

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-27

**EVALUACIÓN DE ANDAMIOS DE COLÁGENO CONSTRUIDOS CON
LA TÉCNICA DE ELECTROSPINNING PARA APLICACIÓN EN
INGENIERÍA DE TEJIDO EPITELIAL**

CARLOS OLMEDO JIMÉNEZ REVELO

Ingeniería Electromecánica

María Elena Moncada A.

July Andrea Galeano Z.

Director(es) del trabajo de grado

INSTITUTO TECNOLÓGICO METROPOLITANO

24 de octubre de 2016

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

RESUMEN

El colágeno es el principal componente del tejido conectivo y la proteína estructural más abundante de origen animal, y dadas sus propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad y no toxicidad se ha convertido en uno de los materiales más populares para su uso en la ingeniería de tejidos. El presente trabajo evaluó el cambio de las propiedades mecánicas y químicas de andamios nano-estructurados construidos a diferentes concentraciones de colágeno, utilizando la técnica de electrospinning, para comparar cambios en las propiedades evaluadas de acuerdo a dichas concentraciones y verificar que este material puede ser hilado a diferentes concentraciones con la técnica de electrospinning y generar un andamio nanoestructurado, que pueda ser proyectado para aplicación como soporte en ingeniería de tejidos.

Palabras clave: colágeno, andamios nanoestructurados, electrospinning, ingeniería de tejidos.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

RECONOCIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios por permitirme vivir esta nueva etapa de mi vida como es la obtención del título de Ingeniero Electromecánico; al igual que a la Institución Universitaria ITM que nos permite cumplir este sueño en cabeza de las profesoras María Elena Moncada A. y July Andrea Galeano Z. quienes con su valiosa ayuda me permitieron plasmar todo el conocimiento que he adquirido a lo largo de la Ingeniería y que hoy lo veo reflejado en este informe final de trabajo de grado, como también a mí familia que sin su ayuda moral, material no hubiera podido obtener esta valiosa meta.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

ACRÓNIMOS

3D Tres dimensiones

BMP Bone morphogenetic proteins

cm centímetro

ECM Extracellular matrix

FDA Food and Drugs administration

gr gramo

ITM Instituto Tecnológico Metropolitano

Kv kilovoltio

ml mililitro

TGA/DSC The thermal gravimetric analysis / The differential scanning calorimetry

w/v peso/volumen

ml/h mililitro/hora

N Newton

MPa Mega pascal

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	6-7
2. MARCO TEÓRICO	8-10
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12-15
5. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y TRABAJO A FUTURO	16
6. REFERENCIAS	17-19

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

1. INTRODUCCIÓN

El uso de andamios de colágeno es cada vez más común en el área de ingeniería de tejido de piel, sus propiedades biológicas y de biocompatibilidad entre otras, lo hacen un material apto para esta aplicación. El electrospinning es una técnica que se ha popularizado en la última década para la construcción de andamios nanoestructurados que vienen siendo comúnmente usados para soporte celular (Meyer. U, Meyer. T, Handscheld. J y Wiesmann. H, 2009). Un andamio de micro/nanofibras por electrospinning se puede producir con diversos diámetros de fibra a partir del control de los parámetros de la técnica tales como voltaje, distancia de la placa, velocidad de rotación, etc. Estas condiciones pueden llegar a modificar la porosidad, el tamaños de poro y las propiedades mecánicas (Meyer. U, Meyer. T, Handscheld. J y Wiesmann. H, 2009).

El colágeno es el polímero natural más utilizado en ingeniería de tejidos y es uno de los principales componentes de matrices extracelulares de tejidos de mamíferos, incluyendo la piel, hueso, cartílago, tendón y ligamento (Meyer. U, Meyer. T, Handscheld. J y Wiesmann. H, 2009). La ingeniería de tejidos y medicina regenerativa son los términos que se utilizan hoy en día para describir el enfoque para generar tejidos complejos y órganos. Ambas áreas son multidisciplinarias y son campos emergentes de la biotecnología y la medicina que apuntan a generar cambios y alternativas a la pérdida de tejido, por medio de la generación y regeneración de tejidos y órganos (Meyer. U, Meyer. T, Handscheld. J y Wiesmann. H, 2009). La expectativa para este modelo biomédico es alta en relación a la mejora de las posibilidades de tratamiento, calidad de vida del paciente, y la capacidad de superación. Se prevé que esta biotecnología tiene también un alto impacto económico en la medicina clínica.

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

La ingeniería de tejidos puede tener aplicaciones de diagnóstico, cuando se efectúe el tejido in vitro y se utiliza para las pruebas de drogas en el metabolismo y la absorción, la toxicidad y patogenicidad (Meyer. U, Meyer. T, Handscheld. J y Wiesmann. H, 2009). El fundamento de la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa para aplicaciones de diagnóstico o terapéuticos es la capacidad de explotar las células vivas en una variedad de maneras. Considerando que la ingeniería de tejidos es un concepto más técnico de tejido y reconstrucción de órganos mediante el uso de células, andamios, y biomoléculas.

En este estudio se construyeron andamios nanoestructurados de colágeno para diferentes concentraciones, sobre los cuales se quiso en primer lugar lograr las condiciones técnicas adecuadas que permitieran su hilado con la técnica de electrospinning y en segundo lugar determinar las propiedades mecánicas y térmicas (aunque inicialmente se planteó la evaluación morfológica, esta no fue posible llevarse a cabo dado que el equipo SEM del ITM no contó en el momento con los insumos necesarios para la captura de la imagen) y observar el cambio de dichas propiedades ante las diferentes concentraciones de colágeno. Esto con miras a determinar cuál de las concentraciones podría ser más efectiva para aplicación como alternativa al tejido de piel.

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

2. MARCO TEÓRICO

La ingeniería de tejidos implica la integración de los conocimientos acerca de las células, factores de crecimiento y la ingeniería de materiales con el fin de producir alternativas potenciales para el trasplante de tejidos (Boyce, 2002). Una de las principales preocupaciones en la ingeniería de tejidos es construir matrices basadas en células diseñadas en tres dimensiones (3D) denominadas andamios (o scaffolds), sobre los que son sembradas las células (Langer, S. Levenberg y R., 2004). Los andamios porosos con conexión entre sus poros sirven como análogos de una matriz extracelular (ECM), convirtiéndose en un componente del tejido que inicialmente proporciona las estructuras de soporte físico que facilitan las funciones celulares tales como el crecimiento y la diferenciación celular (J. Lee, MJ Cuddihy, y NA Kotov, 2008). Diferentes biomateriales, tanto naturales como sintéticos han sido investigados por sus aplicaciones como andamios. En los andamios sintéticos se encuentra mayor estabilidad y capacidad de controlar propiedades mecánicas, pero con desventajas y limitaciones tales como baja degradabilidad y mayor toxicidad (Levenberg, Dado D. y S., 2009). Por otra parte, los materiales naturales facilitan la adhesión celular y son bastante estables. Sin embargo, con capacidades mecánicas menores (Phillips, RA Brown y JB, 2007) (E. Song, SY Kim, T. Chun, H.-J. Byun, y YM Lee, 2006).

El desarrollo de nuevos biomateriales y nuevas estrategias de fabricación para aplicaciones en ingeniería de tejidos, han llevado a la creación de andamios y sistemas de administración de fármacos cada vez más apropiados (AG, Spicer PP y Mikos, 2010) (Hubbell, Lutolf MP y JA, 2005) (X. Niu, Q. Feng, M. Wang, X. Guo, y Q. Zheng,, 2009). Algunos estudios se han centrado en los pares de proteína-polisacárido que tienen gran potencial en la fabricación de diferentes complejos estructurales (T. Giancone, 2009). Materiales como el colágeno y la gelatina se pueden hacer reaccionar con una variedad de polisacáridos tales como quitosano (Y. Huang, S. Onyeri, M. Siewe, A. Moshfeghian y SV Madihally, 2005) (J. Gómez-Estaca, A. López de Lacey, ME López-Caballero, MC-Gómez Guillén, y P. Montero, 2010),

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

alginato (L. Sang, X. Wang, Z. Chen, J. Lu, Z. Gu, y X. Li, 2010), glicosaminoglicanos (PK Biraja y JG Lorna., 2010), y pectina (S. Farris, KM Schaich, L. Liu, PH Cooke, L. Piergiovanni, y KL Yam, 2011), entre otros.

El colágeno, por ejemplo, es el principal componente del tejido conectivo y la proteína estructural más abundante de origen animal. Debido a su funcionalidad y características adecuadas apropiadas incluyendo biocompatibilidad, biodegradabilidad, no toxicidad y el reconocimiento de las células, el colágeno se ha convertido en uno de los materiales más populares para su uso en la ingeniería de tejidos (DG Wallacea y J. Rosenblattb., 2003). Esponjas de colágeno han sido aprobadas por la FDA (Food and Drugs administration) como dispositivos médicos para la cicatrización de heridas, la cirugía dental y portadores de proteínas morfogenéticas óseas (BMP), incluyendo rhBMP-2 y rhBMP-7 (M. Geiger, RH Li, y W. Friess, 2003). Colágeno de esponjas porosas se preparan normalmente a partir de un tipo insoluble de colágeno I que se deriva de fuentes bovinas y porcinas. En la ingeniería de tejidos, las células se siembran en las esponjas y proliferan en tres dimensiones.

Técnica de electrohilado para la ingeniería de tejidos

Este proceso ha ganado popularidad en los últimos diez años y ha sido usado en ingeniería de tejidos vascular, óseo, nervioso y de tendón (Braghirolli, D. I., Steffens, D., & Pranke, P, 2014). La técnica de electrospinning proporciona un mecanismo para la producción de andamios fibrosos ya sea de polímeros sintéticos o naturales, alta porosidad, una amplia distribución de diámetros de poro, una alta relación de volumen por superficie de área y similitudes morfológicas con las fibras de colágeno natural (Rogina, 2014). Los diámetros de las fibras están en el intervalo de varios micrómetros hasta menos de 100 nm. El proceso de electrospinning es una técnica de hilado de fibras accionado por un campo electrostático de alto voltaje utilizando una solución polimérica o líquida.

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

La física subyacente a esta técnica se basa en la aplicación de una fuerza eléctrica, especialmente cuando en la superficie de la gota del polímero se supera la fuerza de tensión superficial y un chorro cargado es expulsado. Como el disolvente se evapora, la densidad de carga aumenta en las fibras, resultando en un chorro inestable, que se extiende sobre las fibras más de un millón de veces. La figura 1 a continuación presenta las partes básicas de un sistema de electrohilado.

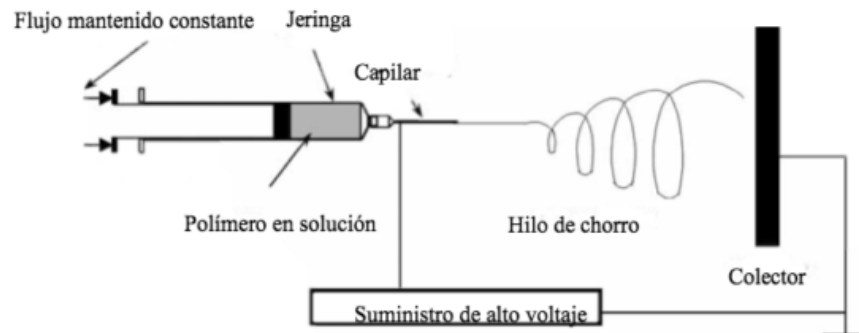


Figura 1. Esquema general de la disposición y procesos de electrohilado convencional.

Fuente: (Angel, R. M., Francisco, R., Enrique, M., Arturo, B., Jacobo, A., & Lizette, D. C., 2014)

Las variables que controlan el comportamiento del chorro de fluido electrificado durante electrospinning se puede dividir en las propiedades del fluido y parámetros de operación. Las propiedades relevantes de los fluidos son la viscosidad, conductividad, constante dieléctrica, punto de ebullición y tensión superficial. Los parámetros de funcionamiento incluyen el flujo, potencial eléctrico generado y la distancia entre la punta emisora y el colector llamado "air gap"(como lo muestra la figura 1) (Bosworth, L., & Downes, S, 2011). El producto final del electrospinning generalmente consiste en redes de fibras interconectadas al azar con tamaño submicrométrico. Los andamios nanofibrosos formados con electrospinning poseen una estructura similar a la matriz extracelular, convirtiéndolos en una promesa para la ingeniería de tejidos (Mitchell, G. R., & Davis, F., 2011), (Pawlowski, K. J., Barnes, C. P., Boland, E. D., Wnek, G. E., & Bowlin, G. L., 2011).

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

3. METODOLOGÍA

Para la construcción de los andamios nano-estructurados se utilizó Gelatina sin sabor en polvo, agua destilada y ácido acético. La gelatina sin sabor en polvo fue disuelta para varias concentraciones entre ellas: 35% w/v (12,5 gr de gelatina, 6,3 ml de Ácido Acético y 0,7 ml de Agua Destilada), 15% w/v (12,5 gr de gelatina, 14,4 ml de Ácido Acético y 1,6ml de Agua Destilada) y 25% w/v (12,5 gr de gelatina, 9,0 ml de Ácido Acético y 1,0ml de Agua Destilada). Para la primera condición no se logró obtener el hilado, dado que la solución obtenida con dicha concentración fue demasiado viscosa. Mientras las otras dos condiciones evaluadas si se lograron hilar y construir el andamio. Todas las soluciones fueron disueltas en beaker usando un agitador magnético, cada solución fue llevada a una plancha de calentamiento magnética durante 15 a 20 minutos a una temperatura de 45°C, con el fin de mezclar completamente los componentes. Posterior a esto la solución se dejó enfriar y fue depositada en la jeringa de plástico de 5ml del electrospinning, para proceder con el proceso de calibración de las condiciones del hilado para cada una de las soluciones. Una vez construidos los andamios nano-estructurados con las dos soluciones que permitieron generar el hilado, se realizaron las pruebas mecánicas y térmicas. Las pruebas mecánicas se realizaron con la Máquina universal de ensayos marca SHIMADZU / Modelo: AG-100NKX ubicada en el laboratorio de materiales poliméricos y las pruebas térmicas con el equipo TGA/DSC SDT-Q600 del laboratorio de Ciencias Térmicas.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Electrohilado

Para el proceso de electrohilado se utilizó el equipo de electrospinnig FLUIDNATEKTM LE 100 del laboratorio de Biomateriales y electromedicina del ITM, trabajando a temperatura ambiente. Las soluciones fueron depositadas en las jeringas Precision Care de 5ml con las que cuenta el equipo. La distancia para cada solución se varió hasta lograr el hilado del material sin presencia de gotas, solo de las soluciones 15% w/v y 25% w/v fue obtenido el hilado. Este fue logrado con una separación de 17 cm entre la jeringa y el colector, voltaje de 23 kV, velocidad de flujo entre 0,3-0,5 ml/h y se trabajó con humedad relativa entre 35-45%. El material hilado se depositó sobre un papel Envoplast o chicle (de 15 cm x 15 cm) ubicado en la placa colectora. Las figuras 2 y 3 presentan la solución líquida y el andamio obtenido con el electrospinning para las soluciones de colágeno a 15% y 25% respectivamente.

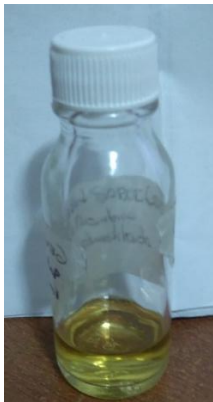


Fig. 2 solución y andamio nanoestructurado construido con el material de colágeno a 15% w/v

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

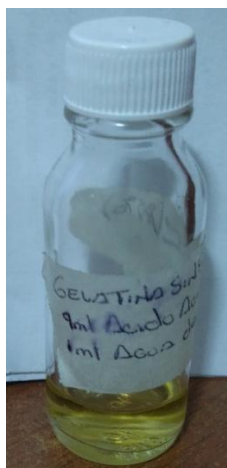


Fig. 3 solución y andamio nanoestructurado construido con el material de colágeno a 25% w/v

De las diferentes concentraciones probadas solo dos de ellas se lograron hilar: una de 15% w/v (12,5 gr de gelatina, 14,4 ml de Ácido Acético y 1,6ml de Agua Destilada) y la otra de 25% w/v (12,5 gr de gelatina, 9,0 ml de Ácido Acético y 1,0ml de Agua Destilada). Se encontró que al aumentar el solvente en estas soluciones (ácido acético y agua destilada) en la solución (gelatina, ácido acético, agua destilada) se disminuyó la viscosidad, lo cual favoreció el electrohilado. Cuando se realizaron las pruebas de hilado sobre soluciones menos viscosas no se logró el hilado, sino que se presentaron solo gotas para las diferentes condiciones de operación del equipo. En relación a los parámetros del electrospinning, se pudo observar que, para mayores valores de voltaje, se disminuía el goteo de la solución y al aumentar la velocidad de flujo aumentó la presencia de gotas. El voltaje de trabajo fue entre 13kV y 23,5 kV, la velocidad de flujo entre 0,3 y 0,4 ml/h (para estabilizar en cono de Taylor), y la separación entre los electrodos fue entre 14 y 17 cm.

Prueba térmica

Sobre los andamios construidos con las dos soluciones de gelatina hilada (15% y 25%) fue realizada la prueba térmica, utilizando el equipo TGA/DSC para obtener la relación de peso, derivada de peso y contenido de flujo de calor con respecto a la temperatura. Las figuras 4 y 5 muestran el comportamiento de estas variables en los andamios construidos con 15% y 25% de gelatina respectivamente.

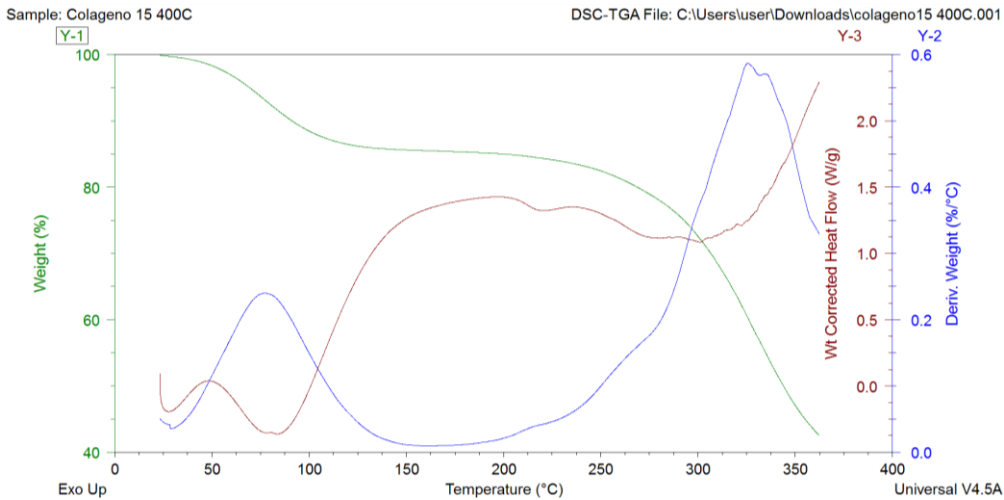


Fig. 4. Resultado de TGA para el colágeno a 15% w/v

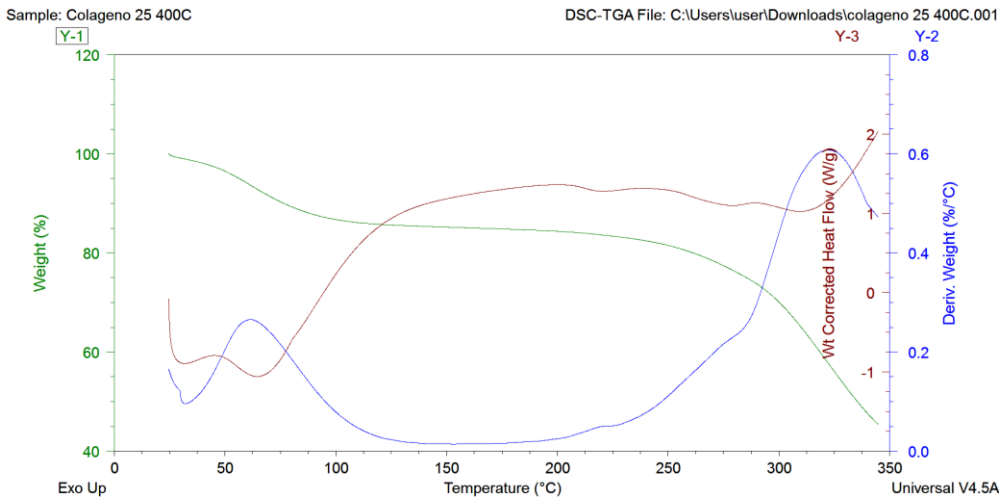


Fig. 5. Resultado de TGA para el colágeno a 25% w/v

En las curvas se observa que para ambas muestras (15% y 25% de gelatina) se presentó pérdida de peso (%) a medida que aumentó la temperatura, con un valor mínimo de peso encontrada para la máxima temperatura dada por equipo de 365 °C. El flujo de calor para la gelatina a 25% presentó un pico máximo de 2W/g (aproximado) a una temperatura aproximada de 350°C, y para la gelatina a 15% se encontró el pico máximo de 2.5W/g (aproximado) a la misma temperatura de 350°. La derivada del peso presenta dos episodios similares en ambas soluciones, un primer pico entre 62,5°C a 75°C y el segundo pico a 330°C aproximadamente. El segundo de los episodios encontrados en ambas muestras, se encontró para 15% de gelatina con un valor cercanamente inferior al 0.6%/°C, mientras para 25% se encontró en el cercano superior al 0.6%/°C.

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

De manera general, el comportamiento para ambas soluciones (15% y 25%) presentan resultados similares para las variables térmicas leídas.

Pruebas Mecánicas

En cuanto a las pruebas mecánicas se pudo determinar que la solución con mayor concentración de solvente 15% w/v (12,5 gr de gelatina, 14,4 ml de Ácido Acético y 1,6ml de Agua Destilada)) tiene una mayor una resistencia a la tracción y resistencia a la rotura (1,4 Mpa) y por tal motivo tiene mejores propiedades mecánicas; en relación con las solución de 25% w/v (12,5 gr de gelatina, 9,0 ml de Ácido Acético y 1,0ml de Agua Destilada) que tiene resistencia a la tracción y resistencia a la rotura (0.8MPa). permitiéndonos inferir que el solvente (Ácido Acético y Agua Destilada) a mayor concentración ayuda a mejorar las propiedades mecánicas del colágeno.

Las pruebas morfológicas no se pudieron realizar dado que el microscopio electrónico de barrido con el que cuenta el ITM y en el que esperábamos realizar las pruebas, no contaba con el blanco de oro necesario para el funcionamiento y obtención de las imágenes, por esta razón, fueron reemplazadas las pruebas morfológicas por pruebas térmicas, dada la colaboración brindada por los profesores del laboratorio de Ciencias Térmicas del ITM.

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

5. CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y TRABAJO FUTURO

Conclusiones

Del presente estudio se logró obtener las condiciones técnicas de electrohilado necesarias para la construcción de andamios nanoestructurados de material gelatina. Fueron evaluadas diferentes concentraciones de gelatina y condiciones de voltaje, velocidad de flujo y separación de electrodos, para determinar cuáles eran las necesarias para obtener andamios adecuadamente nano-estructurado y sin presencia de gotas.

De los andamios construidos se lograron realizar las pruebas térmicas y mecánicas, concluyendo que la gelatina a ciertas concentraciones y condiciones, puede ser hilada y para obtener andamios con propiedades específicas que pueden ser proyectados como un material de soporte en ingeniería de tejidos.

Trabajo Futuro

El trabajo a futuro que se podría realizar con los andamios de colágeno a partir del estudio realizado es la de mirar posibilidades de que los andamios construido con base de gelatina, puedan ser usados como elementos de soporte celular para injertos de piel, en la búsqueda de soluciones para problemas ocasionados por procesos infecciosos, patológicos o de daños por quemaduras, entre otros; porque todos los sustitutos de la piel deben cumplir como mínimo tres requisitos como son: ser seguros, efectivos, y de fácil manejo y aplicación. Encontrando en la gelatina un polímero natural biodegradable, biocompatible, no carcinogénico, no inmunogénico y de bajo costo derivado de una proteína llamada colágeno; con gran biocompatibilidad y resistencia mecánica apreciable para aplicaciones de administración de fármacos y la ingeniería tisular. Además, su naturaleza hidrófila, suave y elástica asegura una mínima irritación del tejido. En consecuencia, los andamios de gelatina son un material prometedor en la regeneración de la piel artificial.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

REFERENCIAS

- AG, Spicer PP y Mikos. (2010). "cola de fibrina como un sistema de administración de fármacos". En S. P. AG, *"cola de fibrina como un sistema de administración de fármacos"* (págs. 49-55). J. Controlled Release, vol. 148.
- Angel, R. M., Francisco, R., Enrique, M., Arturo, B., Jacobo, A., & Lizette, D. C. (2014). "aplicaciones textiles y de alimentos de nanoestructuras producidas por electrospinning". En R. M. Angel, *"aplicaciones textiles y de alimentos de nanoestructuras producidas por electrospinning"* (págs. 44-52.).
- Bosworth, L., & Downes, S. (2011). "Electrospinning for Tissue Regeneration". En L. & Bosworth, *"Electrospinning for Tissue Regeneration"* (pág. 424). Woodhead Publishing.
- Boyce, S. (2002). "cuestiones regulatorias y la normalización, en Métodos de Ingeniería de Tejidos". En A. A. Lanza, *"cuestiones regulatorias y la normalización, en Métodos de Ingeniería de Tejidos"* (págs. 3-17.). Nueva York: Eds.Nueva York : Academic.
- Braghirolli, D. I., Steffens, D., & Pranke, P. (2014). "Electrospinning for regenerative medicine: a review of the main topics". En D. I. Braghirolli, *"Electrospinning for regenerative medicine: a review of the main topics"*. Drug Discovery Today.
- DG Wallacea y J. Rosenblattb. (2003). "sistemas de gel de colágeno para la liberación sostenida y la ingeniería de tejidos" . En D. W. Rosenblattb, *"sistemas de gel de colágeno para la liberación sostenida y la ingeniería de tejidos"* (págs. 1631- 1649). Adv. Drug Delivery Rev., vol. 55.
- E. Song, SY Kim, T. Chun, H.-J. Byun, y YM Lee. (2006). "andamios de colágeno derivadas de una fuente marina y su biocompatibilidad". En S. K.-J. E. Song, *"andamios de colágeno derivadas de una fuente marina y su biocompatibilidad"* (págs. 2951-2961). Biomateriales, vol. 27.
- Hubbell, Lutolf MP y JA. (2005). "biomateriales sintéticos como microambientes instructivos extracelulares para la morfogénesis de la ingeniería de tejidos". En L. M. Hubbell, *"biomateriales sintéticos como microambientes instructivos extracelulares para la morfogénesis de la ingeniería de tejidos"* (págs. 47-55). Nat. Biotechnol., Vol. 23.
- J. Gómez-Estaca, A. López de Lacey, ME López-Caballero, MC-Gómez Guillén, y P. Montero. (2010). "las películas de gelatina-quitosano biodegradables incorporados con aceites esenciales

	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

- como agentes antimicrobianos para la conservación del pescado". En A. L.-C.-G. J. Gómez-Estaca, *"las películas de gelatina-quitosano biodegradables incorporados con aceites esenciales como agentes antimicrobianos para la conservación del pescado"* (págs. 889-896). Food Microbiol., vol. 27.
- J. Lee, MJ Cuddihy, y NA Kotov. (2008). "matrices de cultivos celulares tridimensionales: Estado del arte". En M. C. J. Lee, *"matrices de cultivos celulares tridimensionales: Estado del arte"* (págs. 61-86). Tissue Eng. Parte B-Rev., Vol. 14.
- L. Sang, X. Wang, Z. Chen, J. Lu, Z. Gu, y X. Li. (2010). "Asamblea de redes fibrilares de colágeno en presencia de alginato" . En X. W. L. Sang, *"Asamblea de redes fibrilares de colágeno en presencia de alginato"* (págs. 1264-1270). Carbohydr. Polym., Vol. 82.
- Langer, S. Levenberg y R. (2004). "Los avances en la ingeniería de tejidos". En S. L. Langer, *"Los avances en la ingeniería de tejidos"* (págs. 113-134). Dev. Biol., Vol. 61.
- Levenberg, Dado D. y S. (2009). "célula-andamiaje interacción mecánica dentro de la ingeniería de tejidos". En D. D. Levenberg, *"célula-andamiaje interacción mecánica dentro de la ingeniería de tejidos"* (págs. 656-664). Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 20.
- M. Geiger, RH Li, y W. Friess. (2003). "Esponjas de colágeno para la regeneración ósea con rhBMP-2". En R. L. M. Geiger, *"Esponjas de colágeno para la regeneración ósea con rhBMP-2"* (págs. 1613-1629). Adv. Deliv. drogas. Rev., vol. 55.
- Meyer. U, Meyer. T, Handscheld. J y Wiesmann. H. (2009). *"Fundamentals of Tissue Engineering y medicine regenerative"*. Verlag Berlin Heidelberg.: Springer.
- Mitchell, G. R., & Davis, F. (2011). "Electrospinning and Tissue Engineering" . En G. R. Mitchell, *"Electrospinning and Tissue Engineering"* (págs. 111-136). Dordrecht: Springer Netherlands, Vol. 20.
- Pawlowski, K. J., Barnes, C. P., Boland, E. D., Wnek, G. E., & Bowlin, G. L. (2011). "Biomedical Nanoscience: Electrospinning Basic Concepts, Applications, and Classroom Demonstration". En K. J. Pawlowski, *"Biomedical Nanoscience: Electrospinning Basic Concepts, Applications, and Classroom Demonstration"* (pág. 827). MRS Proceedings.
- Phillips, RA Brown y JB. (2007). "las respuestas celulares a armazones proteicos biomiméticos utilizados en la reparación de tejidos y la ingeniería". En R. B. Phillips, *"las respuestas celulares a armazones proteicos biomiméticos utilizados en la reparación de tejidos y la ingeniería"* (págs. 75-150). Int. Rev. Cytol., Vol. 262.
- PK Biraja y JG Lorna. (2010). "Densidad relaciones de propiedad en un molde de colágeno-glicosaminoglicano". En P. B. Lorna, *"Densidad relaciones de propiedad en un molde de colágeno-glicosaminoglicano"* (págs. 344-353). Acta Biomater., Vol. 6.

 Institución Universitaria	INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADO	Código	FDE 089
		Versión	03
		Fecha	2015-01-22

- Rogina, A. (2014). " Electrospinning process: Versatile preparation method for biodegradable and natural polymers and biocomposite systems applied in tissue engineering and drug deliver". En A. Rogina, "*Electrospinning process: Versatile preparation method for biodegradable and natural polymers and biocomposite systems applied in tissue engineering and drug deliver*" (págs. 221–230; 296). Applied Surface Science.
- S. Farris, KM Schaich, L. Liu, PH Cooke, L. Piergiovanni, y KL Yam. (2011). "películas compuestas de gelatina-pectina a partir de hidrogeles poliiónicos complejo". En K. S. S. Farris, "*películas compuestas de gelatina-pectina a partir de hidrogeles poliiónicos complejo*" (págs. 61-70). Alimentación hidrocólida., Vol. 25.
- T. Giancone, E. T. (2009). "Proteine- interacciones de polisacáridos: comportamiento de las fases de la mezcla de harina de soja pectina". En E. T. T. Giancone, "*Proteine- interacciones de polisacáridos: comportamiento de las fases de la mezcla de harina de soja pectina*" (págs. 1263-1269). Alimentación hidrocólida, vol. 23.
- X. Niu, Q. Feng, M. Wang, X. Guo, y Q. Zheng,. (2009). "poroso nano HA / colágeno / andamio PLLA que contiene microesferas de quitosano para la entrega controlada de péptido sintético derivado de BMP-2". En Q. F. X. Niu, "*poroso nano HA / colágeno / andamio PLLA que contiene microesferas de quitosano para la entrega controlada de péptido sintético derivado de BMP-2*" (págs. 111-117). J. Controlled Release, vol. 134.
- Y. Huang, S. Onyeri, M. Siewe, A. Moshfeghian y SV Madihally. (2005). "Caracterización in vitro de los andamios de quitosano-gelatina para ingeniería de tejidos". En S. O. Y. Huang, "*Caracterización in vitro de los andamios de quitosano-gelatina para ingeniería de tejidos*" (págs. 7.616-7.627). Biomateriales, vol. 26.

