



**REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE INTITULATĂ “ORGANIC BUILDING
BLOCKS AND FUNCTIONAL HYBRID MATERIALS AND NANOSTRUCTURES”
ELABORATĂ DE CONF. DR. ING. PAUL CĂTĂLIN BALAURE**

Teza de abilitare a d-nului Conf. univ. dr. ing. Paul Cătălin Balaure oferă o privire detaliată asupra carierei sale academice și profesionale, evidențiind contribuțiile semnificative în domeniile chimiei organice, nanotehnologiei și ingineriei chimice. Parcursul său profesional reflectă o combinație de experiență în cercetare și predare, precum și o implicare activă în dezvoltarea și implementarea unor noi programe de studiu adaptate cerințelor pieței muncii și emergenței unor noi discipline interdisciplinare.

Prezentarea profesională și academică

Dr. Balaure și-a început cariera academică după absolvirea Facultății de Tehnologie Chimică, secția Tehnologia Chimică Organică, la Institutul Politehnic din București în 1986. Între 1990 și 1996, a urmat studiile de doctorat la Institutul de Chimie Organică și Supramoleculară „C.D. Nenițescu” din București, Academia Română, sub îndrumarea CSI Dr. Ing. Petru Filip. Teza sa de doctorat, intitulată „Dimerizări și reacții de deschidere a ciclurilor în sisteme benzociclobutenice”, a abordat aspecte teoretice fundamentale ale chimiei organice și a implicat sinteza și caracterizarea a doi noi dimeri ai 1-metilbenzociclobutadienei.

După finalizarea studiilor universitare, a lucrat ca inginer de producție la Întreprinderea de Industrializare a Sfeclei de Zahăr Fundulea, Călărași, și ca inginer la ICECHIM București, unde a fost implicat în sinteza și aplicarea membranelor polimerice în procesele de separare. Începând cu 1989, a ocupat succesiv pozițiile de CS, CSIII și CSII la Institutul de Chimie Organică și Supramoleculară „C.D. Nenițescu”, contribuind semnificativ la cercetările în domeniul chimiei ciclurilor mici și sintezei compușilor cu potențial chemoterapeutic.

În 2001, Dr. Balaure a devenit lector la Departamentul de Chimie Organică „Costin Nenițescu” din cadrul Facultății de Inginerie Chimică și Biotehnologii, Universitatea Politehnică din București. În 2014, a fost promovată la poziția de conferențiar universitar. Activitatea sa profesională în cadrul universității a inclus atât predarea, cât și cercetarea, contribuind la dezvoltarea unor noi discipline academice și la integrarea acestora în curriculumul universitar.

Pe parcursul carierei sale academice, Dr. Balaure a introdus și dezvoltat mai multe discipline noi, adaptate cerințelor pieței muncii. Printre aceste discipline se numără:

- **Tehnologie farmaceutică** în cadrul programului de master complementar „Produce farmaceutice și cosmetice”.

- **Toxicitatea mediilor agresive și substanțe antidot** pentru programele de licență „Echipamente și sisteme medicale” și „Biomateriale și dispozitive medicale”.
- **Toxicologia produselor alimentare** pentru programele de licență „Controlul și expertiza produselor alimentare” și „Ingineria produselor alimentare”.

În plus, a predat cursuri precum chimia și tehnologia pesticidelor, biochimia, metode cromatografice în studiul structurii și compoziției produselor alimentare și a coordonat sesiuni de laborator pe teme variate, inclusiv chimie organică, pesticide, aditivi alimentari și analiză instrumentală în chimie organică.

Dr. Balaure a supervizat proiecte de cercetare ale studenților, lucrări de disertație și a ghidat studenții în pregătirea și prezentarea lucrărilor la sesiuni de comunicări științifice studentești. De asemenea, a publicat două monografii în domeniul mecanismelor de reacție în chimia organică, care servesc drept resurse valoroase pentru studenții de master și doctorat.

Activitatea de Cercetare

Activitatea de cercetare a Conf. univ. dr. ing. Paul Cătălin Balaure se caracterizează printr-o abordare interdisciplinară și inovatoare, concentrându-se pe sinteza și caracterizarea compușilor organici utilizabili în chimioterapie, studiul mecanismelor de reacție, dezvoltarea materialelor hibride nanostructurate cu aplicații biomedicale, precum și a unor senzori electrochimici și biosenzori inovativi. Într-o carieră ce se întinde pe mai multe decenii, Dr. Balaure a demonstrat o capacitate remarcabilă de a integra cunoștințe fundamentale de chimie organică cu aplicații de vârf în nanotehnologie și inginerie chimică. Cercetările sale au vizat atât înțelegerea mecanismelor de reacție, cât și aplicarea acestor cunoștințe în dezvoltarea unor soluții inovatoare pentru provocările biomedicale și farmaceutice actuale.

Dr. Balaure și-a extins continuu domeniul de expertiză, explorând noi frontiere în sinteza organică avansată, nanotehnologie farmaceutică și dezvoltarea de senzori electrochimici și biosenzori cu sensibilitate, selectivitate și stabilitate ridicate. În toate aceste domenii, obiectivele sale principale au fost îmbunătățirea eficacității terapeutice, optimizarea livrării medicamentelor și crearea de noi metode de detectare a compușilor biologici activi. Prin intermediul unei metodologii riguroase și a unor colaborări fructuoase cu instituții de renume, precum Institutul de Chimie Organică și Supramoleculară București al Academiei Române și Universitatea București, Facultatea de Biologie, Dr. Balaure a reușit să contribuie semnificativ la progresul științific și tehnologic.

Activitatea de cercetare a Dr. Balaure este structurată în mai multe subsecțiuni, fiecare reflectând o arie specifică de interes și excelență științifică. În cele ce urmează, sunt prezentate

contribuțiile majore pe principalele direcții de cercetare, fiecare cu obiectivele, metodologia și rezultatele sale.

Sinteze organice avansate și mecanisme de reacție

1. Sinteza și caracterizarea unor noi sintoni organici pentru construirea scheletului steroidic printr-o reacție hetero-domino mediată de paladiu

Obiectivul principal al acestui studiu a fost stabilirea unei căi fezabile de sinteză a unui compus steroidic cu o dublă legătură C13-C17, pretabil la funcționalizări ulterioare. Metodologia sintetică aleasă [1] implică o reacție de ciclizare “în cascadă” („one pot”) a unui nou alilacetat alenic, reacție mediată de complecși organici ai paladiului. Etapa cheie a sintezei propuse implică construcția inelul D al scheletului steroidic prin ciclizarea intramoleculară regiospecifică, decurgând la atomul de carbon central al secvențe alenice a alilacetatului, urmată de captarea complexului “viu” de π -alil-Pd rezultat de către un agent nucleofil specific, respectiv benzociclobutenil dimetilmalonatul, astfel realizându-se regenerarea catalizatorului și reluarea ciclului catalitic. Derivatul de benzociclobutenă rezultat suferă în pasul următor al cascadei catalitice o secvență de două reacții periciclice permise termic, respectiv o deschidere a inelului de 4, urmată de o cicloadiție [4+2] intramoleculară cu formarea simultană a inelelor B și C ale compusului steroidic tetraciclic. De asemenea, s-a sintetizat și caracterizat prin RMN și IR benzociclobutenil dimetilmalonatul, unul dintre sintonii necesari reacției de ciclizare în cascadă, și s-a realizat un studiu [2] de alchilare a enolatului 4,4-dimetoxicarbonil-2-butenalului cu iodură de metil în vederea stabilirii condițiilor optime necesare sintezei celui alt sinton organic, alilacetatul alenic, ocazie cu care au fost sintetizați și caracterizați prin RMN și IR 6 compuși alchilați și un derivat cu schelet pirazolic noi, nedescrși în literatura de specialitate. Rezultatele obținute au demonstrat fezabilitatea și eficiența sintetică a ciclizării în cascadă (tip “heterodomino”) în obținerea compușilor țintă cu structuri moleculare complexe într-o manieră strict controlată din punct de vedere al regio- și stereoselectivității, într-o singură etapă sintetică.

2. Sinteza și caracterizarea unor compuși noi cu schelet farmacologic activ de dibenzo[bf]azepină

Acest studiu [3] a avut ca scop sinteza unor compuși noi, precum (5H-dibenzo[bf]azepin-5-il)(pirolidin-1-il)metanonă și (10,11-dihidro-5H-dibenzo[bf]azepin-5-il)(4-fenilpiperazin-1-il)metanonă, și explorarea potențialului lor neurofarmacologic. Metodologia utilizată a implicat sinteza clorurilor de carbamil și reacția acestora cu amine secundare ciclice, urmată de caracterizarea produșilor obținuți prin spectroscopie RMN,

spectrometrie de masă ESI și spectroscopie UV. Rezultatele au confirmat structurile compușilor sintetizați și au evidențiat potențialul acestora pentru aplicații neurofarmacologice, oferind o bază solidă pentru dezvoltări ulterioare în acest domeniu.

3. Introspecții mecanistice în transpozițiile carbocationice

Studiul a pornit de la observația experimentală a reducerii clorurii de desil la 1,2-difenil-1-cloroetan în prezența clorurii de aluminiu umede. Pentru elucidarea mecanismului acestei reacții s-a studiat un sistem aparent mai simplu și anume reacția dintre clorura de benzhidril și o benzofenonă substituită (*p,p'*-dihidroxibenzofenonă) în clorură de metilen în prezența clorurii de aluminiu umede, utilizând RMN și GC-SM pentru identificarea produșilor de reacție [4]. Rezultatele au relevat formarea unor compuși specifici și au elucidat mecanismele implicate, demonstrând capacitatea clorurii de aluminiu conținând urme de apă de a hidroxila carbocationi. De asemenea s-au adus contribuții la înțelegerea aprofundată a transpozițiilor carbocationice implicând echilibrarea anumitor intermediari carbocationici produși în acest sistem în urma extragerii de ioni de hidrură prin acțiunea catalitică a acizilor protici extrem de tari.

Nanotehnologie farmaceutică și materiale hibride nanostructurate pentru aplicații biomedicale

1. Îmbunătățirea eficacității terapiei antibiotice convenționale utilizând sisteme de livrare a medicamentelor la scară nano (nanoDDS)

Studiul [5] a vizat dezvoltarea unor microtransportori biocompatibili și ecologici pentru livrarea de antibiotice, utilizând biocompozite hibride alginat-chitosan-silica. Micromaterialele compozite sintetizate s-au caracterizat prin tehnici moderne ca FT-IR, TEM, DTA-TG și s-a evaluat biocompatibilitatea și citotoxicitatea acestora pe linii celulare HEp-2. Rezultatele au arătat că materialul obținut este omogen, poros și non-citotoxic față de celulele eucariote, cu potențial de aplicare în eliberarea controlată a medicamentelor. De asemenea, activitatea antimicrobiană a antibioticelor testate a fost semnificativ îmbunătățită prin utilizarea acestor biocompozite, demonstrând eficiența lor în tratamentul infecțiilor.

Un alt studiu [6] a avut în vedere posibilitatea augmentării activității antimicrobiene a unor antibiotice aminoglicozidice prin nanoîncapsularea acestora în nanotransportori dispesabili în apă și vectorizabili magnetic având o morfologie de miez superparamagnetic de ferită înconjurat de o anvelopă de chitosan reticulat cu glutaraldehidă. Nanomateriale compozite magnetice au fost sintetizate prin metoda de co-precipitării și caracterizate prin spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR), microscopie în infraroșu (IRM),

microscopie electronică de baleiaj (SEM), dispersie dinamică a luminii (DLS), analiză termogravimetrică (TGA) și difracție de raze X (XRD). Nanotransportorii sintetizați prezintă un efect potențiator semnificativ asupra activității a două medicamente cationice (kanamicină și neomicină), reducând cantitatea de antibiotic necesară pentru instalarea efectului antimicrobian (concentrația minimă inhibitorie). Creșterea activității antimicrobiene a fost explicată prin faptul că nanosistemele obținute oferă un raport suprafață-volum mai mare, și în consecință o densitate de sarcină de suprafață mai mare, astfel crescând afinitatea față de celula microbiană și, de asemenea, prin controlul eliberării acestora. În plus față de efectul nano, potențialul zeta pozitiv al nanoparticulelor de Fe_3O_4 @chitosan reticulat sintetizate permite o interacțiune mai favorabilă cu peretele celular al bacteriilor, de obicei încărcat negativ. Noutatea acestei contribuții constă în relevarea efectului de sinergie între activitatea de nanozimă a miezului magnetic și activitatea antimicrobiană a anvelopei de chitosan reticulat cu glutaralehidă și respectiv cu antibiotic aminoglicozidic. Testele de activitatea antimicrobiană s-au efectuat pe tulpini bacteriene Gram-pozitive și Gram-negative, rezultatele obținute recomandând aceste nanomateriale inovatoare pentru aplicații în prevenirea și tratamentul bolilor infecțioase.

Un al treilea studiu [7] raportează sinteza templată fără surfactant și caracterizarea fizico-chimică unor noi nanocompozite tirozină-silica/antibiotice (TyR-SiO₂/ATBs), precum și evaluarea *in vitro* a biocompatibilității și citotoxicității acestora pe linii de celule eucariote și a activității antimicrobiene și antibiofilm împotriva tulpinilor patogene de *Staphylococcus aureus*. De asemenea, s-a realizat un studiu *ex vivo* al biodistribuției acestor nanotransportori. Testele microbiologice au demonstrat că biocompozitele nanostructurate sintetizate îmbunătățesc semnificativ activitatea antimicrobiană a trei antibiotice utilizate frecvent împotriva *S. aureus* (eritromicină (ERI), gentamicină (GEN) și cloxacilină (CLO)), așa cum este evidențiat de diametrele crescute ale zonelor de inhibare a dezvoltării patogenului și valorile scăzute ale concentrației minime inhibitoare, precum și de efectul inhibitor al concentrațiilor subletale de antibiotice asupra capacității tulpinilor patogene respective de a adera și coloniza diferite substraturi. Aceste rezultate, corelate cu lipsa toxicității împotriva celulelor stem mezenchimale, împreună cu o biodistribuție adecvată, evidențiază potențialul terapeutic promițător al acestor nanotransportori care permit reducerea dozelor de antibiotic necesare eradicării infecțiilor stafilococice, în același timp reducând semnificativ efectele secundare nocive ale medicației asupra organismului gazdă.

2. Fabricarea de acoperiri subțiri nanostructurate cu activitate antibiofilm depuse prin tehnica MAPLE folosind diverse micro- și nanoparticule încărcate cu agenți antimicrobieni

Un prim studiu [8] raportează fabricarea unor acoperiri subțiri pe bază de microsferă polimerice de acid polilactic (PLA) – alcool polivinilic (PVA) încărcate cu acid usnic (UA). Microsferele de PLA – PVA – UA au fost obținute prin metoda evaporării solventului utilizând o soluție cloroformică conținând PLA și UA ce a fost emulsionată prin sonicare în apă cu un conținut de 2% (masă/volum) de PVA. Nanoacoperirile au fost depuse pe suport de Ti prin evaporare Laser pulsată asistată de o matrice (tehnica de depunere MAPLE). Acoperirile obținute au fost caracterizate fizico-chimic prin microscopie electronică de baleiaj (SEM) și microscopie infraroșu (IRM). Au fost efectuate teste biologice *in vitro* pentru a evalua influența acoperirilor subțiri de microsferă astfel fabricate asupra dezvoltării biofilmelor de *S. aureus*, precum și biocompatibilitatea acestora. Micrografiile SEM au dezvăluit o morfologie uniformă a filmelor subțiri, în timp ce investigațiile IRM au demonstrat atât omogenitatea, cât și integritatea grupurilor funcționale ale acoperirilor depuse. Nanoacoperirile pe bază de microsferă PLA – PVA - UA s-au dovedit a fi vehicule eficiente pentru eliberarea controlată a acidului usnic, un metabolit secundar cu activitate antibiofilm obținut din licheni. Filmele subțiri fabricate au inhibat semnificativ dezvoltarea biofilmului matur de *S. aureus*, deschizând noi perspective pentru prevenirea și terapia infecțiilor recurente asociate acestui tip de biofilm.

Într-un alt studiu [9], am investigat potențialul filmelor subțiri pe bază de nanoparticule de silice mezoporoasă (MSNs) depuse prin tehnica MAPLE de a elibera antibioticul Zinforo (ceftarolinum fosmil) în formă biologic activă. MSNs au fost preparate folosind o procedură clasică cu bromură de cetiltrimetilamoniu ca agent de direcționare a structurii și tetraetilortosilicat ca monomer în mediu bazic. Analizele Brunauer–Emmett–Teller (BET) și microscopia electronică de transmisie (TEM) au evidențiat granule de silice cu diametre sub 100 nm și un diametru mediu al porilor de 2,33 nm. Filmele depuse au fost caracterizate prin SEM, TEM, XRD și IR. Analizele microbiologice efectuate pe filme încărcate cu ceftarolină au demonstrat că antibioticul a fost eliberat în formă activă, reducând rata de aderență microbiană și colonizarea suprafeței. În plus, testele *in vitro* și *ex vivo* efectuate au relevat biodistribuția și biocompatibilitatea excelentă a sistemelor nanostructurate preparate. Rezultatele noastre sugerează că straturile bioactive obținute posedă un potențial semnificativ pentru proiectarea sistemelor de eliberare controlată a medicamentelor și a suprafețelor medicale antibacteriene, cu aplicații importante în implantologia osoasă.

Biofilmele reprezintă o provocare din ce în ce mai mare în practica medicală la nivel mondial, din cauza rezistenței extraordinare a acestora la tratamentul clasic cu antibiotice, impunându-se cu stringență găsirea unei soluții terapeutice inovatoare mult mai eficiente. În acest context, prezentul studiu [10] raportează sinteza, caracterizarea fizico-chimică, biodistribuția *ex vivo* și evaluarea *in vitro* a capacității suprafețelor nanostructurate pe bază de oxid de zinc (ZnO) și molecule biologice active de a modula biofilmele microbiene relevante clinic. Nanoparticulele de ZnO au fost sintetizate printr-o metodă de co-precipitare fără tratament termic. Evaporarea laser pulsată asistată de matrice (MAPLE) a fost aplicată pentru prepararea acoperirilor nanostructurate pe bază de suprafețe de nanoparticule de ZnO modificate cu linalool, care au fost ulterior caracterizate prin difracție de raze X (XRD), analiză termogravimetrică și calorimetrie diferențială cu baleiaj (TGA-DSC), microscopie electronică de baleiaj (SEM), microscopie electronică de transmisie cu apertură pentru difracție de electroni pe arie selectată (TEM-SAED), spectroscopie infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR) și microscopie infraroșu (IRM). Analizele histologice efectuate la 7 zile și 14 zile după administrarea intraperitoneală a nanoparticulelor de ZnO modificate cu linalool au relevat absența acestora din creier, rinichi, ficat, plămâni, miocard și pancreas. Prin teste *in vitro* pe celule procariote, s-a demonstrat că acoperirile cu ZnO împiedică formarea biofilmului microbial atât pentru tulpinile de bacterii Gram-pozitive, cât și pentru cele Gram-negative.

3. Utilizarea produselor naturale nanoîncapsulate precum uleiurile esențiale și metaboliții secundari ai lichenilor ca alternative valoroase la antibiotice sau agenți chimioterapeutici clasici

Acest studiu a explorat utilizarea produselor naturale, cum ar fi uleiurile esențiale și metaboliții secundari ai lichenilor, pentru dezvoltarea de nanostructuri bioactive și acoperiri polimerice biocompatibile. Metodologia a inclus sinteza și caracterizarea nanostructurilor și testarea activității lor antimicrobiene și anticancerigene. Rezultatele au arătat că aceste nanostructuri sunt eficiente în combaterea infecțiilor bacteriene și a cancerului, oferind alternative promițătoare la tratamentele convenționale.

Rata crescândă a infecțiile nosocomiale cu tulpini bacteriene rezistente la antibiotice a la pacienții grav bolnavi a urgentat necesitatea unor noi terapii antibacteriene. Materialele nanostructurate reprezintă abordări inovatoare pentru eliberarea controlată a diferitelor medicamente antimicrobiene. De asemenea, sistemele de livrare care încapsulează compuși naturali cu efecte antibacteriene, cum ar fi uleiurile esențiale, au arătat un mare potențial, oferind o soluție viabilă la problema selectării de tulpini bacteriene multirezistente la antibiotice. În acest context, raportăm dezvoltarea unor nanosisteme mezoporoase de SiO₂

încărcate cu uleiuri esențiale de eucalipt (EUC), portocală (ORA) și scorțișoară (CIN) [11]. Aceste sisteme au fost caracterizate în ceea ce privește morfologia (utilizând microscopie electronică de baleiaj, SEM, și microscopie electronică de transmisie, TEM), porozitatea (prin analiza BET și TEM), compoziția chimică (prin difracție de raze X, XRD, și spectrometrie infraroșu cu transformată Fourier, FTIR) și capacitatea de încărcare (prin analiză termogravimetrică, TGA). Efectele antibacteriene și antiaderență au fost testate împotriva unor specii microbiene relevante clinic (*S. aureus* ATCC 25923; *Escherichia coli* ATCC 25922; și *Candida albicans* ATCC 10231), în timp ce biocompatibilitatea a fost evaluată prin teste *in vitro* pe celule fibroblaste de șoarece L929. Nanostructurile mezoporoase de SiO₂ încărcate cu uleiuri esențiale au arătat efecte inhibitorii *in vitro* împotriva tulpinilor microbiene testate, în timp ce concentrațiile minime inhibitorii (CMI) s-au dovedit a fi sigure pentru celulele eucariote. Valorile CMI variază în funcție de specia microbială și de tipul uleiurilor esențiale utilizate pentru obținerea SiO₂-EOs, cele mai eficiente nanobiocompozite fiind următoarele: SiO₂-ORA împotriva *S. aureus* (valoare CMI 0,37 mg/mL), SiO₂-CIN împotriva *E. coli* (valoare CMI 2,5 mg/mL), în timp ce SiO₂-EUC a arătat cea mai mare activitate împotriva *C. albicans*, având o valoare CMI de 0,18 mg/mL împotriva acestei infecții fungice oportuniste. Rezultatele susțin aplicațiile potențiale ale acestor materiale nanostructurate pentru proiectarea sistemelor de eliberare a medicamentelor sau a diferitelor acoperiri și suprafețe cu proprietăți antimicrobiene și antibiofilm.

Într-un alt articol [12] am prezentat un studiu comparativ *in vitro* privind citotoxicitatea selectivă împotriva celulelor tumorale MCF7 și a celulelor normale VERO, a unor nanoacoperiri pe bază de nanoparticule de argint fabricate prin tehnica de depunere MAPLE. Nanoparticulele de Ag s-au fabricat printr-o sinteză chimică de tip “bottom-up” folosind o soluție apoasă de azotat de argint ca sursă de argint și o soluție apoasă de D-glucoză în mediu bazic de hidroxid de sodiu ca agent de reducere a ionilor de argint. Pentru fabricarea nanoparticulele de argint (AgNPs) încărcate cu cinci medicamente citostatice reprezentative (doxorubicină, fludarabină, paclitaxel, gemcitabină și carboplatin) și, respectiv, cu cinci uleiuri esențiale (EOs) (oregano, rozmarin, ghimbir, busuioc și cimbru), acești compuși au fost adăugați în soluția de D-glucoză. Acoperirile obținute au fost caracterizate prin difracție de raze X, termogravimetrie cuplată cu calorimetrie diferențială cu baleiaj, spectroscopie IR cu transformată Fourier, cartografiere IR și microscopie electronică de baleiaj. Evaluarea impactului nanostructurilor preparate asupra liniilor celulare tumorale MCF7 și normale VERO a fost realizată prin teste de viabilitate celulară MTT și citotoxicitate LDH. În timp ce toate nanostructurile încărcate cu medicamente antitumorale au prezentat o activitate citotoxică

puternică atât împotriva celulelor tumorale, cât și a celor normale, acelea încorporate cu nanoparticule de Ag încărcate cu uleiuri esențiale de rozmarin și cimbru au arătat o citotoxicitate selectivă remarcabilă și semnificativă din punct de vedere statistic împotriva celulelor canceroase testate. Nanostraturile încărcate cu uleiuri esențiale au fost testate pentru activitatea antimicrobiană și antibiofilm împotriva *S. aureus*, *E. coli* și *C. albicans*. Pentru toți patogenii studiați, viabilitatea celulară, evaluată prin numărul unităților formatoare de colonii pe unitatea de volum, după 2 și 24 de ore, a fost semnificativ redusă de toate nanostraturile pe bază de uleiuri esențiale, în timp ce cea mai bună activitate antibiofilm a fost evidențiată de nanostraturile conținând uleiuri esențiale de ghimbir și cimbru.

4. Acoperiri nanostructurate anti-cancer pe bază de nanoparticule de magnetită funcționalizate cu complex de incluziune β -ciclodextrină-paclitaxel

Cancerul este a doua cauză de deces în lume, iar incidența cancerului în Europa este de 25% din numărul total de cazuri de cancer, deși populația Europei reprezintă doar 10% din populația lumii. Medicamentele convenționale anti-cancer administrate sistemic prezintă numeroase limitări importante precum ineficiența provocată de o biodisponibilitate scăzută și o biodistribuție inadecvată, efectele secundare severe asociate cu indicii terapeutici scăzuți și dezvoltarea rezistenței clinice la multiple medicamente citostatice. Prin urmare, sistemele inteligente de livrare țintită a medicamentelor, cu farmacocinetică și biodistribuție modulabile care pot livra selectiv agenții anti-cancer direct la locul tumorii reprezintă soluția pentru cele mai multe dificultăți întâmpinate în chimioterapia convențională. Obiectivele acestui studiu [13] au fost sinteza, caracterizarea fizico-chimică și evaluarea *in vitro* a biocompatibilității și a activității anti-tumorale a unor noi nanoparticule superparamagnetice vectorizabile magnetice (SPIONs) bazate pe magnetită (Fe_3O_4) modificate la suprafață cu complexe de incluziune beta-ciclodextrină (CD) -paclitaxel (PTX) ($\text{Fe}_3\text{O}_4@ \beta\text{-CD/PTX}$). Atât nanopulberile pe bază de $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \beta\text{-CD}$, cât și filmele subțiri încărcate cu PTX fabricate prin tehnica MAPLE au fost investigate. Nanoacoperirile de $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \beta\text{-CD}$ și $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \beta\text{-CD/PTX}$ au fost caracterizate fizico-chimic cu ajutorul difracției de raze X (XRD), spectroscopiei infraroșii cu transformată Fourier (FT-IR), analizei termice, microscopiei electronice de baleiaj (SEM) și microscopiei electronice de transmisie (TEM). Compatibilitatea biologică a filmelor subțiri neîncărcate cu PTX a fost evaluată prin testul de verificare a viabilității celulare MTT pe linia celulară 3T3 de osteoblaste normale și prin măsurarea nivelului de NO în mediul de cultură. Modificări semnificative, fie în viabilitatea celulelor, fie în nivelul de NO, nu au putut fi observate, demonstrând astfel excelența compatibilitate biologică a filmelor subțiri pe bază de nanocompozite $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \beta\text{-CD}$. Microscopia inversată cu contrast de fază nu a arătat niciun efect

advers evident asupra morfologiei osteoblaștelor normale. Pe de altă parte, filmele $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \beta\text{-CD/PTX}$ au redus viabilitatea celulelor liniei de osteosarcom MG-63 cu 85%, demonstrând o excelentă activitate anticancerigenă. Rezultatele obținute recomandă aceste filme hibride magnetice ca fiind candidați promițători pentru viitoare aplicații de livrare țintită și hipertermie în tratamentul cancerului.

5. Dezvoltarea de pansamente inovative antimicrobiene și regenerative ale țesuturilor pe bază de nanoparticule de ZnO funcționalizate cu ulei de portocale încapsulate într-o rețea polimerică 3D de collagen reticulat pentru tratamentul rănilor severe și arsurilor: studii *in vitro* și *in vivo*

Studiul [14] a avut ca obiective sinteza, caracterizarea fizico-chimică și biologică a unor pansamente inovatoare bazate pe collagen și nanoparticule de oxid de zinc funcționalizate cu uleiuri esențiale, destinate să îmbunătățească tratamentul arsurilor și să reducă riscul de dezvoltare a septicemiei la pacienții cu arsuri sau răni cronice. Biomaterialele hibride au fost preparate după cum urmează. Nanoparticule de $\text{ZnO}@ \text{PorT}$ s-au fabricat prin picurarea unei soluții apoase de NaOH (3%) conținând 500 μL de ulei esențial de portocale într-o soluție apoasă 3% de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ de volum egal. Ulterior nanoparticulele funcționalizate de ZnO au fost amestecate în diverse rapoarte masice cu un gel de collagen (3,1 % concentrație), adăugându-se o soluție 0,1% de glutaraldehidă ca agent de reticulare, iar hidrogelurile rezultate au fost liofilizate. Biomaterialele hibride 3D obținute au fost caracterizate fizico-chimic prin spectroscopie infraroșu cu transformată Fourier (FTIR) și microscopie electronică de baleiaj. (SEM). Compatibilitatea biologică și citotoxicitatea *in vitro* au fost demonstrate pe fibroblaste umane, iar potențialul antimicrobian a fost evaluat pe modele de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative (*S. aureus* și respectiv *E. coli*), în timp ce studiile *in vivo* au fost realizate pe un model experimental de arsură la șobolan. Nanoparticulele de oxid de zinc funcționalizate au avut un diametru cuprins între 15-20 nm și conțineau aproximativ 1% ulei esențial de portocale, utilizat ca agent antimicrobian natural. Nanoparticulele au formă de grăunțe și au o tendință redusă de a forma aglomerate. Nu s-a observat toxicitate *in vitro*, deoarece fibroblastele umane și-au menținut o creștere normală și integritatea membranei în prezența NP-urilor funcționalizate cu ulei esențial. Pansamentele pe bază de nanoparticule de ZnO funcționalizate cu ulei esențial de portocale încapsulate într-un scaffold 3D fibros natural biocompatibil și bioresorbabil de collagen au capacitatea de a susține și accelera repararea tisulară a arsurilor, prezintă o excelentă compatibilitate biologică, lipsa citotoxicității și o bună activitate antibacteriană. Împreună, toate aceste proprietăți remarcabile recomandă biomateriale hibride inovative fabricate drept candidați promițători și siguri pentru pansamente, în special la

pacienții cu arsuri. Rezultatele obținute pe modelul *in vivo* testat au arătat că pansamentele sunt eficiente în regenerarea țesuturilor și prevenirea infecțiilor, oferind soluții inovatoare pentru tratamentul rănilor severe.

Senzori electrochimici și biosenzori pentru detectarea selectivă și sensibilă a dopaminei și derivaților fenolici

1. Senzori electrochimici

Studiul [15] a vizat dezvoltarea unor noi senzori electrochimici pentru detecția selectivă și sensibilă a dopaminei (DA) și a 4-nitrofenolului în prezența unor interferenți, precum acidul ascorbic (AA). Metodologia a implicat sinteza unor electrozi de Pt modificați cu acoperiri hibride anorganice – organice redox active pe bază de albastru de Prusia (PB) și polimeri organici conductori, respectiv: poliazulenă (PAZ), poli(3-[(E)-2-azulen-1-il]viniltiofen) (PAVT) și poli(3,4-etilendioxitiofen) (PEDOT). Electrozii de Pt modificați au fost preparați prin metode electrochimice în diferite configurații: cu un strat interior de material anorganic (PB) și unul exterior de polimer organic conductor (PAZ), respectiv Pt/PB/PAZ; în configurația inversă cu un strat intern de polimer organic conductor și unul extern de PB, respectiv Pt/PAZ/PB și un electrod compozit hibrid în care albastru de Prusia (PB) s-a generat *in situ* prin voltametrie ciclică în interiorul matricei de PEDOT (Pt/PEDOT-PB). Dopamina și 4-nitrofenol (4-NP) au fost determinate prin voltametrie cu undă pătratică folosind electrozi modificați mono și bistrat. Electrozii modificați au prezentat un răspuns liniar pe o gamă largă de concentrații de 4-nitrofenol între 30 și 90 μM , cu o limită de detecție de 8,23 μM ($s/n = 3$). De asemenea, s-a obținut o tendință liniară pentru răspunsurile la concentrațiile de dopamină cuprinse între 2 și 100 μM , cu o sensibilitate de 0,116 $\text{A}/\mu\text{M}$.

2. Biosenzori

Acest studiu [16] a avut ca scop dezvoltarea unor biosenzori amperometrici inovativi pe bază de electrozi convenționali (electrodul disc de aur) și, respectiv, rețele de microelectrozi modificați cu materiale biocompozite nanostructurate pe bază de polimer conductor (PEDOT) – enzimă tirozinază (Ty) și respectiv cu PEDOT pur pentru analiza simultană multianalit de dopamină (DA) și pirocatecol (CT). În construcția biosenzorilor amperometrici s-a utilizat o metodă originală de imobilizare a enzimei constând în utilizarea unei tensiuni alternative suprapusă pe o tensiune continuă în procesul de electrodepunere a filmului nanocompozit pe electrozi. Polimerizarea electrochimică a monomerului corespunzător s-a efectuat în prezența diferitelor cantități de enzimă în soluții tampon apoase. Acoperirile bio-compozite preparate folosind tensiuni alternative și metode de electrodepunere potențiostatică au fost comparate în

ceea ce privește morfologia, proprietățile electrochimice și activitatea biocatalitică față de diferiți analiți. Biosenzorii amperometrici preparați folosind tensiuni alternative au prezentat o performanță analitică îmbunătățită pentru detectarea DA. Biosenzorul bazat pe electrozii de disc de aur, pentru care în procesul de electrodepunere s-au folosit tensiuni alternative cu amplitudinea de 50 MV, a prezentat un răspuns liniar pentru concentrațiile de DA cuprinse între 10 și 300 μM , cu o limită de detecție de 4,18 μM . Biosenzorul bazat pe rețele de microelectrozi a fost utilizat pentru monitorizarea simultană a DA și CT operând în modul bipotențiostat (bipot). S-a realizat o analiză semi-cantitativă a celor doi analiți prezenți simultan în soluție folosind un biosenzor amperometric (unul dintre microelectrozii din rețea modificat cu materialul nanobiocompozit PEDOT-Ty) și un senzor electrochimic (celălalt microelectrod al rețelei modificat numai cu PEDOT). Aceste rezultate arată că utilizarea modului bipot în conexiune cu rețele de microelectrozi modificați diferit și polarizați la potențiale diferite în raport cu electrodul de referință permite stabilirea unor protocoale pentru monitorizarea simultană a doi analiți. Rezultatele obținute au arătat că biosenzorii inovativi dezvoltați sunt extrem de eficienți în detectarea compușilor biologic activi, având aplicații semnificative în analize clinice și de mediu.

Direcții de cercetare viitoare

Conf. univ. dr. ing. Paul Cătălin Balaure își propune să continue și să extindă activitatea de cercetare în domeniul de vârf, cu potențial semnificativ pentru inovații în știință și tehnologie. Direcțiile de cercetare viitoare includ dezvoltarea de nano-acoperiri cu răspuns la stimuli, acoperiri duale pentru antibiofouling și suprafețe bactericide active, precum și transportori nanostructurați funcționalizați cu peptide pentru livrarea precisă intracelulară a teraputicelor. Aceste direcții reflectă angajamentul său pentru abordarea unor provocări majore în domeniul biomedical și al sănătății publice, utilizând tehnologii avansate și soluții interdisciplinare.

Dezvoltarea de nano-acoperiri cu răspuns la stimuli pentru eliberarea țintită a agenților antimicrobieni

Obiectivul principal al acestei direcții de cercetare este dezvoltarea de nano-acoperiri inteligente, capabile să elibereze agenții antimicrobieni în mod controlat, ca răspuns la stimuli specifici, cum ar fi pH-ul, temperatura sau prezența unor enzime bacteriene. Aceste nano-acoperiri ar putea fi aplicate pe diverse dispozitive medicale, precum catetere și implanturi, pentru a preveni infecțiile nosocomiale și a reduce necesitatea tratamentelor antibiotice sistemice.

Cercetările vor implica sinteza și caracterizarea de polimeri și compozite nanostructurate capabile să răspundă la stimuli specifici. Vor fi utilizate tehnici avansate de depunere a acoperirilor, cum ar fi MAPLE, pentru a asigura o distribuție uniformă și controlată a materialelor active. Studiile *in vitro* și *in vivo* vor evalua eficacitatea și siguranța acestor acoperiri în diverse condiții biologice.

Se așteaptă ca aceste nano-acoperiri să demonstreze o eliberare controlată și eficientă a agenților antimicrobieni, reducând semnificativ riscul de infecții și îmbunătățind rezultatele clinice pentru pacienți.

Acoperiri duale cu proprietăți biocide și de rezistență la adeziunea bacteriana

Această direcție de cercetare se concentrează pe dezvoltarea de acoperiri multifuncționale care combină proprietățile antibiofouling cu activitatea bactericidă. Aceste acoperiri vor fi utilizate pentru a preveni formarea biofilmului și pentru a distruge bacteriile care intră în contact cu suprafața, fiind aplicabile în domenii variate, de la dispozitive medicale la echipamente industriale.

Se va explora utilizarea nanoparticulelor metalice (cum ar fi Ag și ZnO) și a polimerilor funcționalizați pentru a crea acoperiri cu proprietăți sinergice antibiofouling și bactericide. Caracterizarea acestor acoperiri va include teste de durabilitate, eficacitate antibacteriană și biocompatibilitate. Tehnici precum spectroscopia de fluorescență și microscopie electronică vor fi utilizate pentru a evalua interacțiunile la nivel molecular între acoperiri și microorganisme.

Se preconizează că aceste acoperiri vor preveni eficient formarea biofilmului și vor oferi o protecție bactericidă de lungă durată, reducând necesitatea intervențiilor de întreținere și tratament pentru dispozitivele acoperite.

Transportori nanostructurați funcționalizați cu peptide penetrante celulare pentru livrarea precisă intracelulară a teraputicelor

Această direcție de cercetare își propune să dezvolte transportori nanostructurați avansați, funcționalizați cu peptide penetrante celulare (CPP), pentru a facilita livrarea precisă și eficientă a medicamentelor la țintele intracelulare. Acești nanotransportori vor fi proiectați pentru a traversa membranele celulare și a elibera terapeuticele direct în citoplasmă, crescând astfel eficacitatea. Cercetările vor include sinteza și caracterizarea nanotransportorilor funcționalizați cu CPP-uri, evaluarea capacității acestora de a transporta și elibera molecule terapeutice în celule, și studii *in vitro* și *in vivo* pentru a evalua biodistribuția și eficacitatea terapeutică. Se vor utiliza tehnici avansate de imagistică celulară și analiza proteomică pentru a studia interacțiunile nanotransportorilor cu celulele țintă.

Se așteaptă ca acești nanotransportori să ofere o livrare precisă și eficientă a teraputicelor, îmbunătățind răspunsul terapeutic și reducând efectele secundare ale tratamentelor convenționale.

Prin explorarea acestor direcții de cercetare viitoare, Dr. Balaure își propune să contribuie semnificativ la dezvoltarea de soluții inovatoare pentru provocările biomedicale și de sănătate publică. Aceste cercetări vor continua să integreze cunoștințele fundamentale de chimie organică și nanotehnologie cu aplicații practice, având potențialul de a transforma semnificativ abordările terapeutice și tehnologiile medicale.

Concluzii

Teza de abilitare a Conf. univ. dr. ing. Paul Cătălin Balaure, intitulată "Organic Building Blocks and Functional Hybrid Materials and Nanostructures", reprezintă o contribuție majoră la domeniul chimiei organice și al nanotehnologiei, evidențiind progrese semnificative în sinteza și caracterizarea compușilor organici, dezvoltarea materialelor hibride nanostructurate și inovațiile în domeniul senzorilor electrochimici și al biosenzorilor.

Cercetările efectuate de Dr. Balaure au demonstrat eficacitatea utilizării reacțiilor hetero-domino mediate de paladiu pentru sinteza compușilor steroidici, evidențiind importanța acestor metode în chimia organică avansată. Sinteza și caracterizarea unor noi compuși cu schelet farmacologic activ de dibenzo[bf]azepină au deschis noi perspective în dezvoltarea medicamentelor neurofarmacologice. Studiile mecanistice în transpozițiile carbocationice au oferit perspective valoroase asupra mecanismelor de reacție, contribuind la înțelegerea profundă a acestor procese complexe.

Prin dezvoltarea unor biocompozite hibride alginat-chitosan-silica și acoperiri subțiri nanostructurate antibiofilm, Dr. Balaure a demonstrat potențialul acestor materiale în îmbunătățirea eficacității terapiilor antibiotice și în prevenirea infecțiilor nosocomiale. Acoperirile nanostructurate anti-cancer pe bază de nanoparticule de magnetită funcționalizate au arătat eficiență crescută în tratamentele anticancerigene, oferind soluții inovatoare pentru terapia oncologică. Utilizarea produselor naturale nanoîncapsulate ca alternative la antibioticele și agenții chimioterapeutici convenționali a evidențiat potențialul acestor substanțe în tratamentele antimicrobiene și anticancerigene, deschizând calea pentru noi strategii terapeutice.

Cercetările în domeniul senzorilor electrochimici și biosenzorilor au condus la crearea unor dispozitive extrem de sensibile și selective pentru detectarea dopaminei și a derivaților fenolici. Acești senzori au aplicabilitate directă în analizele clinice și de mediu, oferind

instrumente precise pentru monitorizarea compușilor biologic activi. Dezvoltarea biosenzorilor amperometrici pe bază de electrozi compoziți nanostructurați a demonstrat eficiența acestor tehnologii în detectarea compușilor biologici, contribuind la avansarea domeniului bioanalitic.

Una dintre concluziile esențiale ale tezei este relevanța și impactul cercetării interdisciplinare în soluționarea provocărilor complexe din domeniul medicinei și sănătății publice. Integrarea chimiei organice cu nanotehnologia și dezvoltarea de dispozitive avansate de detecție a permis realizarea unor progrese semnificative în diagnosticare, tratament și prevenirea bolilor. Cercetările d-nlui Dr. Balaure demonstrează cum abordările interdisciplinare pot genera soluții inovatoare și eficiente pentru problemele contemporane din știință și tehnologie.

Concluziile generale ale tezei subliniază importanța continuării cercetărilor în direcții de frontieră, precum dezvoltarea de nano-acoperiri cu răspuns la stimuli, acoperiri cu funcție dublă anti-biofouling și biocidă, și transportori nanostructurați funcționalizați pentru livrarea intracelulară de terapeutice. Aceste direcții de cercetare viitoare vor continua să exploreze și să extindă aplicațiile inovatoare ale nanotehnologiei și chimiei organice, având potențialul de a transforma semnificativ abordările terapeutice și tehnologiile medicale.

În concluzie, teza de abilitare a Dr. Balaure contribuie semnificativ la evoluția domeniului chimiei organice și nanotehnologiei, stabilind fundamente solide pentru inovații de avangardă în administrarea medicamentelor și strategiile antimicrobiene. Prin integrarea principiilor fundamentale ale chimiei cu aplicațiile nanotehnologice, lucrarea sa demonstrează impactul major al cercetării interdisciplinare în soluționarea unor provocări critice în medicină și sănătate publică. Aceste realizări reflectă dedicarea și profesionalismul Dr. Balaure, consolidându-i reputația de cercetător de excepție și deschizător de drumuri în domeniul său.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Balaure, P.C.F. and Filip, P.I.A.. *Domino reactions: A versatile synthetic methodology in organic chemistry. Part II: Hetero-domino reactions*. Revue Roumaine de Chimie **2001**, 46(8): p. 809-833.

2. Balaure, P.C.F.; Bartha, E.; Cîmpeanu, V.; Udrea, S.; Filip, P.I.A. *Alkylation of sodium enolate of 4,4-dimethoxycarbonyl-2-buten-1-al with methyl iodide*. Proceedings of the Romanian Academy, Series B, **2001**, 3(2), 85-89.

3. Balaure, P.C.; Costea, I.; Iordache, F.; Drăghici, C.; Enache, C. *Synthesis of new dibenzo[b,f]azepine derivatives*. Revue Roumaine de Chimie, **2009**, 54(11-12), p. 935-942.

4. Hrubaru, M.; Dincă, A.; Balaure, P.; Filip, P.; Badea, F. *Reaction of benzhydryl chloride in dichloromethane in presence of aluminium chloride*. University Politehnica of Bucharest, Scientific Bulletin, Series B, **2002**, 64(2), p. 63-73.

-
5. Balaure, P.C.; Andronescu, E.; Grumezescu, A.M.; Fikai, A.; Huang, K-S.; Yang, C-H.; Chifiriuc, C.M.; Lin, Y-S. *Fabrication, characterization and in vitro profile based interaction with eukaryotic and prokaryotic cells of alginate-chitosan-silica biocomposite*. International Journal of Pharmaceutics, **2013**, 441, p. 555-561.
 6. Grumezescu, A.M.; Andronescu, E.; Holban, A.M.; Fikai, A.; Fikai, D.; Voicu, G.; Grumezescu, V.; Balaure, P.C.*; Chifiriuc, C.M. *Water dispersible cross-linked magnetic chitosan beads for increasing the antimicrobial efficiency of aminoglycoside antibiotics*. International Journal of Pharmaceutics, **2013**, 454, p. 233-240.
 7. Balaure, P.C.; Popa, R.A.; Grumezescu, A.M.*; Voicu, G.; Rădulescu, M.; Mogoantă, L.; Bălșeanu, T-A.; Mogoșanu, G.D.; Chifiriuc, M.C.; Bleotu, C.; Holban, A.M., Bolocan, A. *Biocompatible hybrid silica nanobiocomposites for the efficient delivery of anti-staphylococcal drugs*. International Journal of Pharmaceutics, **2016**, 510, p. 532-542.
 8. Grumezescu, V.; Socol, G.; Grumezescu, A.M.; Holban, A.M.; Fikai, A.; Trușcă, R.; Bleotu, C.; Balaure, P.C.; Cristescu, R.; Chifiriuc, M.C. *Functionalized antibiofilm thin coatings based on PLA-PVA microspheres loaded with usnic acid natural compounds fabricated by MAPLE*. Applied Surface Science, **2014**, 302, p. 262-267.
 9. Rădulescu, D.; Voicu, G.; Oprea, A.E.; Andronescu, E.; Grumezescu, V.; Holban, A.M.; Vasile, B.S.; Surdu, A.V.; Grumezescu, A.M.; Socol, G.; Mogoantă, L.; Mogoșanu, G.D.; Balaure, P.C.; Rădulescu, R.; Chifiriuc, M.C. *Mesoporous silica coatings for cephalosporin active release at the bone-implant interface*. Applied Surface Science, **2016**, 374, p. 165-171.
 10. Spirescu, V.A.; Șuhan, R.; Niculescu, A-G.; Grumezescu, V.; Negut, I.; Holban, A.M.; Oprea, O-C.; Bîrcă, A.C.; Vasile, B.Ș.; Grumezescu, A.M.; Bejenaru, L.E.; Mogoșanu, G.D.; Bejenaru, C.; Balaure, P.C.*; Andronescu, E.; Mogoantă, L. *Biofilm-resistant nanocoatings based on ZnO nanoparticles and linalool*. Nanomaterials, **2021**, 11, 2564.
 11. Balaure, P.C.; Boarca, B.; Popescu, R.C.; Savu, D.; Trusca, R.; Vasile, B.Ș.; Grumezescu, A.M.; Holban, A.M.; Bolocan, A.; Andronescu, E. *Bioactive mesoporous silica nanostructures with anti-microbial and anti-biofilm properties*. International Journal of Pharmaceutics, **2017**, 531, p. 35-46.
 12. Puiu, R.A.; Bîrcă, A.C.; Grumezescu, V.; Duta, L.; Oprea, O.C.; Holban, A.M.; Hudîță, A.; Gălățeanu, B.; Balaure, P.C.*; Grumezescu, A.M.; Andronescu, E. *Multifunctional polymeric biodegradable and biocompatible coatings based on silver nanoparticles: a comparative in vitro study on their cytotoxicity towards cancer and normal cell lines of cytostatic drugs versus essential-oil-loaded nanoparticles and on their antimicrobial and antibiofilm activities*. Pharmaceutics, **2023**, 15, 1882.
 13. Puiu, R.A.; Balaure, P.C.*; Constantinescu, E.; Grumezescu, A.M.; Andronescu, E.; Oprea, O-C.; Vasile, B.S.; Grumezescu, V.; Negut, I.; Nica, I.C.; Stan, M.S. *Anti-cancer nanopowders and MAPLE-fabricated thin films based on SPIONS surface modified with paclitaxel loaded β -cyclodextrin*. Pharmaceutics, **2021**, 13, 1356.
 14. Balaure, P.C.; Holban, A.M.; Grumezescu, A.M.; Mogoșanu, G.D.; Bălșeanu, T.A.; Stan, M.S.; Dinischiotu, A.; Volceanov, A.; Mogoantă, L. *In vitro and in vivo studies of novel fabricated bioactive dressings based on collagen and zinc oxide 3D scaffolds*. International Journal of Pharmaceutics, **2019**, 567, p. 199-207.
 15. Lupu, S.; Lete, C.; Marin, M.; Totir, N.; Balaure, P.C. *Electrochemical sensors based on platinum electrodes modified with hybrid inorganic-organic coatings for determination of 4-nitrophenol and dopamine*. Electrochimica Acta, **2009**, 54, p. 1932-1938.
 16. Lupu, S.; Lete, C.; Balaure, P.C.; Caval, D.I.; Mihailciuc, C.; Lakard, B.; Hihn, J-Y.; del Campo, F.J. *Development of amperometric biosensors based on nanostructured tyrosinase-conducting polymer composite electrodes*. Sensors, **2013**, 13, p. 6759-6774.