03-025

STUDY OF HEAT DISTRIBUTION IN THE VOLUME OF A CLIMATIC CHAMBER FOR APPLICATION IN BIOPRINTING TECHNIQUES.

Matamoros Pacheco, Manuel [(1)]; Marcos Romero, Alfonso Carlos [(1)]; Agujetas Ortiz, Rafael [(1)]; Carrasco Amador, Juan Pablo [(1)]; Gómez Blanco, Juan Carlos [(2)]
[(1)] Universidad de Extremadura, [(2)] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón

Three-dimensional (3D) bio-printing is an innovative additive manufacturing technique in medical and pharmaceutical fields, with the ability to produce artificial multicellular tissues and organs. A wide variety of biomaterials and techniques are currently used. These materials, called biotints, composed of a combination of cells and biomolecules, are a critical part of the bio-printing process due to their susceptibility to environmental conditions such as temperature, humidity and CO2, variables that affect their structural integrity and cell viability. To ensure stable conditions, a climatic chamber was manufactured to house a 3D bio-printer, which was subjected to a study of the heat distribution inside it in order to ensure a controlled and homogeneous atmosphere. To this end, a simulation was carried out using computational fluid dynamics (CFD) techniques, which was later validated with experimental tests. The results obtained from the study allow changes to be made to the configuration of the climatic chamber in a simple way using the numerical model, leading to significant savings in costs of developing 3D bio-printers.

Keywords: 3D bioprinting; hydrogel, post-bioprinting; climatic chamber.

ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE CALOR EN EL VOLUMEN DE UNA CÁMARA CLIMÁTICA PARA APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE BIOIMPRESIÓN.

La bioimpresión tridimensional (3D) es una técnica de fabricación aditiva innovadora en los campos médicos y farmacéutico, con capacidad de producir tejidos y órganos multicelulares artificiales. Actualmente, se utiliza una amplia variedad de biomateriales y técnicas. Dichos materiales denominados biotintas, compuestas por una combinación de células y biomoléculas, suponen una parte crítica del proceso de bioimpresión debido a la susceptibilidad que presentan ante condiciones ambientales como temperatura, humedad y CO2, variables que afectan a su integridad estructural y a la viabilidad celular. Para asegurar unas condiciones estables, se fabricó una cámara climática para albergar a una bioimpresora 3D, a la cual se sometió a un estudio de la distribución de calor en su interior con el objetivo de asegurar una atmósfera controlada y homogénea. Para ello, se realizó una simulación mediante técnicas de dinámica computacional de fluidos (CFD) que se validó posteriormente con ensayos experimentales. Los resultados obtenidos del estudio permiten realizar cambios en la donfiguración de la cámara climática de una forma sencilla a través del modelo numérico, suponiendo un importante ahorro en los costes de desarrollo de bioimpresoras 3D.

Palabras claves: Bioimpresión 3D; hidrogel; post-bioimpresión; cámara climática.

Correspondencia: Manuel Matamoros Pacheco manuelmp@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_BIOIMPACE_4_A.

©2021 by the authors. Licensee AEIPRO, Spain. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introducción

La bioimpresión 3D es una tecnología novedosa que adapta las ya consolidadas técnicas de impresión 3D para la fabricación de objetos a través de un modelo tridimensional digital, (comúnmente utilizadas en sectores como la ingeniería o la arquitectura), al ámbito médico, para permitir la fabricación de estructuras tridimensionales compuestas de materiales biológicos, pudiendo combinar células y biomateriales (Vijayavenkataraman, Yan, Lu, Wang, & Fuh, 2018), favoreciendo el avance y la investigación de prótesis y posibles trasplantes para el futuro, consiguiendo el gran reto de bioimprimir con éxito un órgano humano completamente funcional (Wang et al., 2021).

De entre las diversas técnicas de bioimpresión que existen en la actualidad, se pueden destacar: bioimpresión por chorro de tinta, por micro-extrusión y asistida por láser (Vanaei, Parizi, Vanaei, Salemizadehparizi, & Vanaei, 2021).

A los materiales empleados en la bioimpresión se les denomina biotintas, compuestas principalmente por células, componentes biológicos y biomateriales necesarios para generar estructuras tridimensionales similares a los tejidos humanos. Las biotintas pueden clasificarse atendiendo a cuatro grupos principales en función del papel que juegan: funcionales, fugitivas, de soporte y estructurales (Williams, Thayer, Martinez, Gatenholm, & Khademhosseini, 2018).

Sin duda, uno de los aspectos más interesantes de la bioimpresión 3D son sus diversas aplicaciones en el campo de la medicina. Entre las que actualmente se desarrollan podemos destacar los modelos 3D de patologías, testeo de fármacos y la ingeniería tisular. A corto-medio plazo, la impresión de piel *in-situ*, el uso en la producción de *organs-on-a-chip* y la impresión 4D. A largo plazo y como reto científico, la bioimpresión de órganos funcionales para trasplantes (Noval, Jorcano et al., 2019).

La bioimpresión 3D es un proceso complejo que pone en juego materiales y componentes, con la problemática y limitaciones que pueden presentar. Uno de los principales problemas asociados a los materiales es la de mantener la integridad y funcionalidad de estos durante el tiempo, es decir, durante el proceso de bioimpresión y después del proceso de bioimpresión. Por lo general, uno de los materiales más utilizados son los hidrogeles; polímeros tridimensionales naturales y sintéticos con una alta sensibilidad a los cambios externos (por ejemplo, temperatura y humedad) debido a su alta composición de agua. Para la bioimpresión es clave que estos materiales mantengan su estructura, además de preservar, en la mayor medida posible, la supervivencia de las células integradas en ellos (Boularaoui, Al Hussein, Khan, Christoforou, & Stefanini, 2020; Kang et al., 2016), controlando aspectos importantes como la temperatura de extrusión o el estrés cortante que se produce en la boquilla de salida de la bioimpresora al extruir el hidrogel (Gómez-Blanco et al., 2020; Jiang, Munguia-Lopez, Flores-Torres, Kort-Mascort, & Kinsella, 2019). Para intentar evitar este tipo de problemas, las bioimpresoras comerciales (CELLINK, 2021) suelen equipar sistemas de calentamiento para la zona de extrusión y para la base de impresión, resultando sistemas útiles para el proceso de bioimpresión pero insuficientes para la post-bioimpresión, además de no incorporar regulación de la humedad ambiente.

Esta problemática podría ser resuelta con sistemas ya existentes en otros campos donde se persiguen objetivos similares como la creación de una atmósfera controlada, como es el caso de los sitemas de incubación de neonatos (Hannouch, Lemenand, Khoury, & Habchi, 2020) o los invernaderos (Ben Ali, Aridhi, Abbes, & Mami, 2016). Sobre ambos sistemas, existen numerosos estudios que se basan en conseguir el mejor funcionamiento posible a través de estudiar los sitemas de control de los parámetros ambientales (Riahi, Vergura, Mezghani, & Mami, 2020; Widhiada, Antara, Budiarsa, & Karohika, 2019), la geometría (Brooimans, 2016; Delanaud et al., 2016; Kapen, Mohamadou, Momo, Jauspin, & Anero, 2019), etc.

Gracias a los softwares de dinámica de fluidos computacional, en inglés Computational Fluid Dynamics (CFD), estudiar el comportamiento de las variables que entran en juego en la

generación de una atmósfera deseada en un entorno dado es más sencillo y económico, pues consiguiendo un modelo funcional a ordenador del sistema a estudiar, es posible realizar variaciones en la geometría de estos hasta alcanzar la óptima, sin necesidad de realizar una carga experimental elevada que repercutiría en costes y tiempo. Así ocurre en estudios relacionados con el comportamiento de la transferencia de calor en las incubadoras de neonatos (Fic, Ingham, Ginalski, Nowak, & Wrobel, 2010; Hannouch et al., 2020; Wrobel, Ginalski, Nowak, Ingham, & Fic, 2010).

Partiendo de esta idea, se desarrolló un sistema de recinto atmosférico para albergar técnicas de bioimpresión 3D mediante un control Proportional-Integral-Derivative (PID) (Matamoros et al., 2020). Para conocer si estos sietemas cumplen con las especificaciones, la gran mayoría de autores realizan estudios CFD que después no se validan a través de ensayos experimentales, por ello, el objetivo de este trabajo será el de realizar un ensayo experimental del comportamiento de la distribución de calor en el entorno del sistema anteriormente comentado, con el fin de poder validar los resultados del estudio CFD, comprobando si finalmente el modelo numérico puede utilizarse para realizar distintas simulaciones y cambios en la geometría del sistema sin necesidad de realizar más experimentos.

2. Materiales y Métodos

2.1 Geometría del recinto atmosférico

El recinto atmosférico consta de una estructura principal en forma de paralelepípedo de metacrilato transparente subdividida en tres subcámaras (Tabla 1): subcámara de bioimpresión, subcámara de generación de condiciones climáticas y subcámara de componentes electrónicos y mecánicos.

Tabla 1: Estructura del recinto atmosférico

Subcámaras	Medida (mm)
Dimensión total	600 x 410 x 420
Subcámara de bioimpresión (z1)	380 x 242 x 340
Subcámara de generación de condiciones climáticas (z2)	380 x 242 x 75
Subcámara de componentes electrónicos y mecánicos	390 x 250 x 410

En la Figura 1 se muestra el diseño tridimensional del sistema realizado en el software de dibujo paramétrico Autodesk® Inventor 2021 y en la Figura 2 se muestran fotografías reales del dispositivo.

Figura 1: Diseño tridimensional del recinto atmosférico: a) alzado y b) planta, donde además se marcan las tres áreas del sistema: z1) bioimpresión, z2) generación de condiciones climáticas y z3) componentes electrónicos y mecánicos.

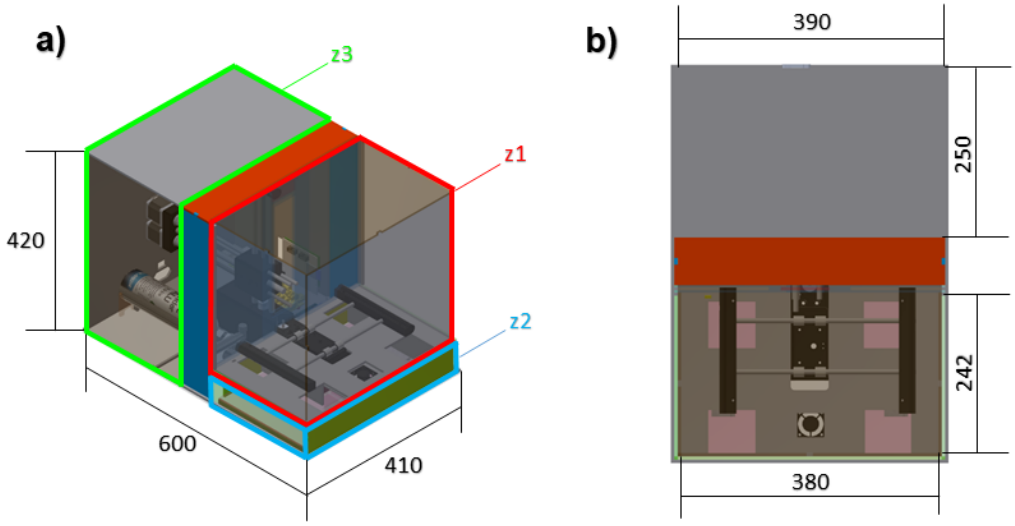
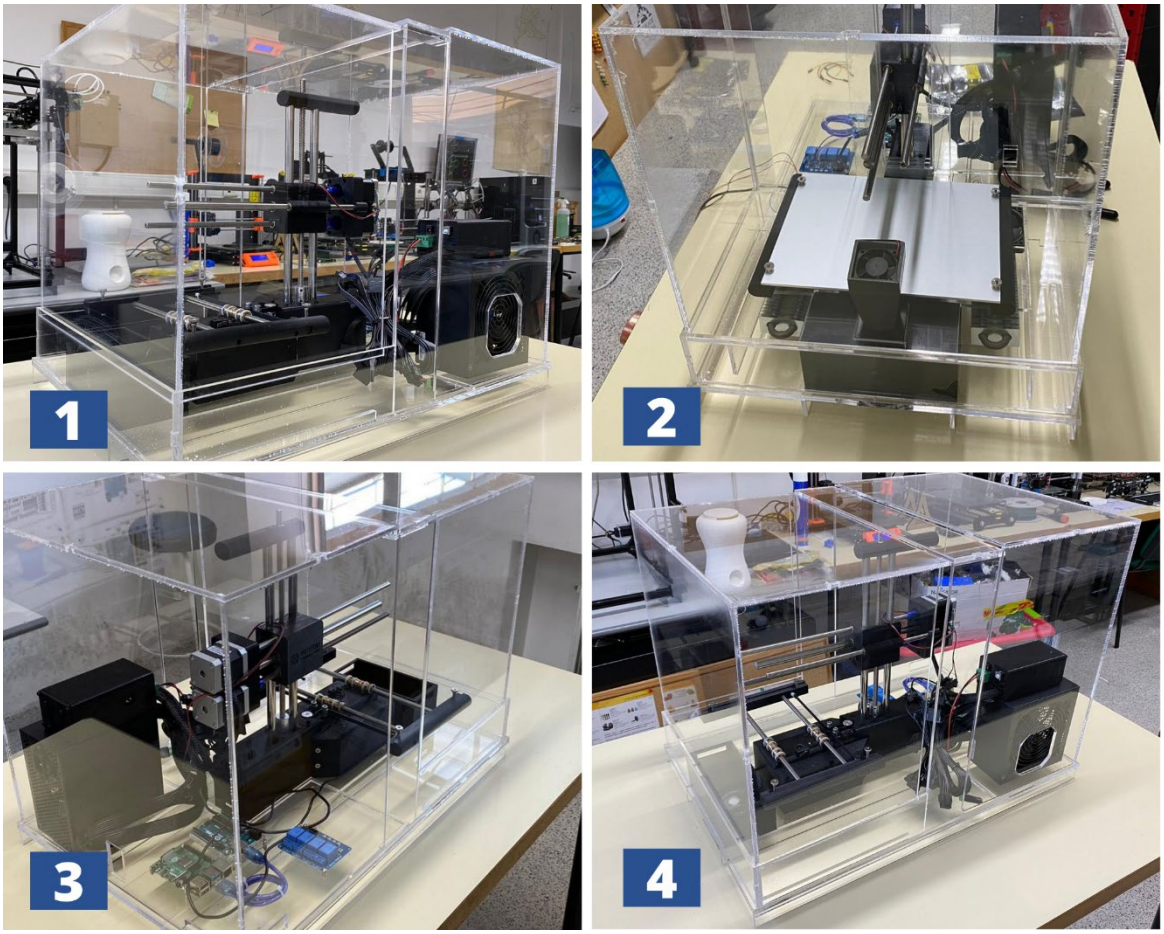


Figura 2: Distintas vistas del recinto atmosférico: 1) y 4) alzados, 2) subcámara de bioimpresión y 3) subcámara de componentes electrónicos y mecánicos.



Los componentes que forman parte del sistema, así como su funcionamiento y características técnicas, pueden ser consultados en el trabajo de Matamoros et al. (Matamoros et al., 2020).

2.2 Simulación CFD

El software empleado para llevar a cabo las simulaciones fue ANSYS® v16. La malla obtenida de la importación de la geometría en el software de preproceso Modeler y Meshing de ANSYS® para la simulación dispone de 412.198,00 celdas tetraédricas. Para la simulación numérica se empleó el solver FLUENT de ANSYS®. Para la convección natural dentro de la cámara, por diferencia de temperatura dentro y fuera de la misma, se ha considerado la aproximación de Boussinesq, y así calcular correctamente las fuerzas de flotabilidad que se producen debido a la convección. En la Tabla 2 se detallan las propiedades del fluido y en la Tabla 3 las condiciones de contorno.

Tabla 2: Propiedades del fluido

Propiedades	Valor
Densidad (kg/m^3)	1.225
Viscosidad (kg/m·s)	1.789 x 10^{-5}
Poder calorífico (J/kg·K)	1006.43
Conductividad térmica (W/m·K)	0.0242
Coeficiente de expansión térmica (1/K)	0.0034

Tabla 3: Condiciones de contorno

Componentes	Tipo
Ventiladores	*Fan* (salto de presión de 100 Pa)
Bandeja	*Wall* (adiabática)
Paredes	*Wall* (convectiva con coeficiente de transmisión de calor de 5.4 W/m^2·K)
Resistencias	*Wall*

Las propiedades de las resistencias dependen de una *user defined functions* (udf) que controla su encendido y apagado. Si la temperatura de la bandeja es inferior a 310 K, la resistencia se enciende produciendo un flujo de calor de 17,316.00 W/m^2, mientras que, si la temperatura supera los 310 K, la resistencia se apaga, anulándose el flujo de calor de la resistencia.

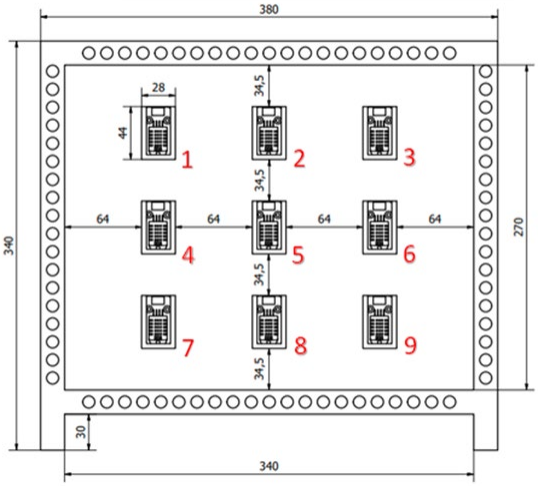
Se realizó una simulación transitoria con un tamaño del paso de tiempo de 0.5 s y un total de 200 pasos. Una vez concluida la simulación, se prepararon una serie de planos transversales paralelos a las paredes de la cámara sobre los que tomar lecturas de los contornos de temperatura.

2.3 Parte experimental

Para validar los resultados obtenidos en la simulación CFD se realizó un experimento con el objetivo de estudiar la distribución real de la temperatura en subcámara de bioimpresión. Para registrar los datos de temperatura, se desarrolló un sistema de adquisición de datos que permitió medir 45 puntos diferentes del volumen interior.

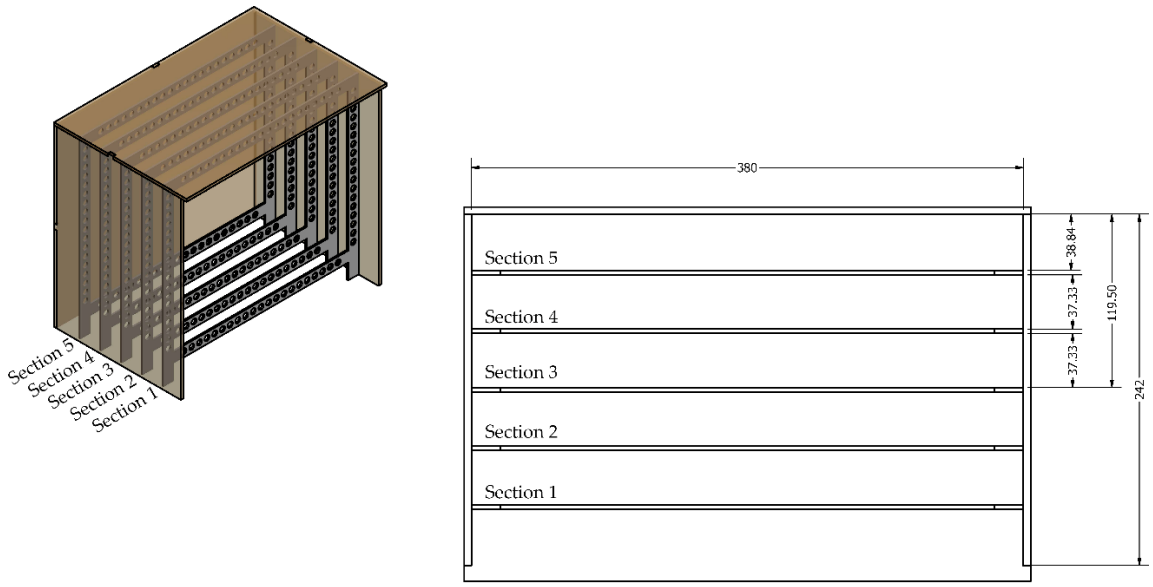
El sistema de adquisición de datos está compuesto por una matriz de 9 sensores DHT22 dispuestos en un marco (Figura 3) de las mismas dimensiones que la sección transversal de la subcámara de bioimpresión, conectados a un Arduino® Mega Atmega 2560 AVR, encargado de recopilar las lecturas de cada uno de los sensores y almacenar los datos para su posterior análisis.

Figura 3: Medidas y disposición de sensores



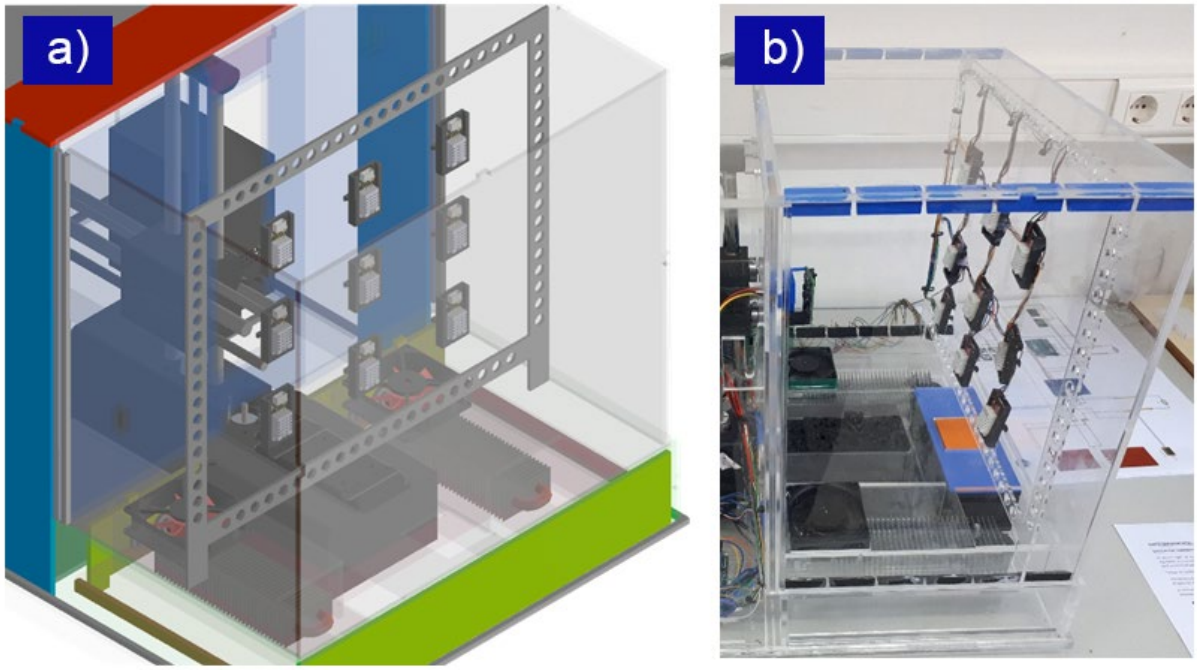
El procedimiento para la recogida de datos fue el siguiente: se colocó la matriz de sensores en 5 secciones distintas de la subcámara de bioimpresión (Figura 4) y se fijó la temperatura interior a 37 °C, con una temperatura ambiente del exterior constante de 22 °C. Una vez estabilizada la temperatura en el interior, se tomaron medidas en 9 puntos distintos durante un tiempo de 10 minutos por cada sección. Se repitieron las medidas 3 veces por cada sección para aleatorizar el experimento. Todos los ensayos se realizaron sin ningún objeto en el interior del habitáculo, salvo la propia estructura de soporte para los sensores y los elementos mecánicos y electrónicos de la cámara.

Figura 4: Posición de la matriz de sensores en la subcámara de bioimpresión.



En la Figura 5 se muestra la ubicación de la matriz de sensores en el interior de la subcámara de bioimpresión.

Figura 5: Renderizado (a) e imagen real (b) de la matriz de sensores en el interior de la subcámara de bioimpresión.



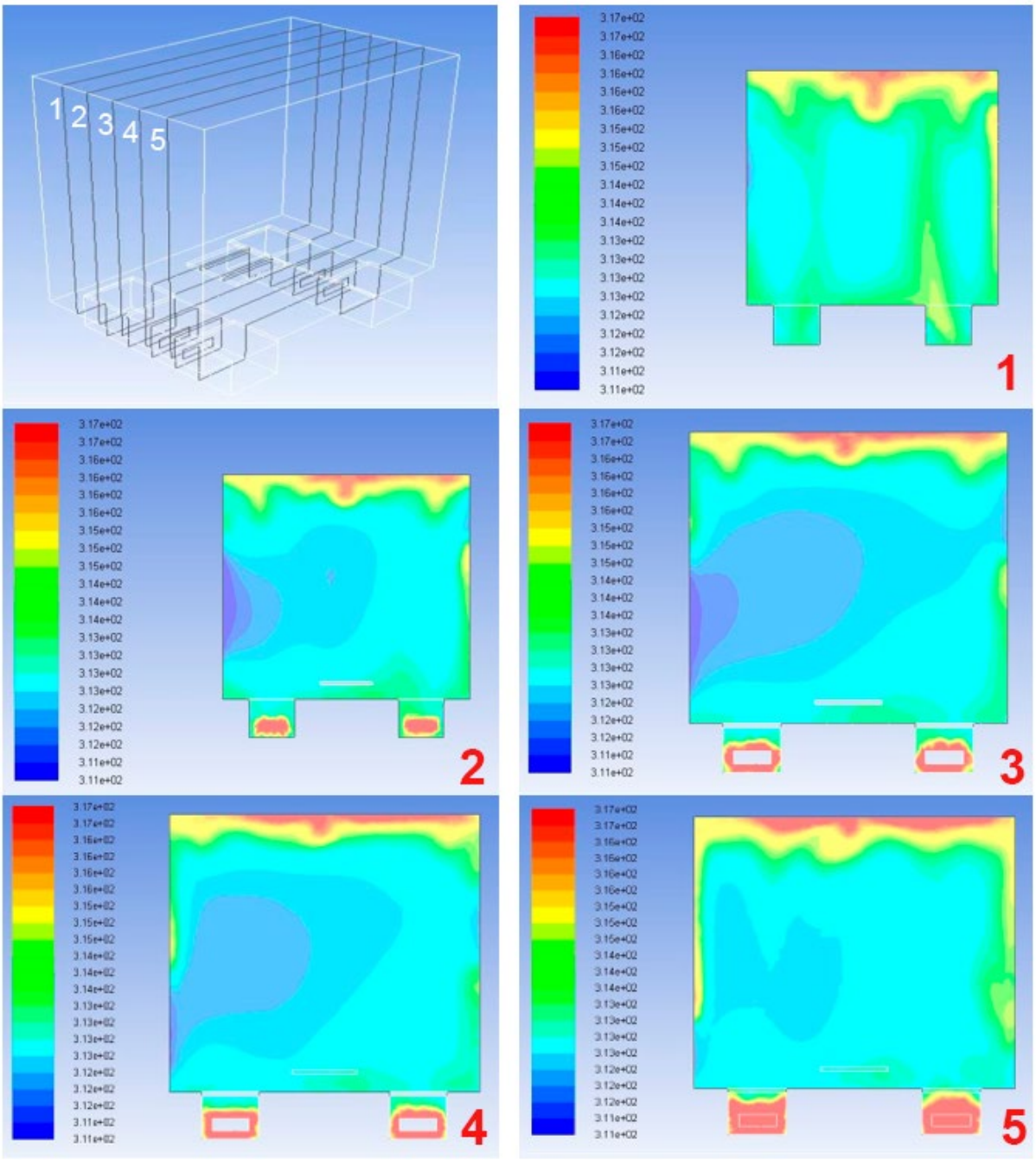
3. Resultados

3.1 Resultados de la simulación CFD

Tras el proceso de simulación, se obtuvo en ANSYS® FLUENT el perfil de la distribución de temperatura a lo largo del tiempo una vez que se alcanzó el régimen estacionario. Para poder

realizar la comparativa con los datos experimentales, se obtuvieron 5 secciones del perfil de temperatura que se muestran en la Figura 6.

Figura 6: Perfiles de temperatura de las 5 secciones obtenidos en la simulación.



3.2 Resultados experimentales

Una vez recopilados todos los datos de temperatura captados por los sensores durante los 15 ensayos (3 por cada una de las 5 secciones), se realizó una representación gráfica (Figura 7)

de 9 puntos de temperatura por cada sección, donde la temperatura mostrada en cada punto corresponde al valor medio de las tres medidas que se realizaron en cada sección.

Figura 7: Temperaturas medias de las distintas secciones

Sección 1 - Temperatura ºC		
37,7	37,5	38,63
36,83	37,03	37,9
36,17	36,6	37,7

Sección 2 - Temperatura ºC		
37,53	38,17	38,5
37,17	37,7	37,93
37,2	37,6	37,9

Sección 3 - Temperatura ºC		
37,97	38,37	38,27
37,27	37,43	37,5
37,3	37,5	37,5

Sección 4 - Temperatura ºC		
37,9	37,83	37,67
36,57	36,57	36,7
37,1	36,73	36,97

Sección 5 - Temperatura ºC		
38,8	37,43	37,67
38	36,77	37,27
38,4	36,73	37,33

Las gráficas de la Figura 7 muestran la distribución de calor en el volumen de la subcámara de bioimpresión donde se observaron los siguientes fenómenos: en todas las secciones, la temperatura es mayor en la parte superior (sensores 1, 2 y 3) debido a que, por diferencia de densidad, el aire caliente sube a la parte superior. En las secciones que están situadas en las entradas y salidas de aire (secciones 1, 2 y 5) se produce una distribución del calor no homogénea, debido a un flujo de aire más turbulento, a diferencia de las secciones centrales (secciones 3 y 4) donde la distribución de calor es más homogénea, siendo un aspecto positivo dado que en dicho espacio se realizaría el proceso de bioimpresión. También es notable que la temperatura va en aumento desde la sección 1 a la sección 5, debido a la influencia de las salidas de aire caliente situadas justo debajo de la sección 5. Finalmente destacar el fenómeno de la diferencia de calor existente entre los extremos de la subcámara de bioimpresión, donde uno de los laterales siempre está a mayor temperatura que el opuesto.

3.3 Comparativa entre resultados simulados y experimentales

Con el objetivo de validar la simulación fluidodinámica para poder conseguir un entorno virtual en el que poder realizar simulaciones a ordenador que se correspondan con la realidad, se compararon los perfiles de temperatura obtenidos en ANSYS® FLUENT (Figura 6) con los datos medios experimentales de temperatura (Figura 7).

Figura 8: Comparativa entre resultados experimentales y simulados

SECCIÓN 1	Tª (ºC) experimental	Tª (ºC) simulación	Desviación (%)
Sensor 1	37,3	42,1	13
Sensor 2	37,5	42,7	14
Sensor 3	38,6	42,5	10
Sensor 4	36,8	40,3	10
Sensor 5	37	39,8	8
Sensor 6	37,9	40,1	6
Sensor 7	36,1	40	11
Sensor 8	36,6	39,8	9
Sensor 9	37,7	40,1	6
		Desviación media	10

SECCIÓN 2	Tª (ºC) experimental	Tª (ºC) simulación	Desviación (%)
Sensor 1	37,6	40,1	7
Sensor 2	38,1	39,8	5
Sensor 3	38,5	40,1	4
Sensor 4	37,2	39,8	7
Sensor 5	37,7	39,8	6
Sensor 6	37,9	40,1	6
Sensor 7	37,2	39,8	7
Sensor 8	37,6	39,8	6
Sensor 9	37,9	40,1	6
		Desviación media	6

SECCIÓN 3	Tª (ºC) experimental	Tª (ºC) simulación	Desviación (%)
Sensor 1	37,8	39,8	5
Sensor 2	38,2	39,8	4
Sensor 3	38,2	40,1	5
Sensor 4	37,2	39,3	6
Sensor 5	37,3	39,3	5
Sensor 6	37,4	39,8	7
Sensor 7	37,2	39,3	6
Sensor 8	37,5	39,8	6
Sensor 9	37,5	40,1	7
		Desviación media	6

SECCIÓN 4	Tª (ºC) experimental	Tª (ºC) simulación	Desviación (%)
Sensor 1	37,9	39,8	5
Sensor 2	37,8	39,8	5
Sensor 3	37,7	40,1	6
Sensor 4	36,6	39,3	8
Sensor 5	36,6	39,8	9
Sensor 6	36,8	40,1	9
Sensor 7	37,1	39,3	6
Sensor 8	36,8	39,8	8
Sensor 9	37	40,1	9
		Desviación media	7

SECCIÓN 5	Tª (ºC) experimental	Tª (ºC) simulación	Desviación (%)
Sensor 1	38,8	40,6	5
Sensor 2	37,4	40,1	7
Sensor 3	37,7	40,6	8
Sensor 4	38	40,1	6
Sensor 5	37,3	40,1	8
Sensor 6	37,3	40,1	8
Sensor 7	38,4	39,6	3
Sensor 8	36,8	40,1	9
Sensor 9	37,4	40,1	7
		Desviación media	7

Los resultados obtenidos de la comparativa revelan una desviación media global del 7% entre los resultados experimentales y los simulados.

4. Conclusiones

En este trabajo se desarrolló el estudio de la distribución de temperatura en un dispositivo de generación de condiciones climáticas para técnicas de bioimpresión. Se creó un sistema de adquisición de datos para realizar una batería de ensayos para conocer como se distribuye el calor en el interior del sistema. Se generó un entorno de simulación fluidodinámica con ANSYS® Fluent donde se simuló la distribución de calor del dispositivo. Finalmente, se obtuvieron los resultados experimentales y simulados y se compararon con el objetivo de validar tanto el correcto funcionamiento del dispositivo como la validación del entorno de simulación. Los resultados obtenidos de la comparativa revelan una desviación media global del 7%, siendo un error poco significativo y que daría por válido el entorno de simulación para poder simular el sistema sin necesidad de realizar ensayos experimentales.

Como futuras líneas de trabajo se contempla: el estudio del fenómeno de la diferencia de calor significativa en los laterales de la subcámara de bioimpresión. La realización de simulaciones fluidodinámicas y experimentales de la distribución de humedad y dióxido de carbono, como variables necesarias para la integridad estructural y supervivencia celular de los materiales

empleados en los procesos de bioimpresión, con el objetivo final de validar un entorno de simulación completo.

Comunicación alineada con los Objetivos de Desarrollo Sostenible

5. Referencias

Ben Ali, R., Aridhi, E., Abbes, M., & Mami, A. (2016). Fuzzy logic controller of temperature and humidity inside an agricultural greenhouse. *IREC 2016 - 7th International Renewable Energy Congress*. https://doi.org/10.1109/IREC.2016.7478929

Boularaoui, S., Al Hussein, G., Khan, K. A., Christoforou, N., & Stefanini, C. (2020, December 1). An overview of extrusion-based bioprinting with a focus on induced shear stress and its effect on cell viability. *Bioprinting*. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00093

Brooimans, R. J. C. (2016). *Opening neonatal incubators: Impact on the incubator's climate and the neonate*.

CELLINK. (2021). BIO X Brochure. Retrieved from https://www.cellink.com/wp-content/uploads/2018/11/Cellink_BIOX_brochure-16P_LR_20200805-.pdf

Delanaud, S., Decima, P., Pelletier, A., Libert, J. P., Stephan-Blanchard, E., Bach, V., & Tourneux, P. (2016). Additional double-wall roof in single-wall, closed, convective incubators: Impact on body heat loss from premature infants and optimal adjustment of the incubator air temperature. *Medical Engineering and Physics*, *38*(9), 922–928. https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2016.05.010

Fic, A. M., Ingham, D. B., Ginalski, M. K., Nowak, A. J., & Wrobel, L. (2010). Heat and mass transfer under an infant radiant warmer-development of a numerical model. *Medical Engineering and Physics*, *32*(5), 497–504. https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2010.02.021

Gómez-Blanco, J. C., Mancha-Sánchez, E., Marcos, A. C., Matamoros, M., Díaz-Parralejo, A., & Pagador, J. B. (2020). Bioink temperature influence on shear stress, pressure and velocity using computational simulation. *Processes*, *8*(7). https://doi.org/10.3390/PR8070865

Hannouch, A., Lemenand, T., Khoury, K., & Habchi, C. (2020, August 1). Heat and mass transfer of preterm neonates nursed inside incubators - A review. *Thermal Science and Engineering Progress*. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.tsep.2020.100553

Jiang, T., Munguia-Lopez, J. G., Flores-Torres, S., Kort-Mascort, J., & Kinsella, J. M. (2019). Extrusion bioprinting of soft materials: An emerging technique for biological model fabrication. *Applied Physics Reviews*, *6*(1). https://doi.org/10.1063/1.5059393

Kang, H.-W., Lee, S. J., Ko, I. K., Kengla, C., Yoo, J. J., & Atala, A. (2016). A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nature Biotechnology*, *34*(3), 312–319. https://doi.org/10.1038/nbt.3413

Kapen, P. T., Mohamadou, Y., Momo, F., Jauspin, D. K., & Anero, G. (2019). An energy efficient neonatal incubator: mathematical modeling and prototyping. *Health and Technology*, *9*(1), 57–63. https://doi.org/10.1007/s12553-018-0253-3

Matamoros, M., Gómez-Blanco, J. C., Sánchez, Á. J., Mancha, E., Marcos, A. C., Carrasco-Amador, J. P., & Pagador, J. B. (2020). Temperature and Humidity PID Controller for a Bioprinter Atmospheric Enclosure System. *Micromachines*, *11*(11), 999. https://doi.org/10.3390/mi11110999

Noval, Jorcano, J. L., Engel López, E., Mañanes, R. P., Velasco Bayón, D., Carracedo, Á., & Lapunzina, P. (2019). *Bioimpresión en la medicina del futuro*. Retrieved from www.institutoroche.es

Riahi, J., Vergura, S., Mezghani, D., & Mami, A. (2020). Intelligent Control of the Microclimate of an Agricultural Greenhouse Powered by a Supporting PV System. *Applied Sciences*, *10*(4), 1350. https://doi.org/10.3390/app10041350

Vanaei, S., Parizi, M. S., Vanaei, S., Salemizadehparizi, F., & Vanaei, H. R. (2021). An Overview on Materials and Techniques in 3D Bioprinting Toward Biomedical Application. *Engineered Regeneration*, *2*, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.12.001

Vijayavenkataraman, S., Yan, W. C., Lu, W. F., Wang, C. H., & Fuh, J. Y. H. (2018). 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *132*, 296–332. https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.004

Wang, Z., Kapadia, W., Li, C., Lin, F., Pereira, R. F., Granja, P. L., … Cui, W. (2021). Tissue-specific engineering: 3D bioprinting in regenerative medicine. *Journal of Controlled Release*, *329*(November 2020), 237–256. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.044

Widhiada, W., Antara, I. N. G., Budiarsa, I. N., & Karohika, I. M. G. (2019). The Robust PID Control System of Temperature Stability and Humidity on Infant Incubator Based on Arduino at Mega 2560. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, *248*(1). https://doi.org/10.1088/1755-1315/248/1/012046

Williams, D., Thayer, P., Martinez, H., Gatenholm, E., & Khademhosseini, A. (2018, March 1). A perspective on the physical, mechanical and biological specifications of bioinks and the development of functional tissues in 3D bioprinting. *Bioprinting*. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2018.02.003

Wrobel, L. C., Ginalski, M. K., Nowak, A. J., Ingham, D. B., & Fic, A. M. (2010). An overview of recent applications of computational modelling in neonatology. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, *368*(1920), 2817–2834. https://doi.org/10.1098/rsta.2010.0052