm^{-1} se găsește banda caracteristică vibrației de întindere asimetrică a grupării $(-\text{O}-\text{C}-\text{C}-)$. La 949 cm^{-1} se găsește banda vibrației de întindere simetrică a grupării $(-\text{O}-\text{C}-\text{C}-)$. Aceste spectre demonstrează complexitatea structurilor formate.

V.2.2. Determinarea gradului de umflare

O caracteristică importantă a hidrogelurilor este capacitatea de umflare a acestora în prezenta apei sau a lichidelor fiziologice similare cu cele ale organismului și de contractare în lipsa acestora. Conținutul în apă determină proprietățile de difuzie și de absorbție ale hidrogelurilor, precum și proprietățile mecanice ale acestora, conferindu-le astfel capacitatea de a simula țesuturile naturale. Comportamentul probelor la umflare este determinat atât de structura tridimensională a fiecărei probe în parte cât și de porozitatea proprie.

Pentru a caracteriza gradul de umflare al acestor poliuretani, testele au fost realizate în apă bidistilată și s-au exprimat sub forma cantității maxime de soluție apoasă ce poate fi incorporată în material. Astfel, probele au fost uscate în prealabil, iar apoi au fost imersate în apă bidistilată și termostătate la 37°C . Hidrogelurile au fost scoase la timpi prestabiliți și cântărite. Excesul de apă a fost îndepărtat cu ajutorul unei hârtii de filtru.

În Figura 64 este ilustrat comportamentul la umflare al probei PU-BS-Gly în care se observă faptul că în stare uscată proba este transparentă și are un diametru mai mic, iar în stare hidratată aceasta devine opacă și este caracterizată printr-un diametru considerabil comparativ cu proba inițială.

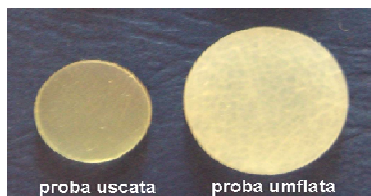


Figura 64.
Comportamentul
la umflare al probei
PU-BS-Gly

Afinitatea hidrogelurilor pentru absorbția de lichide este atribuită pe de o parte prezenței polimerilor hidrofilii în structura acestora, precum și morfologiei acestora. Cinetica de umflare a hidrogelurilor sintetizate este ilustrată în Figura 65. În această figură se observă faptul că toate probele ating gradul de umflare maxim în aproximativ 100 de minute, după care ajung la echilibru.

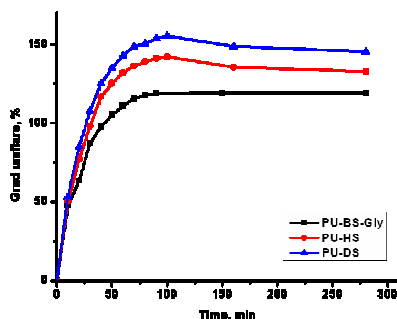


Figura 65.
Cinetica de umflare a
polisebacat uretanilor
sintetizați

Gradul de umflare al probei PU-BS-Gly este mai mic (~ 120 %) decât la celelalte doua probe. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că în cazul PU-BS-Gly, reticularea este de natură chimică și ca atare moleculele de apă pătrund mai greu în rețeaua polimerică datorită acestor reticulări. În cazul celorlalți doi polimeri, moleculele de apă pătrud mai ușor datorită faptului că sunt liniari, iar reticulările în acest caz sunt de natură fizică.

V.2.3. Analiza mecanică

Analiza mecanică, în general, este dată de întinderea uniaxială a polimerului până la rupere sub acțiunea unei tensiuni în regim izoterm. Pentru acești poliuretani s-au realizat teste mecanice atât în stare uscată

cât și în stare umflată pentru a observa dacă aceste proprietăți se modifică în urma formării hidrogelurilor. Astfel, toate probele au fost uscate, în etuva la 37 °C, timp de 24 h. Apoi, o parte din ele au fost imersate în apă bidistilată, la 37 °C, timp de 2 h pentru a forma hidrogeluri. S-a ales timpul de umflare de 2 h pentru ca la determinarea gradului de umflare s-a observat că acești polimeri ating gradul maxim de umflare la aceasta durată. Pentru fiecare proba în parte s-a măsurat grosimea (g, mm) și lățimea (l, mm) și s-a calculat suprafața (S, mm²) care este luată în calcul la trasarea diagramelor tensiune-deformare. De asemenea, s-a măsurat distanța dintre clemele aparatului (L_0 , mm). Viteza de măsurare a fost de 16 mm/min.

În timpul întinderii probelor s-a observat faptul că toate probele prezintă două faze (Figura 66):

- o fază puternic reticulată care a fost în contact cu aerul și care s-a fisurat în timpul întinderii;
- o fază foarte elastică și uniformă.



Figura 66. Epruvetă fisurată în timpul întinderii probei

Acest fenomen de fisurare la suprafață, se datorează probabil reacției cu apa din atmosferă, care a dus la formarea de poliuree. Producții rezultă fiind hidrofilii, s-ar putea ca suprafața polimerilor să fi adsorbit apa, și în timp să fi reacționat cu ea. Grosimea reală care se va lua în calcul la determinarea curbelor va fi cea a părții elastice, uniforme, după îndepărtarea părții crăpate. Acest fenomen s-a observat la toate probele, însă la PU-BS-Gly este mai accentuat. La probele umflate în apa, partea continuă, elastică se umflă mult mai bine, deci structurile ureice nu favorizează umflarea.

În Figura 67 sunt ilustrate diagramele tensiune-deformare atât pentru probe în stare uscată (Figura 67 a) cât și pentru probe umflate (Figura 67 b)

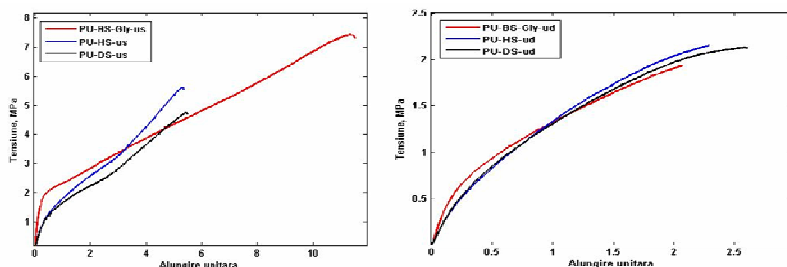


Figura 67. Diagramele tensiune-deformare pentru: a) probe în stare uscată; b) probe în stare umflată.

La o prima analiză a acestor grafice se observă faptul că probele în stare uscată se comportă diferit față de cele umflate. Astfel, PU-BS-Gly prezintă o comportare mult mai elastică față de celelalte două probe. Acest fenomen se observă atât din alura curbei tensiune-deformare cât și din alungirea la rupere. Această probă se alungește până la rupere de aproximativ două ori mai mult decât celelalte probe. La probele hidratate, umflate, diferențele între probe nu sunt atât de mari, iar alungirea până la rupere este mai mică. Acest fenomen se observă și în zona elastică (Figura 68).

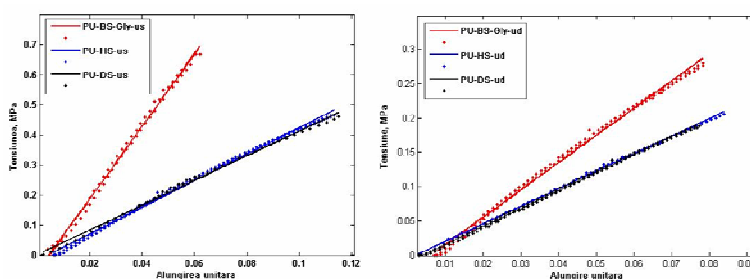


Figura 68. Diagramele tensiune-deformare în zona elastică pentru: a)-probele uscate; b)-probele umflate

Pe baza acestor diagrame s-au calculat o serie de parametri (Tabelul 10). Unul dintre cei mai importanți este modulul inițial sau

modulul Young (E_i). Modulul inițial este asociat tuturor forțelor inter- și intramoleculare elastice din matricea polimerică, care se opun deformării. Modulul cel mai mare este la PU-BS-Gly (12,07 MPa), iar celelalte două probe au un modul mai mic. Un modul mai mare, ne arată faptul că polimerul este mai structurat, mai rigid, are mai multe reticulări.

Tabel 10. Parametrii ce caracterizează matricile polimere

PROBA	Modulul Young (E_i), MPa	Duritatea (D), MPa	Reziliența (U_e), MPa
PU-BS-Gly-us	12,07	53,71	0,0199
PU-BS-Gly-ud	3,97	2,63	0,0103
PU-HS-us	4,42	16,63	0,0264
PU-HS-ud	2,55	3,03	0,0085
PU-DS-us	4,10	15,04	0,0277
PU-DS-ud	2,62	3,69	0,0071

Hidratarea structurilor are ca efect plastifierea matricei poliuretanului cu scăderea modulului inițial de elasticitate la probele umflate (Tabel 10). Modulul inițial pentru PU-BS-Gly uscată este de 12,07 MPa, pe când la PU-BS-Gly umflată este de aproximativ patru ori mai mic. Aceeași descreștere a modulului între faza uscată și cea umflată se observă și la celelalte probe, însă descreșterea este mai mică de numai două ori. Acest fenomen de descreștere se observă și la ceilalți parametri (duritatea, reziliența).

V.2.4. Determinarea unghiului de contact static și calcularea parametrilor energetice suprafețelor

Capacitatea de umectabilitate a suprafețelor poliuretanilor sintetizați a fost evaluată prin măsurători ale unghiului de contact static (θ), folosind diferite lichide: apa bidistilată, etilen-glicolul, diiodometanul și 1-octanolul. Valorile unghiurilor de contact obținute sunt ilustrate în Figura 69.

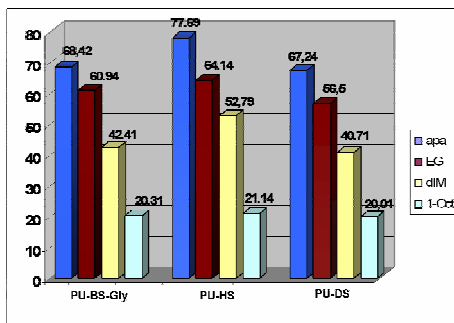


Figura 69.
Valorile unghiurilor
de contact ale
poli(R-sebacat
uretanilor) sintetizați

Din acest grafic se observă faptul că toate probele sunt hidrofile, având o valoare a unghiului de contact mai mică decât 90 grade. Cu ajutorul acestor valori se pot calcula o serie de parametri ce caracterizează suprafața polimerilor: energia liberă a suprafeței, tensiunea interfacială solid-lichid, lucrul de adeziune, tensiunea superficială critică. Valorile acestor mărimi sunt ilustrate în Tabelul 11.

Tabel 11. Parametrii ce caracterizează suprafața poliuretanilor studiați

PROBA	w_a , (mN/m)	γ_{sv} , (mN/m)	γ_{sv}^p , (mN/m)	γ_{sv}^d , (mN/m)	γ_{SL} , (mN/m)	γ_c (mN/m)
PU-BS-Gly	99,57	35,82	31,51	4,31	9,05	19,33
PU-HS	88,31	26,80	18,02	8,78	11,29	20,50
PU-DS	100,96	35,70	29,26	6,43	7,54	20,75

Caracterul mai hidrofil al probei PU-BS-Gly poate fi pus pe seama glicerinei din structura sa, deci existenței unui număr mai mare de grupări hidrofile, și se observă mai bine din valoarea componentei polare care este mai mare decât în cazul celorlalte probe.

Tensiunea superficială critică s-a calculat prin metoda Zisman, prin extrapolare la $\cos \theta = 1$, când lichidul udă perfect suprafața [157]. Valorile acestora sunt date în Tabelul 11. Această tensiune definește capacitatea de umectabilitate a unui solid prin determinarea tensiunii cu valoare cea mai mică a suprafeței, atunci când unghiul de contact este mai mare decât zero [181]. Din Tabelul 4 se observă că toate probele

sintetizate au aproximativ aceeași valoare a tensiunii superficiale critice $\sim 20 \text{ mN/m}$.

În conformitate cu literatura de specialitate [182,183] aceste materiale pot fi recomandate pentru aplicații biomedicale.

Capitolul VI. Evaluarea proprietăților materialelor poliuretane în vederea stabilirii potențialelor aplicații biomedicale

VI.1.1. Studii de eliberare controlată *in vitro* a 5-fluoro uracilului din hidrogelurile poliuretane termoreversibile

Testele de eliberare *in vitro* de medicamente din hidrogelurile poliuretane termoreversibile s-au efectuat utilizând ca substanță activă 5-fluoro uracilul (5-FU), un compus anticancerigen folosit în tratarea diferitor tumori.

Includerea principiului activ în aceste hidrogeluri termoreversibile s-a făcut prin omogenizarea soluției de medicament cu soluția de hidrogel poliuretanic. Datorită faptului că încărcarea s-a făcut fizic, prin amestecare, gradul de încărcare este de 100 %. Apoi, amestecul a fost lăsat la gelificat timp de 15 minute la 37 °C, după care, deasupra gelului format s-a adăugat 1 ml soluție tampon fosfat (PBS), pH=7,4. Procesul de includere/eliberare a principiului activ în/din hidrogelurile poliuretane termoreversibile este ilustrat în Figura 71.

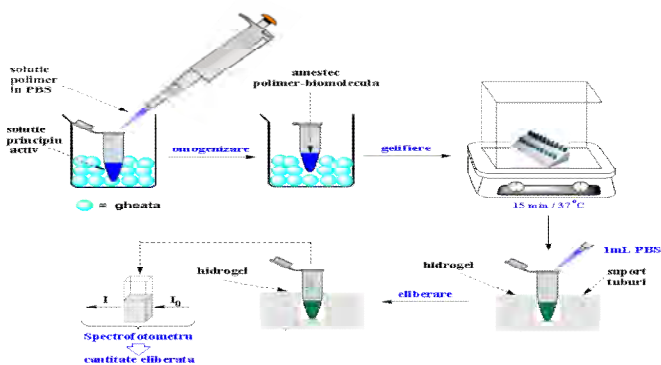


Figura 71. Încărcarea/eliberarea de principii active în/din hidrogelurile poliuretane termoreversibile

Pe baza datelor obținute s-au trasat curbele de eliberare, prezentate în Figura 72.

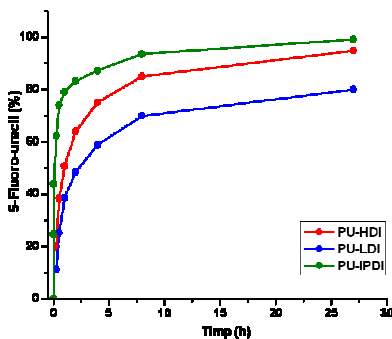


Figura 72.
Cinetica de eliberare a
5-FU din hidrogelurile
poliuretane
termoreversibile pe
baza de lactați

Se observă faptul că eliberarea de medicament se realizează cu viteză crescută în primele 30 de minute, după care profilul de eliberare corespunde unei difuzii lente a medicamentului din rețelele hidrogelurilor poliuretane. De asemenea, se observă faptul că tipul de diizocianat folosit la sinteza poliuretanilor influențează cinetica de eliberare a 5-FU. Astfel, poliuretanul ce conține în structura izoforon diizocianat (PU-IPDI) eliberează mai repede ~ 60 % din cantitatea de medicament înglobată. Este urmat apoi de hidrogelul poliuretanic cu hexameten diizocianat (PU-HDI) și cel cu lizin diizocianat (PU-LDI). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele obținute la analiza reologică în regim dinamic atunci când s-a studiat comportarea vâscoelastică a probelor la 37 °C. Hidrogelul poliuretanic PU-IPDI se formează mai repede, dar gelul obținut este un gel mai slab (datorită împiedicărilor sterice ale diizocianatului), motiv pentru care și eliberarea medicamentului se face mult mai ușor.

Pe baza rezultatelor obținute, putem concluda ca aceste hidrogeluri poliuretane pot fi folosite cu succes ca materiale injectabile în eliberarea controlată a diferitelor principii active pentru tratarea diferitelor boli. De asemenea, pot fi folosite ca matrici injectabile în ingineria tisulară, în special în refacerea musculaturii inimii (proiect FP7 - BIOSCENT).

VI.1.3. Studii de eliberare controlată *in vitro* a nistatinei din hidrogelurile poliuretaneice reticulate

Includerea principiului activ (nistatina) a constat în suspendarea unei rondele de polimer în soluția de medicament și difuzia acestuia atât în ochiurile rețelei cât și în porii acesteia. Astfel, mecanismul de încărcare în poliuretani a fost unul fizic. Cantitatea de nistatină reținută după incubare s-a estimat în funcție de concentrația substanței active rămase în soluție. Astfel, gradul de incarcare al probei PU-BS-Gly a fost de 62 %, iar la celelalte doua probe (PU-HS si PU-DS) de 67 %.

După includerea principiului activ în hidrogel, acesta a fost supus deshidratării. Eliberarea nistatinei din hidrogelurile deshidratate s-a realizat prin imersarea acestora în soluția tampon (PBS) și prelevarea soluției rezultate după incubare la intervale de timp prestabilite. Reprezentarea schematică a celor două procese (încărcare respectiv eliberare) este următoarea:

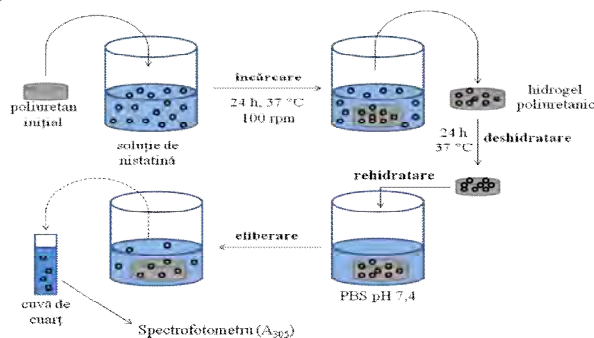


Figura 74. Reprezentarea schematică a procesului de încărcare/eliberare a nistatinei din rondelile de poliuretan

Pe baza valorilor absorbanțelor și cu ajutorul curbei etalon a nistatinei s-au trasat curbele cinetice de eliberare a medicamentului, prezentate în Figura 75. Din acest grafic se observă faptul că tipul de reticulare nu influențează viteza de eliberare a nistatinei. Astfel, cantitatea cea mai mare de nistatină se eliberează în primele ~ 100 de minute, după care are loc o eliberare mai lentă a medicamentului. Aceste rezultate sunt

în concordanță cu cele de la testele de umflare, situație în care poliuretanii ajung la echilibru în ~ 100 de minute.

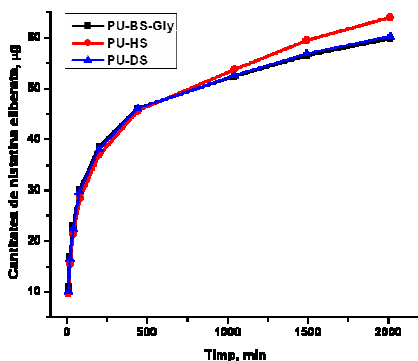


Figura 75.
Cinetica de eliberare
a nistatinei din
hidrogelurile
poliuretane

VI.2. Adsorbția de proteină pe suprafața poliuretanilor reticulați, iradiată UV

Atunci când un material vine în contact cu mediul biologic, acesta adsoarbe imediat proteine pe suprafața sa, iar filmul de proteine adsorbit va determina mai departe adeziune de plachete, coagulare, agregare [184]. Astfel, adsorbția de proteine este unul dintre cele mai importante fenomene în determinarea biocompatibilității materialelor.

Compoziția chimică a suprafeței joacă un rol major în interacția cu proteinele și implicit în adsorbția acestora. Proteinele din plasma prezente în sânge alcătuiesc componentele majore în proliferarea regulată a celulelor, precum și în răspunsul imunologic [184,185].

De-a lungul timpului, s-au făcut multe studii cu privire la creșterea biocompatibilității materialelor, prin folosirea diferitelor tehnici fizice și chimice de modificare a suprafețelor [186,187]. Una dintre metodele folosite pentru creșterea hidrofiliei suprafețelor de polimeri este iradierea UV.

Albumina este proteina care se găsește în cantitatea cea mai mare în plasma (~60%), motiv pentru care am folosit-o în acest studiu. Albumina serică bovină (BSA) este o proteina globulară (masa de 66 kDa) ce conține 580 reziduri de amino acizi cu 17 legături disulfidice și o

grupare tiolică liberă. Structura secundară consta în aproximativ 54% α - helix și 40% structura β -pliata (β -pliata plus β -întoarsă) și conține 3 domenii de legături care sunt specifice pentru ionii metalici, lipide și respectiv nucleotide [188].

În scopul studierii adsorbției de proteină pe suprafața polimerilor studiați, din filmele de poliuretan s-au tăiat rondele cu diametrul de 1 cm. Aceste bucăți au fost spălate cu etanol și uscate în aer, apoi au fost iradiate UV, la temperatura camerei, timp de 2, 4, 6, respectiv 8 h. Adsorbția de proteină s-a studiat pe suprafețele poliuretanilor iradiate UV, în conformitate cu rezultatele obținute din alte studii efectuate anterior [189,190] și cu datele existente în literatura de specialitate. S-a constatat faptul că după iradiere pe suprafață apar noi grupări ce pot interacționa cu grupările proteinelor.

Filmele care au fost numai iradiate au fost considerate martori și au fost notate cu M_x , iar cele iradiate și incubate în soluția de proteină (BSA) au fost notate cu P_x , unde x = timpul de iradiere.

Imediat după iradiere, filmele notate cu P_x , au fost imersate într-o soluție de albumină serică bovină (BSA) în tampon fosfat salin (PBS) (30 mg/ml, pH=7.4), iar cele notate cu M_x , au fost imersate numai în PBS. Toate probele au fost incubate la 37 °C, timp de 40 h. Apoi, au fost spălate de 3 ori cu PBS, pentru a îndepărta proteina neadsorbită (în cazul celor incubate cu BSA) și uscate.

Prezența proteinei pe suprafață a fost investigată folosind spectroscopia ATR-FTIR și măsurători de fluorescență.

Caracterizare ATR-FTIR

Modificările care apar în urma iradierii UV a suprafețelor cât și cele ce apar după adsorbția de proteină pot fi evidențiate prin măsurători ATR-FTIR [191,192]. În Figura 76 sunt ilustrate spectrele ATR-FTIR ale poliuretanilor studiați după iradiere (Figura 76 A) și după adsorbția de proteină (Figura 76 B)

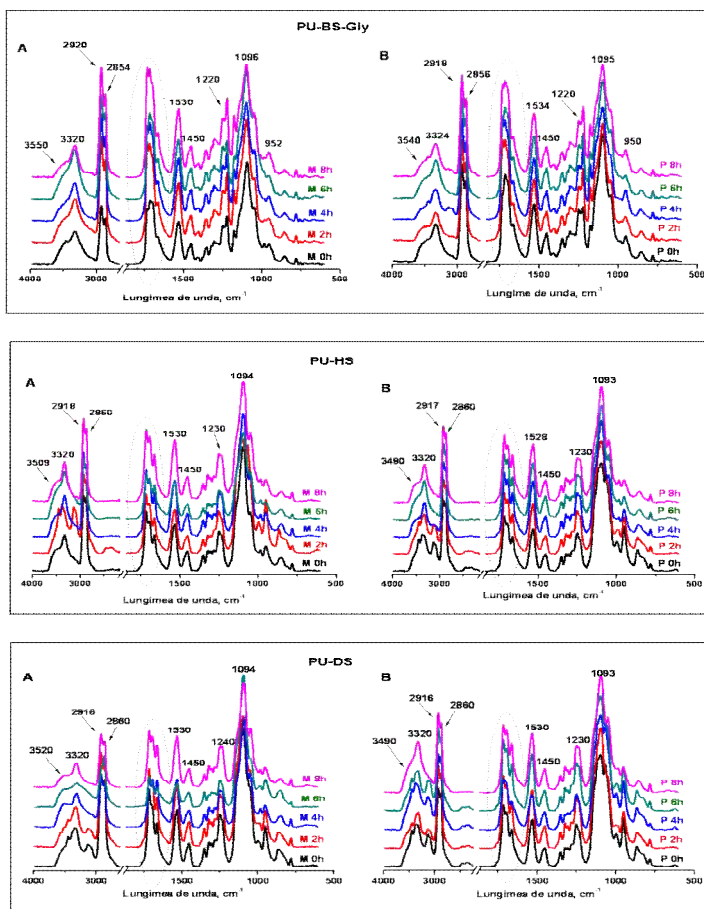
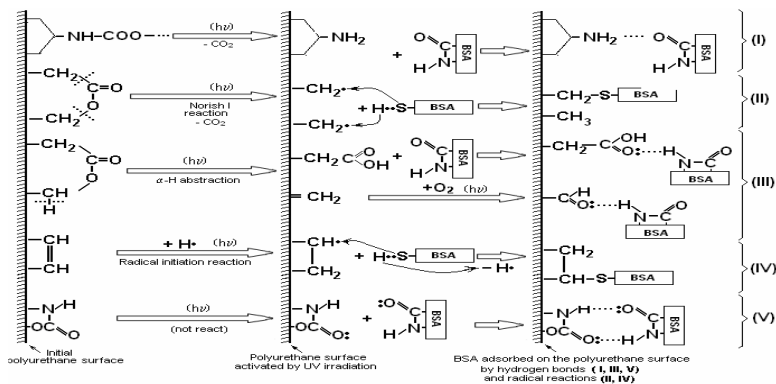


Figura 76. Spectrele ATR-FTIR ale poliuretanilor sintetizați în domeniul 4000-400 cm^{-1} pentru probele iradiate: A- în absența BSA-ului; B- în prezența BSA-ului

Din studii similare efectuate pe suprafețe de poliuretan [189,190] și din datele din literatură, s-a constatat faptul că în urma iradierii UV suprafața polimerilor suferă unele modificări. Astfel, după iradiere, pe suprafața poliuretanilor apar grupări noi ($-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$) sau radicali liberi care pot ulterior interacționa cu grupările proteinelor (Schema 8).



Schema 8. Mecanismele de interacție a proteinelor cu suprafețele iradiate ale poliuretanilor [189,190]

Aceste grupări noi apar datorită scindării legăturilor grupărilor de pe suprafață de tipul celor uretanice, esterice etc. Astfel, sub influența radiației UV, grupările uretanice de pe suprafață se scindează ducând la formarea de grupări libere -NH_2 (I). O altă reacție fotochimică este cunoscută sub denumirea de reacția Norrish I, în urma căreia se formează radicali ce pot ulterior interacționa cu grupările proteinelor (II). Grupările carboxil și carbonil care se formează în urma scindării hidrogenului din poziția *alfa* și sub influența oxigenului din aer pot forma legături de hidrogen cu grupările amidice ale polipeptidelor (III). Toate aceste grupări (-NH_2 , -COOH , -OH) precum și radicalii liberi formează cu proteina (BSA) noi matrici poliuretan-BSA care sunt specifice fiecărei perioade de iradiere.

Datorită multitudinii spectrelor obținute și pentru o mai simplă analiză a acestora, am ales doar benzile caracteristice proteinelor, pentru a observa dacă s-a adsorbit sau nu proteină pe suprafață. Aceste benzi de absorbție specifice proteinelor se găsesc la $\sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ - banda de absorbție caracteristică vibrației de întindere $\nu(\text{N-H})$ libere, respectiv la $\sim 1654\text{-}1660 \text{ cm}^{-1}$ - banda de absorbție caracteristică vibrației de întindere $\nu(\text{C=O})$. În rezumatul de față sunt ilustrate doar spectrele caracteristice carbonililor.

Figura 78 ilustrează benzile de absorbție caracteristice grupărilor carbonil, pentru una din probele liniare (PU-DS), în care se pot observa diferențe între benzile martorilor (Figura 78 A) și cele ale probelor cu proteina adsorbită (Figura 78 B).

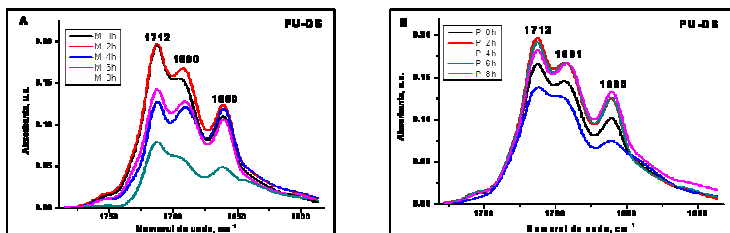
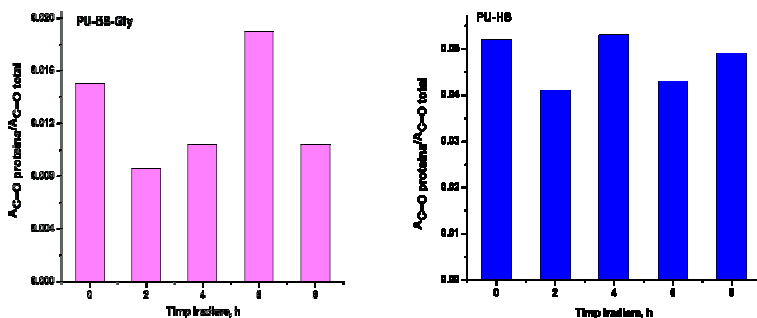


Figura 78. Spectrele ATR-FTIR ale probei PU-DS în domeniul $1780\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ pentru: A-martorii numai iradiați; B-probele cu BSA

Aceste benzi se suprapun cu benzile caracteristice poliuretanilor, în special cu benzile caracteristice poliureii. Din acest motiv, pentru a vedea dacă s-a adsorbit sau nu proteina pe suprafață, s-a făcut raportul dintre ariile carbonilului cu maximum la $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ și ariile carbonilului total la probele pe care s-a adsorbit BSA (Figura 79).



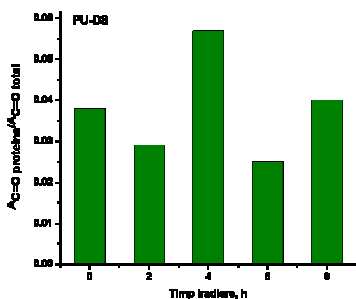


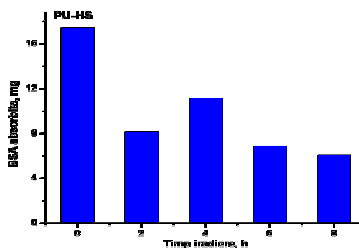
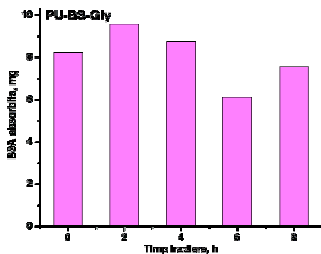
Figura 79.
Raportul arilor dintre
carbonilul proteinei
($\sim 1660 \text{ cm}^{-1}$) și
carbonilul total pentru
polisebacat uretanii
sintetizați

Din Figura 79 se observă că fiecare probă în parte adsoarbe proteină diferit, în funcție de timpul de iradiere UV. Acest lucru confirmă ipoteza anterioară cu privire la faptul că în urma iradierii pe suprafață apar grupări noi specifice fiecărei perioade de iradiere.

Măsurători de fluorescență

Cele mai multe proteine prezintă fluorescență intrinsecă și absorbantă specifică la aprox 260 - 320 nm, datorită existenței în albumină serică a resturilor de triptofan, tirozină și fenil alanină, care absorb și emit în UV. Datorită cromoforilor diferiți din aceste resturi, spectrele sunt diferite, iar intensitatea fluorescenței crește în ordinea: triptofan > tirozină > fenil alanină [193]. În aceasta lucrare s-a studiat fluorescența intrinsecă a proteinei, excitând selectiv resturile de triptofan din lanțul polipeptidic al BSA-ului.

Cantitățile de proteină care sunt înglobate în matricele polimerilor sintetizați sunt ilustrate în Figura 81.



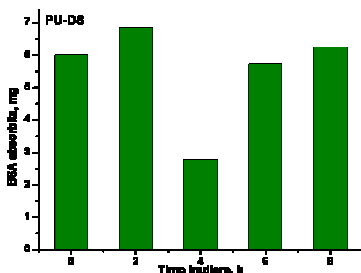


Figura 81.
Cantitatea de proteină
adsorbită funcție de
timpul de iradiere

Datorită faptului că măsurătorile de fluorescență s-au făcut în soluție, cantitatea de proteină înglobată reprezintă atât proteina adsorbită pe suprafață, cât și cea absorbită în interiorul matricei. Însă se poate observa, de asemenea, din Figura 81, faptul că fiecare probă înglobează proteina specific fiecărui timp de iradiere în parte.

Aceste hidrogeluri poliuretanice pot fi utilizate în diferite aplicații biomedicale, cum ar fi în obținerea de pansamente ce conțin anumite medicamente înglobate sau, de asemenea, în obținerea de matrici în vederea înlocuirii unor cartilagii.

Concluzii generale

Biomaterialele ce conțin în structura lor polimeri de origine naturală, polimeri biocompatibili cu organismul uman sau care în urma descompunerii nu dau produse toxice au cunoscut o atenție deosebită în ultima perioadă de timp. Încadrându-se în acest context, lucrarea și-a propus să aducă contribuții în domeniul realizării de noi materiale poliuretane cu potențiale aplicații biomedicale. Cercetările efectuate în cadrul acestei teze de doctorat au permis sistematizarea următoarelor concluzii generale:

☞ Sinteza poliesterilor cu grupări terminale -OH s-a realizat plecând de la diferiți acizi dibazici cu structuri naturale (acid lactic, acid sebacic) și diferiți dioli (1,2-propan diol, 1,2-etan diol, 1,4-butan diol, 1,6-hexametilen diol, 1,10-decametilen diol, 1,12-dodecametilen diol). Astfel, s-au obținut poliesteri ce conțin acid lactic în structura lor, compus care se găsește în corpul uman și care este cunoscut în literatura de specialitate ca fiind biodegradabil și biocompatibil. O altă serie de poliesteri obținuți au fost cei ce conțin acid sebacic, compus ce derivă din uleiul de ricin și care, de asemenea, se găsește în metabolismul corpului uman.

☞ Structura chimică și masele molare ale acestor poliesteri au fost confirmate prin spectroscopie în infraroșu (FTIR), spectrometrie ^1H -RMN, respectiv Cromatografie pe Gel Permeabil. Aceste metode de analiză au scos în evidență faptul că acești compuși au fost sintetizați cu succes.

☞ Pe baza poliesterilor obținuți s-au sintetizat mai multe serii de poliuretani ce combină proprietățile acestora cu cele ale hidrogelurilor, ducând la obținerea unor noi materiale cu potențiale aplicații biomedicale.

☞ S-au sintetizat serii de poliuretani ce conțin în structura lor acid lactic, acid citric, acid succinic, copolimerul tribloc PEO-PPO-PEO și diferiți diizocianati alifatici (1,6-hexametilen diizocianat, lizin diizocianat, 4,4'-diizocianat de dicitclohexil metan, izoforon diizocianat),

iar soluțiile apoase ale acestora prezintă proprietăți termoreversibile. Formarea cu succes a structurilor a fost confirmată prin spectroscopie în infraroșu (FTIR) și spectrometrie ^1H -RMN.

☞ O caracteristică importantă a acestor hidrogeluri este concentrația critică micelară, care s-a determinat cu ajutorul tensiometriei. Rezultatele au relevat faptul că micелеle încep să se formeze la o concentrație critică mai mică decât a polieterului (Pluronic) folosit în sinteză.

☞ Caracterul hidrofil/hidrofob al suprafețelor poliuretanilor sintetizați a fost pus în evidență prin măsuratori ale unghiului de contact static, folosind metoda picăturii de lichid. Datele experimentale au confirmat faptul că suprafețele polimerilor sunt dinamice, și după cum se știe și din literatura de specialitate, macromoleculele de pe suprafața își pot modifica conformația locală la contactul cu mediul. Un parametru important în aprecierea biocompatibilității și care se obține din valorile unghiurilor de contact, este tensiunea superficială critică. Valorile acestui parametru se încadrează în limitele biomaterialelor.

☞ Caracterul termoreversibil al soluțiilor apoase ale acestor poliuretani a fost pus în evidență prin măsuratori reologice. Hidrogelurile sintetizate au temperatura de gelifiere apropiată de temperatura corpului, iar saltul vâscozității are loc într-un interval mic de temperatură (~5 grade). De asemenea, timpul de gelifiere la 37 °C este mic, sub un minut.

☞ Pentru a analiza caracteristicile de suport pentru eliberare controlată de medicamente, hidrogelurile poliuretaneice au fost încărcate cu un anticancerigen folosit în tratarea unor tumori (5-fluoro uracil). Încărcarea cu medicament este de 100 %, iar eliberarea se realizează cu viteză crescută în primele ~ 60 de minute, după care profilul de eliberare corespunde unei difuzii lente a medicamentului din rețelele hidrogelurilor poliuretaneice.

☞ Hidrogelurile poliuretaneice termoreversibile nou sintetizate pot fi folosite cu succes ca materiale injectabile în eliberarea controlată a diferitelor principii active pentru tratarea diferitelor boli. De asemenea,

pot fi folosite ca matrici injectabile în ingineria tisulară, în special în refacerea musculaturii inimii (proiect FP7 - BIOSCENT).

☞ S-au sintetizat serii de poliuretani reticulați chimic și liniari (reticulați fizic) ce conțin în structura lor poli(R-sebacat)dioli, poli(etilen glicol), diizocianat alifatic (4,4'- diizocianat de dicitlohexil metan) și alungitor de catenă (1,4-butan diol și/sau glicerină). Structurile acestora au fost confirmate prin spectroscopie în infraroșu (FTIR) și spectrometrie ^1H -RMN.

☞ O caracteristică importantă a hidrogelurilor poliuretaneice reticulate este capacitatea de umflare a acestora în prezența apei. În urma testelor efectuate s-a constatat că aceste probe au un grad de retenție al lichidelor cuprins între 120 – 150 % și ajung la echilibru în ~ 100 minute.

☞ Proprietățile mecanice au fost puse în evidență prin realizarea de teste prin întinderea uniaxială a probelor până la rupere, sub acțiunea unei tensiuni. Rezultatele relevă faptul că există diferențe semnificative între probele reticulate chimic și cele liniare, în cazul probelor uscate. Acest lucru se poate observa atât din curbele tensiune-deformare cât și din valorile modului de elasticitate. În schimb, tipul de reticulare nu influențează semnificativ proprietățile mecanice ale hidrogelurilor (în stare umflată).

☞ Eliberarea de principii active din hidrogelurile poliuretaneice reticulate nu este influențată de tipul reticulării. Cantitatea cea mai mare de principiu activ este eliberată în ~ 100 minute, fiind în concordanță cu rezultatele de la umflare. Atât încărcarea cât și eliberarea are loc prin fenomenul de difuzie.

☞ În urma iradierii UV a suprafețelor poliuretanilor reticulați, apar noi grupări ($-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$) și radicali liberi care pot interacționa cu proteinele. Adsorbția de proteină pe suprafața poliuretanilor este specifică fiecărei perioade de iradiere.

☞ Aceste hidrogeluri poliuretaneice reticulate pot fi utilizate în diferite aplicații biomedicale, cum ar fi în obținerea de pansamente ce

conțin anumite medicamente înglobate sau de asemenea, în obținerea de matrici în vederea înlocuirii unor cartilagii.

Bibliografie selectivă:

1. Clark A.H., Ross-Murphy S.B., Biopolymer Network Assembly: Measurement and Theory, pag 1-27, in Modern Biopolymer Science edited by Kasapis S., Norton I., Ubbink J., Ed Elsevier, USA, 2009;
2. Rudzinski W.E., Dave A.M., Vaishnav U.H., Kumbar S.G., Kulkarni A.R., Aminabhavi T.M., Hydrogels as controlled release devices in agriculture, *Design. Mon. Polym.* 5, 39, 2002;
3. Ulijn R.V., Bibi N., Jayawarna V., Thornton P.D., Todd S.J., Mart R.J., Smith A.M., Gough J.E., Bioresponsive hydrogels, *Materials Today* 10, 40, 2007;
4. Vermette P., Griesser H.J., Laroche G., Guidoin R., Biomedical Applications of Polyurethane, Eureka.com, Texas, USA, 2001;
5. Gradinaru L.M., Mandru M., Ciobanu C., Filip D., Macocinschi D., Vlad S., Influence of Diisocyanate Structure on the Properties of Some Polyetherurethanes Based on Renewable Resources, *J. Optoelectron. Adv. Mat.* 13 (3), 280-286, 2011;
6. Ciobanu C., Gradinaru L.M., Gradinaru R.V., Drobota M., Vlad S., Bovine Serum Albumin Adsorption Onto UV-Activated Green Polyurethane Surface, *Dig. J. Nanomater. Bios.* 6 (4), 1751-1761, 2011;
7. Madbouly S.A., Otaigbe J.U., Rheokinetics of Thermal-Induced Gelation of Waterborne Polyurethane Dispersions, *Macromolecules* 38, 10178-10184, 2005;
8. Cohn D., Lando G., Sosnik A., Garty S., Levi A., PEO-PPO-PEO-based poly(ether ester urethane)s as degradable reverse thermo-responsive multiblock copolymers, *Biomaterials* 27, 1718-1727, 2006;
9. Ding M., Li J., Tan H., Fu Q., Self-assembly of biodegradable polyurethanes for controlled delivery applications, *Soft Matter* 8, 5414-5428, 2012;
48. Artzner F., Geiger S., Olivier A., Allais C., Finet S., Agnely F., Interaction between Poloxamers in aqueous solution: Micellization and gelation studied by Differential Scanning Calorimetry, Small Angle X-Ray Scattering and Rheology, *Langmuir* 23, 5085-5092, 2007;
64. Dayananda K., He C., Park D. K., Park T. G., Lee D. S., pH- and temperature-sensitive multiblock copolymer hydrogels composed of poly(ethylene glycol) and poly(amino urethane), *Polymer* 49, 4968-4973, 2008;
91. Ciobanu C., Tura V., Dorohoi D.O., Ciobanu L.C., Biopolietani, Ed. Performantica, Iasi, 2006;
132. Barrett D.G., Yousaf M.N., Design and Applications of Biodegradable Polyester Tissue Scaffolds Based on Endogenous Monomers Found in Human Metabolism, *Molecules* 14, 4022-4050, 2009;
143. Carothers W.H., Linear condensation polymers, US Patent, Nr. 2071250, 1937;
149. http://www.wiley.com/college/pratt/0471393878/student/animations/citric_ac_id_cycle/index.html;

150. <http://www.chemicaland21.com/industrialchem/organic/SUCCINIC%20ACID.htm>;
151. http://en.wikipedia.org/wiki/Lactic_acid;
152. Krsko P., Libera M., Biointeractive Hydrogels, *Materials Today* 8, 12, 36-44, 2005;
153. Guelcher S.A., Gallagher K.M., Didier J.E., Klinedinst D.B., Doctor J.S., Goldstein A.S., Wilkes G.L., Beckman E.J., Hollinger J.O., Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders, *Acta Biomater.* 1(4), 471-484, 2005;
157. Erbil H.Y., *Surface Chemistry of Solid and Liquid Interfaces*, Wiley, 2006;
169. Liao W-B, Boyd R.H., Structure and packing in crystalline aliphatic polyesters, *Macromolecules* 23, 1531-1539, 1990;
172. Kozlov M.Y.; Melik-Nubarov N.S.; Batrakova E.V.; Kabanov A.V., Relationship between Pluronic Block Copolymer Structure, Critical Micellization Concentration and Partitioning Coefficients of Low Molecular Mass Solutes, *Macromolecules* 33, 3305-3313, 2000;
173. Torchilin V.P., Targeted Polymeric Micelles for Delivery of Poorly Soluble Drugs. *Cell. Mol. Life Sci.* 61, 2549-2559, 2004;
174. Chiappetta D.A.; Sosnik A., Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide) Block Copolymer Micelles as Drug Delivery Agents: Improved Hydrosolubility, Stability and Bioavailability of Drugs., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66, 303-317, 2007;
175. Yasuda H., Charlson E. J., Charlson E. M., Yasuda T., Miyama M., Okuno T., Dynamics of Surface Property Change in Response to Changes in Environmental Conditions, *Langmuir* 7, 2394-2400, 1991;
176. Yasuda T., Miyama M., Yasuda H., Dynamics of the Surface Configuration Change of Polymers in Response to Changes in Environmental Conditions. 2. Comparison of Changes in Air and in Liquid Water, *Langmuir* 8, 1425-1430, 1992;
178. Madbouly S.A.; Otaigbe J.U., Nanda A.K., Wicks D.A., Rheological Behavior of Aqueous Polyurethane Dispersions: Effects of Solid Content, Degree of Neutralization, Chain Extension, and Temperature, *Macromolecules* 38, 4014-4023, 2005;
179. Bercea M., Morariu S., Brunchi C.E., Rheological Investigation of Thermal Induced Gelation of Poly(acrylonitrile) Solutions, *Int. J. Thermophys.* 30, 1411-1422, 2009;
180. Bercea M., Darie R.N., Nita L.E., Morariu S., Temperature Responsive Gels Based on Pluronic F127 and Poly(vinyl alcohol), *Ind. Eng. Chem. Res.* 50, 4199-4206, 2011;
181. Zisman W.A., *Ind. Eng. Chem.* 18, 55, 1963;
182. Baier R.E., *Bull. N. Y. Acad. Med.* 48 (2), 257, 1972;
183. Busscher H.J., Uylen M.H.W.J.C., Van Pelt A.W.J., Weerkamp A.H., Arends J., Kinetics of adhesion of the oral bacterium *Streptococcus sanguis* CH3 to polymers with different surface free energies, *Appl. Environ. Microbiol.* 51 (5), 910-914, 1986;

184. Chen H., Yuan L., Song W., Wu Z., Li D., Biocompatible polymer materials: Role of protein–surface interactions, *Prog. Polym. Sci.* 33, 1059–1087, 2008;
185. Huang S.L., Ou C.F., Lai J.Y., Surface composition and protein adsorption of polyurethane membrane, *J. Membr. Sci.* 161, (1-2), 21-29, 1999;
186. Goddard J.M., Hotchkiss J.H., Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds, *Prog. Polym. Sci.* 32, 698–725, 2007;
187. Alves P., Coelho J.F.J., Haack J., Rota A., Bruinink A., Gil M.H., Surface modification and characterization of thermoplastic polyurethane, *Eur. Polym. J.* 45, 1412–1419, 2009;
188. Jeyachandran Y.L., Mielczarski E., Rai B., Mielczarski J.A., Quantitative and Qualitative Evaluation of Adsorption/Desorption of Bovine Serum Albumin on Hydrophilic and Hydrophobic Surfaces, *Langmuir* 25(19), 11614–11620, 2009;
189. Ciobanu C., Gradinaru L.M., Gradinaru R.V., Drobota M., Vlad S., Bovine Serum Albumin Adsorption Onto UV-Activated Green Polyurethane Surface, *Dig. J. Nanomater. Bios.* 6 (4), 1751-1761, 2011;
190. Ciobanu C., Gradinaru L.M., Gradinaru R.V., Vlad S., Water Soluble Elastin Adsorption Onto Uv-Activated Green Polyurethane Surfaces, *Dig. J. Nanomater. Bios.* 7 (1), 97 – 106, 2012;
191. Lenk T.J., Ratner B.D., Gendreau R.M., Chittur K.K., IR spectral changes of Bovine Serum Albumin upon surface adsorption, *J. Biomed. Mater. Res.* 23, 549-569, 1989;
192. Nocentini M., Gendreau R.M., Chittur K. K., Conformational changes of protein adsorbed on polyurethane studied by FTIR-ATR spectroscopy, *Mikrochim. Acta I*, 343-347, 1988;
193. Gao D., Tian Y., Bi S., Chen Y., Yu A., Zhang H., Studies on the interaction of colloidal gold and serum albumins by spectral methods, *Spectrochim. Acta A* 62, 1203-1208, 2005;

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

I. Lucrări rezultate din teza de doctorat:

✓ Lucrări acceptate în reviste cu factor de impact:

1. **L.M. Grădinaru**, C. Ciobanu, S. Vlad, M. Bercea, M. Popa, Synthesis and rheology of thermoreversible polyurethane hydrogels, *Central European Journal of Chemistry*, DOI: 10.2478/s11532-012-0100-8, 2012;
2. **L.M. Grădinaru**, C. Ciobanu, S. Vlad, M. Bercea, M. Popa, Thermoreversible Poly(isopropyl lactate diol)-Based Polyurethane Hydrogels: Effect of Isocyanate on some Physical Properties, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, DOI: 10.1021/ie301690e, 2012;

✓ **Lucrări publicate în volume ale conferințelor:**

1. **L.M. Grădinaru**, C. Ciobanu, M. Bercea, S. Vlad, M. Popa, Thermoreversible hydrogels based on polyurethanes, 15th International Conference of Polymeric Materials, September 12 th – 14 th, Halle (Saale), Germania, 2012;
2. M. Bercea, **L.M. Grădinaru**, S. Morariu, R. N. Darie, L. E. Niță, Formulation of stimuli responsive hydrogels based on multicomponent polymer systems, 15th International Conference of Polymeric Materials, September 12 th – 14 th, Halle (Saale), Germania, 2012;
3. **L.M Grădinaru**, C. Ciobanu, S. Vlad, M. Bercea, M. Popa, The rheological behaviour of some thermoreversible hydrogels based on polyurethane copolymers, Dynamics of Complex Fluid Conference, Iași, May 2011, pag. 114- 121, ISBN 978-973-702-849-5;

✓ **Participări la manifestări științifice:**

Postere:

1. **L.M. Grădinaru**, C. Ciobanu, M. Bercea, S. Vlad, M. Popa, Thermoreversible hydrogels based on polyurethanes, 15th International Conference of Polymeric Materials, September 12 th – 14 th, Halle (Saale), 2012;
2. **L.M Grădinaru**, C. Ciobanu, S. Vlad, M. Bercea, M. Popa, The rheological behaviour of some thermoreversible hydrogels based on polyurethane copolymers, Dynamics of Complex Fluid Conference, Iasi, May 2011;

Comunicări orale:

1. M. Bercea, **L.M. Grădinaru**, S. Morariu, R. N. Darie, L. E. Niță, Formulation of stimuli responsive hydrogels based on multicomponent polymer systems, 15th International Conference of Polymeric Materials, September 12 th – 14 th, Halle (Saale), Germania, 2012;
2. G. Moroi, M. Butnaru, C. Ciobanu, **L.Grădinaru**, M. Drobotă, S. Vlad, G. Jean-Pierre, Polyuréthanes pour des applications biomédicales. Étude du comportement thermique et de la biocompatibilité, Xème

Colloque Franco - Roumain sur les Polymères, 6-8 Septembre 2011, Douai, France;

3. O. Petreuş, C. Ciobanu, E. Rosellini, **L.Grădinaru**, M. Bercea, M. Butnaru, F. Quiani, S. Vlad, Des gels thermoréversibles injectables (lcst) a base de polyuréthanes et de composés dérivés de la phosphatidylcholine, Xème Colloque Franco - Roumain sur les Polymères, 6-8 Septembre 2011, Douai, France ;

II. Lucrări realizate în timpul doctoratului:

✓ Lucrări publicate în reviste cu factor de impact:

1. C. Ciobanu, **L.M. Grădinaru**, R.V. Grădinaru, S. Vlad, Water Soluble Elastin Adsorption onto UV-Activated Green Polyurethane Surfaces, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 7 (1), 97 – 106, 2012;
2. S. Vlad, C. Tanase, D. Macocinschi, C. Ciobanu, T. Balaes, D. Filip, I. N. Gostin, **L.M. Grădinaru**, Antifungal Behaviour of Polyurethane Membranes with Zinc Oxide Nanoparticles, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 7, (1), 51 – 58, 2012;
3. S. Vlad, C. Ciobanu, R.V. Grădinaru, **L.M. Grădinaru**, A. Nistor, Antibacterial evaluation of some polyurethane membranes modified by zinc oxide nanoparticles, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 6 (3), 921 – 930, 2011;
4. C. Ciobanu, **L.M. Grădinaru**, R.V. Grădinaru, M. Droboata, S. Vlad, Bovine Serum Albumin Adsorption Onto UV-Activated Green Polyurethane Surface, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 6 (4), 1751-1761, 2011;
5. S. Vlad, C. Ciobanu, M. Butnaru, D. Macocinschi, D. Filip, **L.M. Grădinaru**, M. Mandru, Preparation of polyurethane microspheres by electrospray technique, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 6 (2), 643-652, 2011;
6. **L.M. Grădinaru**, M. Mandru, C. Ciobanu, D. Filip, D. Macocinschi, S. Vlad, Influence of diisocyanate structure on the properties of some

polyetherurethanes based on renewable resources, Journal Of Optoelectronics And Advanced Materials 13, (3), 286 – 292, 2011;

7. S. Vlad, D. Filip, D. Macocinschi, I. Spiridon, A. Nistor, **L.M. Gradinaru**, V. E. Musteata; New polyetherurethanes based on cellulose derivative for biomedical applications; Optoelectron. Adv. M ., 4 (3), 407, 2010;

8. S. Vlad, M. Cristea, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, A. Nistor, **L.M. Gradinaru**; Characterization of some soft polyesterurethane films; J. Optoelectron. Adv. Mater.12 (9), 2278 -2287, 2010;

9. S. Vlad, M. Butnaru, D. Filip, D. Macocinschi, A. Nistor, **L.M. Gradinaru**, C. Ciobanu; Polyetherurethane membranes modified with renewable resource as a potential candidate for biomedical applications; Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 5(4), 1089-1100, 2010;

✓ **Lucrări publicate în volume ale conferințelor:**

1. M. Mândru, **L.M. Grădinaru**, M.-E. Ignat, S. Vlad, M. Popa, C. Ciobanu, Polyurethanes for sustained release of drugs, Dynamics of Complex Fluid Conference, Iasi, May 2011, pag. 122-126, ISBN 978-973-702-849-5;

2. S. Vlad, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, M. Butnaru, **L.M. Gradinaru**, A. Nistor; Polyurethane nanofibers by electrospinning for biomedical applications; CAS 2010 Proceedings, Vol 2, October 11-13, Sinaia, Romania, p. 353 (2010);

✓ **Participări la manifestări științifice:**

Postere:

1. S. Vlad, C. Ciobanu, M. Butnaru, D. Macocinschi, D. Filip, **L.M. Gradinaru**, M. Mandru, "Polyurethane microspheres by electrospraying for biomedical applications" "12th International Balkan Workshop on Applied Physics, 12th IBWAP, 6-8 Iulie 2011;

2. S. Vlad, C. Ciobanu, D. Filip, D. Macocinschi, **L.M. Gradinaru**, M. Mândru, Hard segment influence on the properties of some polyurethanes

based on hydroxypropyl cellulose, "A 10-a Conferinta de Chimia Coloizilor si Suprafetelor", 9-11 Iunie 2011;

3. M. Mandru, M. Ignat, **L.M. Gradinaru**, F. Doroftei, S. Vlad, C. Ciobanu, M. Popa, Polyurethane microspheres by electrospray technique and drug delivery, "A 10-a Conferinta de Chimia Coloizilor si Suprafetelor", 9-11 Iunie 2011;

4. M. Mândru, **L.M. Grădinaru**, M.-E. Ignat, S. Vlad, M. Popa, C. Ciobanu, Polyurethanes for sustained release of drugs, Dynamics of Complex Fluid Conference, Iasi, May 2011;

5. S. Vlad, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, **L.M. Gradinaru**, A. Nistor; Les matériaux nanoporeux a base de polyetherurethane avec cellulose modifiée; Le 6^{ème} Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée (COFrRoCA), Orléans, Franta, 7 - 10 iulie 2010;

6. S. Vlad, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, M. Butnaru, **L.M. Gradinaru**, A. Nistor; Polyurethane nanofibers by electrospinning for biomedical applications; International Semiconductor Conference (CAS 2010), Sinaia, Romania, 11-13 octombrie 2010;

7. M. Mandru, M. Popa, **L.M. Gradinaru**, M.-E. Ignat, L. Verestiuc, C. Ciobanu; Polyurethane Based Membranes for Nystatin Delivery: Formulation and In Vitro Assessments; 23 rd European Conference on Biomaterials, (ESB2010), Tampere, Finlanda, 11-15 Septembrie, 2010;

Comunicări orale:

1. A. Nistor, S. Vlad, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, **L.M. Gradinaru**; Sorbtia/desorbitia vaporilor de apa si cinetica de umflare a unor membrane pe baza de poliuretani in amestec cu derivati de celuloza; A XXXI-a Conferinta Nationala de Chimie; Ramnicu Valcea, 6-8 octombrie 2010;

2. **L.M. Gradinaru**, S. Vlad, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, A. Nistor; Sinteza si caracterizarea unor membrane compozite pe baza de polieteruretani si hidroxipropil celuloza; A XXXI-a Conferinta Nationala de Chimie, Ramnicu Valcea, 6-8 octombrie 2010;

3. S. Vlad, M. Butnaru, C. Ciobanu, D. Macocinschi, D. Filip, A. Nistor, **L.M. Gradinaru**; Studiul adsorbției de fibrinogen și determinarea mării cheagului de sânge pentru o serie de membrane poliuretane cu posibile aplicații biomedicale; A XXXI-a Conferința Națională de Chimie, Ramnicu Valcea, 6-8 octombrie 2010;

III. Membră în echipele de cercetare a proiectelor de cercetare:

1. Seventh Framework Programme, NMP-2007-2.3-1, BIOactive highly porous and injectable Scaffolds controlling stem cell recruitment, proliferation and differentiation and enabling angiogenesis for Cardiovascular ENGINEERED Tissues - BIOSCENT, No. 214539, 2009 – 2013;
2. CNCS-UEFISCDI, Project ID – 300: Polymer Materials with Smart Properties, PN-II-ID-PCE-2011-3-0199, 2011-2013;
3. CNCSIS, Project ID 751/2008: Suporturi Poliuretane Biodegradabile, Precursori pentru Ingineria Tissulară, PCE-ID – 988, 2008-2011.