Universitatea Națională de Știință și Tehnologie POLITEHNICA București

Școala Doctorală de Inginerie Chimică și Biotehnologii

MATERIALE NANOSTRUCTURATE ANTIMICROBIENE PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE

- Rezumatul tezei de doctorat -

Author

Andreea Mihaela Grămadă (Pintilie)

PhD. Supervisor

Prof.Dr.Ing. **Alexandru Mihai GRUMEZESCU**

-2025-

Table of contents

1. Introducere 7

2. Electrofilarea (*Electrospinning*) 11

2.1. Principii și configurație 11

2.2. Materiale utilizate în electrofilare 16

2.3. Polietilen tereftalatul: structură, proprietăți și aplicații versatile 16

2.4. Aplicații medicale ale fibrelor electrofilate 22

2.4.1. Sisteme de eliberare a medicamentelor 22

2.4.2. Vindecarea plăgilor 25

2.4.3. Implanturi medicale 27

2.4.4. Ingineria tisulară 28

2.4.4.1. Ingineria țesutului cutanat 29

2.4.4.2. Ingineria țesutului osos 30

2.4.4.3. Ingineria țesutului nervos 32

2.4.5. Materiale avansate pe bază de PET pentru biocompatibilitate și controlul infecțiilor în uz medical 34

2.5. Progrese recente, limitări și provocări 35

3. Importanța temei propuse 37

4. Contribuții personale 39

(i) Nanofibre din PET reciclat încărcate cu oxid de zinc pentru aplicații în domeniul sănătății și dispozitivelor biomedicale 41

(ii) Evaluarea in vitro și in vivo a nanofibrelor rPET/Cu-Alg pentru terapia antiinfecțioasă 67

(iii) *Scaffold*-uri electrofilate din PET reciclat , acoperite cu chitosan, pentru aplicații biomedicale: eficacitate antimicrobiană pe termen scurt și evaluare in vivo 91

5. Concluzii generale 111

Lista lucrărilor publicate 115

Bibliografie 117

1. Introducere

Nanotehnologia este definită ca știința care se ocupă cu manipularea și controlul materiei la nivel nanometric, fiind un domeniu multidisciplinar ce implică cunoștințe din multiple arii de cercetare [1,2]. În domeniul medical, nanotehnologia contribuie la o veritabilă revoluție prin dezvoltarea nanomedicinei, îmbunătățind aspecte precum diagnosticul, terapiile personalizate și țintite, costurile tratamentelor, eficiența medicamentelor și calitatea vieții pacienților [3]. Cercetătorii se concentrează pe obținerea de materiale la scară nanometrică, cu proprietăți versatile și ajustabile, precum raportul mare suprafață-volum, care le face ideale pentru crearea de terapii medicale inovatoare [2,4,5].

Nanofibrele reprezintă un tip de nanomaterial care se remarcă prin diametrul lor redus, cu dimensiuni variabile în funcție de materialul utilizat și de procedura de fabricație, având lungimi cuprinse între câțiva nanometri și câțiva micrometri, suprafață specifică mare, porozitate și capacitatea de a fi funcționalizate. Aceste caracteristici le fac de interes pentru aplicații precum utilizări medicale, membrane de filtrare, senzori, îmbrăcăminte de protecție și dispozitive energetice [6-8].

Nanofibrele pot fi obținute prin combinarea mai multor materiale, ceea ce contribuie la îmbunătățirea rezistenței mecanice, biocompatibilității și reactivității acestora [8,9]. Acest tip de nanomaterial compozit poate fi sintetizat utilizând diverse metode, incluzând atât tehnici convenționale, cât și moderne. Una dintre metodele de fabricație remarcabile pentru nanofibre este electrofilarea (*electrospinning*), care oferă un control precis asupra diametrului fibrelor, porozității, chimiei de suprafață și integrității structurale [10]. Mai mult, studii recente se concentrează pe obținerea de nanofibre electrofilate prin reciclarea și reutilizarea deșeurilor polimerice (ex. polietilen tereftalat (PET), poliamidă, polistiren, policlorură de vinil), limitând astfel utilizarea lor pe scară largă, reducând poluarea,și asigurând totodată utilizarea lor sigură în diverse aplicații [11-13].

În acest sens, nanotehnologia poate fi considerată o alternativă ce oferă soluții tehnologice, în special în domeniul gestionării deșeurilor, demonstrând o eficiență semnificativă comparativ cu metodele convenționale de reciclare [14]. În prezent, poluarea mediului și schimbările climatice reprezintă o problemă globală majoră, ce afectează atât sănătatea umană (prin provocarea unor afecțiuni precum alergii, tulburări cardiovasculare, mortalitate infantilă), cât și dezvoltarea economică [15]. În tehnologiile de tratare a deșeurilor

lichide, nanomaterialele sporesc absorbția contaminanților persistenți mai eficient decât substanțele chimice convenționale, datorită reactivității și selectivității lor crescute pentru poluanți. Mai mult, utilizarea nanotehnologiei reduce numărul etapelor de tratare tradițională necesare, diminuând astfel energia, costurile și timpul de procesare [16]. În plus, deșeurile plastice pot cauza probleme severe de mediu și sănătate publică datorită capacității lor de a se degrada în particule de dimensiuni micro- și nanometrice, care se dispersează ușor în aer, apă și sol [17].

O altă problemă globală majoră este prevalența infecțiilor bacteriene, care constituie una dintre principalele cauze de deces. În acest caz, reducerea mortalității cauzate de infecțiile bacteriene multirezistente este o prioritate de sănătate publică la nivel mondial. Infecțiile bacteriene nu sunt întâlnite doar în țările în curs de dezvoltare, având de asemenea și rate de morbiditate și mortalitate semnificativ crescute. O alternativă pentru tratarea și eradicarea infecțiilor este utilizarea antibioticelor fără a afecta gazda. Totuși, unele bacterii au dezvoltat rezistență la anumite antibiotice, provocând frecvent infecții severe atât în comunitate, cât și în mediul spitalicesc. Agenții patogeni pot cauza diferite tipuri de infecții, incluzând infecții urinare, post-operatorii (plăgi), infecții respiratorii, infecții sanguine (sepsis) și pneumonii. Astfel, dezvoltarea unor noi strategii de control al infecțiilor devine extrem de urgentă [18-20].

În acest context, nanotehnologia poate fi utilizată atât pentru reciclarea materialelor plastice, cât și pentru dezvoltarea unor noi strategii antiinfecțioase. De exemplu, PET este un polimer nebiodegradabil ce reprezintă o amenințare globală semnificativă asupra mediului. Nanotehnologia propune noi strategii pentru reciclarea PET, obținând nanofibre electrofilate utilizabile în diverse domenii, inclusiv în aplicații antimicrobiene [14,21,22]. Astfel, electrofilarea poate fi implicată în fabricarea fibrelor de PET datorită modului său simplu și rentabil de obținere [23,24]. Mai mult, aplicabilitatea acestora în domeniul medical a fost deja studiată. Având în vedere procesul de electrofilare, alegerea materialului este esențială pentru ca proprietăți precum morfologia, rezistența mecanică a fibrelor, rata de degradare și biocompatibilitatea să fie optime pentru utilizarea medicală. În ultimii ani, aceste fibre au fost intens investigate în multiple aplicații medicale, incluzând ingineria tisulară și medicina regenerativă, cicatrizarea plăgilor, sisteme de eliberare a medicamentelor, diagnostic, biosenzori, implanturi medicale și alte domenii conexe [25-28].

Astfel, prezenta teză își propune să evidențieze utilizarea tehnicii de electrofilare în producerea fibrelor pe bază de PET, subliniind impactul și implicarea nanotehnologiei în transformarea unuia dintre cei mai răspândiți poluanți plastici (i.e., PET) într-un material reciclat cu potențial de utilizare în aplicații biomedicale, în special în obținerea fibrelor cu

proprietăți antimicrobiene. În același timp, această lucrare își propune să deschidă noi oportunități de cercetare care să conducă la evoluția acestui domeniu, cu posibilitatea extinderii și utilizării la scară largă.

2. Electrofilarea (*Electrospinning*)

Electrofilarea reprezintă o tehnică versatilă și viabilă utilizată pentru fabricarea fibrelor continue, subțiri și ultrasubțiri, cu proprietăți superioare (ex. suprafață specifică ridicată, porozitate mare, distribuție variabilă a dimensiunii porilor (10–100 nm), densitate redusă și o suprafață ce permite funcționalizarea) [29-32]. Această tehnică permite controlul precis asupra morfologiei și structurii fibrelor prin ajustarea parametrilor de proces, precum vâscozitatea soluției, tensiunea aplicată și configurația colectorului [33].

Principiul de funcționare presupune aplicarea unei tensiuni înalte asupra unei soluții lichide sau a unui topit, între doi conductori, permițând sarcinilor electrostatice aplicate să întindă picătura lichidă în fibre. O schemă a echipamentului utilizat este prezentată în Figura 1.

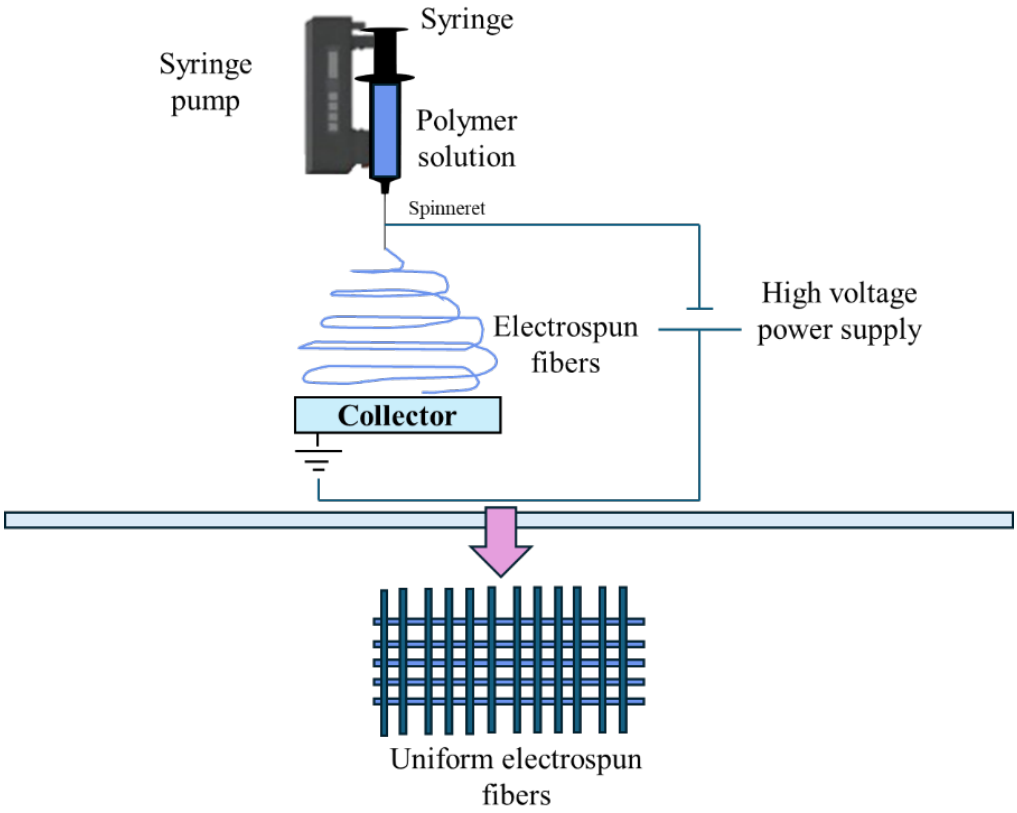


Figura 1. Procesul de electrofilare. Imagine create pe baza informațiilor din [34-36].

Mai mult, procesul de electrofilare este clasificat, în funcție de configurația duzei (spinneret), în două categorii: cu ac (Figura 2) și fără ac (Figura 3).

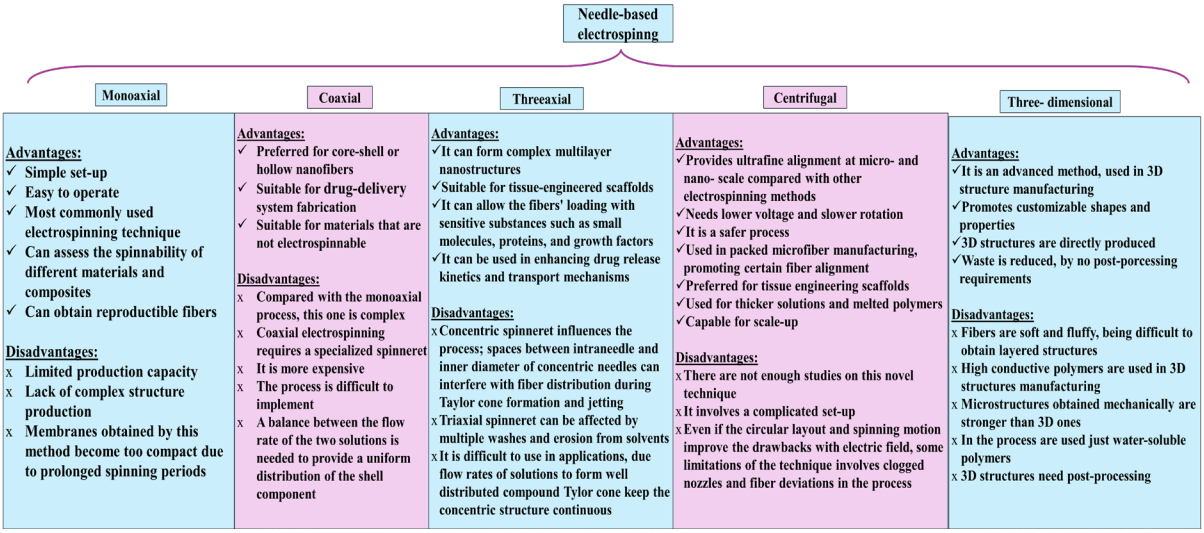


Figura 2. Metode de electrofilare cu ac. Schemă creată pe baza informațiilor din[37].

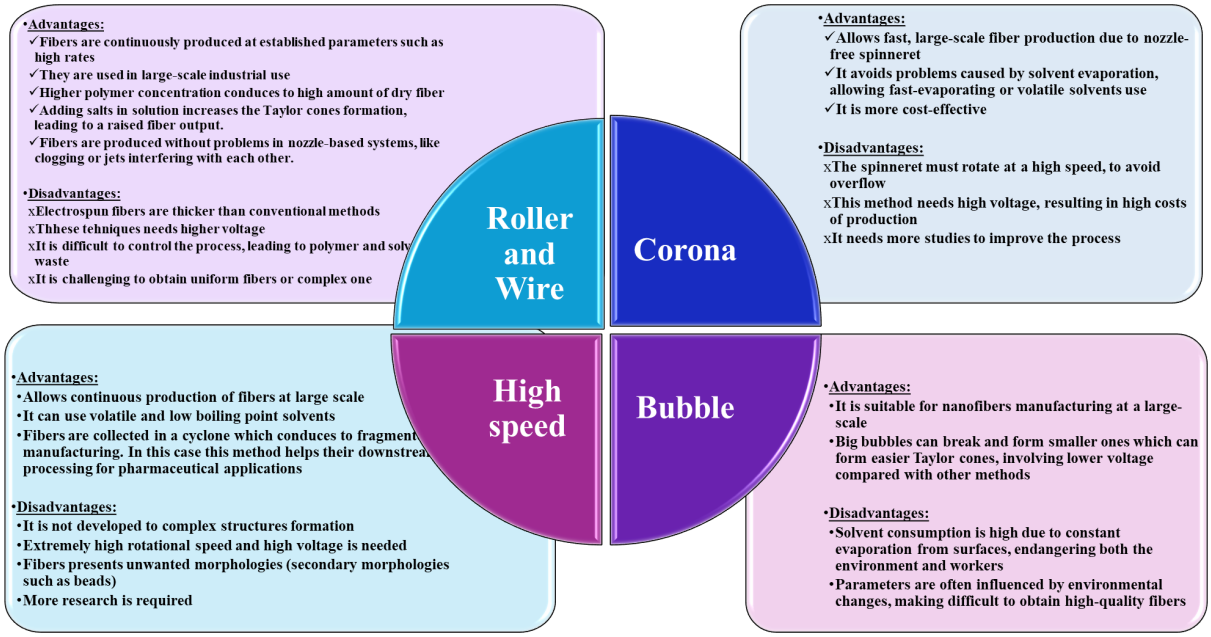


Figura 3. Metode de electrofilare fără ac. Schemă creată pe baza informațiilor din [37].

Fibrele electrofilate obținute sunt caracterizate de dimensiuni nanometrice până la submicrometrice, care conferă un raport suprafață-volum excepțional. Acest raport, combinat cu porozitatea ridicată, sporește adecvarea lor pentru numeroase aplicații, inclusiv filtrare, eliberare de medicamente și inginerie tisulară [38]. În plus, în domeniul medical, nanofibrele electrofilate pot fi utilizate pentru a obține structuri ce imită matricea extracelulară (ECM), fiind

astfel introduse în aplicații unde sunt necesare adeziunea, proliferarea și diferențierea celulară [39].

Prin selectarea materialelor adecvate, fibrele electrofilate pot fi modificate astfel încât să asigure biocompatibilitate și biodegradabilitate [40,41]. Mai multe tipuri de polimeri au fost utilizate cu succes în procesul de electrofilare. Atât polimeri naturali (ex. chitosan, acid hialuronic, gelatină, alginat), cât și polimeri sintetici (ex. acid polilactic, acid poliglicolic, poliuretan, alcool polivinilic), precum și materiale compozite, sunt potrivite pentru electrofilare. Polimerii naturali pot fi utilizați datorită biodegradabilității lor sporite și faptului că derivă din resurse regenerabile, îmbunătățind astfel proprietățile polimerilor naturali pentru utilizarea sigură în diverse aplicații [30,32,42,43].

Un polimer sintetic deosebit de util este polietilen tereftalatul (PET). Acest homopolimer liniar prezintă două forme structurale, amorfă (transparentă) și semicristalină (opacă și alb-lăptoasă), și este produs pe scară largă datorită proprietăților sale, precum rezistență mare la tracțiune, rezistență la abraziune, rezistență chimică și stabilitate [14,44-47]. Datorită acestor caracteristici remarcabile, PET este utilizat frecvent în ambalaje, în industria textilă și auto, precum și în domeniile electronic, al construcțiilor și medical [14,47-49].

Deși PET prezintă numeroase beneficii, acesta contribuie semnificativ la poluare, având o prezență considerabilă în deșeurile municipale solide, estimată la 12% din volum la nivel global [50]. Degradarea PET este esențială și poate fi realizată prin mai multe metode, incluzând procese termice, mecanice, chimice, hidrolitice, radiații și procese biochimice, care produc scindări ale lanțului polimeric [49,51,52]. În prezent, reciclarea PET se axează pe abordări de tip ”*high-value recycling*”, precum electrofilarea PET-ului reciclat (rPET), care poate fi utilizată pentru obținerea de nanofibre destinate unor aplicații variate, inclusiv aplicații medicale [53,54].

Fibrele electrofilate pot fi utilizate într-o gamă largă de aplicații medicale. Una dintre cele mai atractive este utilizarea lor ca sisteme de eliberare a medicamentelor (*drug delivery systems* – DDS). Un DDS reprezintă o formulare sau un dispozitiv care asigură o metodă sigură și eficientă de administrare a compușilor farmaceutici în organism, prin diverse formulări, pentru a obține rezultate terapeutice optime. Mai mult, DDS sunt dezvoltate pentru a spori biodisponibilitatea și profilul farmacocinetic al substanțelor active, îmbunătățindu-le eliberarea și stabilitatea, precum și pentru a ținti țesuturi specifice ale corpului [55-57].

În funcție de cerințele tratamentului, DDS pot fi administrate prin diferite rute, prezentate în Figura 4. Chiar dacă formulările corespunzătoare acestor rute de administrare sunt

larg utilizate, formele de dozare convenționale prezintă limitări, precum necesitatea administrării frecvente, efecte secundare sistemice și biodisponibilitate scăzută [55].

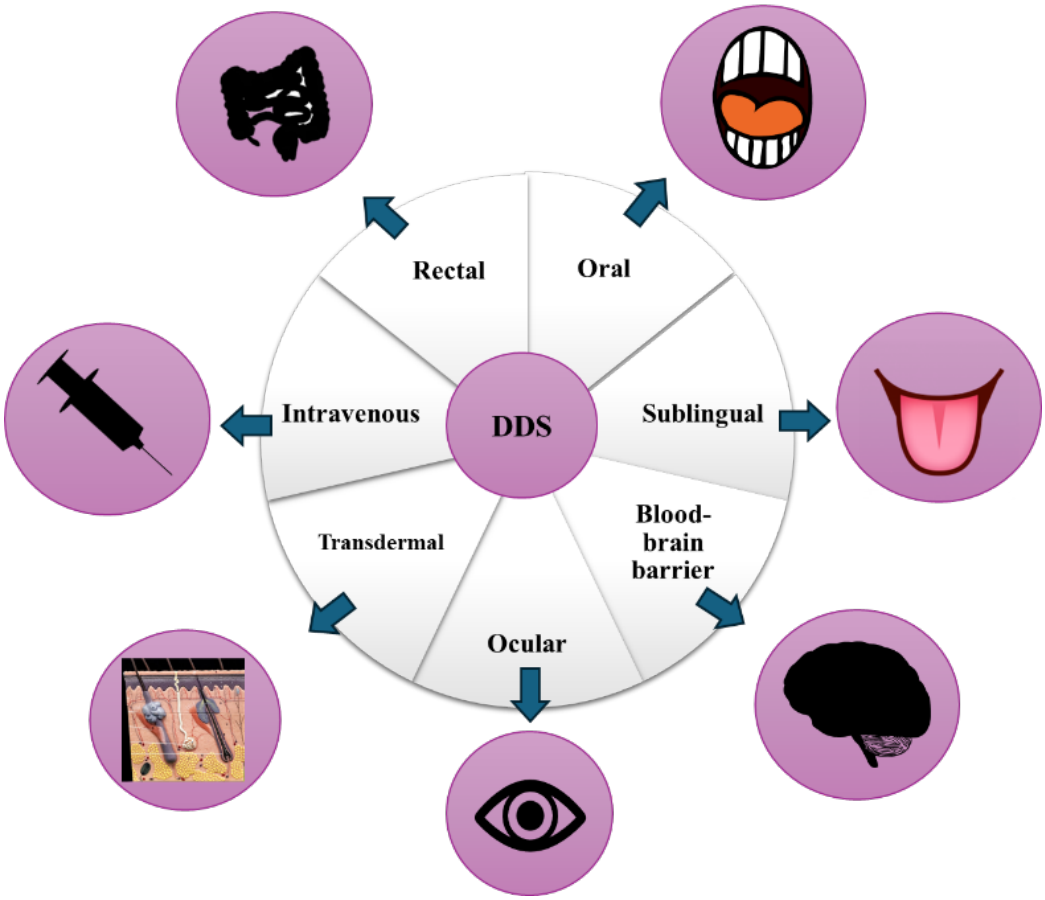


Figura 4. Rutele de administrare a medicamentelor. Imagine creată pe baza informațiilor din [58-60].

Astfel, este necesar un sistem avansat de eliberare care să depășească aceste limitări. În acest context, fibrele electrofilate oferă mai multe avantaje, incluzând toxicitate redusă comparativ cu formele convenționale, capacitate mare de încărcare a medicamentului datorită densității fibrelor și abilitatea de a forma structuri complexe, adecvate pentru diverse aplicații în sistemele de eliberare a medicamentelor. În plus, aceste fibre facilitează administrarea simultană a mai multor terapii, permițând atât eliberare imediată, cât și eliberare prelungită [61,62].

Pielea, acționând ca barieră, este susceptibilă la deteriorare [63]. Procesul de vindecare a plăgilor (Figura 5) este unul complex, împărțit în patru faze (hemostază, inflamație, proliferare și remodelare), în care sunt implicate celulele imunitare, endoteliale și fibroblaste [64-67].

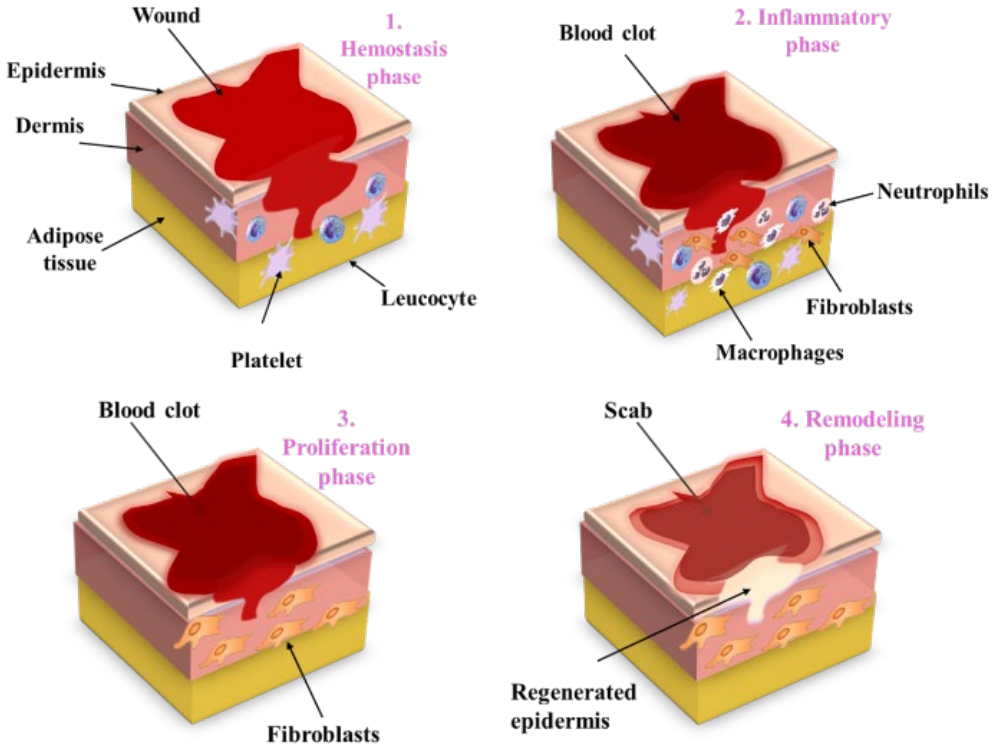


Figura 5. Procesul de cicatrizare a plăgilor. Imagine creată pe baza informațiilor din [64-67].

Pentru a sprijini acest proces natural și a accelera vindecarea, pot fi utilizate diferite tipuri de pansamente. Fibrele electrofilate pot fi integrate pentru a crea strategii avansate de vindecare a plăgilor. Acestea au demonstrat proprietăți favorabile vindecării, datorită similitudinii cu ECM, ceea ce promovează creșterea și proliferarea celulară, reducând inflamația și ameliorând durerea prin eliberarea controlată de medicamente [68-70]. De asemenea, porozitatea materialelor electrofilate permite absorbția eficientă a exsudatului de pe suprafața plăgii, formând un mediu ideal pentru regenerarea tisulară. În același timp, suprafața mare a fibrelor permite încărcarea cu substanțe active și factori de creștere pentru a facilita procesul. Fibrele electrofilate au fost încărcate cu diverși agenți terapeutici, precum (curcumină, ciprofloxacină, tetraciclină, diclofenac sau gentamicină), nanoparticule cu efect antimicrobian sporit (dioxid de titan – TiO_2, nanoparticule de argint – AgNPs, oxid de zinc – ZnO, oxid de ceriu – CeO_2), substanțe naturale (uleiuri esențiale), dar și factori de creștere [68,71].

În ceea ce privește implanturile medicale, alegerea materialului este de o importanță majoră pentru a asigura rezultate optime. În acest sens, fibrele electrofilate prezintă o serie de avantaje. Aceste fibre sunt concepute astfel încât să reproducă cât mai fidel ECM a țesuturilor unde va fi realizată implantarea, prin reglarea porozității și a dimensiunii porilor, datorită raportului mare suprafață-specifică/volum, ceea ce favorizează adeziunea, proliferarea și

diferențierea celulară [72]. Tehnica de electrofilare poate fi utilizată pentru obținerea de structuri tridimensionale (*scaffolds*) care imită îndeaproape țesutul natural, aspect esențial pentru succesul implantării [73]. De asemenea, prin alegerea materialelor, se determină proprietăți optime specifice țesutului în care se realizează implantarea. Fibrele electrofilate sunt ușor de funcționalizat; ele pot fi încărcate cu agenți antimicrobieni, factori de creștere și medicamente, îmbunătățind astfel efectele de vindecare asociate implanturilor [40,74]. Acest aspect vizează și terapia, promovând atât regenerarea tisulară, cât și prevenirea infecțiilor la locul implantului [75,76].

În ceea ce privește biocompatibilitatea, alegerea materialului este crucială. Fibrele electrofilate pot sprijini o gamă variată de activități celulare, incluzând adeziunea, proliferarea și diferențierea celulară [77]. Modificarea suprafeței fibrelor poate spori aceste activități și poate îmbunătăți interacțiunea dintre *scaffold* și țesut [78]. Rata de degradare a fibrelor constituie un factor cheie pentru utilizarea lor cu succes în aplicații țintite. O degradare prea rapidă poate conduce la regenerare tisulară insuficientă, în timp ce o degradare prea lentă poate declanșa un răspuns inflamator. Pentru a evita acest efect, fibrele electrofilate sunt, de regulă, funcționalizate cu agenți antiinflamatori, cu scopul de a minimiza răspunsurile imune [38,78]. Astfel se previne respingerea implanturilor de către organism [75,76].

Fibrele electrofilate sunt considerate o inovație de referință în domeniul implanturilor medicale datorită proprietăților lor excepționale [40]. În ceea ce privește utilizarea lor, acestea pot fi aplicate în mai multe arii medicale. Spre exemplu, fibrele pot fi utilizate în grefe vasculare și stenturi, deoarece imită structura vaselor sanguine, ajutând la prevenirea trombozei și favorizând proliferarea celulară [74]. Utilizarea polimerilor biodegradabili este necesară și poate reduce intervențiile tisulare suplimentare [78]. În ingineria țesutului osos, fibrele au fost utilizate pentru crearea de *scaffold*-uri care încorporează factori de creștere, accelerând osteogeneza și favorizând regenerarea osoasă. În cazul vindecării cutanate, fibrele au fost încărcate cu agenți antimicrobieni, ceea ce a condus la accelerarea procesului de cicatrizare [72,74-76].

Ingineria tisulară (TE) reprezintă un domeniu multidisciplinar ce integrează biologia, medicina, chimia, farmacia și ingineria pentru a inova și a dezvolta țesuturi funcționale. Aceasta este realizată prin utilizarea unor suporturi (*scaffolds*), biomateriale, ingrediente biologic active și celule, în vederea restaurării funcției țesuturilor deteriorate [79,80]. TE poate fi clasificată în două mari categorii: *ex vivo* și *in situ*. TE *ex vivo* utilizează celule stem izolate de la pacienți, care sunt ulterior plasate într-un scaffold, creând un mediu favorabil proliferării și diferențierii acestora în țesutul dorit, în timp ce TE *in situ* presupune implantarea directă a unor scaffolds realizate din materiale biocompatibile în defectul tisular, fără utilizarea celulelor. Ambele

metode prezintă atât avantaje, cât și dezavantaje. TE *ex vivo* implică costuri ridicate, proliferare celulară inadecvată și, cel mai important, riscul de respingere a implantului de către organismul pacientului. În schimb, TE *in situ* evită respingerea implantului, însă are ca limitare proprietățile mecanice slabe ale țesutului nou format, deoarece diferențierea celulară nu poate fi controlată în mod optim [79,81].

Nanofibrele electrofilate au devenit larg utilizate în ingineria tisulară ca scaffolds, datorită proprietăților lor mecanice și porozității, creând un mediu favorabil pentru adeziunea, creșterea și proliferarea celulară, similar cu ECM [82,83]. Studii recente au raportat utilitatea diverselor formulări de fibre electrofilate pentru dezvoltarea scaffolds destinate aplicațiilor în țesutul cutanat [84,85], osos [86,87] și nervos [88,89].

În ceea ce privește cazul specific al materialelor electrofilate pe bază de PET și rPET, acestea sunt utilizate în diverse domenii, inclusiv aplicații medicale [90]. Astfel, numeroase studii s-au concentrat asupra potențialului PET în componente biomedicale (ex. catetere, grefe vasculare și valve cardiace) [91]. Dat fiind faptul că infecțiile bacteriene reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică, utilizarea PET și rPET pentru fabricarea membranelor cu potențial antimicrobian a atras recent atenția [92].

În ciuda versatilității, costului redus și a aplicațiilor extinse în domeniile biomedicale [93], această tehnică se confruntă încă cu limitări legate de toxicitatea solvenților, calitatea fibrelor, scalabilitate și modelare teoretică, care împiedică transpunerea sa la scară industrială [30,93-95]. Una dintre provocările semnificative ale procesului de electrofilare este lipsa controlului asupra depunerii fibrelor, ceea ce face dificilă obținerea unor structuri precise. În plus, metoda clasică limitează obținerea materialelor nanocompozite complexe, deoarece nu permite încorporarea simultană a mai multor materiale într-un singur sistem fibros [95]. Utilizarea pe scară largă a solvenților organici toxici în proces reprezintă un alt dezavantaj major al electrofilării. Astfel, compușii biologic activi sunt predispuși să nu fie încorporați în fibrele electrofilate atunci când se folosesc acești solvenți. Acest aspect, împreună cu posibilele reziduuri de solvenți și riscurile de siguranță pentru mediu, poate limita aplicabilitatea fibrelor în domeniul medical [30,35,95].

Pentru a depăși aceste limitări, au fost dezvoltate metode alternative de electrofilare. Electrofilarea coaxială, multiaxială și „*side-by-side*” permit sinteza fibrelor de tip miez–înveliș, Janus și poroase, îmbunătățindu-le astfel structura și funcționalitatea și facilitând livrarea de medicamente, protecția celulară și proprietățile electrice similare țesuturilor [35,95,96]. În afară de aceste alternative, nanofibrele tridimensionale (3D) reprezintă o metodă de nouă generație

pentru obținerea scaffolds-urilor potrivite pentru incorporarea celulelor, difuzia medicamentelor și a nutrienților și pentru promovarea formării de țesut nou datorită porozității ridicate, care ghidează comportamentul celular [94,95,97]. Cu toate acestea, este încă necesară efectuarea de cercetări suplimentare pentru optimizarea și dezvoltarea acestei tehnici promițătoare, în vederea îmbunătățirii calității fibrelor și a producției la scară industrială.

3. Importanța temei propuse

Nanotehnologia este un domeniu interdisciplinar care stă la baza inovațiilor și dezvoltărilor din diverse arii, incluzând medicina și mediul. În acest sens, dezvoltarea unor oportunități terapeutice avansate, obținerea de dispozitive medicale cu proprietăți îmbunătățite și reducerea riscului de infecții pot conduce la creșterea calității serviciilor medicale și, implicit, la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Utilizarea unei tehnici precum electrofilarea face posibilă obținerea de fibre cu dimensiuni nanometrice, permițând folosirea unei game variate de polimeri în timpul procesului. Nanofibrele obținute au potențialul de a fi utilizate într-o gamă largă de aplicații, incluzând aplicații medicale, și de a promova reciclarea unor materiale precum PET. În plus, aceasta este o metodă rentabilă pentru dezvoltarea completă, care prezintă avantajul controlului proprietăților materialului în timpul producerii fibrelor, cum ar fi structura, morfologia și dimensiunea acestora, prin variația parametrilor în timpul procesului. Cu toate acestea, tehnica necesită îmbunătățiri pentru a depăși unele dintre dezavantajele sale actuale, incluzând utilizarea solvenților potențial toxici, tensiunea electrică ridicată, obținerea fibrelor uniform distribuite și extinderea tehnicii la scară industrială, simplificând totodată pe cât posibil noile metode de electrofilare.

Secțiunile acestei lucrări evidențiază potențialul fibrelor electrofilate pentru utilizarea într-o gamă variată de aplicații biomedicale, conducând la noi strategii terapeutice care vor revoluționa domeniul medical și, în cele din urmă, vor îmbunătăți eficiența terapiilor și a serviciilor de sănătate, cu un impact direct asupra calității vieții pacienților.

În plus, obținerea de materiale reciclate cu aplicații potențiale în acest domeniu poate contribui, de asemenea, la abordarea unei alte probleme globale, și anume acumularea semnificativă de deșeuri. Un material non-biodegradabil responsabil pentru poluarea globală este polietilen tereftalatul, un poliester termoplastic utilizat pe scară largă în ambalaje. Reciclarea PET este urgent necesară pentru a atenua criza globală a deșeurilor din plastic și

pentru a conserva resursele naturale. Aplicațiile sale pot fi întâlnite și în domeniul medical. Astfel, tehnica electrofilării este utilizată pentru a produce fibre electrofilate pe bază de PET și rPET care promovează sustenabilitatea și reciclarea poluanților actuali la nivel global.

4. Contribuții personale

Utilizarea electrofilării în fabricarea nanofibrelor pe bază de PET și rPET este un proces emergent care stă la baza posibilității de procesare și reutilizare a acestor două materiale, ceea ce poate conduce la noi oportunități ce promovează simultan dezvoltarea de materiale inovatoare și reciclarea.

Valorificând nanotehnologia ca arie interdisciplinară, care integrează domeniile chimic, fizic și biologic, prezenta teză își propune să evidențieze importanța reciclării PET și potențialele sale aplicații medicale, prin optimizarea parametrilor de proces pentru obținerea unor nanofibre uniforme. Nanofibrele obținute pe bază de PET și rPET au fost funcționalizate cu agenți antimicrobieni, rezultând materiale inovatoare care pot îmbunătăți mediul de asistență medicală și dispozitivele biomedicale, subliniind eficacitatea antimicrobiană și biocompatibilitatea, adresând totodată problema deșeurilor plastice.

(i) Nanofibre din PET reciclat încărcate cu oxid de zinc pentru aplicații în domeniul sănătății și dispozitivelor biomedicale

Primul studiu abordat în cadrul tezei doctorale a vizat dezvoltarea de membrane electrofilate realizate din nanofibre de polietilen tereftalat reciclat, încărcate cu nanoparticule de oxid de zinc, evaluând proprietățile lor antimicrobiene și potențialul de utilizare în aplicații biomedicale. În acest sens, tehnologia electrofilării a fost utilizată pentru a transforma rPET în membrane nanostructurate cu următoarele caracteristici: rețele fibroase interconectate, suprapuse și orientate aleatoriu, folosind parametri bine stabiliți (ex. diametrul acului, distanța ac–țintă, tensiunea aplicată, temperatura și umiditatea), variind doar rata de depunere. Astfel, fibrele obținute au fost utilizate ca substraturi de depunere pentru nanoparticulele de ZnO, printr-un proces de dublă imersare în soluții.

Tehnici precum FT-IR, SEM, TEM, XRD și analiza termogravimetrică au fost utilizate pentru a stabili proprietățile fizico-chimice ale fibrelor electrofilate. Efectul antimicrobian a

fost evaluat *in vitro* (efectul membranelor asupra creșterii microorganismelor planktonice, evaluarea aderenței și a formării biofilmului, precum și testarea efectului antifungic – mucegai), *in vivo* pe modele animale și prin teste histologice.

Caracterizarea SEM a demonstrat obținerea unor fibre dezordonate (diametru 40–100 nm) care formează membrane nanostructurate la diverse rate de depunere, însoțite de nanostructuri granulare distribuite neuniform (10–20 nm). Mai mult, caracterizarea TEM a confirmat structura fibroasă a membranei și granulele de pe suprafața fibrelor. De asemenea, membranele PET@ZnO au fost caracterizate prin FT-IR, evidențiind benzi de absorbție caracteristice PET la 1713 cm^{-1} (întinderea C=O), 1240 cm^{-1} (întinderea asimetrică C–O) și 1093 cm^{-1} (întinderea simetrică C–O), precum și legătura Zn–O la 436 cm^{-1} și 722 cm^{-1}. Banda de absorbție pentru Zn–O este mai intensă pentru rata de depunere de 10 mL/h a fibrelor electrofilate, ceea ce sugerează o încorporare crescută a nanoparticulelor de ZnO în matricea PET. Aceste rezultate sugerează, de asemenea, că procesul de electrofilare nu afectează structura chimică intrinsecă a polimerului. În plus, difractogramele XRD pentru membranele PET@ZnO confirmă prezența atât a fazei PET, cât și a fazei ZnO. Analiza termică indică faptul că probele pierd inițial ~6% din masă până la 340 °C, posibil din cauza evaporării solventului și a unor modificări minore ale polimerului. La temperaturi între 249–250 °C are loc topirea polimerului, în timp ce între 340–500 °C are loc pierderea majorității masei probei din cauza oxidării fragmentelor rezultate și degradării scheletului polimeric. La temperaturi între 460 și 470 °C se pot observa mai multe vârfuri exoterme, moment în care reziduurile de carbon sunt complet arse. La 500 °C are loc o pierdere minoră de masă datorată modificărilor de suprafață ale ZnO.

Testele *in vitro* au indicat că membranele PET@ZnO au un efect inhibitor puternic asupra bacteriilor Gram-pozitive (*S. aureus*) și Gram-negative (*Ps. aeruginosa*), a fungilor levurici (*C. albicans*) și a mucegaiului (*A. niger*), evidențiind totodată proprietățile antibiofilm ale ZnO. Mai mult, nu a fost observat niciun efect citotoxic asupra celulelor stem din lichidul amniotic (AFSCs). Testele *in vivo* efectuate pe șoareci au arătat că, după implantarea membranelor PET@ZnO, nu au apărut efecte adverse, precum inflamații, abcese sau toxicitate.

(ii) Evaluarea in vitro și in vivo a nanofibrelor rPET/Cu-Alg pentru terapia antiinfecțioasă

Al doilea studiu a implicat dezvoltarea de nanofibre pe bază de rPET îmbunătățite cu cupru–alginat pentru aplicații în pansamente de plagă, punând accent pe eficacitatea

antimicrobiană și biocompatibilitate. Tehnologia electrofilării a fost utilizată pentru a obține nanofibre rPET, urmată de post-funcționalizare cu alginat și clorură de cupru.

Tehnici precum FT-IR, SEM și XRD au fost utilizate pentru a caracteriza proprietățile fizico-chimice ale fibrelor electrofilate PET@Alg/Cu. Au fost efectuate teste *in vitro* (proliferarea celulară – metoda MTT, evaluarea stresului oxidativ celular), *in vivo* (teste pe modele animale, biochimie, imunochimie, imunofluorescență și analize histologice). Micrografiile SEM au furnizat informații despre caracteristicile structurale ale PET@Alg/Cu și au confirmat că fibrele (diametru 50–200 nm) sunt orientate aleatoriu, cu curbură semnificativă de-a lungul axelor. Acest lucru poate fi explicat prin depunerea asincronă a segmentelor de fibre din cauza instabilităților inerente (ex. oscilații asimetrice). În plus, SEM a evidențiat morfologia fibroasă a PET cu un strat suplimentar de alginat pe suprafața fibrelor, iar grosimea observată a indicat integrarea cu succes a stratului de alginat în membrana fibroasă. Analiza FT-IR a PET@Alg/Cu a furnizat spectre care evidențiază benzile de absorbție specifice stratului de alginat ce acoperă fibrele. Mai mult, acoperirea uniformă cu alginat a fibrelor PET este asociată cu deplasările observate la 1409–1579 cm^{-1}, sugerând posibile interacțiuni ionice și legături de hidrogen între alginat și cupru. XRD a arătat natura semicristalină specifică substratului PET, cu vârfuri de difracție caracteristice.

Testele *in vitro* au indicat că membranele PET@Alg/Cu au prezentat un efect antimicrobian ridicat asupra bacteriilor Gram-pozitive (*S. aureus*) și Gram-negative (*Ps. aeruginosa*), fungilor levurici (*C. albicans*) și mucegaiului (*A. niger*), prevenind formarea biofilmului și proliferarea microbiană. Testul MTT a indicat că PET@Alg/Cu nu are efect citotoxic, susținând viabilitatea celulară după expunere, în timp ce testul GSH a confirmat un stres oxidativ minim.

(iii) *Scaffold*-uri electrofilate din PET reciclat , acoperite cu chitosan, pentru aplicații biomedicale: eficacitate antimicrobiană pe termen scurt și evaluare in vivo

Al treilea studiu inclus în teza de doctorat s-a concentrat pe obținerea de *scaffold*-uri electrofilate din PET reciclat acoperite cu chitosan (rPET@CS) și a investigat activitatea lor antimicrobiană și biocompatibilitatea *in vivo*. *Scaffold*-urile din rPET au fost fabricate mai întâi prin electrofilare la diferite debite (10, 7,5, 5 și 2,5 mL/h) și ulterior acoperite cu chitosan.

Tehnici precum FT-IR și SEM au fost utilizate pentru a stabili proprietățile fizico-chimice ale fibrelor electrofilate rPET@CS, în timp ce testele de activitate antimicrobiană și experimentele *in vivo* (biochimie, histologie, imunochimie și imunofluorescență) au oferit informații despre biocompatibilitatea și efectul antimicrobian al rPET@CS. SEM a arătat că morfologia fibrelor a variat în funcție de parametrii de electrofilare, în timp ce FT-IR a confirmat prezența atât a rPET, cât și a CS.

Testele antimicrobiene au demonstrat că rPET@CS prezintă un efect inhibitor semnificativ împotriva formării biofilmului de *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* și *C. albicans*. Implantarea subcutanată a *scaffold*-urilor rPET@CS a indus un răspuns inflamator tranzitoriu, cu recrutarea macrofagelor și depunerea de colagen care susțin integrarea tisulară.

5. General Conclusions

Având în vedere necesitatea dezvoltării unor materiale noi, inovatoare, în domeniul medical, pentru a promova reducerea infecțiilor și, astfel, pentru a minimiza decesele cauzate de bacterii multirezistente, utilizarea PET și rPET poate reprezenta o soluție inovatoare și eficientă pentru promovarea reciclării și reducerea deșeurilor plastice la nivel mondial. PET și rPET sunt materiale extrem de disponibile, iar împreună cu tehnici avansate de procesare, precum electrofilarea, pot conduce la producerea de fibre electrofilate care ar putea revoluționa domeniul medical.

În acest sens, prezenta teză de doctorat își propune să demonstreze potențialul materialelor pe bază de PET prin dezvoltarea și îmbunătățirea fibrelor electrofilate care să îndeplinească condițiile optime pentru utilizarea lor în aplicații biomedicale. Pe baza studiilor efectuate, se poate concluziona că sunt necesare cercetări suplimentare pentru a valida și explora aplicarea rPET în mediul biomedical și utilizarea electrofilării în formarea nanofibrelor. În această privință, explorările ar trebui să se concentreze pe efectele adverse dependente de concentrație pe care materialele prezentate le pot avea. Rezultatele sugerează potențialul introducerii rPET în aplicații biomedicale în combinație cu alți agenți antimicrobieni și antibiofilm.

În plus, optimizarea protocolului de electrofilare joacă un rol crucial în dezvoltarea acestor materiale sub formă de pansamente (ex. rata de depunere). De asemenea, evaluarea pe termen lung, împreună cu explorarea unor noi îmbunătățiri bioactive sinergice, ar putea conduce la terapii promițătoare. Materialele studiate evidențiază versatilitatea și potențialul rPET, alături

de electrofilare, pentru a răspunde unor nevoi critice în prevenirea infecțiilor și dezvoltarea pansamentelor pentru plăgi.

Lista lucrărilor publicate

1. **Grămadă, A.M.**; Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Holban, A.M.; Ciceu, A.; Balta, C.; Herman, H.; Hermenean, A.; Ardelean, S.; Stoica, A.-E.; et al. Electrospun Chitosan-Coated Recycled PET Scaffolds for Biomedical Applications: Short-Term Antimicrobial Efficacy and In Vivo Evaluation. *Polymers* **2025**, *17*, 1077. https://doi.org/10.3390/polym17081077

2. **Grămadă, A.M.**; Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Holban, A.M.; Ciceu, A.; Balta, C.; Herman, H.; Hermenean, A.; Stoica, A.-E.; Ardelean, S.; et al. In Vitro and In Vivo Evaluation of rPET/Cu-Alg Nanofibers for Anti-Infective Therapy. *Polymers* **2025**, *17*, 68. https://doi.org/10.3390/polym17010068

3. **Grămadă, A.M.**; Stoica, A.-E.; Niculescu, A.-G.; Bîrcă, A.C.; Vasile, B.Ș.; Holban, A.M.; Mihaiescu, T.; Șerban, A.I.; Ciceu, A.; Balta, C.; et al. Zinc Oxide-Loaded Recycled PET Nanofibers for Applications in Healthcare and Biomedical Devices. *Polymers* **2025**, *17*, 45. https://doi.org/10.3390/polym17010045

4. **Grămadă (Pintilie), A.M.;** Mercan, D.-A.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M.; Moldoveanu, E.T.; Tudorache (Trifa), D.-I.; Balaure, P.C.; Rădulescu, M.; Alberts, A. Shifting From Traditional Antibiotics To Nanoparticle-Based Therapeutics As Promising Alternatives Against Multi-Drug-Resistant Pathogens. *U.P.B. Scientific Bulletin Series B* 2025, 87.

Bibliografie

1. Nasrollahzadeh, M.; Sajadi, S.M.; Sajjadi, M.; Issaabadi, Z. Chapter 1 - An Introduction to Nanotechnology. In *Interface Science and Technology*, Nasrollahzadeh, M., Sajadi, S.M., Sajjadi, M., Issaabadi, Z., Atarod, M., Eds.; Elsevier: 2019; Volume 28, pp. 1-27.
2. Prasad, R.D.; Charmode, N.; Shrivastav, O.P.; Prasad, S.R.; Moghe, A.; AnantSamant, A.; Sarvalkar, P.D.; Prasad, N.R. A Review on Concept of Nanotechnology in Veterinary Medicine. *ES Food & Agroforestry* **2021**, *4*, 28-60, doi:10.30919/esfaf481.
3. Satalkar, P.; Elger, B.S.; Shaw, D.M. Defining Nano, Nanotechnology and Nanomedicine: Why Should It Matter? *Science and Engineering Ethics* **2016**, *22*, 1255-1276, doi:10.1007/s11948-015-9705-6.
4. Patel, J.K.; Patel, A.; Bhatia, D. Introduction to Nanomaterials and Nanotechnology. In *Emerging Technologies for Nanoparticle Manufacturing*, Patel, J.K., Pathak, Y.V., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2021; pp. 3-23.
5. Baig, N.; Kammakakam, I.; Falath, W. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances* **2021**, *2*, 1821-1871, doi:10.1039/d0ma00807a.
6. Cai, Y.; Wei, Q.; Huang, F. 3 - Processing of composite functional nanofibers. In *Functional Nanofibers and their Applications*, Wei, Q., Ed.; Woodhead Publishing: 2012; pp. 38-54.
7. Ramalingam, M.; Ramakrishna, S. 1 - Introduction to nanofiber composites. In *Nanofiber Composites for Biomedical Applications*, Ramalingam, M., Ramakrishna, S., Eds.; Woodhead Publishing: 2017; pp. 3-29.
8. Anusiya, G.; Jaiganesh, R. A review on fabrication methods of nanofibers and a special focus on application of cellulose nanofibers. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* **2022**, *4*, 100262, doi:https://doi.org/10.1016/j.carpta.2022.100262.
9. Alghoraibi, I. Different methods for nanofibers design and fabrication. 2018.
10. Agrawal, S.; Ranjan, R.; Lal, B.; Rahman, A.; Singh, S.P.; Selvaratnam, T.; Nawaz, T. Synthesis and Water Treatment Applications of Nanofibers by Electrospinning. *Processes* **2021**, *9*, doi:10.3390/pr9101779.
11. Li, X.; Peng, Y.; Deng, Y.; Ye, F.; Zhang, C.; Hu, X.; Liu, Y.; Zhang, D. Recycling and Reutilizing Polymer Waste via Electrospun Micro/Nanofibers: A Review. *Nanomaterials* **2022**, *12*, doi:10.3390/nano12101663.
12. Zulfi, A.; Hartati, S.; Nur'aini, S.; Noviyanto, A.; Nasir, M. Electrospun Nanofibers from Waste Polyvinyl Chloride Loaded Silver and Titanium Dioxide for Water Treatment Applications. *ACS Omega* **2023**, *8*, 23622-23632, doi:10.1021/acsomega.3c01632.
13. Lima, F.d.A.; Honorato, A.C.S.; Medeiros, G.B.; Chagas, P.A.M.; da Silva, E.N.; Vieira, A.C.C.; Oliveira, W.P.; Aguiar, M.L.; Guerra, V.G. Analysis of recycled polystyrene electrospinning process: Fiber diameter, morphology, and filtration applications. *Journal of Environmental Chemical Engineering* **2025**, *13*, 115435, doi:https://doi.org/10.1016/j.jece.2025.115435.
14. Muringayil Joseph, T.; Azat, S.; Ahmadi, Z.; Moini Jazani, O.; Esmaeili, A.; Kianfar, E.; Haponiuk, J.; Thomas, S. Polyethylene terephthalate (PET) recycling: A review. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering* **2024**, *9*, 100673, doi:https://doi.org/10.1016/j.cscee.2024.100673.
15. Zhang, W.; He, Z.; Han, Y.; Jiang, Q.; Zhan, C.; Zhang, K.; Li, Z.; Zhang, R. Structural design and environmental applications of electrospun nanofibers. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing* **2020**, *137*, 106009, doi:https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2020.106009.
16. Dermatas, D.; Mpouras, T.; Panagiotakis, I. Application of Nanotechnology for waste management: Challenges and limitations. *Waste Management & Research* **2018**, *36*, 197-199, doi:10.1177/0734242X18758820.
17. Nayanathara Thathsarani Pilapitiya, P.G.C.; Ratnayake, A.S. The world of plastic waste: A review. *Cleaner Materials* **2024**, *11*, 100220, doi:https://doi.org/10.1016/j.clema.2024.100220.
18. Gnimatin, J.-P.; Weyori, E.W.; Agossou, S.M.; Adokiya, M.N. Bacterial infections epidemiology and factors associated with multidrug resistance in the northern region of Ghana. *Scientific Reports* **2022**, *12*, 22069, doi:10.1038/s41598-022-26547-7.
19. Fongang, H.; Mbaveng, A.T.; Kuete, V. Chapter One - Global burden of bacterial infections and drug resistance. In *Advances in Botanical Research*, Kuete, V., Ed.; Academic Press: 2023; Volume 106, pp. 1-20.
20. Ikuta, K.S.; Swetschinski, L.R.; Robles Aguilar, G.; Sharara, F.; Mestrovic, T.; Gray, A.P.; Davis Weaver, N.; Wool, E.E.; Han, C.; Gershberg Hayoon, A.; et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* **2022**, *400*, 2221-2248, doi:10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
21. Zhou, G.; Xu, Z.; Zhang, Y.; Liu, J.; Jiang, L.; Liu, R.; Wang, Y. Effect of different antibacterial agents doping in PET-based electrospun nanofibrous membranes on air filtration and antibacterial performance. *Environmental Research* **2024**, *243*, 117877, doi:https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117877.

22. Soltanolzakerin-Sorkhabi, T.; Fallahi-Samberan, M.; Kumaravel, V. Antimicrobial Activities of Polyethylene Terephthalate-Waste-Derived Nanofibrous Membranes Decorated with Green Synthesized Ag Nanoparticles. *Molecules* **2023**, *28*, doi:10.3390/molecules28145439.
23. Bonfim, D.P.F.; Cruz, F.G.S.; Bretas, R.E.S.; Guerra, V.G.; Aguiar, M.L. A Sustainable Recycling Alternative: Electrospun PET-Membranes for Air Nanofiltration. *Polymers* **2021**, *13*, doi:10.3390/polym13071166.
24. Jafari, S.; Hosseini Salekdeh, S.S.; Solouk, A.; Yousefzadeh, M. Electrospun polyethylene terephthalate (PET) nanofibrous conduit for biomedical application. *Polymers for Advanced Technologies* **2020**, *31*, 284-296, doi:https://doi.org/10.1002/pat.4768.
25. Govind Kumar, S.; Nirmala Rachel, J. Electrospinning: The Technique and Applications. In *Recent Developments in Nanofibers Research*, Maaz, K., Samson Jerold Samuel, C., Eds.; IntechOpen: Rijeka, 2022; p. Ch. 1.
26. Liu, Z.; Ramakrishna, S.; Liu, X. Electrospinning and emerging healthcare and medicine possibilities. *APL Bioeng* **2020**, *4*, 030901, doi:10.1063/5.0012309.
27. Uhljar, L.É.; Ambrus, R. Electrospinning of Potential Medical Devices (Wound Dressings, Tissue Engineering Scaffolds, Face Masks) and Their Regulatory Approach. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 417.
28. Yan, B.; Zhang, Y.; Li, Z.; Zhou, P.; Mao, Y. Electrospun nanofibrous membrane for biomedical application. *SN Applied Sciences* **2022**, *4*, 172, doi:10.1007/s42452-022-05056-2.
29. Patel, P.R.; Gundloori, R.V.N. A review on electrospun nanofibers for multiple biomedical applications. *Polymers for Advanced Technologies* **2023**, *34*, 44-63, doi:https://doi.org/10.1002/pat.5896.
30. Xue, J.; Wu, T.; Dai, Y.; Xia, Y. Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. *Chemical Reviews* **2019**, *119*, 5298-5415, doi:10.1021/acs.chemrev.8b00593.
31. Tahir, M.; Vicini, S.; Sionkowska, A. Electrospun Materials Based on Polymer and Biopolymer Blends—A Review. *Polymers* **2023**, *15*, doi:10.3390/polym15071654.
32. Taner, Y. A New Approach for Membrane Process Concentrate Management: Electrodialysis Bipolar Membrane Systems-A Short Communication. In *Electrodialysis*, Taner, Y., Ed.; IntechOpen: Rijeka, 2020; p. Ch. 7.
33. Reneker, D.H.; Chun, I. Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning. *Nanotechnology* **1996**, *7*, 216-223, doi:10.1088/0957-4484/7/3/009.
34. Rehner, A.M.; Moldoveanu, E.-T.; Niculescu, A.-G.; Bîclesanu, F.C.; Pangică, A.M.; Grumezescu, A.M.; Croitoru, G.-A. Advances in Dental Implants: A Review of In Vitro and In Vivo Testing with Nanoparticle Coatings. *Journal of Composites Science* **2025**, *9*, doi:10.3390/jcs9030140.
35. Lian, S.; Lamprou, D.; Zhao, M. Electrospinning technologies for the delivery of Biopharmaceuticals: Current status and future trends. *International Journal of Pharmaceutics* **2024**, *651*, 123641, doi:https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123641.
36. Al-Abduljabbar, A.; Farooq, I. Electrospun Polymer Nanofibers: Processing, Properties, and Applications. *Polymers* **2023**, *15*, doi:10.3390/polym15010065.
37. Keirouz, A.; Wang, Z.; Reddy, V.S.; Nagy, Z.K.; Vass, P.; Buzgo, M.; Ramakrishna, S.; Radacsi, N. The History of Electrospinning: Past, Present, and Future Developments. *Advanced Materials Technologies* **2023**, *8*, 2201723, doi:https://doi.org/10.1002/admt.202201723.
38. Bhardwaj, N.; Kundu, S.C. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances* **2010**, *28*, 325-347, doi:https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004.
39. Akins, R.; Rabolt, J. Chapter I.2.16 - Electrospinning Fundamentals and Applications. In *Biomaterials Science (Third Edition)*, Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., Lemons, J.E., Eds.; Academic Press: 2013; pp. 332-339.
40. Sill, T.J.; von Recum, H.A. Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* **2008**, *29*, 1989-2006, doi:https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.011.
41. Vasita, R.; Katti, D.S. Nanofibers and their applications in tissue engineering. *Int J Nanomedicine* **2006**, *1*, 15-30, doi:10.2147/nano.2006.1.1.15.
42. Abdulhussain, R.; Adebisi, A.; Conway, B.R.; Asare-Addo, K. Electrospun nanofibers: Exploring process parameters, polymer selection, and recent applications in pharmaceuticals and drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2023**, *90*, 105156, doi:https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105156.
43. Ahmadi Bonakdar, M.; Rodrigue, D. Electrospinning: Processes, Structures, and Materials. *Macromol* **2024**, *4*, 58-103.
44. Bide, M.; Phaneuf, M.; Brown, P.; McGonigle, G.; LoGerfo, F. Modification of polyester for medical uses. In *Modified fibers with medical and specialty applications*; Springer: 2006; pp. 91-124.
45. Jaffe, M.; Easts, A.J.; Feng, X. 8 - Polyester fibers. In *Thermal Analysis of Textiles and Fibers*, Jaffe, M., Menczel, J.D., Eds.; Woodhead Publishing: 2020; pp. 133-149.

46. Gilman, A.B.; Piskarev, M.S.; Kuznetsov, A.A. Modification of Polyethylene Terephthalate by Low-Temperature Plasma for Use in Medicine and Biology. *High Energy Chemistry* **2021**, *55*, 114-122, doi:10.1134/S0018143921020065.
47. Ji, L.N. Study on Preparation Process and Properties of Polyethylene Terephthalate (PET). *Applied Mechanics and Materials* **2013**, *312*, 406-410, doi:10.4028/www.scientific.net/AMM.312.406.
48. Çaykara, T.; Sande, M.G.; Azoia, N.; Rodrigues, L.R.; Silva, C.J. Exploring the potential of polyethylene terephthalate in the design of antibacterial surfaces. *Medical microbiology and immunology* **2020**, *209*, 363-372, doi:10.1007/s00430-020-00660-8.
49. Panowicz, R.; Konarzewski, M.; Durejko, T.; Szala, M.; Łazińska, M.; Czerwińska, M.; Prasuła, P. Properties of Polyethylene Terephthalate (PET) after Thermo-Oxidative Aging. *Materials* **2021**, *14*, doi:10.3390/ma14143833.
50. Yasin, S.; Bakr, Z.H.; Ali, G.A.M.; Saeed, I. Recycling Nanofibers from Polyethylene Terephthalate Waste Using Electrospinning Technique. In *Waste Recycling Technologies for Nanomaterials Manufacturing*, Makhlouf, A.S.H., Ali, G.A.M., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2021; pp. 805-821.
51. Sarkar, K.; Krishna Meka, S.R.; Bagchi, A.; Krishna, N.S.; Ramachandra, S.G.; Madras, G.; Chatterjee, K. Polyester derived from recycled poly(ethylene terephthalate) waste for regenerative medicine. *RSC Advances* **2014**, *4*, 58805-58815, doi:10.1039/C4RA09560J.
52. Szczurek, A.; Tran, T.N.L.; Kubacki, J.; Gąsiorek, A.; Startek, K.; Mazur-Nowacka, A.; Dell'Anna, R.; Armellini, C.; Varas, S.; Carlotto, A.; et al. Polyethylene terephthalate (PET) optical properties deterioration induced by temperature and protective effect of organically modified SiO2–TiO2 coating. *Materials Chemistry and Physics* **2023**, *306*, 128016, doi:https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.128016.
53. Suhaimi, N.A.S.; Muhamad, F.; Abd Razak, N.A.; Zeimaran, E. Recycling of polyethylene terephthalate wastes: A review of technologies, routes, and applications. *Polymer Engineering & Science* **2022**, *62*, 2355-2375, doi:https://doi.org/10.1002/pen.26017.
54. Hossain, M.T.; Shahid, M.A.; Mahmud, N.; Darda, M.A.; Samad, A.B. Techniques, applications, and prospects of recycled polyethylene terephthalate bottle: A review. *Journal of Thermoplastic Composite Materials* **2023**, *37*, 1268-1286, doi:10.1177/08927057231190065.
55. Jain, K.K. An Overview of Drug Delivery Systems. In *Drug Delivery Systems*, Jain, K.K., Ed.; Springer New York: New York, NY, 2020; pp. 1-54.
56. Mirchandani, Y.; Patravale, V.B.; S, B. Solid lipid nanoparticles for hydrophilic drugs. *Journal of Controlled Release* **2021**, *335*, 457-464, doi:https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.05.032.
57. Ezike, T.C.; Okpala, U.S.; Onoja, U.L.; Nwike, C.P.; Ezeako, E.C.; Okpara, O.J.; Okoroafor, C.C.; Eze, S.C.; Kalu, O.L.; Odoh, E.C.; et al. Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. *Heliyon* **2023**, *9*, doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17488.
58. Ramadon, D.; McCrudden, M.; Courtenay, A.; Donnelly, R. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research* **2021**, *12*, doi:10.1007/s13346-021-00909-6.
59. Yuan, S.; Ma, T.; Zhang, Y.-N.; Wang, N.; Baloch, Z.; Ma, K. Novel drug delivery strategies for antidepressant active ingredients from natural medicinal plants: the state of the art. *Journal of Nanobiotechnology* **2023**, *21*, 391, doi:10.1186/s12951-023-02159-9.
60. Wildy, M.; Lu, P. Electrospun Nanofibers: Shaping the Future of Controlled and Responsive Drug Delivery. *Materials* **2023**, *16*, 7062.
61. Ramakrishna, S.; Fujihara, K.; Teo, W.-E.; Yong, T.; Ma, Z.; Ramaseshan, R. Electrospun nanofibers: solving global issues. *Materials Today* **2006**, *9*, 40-50, doi:https://doi.org/10.1016/S1369-7021(06)71389-X.
62. Suamte, L.; Babu, P.J. Electrospun based functional scaffolds for biomedical engineering: A review. *Nano TransMed* **2024**, 100055, doi:https://doi.org/10.1016/j.ntm.2024.100055.
63. Alberts, A.; Moldoveanu, E.-T.; Niculescu, A.-G.; Grumezescu, A.M. Hydrogels for Wound Dressings: Applications in Burn Treatment and Chronic Wound Care. *Journal of Composites Science* **2025**, *9*, doi:10.3390/jcs9030133.
64. Vasudevan, D.; Sangeetha, D. Blends of Silk Waste Protein and Polysaccharides for Enhanced Wound Healing and Tissue Regeneration: Mechanisms, Applications, and Future Perspectives. *ACS Omega* **2024**, *9*, 44101-44119, doi:10.1021/acsomega.4c06518.
65. Collotta, D.; Colletta, S.; Carlucci, V.; Fruttero, C.; Fea, A.M.; Collino, M. Pharmacological Approaches to Modulate the Scarring Process after Glaucoma Surgery. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, doi:10.3390/ph16060898.
66. Zhuang, Z.M.; Wang, Y.; Feng, Z.X.; Lin, X.Y.; Wang, Z.C.; Zhong, X.C.; Guo, K.; Zhong, Y.F.; Fang, Q.-Q.; Wu, X.J.; et al. Targeting Diverse Wounds and Scars: Recent Innovative Bio-design of Microneedle Patch for Comprehensive Management. *Small* **2023**, *20*, e2306565, doi:10.1002/smll.202306565.
67. Zheng, Q.; Xi, Y.; Weng, Y. Functional electrospun nanofibers: fabrication, properties, and applications in wound-healing process. *RSC Adv* **2024**, *14*, 3359-3378, doi:10.1039/d3ra07075a.

68. Liu, X.; Xu, H.; Zhang, M.; Yu, D.-G. Electrospun Medicated Nanofibers for Wound Healing: Review. *Membranes* **2021**, *11*, 770.
69. Partovi, A.; Khedrinia, M.; Arjmand, S.; Ranaei Siadat, S.O. Electrospun nanofibrous wound dressings with enhanced efficiency through carbon quantum dots and citrate incorporation. *Scientific Reports* **2024**, *14*, 19256, doi:10.1038/s41598-024-70295-9.
70. Gizaw, M.; Thompson, J.; Faglie, A.; Lee, S.Y.; Neuenschwander, P.; Chou, S.F. Electrospun Fibers as a Dressing Material for Drug and Biological Agent Delivery in Wound Healing Applications. *Bioengineering (Basel, Switzerland)* **2018**, *5*, doi:10.3390/bioengineering5010009.
71. Zhang, X.; Wang, Y.; Gao, Z.; Mao, X.; Cheng, J.; Huang, L.; Tang, J. Advances in wound dressing based on electrospinning nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science* **2024**, *141*, e54746, doi:https://doi.org/10.1002/app.54746.
72. Liao, S.; Li, B.; Ma, Z.; Wei, H.; Chan, C.; Ramakrishna, S. Biomimetic electrospun nanofibers for tissue regeneration. *Biomed Mater* **2006**, *1*, R45-53, doi:10.1088/1748-6041/1/3/r01.
73. Teo, W.E.; Ramakrishna, S. A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology* **2006**, *17*, R89-r106, doi:10.1088/0957-4484/17/14/r01.
74. Wang, J.; Windbergs, M. Functional electrospun fibers for the treatment of human skin wounds. *Eur J Pharm Biopharm* **2017**, *119*, 283-299, doi:10.1016/j.ejpb.2017.07.001.
75. Yang, Y.; Du, Y.; Zhang, J.; Zhang, H.; Guo, B. Structural and Functional Design of Electrospun Nanofibers for Hemostasis and Wound Healing. *Advanced Fiber Materials* **2022**, *4*, 1027-1057, doi:10.1007/s42765-022-00178-z.
76. Chen, Y.; Dong, X.; Shafiq, M.; Myles, G.; Radacsi, N.; Mo, X. Recent Advancements on Three-Dimensional Electrospun Nanofiber Scaffolds for Tissue Engineering. *Advanced Fiber Materials* **2022**, *4*, 959-986, doi:10.1007/s42765-022-00170-7.
77. Parham, S.; Kharazi, A.Z.; Bakhsheshi-Rad, H.R.; Ghayour, H.; Ismail, A.F.; Nur, H.; Berto, F. Electrospun Nano-Fibers for Biomedical and Tissue Engineering Applications: A Comprehensive Review. *Materials (Basel)* **2020**, *13*, doi:10.3390/ma13092153.
78. Ji, W.; Yang, F.; Seyednejad, H.; Chen, Z.; Hennink, W.E.; Anderson, J.M.; van den Beucken, J.J.J.P.; Jansen, J.A. Biocompatibility and degradation characteristics of PLGA-based electrospun nanofibrous scaffolds with nanoapatite incorporation. *Biomaterials* **2012**, *33*, 6604-6614, doi:https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.018.
79. Eldeeb, A.E.; Salah, S.; Elkasabgy, N.A. Biomaterials for Tissue Engineering Applications and Current Updates in the Field: A Comprehensive Review. *AAPS PharmSciTech* **2022**, *23*, 267, doi:10.1208/s12249-022-02419-1.
80. Rahmati, M.; Mills, D.K.; Urbanska, A.M.; Saeb, M.R.; Venugopal, J.R.; Ramakrishna, S.; Mozafari, M. Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science* **2021**, *117*, 100721, doi:https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100721.
81. Wan, X.; Zhao, Y.; Li, Z.; Li, L. Emerging polymeric electrospun fibers: From structural diversity to application in flexible bioelectronics and tissue engineering. *Exploration* **2022**, *2*, 20210029, doi:https://doi.org/10.1002/EXP.20210029.
82. Zhang, X.; Shi, X.; Gautrot, J.E.; Peijs, T. Nanoengineered electrospun fibers and their biomedical applications: a review. *Nanocomposites* **2021**, *7*, 1-34, doi:10.1080/20550324.2020.1857121.
83. Yadav, T.C.; Srivastava, A.K.; Mishra, P.; Singh, D.; Raghuwanshi, N.; Singh, N.K.; Singh, A.K.; Tiwari, S.K.; Prasad, R.; Pruthi, V. Electrospinning: An Efficient Biopolymer-Based Micro- and Nanofibers Fabrication Technique. In *Next Generation Biomanufacturing Technologies*; ACS Symposium Series; American Chemical Society: 2019; Volume 1329, pp. 209-241.
84. Flores-Rojas, G.G.; Gómez-Lazaro, B.; López-Saucedo, F.; Vera-Graziano, R.; Bucio, E.; Mendizábal, E. Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering: A Review. *Macromol* **2023**, *3*, 524-553.
85. Liu, N.-H.; Pan, J.-f.; Miao, Y.-E.; Liu, T.; Xu, F.; Sun, H. Electrospinning of poly (ε-caprolactone-co-lactide)/Pluronic blended scaffolds for skin tissue engineering. *Journal of Materials Science* **2014**, *49*, doi:10.1007/s10853-014-8432-8.
86. Toullec, C.; Le Bideau, J.; Geoffroy, V.; Halgand, B.; Buchtova, N.; Molina-Peña, R.; Garcion, E.; Avril, S.; Sindji, L.; Dube, A.; et al. Curdlan–Chitosan Electrospun Fibers as Potential Scaffolds for Bone Regeneration. *Polymers* **2021**, *13*, doi:10.3390/polym13040526.
87. Balagangadharan, K.; Trivedi, R.; Vairamani, M.; Selvamurugan, N. Sinapic acid-loaded chitosan nanoparticles in polycaprolactone electrospun fibers for bone regeneration in vitro and in vivo. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *216*, 1-16, doi:https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.002.
88. Zhang, X.; Liu, F.; Gu, Z. Tissue Engineering in Neuroscience: Applications and Perspectives. *BME Front* **2023**, *4*, 0007, doi:10.34133/bmef.0007.

89. Qian, J.; Lin, Z.; Liu, Y.; Wang, Z.; Lin, Y.; Gong, C.; Ruan, R.; Zhang, J.; Yang, H. Functionalization strategies of electrospun nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Smart Materials in Medicine* **2021**, *2*, 260-279, doi:https://doi.org/10.1016/j.smaim.2021.07.006.
90. Sarda, P.; Hanan, J.C.; Lawrence, J.G.; Allahkarami, M. Sustainability performance of polyethylene terephthalate, clarifying challenges and opportunities. *Journal of Polymer Science* **2022**, *60*, 7-31, doi:https://doi.org/10.1002/pol.20210495.
91. Swar, S.; Zajícová, V.; Rysová, M.; Lovětinská-Šlamborová, I.; Voleský, L.; Stibor, I. Biocompatible surface modification of poly(ethylene terephthalate) focused on pathogenic bacteria: Promising prospects in biomedical applications. *Journal of Applied Polymer Science* **2017**, *134*, doi:https://doi.org/10.1002/app.44990.
92. Çaykara, T.; Sande, M.G.; Azoia, N.; Rodrigues, L.R.; Silva, C.J. Exploring the potential of polyethylene terephthalate in the design of antibacterial surfaces. *Medical microbiology and immunology* **2020**, *209*, 363-372, doi:10.1007/s00430-020-00660-8.
93. Li, W.; Yin, Y.; Zhou, H.; Fan, Y.; Yang, Y.; Gao, Q.; Li, P.; Gao, G.; Li, J. Recent Advances in Electrospinning Techniques for Precise Medicine. *Cyborg and Bionic Systems 5*, 0101, doi:10.34133/cbsystems.0101.
94. Wang, Y.; Lu, S.; Zheng, J.; Liang, L. Advances in Latest Application Status, Challenges, and Future Development Direction of Electrospinning Technology in the Biomedical. *Journal of Nanomaterials* **2022**, *2022*, 3791908, doi:https://doi.org/10.1155/2022/3791908.
95. Ji, D.; Lin, Y.; Guo, X.; Ramasubramanian, B.; Wang, R.; Radacsi, N.; Jose, R.; Qin, X.; Ramakrishna, S. Electrospinning of nanofibres. *Nature Reviews Methods Primers* **2024**, *4*, 1, doi:10.1038/s43586-023-00278-z.
96. Alli, Y.A.; Bamisaye, A.; Onawole, A.T.; Oladoye, P.O.; Bankole, O.M.; Koivisto, B.; Youssef, K. Coaxial electrospinning: Design, characterization, mechanistic insights and their emerging applications in solar cells. *Nano Energy* **2024**, *131*, 110203, doi:https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2024.110203.
97. Xiao, L.; Liu, H.; Huang, H.; Wu, S.; Xue, L.; Geng, Z.; Cai, L.; Yan, F. 3D nanofiber scaffolds from 2D electrospun membranes boost cell penetration and positive host response for regenerative medicine. *J Nanobiotechnology* **2024**, *22*, 322, doi:10.1186/s12951-024-02578-2.