



UNIVERSITATEA
DIN BUCUREȘTI
VIRTUTE ET SAPIENTIA

UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE CHIMIE
ȘCOALA DOCTORALĂ ÎN CHIMIE

Rezumat Teză

**Sinteza și analiza nanomaterialelor cu aplicații în eliberarea
controlată a medicamentelor**

Doctorand: *Jinga (căs. Toderașcu) Luiza-Izabela*

Conducător doctorat: *Prof. Dr. Habil. Ioniță Petre*

Sinteza și analiza nanomaterialelor cu aplicații în eliberarea controlată a medicamentelor

Structurată în două părți, prezenta teză își propune să investigheze posibilitățile de utilizare a nanoparticulelor atât în domeniul medical, în special pentru tratamente oncologice, cât și în domeniul protecției mediului, pentru eliminarea poluanților organici din apă. Tema este una de actualitate, având în vedere interesul tot mai crescut pentru nanomateriale și aplicațiile lor multiple.

În prima parte a lucrării sunt prezentate noțiunile teoretice fundamentale privind nanomaterialele, subliniindu-se principalele caracteristici care le diferențiază de materialele convenționale. Datorită suprafeței specifice mari, structurii particulare și comportamentului la scală mică, nanoparticulele manifestă proprietăți fizico-chimice, optice, electrice sau magnetice speciale, care pot fi exploatate în diverse aplicații. Sunt analizate în detaliu diferitele categorii de nanoparticule existente, respectiv cele metalice, pe bază de oxizi metalici, nanoparticulele de carbon, cele polimerice sau cele compozite. Fiecare categorie prezintă avantaje și dezavantaje, iar alegerea tipului optim depinde de aplicația vizată. Spre exemplu, nanoparticulele metalice prezintă o reactivitate crescută și proprietăți optice deosebite; nanoparticulele magnetice sunt intens utilizate în biomedicină pentru că permit controlul lor prin câmpuri externe, iar nanoparticulele polimerice sunt folosite pentru capacitatea de a controla eliberarea treptată a medicamentelor.

Teza prezintă și metodele de sinteză specifice acestor tipuri de nanoparticule, pornind de la sintezele chimice tradiționale, metode fizice, până la abordări moderne cu impact redus asupra mediului, inclusiv sinteze de tip „verde” sau bioinspirate. Un accent deosebit este pus pe metodele de caracterizare fizico-chimică utilizate pentru a determina dimensiunea, forma, structura cristalină, compoziția chimică, proprietățile optice și magnetice ale nanoparticulelor. Dintre acestea, au fost folosite microscopiile electronice TEM și SEM, difracția de raze X (XRD), spectroscopia fotoelectronilor (XPS), spectroscopia UV-Vis, spectroscopia în infraroșu cu transformata Fourier (FTIR) sau tehnici moderne precum rezonanță plasmonică de suprafață cu fibră optică (FO-SPR).

În capitolul destinat aplicațiilor medicale sunt evidențiate avantajele utilizării nanoparticulelor în tratamentul cancerului. Este analizat și conceptul de hipertermie magnetică, tehnică inovatoare prin care nanoparticulele sunt injectate intratumoral și apoi încălzite controlat

prin aplicarea unui câmp magnetic alternativ, determinând astfel distrugerea localizată a celulelor canceroase. În cadrul lucrării este discutată și problema eliberării controlate a medicamentelor, accentuându-se importanța proiectării unor sisteme capabile să protejeze substanța activă în circulația sanguină și să o elibereze în mod controlat la locul dorit. În acest context, sunt detaliate și tipurile de materiale utilizate, în special magnetita (Fe_3O_4), datorită proprietăților sale magnetice remarcabile, a stabilității chimice și a biocompatibilității demonstrate în numeroase studii anterioare.

Doxorubicina (Dox) a fost aleasă ca substanță model datorită eficienței sale recunoscute în tratamentele oncologice, fiind un agent citostatic frecvent utilizat pentru combaterea diverselor forme de cancer. Totuși, toxicitatea sa ridicată și efectele secundare asupra organelor sănătoase justifică necesitatea unor sisteme de livrare inovatoare, care să îmbunătățească profilul farmacologic al acestui medicament. În această teză au fost dezvoltate sisteme de nanoparticule cu scopul precis de a îmbunătăți livrarea Dox, optimizând astfel eficiența terapeutică și reducând toxicitatea sistemică.

În a doua parte este redată contribuția experimentală proprie ce a constat în sinteza, caracterizarea și testarea mai multor tipuri de nanoparticule cu potențial în tratamente oncologice și în reducerea poluării mediului. Au fost realizate nanoparticule magnetice cu înveliș de silice, care oferă stabilitate crescută și permit evitarea agregării în medii biologice. În plus, au fost obținute nanoparticule funcționalizate cu L-cisteină, un aminoacid care facilitează atașarea eficientă a Dox și îmbunătățește interacțiunea cu celulele tumorale, contribuind astfel la preluarea rapidă a acestor nanostructuri nou obținute de către celulele-țintă. Totodată, nanoparticulele funcționalizate cu acid citric au demonstrat capacitatea de a stabiliza sistemul coloidal și de a favoriza eliberarea controlată a substanței active. Toate aceste tipuri de nanoparticule au fost caracterizate din punct de vedere morfologic, chimic, magnetic și biologic, utilizând metode specifice de analiză. Interacțiunea dintre nanoparticule și Dox a fost urmărită cu ajutorul spectroscopiei FO-SPR, UV-Vis sau FTIR, demonstrându-se capacitatea acestor sisteme de a reține și elibera medicamentul.

Testele biologice *in vitro* au fost realizate pe linii celulare tumorale de melanom (A375 și B16F10), evaluându-se eficiența nanoparticulelor încărcate cu Dox prin teste de viabilitate celulară (MTS), determinarea valorilor IC50, microscopie de fluorescență și citometrie în flux. Rezultatele au evidențiat că nanoparticulele îmbunătățesc eficiența citotoxică a Dox, reducând concentrațiile

necesare pentru a obține efectul dorit. De asemenea, s-a evidențiat capacitatea acestor sisteme de a induce apoptoza în celulele tumorale, mecanism esențial în stoparea proliferării necontrolate. Un aspect important urmărit a fost și impactul tratamentului asupra căilor de semnalizare celulară, în special asupra activării ERK (extracellular signal-regulated kinase), kinază implicată în supraviețuirea și proliferarea celulelor tumorale, rezultatele arătând inhibarea acestei căi ca urmare a tratamentului.

Un alt sistem investigat a fost cel bazat pe nanoparticule polimerice PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid))-PVA (poly(vinyl alcohol)), care sunt recunoscute pentru proprietățile lor favorabile în administrarea controlată a medicamentelor, datorită stabilității lor și a posibilității de ajustare a ratei de eliberare. Aceste nanoparticule au fost caracterizate din punct de vedere structural și funcțional, fiind evidențiată capacitatea lor de a penetra eficient celulele tumorale și de a induce apoptoza într-un mod superior comparativ cu medicamentul administrat în formă liberă.

O direcție complementară de cercetare a vizat aplicarea nanoparticulelor în domeniul protecției mediului, în special în ceea ce privește degradarea poluanților organici. În acest sens, a fost investigată degradarea Dox, considerată un poluant farmaceutic emergent, utilizând sisteme catalitice bazate pe enzima lacază și radical Tempo, combinație recunoscută pentru capacitatea sa de a degrada compuși aromatici prin mecanisme de oxidare. Rezultatele au demonstrat că acest sistem este eficient în reducerea concentrațiilor reziduale de Dox, contribuind astfel la protejarea ecosistemelor.

De asemenea, au fost realizate nanoparticule hibride pe bază de TiO_2 și aur, cu aplicații în fotocataliză, fiind testată eficiența acestora în degradarea colorantului albastru de metilen, un poluant uzual în industria textilă. Experimentele realizate sub radiație UV au evidențiat o eficiență crescută a acestor sisteme în degradarea rapidă a colorantului, confirmând potențialul acestor nanomateriale pentru aplicații de mediu.

În concluzie, rezultatele obținute pe parcursul acestei lucrări demonstrează că nanoparticulele dezvoltate prezintă caracteristici promițătoare atât în domeniul medical, pentru tratamente oncologice inovatoare, cât și în domeniul protecției mediului, oferind soluții eficiente pentru remedierea poluanților organici. Funcționalizarea chimică a nanoparticulelor, controlul precis al dimensiunii și stabilității, precum și integrarea acestora în sisteme complexe permit obținerea unor materiale versatile, capabile să răspundă unor nevoi reale din societate. Această

lucrare susține ideea că nanotehnologia poate reprezenta un instrument esențial în viitorul medicinei personalizate și al protecției mediului, contribuind semnificativ la dezvoltarea unor terapii mai sigure și mai eficiente, precum și la protejarea resurselor naturale.