

ICPE-CA: cercetări cu aplicabilitate în domeniul medical

Orientat în principal către aplicații în domeniul ingineriei electrice, o serie de abordări tematice din cadrul Laboratorului de Radiochimie și Materiale Polimerice au permis, de-a lungul timpului, extinderi interesante ale activității către domeniul medico-farmaceutic. Exemplele prezentate în articolul de față, cu accent pe rezultatele de dată mai recentă, sunt o ilustrare a experienței și potențialului laboratorului în domeniul aplicațiilor bio-medicale și farmaceutice.

■ Dr. chim Marius Lungulescu, ICPE-CA



Laborator Radiochimie și Materiale Polimerice

O denumire mai veche a laboratorului (Laboratorul de materiale procesate prin iradiere și tehnici de luminescență), în care apăreau și preocupările în domeniul fenomenelor de luminescență, sugerează diferite aplicații posibile în domeniul medical, în afara celor bine-cunoscute ale radiațiilor ionizante, cum ar fi sterilizarea radiochimică a instrumentarului medical.

Astfel, o tehnică experimentală de luminescență dezvoltată în cadrul laboratorului prin mijloace proprii, *lioluminescența* (adică emisia de lumină care însoțește dizolvarea unui solid iradiat), s-a dovedit foarte sensibilă în studiul cinetic al reactivității (și stabilității) radicalilor liberi organici cu structuri similare celor care se produc la stresul oxidativ al lipidelor și al zaharidelor. Studiul efectului unor captori de radicali liberi a permis dezvoltarea unei metode rapide, *in vitro*, de evalua-

re a funcției antioxidative a unor stabilizatori. Metoda, aplicabilă antioxidantilor industriali, destinați stabilizării materialelor polimerice (a căror structură era simulată cu ajutorul unor radicali organici cu lanț hidrocarbonat lung, cum ar fi dilauroil peroxi) este, evident, aplicabilă și pentru evaluarea unor interacțiuni antioxidant/substrat în procesele biochimice. În literatură sunt citate exemple de aplicare a acestei tehnici pentru detecția unor doze foarte mici sau moderate, cum sunt cele implicate în dozimetria de personal sau în iradierile terapeutice.

O variantă a acestei tehnici de lioluminescență care, însă, măsoară un fenomen diferit, anume chemiluminescența (emisia de lumină care însoțește o reacție chimică), proces în care sunt implicați de asemenea radicali liberi, a fost (și este încă) intens studiată în laborator cu scopul caracterizării comportării oxidative a unor polimeri.

În afara polimerilor tradițional utilizați în aplicațiile de inginerie electrică, au fost studiate și materiale destinate unor aplicații biomedicale, anume biopolimeri (cum ar fi amidonul, colagenul, acidul polilactic, celuloză ș.a.), polimeri biodegradabili umpluți și grăsimi naturale. Aceste studii au permis nu doar evaluarea eficacității antioxidante a diferitelor structuri chimice, optimizarea unor recepturi, dar și punerea la punct a unor proceduri pentru evaluarea duratei de viață a materialelor în diferite condiții de stres. Ca o continuare firească, a urmat studiul unor structuri naturale - antioxidanți naturali preparați în alte laboratoare (acid cafeic, tocoferol, vitamina C ș.a), precum și a unor extracte naturale preparate în laborator. Între acestea, pentru obținerea extractului de rozmarin, care s-a dovedit extrem de eficient ca antioxidant, s-a pus la punct o tehnologie de sinteză în laborator, care a fost transferată unui agent economic (Hofigal) în cadrul unui proiect în parteneriat. Acest extract a fost caracterizat și din punctul de vedere al eficacității sale în prevenirea și combaterea unor maladii (a cancerului) într-un parteneriat cu Spitalul Clinic Fundeni și Facultatea de Medicină.

O altă variantă a chemiluminescenței, cea în care reacția are loc la temperatura ambiantă în prezența unui agent oxidant puternic, cum ar fi apa oxigenată, se pretează direct pentru studii biochimice asupra stresului oxidativ și limitării acestuia cu diferite substanțe. Printr-o colaborare fructuoasă cu Universitatea București, s-au efectuat experimente pentru detecția și analiza cantitativă a alcoolului etilic și metilic în diferite medii printr-o reacție enzimatică în prezența alcool-oxidazei, precum și pentru detecția cisteinei sau a unor gaze toxice, cum ar fi ozonul sau NO_x în aer.

O altă direcție intens studiată în diferite perioade a fost termoluminescența (TL), adică emisia de luminescență care însoțește încălzirea unui solid iradiat, cu aplicații ce includ dozimetria de personal, evaluări criminalistice sau detecția utilizării trata-

mentelor cu radiații la conservarea unor alimente. În vederea controlului dozelor de expunere a pacienților în timpul radioterapiei, în cadrul laboratorului au fost elaborate sisteme dozimetrice formate dintr-un echipament de măsurare a emisiei de TL și diverse materiale dozimetrice, termofosfori (cum ar fi tetraborati și ZnF_2) activați cu diverși atomi (Mn, Dy, Sm, Ce, Cs).

Rezultate valoroase în sinteza radiochimică a nanoparticulelor metalice

Recent, în cadrul laboratorului, au fost dezvoltate metode de sinteză a unor nanoparticule metalice de tipul Ag, Au, Cu-Au, bazate pe utilizarea radiațiilor ionizante. Acest tip de sinteză, cunoscută și ca *sinteză radiochimică*, este unică la nivel național, fiind necesară existența unei infrastructuri specifice de generare a radiațiilor ionizante. Laboratorul dispune de astfel de echipamente și anume de instalații radiologice de laborator, cu activitate mare, echipate cu izotopi ^{60}Co și ^{137}Cs .

Nanoparticulele metalice prezintă proprietăți unice, dependente de dimensiune și formă, care le fac interesante pentru diferite aplicații medicale: sisteme de dozare controlată a medicamentului, radiosensibilizatori în terapiile cu radiații și protoni, bioimagnostică, pansamente pentru vindecarea rănilor sau ca agenți antibacterieni și antifungici. Anumite studii de specialitate realizate pe nanoparticule pe bază de argint și aur, au arătat că acestea prezintă activitate antivirală ridicată la diferite tipuri de virusuri cum ar fi: HIV-1, HBV (hepatita B), HSV-1 (virus herpes simplex), virusul respirator sincițial. Acest aspect este de mare importanță în contextul actual global al pandemiei cauzate de virusul SARS-COV-2.

Nanoparticulele metalice pot fi obținute prin diferite metode chimice, fizice, biologice, tendința actuală fiind de utilizare a unor metode prietenoase mediului. În general, prin sinteză radiochimică, poate fi obținut orice tip de nanoparticule metalice, singura condiție fiind ca sarea precursor să fie solubilă în apă. Acest fapt permite abordarea a numeroase direcții de cercetare și posibile aplicații a acestor nanoparticule: obținerea de senzori, stocare de energie, surse regenerabile de energie, cataliză și multe altele, printre care și bio-medicale.

Sinteză radiochimică a nanoparticulelor metalice prezintă numeroase avantaje comparativ cu metodele convenționale de sinteză. De exemplu:

- *Este simplă și rapidă.* Sinteza are loc într-o singură etapă în sisteme apoase formate din precursori de ioni metalici și un polimer hidrosolubil, folosit ca agent de stabilizare a nanoparticulelor. Pe lângă polimeri hidrosolubili ca PVP (polivinilpirolidonă), PVA (alcool polivinilic), gelatină, alginat de sodiu, la stabilizarea acestor nanoparticule pot fi folosiți și anumiți compuși fenolici, de tipul unor antioxidanți de sinteză (Irga-nox 1010, BHT ș.a.);
- *Nu implică utilizarea unor agenți de reducere toxici,* reducerea are loc prin intermediul electronilor hidratați (e_{aq}^-) rezultați din radioliza apei și nu rezultă reziduuri. În consecință, sinteza radiochimică este considerată o metodă prietenoasă mediului;
- *Permite obținerea unor cantități mari de nanoparticule cu grad ridicat de puritate și control dimensional precis,* în condiții reproductibile;
- *Soluțiile de nanoparticule rezultate în urma iradierii sunt considerate medii sterile,* radiațiile ionizante fiind folosite în multe aplicații ca agenți de sterilizare (produse alimentare, dispozitive medicale) și dezinsecție.

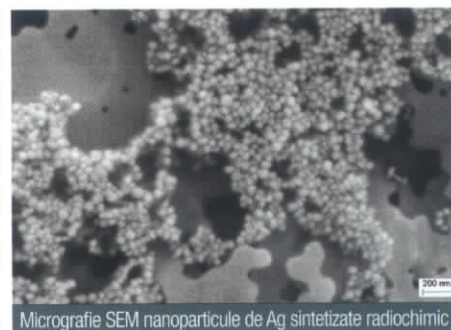
Prin controlul precis al parametrilor de sinteză, s-a reușit obținerea de nanoparticule de Ag cu formă și dimensiuni controlate (variind între 3 și 80 nm, pe intervale înguste, în funcție de condițiile de sinteză) și cu stabilitate mare în timp a sistemelor coloidale (peste 2 ani).



Nanoparticule de Ag sintetizate radiochimic

Testele de laborator privind activitatea biocidă față de diferite specii de bacterii, cum ar fi *Staphylococcus aureus*, *Pseudo-*

monas aeruginosa, au evidențiat dezvoltarea unor zone de inhibiție largi (*Zona de inhibiție* este zona circulară din jurul unei picături de soluție potențial biocidă unde nu se dezvoltă colonii bacteriene), de până la 30 mm (pentru 2 μg de nanoparticule Ag). Aceste rezultate sunt comparabile sau chiar mai bune decât cele produse de diverse tipuri de antibiotice comerciale, ca de exemplu: penicilina (≥ 29 mm pentru 3 μg), oxacilina (≥ 22 mm pentru 35 μg); gentamicina (≥ 15 mm pentru 10 μg), kanamicina (≥ 18 mm pentru 30 μg), azitromicina (≥ 18 mm pentru 15 μg), eritromicina (≥ 23 mm pentru 15 μg). Activitatea antimicrobiană puternică este datorată dimensiunilor reduse ale nanoparticulelor, dimensiuni ce permit pătrunderea acestora în interiorul celei bacteriene și distrugerea acesteia. Astfel, soluțiile de nanoparticule de Ag prezintă un spectru larg de acțiune și se pretează a fi utilizate în combaterea infecțiilor nosocomiale din mediile intraspitalicești, în combaterea bacteriilor ce au dobândit rezistență la anumite tipuri de antibiotice, ca pansamente antimicrobiene pentru arsuri, răni - împiedicând infectarea și accelerând procesul de vindecare al acestora, ș.a.



Micrografie SEM nanoparticule de Ag sintetizate radiochimic

Alte teste microbiologice realizate la Universitatea din București (Departamentul de Microbiologie) au pus în evidență faptul că nanoparticulele de Ag sintetizate radiochimic prezintă un efect mitoinhibitoriu puternic, sugerând o posibilă aplicabilitate a acestora ca agenți antitumorali.

În prezent, în cadrul Laboratorului de Radiochimie și Materiale Polimerice sunt depuse eforturi pentru extinderea aplicațiilor nanoparticulelor de Ag, prin dezvoltarea de materiale nanocompozite polimerice cu proprietăți antimicrobiene. Capacitatea actuală a instalației de iradiere existentă la ICPE-CA permite producția de soluții de nanoparticule de Ag pentru aplicații medicale la nivele care ar putea asigura necesarul pe plan național. ■■■