

03-016

DEVELOPMENT OF A DEVICE FOR THE CONTROL OF VARIABLES IN THE BIOPRINTING OF HYDROGELS.

Rodríguez Márquez, José Manuel ⁽¹⁾; Rodríguez Rego, Jesús Manuel ⁽¹⁾; Sánchez Sánchez, Raúl ⁽¹⁾; Macías García, Antonio ⁽¹⁾; Díaz Parralejo, Antonio ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Universidad de Extremadura

3D printing is a process that allows the construction of physical objects by depositing material layer by layer. It is a more effective and versatile technique than traditional manufacturing methods, as it allows the creation of objects in a very precise way and has few limitations. This work will focus on the development of a device that helps to study and control the optimal conditions of speed, pressure and temperature during injection; critical variables in the deposition process that contribute to minimising cell death in 3D bioprinting technology, a powerful tool for the shaping of prostheses, organs and tissues in tissue engineering. In view of the values obtained, it can be deduced that in order to perform successful bioprinting with a low cell death rate, it is very important to regulate the parameters of both speed and temperature. Bioprinting usually uses materials with specific biological, physical and mechanical properties, so the development of suitable bioinks to obtain complex geometries and at the same time improve cell survival is of great importance, as the process is often very damaging due to the temperatures, pressures and stresses to which they are subjected.

Keywords: Bioprinting; microextrusion; nozzle; bioink; cell death.

DESARROLLO DE UN DISPOSITIVO PARA EL CONTROL DE VARIABLES EN LA BIOIMPRESIÓN DE HIDROGELES.

La impresión 3D es un proceso que permite la construcción de objetos físicos depositando material capa a capa. Es una técnica más efectiva y versátil que los métodos tradicionales de fabricación, puesto que permite crear objetos de forma muy precisa y presenta escasas limitaciones. El presente trabajo se centrará en el desarrollo de un dispositivo que ayude a estudiar y controlar las condiciones óptimas de velocidad, presión y temperatura durante la inyección; variables críticas en el proceso de depósito que contribuyen a minimizar la muerte celular en la tecnología de bioimpresión 3D, una potente herramienta para la conformación de prótesis, órganos y tejidos en ingeniería tisular. A la vista de los valores obtenidos, se puede deducir que para realizar bioimpresiones exitosas con una baja tasa de mortalidad celular es muy importante regular los parámetros tanto de velocidad como de temperatura. La bioimpresión suele utilizar materiales con propiedades biológicas, físicas y mecánicas específicas, por lo que toma gran importancia el desarrollo de biotintas adecuadas para obtener geometrías complejas y al mismo tiempo mejorar la supervivencia celular, ya que el proceso suele ser muy perjudicial debido a las temperaturas, presiones y tensiones a las que se ven sometidas.

Palabras claves: Bioimpresión; microextrusión; boquilla; biotinta; muerte celular.

Correspondencia: Jesús Manuel Rodríguez Rego jesusrodriguezrego@unex.es

Agradecimientos: Esta investigación ha sido financiada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional FEDER en el marco del programa Interreg V A España – Portugal (POCTEP) 2014-2020, proyecto número 0633_BIOIMPACTE_4_A.



1. Introducción

Los avances tecnológicos en el área de la fabricación están suponiendo, hoy día, una nueva revolución industrial en todos los ámbitos gracias en gran medida a la evolución en la impresión 3D.

La impresión en tres dimensiones (3D printing) es un proceso de fabricación aditiva para fabricar objetos a partir de un modelo digital. Aunque existen varias técnicas o tecnologías de fabricación aditiva, todas se basan en el mismo fundamento: un modelo digital o CAD (Computer Aided Design) se transforma en un objeto sólido tridimensional mediante la adición de material capa por capa (Derby 2012).

Esta tecnología representa una revolución en la manera de trabajar los materiales convirtiéndose hoy día en una de las tecnologías más importantes en el ámbito de la fabricación industrial y la ciencia, la cual tendrá un peso aún mayor en un futuro próximo debido a las innumerables líneas de investigación que se plantean en torno a ella (Alonzo et al. 2020) y a las múltiples ventajas que plantea.

Una de las principales aplicaciones de la fabricación aditiva es la bioimpresión 3D, tomando especial relevancia en el ámbito sanitario. Se perfila como una potente herramienta para la conformación de prótesis, órganos y tejidos dentro de la ingeniería tisular (Alonzo et al. 2020).

A pesar de existir varias técnicas de bioimpresión, tales como bioimpresoras de chorro de tinta, asistidas por láser o bioimpresoras de microextrusión o μ -extrusión, todas ellas con propiedades y ventajas distintas (Ji and Guvendiren 2017). Para nuestra investigación centraremos los esfuerzos en el desarrollo e implementación de bioimpresión por μ -extrusión que, aunque se encuentre en un estado de desarrollo poco avanzado y presente menor precisión que las anteriores, usaremos esta tecnología por las buenas propiedades mecánicas que presenta y la gran variedad de hidrogeles o biotintas que pueden ser utilizados con ella (González Yeguas 2020).

La bioimpresión 3D capa por capa nos permite realizar, a través de modelos CAD, un depósito preciso de material sobre la superficie a imprimir, de esta forma se podrían reproducir órganos y tejidos a través de andamios o scaffolds con distintas propiedades según su función, es decir, diferentes geometrías y porosidades, que puedan cumplir funciones vitales como si se tratase del órgano original (Alonzo et al. 2020; Datta et al. 2019; Magalhães et al. 2019; Teerdha et al. 2019).

Las bioimpresoras que trabajan capa por capa disponen de un sistema de presión, ya sea neumático, por pistón o mediante tornillo sinfin, el cual es capaz de extrusionar el material a emplear, sean hidrogeles o biotintas, previamente calentado y formar en este proceso una línea continua de material al depositarse en una superficie esto se considera una ventaja importante frente a otras técnicas, debido a esto, se consigue una integridad estructural mayor para las células (Li et al. 2017). Además, es necesario disponer de un sistema robotizado y computarizado para controlar que la bioimpresión se realice con todas las garantías de éxito posibles.

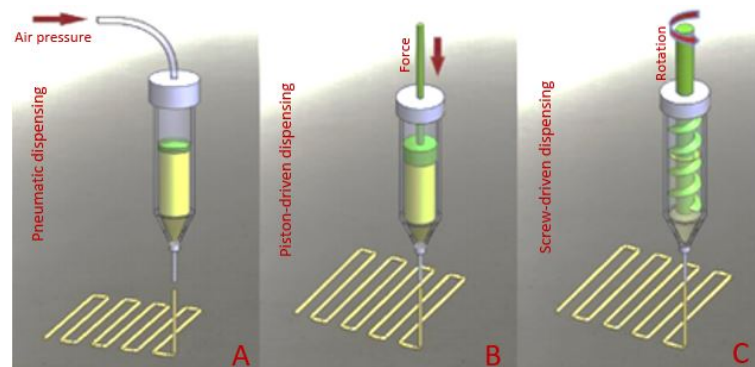
Uno de los campos en los que más se debería invertir esfuerzos es en mejorar el índice de mortalidad que sufren las células debido al estrés al que están sometidas durante la impresión debido entre otros factores al rozamiento de estas con las paredes o a las condiciones de presión y temperatura a las que se les somete (Martín Gil Dirigido por M^a Begoña García Cenador n.d.).

Por ello, numerosos equipos de investigación están centrando sus esfuerzos en reducir al máximo dicho estrés y mortalidad celular mediante la creación de nuevas geometrías del

cabezal de extrusión óptimas que consigan mitigar las fuerzas de rozamiento y de presión en sus paredes (Datta et al. 2019; Magalhães et al. 2019).

En la actualidad, los trabajos sobre viabilidad celular realizan sus estudios con los valores de presión y temperatura que se aplican de manera externa a la jeringuilla, pero no se reflejan los valores reales a los que están sometidos en el interior de ésta. Su conocimiento nos podrá permitir dilucidar con mayor criterio cómo modificar los parámetros de entrada para asegurar la viabilidad celular.

Figura 1: Esquema de los métodos comunes de bioimpresión por microextrusión: A) Neumático, B) Pistón y C) Tornillo sinfín (Li et al. 2017)



2. Objetivos

- Medir y estudiar las variables de presión, velocidad y temperatura a las que se ven sometidas las biotintas en el proceso de bioimpresión dentro del cilindro de la jeringuilla.
- Investigar sobre los ajustes de los parámetros que permitan optimizar las simulaciones y mitigar la muerte celular derivada de la presión ejercida y del rozamiento con las paredes de la jeringuilla extrusora.
- Estudiar el uso de sensores de presión y temperatura de alta sensibilidad.

3. Materiales y método

Para realizar el presente trabajo necesitamos trabajar con una serie de herramientas que nos permitan medir dichas variables, es por esto que se han adquirido sensores y/o transductores tanto de presión como de temperatura, además de programas informáticos para la recopilación y lectura de datos. A continuación, se detallan las características de dichos transductores y herramientas adaptativas que nos permiten realizar nuestro trabajo con mayores garantías.

3.1. Medidor de presión

El sensor de presión escogido para la toma de datos experimental es el Serie PSE-570 de SMC, se trata de un sensor para trabajar generalmente con fluidos no corrosivos con un rango de trabajo de presión nominal que va desde 0 a 1000 KPa (1 MPa). Se ha escogido un sensor con este rango para no limitar el posible estudio de los diferentes biomateriales que son sometidos a una gran variedad de presiones según lo observado en la bibliografía (Li et al. 2017; Li, Tan, and Li 2018).

Figura 2: Sensor de presión PSE-570 (PSE570, Sensor de presión para fluidos no agresivos n.d.)



Este dispositivo se conecta con un controlador digital de presión con display Serie PSE-300 de SMC. Dispone de numerosas funciones y un tiempo de respuesta de 1 ms, lo que hace que sea un transductor válido para las necesidades de nuestro trabajo.

Figura 3: Controlador digital de presión PSE-300 (PSE570, Sensor de presión para fluidos no agresivos n.d.)



Además, se hizo necesario adquirir un adaptador AC/DC RS PRO de 24V que, tras realizarle unas modificaciones mediante el uso de impresión 3D, permite alimentar el display del controlador de presión.

Debido a la necesidad de adaptar nuestro sensor de presión PSE-570 a la jeringuilla que contendrá el material donde se tomarán las mediciones oportunas y disponiendo de una boquilla en forma de rosca, se ha realizado una adaptación mediante torneado mecánico, consiguiendo de esta forma un acople mucho más preciso y estable entre ambos elementos.

Figura 4: Adaptación de boquilla



3.2. Medidor de temperatura

Para medir la temperatura se ha utilizado un termopar tipo K RS. Puede detectar y medir temperaturas de hasta 1100°C y presenta un recubrimiento de acero inoxidable además de

cumplir con la normativa europea IEC-584. Con lo cual nos ofrece una construcción robusta, duradera y fiable para realizar cualquier tipo de medición.

Figura 5: Termopar tipo K RS PRO (XR-092-RS RS PRO | Termopar tipo K RS PRO, diám. sonda 3mm x 300mm, temp. máx +1000°C, cable de 1m | 158-604 | RS Components n.d.)



Los termopares tipo K (níquel-cromo/níquel-aluminio) son los más habituales y destacan por su precisión y flexibilidad, así como por su amplio rango de temperatura.

Para la lectura y almacenamiento de los datos de temperatura se ha adquirido un registrador de datos, Data Logger USB Lascar EL-USB-2-LCD, el cual nos permitirá almacenar más de 20.000 lecturas de temperatura y humedad entre -35 °C y 80 °C. Se puede configurar fácilmente y ver los datos descargados con solo conectar el registrador de datos al puerto USB de un ordenador y usando el software EasyLog gratuito, donde los datos se pueden convertir en gráficos, imprimir y exportar a otras aplicaciones para un análisis detallado.

Figura 6: Registrador de datos EL-USB-2-LCD (EL-USB-2-LCD+ LASCAR - Registrador de datos | punto del rocío,de temperatura,humedad; EL-USB-2-LCD-P | TME - Elektroniikka komponentit n.d.)



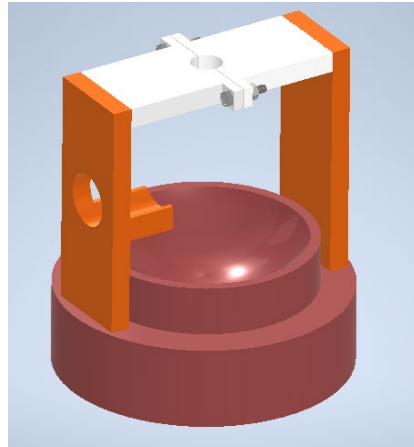
3.3. Autograph AG-IS

Se ha utilizado una máquina de ensayos de tracción y compresión de materiales, Autograph, con el objetivo de poder aplicar y simular de una forma controlada las condiciones de presión que se generarían en una boquilla neumática acoplada a una bioimpresora.

Autograph AG-IS es un equipo de ensayos universal capaz de representar medidas de fuerza de forma muy fiable, permitiendo desempeñar varias funciones fácilmente, así como ensayos de compresión, flexión y tracción. En este caso se ha utilizado para realizar un empuje a la jeringuilla con velocidad controlada, aunque se podría ejercer mediante otro equipo que realizase dicha función.

Finalmente, para acoplar todos los dispositivos descritos y simular las condiciones de trabajo de la bioimpresora de la manera más idónea posible, se ha diseñado y fabricado, mediante el software Inventor de Autodesk y el uso de una impresora 3D, un soporte que se acoplar perfectamente a la máquina Autograph y que permite su ensamblaje con el resto de los sensores descritos.

Figura 7: Soporte en 3D para ensayos

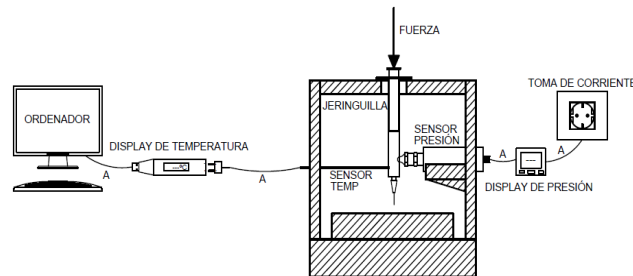


3.4. Método

El método usado en este estudio se basa en la conexión de todos los dispositivos de medida, sujeción, contención y aplicación de fuerza con velocidad controlada, y la puesta a punto para que funcionen y registren datos de manera simultánea.

A continuación, se muestra un croquis de conexiones y empleo de los distintos sensores y displays usados en los ensayos:

Figura 8: Croquis del equipo de medida y sus conexiones



Una vez conectados los dispositivos, tal y como se muestra en la Figura 8, las muestras objeto de estudio son calentadas con la ayuda de un agitador magnético calefactado para conseguir la temperatura deseada.

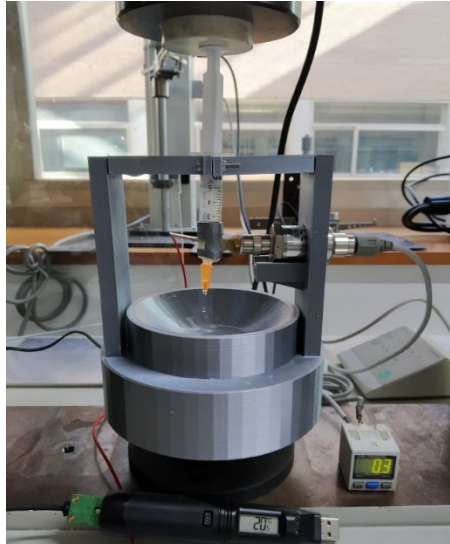
Una vez conseguido este propósito se introduce el fluido en la jeringa y, mediante el equipo Autograph AG-IS, se programa para que baje con velocidad constante.

De esta forma podemos conocer el caudal, $Q (cm^3/s)$, que extruye el émbolo de la jeringuilla, ya que podemos calcular y medir dicho caudal mediante la sección conocida de la jeringuilla y la velocidad constante de bajada, y también determinando los centímetros cúbicos de fluido que se reduce la capacidad de la jeringuilla frente al tiempo. Además, gracias a los sensores, conocemos los valores de presión y temperatura en el interior del cilindro de la jeringuilla durante todo el proceso.

4. Resultados y discusión

Una vez montado el dispositivo, como se aprecia en la Figura 8, se escogieron tres fluidos distintos con diferentes densidades (ρ) y viscosidades (μ) que nos permitiesen comparar los datos obtenidos. Dichos fluidos fueron, Gel/Champú comercial con una densidad $\rho=1,26 \text{ g/cm}^3$ y viscosidad $\mu=7 \text{ Pa}\cdot\text{s}$; Glicerina cuya densidad y viscosidad son $\rho=1,26 \text{ g/cm}^3$ y $\mu=1,5 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, respectivamente y Agua con una densidad $\rho=1 \text{ g/cm}^3$ y viscosidad $\mu=0,001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

Figura 9: Montaje del ensayo



Con cada uno de los fluidos anteriores se han realizado distintas mediciones, variando la velocidad de bajada constante del émbolo de la jeringuilla, programándolo con la ayuda de Autograph AG-IS, y la temperatura con la que se ha introducido el fluido, primero a temperatura ambiente directamente desde su recipiente y después a 20°C previamente calentado con ayuda de un agitador magnético. Todo ello con el objetivo de medir las distintas variaciones de presión que se producían en el fluido dentro del tubo o cilindro de la jeringuilla.

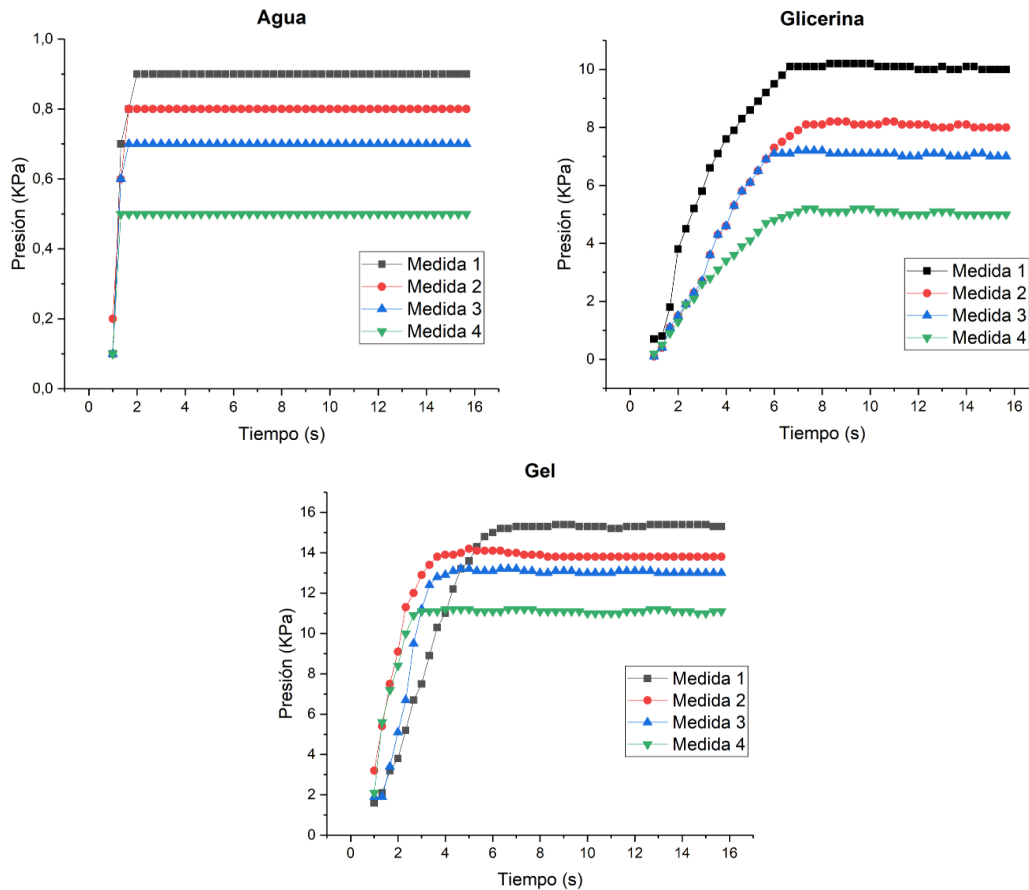
Por tanto, se procedió de la siguiente manera en cada uno de ellos:

Tabla 1: Descripción del procedimiento seguido en cada medición

Medición	VARIABLES DEL PROCESO
Medición 1	Velocidad constante de bajada del émbolo de 10 cm/min y fluido a temperatura ambiente en ese momento (13°C).
Medición 2	Velocidad constante de bajada del émbolo de 10 cm/min y fluido a 20°C de temperatura.
Medición 3	Velocidad constante de bajada del émbolo de 8 cm/min y fluido a temperatura ambiente en ese momento (13°C).
Medición 4	Velocidad constante de bajada del émbolo de 8 cm/min y fluido a 20°C de temperatura.

El resultado de las presiones recogidas por el sensor en función del tiempo transcurrido se recoge en la Figura 10:

Figura 10: Gráficas comparativas de los tres fluidos representando la presión vs tiempo



En todas las gráficas se aprecia que, tras un periodo transitorio de unos pocos segundos, la presión alcanza un máximo, a partir de la cual se estabiliza y se mantiene prácticamente constante durante el resto del ensayo. La presión alcanzada en cada caso está influenciada, como analizaremos posteriormente, por las condiciones impuestas y las variables utilizadas durante los ensayos.

Como puede apreciarse en la tabla 2, centrándonos primeramente en el valor de la viscosidad, un fluido más viscoso nos produce mayores presiones y tensiones en el interior del cilindro de la jeringuilla. Así mismo, se puede comprobar que, tanto para menores velocidades de desplazamiento del émbolo como para mayores temperaturas, la presión en el fluido disminuye.

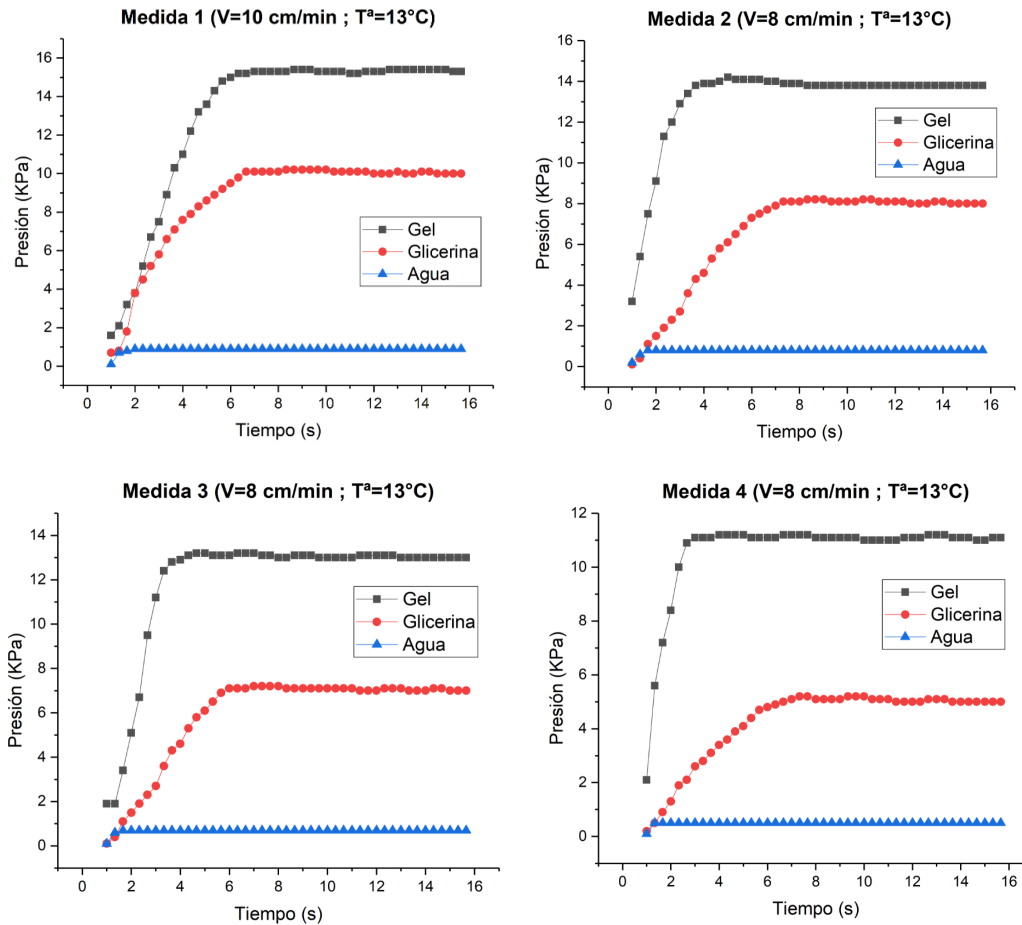
Tabla 2: Se muestran los distintos valores de presión (P) y caudal (Q) para cada fluido, diferenciando velocidades (v) y temperaturas (T). Los fluidos se han ordenado de mayor a menor viscosidad (μ)

		GEL $\mu = 7 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $\rho = 1,04 \text{ g/cm}^3$		GLICERINA $\mu = 1,5 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $\rho = 1,26 \text{ g/cm}^3$		AGUA $\mu = 0,001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$	
V (cm/min)	T (°C)	P (KPa)	Q (cm ³ /s)	P (KPa)	Q (cm ³ /s)	P (KPa)	Q (cm ³ /s)
10	13	15	0,18	10	0,18	0,9	0,18
	20	14	0,18	8	0,18	0,8	0,18
8	13	13	0,15	7	0,15	0,7	0,15
	20	11	0,15	5	0,15	0,5	0,15

A la vista de estos valores es sencillo deducir que para poder inyectar y bioimprimir con garantías de éxito y reducir las tensiones y el estrés y, por consiguiente, la tasa de mortalidad celular es muy importante elegir bien el fluido y las condiciones a utilizar, principalmente en el caso de usar hidrogeles, así como regular y optimizar los parámetros tanto de velocidad como de temperatura en dicha bioimpresión, para de esta forma obtener unas condiciones ideales.

En la Figura 11 se observa para cada condición de aplicación la respuesta de presión en función del tiempo para los diferentes fluidos utilizados.

Figura 11: Comparativa de presiones frente al tiempo con las condiciones expuestas en la tabla 1



Una vez más se observa en estas gráficas comparativas entre fluidos la tendencia que, para disminuir y optimizar las presiones en el fluido en el interior del tubo de la jeringuilla, es necesario encontrar un equilibrio entre la velocidad de bajada del émbolo impuesta y la temperatura a la que se introduce o se mantiene el fluido en su interior. Alcanzándose los valores máximos cuando la velocidad es más elevada y el fluido se encuentra a menor temperatura. Además, la viscosidad juega un papel importante en dicho aumento de presión, se aprecia que cuanto más viscoso es el fluido, mayores son las tensiones que se generan en el mismo.

5. Conclusiones

En el presente trabajo se han analizado las distintas variaciones de presión y temperatura que se producen en un fluido dentro del cilindro o tubo de la jeringuilla, simulando las condiciones a las que estarían sometidas las células durante el tiempo de la inyección o bioimpresión abordando los objetivos planteados de medir y estudiar las variables de presión, velocidad y temperatura a las que se ven sometidas las biotintas en el proceso de bioimpresión dentro del cilindro de la jeringuilla e investigar sobre los ajustes de los parámetros que permitan optimizar las simulaciones y mitigar la muerte celular derivada de la presión ejercida y del rozamiento con las paredes de la jeringuilla extrusora.

Se ha comprobado que el caudal de salida, dependiente de la velocidad de bajada del émbolo y de la sección del tubo, se mantiene constante, por tanto, para poder controlarlo, bastaría

con optimizar la velocidad para una determinada sección del cilindro. De todas maneras, como la gran mayoría de las veces la sección será invariable, este parámetro de caudal no será demasiado importante o crítico a la hora de su optimización, ya que bastaría con regular la velocidad para reducir o aumentar dicho parámetro y la presión en el interior.

Por otra parte, se ha comprobado que la velocidad de desplazamiento del émbolo como parámetro modificable, juega un papel importante en la bioimpresión a la hora de permitarnos ajustar las presiones internas para disminuirlas y con ello, reducir el estrés y mortandad celular. Como era de esperar, a mayor velocidad, más presión es generada en el fluido debido al rozamiento con las paredes de la jeringuilla; esto podría claramente estresar las cadenas o grupos celulares que se encuentran en el interior del hidrogel o biotinta utilizados, lo cual debe evitarse o minimizarse para mejorar la viabilidad celular.

Por otro lado, se ha comprobado que la temperatura con la que el hidrogel es introducido en el interior del cilindro, es primordial para ajustar la presión generada en su interior. Se aprecia claramente en los resultados obtenidos en los ensayos, que depositar un fluido previamente calentado o calentándolo en el interior de la jeringuilla, nos puede hacer reducir las presiones y con ello mejorar la viabilidad celular, pues se disminuye la presión interior. Hay que destacar que la temperatura máxima a la que podemos calentar dicho hidrogel es 37°C, ya que es la temperatura óptima para el crecimiento y viabilidad celular.

A la vista de estas conclusiones y de los resultados obtenidos cumplimos el objetivo de estudiar el uso de estos sensores y comprobamos que su uso mejora el proceso de bioimpresión y así evitar la muerte celular ocasionada por el estrés celular.

5.1 Limitaciones

- Hemos tenido dificultades a la hora de montar el dispositivo, ya que el ensamblaje de los diferentes elementos que lo conforman ha sido complicado al no ayudar su geometría, al usar líquidos con mayor o menor viscosidad complicaba el proceso de medición.
- El uso de líquidos con mayor o menor viscosidad obligaba a que todos los elementos estuvieran perfectamente ensamblados.
- Lo ideal hubiera sido utilizar biotintas, pero debido a su elevado precio y limitada disponibilidad hubo que seleccionar elementos con diferentes viscosidades para realizar el estudio.

5.2 Investigaciones futuras

Siendo la bioimpresión una ciencia relativamente primeriza, encontrándose en sus primeros años de desarrollo, aún queda mucho camino por recorrer y por investigar. Es por esto, que todo lo que pueda estudiarse en favor de dicha técnica resultará crucial para su desarrollo en los próximos años, donde es posible que se perfile como una de las ciencias más esperanzadoras en el ámbito de la medicina y la ingeniería tisular.

Por tanto, se detallan a continuación posibles futuras líneas de investigación que a nuestro parecer podrían dar un plus de desarrollo a esta técnica.

- Sería importante estudiar a corto plazo, utilizando la resistencia de poliamida descrita en el apartado de materiales, cómo afectaría a los resultados poder controlar la temperatura del fluido in situ y en un amplio rango, mediante una fuente de tensión.
- Estudio de la geometría del cabezal de la jeringuilla, tanto en simulaciones como experimentalmente, para optimizar y reducir las altas presiones que ahí se generan y que suponen el principal problema de viabilidad o muerte celular.
- Estudio y optimización de hidrogeles simulando condiciones reales de bioimpresión.

- Estudio del aumento de la velocidad de impresión, sin que ello suponga una alta tasa de letalidad celular.

Estudio bibliográfico para detallar en un único documento resumen las condiciones ideales y los puntos o valores críticos, tanto de presión como de temperatura, que supongan la optimización de estas variables y la mejora en la viabilidad celular.

6. Referencias

- Alonzo, Matthew et al. 2020. "A Comparative Study in the Printability of a Bioink and 3D Models across Two Bioprinting Platforms." *Materials Letters* 264.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189817/> (March 23, 2021).
- Datta, Sudipto, Ankita Das, Amit Roy Chowdhury, and Pallab Datta. 2019. "Bioink Formulations to Ameliorate Bioprinting-Induced Loss of Cellular Viability." *Biointerphases* 14(5): 051006.
- Derby, Brian. 2012. "Printing and Prototyping of Tissues and Scaffolds." *Science* 338(6109): 921–26.
<https://science.sciencemag.org/content/338/6109/921> (April 1, 2021).
- "EL-USB-2-LCD+ LASCAR - Registrador de Datos | Punto Del Rocío, de Temperatura, Humedad; EL-USB-2-LCD-P | TME - Elektronikka Komponentit." https://www.tme.eu/es/details/el-usb-2-lcd-p/registradores-de-temperatura-y-humedad/lascar/el-usb-2-lcd/?brutto=1&gclid=CjwKCAjwkN6EBhBNEiwADVfya4DchxudqeV2LxFkj0kKPsOl6KWYcQOJgc110TjIZDz65tcVO2VxFhoCZpgQAvD_BwE (May 9, 2021).
- González Yeguas, Lucía. 2020. "Estudio de La Bioimpresión de Hidrogeles Aplicados a La Generación de Piel Artificial Mediante Impresión Laser BA-LIFT."
- Ji, Shen, and Murat Guvendiren. 2017. "Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs." *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 5(APR).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424770/> (December 26, 2020).
- Li, Huijun, Yu Jun Tan, Kah Fai Leong, and Lin Li. 2017. "3D Bioprinting of Highly Thixotropic Alginate/Methylcellulose Hydrogel with Strong Interface Bonding." *ACS Applied Materials and Interfaces* 9(23): 20086–97. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.7b04216> (March 23, 2021).
- Li, Huijun, Yu Jun Tan, and Lin Li. 2018. "A Strategy for Strong Interface Bonding by 3D Bioprinting of Oppositely Charged κ -Carrageenan and Gelatin Hydrogels." *Carbohydrate Polymers* 198: 261–69.
- Magalhães, Isabela Poley et al. 2019. "Investigation of the Effect of Nozzle Design on Rheological Bioprinting Properties Using Computational Fluid Dynamics." *Revista Materia* 24(3).
- Martín Gil Dirigido por M^a Begoña García Cenador, Laura. *EVALUACIÓN DE UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATA DIRIGIDO A LA REGENERACIÓN ÓSEA CON CÉLULAS MADRE OBTENIDAS DE PULPA DENTAL Review of an Experimental Model in Rat Aimed at Bone Regeneration with Dental Pulp Stem Cells.*
- "PSE570, Sensor de Presión Para Fluidos No Agresivos." <https://www.smc.eu/es-es/productos/pse570-sensor-de-presion-para-fluidos-no-agresivos~159739~cfg> (May 9, 2021a).
<https://www.smc.eu/es-es/productos/pse570-sensor-de-presion-para-fluidos-no-agresivos~159739~cfg> (March 23, 2021b).

Teerdha, Pati Dol Ava et al. 2019. "3D Bio-Printing-A Review on Current Application and Future Prospects in Dentistry." *Journal of International Dental and Medical Research* 12(3): 1202–10. <https://manipal.pure.elsevier.com/en/publications/3d-bio-printing-a-review-on-current-application-and-future-prospe> (March 23, 2021).

"XR-092-RS RS PRO | Termopar Tipo K RS PRO, Diám. Sonda 3mm x 300mm, Temp. Máx +1000°C, Cable de 1m | 158-604 | RS Components." <https://cl.rsdelivers.com/product/rs-pro/xr-092-rs/termopar-rs-pro-cable-de-1m-tipo-k-acero/0158604> (May 9, 2021).

Comunicación alineada con los Objetivos de Desarrollo Sostenible

