

**UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI  
TEHNOLOGIE POLITEHNICA BUCUREȘTI**



**Școala Doctorală de Inginerie Chimică și Biotehnologii  
Departamentul de Știința și Ingineria Materialelor Oxidice și Nanomaterialelor**

**Teză de Doctorat**

**MATERIALE NANOSTRUCTURATE CU  
APLICAȚII BIOMEDICALE  
- Rezumat -**

**Profesor coordonator**

Prof. Dr. Ing. Cristina BUSUIOC

**Student**

Ing. Andrada Elena ALECU  
(NICOARĂ)

**Comisie**

Președinte comisie	Prof. Dr. Ing Ileana RĂU	De la	Universitatea Națională de Știință și Tehnologie POLITEHNICA București
Profesor coordonator	Prof. Dr. Ing. Cristina BUSUIOC		
Referent	Prof. Dr. Ing. Georgeta VOICU		
Referent	CSI Dr. Ing. Monica ENCULESCU	De la	Institutul Național de Cercetare- Dezvoltare pentru Fizica Materialelor
Referent	Conf. Dr. Ing. Radu LAZĂU	De la	Universitatea Politehnica Timișoara

BUCUREȘTI

2023

# Cuprins

## **PARTEA I – Studiu literatură**

### **1. Introducere**

### **2. Silicați de Calciu și Magneziu**

2.1 Diagrama de echilibru termic fazal

2.2 Structură

2.3 Metode de sinteză

2.4 Aplicații în medicină și alte domenii

### **3. Polimeri utilizați în ingineria țesuturilor**

3.1 Tipuri de polimeri

3.2 Poli -  $\epsilon$  - caprolactonă (proprietăți și aplicații biomedicale)

3.3 Fluorură de poliviniliden (proprietăți și aplicații biomedicale)

### **4. Metode de prelucrare a materialelor**

4.1 Metoda de electrofilare

4.2 Metoda agentului porogen

4.3 Metodele de sol-gel și precipitare

### **5. Materiale compozite pe bază de fibre polimerice și faze minerale**

5.1 Combinarea fibrelor electrofilate cu faze bioactive

5.2 Combinarea fibrelor electrofilate cu agenți antibacterieni

## **PARTEA II – Contribuții Originale**

### **Obiectivele generale și specifice ale studiului**

**Articolul 1** – Sinteza silicaților de calciu magneziu

**Articolul 2** – Compozite pe bază de policaprolactonă și silicați de calciu magneziu

**Articolul 3** – Sinteza nanoparticulelor de  $\text{TiO}_2$

**Articolul 4** – Fibre PVDF obținute prin metoda electrofilare

**Articolul 5** – Scaffold-uri poroase pe bază de forsterit

### **Concluzii generale și originalitate**

### **Diseminarea rezultatelor**

### **Referințe**

---

## Listă figuri

---

### *PARTEA I – Studiu literatură*

*Fig. 1.* Radiografia tibiei iepurilor după implantare (postoperator), la 30 de zile după implantare, la 60 de zile după implantare [31].

*Fig. 2.* Imagini SEM ale microstructurilor de merwinit (a) înainte și (b) după 14 zile de imersare în SBF [32].

*Fig. 3.* Diagrama ternară congruentă a sistemului CaO-MgO-SiO<sub>2</sub> la o presiune de 1 bar [58].

*Fig. 4.* Wollastonit – structură 3D cristalină.

*Fig. 5.* Forsterit - structură 3D cristalină.

*Fig. 6.* Diopsid - structură 3D cristalină.

*Fig. 7.* Akermanit - structură 3D cristalină.

*Fig. 8.* Merwinit - structură 3D cristalină.

*Fig. 9.* Conținutul de siliciu în diferite deșeuri agricole [80].

*Fig. 10.* Imagini SEM ale suprafețelor de diopside sinterizate la 1100°C timp de 2 h (a) înainte și (b) după 3 zile și (c) 7 zile de imersare în SBF [82].

*Fig. 11.* Frecvența de utilizare a tehnologiei de sinteză ceramică [93].

*Fig. 12.* Scaffold din diopsid cu pori interconectați obținută prin imprimare cu laser, diferite vederi: (a) vedere de sus, (b) vedere laterală, (c) vedere de ansamblu [69].

*Fig. 13.* Stratul de apatită de pe suprafața scaffold-ului de diopside după diferite perioade de imersie în SBF: (a) după 14 zile, (b) după 21 de zile, (c) după 28 de zile, (d) stratul de apatită la mărire mare; și spectrele EDS (e) înainte și (f) după imersarea scaffold-ului de diopside în SBF [69].

*Fig. 14.* Imagini SEM ale scaffold-ului de akermanit obținut din materiale de umplură hidratate (Mg(OH)<sub>2</sub> și borax hidratat) (a), (b) vedere de sus, (c), (d) vedere în secțiune [100].

*Fig. 15.* Aplicații ale polimerilor sintetici pentru regenerarea țintită a țesuturilor [109].

*Fig. 16.* Materiale potențial bioresorbabile utilizate pentru scaffold-uri vasculare [118].

*Fig. 17.* Materiale biodegradabile piezoelectrice și aplicațiile lor medicale [123].

*Fig. 18.* Utilizarea potențială a materialelor electroactive în țesuturile electrosensibile ale corpului uman [125].

*Fig. 19.* Aplicații ale materialelor electroactive [125].

*Fig. 20.* Structuri realizate din PCL: nanosfere (a, b), nanofibre (c, d), spume (e, f), textile țesute (g, h, i), scaffold-uri fabricate selectiv cu laser (j-o), scaffolduri modelate prin depunere din topitură (p-u) [129].

- Fig. 21.* Faza  $\beta$  a PVDF obținută prin tranziția fazelor  $\alpha$  și  $\gamma$  [138, 139].
- Fig. 22.* Utilizarea PVDF ca biomaterial în medicină [142].
- Fig. 23.* Echipament de electrofilare pentru o soluție de polimer PVDF [136].
- Fig. 24.* Fibre obținute prin metoda electrofilării [150].
- Fig. 25.* Procesul schematic de fabricare al unui scaffold osos pornind de la: (a) schelet de zaharoză; (b) compozit injectat în schelet de zaharoză și (c) scaffold rezultat după ce zaharoză a fost spălată cu apă [153].
- Fig. 26.* Etapele procesului sol-gel [155].
- Fig. 27.* Procesul de precipitare pentru obținerea nanoparticulelor de hidroxiapatită [162].
- Fig. 28.* Imagini SEM realizate pe nanoparticulele de ZnO obținute prin (a) sol-gel și (b) precipitare [164].
- Fig. 29.* Imagini SEM ale: (a) fibrelor PCL simple, (b) PCL cu 1% diopside, (c) PCL cu 3 % diopside și (d) PCL cu 5 % diopside după imersare în SBF timp de 28 de zile [165].
- Fig. 30.* Imagini SEM la 2 mărimi diferite, reprezentând scaffold-uri PVA/Chitosan/Akermanit obținute prin metoda electrofilării cu diferite conținuturi de pulbere de akermanit: (a, b) 0,5%, (c, d) 1% și (e, f) 2% [55].
- Fig. 31.* Procentul de articole pe bază de fibre electrofilate cu diverse nanoparticule antibacteriene [167].
- Fig. 32.* Activitatea antibacteriană împotriva *S. Aureus* și *E. Coli* a: (a, b) control, (c, d) particule simple de ZnO și fibre de gelatină/ZnO în care concentrația suspensiei de particule de ZnO a fost: (e, f) 0%, (g, h) 0,1% și (i, j) 0,25% [168].
- Fig. 33.* Micrografiile ale testului bacterian viu/mort pentru *S. aureus* pe probe: PVP (a), PVP-Ag (c), PVP-Cu (e), PVP-Zn (g) și pentru *E. coli* pe probe: PVP (b), PVP-Ag (d), PVP-Cu (f), PVP-Zn (h) [170].
- Fig. 34.* Principalele materiale obținute pentru obiectivul propus
- Table 1.* Factor de impac cumulat

## **PARTEA II - Contribuții originale**

### **Articolul 1**

*Figura 1.* Analize termice complexe ale gelurilor uscate corespunzătoare compozițiilor: diopsid (Dy), akermanit și merwinit (Mw). WL reprezintă pierderea de masă, DrTGA este analiza termogravimetrică derivată, iar DTA reprezintă analiza termică diferențială..

*Figura 2.* Imagini SEM ale gelurilor uscate care corespund compozițiilor de: (a) diopsid, (b) akermanit și (c) merwinit..

*Figura 3.* Imagini SEM ale ceramicii corespunzătoare compoziției de diopsid, tratate termic la: (a,b) 600 °C; (c,d) 800 °C; și (e,f) 1000 °C.

*Figura 4.* Imagini SEM ale ceramicii corespunzătoare compoziției de akermanit, tratate termic la: (a,b) 600 °C; (c,d) 1000 °C; și (e,f) 1300 °C.

*Figura 5.* Imagini SEM ale ceramicii corespunzătoare compoziției de merwinit, tratate termic la: (a,b) 600 °C; (c,d) 1000 °C; și (e,f) 1300 °C.

*Figura 6.* Spectrele EDX ale gelurilor uscate și ale ceramicii corespunzătoare compozițiilor de: (a) diopsid; (b) akermanit; și (c) merwinit.

*Figura 7.* Spectrele FTIR ale gelurilor uscate și ale ceramicii corespunzătoare compozițiilor de: (a) diopsid; (b) akermanit; și (c) merwinit.

*Figura 8.* Modelele XRD ale gelurilor uscate și ale ceramicii corespunzătoare compozițiilor de: (a) diopsid; (b) akermanit; și (c) merwinit.

*Tabelul 1.* Compoziția ceramicii corespunzătoare diopsid (Dy); akermanit (Ak); și merwinit (Mw), tratate termic la cea mai înaltă temperatură (1000 or 1300 °C).

## **Articolul 2**

*Tabelul 1.* Compoziția soluțiilor de electrofilare.

*Figura 1.* Imagini SEM ale probelor electrofilate: (a,b) PCL, (c,d) PCL-D-5%, și (e,f) PCL-D-10%.

*Figura 2.* Imagini SEM ale probelor electrofilate: (a,b) PCL-A-5%, (c,d) PCL-A-10%, (e,f) PCL-M-5%, și (g,h) PCL-M-10%.

*Figura 3.* Spectrele EDX ale probelor electrofilate, încărcate cu de 5% pulbere.

*Figura 4.* Spectrele FTIR ale probelor electrofilate, încărcate cu de 5% pulbere.

*Figura 5.* Imagini SEM ale pulberilor minerale după imersia în SBF timp de 4 săptămâni pentru compozițiile de: (a) diopsid, (b) akermanit și (c) merwinit.

*Figura 6.* Viabilitatea celulară pentru fibroblastele aflate în contact timp de 24 și 48 de ore cu probele electrofilate.

*Figure 7.* Morfologia fibroblastelor aflate în contact timp de 24 de ore cu probele electrofilate: (A) Control, (B) PCL, (C) PCL-D-5%, (D) PCL-D-10%, (E) PCL-A-5%, (F) PCL-A-10%, (G) PCL-M-5%, și (H) PCL-M-10%.

## **Articolul 3**

*Fig. 1.* Analizele termice ale precipitatului uscat și ale gelului.

*Fig. 2.* (a) Spectrele EDX și (b) FTIR ale precipitatului uscat și ale gelului, precum și ale pulberilor calcinate la 500 °C.

*Fig. 3.* (a) Modele XRD și (b) spectrele Raman ale precipitatului uscat și ale gelului, precum și ale pulberilor calcinate la 500 °C.

*Fig. 4.* Imagini SEM pentru: (a) precipitat uscat, (b) precipitat calcinat la 500 °C, (c) gel uscat și (d) gel calcinat la 500 °C.

*Fig. 5.* (a) Spectrele de reflexie, (b) funcțiile Kubelka-Munk și (c) spectrele PL ale pulberilor de TiO<sub>2</sub>.

#### **Articolul 4**

*Tabelul 1* Compoziția soluțiilor de electrofilare.

*Fig. 1 -* Imagini SEM ale fibrelor de PVDF obținute din:

Soluție PVDF-DMF-10: (a) 0.2 mL/h, 20 cm, 15 kV, (b) 0.5 mL/h, 15 cm, 15 kV;

Soluție PVDF-DMF-15: (c) 0.4 mL/h, 20 cm, 15 kV, (d) 0.7 mL/h, 15 cm, 15 kV;

Soluție PVDF-DMF-20: (e) 0.5 mL/h, 20 cm, 15 kV, (f) 0.7 mL/h, 15 cm, 15 kV.

*Fig. 2 -* Imagini SEM ale fibrelor de PVDF obținute din:

(a și b) Soluție PVDF-DMF-DMSO-15 (0.2 mL/h, 20 cm, 15 kV);

Soluție PVDF-DMF-1-Ac-1-15: (c și d) 0.5 mL/h, 20 cm, 15 kV; (e și f) 0.7 mL/h, 15 cm, 15 kV.

*Fig. 3 -* Imagini SEM ale fibrelor de PVDF obținute din soluție de PVDF-DMF-1-Ac-1-20: (a și b) 0.5 mL/h, 20 cm, 15 kV; (c și d) 1.0 mL/h, 20 cm, 15 kV; (e și f) 1.0 mL/h, 20 cm, 18 kV.

*Fig. 4 -* Imagini SEM ale fibrelor de PVDF obținute din soluție de PVDF-DMF-4-Ac-1-15: (a și b) 0.5 mL/h, 20 cm, 15 kV; (c și d) 1.0 mL/h, 20 cm, 15 kV; (e și f) 1.0 mL/h, 20 cm, 18 kV.

*Fig. 5 -* Imagini SEM ale fibrelor de PVDF obținute din soluție de PVDF-DMF-2-Ac-3-20: (a și b) 0.5 mL/h, 20 cm, 15 kV; (c și d) 1.0 mL/h, 20 cm, 15 kV; (e și f) 1.0 mL/h, 20 cm, 18 kV.

*Fig. 6 -* Imagini SEM ale: (a și b) pulberii de BT și (c-f) fibrelor de PVDF-BT obținute din soluție de PVDF-DMF-2-Ac-3-20 cu 3%grav BT pulbere de (1,0 mL/h, 20 cm, 18 kV). Imaginile (c și d) sunt obținute utilizând electroni secundari, în timp ce imaginile (e și f) sunt obținute utilizând electroni retro-împrăștiați.

#### **Articolul 5**

*Tabelul 1.* Formularea probelor și condițiile termice pentru obținerea materialelor ceramice.

*Tabelul 2.* Compoziția chimică a probelor după 14 zile în SBF.

*Figura 1.* Modele XRD ale probelor de forsterit: netratat, F<sub>1</sub> și F<sub>2</sub>.

*Figura 2.* Modele XRD ale probelor de forsterit: F<sub>1</sub>20s and F<sub>2</sub>20s.

*Figura 3.* Imagini SEM la mărimi de  $\times 200$  și  $\times 20,000$ , pentru probele F<sub>1</sub> (a,b) și F<sub>120s</sub> (c,d) și distribuția dimensiunilor porilor (e); porii sunt indicați cu săgeți galbene.

*Figura 4.* Spectrul EDS pentru probele (a) F<sub>1</sub>; (b) F<sub>120s</sub>.

*Figura 5.* Imagini SEM la mărimi de  $\times 200$  și  $\times 20,000$  ale probelor F<sub>2</sub> (a,b) și F<sub>220s</sub> (c,d) și distribuția dimensiunilor porilor (e); porii sunt indicați cu săgeți galbene.

*Figura 6.* Spectrul EDS pentru probele F<sub>2</sub> (a) și F<sub>220s</sub> (b).

*Figura 7.* Porozitatea și densitatea în funcție de temperatură pentru toate probele de forsterit.

*Figura 8.* Efectul tratamentului termic asupra contracției și a pierderii de masă a tuturor probelor de forsterit.

*Figura 9.* Rezistența la compresiune a tuturor probelor de forsterit.

*Figura 10.* Imagini SEM la mărimi de  $\times 1000$  și  $\times 20,000$  ale probelor F<sub>1</sub> (a,b) și F<sub>120s</sub> (c,d), după 14 zile în SBF.

*Figura 11.* Imagini SEM la mărimi de  $\times 1000$  și  $\times 20,000$  ale probelor F<sub>2</sub> (a,b) și F<sub>220s</sub> (c,d), după 14 zile în SBF.

*Figura 12.* Spectrul EDS pentru probele F<sub>1</sub>, F<sub>120s</sub> (a) și F<sub>2</sub>, F<sub>220s</sub> (b) după 14 zile în SBF.

*Figura 13.* Spectrul FTIR pentru probele F<sub>1</sub>, F<sub>120s</sub> înainte și după 14 zile în SBF.

*Figura 14.* Spectrul FTIR pentru probele F<sub>2</sub>, F<sub>220s</sub> înainte și după 14 zile în SBF..

*Figura 15.* F Microscopie de fluorescență pentru probele F<sub>1</sub> (a), F<sub>120s</sub> (b), F<sub>2</sub> (c), F<sub>220s</sub> (d) și control (e).

## **PARTEA I - Studiu literatură**

### **1. Introducere**

Osul este unul dintre organele metabolice active complexe [1-3], compus din matrice celulară și celule, care prezintă o structură complexă, mineralizată, al cărei scop principal este de a asigura organismului suportul pentru greutatea sa [1]. Matricea celulară este compusă din fibre de colagen, proteine necolagenice și minerale anorganice [1].

Oasele îndeplinesc funcții importante pentru corpul uman. Prima dintre ele, care este cea mai importantă, este locomoția. O altă funcție este aceea de a susține și de a proteja țesuturile moi și măduva osoasă și, de asemenea, reprezintă un depozit semnificativ de calciu (Ca) și fosfor (P). Este un țesut de natură conjunctivă, alcătuit din două tipuri distincte de țesut din punct de vedere histologic: țesutul osos cortical și țesutul osos trabecular. Este alcătuit din patru tipuri principale de celule: celule de căptușeală osoasă, osteoblaste, osteocite și osteoclaste [4].

Țesutul osos cortical se găsește în principal în diafiza oaselor lungi și are un rol principal de susținere și protecție. Țesutul osos trabecular se găsește în metafiza și epifiza oaselor lungi, în oasele scurte și în diploafa oaselor late, având un rol predominant metabolic, având în vedere suprafața totală mare [5].

Osul este un material compozit format dintr-o fază organică și una anorganică. În funcție de masă, 60% din compoziția țesutului osos este faza anorganică, 8-10% este apă, iar restul procentului este faza organică. În volum, faza anorganică reprezintă 40%, apa 25%, iar faza organică 35%. Forma impură de hidroxiapatită ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) este faza anorganică, care constă în fosfat de calciu, în timp ce faza organică este compusă predominant (ca masă) din 98% colagen de tip I și dintr-o varietate de proteine necolagenoase (NCP), iar celulele reprezintă 2% din această fază.

Importanța înlocuirii sau regenerării osoase devine evidentă atunci când vine vorba de vindecarea fracturilor sau fisurilor cauzate de o forță aplicată sau de suprasolicitare [6], în cazul unor boli, precum osteoporoza și "osteogeneza imperfectă", în care sunt afectate formarea și dezvoltarea normală a osului [7], dar și în situațiile în care osul este îndepărtat prin intervenție chirurgicală din cauza unor traumatisme sau a unor infecții care pot apărea la nivel osos [8].

Datorită proprietăților lor structurale, chimice și fizice, dar și datorită proprietăților mecanice, ceramica, aliajele metalice, polimerii și materialele compozite sunt adesea utilizate în aplicațiile biomedicale. Atât ceramica, cât și polimerii pot fi utilizați ca biomateriale datorită biocompatibilității, bioactivității și capacității lor de a se lega de os, dar și datorită flexibilității și biodegradabilității lor. Bioceramica poate fi utilizată în domeniul protezelor ortopedice și dentare, iar biopolimerii pot fi utilizați în reconstrucția și înlocuirea țesuturilor moi și pentru obținerea de dispozitive cardiovasculare [33].

Ceramicile de silicat de calciu au stârnit interesul cercetătorilor încă de la mijlocul anilor 2000, pentru a oferi o alternativă adecvată în înlocuirea osoasă, datorită problemelor întâlnite în rândul ceramicilor disponibile compuse din fosfați de calciu și sticlă bioactivă. De asemenea, aceste materiale oferă soluții alternative pentru a vindeca afecțiunile țesutului osos, având o aplicabilitate mare în ingineria tisulară.

Biomaterialele joacă un rol foarte important în prelungirea vieții și în promovarea calității acesteia, deoarece ar putea înlocui sau repara boli ale organelor, vaselor de sânge sau țesuturilor. Prin definiție, un biomaterial este orice dispozitiv, sistem, substanță farmacologică inertă sau activă, sau o combinație a acestora, cu scopul de a fi implantat și încorporat în



mediul biologic activ pentru a trata, îmbunătăți și/sau înlocui funcția țesuturilor și organelor afectate [35].

Există trei categorii principale de biomateriale în proiectarea și fabricarea scaffold-urilor, și anume materiale: ceramice [36], polimerice [37] și metalice [38]. Utilizarea acestor materiale în mod independent, fără a le folosi pentru a obține materiale compozite, reprezintă o limitare a proprietăților acestora. Astfel, o soluție în cazul limitărilor ar fi utilizarea scaffold-urilor compozite, formate din diferite faze. Această abordare este intuitivă, deoarece prin combinarea și complementaritatea materialelor se pot obține rezultate optime, care sunt mai aproape de standardul corpului uman.

## **PARTEA II - Contribuții originale**

### **Obiectivele generale și specifice ale studiului**

Ca obiectiv general al cercetării efectuate în cadrul tezei mele de doctorat este acela de a aduce o contribuție în literatura de specialitate care studiază materialele în vederea integrării în dispozitive medicale. Această idee a apărut din dorința de a dezvolta noi materiale care să ajute medicii în activitatea lor zilnică și persoanele care au probleme cu sistemul osos.

Obiectivul principal a fost obținerea de materiale poroase de tip scaffold, prin metode moderne pentru utilizarea în reconstrucția și regenerarea osoasă. Reconstrucția și regenerarea osoasă și necesitatea acestora sunt evidente în multe cazuri în care dezvoltarea normală a osului este afectată. Osteoporoza, *osteogeneza imperfecta* și boala Paget sunt trei dintre cele mai cunoscute boli ale sistemului osos, fiind caracterizate prin densitate osoasă scăzută, fracturi și deteriorarea structurii osoase.

Obiectivul propus la începutul studiului s-a axat pe sinteza silicaților de calciu și magneziu și a fibrelor ca structuri zero-dimensionale (*0D*), respectiv uni-dimensionale (*1D*), așa cum este prezentat în *Fig. 34*. Pentru obținerea silicaților de calciu și magneziu s-a folosit metoda sol-gel, iar pentru fibrele polimerice s-a folosit metoda electrofilării. Ambele procedee sunt fezabile pentru producerea de materiale utilizate în ingineria tisulară.

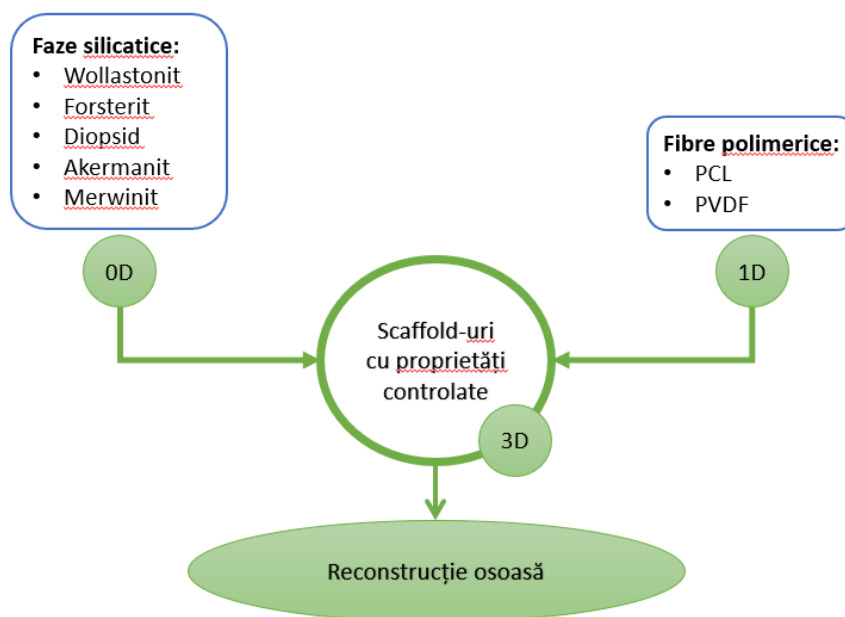


Fig. 34. Principalele materiale obținute pentru obiectivul propus.

Al doilea obiectiv a fost acela de a realiza o caracterizare complexă din punct de vedere termic, compozițional, structural, morfologic, mecanic și biologic a materialelor menționate anterior. Toate testele efectuate au scopul de a permite identificarea celor mai bune materiale și a celor mai bune rute de procesare pentru a obține scaffold-uri cu proprietăți similare cu cele ale osului natural.

Cel de-al treilea obiectiv a fost obținerea de scaffold-uri ceramice pe bază de silicați de calciu și magneziu și fibre compozite încărcate cu pulberi minerale cu proprietăți diferite, cum ar fi bioactivitatea, biocompatibilitatea și o bună rezistență mecanică.

Un alt obiectiv a fost dezvoltarea carierei mele de inginer chimist prin diseminarea rezultatelor în reviste de specialitate și participarea la conferințe și întâlniri în domeniul biomaterialelor.

## Concluzii generale și originalitate

În domeniul biomedical, diverse materiale au fost testate și utilizate pentru a obține schele pentru reconstrucția osoasă. Scaffold-urile perfecte trebuie să aibă bioactivitate, biocompatibilitate, bioresorbabilitate, dar și să asigure suportul mecanic pentru întregul corp uman.

Pe parcursul studiului meu de doctorat, toate obiectivele propuse la început au fost atinse și toate materialele obținute și studiate pentru proprietățile lor au demonstrat potențialul pentru aplicații de inginerie tisulară, aducând noutăți în domeniul biomedical.

După cum s-a menționat anterior, acest studiu s-a concentrat asupra sintezei silicaților de calciu și magneziu și a fibrelor de policaprolactonă (PCL) și fluorură de poliviniliden (PVDF). Materialele enumerate anterior au fost sintetizate prin metode care sunt fezabile pentru ingineria tisulară.

Teza de față a fost împărțită în două părți: Partea I - o trecere în revistă privind importanța silicaților de calciu și magneziu, a tipului de polimeri și fibre în ingineria tisulară și principalele căi de sinteză a acestora utilizate pentru obținerea materialelor compozite pe bază de fibre polimerice și faze minerale; Partea a II-a - o prezentare extinsă a contribuției originale și a lucrărilor publicate în reviste de specialitate.

#### **Articolul 1 – Processing of Calcium Magnesium Silicates by the Sol–Gel Route. Gels - Q1, IF: 4.6**

În *Articolul 1*, silicații de calciu și magneziu au fost obținuți prin metoda sol-gel, care este cunoscută în rândul cercetătorilor pentru simplitatea și avantajele sale, cum ar fi: aderența excelentă în timpul depunerii pentru obținerea de filme subțiri și obținerea controlului morfologic, integrarea uniformă a precursorilor, sinterizarea la temperaturi ridicate a pulberilor obținute. În această lucrare, pulberile de diopside, akermanit și merwinit au fost obținute prin calcinare la 600 °C, iar caracteristicile acestor ceramici au fost testate prin analiză termică, microscopie electronică de scanare (SEM), spectroscopie cu raze X cu dispersie de energie (EDX), spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR), difracție de raze X (XRD) și rafinament Rietveld. Ca o concluzie, aceste ceramici sinterizate la diferite temperaturi (800, 1000 și 1300 °C) au proprietăți promițătoare care le fac să devină materiale dezirabile pentru ingineria tisulară.

Noutatea acestei lucrări constă în discutarea comparativă a trei tipuri de materiale silicatică (diopsid, akermanit și merwinit) obținute prin aceeași metodă, sol-gel. De asemenea, sinterizarea lor la diferite temperaturi a demonstrat influența creșterii conținutului de calciu asupra cristalinității și proprietăților morfologice.

## **Articolul 2 – Composite Fibers Based on Polycaprolactone and Calcium Magnesium Silicate Powders for Tissue Engineering Applications. Polymers - Q1, IF: 5**

În *Articolul 2*, fibrele PCL au fost obținute prin metoda electrofilării, urmată de producerea fibrelor compozite PCL cu conținut diferit de pulbere anorganică. Compozitele au fost studiate prin EDX și FTIR, iar spectrele au arătat prezența entităților minerale încorporate. Analiza SEM a evidențiat o scădere semnificativă a diametrului fibrelor în urma încărcării, de la 3  $\mu\text{m}$  la mai puțin de 100 nm. De asemenea, s-a demonstrat că bioactivitatea crește progresiv de la diopsid, la akermanit și apoi la merwinit, odată cu cantitatea de Ca prezentă în materialul compozit.

În acest studiu au fost obținute pentru prima dată în literatura de specialitate fibre de PCL încărcate cu diopside, akermanit și merwinit, mai exact, combinația unui material bioactiv cu unul bioresorbabil. Deoarece în acest domeniu există puține cercetări pe această temă, au fost explorate și proprietățile morfologice și biologice ale acestora și au fost identificate unele influențe ale aspectelor compoziționale și de procesare.

## **Articolul 3 – Comparative Study on TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Obtained by Precipitation and Sol-Gel. U.P.B. Sci. Bull., Series B - IF: 0.5**

În *Articolul 3* este prezentat un studiu în care nanoparticulele de TiO<sub>2</sub> obținute prin metoda sol-gel sunt comparate cu nanoparticulele de TiO<sub>2</sub> obținute prin metoda de precipitare pornind de la aceiași precursori și calcinate la 500 °C. S-a demonstrat că gelul a prezentat semnele unei cristalizări preliminare, iar după calcinare a prezentat ambele faze de TiO<sub>2</sub>, anatas și o cantitate mai mică de rutil, în timp ce precipitatul calcinat a fost o pulbere monofazică. De asemenea, s-a stabilit că, în cazul gelului, analiza termică a arătat mai puține/mai multe etape de pierdere de masă și procese termice decât în cazul precipitatului. De asemenea, dimensiunea particulelor în cazul rutei sol-gel sunt mai mici decât în cazul rutei de precipitare, adică diametre sub 10 nm.

Originalitatea acestui studiu se bazează pe compararea metodelor de sinteză, cu accent pe efectul pe care acestea îl au asupra proprietăților finale, prin efectuarea de analize optice, structurale, morfologice, compoziționale și termice asupra intermediarilor uscați, precum și asupra pulberilor calcinate la 500 °C.

**Articolul 4 – The Influence of Electrospinning Parameters on the Morphological Features of PVDF Fibres. Revista Română de Materiale / Romanian Journal of Materials - IF: 0.65**

La *Articolul 4*, fibrele de PVDF au fost obținute prin metoda electrofilării. Scopul principal al acestui studiu a fost de a evalua diferiți precursori pentru a produce fibre continue și fără granule, adecvate pentru dezvoltarea scaffold-urilor piezoelectrice. Au fost evaluați parametri de electrofilare, cum ar fi tensiunea, viteza de alimentare și distanța dintre filieră și colector. De asemenea, a fost studiat efectul concentrației polimerului și al solventului utilizat. În cele din urmă, constatările noastre au arătat că condiția ideală pentru obținerea fibrelor PVDF este cea cu o concentrație de polimer de 20%, un raport de solvent dimetilformamidă:acetona de 2:3, un debit de 1 mL/h, o distanță de 20 cm și o tensiune de 18 kV. În plus, pentru a face aceste fibre mai potrivite pentru aplicații biomedicale, acestea au fost încărcate cu titanat de bariu pentru a demonstra potențialul lor ca și compozit piezoelectric.

Acest studiu aduce în lumea științifică dezvoltarea unor structuri 1D superioare prin utilizarea unor precursori și parametri de procesare diferiți. Pentru prima dată, astfel de fibre PVDF piezoelectrice au fost încărcate cu nanoparticule de titanat de bariu pentru a obține un compozit binar piezoelectric.

**Article 5 – Synthesis and Characterization of Porous Forsterite Ceramics with Prospective Tissue Engineering Applications. Materials - Q2, IF: 3.4**

În *Articolul 5* se prezintă sinteza și caracterizarea ceramicii forsterit folosind sucroză ca agent porogen. Ceramica forsterit a fost sinterizată la 1250 și 1320 °C pentru a face o comparație a rezultatelor pentru toate probele cu sau fără sucroză, prin analizarea modelelor XRD, a imaginilor SEM, a spectrelor EDS și prin măsurarea porozității, a densității în funcție de temperatură. La testele de rezistență la compresiune, s-a arătat că proba cea mai rezistentă a fost cea de forsterit fără agent porogen sinterizată la 1250 °C, fiind potrivită pentru înlocuirea oaselor trabeculare și corticale. Aceleași analize au fost efectuate și după imersarea probelor timp de 14 zile în SBF și, așa cum era de așteptat, în imaginile SEM a fost vizibil stratul de HAp la suprafață, iar prin EDS a fost confirmat prin prezența Ca și P, care sunt caracteristici pentru apatită. Cea mai bună viabilitate celulară a fost evidențiată în cazul

ceramicii de forsterit sinterizată la 1320 °C cu sucroză, datorită structurii poroase realizate de agentul porogen.

*Articolul 5* prezintă ceramica de forsterit ca material potențial pentru ingineria țesutului osos, analizând proprietățile morfologice și structurale ale acesteia, precum și biocompatibilitatea *in vitro*. În plus, noutatea acestui articol constă în utilizarea unui agent porogen, cum ar fi sucroza, pentru a ajusta porozitatea ceramicii de forsterit.

Toate lucrările publicate demonstrează importanța silicaților de calciu și magneziu și a fibrelor polimerice în domeniul biomedical. Toate analizele au fost efectuate cu scopul de a demonstra cele mai bune materiale adecvate pentru reconstrucția țesuturilor dure.

### Diseminarea rezultatelor

#### Publicații ca prim autor:

1. **Alecu, A.-E.**; Costea, C.-C.; Surdu, V.-A.; Voicu, G.; Jinga, S.-I.; Busuioc, C. *Processing of Calcium Magnesium Silicates by the Sol–Gel Route*. Gels 2022, 8, 574.  
**Q1, IF: 4.6**
2. **Alecu, A.E.**; Balaceanu, G.-C.; Nicoara, A.I.; Neacsu, I.A.; Busuioc, C. *Synthesis and Characterization of Porous Forsterite Ceramics with Prospective Tissue Engineering Applications*. Materials 2022, 15, 6942.  
**Q2, IF: 3.4**
3. **Alecu, A.-E.**; Girjoaba, S.-A.; Beregoi, M.; Jinga, S.-I.; Busuioc, C. *The Influence of Electrospinning Parameters on the Morphological Features of PVDF Fibres*. Revista Română de Materiale / Romanian Journal of Materials 2022, 52 (3), 1-10.  
**IF: 0.65**
4. **Alecu, A.-E.**; Girjoaba, S.-A.; Enculescu, M.-M.; Busuioc, C. *Comparative Study on TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Obtained by Precipitation and Sol-Gel*. U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 85, Iss. 1, 2023.  
**IF: 0.5**
5. **Alecu, A.-E.**; Girjoaba, S.-A.; Beregoi, M.; Bacalum, M.; Raileanu, M.; Jinga, S.-I.; Busuioc, C. *Synthesis and Evaluation of Composite Scaffolds Based on PVDF Fibres and Mineral Powders for Medical Applications*. Revista Română de Materiale / Romanian Journal of Materials 2023, 53 (2), 150-160.  
**IF: 0.65**

#### Co-autor în publicații legate de subiectul tezei:

1. Busuioc, C.; **Alecu, A.-E.**; Costea, C.-C.; Beregoi, M.; Bacalum, M.; Raileanu, M.; Jinga, S.-I.; Deleanu, I.-M. Composite Fibers Based on Polycaprolactone and

Calcium Magnesium Silicate Powders for Tissue Engineering Applications. *Polymers* 2022, 14, 4611.

**Q1, IF: 5**

- Nicoara, A.I.; **Alecu, A.-E.**; Balaceanu, G.-C.; Puscasu, E.M.; Vasile, B.S.; Trusca, R. *Fabrication and Characterization of Porous Diopside/Akermanite Ceramics with Prospective Tissue Engineering Applications*. *Materials* 2023, 16, 5548.

**Q2, IF: 3.4**

- Nicoara, A.I.; Voineagu, T.G.; **Alecu, A.-E.**; Vasile, B.S.; Maior, I.; Cojocaru, A.; Trusca, R.; Popescu, R.C. *Fabrication and Characterisation of Calcium Sulphate Hemihydrate Enhanced with Zn- or B-Doped Hydroxyapatite Nanoparticles for Hard Tissue Restoration*. *Nanomaterials* 2023, 13, 2219.

**Q1, IF: 5.4**

### Participarea la conferințe în timpul stagiului de doctorat:

- RICCCE 2022, “22<sup>nd</sup> Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering”, *Electrospun Fibres Loaded with Active Powders as Multifunctional Hard Tissue Scaffolds*, Septembrie 2022, Sinaia, România.

Tabel 1. Factor de impact cumulat

Revista	Factor de impact
Gels	4.6
Materials	3.4
Romanian Journal of Materials	0.65 + 0.65
UPB Scientific Bulletin	0.5
Polymers	5 (0.625)
<b>Factor de impact cumulat</b>	<b>10.425</b>

### Bibliografie Selectivă

- J. An, S. Leeuwenburgh, J. Wolke, J. Jansen, *Mineralization Processes in Hard Tissue: Bone*, *Biominer. Biomater. Fundam. Appl.* 129–146, 2016.
- R. Florencio-Silva, G.R. da S. Sasso, E. Sasso-Cerri, M.J. Simões, P.S. Cerri, *Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells.*, *Biomed Res. Int.* 2015, 421746, 2015.
- E.F. Morgan, G.L. Barnes, T.A. Einhorn, *The Bone Organ System. Form and Function*, Fourth Edi, Elsevier, 2013.
- T. Bellido, L. Plotkin, A. Bruzzaniti, *Bone Cells*, *Basic and Applied Bone Biology*, Chapter 3, 37-55, 2019.
- J.J.B. Anderson, *OSTEOPOROSIS*, in: B.B.T.-E. of F.S. and N. (Second E. Caballero (Ed.), Academic Press, Oxford, 4278–4281, 2003.
- R. Marsell, T. A. Einhorn, *The biology of fracture healing*, *Injury*, 42(6), 551-555, 2011.
- J.O. Hollinger, A.O. Onikepe, J. MacKrell, T. Einhorn, G. Bradica, S. Lynch, C.E. Hart, *Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human*

- platelet-derived growth factor-bb and an injectable beta-tricalcium phosphate/collagen matrix. J. Orthop. Res.*, 26: 83-90, 2008.
8. F. J. Aragón-Sánchez, J. J. Cabrera-Galván, Y. Quintana-Marrero, M. J. Hernández-Herrero, J. L. Lázaro-Martínez, E. García-Morales, J. V. Beneit-Montesinos, D. G. Armstrong, *Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement. Diabetologia* **51**, 1962–1970, 2008.
  33. S. Venkatraman, S. Swamiappan, Review on calcium- and magnesium-based silicates for bone tissue engineering applications, *Journal of Biomedical Materials Research – Part A*, 108(7), 1546-1562, 2020.
  35. S. V. Bhat, Overview of Biomaterials. *Biomaterials*, Chapter 1, 1–11, 2002.
  36. Y. No, J. Li, H. Zreiqat, Doped calcium silicate ceramics: A new class of candidates for synthetic bone substitutes, *Materials*, 10 (2), 2017.
  37. A. Nicolae, A. Grumezescu, Polymer fibers in biomedical engineering, *Materials for Biomedical Engineering: Biopolymer Fibers*, 1-20, 2019.
  38. L. Malladi, A. Mahapatro, A. Gomes, Fabrication of magnesium-based metallic scaffolds for bone tissue engineering, *Materials Technology*, 33(2), 173-182, 2018.