



UNIVERSITATEA "POLITEHNICA" DIN BUCURESTI

SCOALA DOCTORALA DE CHIMIE APLICATA SI STIINTA MATERIALELOR

Teza de doctorat

"Noi biomateriale pe bază de celuloză pentru aplicații in ingineria
tisulară"

-Rezumat -

Autor: Ing. Ioana Alexandra Cernencu

Conducător de doctorat : Prof. Dr. Ing. Horia Iovu

Ph.D. Committee

| | | | |
|------------------------|---|-------|--|
| Președinte | <i>Prof. Dr. Ing. Ileana Rău</i> | de la | Universitatea "POLITEHNICA" din București |
| Conducător de doctorat | <i>Prof. Dr. Ing. Horia Iovu</i> | de la | Universitatea "POLITEHNICA" din București |
| Membru | <i>Conf. Dr. Ing. Adriana Lungu</i> | de la | Universitatea "POLITEHNICA" din București |
| Membru | <i>Prof. Univ. Dr. Anca Irina Galaction</i> | de la | Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași |
| Membru | <i>Prof. Dr. Ing. Nicolae Hurduc</i> | de la | Universitatea Tehnică "Gheorghe Asachi" din Iași |

**BUCURESTI
2021**

Cuprins

| | |
|---|----|
| Abstract | 1 |
| Rezumat | 2 |
| Scopul și structurarea tezei | 3 |
| Capitolul 1 – Introducere | 6 |
| 1.1. Contextul domeniului tematic general | 6 |
| 1.1.1. Celuloză | 8 |
| 1.1.2. Strategii actuale de formulare pentru biomaterialele pe bază de celuloză | 17 |
| 1.1.3. Metode de fabricatie..... | 22 |
| 1.2. Obiectivele generale și specifice ale cercetării..... | 25 |
| 1.2.1. Obiective generale..... | 25 |
| 1.2.2. Obiective specifice. | 26 |
| Referințe..... | 28 |
| Capitolul 2 - Filme celulozice-alginate folosind soluție apoasă PEG/NaOH in calitate de co-solvent | 49 |
| Abstract..... | 49 |
| 2.1. Introducere..... | 50 |
| 2.2. Materiale și metode..... | 52 |
| 2.3. Rezultate si discutii..... | 55 |
| 2.3.1. Spectrometrie fourier transform infraroșu (FTIR) | 56 |
| 2.3.2. Analiza termogravimetrică (TGA) | 57 |
| 2.3.3. Proprietatea de gonflare a gelului..... | 59 |
| 2.3.4. Investigarea comportamentului reologic..... | 61 |
| 2.3.5. Ansaliza SEM | 62 |
| 2.3.6. Analiza AFM a probelor | 63 |
| 2.4. Concluzii..... | 64 |
| Referințe..... | 65 |
| Capitolul 3 – Formulari aditivate printabile 3D pe baza de polizaharide | 70 |
| Abstract..... | 70 |
| 3.1. Introducere..... | 71 |

| | |
|---|------------|
| 3.2. Date experimentale..... | 73 |
| 3.3. Rezultate și discuții..... | 75 |
| 3.3.1. Determinarea caracteristicilor structurale ale CN..... | 75 |
| 3.2. Evaluarea reologică a precursorilor | 78 |
| 3.3. Studii experimentale privind parametrii de printare pentru o configurare optimă..... | 79 |
| 3.4. Fabricarea 3D a suporturilor pe bază de polizaharide | 80 |
| 3.5. Concluzii..... | 82 |
| Referințe..... | 82 |
| Capitolul 4 - Formulări bioinspirate printabile 3D pe baza de pectină si nanoceluloză ... | 85 |
| Abstract..... | 85 |
| 4.1. Introducere..... | 86 |
| 4.2. Materiale și metode..... | 89 |
| 4.3. Rezultate și discuții..... | 93 |
| 3.1. Teste de injectabilitate..... | 93 |
| 4.3.2. Evaluarea reologică..... | 94 |
| 4.3.3. Evaluarea printabilitatii | 97 |
| 4.3.4. Fabricarea de constructe 3D | 100 |
| 4.3.5. Morfologie - MicroCT..... | 101 |
| 4.3.6. Rehidratarea obiectelor 3D în PBS..... | 103 |
| 4.3.7. Caracterizarea reologică a hidrogelurilor | 104 |
| 4.4. Concluzii..... | 106 |
| Referințe..... | 108 |
| Capitolul 5 - Bioprintarea 3D de suporturi biosintetice pe baza de GelMA si nanoceluloză pentru țesuturile moi | 113 |
| Abstract..... | 113 |
| 5.1. Introducere..... | 114 |
| 5.2. Materiale și metode..... | 116 |
| 5.3. Rezultate și discuții..... | 120 |
| 5.3.1. Precursori - modificare chimică..... | 120 |
| 5.3.2. Caracterizarea și evaluarea printabilitatii | 121 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.3. Caracterizarea constructelor aceluare..... | 125 |
| 5.3.4. Evaluarea răspunsului celular | 128 |
| 5.4. Concluzii..... | 132 |
| Referințe..... | 134 |
| Capitolul 6 - Concluzii generale..... | 138 |
| Capitolul 7 - Contribuțiile originale | 142 |
| 7.1. Lista publicațiilor..... | 145 |
| 7.1. Comunicări orale la conferințe internaționale..... | 146 |

Abstract

Biomaterialele pe bază de celuloză au o multitudine de aplicații atât în cercetarea fundamentală cât și în ingineria biomedicală. Până în prezent progresele tehnologice depășesc dezvoltarea materialelor, astfel încât există o cerere presantă pentru noi biomateriale și tot mai multe aplicații necesită dizolvarea celulozei în medii apoase. Astfel, în această teză de doctorat sunt propuse noi formulări pe bază de celuloză, în care sistemele de solvenți pe bază de apă și funcționalizarea celulozei sunt exploatate ca strategii pentru dezvoltarea de biomateriale adecvate pentru aplicații în inginerie tisulară.

Strategiile propuse păstrează caracteristicile cheie ale celulozei și permit sinteza precursorilor bază de celuloză compatibili cu tehnici avansate de fabricație. Studiile descrise în teza de doctorat vizează combinarea celulozei cu alți polimeri naturali utilizați pentru a contribui la proprietățile biomecanice ale materialelor. Această lucrare descrie sinteza și caracterizarea filmelor pe bază de celuloza-alginat utilizând un co-solvent, o investigație cuprinzătoare a printabilității amestecurilor aditivate de celuloză-alginat, formularea și investigarea caracteristicilor hidrogelurilor printabile pe baza de pectină și celuloză, și elaborarea hidrogelurilor printabile pe baza de gelatină metacrilată și celuloză. Având în vedere dificultatea de a proiecta biomateriale sustenabile utilizând metode prietenoase mediului înconjurător, aceste rezultate demonstrează potențialul celulozei de a crea biomateriale fezabile din punct de vedere economic, cu caracteristici și structuri previzibile adaptate la aplicația preconizată.

Această teză de doctorat contribuie la extinderea cercetării în domeniul ingineriei tisulare, ajutând la dezvoltarea de suporturi biosintetice funcționale, biomaterialele nou elaborate încurajând de asemenea inovarea în direcția unor tehnici și procese complexe de fabricație.

Cuvinte cheie: celuloză, hidrogeluri, biomateriale, printare 3D, ingineria țesuturilor.

Rezumatul tezei de doctorat

Progrese spectaculoase au fost făcute în ultimii 20 de ani, în care biomaterialele pe bază de celuloză au contribuit la o multitudine de aplicații în cercetarea fundamentală și ingineria biomedicală. Fiind o resursă complexă, cu o gamă largă de caracteristici care pot fi reglate, celuloza are anumite beneficii cheie față de materialele convenționale, ceea ce o face o componenta competitivă pentru proiectarea biomaterialelor, unde efectele la scară macrometrică pot fi obținute și prin diferite caracteristici dimensionale ale celulozei.

Cu toate acestea, atunci când se lucrează cu celuloză, în mai multe aplicații critice, inclusiv domeniul biomedical, necesită dizolvarea sa în medii apoase. Hidrogelurile sunt clasa de materiale cele mai potrivite pentru proiectarea țesutului biosintetic, deoarece ansamblul foarte hidratat al lanțurilor polimerice poate oferi micromediul 3D necesar supraviețuirii, aderenței și migrației celulare. Utilizarea unei strategii rentabile și ecologice pentru a sintetiza hidrogeluri pe bază de celuloză este o provocare dintr-o varietate de motive, însă acestea sunt acum disponibile și cele mai multe dintre ele se bazează pe derivarea celulozei. Prin urmare, este de mare interes să se investigheze potențialul diferitelor strategii care păstrează caracteristicile cheie ale celulozei și să permită sinteza precursorilor pe bază de celuloză compatibili cu tehnicile avansate de fabricație.

Până în prezent, progresele tehnologice depășesc dezvoltarea materialelor, astfel încât exista o cerere presantă pentru noi tipuri de biomateriale. **Prin urmare, în această teză de doctorat sunt propuse formulări noi pe bază de hidrogel din materiale celulozice cu aplicații în ingineria țesuturilor.** Având în vedere obținerea de biomateriale eficiente pentru aplicații în ingineria tisulară, au fost studiate două strategii de exploatare a celulozei: utilizarea sistemelor de solvenți pe bază de apă și funcționalizarea celulozei. Mai mult decât atât, alți polimeri naturali au fost utilizați pentru a ajuta celuloza în generarea de biomateriale performante. Prin caracterizarea avansată a hidrogelurilor inovative propuse, sunt furnizate perspective valoroase asupra factorilor care influențează proprietățile materialului rezultat și adecvarea acestora pentru tehnici avansate de fabricație.

În stadiul actual de dezvoltare, progresele tehnologice depășesc dezvoltarea materialelor, creând o nevoie urgentă de noi formulări de biomateriale pentru fabricarea complexă a suporturilor

de hidrogel. **Obiectivul general al acestei teze de doctorat este de a dezvolta formulări inovatoare pe bază de celuloză și de a caracteriza performanța lor generală în conformitate cu progresele și nevoile în domeniul biomedicinii.** Astfel, studiul de cercetare cuprinde următoarele obiective generale:

Obiectivul 1. O abordare viabilă pentru dezvoltarea de biomateriale noi pentru ingineria tisulară prin combinarea celulozei cu diferiți biopolimeri. În acest scop, au fost avuți în vedere compuși naturali, cum ar fi: (i) polizaharide, ex alginat și pectina, care prezintă un interes ridicat pentru dezvoltarea biomaterialelor pentru aplicații biomedicale specifice, în special pentru eliberarea de medicamente și regenerarea țesuturilor, din cauza naturii lor regenerabile; (ii) proteine, deoarece sunt esențiale în dezvoltarea biomaterialelor interactive celulare, gelatina fiind un instrument valoros în dezvoltarea biomaterialelor. Când vine vorba de construirea de suporturi 3D temporare, biosintetice care permit aderența celulară și creșterea tridimensională a țesuturilor, biomaterialele hibride pe baza de celuloză joacă un rol cheie.

Obiectivul 2. Exploatarea capacității polimerilor de a genera formulări imprimabile 3D și de a produce structuri cu arhitectură controlată. Deoarece multe dintre aceste tehnologii sunt noi și, prin urmare, neexplorate, ele implică o abordare cu adevărat interdisciplinară a investigației. Având în vedere noile perspective pe care tehnologiile de printare 3D le deschid, permițând controlul final asupra formei, porozității, morfologiei și dimensiunilor unei construcții, această lucrare își propune să exploreze posibilitatea diferitelor metode de conservare a proprietăților esențiale ale celulozei și de a permite sinteza precursorilor pe bază de celuloză compatibili cu procesele moderne de fabricație.

Pentru a atinge aceste obiective, teza a fost împărțită în șapte capitole.

Structura **capitolului 1** este menită să ofere o perspectivă clară asupra contextului științific de selectare a polimerilor și de fabricare a platformelor biosintetice pentru ingineria țesuturilor. Prima secțiune abordează principiile și direcțiile principale în ingineria țesuturilor, unde s-a pus un accent semnificativ pe utilizarea celulozei în domeniul biomedical. Următoarea secțiune prezintă materialele utilizate pentru a ajuta celuloza în generarea de biomateriale performante pentru ingineria țesuturilor și argumentează selecția materialelor. Biopolimerii utilizați sunt descriși aici în detaliu, subliniind caracteristicile lor cheie de care poate beneficia

produsul final. Cea de-a treia secțiune prezintă metodele de fabricație utilizate în această teză de doctorat și include o descriere detaliată a tehnologiei de printare 3D. În cele din urmă, sunt prezentate discuții privind obiectivele acestui studiu.

Teza de doctorat descrie strategii noi pentru obținerea de biomateriale pe bază de celuloză, principalele rezultate experimentale fiind prezentate în *capitolele 2-5*. Având în vedere numeroasele provocări în modelarea proprietăților biomecanice ale materialelor pentru a simula organizarea macro și microstructurală a țesutului natural, materialele pe bază de celuloză sunt prevăzute pentru proiectarea constructelor împreună cu diferite metode de fabricație.

Capitolul 2 descrie sinteza și caracterizarea filmelor biopolimerice pe bază de celuloză și alginat, unde sistemul poli(etilenglicol)(PEG) / NaOH a fost folosit ca un co-solvent. Efectul raportului dintre cele două macromolecule naturale, precum și influența lanțului PEG a fost investigat privind caracteristicile spectrale, termice de rehidratare și morfologice. Din acest capitol se pot trage următoarele concluzii:

1. Filmele biopolimerice pe bază de celuloză (forma sa microcristalină) și alginatul au fost sintetizate folosind un solvent verde și o metodă dublă de reticulare care a dus la rețele stabile atât în stare uscate, cât și în cea hidratată.

2. Filmele de celuloză-alginat dezvoltate sunt flexibile și au o bună stabilitate termică.

3. Raportul dintre cele două polizaharide, precum și masa moleculară a PEG utilizate în sinteza influențează puternic proprietățile materialului, după cum urmează: un conținut mai mare de celuloză va crește rigiditatea hidrogelului și, de asemenea, capacitatea de gonflare; conținut mai mare de alginat influențează caracteristicile morfologice care induc o rugozitate mai mare; în timp ce un PEG cu o masa moleculară mai mare va crește compatibilitatea dintre cele două componente.

4. Datorită faptului că proprietățile generale pot fi personalizate prin schimbarea raportului dintre celuloză și alginat, acestea pot fi materiale promițătoare, în timp ce având în vedere proiectarea verde a filmelor de hidrogel, acestea ar putea avea o contribuție semnificativă la dezvoltarea materialelor pentru inginerie biomedicală.

În **capitolul 3**, a fost studiat efectul de plastifiant al aditivilor (Glicerol și PEG) asupra amestecurilor pe bază de celuloză utilizate pentru fabricarea constructelor imprimate 3D pentru

aplicare in ingineriei tisulare. Este prezentată o caracterizare completă a amestecurilor de polimeri și a compozitelor în termeni de structură, morfologie, reologie și printabilitate folosind tehnica extrudării directe. Pe baza rezultatelor imprimării în raport cu structura preproiectată, se poate concluziona că:

1. Formularile bicomponente pot fi preparate folosind carboximetilceluloză sau nanofibre de nanoceluloză oxidate pentru a modifica anumite caracteristici fizice și, prin comparație, s-a observat că formularile pe bază de nanoceluloză prezintă un comportament pseudoplast mai pronunțat.

2. Glicerolul sau PEG pot fi utilizate ca agenți de umectare pentru a îmbunătăți printarea formularilor și pot avea un impact opus asupra caracteristicilor reologice și de printare ale polimerilor pe bază de polizaharidă.

3. Optimizarea procesului de printare oferă o descriere cuprinzătoare a rolului și efectelor pe care parametrii de fabricație (presiune, viteză) le prezintă în procesul de extrudare directă în ceea ce privește formarea filamentului și grosimea lui.

4. Utilizarea glicerolului în amestecul de printare a dus la cea mai bună fidelitate de printare 3D.

5. Fabricarea constructelor 3D din celuloza și alginat plus un aditiv adecvat, nu numai că oferă geometrii precise, ci și direcționează utilizările biologice ale hidrogelurilor hibride rezultate.

În *capitolul 4*, sunt dezvoltate formulări pe baza de pectină și nanoceluloză și fabricarea de structuri biosintetice prin printare 3D. Proprietățile de curgere și printabilitatea amestecurilor precursore sunt evaluate, în timp ce performanța structurilor imprimate 3D sunt evaluate în termeni de stabilitate structurală, morfologică, rehidratare și proprietăți mecanice. Se evaluează selecția celei mai potrivite formulări de printare. Pe baza investigațiilor efectuate, se poate concluziona că:

1. Formularile compozite imprimabile 3D preparate prin combinarea celulozei oxidate și a pectinei cu conținut scăzut de metoxilat pot genera construcții din polizaharidă care pot fi ușor și rapid reticulate în condiții prietenoase cu celulele.

2. Evaluarea comportamentului reologic a arătat că adăugarea de pectină îmbunătățește injectabilitatea, păstrând în același timp răspunsul pseudoplast al celulozei.

3. Investigarea procesului de printare având în vedere variația multor parametri de fabricație explică efectele proprietăților amestecului asupra setărilor de printare; totuși, la optimizare, toate formulările au prezentat o printabilitate ridicată, în special atunci când s-a utilizat un conținut mai mare de pectină.

4. Conținutul de pectină are atât un efect asupra vâscoelasticității hidrogelului, cât și o influență asupra rigidității hidrogelului și au demonstrat o adecvare excelentă în proiectarea biomaterialelor.

5. Comportamentul reologic și de printare al formulărilor pe baza de celuloză-pectină se dovedește a fi promițător, pe lângă furnizarea unui mecanism eficient de reticulare. Prin urmare, aceste formulări pot fi aplicat în printarea 3D pentru aplicații în ingineria tisulară.

În *capitolul 5*, sunt descrise formulări - bioink pe bază de celuloză și de gelatină metacrilată. Aici, se studiază performanța de bioprintare folosind celule stem derivate din țesut adipos uman (hASCs) ale formulărilor de hidrogel nou dezvoltate, împreună cu proprietățile morfologice, de gonflare și biologice. Construcțiile 3D de înaltă fidelitate sunt imprimate aici folosind extrudarea pe bază de micro-valvă și este prezentată o descriere detaliată a parametrilor de influență. Deoarece dezvoltarea materialelor de bioprintare adecvate a devenit un domeniu semnificativ de cercetare, una dintre dificultățile principale fiind proiectarea unor formulări bioactive cu un grad mare de reproductibilitate, aici sunt descrise pentru prima dată formulări extrem de stabile, care s-au bazat pe gelatină modificată cu metacrilamidă în combinație cu nanofibre de celuloză oxidate. Pe baza studiului efectuat, se poate concluziona că:

1. Interacțiunile fizice dintre proteina și polizaharida sunt eficiente în integritatea structurală a materialelor, celuloza susținând gelatina pe tot parcursul procesului de fabricație.

2. Investigarea imprimabilității formulărilor cu ajutorul sistemului bazat pe micro-valva a oferit o elucidare valoroasă cu privire la rolul parametrilor de fabricație în precizia imprimării și a

dovedit că depunerea poate fi controlată în principal de parametrii valvei pentru a utiliza presiunea minimă.

3. Prin testele de printare, a fost descris comportamentul termosensibil al formularilor dezvoltate, arătând că formularea care cuprinde derivatul de gelatina pe bază de pește prezintă o fereastră de printare mai largă, prin urmare procesul de printare devine mai convenabil și mai rentabil.

4. Toate formulările au livrat constructe 3D cu structură internă bine definită și un nivel ridicat de precizie a formei, în condiții optimizate.

5. Investigarea proprietăților constructelor 3D în ceea ce privește comportamentul de gonflare, caracteristicile morfologice și biocompatibilitatea au arătat că, indiferent de tipul de gelatină, un conținut mai mare de proteine scade capacitatea de gonflare și porozitatea ca urmare a creșterii rigidității hidrogelului. Cu toate acestea, viabilitate celulară ridicată a fost observată pentru toate probele, în special pentru probele bogate în proteine.

6. În cele din urmă, rezultatele bioprintării au stabilit că formularile nou dezvoltate pot menține viabilitatea celulelor încorporate pe tot parcursul procesului de fabricație și că construcțiile 3D rezultate oferă un suport adecvat pentru încărcarea, dispersia și creșterea celulelor.

Concluziile finale și o prezentare generală sunt prezentate în **capitolul 6**, subliniind aplicabilitatea acestor biomateriale pe bază de celuloză în domeniul ingineriei țesuturilor, iar **capitolul 7** descrie contribuțiile originale.

În general, această teză de doctorat aduce contribuții valoroase în ingineria tisulară prin descrierea de noi formulări pe bază de celuloză cu proprietăți biomecanice personalizabile și care facilitează dezvoltarea de constructe biosintetice funcționale. Având în vedere dificultatea de a dezvolta strategii biocompatibile de obținere a materialelor pe bază de celuloză, aceste studii demonstrează capacitatea acestui polimer natural de a produce biomateriale accesibile, cu proprietăți și arhitecturi controlate ghidate de aplicarea preconizată. Concluzia generală a cercetării actuale este că biomaterialele nou dezvoltate stimulează inovația către metode de fabricație avansate

Teza de doctorat " Noi biomateriale pe bază de celuloză pentru aplicații în ingineria tisulară" prezintă principalele realizări științifice realizate, fiind constituită pe patru lucrări care au fost prezentate cu următoarea logică: de la cele mai comune componente polimerice care utilizează o tehnică de fabricație convențională și foarte accesibilă (capitolul 2) la funcționalizarea polimerilor și fabricarea 3D (capitolul 3), formulari printabile din ce în ce mai complexe și neexplorată (nanoceluloză și pectină – capitolul 4), până la bioprintarea 3D, utilizând formularea cu celule incorporate (capitolul 5). Rezultatele cercetării obținute în etapa de doctorat au fost diseminate prin publicarea a 3 articole în reviste cotate ISI și urmează să fie depus un manuscris, cu candidatul ca prim autor.

Principalele contribuții originale sunt:

1. Dezvoltarea filmelor dublu reticulate pe baza de celuloză-alginat folosind un solvent pe bază de apă

Acest concept nu a fost publicat până în prezent, fiind singurul studiu de cercetare care exploatează ideea adăugării alginatului în celuloza dizolvată în sistemul PEG /NaOH și care prin sinteza și caracterizarea acestor materiale care prezintă proprietăți personalizabile în ceea ce privește gonflarea, flexibilitatea, rezistența mecanică și stabilitatea în stare umedă, contribuie la dezvoltarea filmelor biopolimerice. Capacitatea de a adapta proprietățile generale ale materialelor obținute prin variația raportului dintre celuloză și alginat precum și sinteza sustenabilă și biocompatibilă sugerează că acestea ar putea aduce contribuții importante în domeniul biomaterialelor.

2. Formularea amestecurilor bicomponente folosind un singur tip de celuloză (carboximetilceluloză sau nanoceluloză) în combinație cu alginat de sodiu, suplimentat cu aditivi (glicerol / PEG).

Nanofibrele de celuloză oxidate obținute au fost studiate în combinație cu alginatul și sunt descrise formulări promițătoare de printare, aducând în prim plan contribuția aditivilor. Studiul asupra acestor formulări de printare, precum și asupra efectului aditivilor a oferit o cunoaștere cuprinzătoare a proprietăților necesare în printarea 3D, iar studiul comparativ a încurajat proiectarea de noi formulări de printare performante. De asemenea, acest studiu a arătat că agenții de umectare pot fi utilizați pentru a îmbunătăți printarea amestecurilor, dar este necesară o selecție

atentă a componentelor de printare, deoarece acestia pot avea, de asemenea, un impact negativ asupra caracteristicilor reologice și de printare ale polimerilor pe bază de polizaharidă. Acest studiu stimulează cercetarea în direcția proiectării materialelor pe bază de polizaharide și, ca urmare, rezultatele diseminate ale cercetării au câștigat chiar și interesul [mass-mediilor internaționale](#).

3. Proiectarea de noi formulări de printare 3D folosind pectină și nanoceluloză oxidată

Utilizarea acestei combinații de materiale naturale pentru a produce formulări compozite imprimabile 3D este raportată pentru prima dată și are un potențial extraordinar în ingineria tisulară, precum și pentru biofabricarea fără utilizarea unor resurse cu origine animală (de exemplu, producția de carne „curată”).

Studiul dovedește proprietatea remarcabilă a pectinei de a modula elasticitatea, comportamentul de hidratare și printarea materialelor. După analizarea comportamentului reologic, s-a demonstrat că adăugarea de pectină nu influențează comportamentul pseudoplast al celulozei. Impactul proprietăților amestecurilor asupra setărilor de printare se explică printr-o investigație a procesului de printare care iau în considerare numeroși parametri de fabricație.

Investigarea pectinei ca o componentă în formulări bioprintabile reprezintă o cercetare temerară, ceea ce o face o alegere atractivă pentru proiectarea biomaterialelor. Formulările nou dezvoltate au arătat o printare excelentă, în special atunci când concentrația de pectină a fost crescută și, în plus, vâscoelasticitatea și rigiditatea hidrogelului sunt ambele afectate de concentrațiile de pectină.

4. Formularea de bioink pe bază de nanofibre de celuloză oxidate și gelatina metacrilată.

În cadrul acestei lucrări, cercetările în domeniul formulărilor imprimabile 3D au continuat să exploreze printarea formulărilor celuloză-gelatină încorporate cu celule. În această teză sunt introduse pentru prima dată formulări care prezintă o biocompatibilitate ridicată, reproductibilitate rescută și o sensibilitate foarte scăzută la schimbările de temperatură. Formularile pe bază de nanofibre de celuloză oxidate și gelatina metacrilată au fost optimizate pentru procesul de printare cu sistem cu micro-valvă, studiul oferind în plus o evaluare detaliată a parametrilor de fabricație care influențează calitatea imprimării.

Comportamentul termosensibil al amestecurilor dezvoltate a fost detaliat prin experimente de printare, demonstrând că formulările (mai ales derivatul din gelatina pe bază de pește) au arătat o fereastră de printare mai largă, făcând procesul de printare mai convenabil și mai eficient din punct de vedere al costurilor. Având în vedere gradul ridicat de reproductibilitate și fidelitatea ridicată a formei obținute în structurile imprimabile 3D, alături de viabilitatea celulară ridicată, aceste formulări sunt foarte promitatoare pentru dezvoltarea ulterioară de platforme pentru ingineria tisulară.

5. Elaborarea protocoalelor de printare și a procedurilor de optimizare a parametrilor pentru formulările cu vâscozitate scăzută folosind printarea 3D.

În paralel cu proiectarea biomaterialelor, pentru a aborda limitările metodelor convenționale de fabricație, tehnologia de printare 3D a fost prevăzută. În acest sens, aspectele tehnice au fost studiate pas cu pas, de la funcționarea echipamentului până la modelarea virtuală 3D, pentru a stăpâni reglajul fin al procesului, astfel încât să se realizeze structuri de înaltă fidelitate și în continuare pentru a dobândi expertiză cu privire la: modul de integrare a hidrogelurilor ca formulări imprimabile, care tehnologie este cea mai potrivită pentru formulări specifice și asigurarea standardelor înalte în bioprintare.

Studiile de cercetare prezentate în această teză s-au axat pe proiectarea și caracterizarea hidrogelurilor pe bază de celuloză, precum și pe optimizarea protocoalelor și parametrilor de printare pentru fabricarea structurilor 3D bine definite folosind extrudarea directă și printarea cu sistem micro-valva. Studiile publicate oferă o descriere cuprinzătoare a parametrilor cheie de fabricație care influențează calitatea printării, și sunt utilizate două tehnologii diferite de printare prin contact 3D: extrudarea directă și printarea pe bază de micro-valva.

În general, această teză aduce contribuții valoroase în domeniul biomedicinii prin proiectarea și caracterizarea avansată a hidrogelurilor inovatoare și oferă descrieri detaliate asupra factorilor care influențează proprietățile hidrogelurilor, precum și utilizarea amestecurilor în printarea 3D. Prezenta teză de doctorat stimulează inovația biomaterialelor către tehnici avansate de fabricare.