

(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 00496

(22) Data de depozit: 03/07/2018

(41) Data publicării cererii:
30/01/2020 BOPI nr. 1/2020

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL DE CHIMIE
MACROMOLECULARĂ "PETRU PONI" DIN
IAȘI, ALEEA GRIGORE GHICA VODĂ
NR.41 A, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• CHIRIAC AURICA,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,
IAȘI, IS, RO;
• DIACONU ALINA, STR. VIILOR NR. 17,
TÂRGU BUJOR, GL, RO;

• NEAMȚU IORDANA,
STR.THEODOR PALLADY NR.8, SC.B,
ET.3, AP.9, IAȘI, IS, RO;
• CHIRIAC VLAD MIHAI,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ NR.7B, AP.16,
IAȘI, IS, RO;
• NIȚĂ LOREDANA ELENA, BD.COPOU
NR.42, BL.A 3, SC.B, PARTER, AP.3, IAȘI,
IS, RO;
• MUNTEANU CONSTANȚA,
STR. STRĂPUNGERE SILVESTRU, NR.56
BL.T3A, SC.B, ET.2, AP.9, IAȘI, IS, RO

(54) PROCEDEU DE DEPURARE A UNUI COMPOZIT MAGNETIC
PE UN STENT METALIC

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de depunere a unui compozit magnetic cu caracteristici antioxidante pe un stent metalic pe bază de aliaj Co - Cr pentru aplicații biomedicale, în vederea reducerii restenozelor intrastent. Procedeu conform invenției se realizează prin imersarea stentului, cu o greutate inițială de 0,0051 mg, în 10 ml dispersie de nanoparticule de compozit magnetic de concentrație 25% în solvent organic, aflată într-un tub cilindric de sticlă cu $h = 100$ mm, $\Phi = 10$ mm, cu plasare într-un câmp magnetic alternativ de intensitate $H = 200$ Oe, obținut din solenoid cu următoarele caracteristici: $L = 700$ μ H, $V = 125$ kHz, $I = 2, 5$ A, $U = 1, 3$ KV și $P = 3$ Kvar, activarea câmpului magnetic timp de 3 min și repetarea ciclului de depunere de minim 4 ori până se obține o greutate constantă a stentului cu compozit magnetic depus pe suprafață și uscarea acestuia, obținându-se astfel un randament maxim de depunere de 66,67% și o susceptibilitate magnetică de maxim $0,668 e^{-4}$ M, urmată de stocarea stentului până la potențiala aplicare.

Revendicări: 1
Figuri: 2

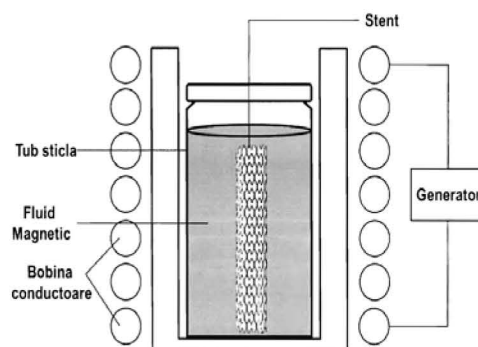


Fig. 1



Procedeu de depunere a unui compozit magnetic pe un stent metalic

Invenția se referă la un procedeu de depunere a unui compozit magnetic cu caracteristici antioxidante pe un stent metalic pe baza de aliaj cobalt-crom pentru aplicații biomedicale, în vederea reducerii restenozei intrastent.

Cardiologia interventională, angiologia și alte tehnici interventionale în sistemul cardiovascular și în celelalte vase și canale din corpul uman au înregistrat un succes remarcabil în ultimii ani. Studiile privind intervențiile în tratamentul infarctului miocardic acut, de exemplu, indică eficacitatea angioplastiei primare. Implantarea stenturilor coronariene a îmbunătățit rezultatul unui astfel de tratament interventional.

Stenturile coronariene constituie dispozitive de revascularizare miocardică interventională cu o dezvoltare fulminantă în ultimii 20 ani. Stenturile din generația a doua active din punct de vedere farmacologic DES (drug eluting stent) nou aparute, cum ar fi Everolimus sau Zotarolimus, asigură un impact major în practica medicală clinică curentă. Acestea au fost îmbunătățite atât la nivelul platformei stentului realizate în prezent din aliaje cobalt-crom sau platina-crom, cât și a polimerului biocompatibil de acoperire cu răspuns inflamator redus și endotelizare rapidă și care poate îngloba substanțe bioactive antiproliferative noi.

Stenturile sunt implantate în număr tot mai mare și în afara domeniului cardiologic. De exemplu, alte intervenții vasculare care utilizează stenturi și se dovedesc a fi de o mare importanță includ stentarea arterelor carotide, iliace, renale și femurale. Mai mult, intervenția vasculară cu stenturi în circulația cerebrală prezintă rezultate promițătoare, în special la pacienții care suferă de accident vascular cerebral acut.

Un stent activ ideal include pentru funcționalizare trei componente: stentul propriu-zis (inclusiv sistemul de implantare), substanța bioactivă eliberată și transportorul substanței bioactive sau „carrier” care controlează dozajul și viteza de eliberare a acesteia. De asemenea, trebuie să asigure caracteristicile de biocompatibilitate, efectul antitrombotic și de vindecare.

Aplicarea în domeniul medical al nanoparticulelor de oxid de fier ghidate prin utilizarea câmpului magnetic reprezintă o nouă abordare a furnizării de agenți terapeutici, cum ar fi produsele farmaceutice, materialul genetic, chiar și celulele întregi la zonele cu afecțiuni din organism.

*Luna
Diat*

Stu

VChiriac

*Lupa
h*



Aminez

Vectorizarea magnetica si concentrarea locoregionala a compusilor bioactivi prin metoda purtatorului magnetic este o metoda adecvata si aplicabila la stenturi, asigurand o platforma pentru transportul si eliberarea de produse farmaceutice, material genetic, celule si alti agenti către anumite locuri din organism, inclusiv vase de sânge afectate, unde pot aduce beneficii.

Sunt bine cunoscute structurile compozite magnetice de dimensiuni nanometrice si micronice care au devenit materiale indispensabile in diferite domenii cum ar fi cel biomedical, pentru refacerea tesuturilor, imagistica prin rezonanta magnetica, marcarea celulelor si separări imunomagnetice, etc. Eficienta lor depinde de dimensiunea particulelor, starea suprafetei si de structura magnetica folosita, care le asigura comportarea magnetica individuala a nanoparticulelor cat si proprietati, ca superparamagnetism, ireversibilitatea in camp, anizotropie. Particulele nanometrice de oxid de fier de tipul magnetita sau maghemita sunt cel mai des utilizate in medicina datorita biocompatibilitatii si toxicitati reduse, cat si caracterului superparamagnetic. Astfel de structuri ca purtător magnetic pot asigura transportul compusilor bioactivi, spre exemplu un citostatic complexat, ceea ce se poate realiza cu ajutorul unui câmp magnetic relativ intens, aplicat si controlat din exterior.

Prezenta unui compozit magnetic pe scheletul metalic al unui stent constituie un depozit prealabil care permite si asigura eliberarea constanta si controlata a compusului bioactiv, tehnica vizand chiar stenturi inserate chirurgical in vasele de sange avariate. Stentul ca dispozitiv metalic ingust largeste vasele de sange partial infundate. El poate fi acoperit cu un agent antiproliferativ cum ar fi paclitaxel, care inhibă replicarea celulelor musculare netede ce ar produce blocaje.

Se cunoaste un compozit magnetic pe baza de polilactida si magnetita (diametru ~ 290 nm) încărcat cu nanoparticule de paclitaxel care a fost testat *in vivo*, particulele fiind conduse prin fluxul sanguin cu ajutorul unui câmp magnetic extern către un stent implantat în artera carotidă a sobolanilor de laborator. Astfel sistemul ghidat magnetic extinde posibilitățile pentru stenturi, deoarece directionarea magnetică permite utilizarea de doze mai mari de substanta bioactiva, fara efecte secundare majore. De asemenea, aceasta tehnica oferă posibilitatea de a aplica doze suplimentare sau de a folosi mai multe tipuri de medicamente la locurile specifice din organism, în care pot produce beneficii în vasele de sânge afectate.

Conform Brevet Romania 131027 (2017) este cunoscut de asemenea compozitul magnetic obținut *in situ* prin functionalizarea copolimerului poli(anhidridă maleică-co-3,9-divinil-



Handwritten signature

2,4,8,10-tetraoxaspiro(5.5)undecan) cu *meso*-eritritol, un poliol cu proprietăți antioxidante și acoperirea nanoparticulelor de magnetită (Fe_3O_4). Acest compozit magnetic copolimer-magnetita sub forma de dispersie în solvent este testat pentru validarea procedurii de depunere pe stentul metalic.

Avantajele conferite de manevrarea prin intermediul unui câmp magnetic exterior sunt evidențiate și în cazul dispozitivului Black-Star® realizat de Urotech (Achenmühle, Germania) și utilizat în Europa. Acesta este un stent ureteral de dimensiuni adecvate, prevăzut cu un magnet mic la capătul său distal și un cateter personalizat de recuperare magnetică. Recuperarea sa este rapidă, nu necesită cistoscopie și reduce disconfortul pacientului.

US Pat. 6.673.104 (2004) face referire la un stent magnetic care include în construcția sa un material magnetic sau are proprietăți magnetice furnizate prin acoperire magnetică sau prin alte mijloace. Prin construcție, dispozitivul medical furnizează un suport pentru un vas sau lumen și oferă efecte benefice de vindecare a locului afectat din organism.

US Pat. 4.790.809 (1988) descrie realizarea unui stent ureteral ce cuprinde un element tubular flexibil, alungit, care are un capăt de tip vârf cu proprietăți magnetice. Ambele capete ale stentului sunt sub formă de cârlige. O metodă de îndepărtare a stentului de la vezica urinară a unui pacient cuprinde introducerea unui cateter de recuperare cu un magnet la vârful său proximal în uretra, avansarea vârfului proximal al cateterului în vezică, care este semnalat prin urină care curge în cateter, cu vârful atractiv magnetic al stentului cu magnetul și îndepărtarea stentului prin retragerea cateterului cu vârful atrăgător magnetic al stentului ținut de magnetul cateterului.

WO 2017192710 (2017) evidențiază o metodă pentru fixarea unui stent în poziție, într-un lumen anatomic. Sistemul descris include un stent intra-luminal și un magnet implantat, de exemplu, în stratul subcutanat al pacientului. Stentul și magnetul sunt cuplați prin forțe magnetice care determină și fixarea stentului în poziție. Prin aplicarea acestui stent intra-luminal se evită migrarea lui în timp și se minimizează caracterul invaziv al procedurii.

US 8.066.715 B2 (2011) prezintă un dispozitiv medical și o metodă pentru utilizarea acestuia în sistemul digestiv al unui pacient. Dispozitivul medical include un stent și un dispozitiv de recuperare. Stentul are un element magnetic conectat la un capăt al stentului. Dispozitivul de recuperare dimensionat pentru a fi ingerat de către pacient include de asemenea un element

magnetic capabil să fie cuplat la elementul magnetic al stentului pentru îndepărtarea stentului prin forțele naturale ale sistemului digestiv.

US Pat Application 20160193060 A1 (2016) descrie realizarea unui stent magnetizat cu proprietati imbunatatite. Dispozitivul include un ansamblu de stent cuprinzând un corp tubular alungit având o regiune magnetizată/magnetizabila care poate fi introdusa in zona unui anevrism vascular. Regiunea magnetică poate servi pentru atragerea și poziționarea atât a celulelor rosii sangvine reziduale, cât și a celulelor care promovează creșterea în zona orificiului anevrismului. Circumferința exterioară a corpului alungit tubular poate acționa ca un suport sau schelet pentru celulele musculare vasculare netede regenerate. În unele variante de realizare, suprafața similară țesutului poate fi prevăzută pe exteriorul stentului, în timp ce regiunea magnetizată/magnetizabila este prevăzută pe interior stent, într-o structură stent-în-stent. În exemplele de realizare, stentul exterior este realizat din material biodegradabil care se dizolvă sau disipează treptat *in situ*.

Problema pe care o rezolvă invenția este realizarea unui procedeu de depunere a unui compozit magnetic cu caracteristici antioxidante pe un stent metalic pe baza de aliaj cobalt-crom, cu scopul de a extinde gama de stenturi cu caracteristici magnetice pentru aplicații biomedicale în vederea reducerii restenozei intrastent.

Procedeeul de depunere a unui compozit magnetic cu caracteristici antioxidante pe un stent metalic pe baza de aliaj cobalt-crom pentru aplicații biomedicale conform invenției, se realizează prin imersarea stentului cu o greutate inițială de 0.0051 mg în 10 ml dispersie de nanoparticule de compozit magnetic de concentrație 25% în solvent organic, aflată într-un tub cilindric de sticlă ($H=100$ mm, $\varnothing = 10$ mm), plasare în câmp magnetic alternativ de intensitate $H = 200$ Oe, obținut din solenoid cu următoarele caracteristici: $L = 700$ μ H, $V = 125$ kHz, $I = 2,5$ A, $U = 1,3$ Kv, $P = 3$ Kvar, activarea câmpului magnetic pe o durată de 3 min cu pauză de 10 min și repetarea ciclului de depunere de minim 4 ori până se obține o greutate constantă a stentului cu compozit magnetic depus pe suprafața, uscare cu obținerea unui randament de depunere de maxim 66.67% și a unei susceptibilități magnetice de maxim $0.668 \cdot 10^{-4}$ M și stocare până la potențiala aplicare.

Procedeeul conform invenției prezintă următoarele avantaje :

- Este un procedeu ecologic, care nu implică folosirea unor substanțe chimice cu toxicitate ridicată.



- Este simplu de aplicat pe instalație realizată în laborator și sigur în exploatare.
- Necesită un număr redus de faze tehnologice.
- Compozitul magnetic depus pe suprafața stentului este un produs biocompatibil și biodegradabil, cu caracter antioxidant și funcționalități specifice care îi conferă sensibilitate termică și capacitate de cuplare cu compuși bioactivi, în legătură cu domeniul potențial de aplicare.
- Stabilitate la stocare cât și operațională în decursul unei potențiale utilizări.

Se da, în continuare, un exemplu de realizare a invenției, în legătură și cu :

Figura 1. Instalația experimentală utilizată pentru acoperirea stentului metalic – reprezentare schematizată.

Figura 2. Imagine prin microscopie optică a stentului cu compozit magnetic depus pe suprafața din: (a) dispersie în dimetilsulfoxid; (b) dispersie în dimetilformamidă; (c) dispersie în apă cu agent tensioactiv.

EXEMPLU

Procedeele de depunere a compozitului magnetic cu caracteristici antioxidante pe platforma metalică din aliaj cobalt-crom a stentului s-a realizat în câmp magnetic alternativ, de intensitate $H = 200$ Oe, obținut din solenoid cu următoarele caracteristici: $L = 700 \mu\text{H}$, $V = 125$ kHz, $I = 2,5$ A, $U = 1,3$ Kv, $P = 3$ Kvar, într-un tub cilindric de sticlă de formă adecvată solenoidului ($H=100$ mm, $\varnothing = 10$ mm) în care se introduce stentul metalic cu o greutate inițială de 0,0051 mg și 10 ml dispersie de compozit magnetic de concentrație 25 % într-unul din solventii prezentați în Tabelul 1. În Figura 1 este o imagine schematizată a instalației de laborator în care s-a realizat depunerea compozitului magnetic pe stent.

Procedeele are la bază capacitatea nanoparticulelor de a se încălzi în câmp magnetic prin fenomenul de relaxare Neel sau pierderi de histerezis magnetic. Această proprietate combinată cu neuniformitatea suprafeței stentului metalic crează condițiile favorabile pentru depunerea compozitului magnetic.

Se activează câmpul magnetic alternativ pentru 3 minute; la finalul timpului de depunere temperatura în vas ajunge la aproximativ 50°C. După 10 minute de repaus se reia procedeul de depunere a compozitului magnetic prin activarea câmpului magnetic alternativ pentru un

Dr. D. Diak.
J. J.
V. Chiriac.
L. I. I.
h.

M. I. I.

nou ciclu, procedeu care se repeta de minim 4 ori, respectiv pana greutatea stentului acoperit se mentine constanta. In final stentul se usuca si este evaluat randamentul de depunere prin cântărire, determinarea susceptibilității magnetice și preluarea unor imagini de microscopie optică comparativa de la începutul și sfârșitul experimentelor.

Alegerea solventului pentru dispersarea compozitului magnetic s-a realizat luandu-se în considerare proprietățile mediului de dispersare: densitate, viscozitate, constanta dielectrică, moment electric dipolar, factor electrostatic, tensiune superficială, susceptibilitate magnetică și polarizație molară, caracteristici prezentate în Tabel 1.

Tabel 1. Caracteristicile fizice ale solventilor utilizați pentru dispersia compozitului magnetic

Solvent	Constanta dielectrică (ϵ)	Moment dipolar (10a-18esu)	Factor electrostatic EF ($\epsilon \times \mu$)	Densitate d (g/cm^3)	Vâscositate η (cP)	Tensiune de suprafață γ (dyn/cm)	Polarizare molară (P)	Susceptibilitate magnetică $\chi \times 10^{-6}$ (cm^3/mol)
Acetonă	20.70	2.69	55.68	0.78	0.30	22.01	64.53	-33.86
Cloroform	4.806	1.15	5.527	1.48	0.514	26.53	44.96	-59.93
Ciclohexanol	15.00	1.86	27.90	0.97	41.06	33.91	84.90	-70.61
Dimetil-formamidă	36.71	3.86	141.70	0.94	0.802	35.20	71.64	-43.41
Dimetilsulfoxid	46.68	3.90	182.05	1.09	1.99	42.86	67.15	-42.86
Etanol	24.55	1.66	40.75	0.79	0.99	21.40	51.65	-34.19
Acetat de etil	6.02	1.88	11.32	0.89	0.426	22.55	61.20	-49.11
Metil etil cetonă	18.51	2.76	51.07	0.79	0.36	23.97	77.81	-45.72
Tetrahidrofuran	7.58	1.75	13.27	0.89	0.426	26.40	55.57	-39.85
Apă cu agent tensioactiv	78.39	1.85	145.38	0.99	0.89	71.81	17.41	-12.97

Randamentul de depunere a compozitului magnetic pe suprafata stentului cat si susceptibilitatea magnetica a stentului astfel tratat sunt dependente de mediul de dispersie, precum și de perioada de timp aplicată, respectiv numărul de cicluri de depunere (Tabel 2).

Tabel 2. Eficiența in depunere a compozitului magnetic pe suprafața stentului metalic

Solvent	Ciclu de depunere ($\text{mg}/\text{min} \times 10^2$)						Randament		Susceptibilitatea magnetică a stentului (χ), $e^{-4} M$
	3'	3'	3'	3'	3'	3'	mg x 100	%	

Acetonă	0.45	0.46	0.48	0.48	0.49	0.50	0.06	14.29	0.495
Ciclohexanol	0.39	0.39	0.40	0.41	0.41	0.42	0.05	20	0.317
Cloroform	0.43	0.43	0.43	0.45	0.45	0.46	0.8	27.78	0.453
Dimetilformamidă	0.53	0.58	0.58	0.59	0.60	0.62	0.15	33.33	0.519
Dimetilsulfoxid	0.45	0.56	0.56	0.57	0.60	0.60	0.24	66.67	0.371
Etanol	0.43	0.43	0.48	0.52	0.56	0.57	0.14	32.55	0.429
Acetat de etil	0.50	0.55	0.55	0.56	0.56	0.56	0.05	10	0.470
MEC	0.54	0.59	0.59	0.59	0.60	0.61	0.10	19.60	0.668
THF	0.42	0.42	0.43	0.43	0.44	0.44	0.04	10	0.519
Apă cu agent tensioactiv	0.41	0.42	0.42	0.42	0.43	0.44	0.04	15.79	0.453

Pentru densitatea cea mai mare de 1.48 g/cm^3 corespunzătoare cloroformului ca mediu de dispersie, s-a obținut un randament de 28% și o susceptibilitate a stentului de $0.453 \text{ e}^{-4} \text{ M}$. La viscozitatea cea mai mare de 41.06 cP corespunzătoare ciclohexanolului ca mediu de dispersie, s-a obținut un randament de 20% și o susceptibilitate de $0.317 \text{ e}^{-4} \text{ M}$. Pentru valoarea maximă a constantei dielectrice de 78.39 corespunzătoare apei cu agent tensioactiv (dodecilbenzen sulfonat de sodiu), s-a obținut un randament de 16 % și o susceptibilitate în masă a stentului de $0.453 \text{ e}^{-4} \text{ M}$. Pentru dimetilsulfoxid cu cel mai mare moment dipolar de 3.90 , și cel mai mare factor electrostatic (182) s-a obținut un randament de 67% și o susceptibilitate a stentului de $0.371 \text{ e}^{-4} \text{ M}$. În cazul solventului cu susceptibilitatea magnetică cu cea mai mare valoare de 70.61 corespunzătoare ciclohexanolului, s-a obținut un randament de 20% și o susceptibilitate în masă pentru stent de $0.317 \text{ e}^{-4} \text{ M}$. Este important de remarcat faptul că aceste variabile de proces sunt dependente între ele iar efectul lor este în strânsă dependență.

Imaginile de microscopie optică ale suprafeței stentului acoperit cu compozit magnetic (Figura 2) și evaluarea susceptibilității magnetice confirmă prezența nanoparticulelor magnetice pe suprafața stentului.

În sensul obținerii celor mai bune rezultate de depunere de compozit magnetic pe stentul metalic acesta trebuie să fie dispersat într-un solvent a cărui proprietăți se ordonează conform următoarelor caracteristici: densitate > viscozitate > factor electrostatic > susceptibilitate

Diast.
flu
v. d. d. d.
stent
lu
mm

magnetică > polarizație molară > constanta dielectrică > moment de dipol > tensiune de suprafață. Ținând cont de aceste caracteristici se pot obține randamente de depunere de compozit magnetic de până la ~67%, precum și o susceptibilitate magnetică de $0.668 \text{ e}^{-4} \text{ M}$ pentru un stent cu o greutate inițială de 0.0051 mg, asigurând astfel capacitatea de a fi ghidat clinic de un câmp magnetic exterior pentru a facilita accesul și implantarea în corpul pacientului.

Lucretia
Diacu

Stela
Vedra

Alina
M



BIBLIOGRAFIE

- R.A. Vogel.; Drug-Eluting Stents: Safe But Not Sufficient. JACC: Cardiovascular Interventions; 2(6) (2009), 513-514.
- L. Räber, P.W. Serruys. Late Vascular Response Following Drug-Eluting Stent Implantation. JACC: Cardiovascular Interventions; 4(10) (2011), 1075-1078.
- S.G. Ellis; A Generation 2.5 Drug-Eluting Stent? JACC: Cardiovascular Interventions; 2(10) (2009), 986-988.
- L. Stanciu, Yu-Ho Won, M. Ganesana, S. Andreescu. Magnetic Particle-Based Hybrid Platforms for Bioanalytical Sensors. Sensors 2009, 9, (2009), 2976-2999.
- P. Tartaj, MP Morales, SV Verdaguer, T. Gonzalez-Carre, CJ Serna. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. J. Phys. D: Appl. Phys. 36, (2003), R182–R197.
- S Laurent, S Dutz, UO Häfeli, M Mahmoudi. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Advances in Colloid and Interface Science 166, (2011), 8–23.
- Brevet Romania 131027, (2017).
- US Pat. 6.673.104 (2004).
- US Pat. 4.790.809 (1988).
- WO 2017192710 (2017).
- US 8.066.715 B2 (2011).
- US Pat Application 20160193060 A1 (2016).

*Luca
Dignu
Stu*

*Chiriac
Kuta
tan*



5

REVENDICARE

Procedeu de depunere a unui compozit magnetic cu caracteristici antioxidante pe un stent metalic pe baza de aliaj cobalt-crom pentru aplicații biomedicale, caracterizat prin aceea ca se realizeaza prin imersarea stentului cu o greutate inițială de 0.0051 mg in 10 ml dispersie de nanoparticule de compozit magnetic de concentratie 25% in solvent organic, aflata intr-un tub cilindric de sticla cu H=100 mm, Ø = 10 mm, plasare in câmp magnetic alternativ de intensitate H = 200 Oe, obtinut din solenoid cu următoarele caracteristici: L = 700 μH, V = 125 kHz, I = 2,5 A, U = 1,3 KV, P = 3 Kvar, activarea campului magnetic pe o durata de 3 min cu pauza de 10 min si repetarea ciclului de depunere de minim 4 ori pana se obtine o greutate constanta a stentului cu compozit magnetic depus pe suprafata, uscare, cu obtinerea unui randament de depunere de maxim 66.67% si a unei susceptibilitati magnetice de maxim $0.668 \text{ e}^{-4} \text{ M}$ si stocare pana la potentiala aplicare.

Amos -
Diat.
Ist
V. Clivio e
Lut
Am

Dumitru -



4

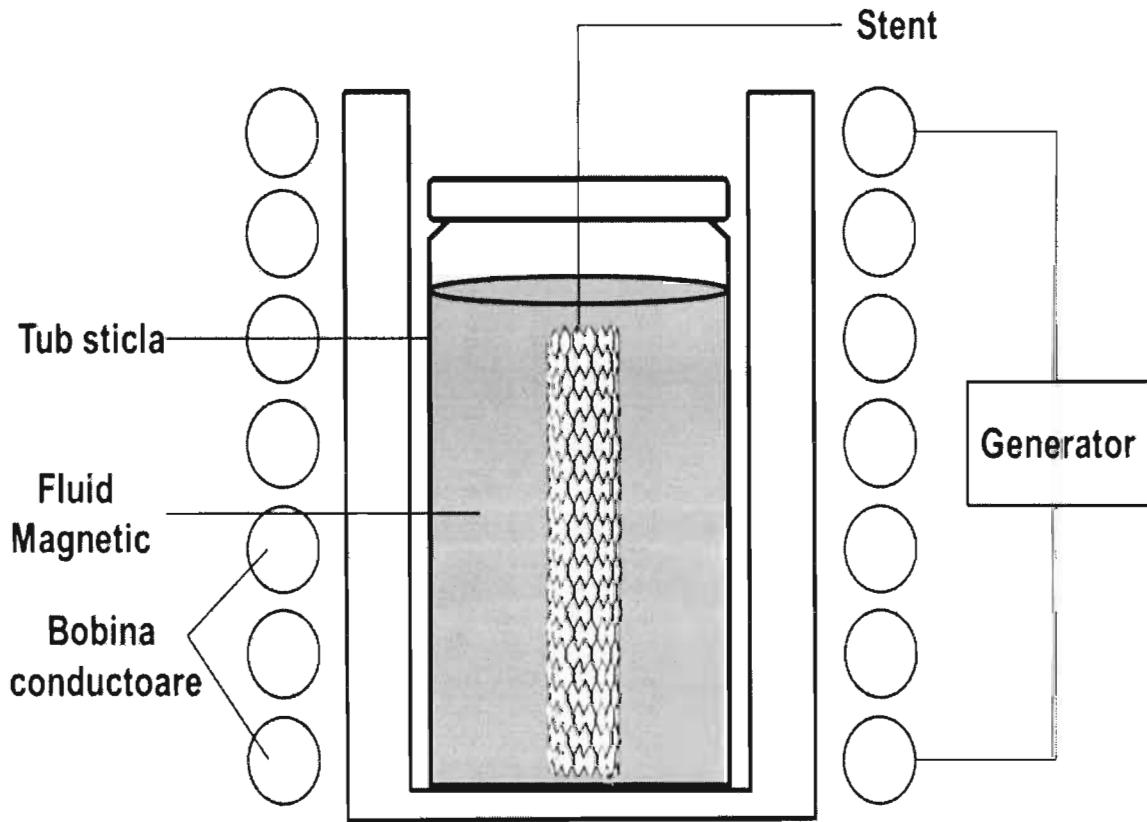


Figura 1.

Dr. D. A. ...
Dr. ...
Chiriac
...

...

ACADEMIA ROMANA
INSTITUTUL
DE CHIMIE
MACROMOLECULARA
"PETRU PONI"
IASI

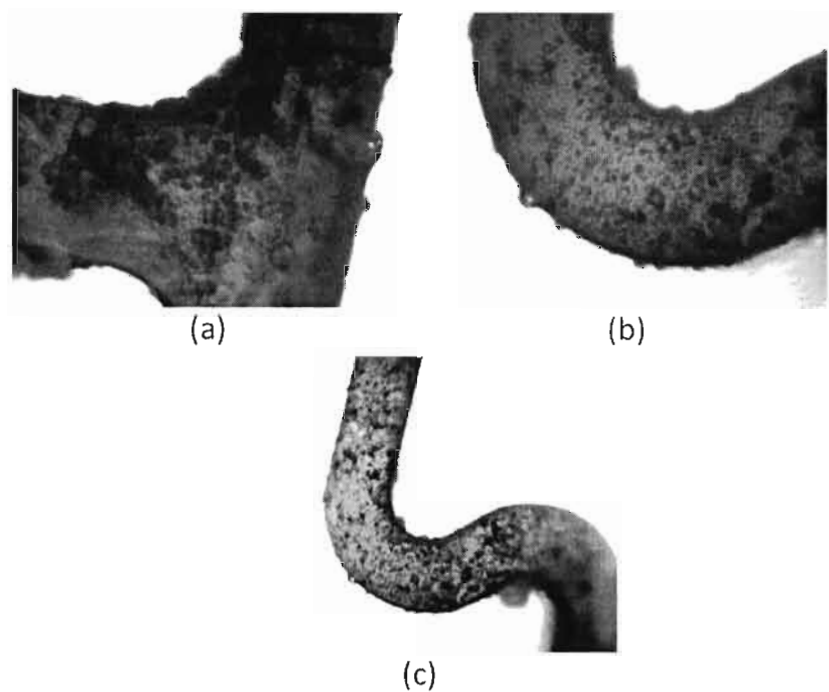


Figura 2.

Dr. Ion
Diad.
Stu

Dr. Ion

ACADEMIA ROMANA
INSTITUTUL
DE CHIMIE
MACROMOLECULARA
"PETRU PONI"
IASI

Voluntar
Stu
Stu