

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

REZUMATUL

Tezei de abilitare

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL UNOR SISTEME OXIDICE ȘI POLIMERICE CU  
APLICAȚII BIOMEDICALE**

CANDIDAT:

Conf. univ. dr. Daniela Aurora ENIU

## Rezumat

Fizica materialelor este direct implicată în domenii de activitate a căror diversitate este într-o evoluție continuă.

Studiul structurii, stabilității și proprietăților diferitelor materiale își găsește aplicații în variate domenii, inclusiv în medicină. În acest domeniu, una dintre cele mai importante proprietăți ale biomaterialelor o reprezintă biocompatibilitatea, respectiv modul în care materialul influențează și este influențat de răspunsul biologic provocat de contactul dintre biomaterial și sistemul biologic, mai ales cu primele straturi de la suprafața biomaterialului.

Studierea biomaterialelor constituie o preocupare permanentă a cercetătorilor angajați în acest domeniu, urmărindu-se îmbunătățirea proprietăților pe care se bazează aplicațiile lor biomedicale.

După obținerea în anul 2004 a titlului de Doctor în Fizică, cu teza intitulată *Sticle și vitroceramici utilizabile în terapia cancerului*, am continuat să mă implic în cercetarea demarată la doctorat și să extind studiile efectuate în teza de doctorat asupra unor noi sisteme de biomateriale oxidice cu aplicații în hipertermie, radioterapie *in situ*, hipertermie și radioterapie simultană, precum și a unor biomateriale polimerice utilizate în implanturi oftalmice. În aceste cercetări am extins atât metodele de obținere de sisteme noi cât și metodele de caracterizare a acestora.

Rezultatele obținute în studiile care au urmat susținerii tezei de doctorat fac obiectul prezentei teze de abilitare.

Experiența dobândită constant mi-a permis să transmit studenților la cursul de Biofizică informații de actualitate din domeniul biomaterialelor, față de care studenții au manifestat un interes real.

Măsurătorile au fost efectuate în laboratoarele Universității „Babeș-Bolyai” Cluj-Napoca, unele (măsurătorile de magnetism) la Institutul de Fizica Materialelor București iar altele (măsurătorile de XPS) la Universitatea Osnabrück.

### Capitolul 1. Sisteme oxidice pentru hipertermie *in situ*

În ultimii ani s-au înregistrat tot mai multe cercetări legate de terapia cancerului prin hipertermie. Ajunse în țesut, microparticulele magnetice pot fi utilizate pentru încălzire locală pe seama pierderilor prin histereză magnetică. Este demonstrat faptul că încălzirea prin

histereză a unor vitro-ceramici cu faze magnetice poate fi aplicată pentru terapia localizată a unor tumori prin hipertermie. Pe de altă parte, sticlele și vitro-ceramicile calco-fosfatice sunt larg aplicate în chirurgia ortopedică. Dacă aceste sisteme conțin și faze magnetice, ele pot fi folosite pentru a diminua recurența tumorilor prin hipertermie. În acest scop este esențial ca în probele calco-fosfatice să se adauge oxid de fier, apoi, prin tratament termic să se producă o separare de faze, fierul să segreghe și să formeze cristalite ferimagnetice<sup>1</sup>.

Am preparat sistemul cuaternar de sticlă cu compoziția  $x\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 45(3.34\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5)(55-x)\text{SiO}_2$ , ( $0 \leq x \leq 30$  % mol) folosind ca material de pornire  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CaH-PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaCO}_3$  și  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  de puritate p.a.

Un alt sistem studiat pentru aplicații în hipertermie este  $x\text{Fe}_2\text{O}_3(80-x)\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $5 \leq x \leq 20$  % mol)<sup>2</sup>. Sistemul a fost obținut prin metoda sol-gel pornind de la acid silicic,  $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , ca sursă pentru  $\text{SiO}_2$  și azotații  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  și  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , ca surse de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  și respectiv  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Gelurile uscate la  $110^\circ\text{C}$  au fost tratate termic la  $500^\circ\text{C}$  timp de 1 oră și la  $1200^\circ\text{C}$  timp de 24 ore. Structura lor a fost analizată prin difracție de raze X.

Un alt material compozit pe care l-am studiat are în compoziție hidroxiapatită cu oxid de fier, cu potențiale aplicații în tratarea țesutului osos având în vedere atât bioactivitatea hidroxiapatitei cât și posibilitatea terapiei prin hipertermie pe seama particulelor magnetice de oxid de fier<sup>3</sup>.

În seria fosfaților de calciu hidroxiapatita reține o atenție specială datorită biocompatibilității și bioactivității sale ridicate, care o recomandă pentru aplicații biomedicale, în primul rând pentru tratarea și regenerarea țesutului osos. Pentru a crea o legătură bună între os și biomaterial se impune formarea unui strat de tip apatitic pe substitutul de os, strat ce va promova nucleația apatitei biologice și va favoriza adsorbția de proteine și aderența celulelor specifice. Posibilitatea de a încălzi materialul folosit pentru reconstrucție osoasă poate contribui sinergic la creșterea efectelor terapeutice prin hipertermie. Acest lucru se poate realiza introducând în hidroxiapatită particule magnetice, care, în plus, ar putea fi de interes și pentru investigații imagistice prin rezonanță magnetică. Așadar, compozitele pe bază de hidroxiapatită și oxizi de fier pot fi considerate pentru terapia tumorilor osoase.

Probele de compoziție  $x\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot (100-x)[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$  cu  $0 \leq x \leq 50$  % mol  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  s-au preparat prin metoda sol-gel din soluții apoase de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  și  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

Analizele prin EPR și MAS-NMR arată doar mici modificări după imersarea probelor în SBF, în special legate de lărgimea liniilor de rezonanță, fiind o dovadă a creșterii gradului de dezordine structural.

## Capitolul 2. Sisteme oxidice pentru radioterapie *in situ*

Iradieră externă cu radiație  $\gamma$  de energie și penetrabilitate mare poate să provoace distrugerea țesutului sănătos care este străbătut până să ajungă, diminuat, la cel malign. Radiația  $\beta$  are penetrabilitate mai mică și pentru tumorile situate în profunzime nu este utilă.

Iradieră tumorilor maligne dispuse în interiorul organismului cu ajutorul radiațiilor externe prezintă multe limitări ale maximului dozei de iradiere. Aceasta nu poate să depășească o anumită valoare pentru a nu afecta țesutul sănătos. În cazul folosirii unor doze mici pentru a

<sup>1</sup> D. Eniu, D. Căcaina, M. Coldea, M. Valeanu, S. Simon, *Structural and magnetic properties of CaO-P2O5-SiO2-Fe2O3 glass-ceramics for hyperthermia*, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005; 293: 310-313.

<sup>2</sup> V. Simon, H. Mocuta, D. Eniu, D. Trandafir, S. Simon, *Structural Investigation of Composite Biomaterials for Hyperthermia*, *European Cells and Materials*, 2007, 13, Suppl. 3 (p. 6)

<sup>3</sup> D.-L. Trandafir, C. Mirestean, R.V.F. Turcu, B. Frentiu, D. Eniu, S. Simon, *Structural characterization of nanostructured hydroxyapatite-iron oxide composites*, *Ceramics International* 2014; 40, 11071-11078

evita iradierea nedorită a țesuturilor învecinate tumorii, scade eficiența tratamentului, metoda terapeutică fiind inutilă.

Acesta este motivul pentru care, la ora actuală, în radioterapie, se caută modalități de a iradia eficient țesuturile tumorale fără a le supraexpune pe cele sănătoase. În consecință, soluția este de a utiliza radiații provenite de la o sursă plasată în interiorul tumorii.

Printre alte metode, pentru iradierea internă s-a recurs și la utilizarea materialelor oxidice. În acest scop se folosesc sticle radioactive. Folosirea in situ a sticlelor radioterapeutice a fost justificată de faptul că trebuie găsită o localizare cât mai bună a acțiunii radiațiilor în organismul uman. În același timp, radionuclizii sunt bine imobilizați într-o serie de matrici oxidice vitroase, ceea ce asigură localizarea lor pe timp îndelungat în elementul de volum urmărit.

Imobilizarea relativă a izotopilor radioactivabili încorporați în matrici oxidice destinate aplicațiilor pentru radioterapia in situ impune studierea prealabilă a structurii matricilor gazdă. Acestea pot fi obținute prin topirea oxizilor, prin metoda clasică de subrăcire a topiturilor. O cale de sinteză la temperaturi mult mai mici o reprezintă metoda sol-gel.

Deoarece sticlele aluminosilicaticice obținute din topitură au fost primele sisteme considerate pentru încorporarea elementelor radioactivabile, am luat în considerare și proprietățile structurale ale sistemului  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$  obținut urmând ruta sol-gel folosind ca sursă pentru  $\text{Al}_2\text{O}_3$  azotatul  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , iar pentru  $\text{SiO}_2$  atât acidul silicic  $\text{SiO}_x(\text{OH})_{4-2x}$ , cât și tetraetilortosilicat  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$  - TEOS<sup>4</sup>.

Am studiat sistemul  $x\text{Gd}_2\text{O}_3\cdot(17-x)\text{Y}_2\text{O}_3\cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 64\text{SiO}_2$ , cu  $0 \leq x \leq 0.5$  % mol, în care gadoliniul de această dată a fost considerat nu doar pentru a oferi informații prin EPR asupra ytriului pe care îl poate înlocui, ci și ca potențial agent de contrast în investigațiile prin imagistică de rezonanță nucleară.

Am ales compoziția  $64\text{SiO}_2\cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 17\text{Y}_2\text{O}_3$  (% mol) care este foarte apropiată de cea a sticlelor studiate pentru aplicații biomedicale, și are cea mai ridicată stabilitatea chimică dintre sticlele alumino-silicaticice cu ytriu.

Rezultatele prezentate demonstrează că s-au obținut probe alumino-silicate cu ytriu în stare vitroasă urmând două căi de sinteză care sunt aparent competitive, cel puțin având în vedere temperatura ridicată de topire necesară pentru această compoziție comparativ cu temperatura scăzută de sinteză în cazul probei sol-gel. Dar atât rezultatele XRD cât și cele ale FTIR arată că procesul de cristalizare indus de tratamentul termic efectuat în condiții similare diferă în cazul probelor de compoziție identică obținute prin metode diferite. Aceste diferențe provin din conectivitate specifică care guvernează structura locală a probelor preparate topire și prin sol-gel. Cu toate că inițial se obțin probe necristaline prin ambele metode, rearanjarea structurală a acestora prin tratament termic duce la dezvoltarea de faze cristaline diferite în probele vitro-ceramice rezultate.

### Capitolul 3. Sisteme oxidice pentru hipertermie și radioterapie simultană

Acest studiu și-a propus combinarea efectului a două terapii în tratamentul cancerului: iradierea internă cu microsferă radioactive și hipertermia. Acest lucru poate fi realizat prin încorporarea Fe în materialele alumino-silicaticice cu pământuri rare. În acest mod, se va realiza concomitent sau în diferite momente ale procesului de terapie pe lângă iradierea locală a celulelor canceroase și încălzirea acestora.

După cum am arătat, sticlele alumino-silicaticice reprezintă o clasă special de sticle utilizate în radioterapie. Completând compoziția lor cu oxizi care pot conduce la faze

---

<sup>4</sup> V. Simon, D. Eniu, A. Gritco, S. Simon, *Thermal and spectroscopic investigation of sol-gel derived aluminosilicate bioglass matrices*, Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 2007, 9 (11) 3368 - 3371

magnetice, aplicațiile biomedicale ale acestor sisteme pot fi considerate pentru radioterapie și hipertermie simultană. Radioizotopul Y-90 poate fi activat din izotopul stabil Y-89 prin iradierea cu neutroni a probelor de sticlă inițial stabile. Avantajul utilizării iradierii interne, cu ajutorul acestor particule de sticlă “purtătoare” (carriers) de radiație dirijate spre tumora țintă, față de tratamentul clasic cu fascicol de radiație extern, face posibilă furnizarea unei doze locale de radiație mai mare și evită iradierea țesuturilor învecinate. Aplicarea sticlelor alumina-silicatică cu ytriu pentru tratamentul cancerului poate fi extinsă de la brahiterapie la terapia prin hipertermie prin adăugare de oxid de fier.

Proprietățile de suprafață influențează comportarea biomaterialelor în corp și ele depind de disponerea locală a atomilor pe cel mai îndepărtat strat de la suprafața biomaterialelor, care poate fi examinat până în 50-70 Å (5-7 nm) cu ajutorul spectroscopiei prin efect fotoelectric cu radiație X (XPS - X-ray photoelectron spectroscopy).

În această idee am studiat prin XPS, pe probe fracturate, în vid structura electronică și implicit ordinea locală la suprafața sticlelor de compoziție  $17Y_2O_3 \cdot 19Al_2O_3 \cdot (64-x)SiO_2 \cdot xFe_2O_3$  ( $0 \leq x \leq 1$  % mol) obținute prin metoda topirii și l-am completat cu rezultate obținute prin rezonanța electronică paramagnetică a ionilor  $Fe^{3+5}$ .

Caracteristicile spectrelor XPS de înaltă rezoluție înregistrate pentru fotoelectronii O 1s sunt cele mai informative cu privire la structura locală a probelor. Pentru probele studiate (Fig. 8) energiile de legătură O 1s se înscriu în valorile raportate pentru sticlele silicatică.

Sistemul nou de sticlă bioactivă poroasă  $50SiO_2 \cdot 30CaO \cdot 10Fe_2O_3 \cdot 10Dy_2O_3$  (% mol) în a cărei compoziție s-a introdus atât disprosiu cât și fier, care să atragă posibilitatea aplicațiilor medicale atât prin radioterapie, după activarea în fascicul de neutron a disprosiului, cât și prin hipertermie, pe seama fierului, l-am preparat prin metoda sol-gel<sup>6</sup>. Reactivii folosiți au fost  $Si(C_2H_5O)_4$  (TEOS),  $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ ,  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  și  $Dy(NO_3)_3 \cdot H_2O$  și drept catalizator am folosit  $HNO_3$ . După spălarea și uscarea gelului la 110°C timp de 24 ore proba a fost tratată termic la 500°C, 800°C și 1200°C timp de 3 ore, temperaturi alese pe baza rezultatelor obținute din analiza termică diferențială.

Porozitatea este de interes în cazul aplicațiilor pentru reconstrucții osoase, mărind suprafața specifică și posibilitatea de interacție cu fluidele fiziologice pentru formarea de legături cu osul prin auto-asamblarea straturilor de hidroxiapatită – faza minerală majoră a țesutului osos. Sticlele bioactive calco-silicatică pot fi obținute prin metoda-sol gel cu o porozitate adecvată chiar și după tratamentele termice aplicate pentru a favoriza dezvoltarea unor faze cristaline nanostructurate care pot să le amplifice bioactivitatea. În vederea acestui obiectiv este important să se obțină biomateriale cu nanostructură controlabilă și reproductibilă.

Prezența disprosiului radioactivabil prin iradiere cu neutroni face posibil ca hipertermia să fie combinată cu brahiterapia într-o termo-radio-terapie. Studii recente efectuate pe modele animale au confirmat eficiența unor asemenea tratamente efectuate pentru tratarea tumorilor canceroase la ficat folosind microparticule alumino-silicatică cu ytriu și fier.

#### Capitolul 4. Lentile polimerice intraoculare - opacizare prin mineralizare

Cercetărilor din domeniul biomaterialelor pentru implant ocular folosite pentru corectarea deficiențelor și tratarea unor afecțiuni datorate adesea avansării în vârstă sau unor traume accidentale li se acordă o importanță la fel de mare, vederea contribuind și influențând

<sup>5</sup> V. Simon, D. Eniu, A. Takacs, K. Magyari, M. Neumann, S. Simon, *Iron doping effect on the electronic structure in yttrium aluminosilicate glasses*, Journal of Non-Crystalline Solids 2005, 351, 2365–2372

<sup>6</sup> L. Patcas, E. Vanea, M. Tamasan, D. Eniu, V. Simon, *Nanostructural changes induced by thermal treatment of calcium-silicate glasses containing dysprosium and iron* Optoelectronics and Advanced Materials – Rapid Communications 2014, 8 (9-10) 989 - 992

decisiv calitatea vieții. Lentila naturală din ochiul biologic poate fi înlocuită în cazul degradării cu o lentilă artificială implantată intraocular, IOL (intraocular lens). Majoritatea lentilelor intraoculare sunt din polimetilmetacrilat (PMMA), datorită biocompatibilității ridicate și a transparenței totale în domeniul vizibil. Cu toate acestea, în anumite cazuri se constată opacifierea lentilei implantate, care de regulă este evidențiată clinic la nu mai puțin de un an de la intervenție. Într-o primă fază este descrisă apariția unor “fulgi” și apoi, din cauza opacificării, tulburările de vedere se accentuează. Opacificarea este cauzată de un proces de calcifiere (mineralizare) care își poate găsi germeii în țesutul în care a fost implantată lentila intraoculară, chiar fără ca acesta să se infecteze. Pot acționa ca germeni de calcifiere depozitele de celule devitalizate, celulele sanguine și lipidele.

Se consideră că degradarea lentilelor intraoculare poate fi consecința unuia din următoarele trei tipuri majore de calcifiere: primară, secundară și pseudocalcifiere sau calcifiere fals pozitivă. Calcifierea primară este datorată proprietăților inadecvate ale materialului polimeric din care este făcută lentila intraoculară sau viciilor de fabricare și/sau împachetare. Acest tip de calcifiere poate avea loc în ochiul normal, fără asocierea altor boli preexistente. Calcifierea secundară se referă la depunerea unor formațiuni de calciu pe suprafața lentilei la pacienți care au și alte suferințe, de exemplu la pacienții diabetici, și în acest caz opacificarea nu este o problemă de biomaterial. Al treilea tip, pseudocalcifiere sau calcifiere fals pozitivă, vizează acele cazuri în care alte patologii sunt confundate cu calcificarea dând o colorare fals pozitivă pentru calciu.

În studiul pe care l-am efectuat<sup>7</sup>, am investigat microscopic și spectroscopic depunerile identificate după explantare pe o lentilă acrilică opacifiată și am urmărit un scenariu pentru mecanismul calcificării produse în acest caz. Lentila intraoculară din polimetilmetacrilat (PhysIOL, +4.00 D) a fost explantată de la un pacient clinic sănătos, de 28 ani, la un an după implantarea la care s-a folosit ulei silionic. Opacifierea putea fi observată cu ochiul liber în centrul suprafeței interioare a lentilei. Analizele au fost efectuate în paralel pe o probă similară desigilată în acest scop și folosită ca referință.

Pe baza acestor rezultate experimentale corelate cu alte rezultate din literatura biomedicală, apreciem că un rol major în mineralizarea lentilei IOL explantate l-au avut procesele celulare produse la interfața biomaterialului cu mediul biologic.

## **PLAN DE DEZVOLTARE A CARIEREI ACADEMICE**

### **A. Realizări științifice, profesionale și academice**

În iunie 2004 am susținut teza de doctorat intitulată *Sticle și vitroceramici utilizabile în terapia cancerului* în cadrul Facultății de Fizică, Universitatea Babeș-Bolyai Cluj-Napoca, sub coordonarea științifică a domnului prof. univ. dr. Simion Simon.

Activitatea mea de cercetare și experiența educațională de-a lungul întregii cariere este reprezentată de:

- 2 capitole ca și coautor în tratat în edituri naționale
- 2 cărți ca prim autor
- 24 articole dintre care 23 articole în reviste cotate ISI (11 ca autor principal)

Am participat în mod activ, fie ca director de proiect, implicându-mă în obținerea finanțării, fie ca membru:

- type A – Cod CNCSIS 192, membru, 2005-2008

---

<sup>7</sup> V. Simon, T. Radu, A. Vulpoi, C. Rosca, D. Eniu, *Microscopic and spectroscopic investigation of an explanted opacified intraocular lens* Applied Surface Science 2015, 325, 124-131

- type P-CD, CEEEX 100/2006, Director, 2006-2008
- Program POSDRU/36154, 2010-2012 membru grup țintă, Program doctoral performant pentru formarea resursei umane înalt calificate în cercetare științifică interdisciplinară

În anul 1996 am intrat ca preparator la Catedra de Biofizica Farmaceutică a Facultății de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca. Am ocupat apoi funcțiile de asistent, șef de lucrări și conferențiar, desfășurând activitate didactică (lucrări practice și cursuri) cu studenții anului I.

Din anul 2008 până în prezent, îmi desfășor activitatea la Disciplina de Biofizică Medicală a Facultății de Medicină din cadrul aceleiași universități, fiind șeful disciplinei. Împreună cu colectivul pe care îl conduc, desfășurăm activitatea didactică cu studenții anului I medicină, secțiile română, engleză, franceză, cu studenții Colegiului de radiologie și imagistică, Balneofiziokinetoterapie și Asistenți Medicali.

În anul 2004 am obținut diploma de doctor în fizică pentru teza intitulată „*Sticle și vitroceramici utilizabile în terapia cancerului*” sub îndrumarea domnului Prof. Dr. Simion Simon cu distincția *Magna cum laudae*.

În anul 2008 am obținut diploma de licență în farmacie, iar în anul 2011 diploma de master în dermato-cosmetologie, „*Bazele fiziologice în cosmetologie*”.

## **B. Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei**

Activitatea educațională este una deosebit de complexă care presupune pe lângă cunoștințele de specialitate care trebuie să fie în permanență actualizate și cunoștințe în domeniul pedagogic.

În acest domeniu îmi propun câteva obiective specifice, cum ar fi:

- extinderea cunoștințelor de specialitate
- dezvoltarea abilităților și a tehnicilor de predare
- perfecționarea limbilor străine în activitatea de predare
- tipărirea unui curs pentru studenții anului I de la Facultatea de Medicină
- rezultatele științifice obținute în cadrul cercului științific studentesc vor face obiectul unor lucrări de licență a studenților participanți
- dobândirea gradului didactic de profesor universitar

În ultimii ani s-a înregistrat o creștere semnificativă a cazurilor de cancer în întreaga lume, ceea ce a unit cu succes medici, chimiști, fizicieni, biologi, în încercarea de a găsi o metodă eficientă de tratament. Tratamentul tumorilor maligne trebuie să aibă în vedere atât prelungirea vieții pacientului cât și îmbunătățirea calității acesteia, în urma tratamentului realizat.

Structura și proprietățile acestor materiale determină comportarea lor în mediul biologic. Identificarea materialelor compatibile și eficiente în tratarea anumitor țesuturi sau anumitor forme tumorale necesită două tipuri de eforturi investigative:

În primul rând este necesar un studiu foarte riguros al proprietăților fizice și structurale ale acestor sisteme, cât și a biocompatibilității și stabilității lor în medii biologice. Acesta a fost scopul principal al cercetării mele desfășurate în ultimii ani.

În al doilea rând este necesară dezvoltarea de mecanisme care pot accelera procesul de selectare din seturi mult mai mari de materiale posibile a candidaților potriviți unui anumit tratament.

În acest sens voi încerca să combin principiile identificate de-a lungul cercetării structurale a materialelor, cu metode algoritmice și resurse computaționale. Cu ajutorul algoritmilor folosiți în Inteligența Artificială și rețele neurale voi putea identifica categorii și

clase noi de materiale, care ar avea potențialul de a fi soluții pentru tratamente din ce în ce mai specifice și personalizate, iar în același timp și mai eficiente.

Pe de altă parte, în ceea ce privește probele care conțin fier, intenționez să studiez identificarea unei metode de ghidare a lor către țesutul țintă, poate prin utilizarea unui câmp magnetic suplimentar.

Dezvoltarea carierei mele științifice va urmări câteva obiective, cum ar fi:

- rezultatele obținute în urma cercetării se vor finaliza prin realizarea unor lucrări științifice publicate în reviste din țară și străinătate
- comunicarea rezultatelor la manifestări științifice naționale și internaționale
- colaborarea în cadrul cercetărilor fundamentale și a celor experimentale cu medici interesați de utilizarea biomaterialelor studiate, doctoranzi, studenți de la licență

Activitățile pe care le voi desfășura și rezultatele științifice pe care le voi obține împreună cu grupuri de cercetători, vor contribui cu succes la formarea acestora în spiritul cercetării științifice performante și la crearea unui mediu propice unei cercetări competitive pe plan internațional.

Am încredere și sper că experiența și competențele dobândite până în clipa de față, mă vor ajuta în atragerea de noi fonduri necesare unei cercetări în viitor.

Diversele aplicații ale biomaterialelor pot contribui la profunda schimbare a medicinei, care nu mai este o artă de a depista și vindeca o boală, ci câștigă tot mai mult teren în ceea ce privește prevenirea acesteia, beneficiind de rezultatele cercetărilor biologice legate de apariția și dezvoltarea unor anomalii.



Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
**IULIU HAȚIEGANU**  
CLUJ-NAPOCA

ABSTRACT

Reinforcement thesis

**FURTHER STUDY OF OXIDIC AND POLIMERIC SYSTEMS WITH  
BIOMEDICAL APPLICATIONS**

CANDIDATE:

Conf. univ. dr. Daniela Aurora ENIU

## Abstract

The physics of materials is directly involved in areas of activity whose diversity is in constant evolution.

The study of structure, stability and properties of different materials has applications in various fields, including medicine. Here, one of the most important properties of biomaterials is biocompatibility, respectively the way the material reacts to the biological response of the contact between itself and the biological system, especially the contact with the first layers from the surface of the biomaterial.

The study of biomaterials is a permanent concern for the researchers engaged in this field. It is necessary to improve the properties on which the biomedical applications of the materials are based.

After obtaining the title of Doctor in Physics in 2004, with the titled "Glasses and Glass-ceramics used in cancer therapy", I continued to further get involved in the aforementioned research and expand the thesis studies on new systems of oxidic biomaterials with applications in hyperthermia, *in situ* radiotherapy, hyperthermia and simultaneous radiotherapy, as well as the polymeric biomaterials used in ophthalmic implants. Throughout this period, I have extended the methods of obtaining and identifying new systems.

The measurements were carried out in the laboratories of "Babeş-Bolyai" University of Cluj-Napoca, at the Institute of Materials Physics in Bucharest (magnetism measurements) and at Osnabrück University (XPS measurements).

The results obtained in the studies that followed the support of the original thesis are the reason for this new thesis.

The experience gained in this field allowed me to pass updated information to students attending the Biophysics course, information for which they have shown a real interest.

## Chapter 1. Oxidative systems for in situ hyperthermia

In the last few decades, there has been a noticeable increase of the amount of research in cancer therapy through hyperthermia. The magnetic particles within the tissue can be used for local heating due to magnetic hysteresis losses. It is demonstrated that heating by hysteresis of glass-ceramics with magnetic phases can be applied for the localized therapy of tumors through hyperthermia. On the other hand, glass and glass-ceramic calcium- phosphate are widely applied in orthopedic surgery.

If these systems also contain magnetic phases, they can be used to reduce the recurrence of tumors by hyperthermia. For this purpose it is essential for iron oxide to be added to the calcium- phosphate samples, then, by increasing the temperature of the environment, a phase separation occurs where the iron shrinks and forms ferromagnetic crystallites<sup>1</sup>.

We prepared the quaternary glass system with the following composition  $x\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 45(3.34\text{CaO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5)(55-x)\text{SiO}_2$ , ( $0 \leq x \leq 30$  % mol) using  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CaH-PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaCO}_3$  and high purity  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  as the starting structures.

Another system that we studied for applications in hyperthermia is  $x\text{Fe}_2\text{O}_3(80-x)\text{SiO}_2 \cdot 20\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $5 \leq x \leq 20$  % mol)<sup>8</sup>. The system was obtained by the sol-gel method using silicic acid,  $\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , as a source for  $\text{SiO}_2$  and nitrates  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  și  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , as sources of  $\text{Al}_2\text{O}_3$  and respectively  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . The gels dry at  $110^\circ\text{C}$  were thermally treated at  $500^\circ\text{C}$  for 1 hour and at  $1200^\circ\text{C}$  for 24 hour. Their structure was analyzed by X-ray diffraction.

---

<sup>8</sup>V. Simon, H. Mocuta, D. Eniu, D. Trandafir, S. Simon, *Structural Investigation of Composite Biomaterials for Hyperthermia*, European Cells and Materials, 2007, 13, Suppl. 3 (p. 6)

Another composite material we studied contains iron oxide and hydroxyapatite. This material might have potential applications in the treatment of bone tissue, considering both the bioactivity of hydroxyapatite and the possibility of hyperthermia therapy due to magnetic iron oxide particles<sup>9</sup>.

In the calcium phosphate series, hydroxyapatite retains special importance due to its high biocompatibility and bioactivity, thus making it rather recommendable for biomedical applications, primarily for the treatment and regeneration of bone tissue. In order to create a good bond between the bone and the biomaterial it is necessary to form an apatite type coating on the bone substitute, a layer that stimulates the nucleation of the biological apathy and will promote the adsorption of proteins and the adherence of the specific cells. The possibility of heating the material used for bone reconstruction can synergistically contribute to the increase of the therapeutic effects through hyperthermia. This can be accomplished by introducing magnetic particles into hydroxyapatite, which could also be of interest for magnetic resonance imaging investigations. Therefore, the composites based on hydroxyapatite and iron oxides can be considered for bone tumor therapy. The samples  $x\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot (100-x)[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$  cu  $0 \leq x \leq 50$  % mol  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  were prepared by the sol-gel method from water solutions  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  and  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ .

Analysis through EPR and MAS-NMR shows only slight changes after immersion of the samples in SBF, especially related to the size of the resonance lines, as proof of the increase in the degree of structural disorder.

## Chapter 2. Oxidative systems for in situ radiotherapy

External irradiation with  $\gamma$  rays with high energy and penetrability values can cause the destruction of the healthy tissue that is crossed until it reaches, diminished, the malign tumor. The  $\beta$  radiation has less penetration and it is harder to use for deep tumors.

The irradiation of malignant tumors disposed in the body with external radiation has many limitations on the maximum dose of irradiation. It can not exceed a certain amount in order to not affect healthy tissue. If low doses are used to avoid unwanted irradiation of adjacent tumor tissues, the effectiveness of the treatment decreases, the therapeutic method being unnecessary.

This is the reason why, in radiotherapy, looking for ways to efficiently irradiate tumor tissues without overexposure to healthy ones. Consequently, the solution is to use radiation from a source placed inside the tumor. Among other methods, internal irradiation also involves the use of oxidative materials. For this purpose, radioactive glasses are used. The use *in situ* of radioterapeutical glasses was justified by the fact that isolation is required to find the best location of radiation action in the human body. At the same time, the radionuclides are well immobilized in a series of vitreous matrices, which ensures that they are located for a long time in the target element medium.

The relative immobilization of radioactive isotopes incorporated into dioxide matrix *in situ* radiotherapy applications requires prior study of the host matrix structure. These can be obtained by melting the oxides by the classic method of melt undercooling. A synthesis method at much lower temperatures is the sol-gel method.

Because the melt-blown aluminosilicate glasses were the first systems considered for the incorporation of radioactive elements, we also considered the structural properties of the

---

<sup>9</sup>D.-L. Trandafir, C.Mirestean, R.V.F.Turcu, B.Frentiu, D.Eniu, S.Simon, *Structural characterization of nanostructuredhydroxyapatite-ironoxidecomposites*, Ceramics International 2014: 40, 11071–11078

system  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$  obtained by sol-gel method using like source for  $\text{Al}_2\text{O}_3$  the precursor  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , and for  $\text{SiO}_2$  silicic acid  $\text{SiO}_x(\text{OH})_{4-2x}$  and tetraethylortosilicat  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$  - TEOS<sup>10</sup>.

We studied the system  $x\text{Gd}_2\text{O}_3 \cdot (17-x)\text{Y}_2\text{O}_3 \cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 64\text{SiO}_2$ , with  $0 \leq x \leq 0.5$  % mol, where Gadolinium was considered not only to provide EPR information on the Yttrium that it can replace, but also as a potential contrast agent in nuclear resonance imaging investigations. We chose the composition  $64\text{SiO}_2 \cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 17\text{Y}_2\text{O}_3$  (% mol) which is very close to that of glasses studied for biomedical applications, and has the highest chemical stability of Yttrium-aluminum silicate glasses.

The results presented demonstrate that Yttrium aluminosilicate samples were obtained in the vitreous state following two synthetic pathways which are apparently competitive, at least in view of the high melting temperature required for this composition compared to the low temperature synthesis for the sol-gel. Not only XRD results but FTIR as well show that the process of crystallisation induced by heat treatment under similar conditions differs in the case of identical composition samples obtained by different methods. These differences come from the specific connectivity that governs the local structure of melt-prepared samples and sol-gel. If initially non-crystalline samples are obtained by both methods, their structural rearrangement by heat treatment leads to the development of different crystalline phases in the final vitro-ceramic samples.

### Chapter 3. Oxidative systems for Hyperthermia and Simultaneous Radiotherapy

This study aims to combine the effect of two therapies in the treatment of cancer: internal irradiation with radioactive microspheres and hyperthermia. This can be achieved by incorporating iron into rare earth alumino-silicate materials. Analysis will be performed concurrently or at different times of the therapy process in addition to the local irradiation of the cancer cells and their heating. Alumino-silicate bottles represent a special class of glass used in radiotherapy. By completing their composition with oxides that can lead to magnetic phases, the biomedical applications of these systems can be considered for radiotherapy and hyperthermia simultaneously. Radioisotope Y-90 can be activated from the stable isotope Y-89 by neutron irradiation of the initially stable glass samples. The advantage of using internal irradiation with these glass particles carrying the radiation that will be directed towards the target tumor, compared to the classic external radiation beam treatment, make possible to provide a higher local dose of radiation and avoid irradiation of neighboring tissues. The use of yttrium-silica alumino glasses for the treatment of cancer can be extended from brachytherapy to iron hyperthermia therapy by the addition of iron oxide. The surface properties influence the behavior of biomaterials in the body and they depend on the local disposition of atoms on the farthest layer from the surface of biomaterials, which can be examined up to 50-70 Å (5-7 nm) by photoelectric radiation spectroscopy X (XPS - X-ray photoelectron spectroscopy).

In this idea we studied by XPS, on fractured samples, in vacuum the electronic structure and implicitly the local order at the surface of the samples  $17\text{Y}_2\text{O}_3 \cdot 19\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (64-x)\text{SiO}_2 \cdot x\text{Fe}_2\text{O}_3$

---

<sup>10</sup>V. Simon, D. Eniu, A. Gritco, S. Simon, *Thermal and spectroscopic investigation of sol-gel derived aluminosilicate bioglass matrices*, Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 2007, 9 (11) 3368 - 3371

( $0 \leq x \leq 1$  % mol) obtained by the melting method and it was completed with results obtained by the paramagnetic electron resonance of the  $\text{Fe}^{3+11}$  ions.

Characteristics of high resolution XPS spectra recorded for O1s photoelectrons are the most informative of the local sample structure. For the studied samples (Fig. 8) liaison energies O 1s are recorded in the reported values for silicate bottles.

The new porous bioactive glass system  $50\text{SiO}_2 \cdot 30\text{CaO} \cdot 10\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{Dy}_2\text{O}_3$  (%mol) in whose composition both dysprosium and iron were introduced, and attracted the possibility of medical applications by radiotherapy both after activation in the neutron beam of the dysprosium and by hyperthermia due to the iron the was prepared through the sol-gel method<sup>12</sup>. The precursors used were  $\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4$  (TEOS),  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  and  $\text{HNO}_3$  as a catalysis environment. After washing and drying the gel at  $110^\circ\text{C}$  for 24 hours the samples was heat treated at  $500^\circ\text{C}$ ,  $800^\circ\text{C}$  and  $1200^\circ\text{C}$  for 3 hours, temperatures chosen based on the results obtained from the differential thermal analysis.

The porosity of samples are of interest in applications for bone reconstruction, increasing the specific surface and the possibility of interacting with physiological fluids to form bone bonds by self-assembly of hydroxyapatite. Bioactive calico-silicate glass can be obtained through the sol-gel method with adequate porosity even after applying the thermal treatments to favor the development of nanostructured crystalline phases that can enhance their bioactivity. In order to achieve this goal it is important to obtain biomaterials with controllable and reproducible nanostructure.

The presence of dysprosium radio-activated by neutron irradiation makes it possible to combine hyperthermia with brachytherapy in a thermo-radio therapy. Recent studies in animal models have confirmed the efficacy of such treatments for the treatment of liver cancer tumors using yttrium and iron aluminosilicate microparticles.

## Chapter 4. Intraocular polymeric lenses – mineralization opacification

Researchers in the field of eye implant biomaterials used to correct deficiencies and treat conditions often due to the advancement of elderly people or accidental trauma are given the same importance, eyesight contributing and decisively influencing the quality of life. The natural lens in the biological eye can be replaced in case of degradation with an intraocular implanted artificial lens, IOL (intraocular lens). Most intraocular lenses are made of polymethylmethacrylate (PMMA), due to high biocompatibility and total transparency in the visible field. However, in some cases opacification of the implanted lens is observed, clinically at least at one year after the intervention. In a first phase, is described like the appearance of "flakes", and then due to opacification, visual disturbances are accentuated. Opacification is caused by a calcification process (mineralization) that can find the germs in the tissue where the intraocular lens was implanted, even without infecting. They can act as calcifying spores for deposits of devitalised cells, blood cells and lipids.

Intraocular lens degradation is believed to be the consequence of one of the following three major types of calcification: primary, secondary and pseudocalcification, or false positive calcification. The primary calcification is due to the inadequate properties of the polymeric material from which the intraocular lens is made or the manufacturing and / or packaging

---

<sup>11</sup>V. Simon, D. Eniu, A. Takacs, K. Magyari, M. Neumann, S. Simon, *Iron doping effect on the electronic structure in yttriumaluminosilicateglasses*, Journal of Non-CrystallineSolids 2005, 351, 2365–2372

<sup>12</sup>L. Patcas, E. Vanea, M. Tamasan, D. Eniu, V. Simon, *Nanostructuralchangesinducedbythermaltreatment of calcium-silicateglassescontainingdysprosiumandiron*OptoelectronicsandAdvancedMaterials – Rapid Communications 2014, 8 (9-10) 989 - 992

defects. This type of calcification can occur in the normal eye without the association of other pre-existing diseases. Secondary calcification refers to the deposition of calcium formations on the surface of the lens in patients suffering from other conditions, eg. in diabetic patients, in which case opacification is not a biomaterial problem. The third type, pseudocalcification or false positive calcification, refers to those cases where other pathologies are confused with calcification giving a false positive result for calcium analysis.

In this study<sup>13</sup>, we investigated microscopically and spectroscopically the identified deposits after the explantation on a opacified acrylic lens and followed a scenario for the calcification mechanism produced in this case. Intraocular lens of polymethylmethacrylate (PhysIOL, +4.00 D) was explanted from a healthy 28-year-old patient, after one year from implantation where silicone oil was used. Opacification could be observed with the naked eye in the center of the lens surface. The analysis was performed in parallel on a similar sample unsealed for this purpose and used as a reference.

Based on these experimental results correlated with other results from the biomedical literature, we consider that a major role in the mineralization of the explanted IOL lens had its cellular processes produced at the biomaterial interface with the biological medium.

## **ACADEMIC CAREER DEVELOPMENT PLAN**

### **A. Scientific, professional and academic achievements**

In June 2004 I presented the Ph.D. thesis entitled Glasses and Glass Ceramics Usable in Cancer Therapy at the Faculty of Physics, Babeş-Balyai University Cluj-Napoca under the scientific coordination of Prof. Univ. Dr. Simion Simon.

My research and educational experience throughout my career are represented by the following:

- 2 chapters as co-author in national journals
- 2 books as the first author
- 24 articles out of which 23 articles in ISI rated journals (11 as lead author)

I actively participated in projects either as a director, getting involved in fund raising or as a member:

- Type A - CNCSIS Code 192, member, 2005-2008
- Type P-CD, CEEX 100/2006, Director, 2006-2008
- POSDRU / 36154, 2010-2012 target group member, Doctoral Program for Highly Qualified Human Resource Training in Interdisciplinary Scientific Research

In 1996 I entered as a preparatory at the Department of Pharmaceutical Biophysics of the Faculty of Pharmacy at the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca. I then worked as an Assistant, Lecturer and Senior Lecturer, conducting teaching (practical works and lectures) with first year students.

Since 2008 I have been working at the Medical Biophysics Department of the Faculty of Medicine within the same university, being the head of the discipline. Together with the team I lead, we do the didactic activity with the students of the first year of medicine, the

---

<sup>13</sup>V. Simon, T. Radu, A. Vulpoi, C. Rosca, D. Eniu, *Microscopic and spectroscopic investigation of an explanted opacified intraocular lens* AppliedSurfaceScience 2015, 325, 124-131

Romanian, English, French departments, with the students of the College of Radiology and Imaging, Balneofiziokinetoterapie and Medical Assistants.

In 2004 I obtained my PhD in Physics for the thesis entitled "Glasses and Glass Ceramics Usable in Cancer Therapy" under the guidance of Prof. Dr. Simion Simon with the "Magna cum laudae" distinction.

In 2008 I obtained my Bachelor degree in Pharmacy, and in 2011 my master's degree in dermatology-cosmetology, "Physiological Basics in Cosmetology".

## **B. Evolution and career development plans**

Educational activity is a particularly complex one, which requires, besides the specialized knowledge, to be permanently updated and knowledge in the field of pedagogy.

In this area I propose some specific objectives, such as:

- expanding specialized knowledge
- developing skills and teaching techniques
- Language skills in teaching
- printing a course for students of the first year of the Faculty of Medicine
- the scientific results obtained within the student's academic circle will be subject to licensing of the participating students
- acquiring the academic degree of a university professor

In recent years, there has been a significant increase in cancer cases worldwide, which has successfully united physicians, chemists, physicists, and biologists, to find an effective treatment method. The treatment of malignant tumors should consider both extending the patient's life and improving the quality of the patient's treatment.

The structure and properties of these materials determine their behavior in the biological environment. Identification of compatible and effective materials in the treatment of certain tissues or certain tumor forms requires two types of investigative efforts:

First, a very rigorous study of the physical and structural properties of these systems, as well as their biocompatibility and stability in biological environments, is necessary. This has been the main purpose of my research over the last few years.

Secondly, it is necessary to develop mechanisms that can accelerate the selection process from much larger sets of possible materials of suitable candidates for a given treatment.

In this sense, I will try to combine the principles identified through the structural research of materials with algorithmic methods and computational resources. Using algorithms used in Artificial Intelligence and Neural Networks, I will be able to identify new categories and classes of materials that would have the potential to be solutions for more and more specific and personalized treatments and at the same time more effective.

On the other hand, about iron-containing samples, I intend to study the identification of a method of guiding them to the target tissue, perhaps by using an additional magnetic field.

The development of my scientific career will pursue several goals, such as:

- the results obtained from the research will be finalized by carrying out scientific papers published in magazines from the country and abroad
- Communicating the results to national and international scientific events

- Collaboration in fundamental and experimental research with physicians interested in the use of studied biomaterials, doctoral students, undergraduate students

The activities that I will carry out and the scientific results that I will get along with groups of researchers will successfully contribute to their formation in the spirit of performing scientific research and the creation of an environment conducive to competitive international research. I trust and hope that the experience and skills I have gained so far will help me to attract new funds for future research.

The various applications of biomaterials can contribute to the profound change of medicine, which is no longer an art of detecting and curing a disease, but it is gaining more and more ground in its prevention, benefiting from the results of biological research related to the emergence and development of abnormalities.