

DISEÑO IN-SILICO DE SCAFFOLDS NANOFIBROSOS BIOMIMÉTICOS 3D PARA INGENIERÍA DE TEJIDOS: DESARROLLO DE GEOMETRÍAS PARAMÉTRICAS, MALLADO Y CÁLCULO AUTOMATIZADO

IN-SILICO DESIGN OF 3D BIOMIMETIC NANOFIBROUS SCAFFOLDS FOR TISSUE ENGINEERING: DEVELOPMENT OF PARAMETRIC GEOMETRIES, MESHING AND AUTOMATED CALCULATION

Gustavo E. Carr^{a,c,d}, Nahuel M. Jáuregui^{a,c}, Nicolás Antonelli^{a,b,d}, Florencia Montini
Ballarín^{b,c} y Santiago A. Urquiza^{a,d}

^aGIAC, U.N. de Mar del Plata, Argentina, <http://www.fi.mdp.edu.ar/>

^bGrupo Polímeros Biomédicos, INTEMA - Mar del Plata, Argentina, <http://www.intema.gob.ar/>

^cCONICET - Mar del Plata, Argentina, <http://mardelplata-conicet.gob.ar/>

^dHidroSim - UTN - Reg. Mar del Plata, Argentina, <http://https://mdp.utn.edu.ar>

Palabras clave: Modelado paramétrico automatizado, Matrices nanofibrosas biomiméticas, Método de los Elementos Finitos, Ensayos in-sílico, Hiperelasticidad.

Resumen. El modelado computacional multiescala permite diseñar matrices fibrosas sintéticas para reproducir el comportamiento mecánico de tejidos biológicos. El objetivo de este trabajo es desarrollar un método para obtener diseños CAD de tejidos artificiales (scaffolds) para ensayos uniaxiales in-sílico automatizados. Se desarrolló un software para generar automáticamente una biblioteca paramétrica de geometrías a fin de reemplazar microestructuras de tejido complejas. Se realizaron ensayos de tracción in-sílico, se presentaron los resultados obtenidos y discusión en relación con las variaciones geométricas estudiadas.

Keywords: Automated parametric modeling, Biomimetic nanofibrous scaffolds, Finite Elements Method, In-silico testing, Hyperelasticity.

Abstract. Multiscale computational modeling allows the design of synthetic fibrous matrices to reproduce the mechanical behavior of biological tissues. The aim of this work is to develop a method to obtain CAD designs of artificial tissues (scaffolds) for automated in-silico uniaxial testing. A software was developed to automatically generate a parametric library of geometries to replace complex tissue microstructures. In-silico tensile tests were performed, the results obtained were presented and a discussion was made regarding the geometric variations studied.

1. INTRODUCCIÓN

En la bioingeniería se utiliza muy frecuentemente la imitación de la naturaleza (biomimesis) para el diseño de estructuras y dispositivos (Li et al., 2021; van Kampen et al., 2024). El diseño in-sílico permite la generación de estructuras multicapa con una misma geometría de base, así como también la combinación de diferentes formas básicas para imitar una microestructura tisular mucho más compleja (Singh et al., 2015). El desarrollo de geometrías paramétricas virtuales resuelve la necesidad de diseñar cada microestructura por separado y unir las mecánicamente a posteriori. Estas técnicas se pueden utilizar tanto para imprimir las estructuras como también para modelar sus respuestas mecánicas usando, por ejemplo, el Método de Elementos Finitos (FEA) de manera automatizada y más efectiva (Geris et al., 2018) e incluso hacer evaluaciones de integridad estructural (Gierig et al., 2023). Se involucran técnicas de optimización, como la utilización de redes neuronales e inteligencia artificial, que necesitan grandes cantidades de datos de entrenamiento, como por ejemplo, las respuestas mecánicas de las diferentes topologías. Este requerimiento es la motivación para la creación de un software específico para proveer esos datos.

El software que se presenta en este trabajo creado para el manejo y la ejecución del cálculo está basado en el paradigma de Programación Orientada a Objetos (Gamma et al., 1994), y permite la generación rápida y desatendida de una amplia gama de matrices con geometrías diversas. Estas matrices son creadas en la forma de probetas de tracción uniaxial para ensayos in-sílico, que además puedan ser reproducidos en físico. El software elaborado gestiona también la preparación y ejecución de las secuencias de cálculo por el Método de Elementos Finitos.

La estructura de datos que se diseñó para representar las geometrías puede cubrir todas las variaciones en un espacio multidimensional de posibilidades de las muestras.

Se realizaron cálculos de fuerzas en ensayos de tracción in-sílico para los que se utilizaron muestras de una sola fibra para caracterización de su respuesta individual y a efectos de demostrar las posibilidades de la herramienta computacional.

Este trabajo forma parte de una línea de investigación en la creación de estructuras biomiméticas para el reemplazo de tejido muscular y arterial (Montini Ballarin et al., 2014; Montini-Ballarín et al., 2017; Caballero et al., 2022). El objetivo general es obtener respuestas mecánicas de tejidos artificiales que sean lo más cercanas al comportamiento del tejido biológico.

2. MÉTODOS

2.1. Estructuras de datos

Se decidió utilizar una estructura de datos anidada para poder describir adecuadamente las múltiples posibilidades de generación de geometrías.

Los parámetros a determinar para cada muestra fueron los siguientes:

H: Alto de la probeta (distancia entre mordazas).

L: Ancho de la probeta.

D: Diámetro de fibras

f: Factor de solapamiento de capas (siendo: $0,0 < f \leq 1,0$)

layers: Lista de capas (debe existir al menos una capa).

shape: Función de forma de fibra: (0: recta, 1: sinusoidal, 2: sinusoidal al cuadrado, 3: omega), una sola longitud de onda o función continua.

p0: Parámetro que depende de cada función de forma, por ejemplo: amplitud de onda.

p1: Parámetro que depende de cada función de forma, por ejemplo: frecuencia espacial.

p2: Parámetro que depende de cada función de forma.

- angle: Ángulo de inclinación respecto de la longitud.
 d: Separación perpendicular entre generatrices de fibras.
 d0: Offset del grupo de fibras respecto de la línea media de la muestra.
 single: Parámetro de unicidad de forma de onda (0: una sola longitud de onda, $\neq 0$: función continua).
 Ds: Lista de variaciones de diámetro de fibra (puede estar vacía).
 shape: Función de forma de la variación de diámetro: (0: recta, 1: sinusoidal, 2: sinusoidal al cuadrado, 3: omega), una sola longitud de onda o función continua.
 p0: Parámetro que depende de cada función de forma, por ej.: amplitud de onda.
 p1: Parámetro que depende de cada función de forma, por ej.: frecuencia espacial.
 p2: Parámetro que depende de cada función de forma.
 single: Parámetro de unicidad de forma de onda (0: una sola longitud de onda, $\neq 0$: función continua).

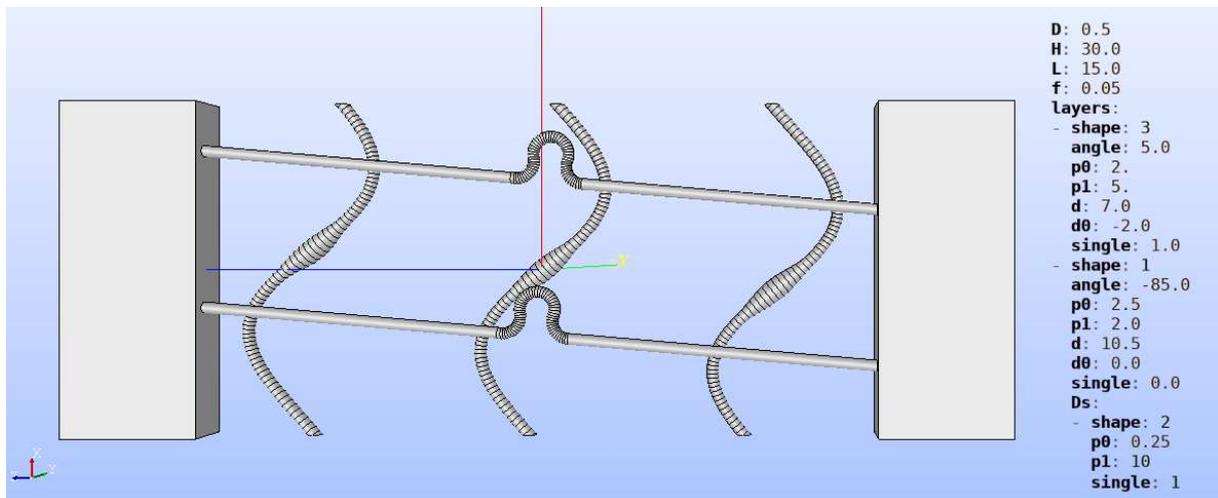


Figura 1: Probeta de ensayo uniaxial in-sílico con algunas variaciones de geometría para ejemplificar las posibilidades. **Izquierda:** Sólido en representación BREP para ensayo in-sílico, visualizado en el software Salome (Salome, 2023). **Derecha:** Texto del archivo tipo `.yaml` de configuración que genera la muestra a la izquierda.

Se puede inferir que por la característica de disponer de una lista de capas y, por cada una de ellas, una lista de variaciones de diámetro de fibras provee de una amplísima gama de variaciones de parámetros. Existe un límite mínimo de doce parámetros necesarios a determinar para definir una geometría de muestra, mientras que el límite máximo de parámetros es teóricamente infinito. El rango mínimo de la base del espacio de configuraciones de muestras es por lo tanto igual a 12. Si se considera la adición de otras capas así como también de variaciones de diámetro de las fibras en cada capa, las dimensiones de la base aumentan hasta donde la potencia de cálculo y almacenamiento lo permitan. La variación de uno o varios de dichos parámetros determina la cantidad final de muestras a ensayar.

Se puede observar en la Fig. 1, a modo de ejemplo, una muestra de 30mm de largo y 15mm de ancho con fibras de $0,5\text{mm}$ de diámetro que presenta dos capas. La primera capa, al frente, tiene fibras de forma tipo omega ($\text{shape} = 3$) de amplitud $p_0 = 2\text{mm}$ y frecuencia espacial $p_1 = 5\text{mm}$, con la elección de una sola forma en cada fibra ($\text{single} = 1$). En la segunda capa, detrás de la anterior, se observan fibras de forma senoidal ($\text{shape} = 1$) continua, con una única variación de diámetro definida por el parámetro opcional D_s que encabeza la lista de parámetros. En este caso, la variación de diámetro tiene forma de una única onda ($\text{single} =$

1) senoidal al cuadrado ($shape = 1$) y amplitud positiva dada por $p_0 = 0,25mm$ y cantidad de ondas completas que caben en la muestra $p_1 = 10$. El tiempo de cálculo de la geometría mostrada en la Fig.1 fue de 123,52s.

2.2. Programas

En base a la decisión fundamental de utilizar software libre para todo el trabajo, se eligió al programa GMSH (Geuzaine y Remacle, 2009). Este software provee una implementación del motor de representación de elementos geométricos OpenCascade (OpenCascadeSAS, 2024), al que se accede mediante la interface de aplicación (API) en lenguaje Python (Van Rossum, 1995-2024). El software GMSH es utilizado también para la creación de mallas para cálculo mediante el método de elementos finitos. Los archivos generados mediante GMSH son del tipo `.brep` para los sólidos y `.msh` para las mallas.

Se eligió el paquete de software libre ElmerFEM (Malinen y Råback, 2013) para llevar a cabo el modelado numérico. Las mallas creadas mediante GMSH fueron traducidas mediante el programa provisto ElmerGrid al conjunto de archivos de entrada para el programa ElmerSolver, que realiza los cálculos. Es necesario, sin embargo, informar al sistema de las condiciones de contorno y parámetros de resolución del problema.

El software presentado fue escrito en lenguaje Python se compone de tres clases principales y un grupo de clases secundarias. El esquema de herencia de clases se puede apreciar en la Fig. 2. Las tres clases principales son: `InSilicoTensileTests`, `ParametricMeshGenerator` y `BatchTestModel`.

Para lectura de archivos de configuración, existe la clase auxiliar `ConfigFileReader`.

2.2.1. Programas de generación de geometrías

La clase encargada de generar la geometría la clase `ParametricMeshGenerator` a través del método `start`, una vez satisfechos los requerimientos de configuración. Las clases secundarias son las que se utilizan para crear cada muestra: `Sample`, que contiene las capas definidas por la clase `Layer`, cuya forma de fibra está provista por la clase `ShapeFactory`, la clase abstracta `Shape` de la cual heredan las clases `Straight` (fibras rectas), `Sinusoid` (forma senoidal con radio de acuerdo en los extremos), `SquaredSinusoid` y `OmegaShaped`, así como también la clase `DiameterVariation`.

Como se puede apreciar en el ejemplo de la Fig.1, cada capa tiene una forma (clases derivadas de `Shape`) asignada a las fibras que contiene. Estas fibras pueden tener opcionalmente una o más variaciones del diámetro, obedeciendo a una función de forma. Esto se implementa a través de la asociación de la clase `DiameterVariation` dentro de la clase `Layer`. Las funciones de forma están provistas a través de una clase que implementa el patrón `Factory` mediante la clase `ShapeFactory`.

2.2.2. Programas de generación de mallas

Una vez generada la geometría, es necesario determinar las superficies del dominio para asignar condiciones de contorno en los archivos de entrada del programa de cálculo. Esto lo realiza automáticamente el método `Sample.getGeometry` al conocer a priori la geometría de los bloques que cumplen la función de soporte de la muestra.

En el método mencionado, se asignan los indicadores de grupo físico a los elementos de superficie correspondientes en la malla.

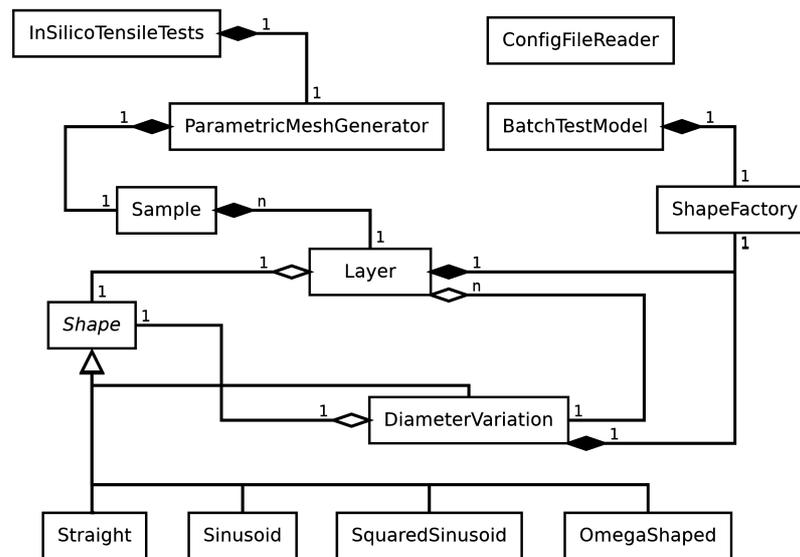


Figura 2: Diagrama UML mostrando las clases (los atributos y métodos han sido omitidos para mejor legibilidad).

El método `ParametricMeshGenerator.start` es el encargado de la escritura a disco de la geometría y la malla generada.

2.2.3. Programas de generación de archivos de entrada

La creación de los archivos de entrada para el cálculo numérico se realiza mediante una instancia de la clase `InSilicoTensileTests`.

En el método `InSilicoTensileTests.start` las condiciones de contorno correspondientes a las superficies identificadas anteriormente son escritas en el archivos de entrada `case.sif` del programa `ElmerSolver` para cada caso.

Esta clase debe ser provista de un diccionario conteniendo como valores los nombres de cada subdirectorio correspondiente a cada archivo tipo `yaml` de configuración de las muestras.

Finalmente, la clase `InSilicoTensileTests` ejecuta los programas `ElmerGrid` y `ElmerSolver` a través de llamados a subprocesos de sistema.

2.3. Ensayos in-sílico de variaciones de geometrías de fibras

Se realizaron series de ensayos de tracción in-sílico (con el desplazamiento a lo largo del eje \hat{z}) sobre muestras generadas automáticamente con una única fibra, variando la geometría de la misma en términos de función de forma (`shape = 1`: sinusoidal, `2`: sinusoidal al cuadrado, `3`: omega) y diámetro ($D = 2,0mm, 1,3333mm, 0,8889mm, 0,5926mm, 0,3951mm, 0,2634mm, 0,1756mm$). De esta manera, al variar sólo dos parámetros, se obtuvo un espacio bidimensional de variaciones de geometrías con un total de 21 muestras. Los diámetros de las fibras se tomaron a partir de un máximo de $2mm$ y dividiendo progresivamente por 1,5 hasta un diámetro mínimo de $0,1756mm$. Los restantes parámetros de la muestra fueron constantes para todos los ensayos: $L = 15,0mm$ (ancho de la muestra), $H = 30,0mm$ (largo de la muestra), $f = 0,05$ (fracción de solapamiento, irrelevante cuando existe una sola capa), $p0 = 2,5mm$ (amplitud de la función de forma), $p1 = 2,75$ (frecuencia espacial), $d = 55,0mm$, (distancia perpendicular entre fibras) $d0 = -0,5mm$ (offset de distancia entre fibras), $angle = 0,0^\circ$ (ángulo de inclinación respecto del eje \hat{z}), `single = 1,0`, (una sola forma de onda en la fibra).

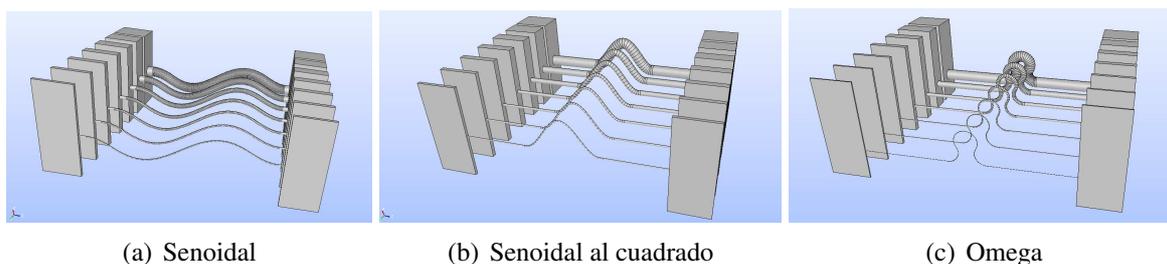


Figura 3: Variaciones de geometrías para las series de ensayos in-sílico.

Cada ensayo consistió en la elongación uniaxial de las muestras generadas. Se registró la fuerza necesaria para provocar la deformación de la mismas.

Se utilizaron elementos tetraédricos lineales para el mallado, creados mediante el método Delaunay. Como conclusión de un previo análisis de convergencia de mallas, en todos los casos el tamaño mínimo de elemento fue tal que la circunferencia de las fibras pueda alojar dieciséis aristas y a través del diámetro se encuentren no menos de ocho elementos.

Cada ensayo consistió en ochenta pasos de tiempo con actualización de posiciones de malla luego de cada uno.

Para los cálculos por Elementos Finitos se utilizó una formulación en deformaciones finitas, empleando para el material un modelo constitutivo con hiperelasticidad del tipo Neo Hookean, con valores de Módulo de Young $E = 440MPa$, de Poisson $\nu = 0,34$ y densidad $\rho = 1145Kg/m^3$, correspondientes al polímero poly-(ϵ)-caprolactona (PCL) ampliamente utilizado en bioingeniería.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

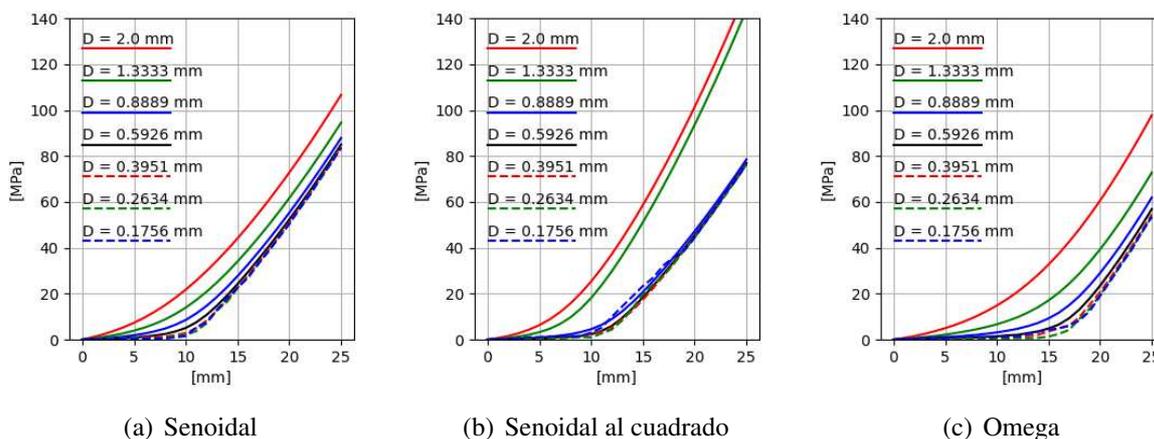


Figura 4: Ensayos de tracción correspondientes a las series de muestras de la Fig. 3.

En la Fig. 4 se pueden apreciar los resultados de los ensayos in-sílico para las geometrías presentadas en la Fig. 3 en la forma de curvas de fuerza ejercida por la mordaza por unidad de área transversal inicial de la fibra (en MPa) en función del desplazamiento de las mordazas.

La curvatura de la superficie lateral de la fibra depende del diámetro de la misma. Una curva que recorre su superficie lateral se puede definir mediante dos funciones $x(\xi)$ y $z(\xi)$ dependientes de un parámetro ξ que sigue la generatriz de la fibra. La función de curvatura κ queda definida según la expresión (1) (Kline, 2013), siendo además $\kappa = 1/\rho$, o sea, el inverso del

Diámetro [mm]	Curvaturas máximas κ		
	Senoidal	Senoidal al cuadrado	Omega
2	4.6871	4.2958	1.6066
1.3333	1.7781	1.8078	1.0465
0.8889	1.2806	1.3000	0.8491
0.5926	1.0790	1.0928	0.7542
0.3951	0.9752	0.9874	0.7019
0.2634	0.9175	0.9277	0.6709
0.1756	0.8829	0.8916	0.6517
Longitud total en reclutamiento:	34.13	34.48	38.17

Tabla 1: Curvaturas en función de los diámetros para cada forma de fibra y longitudes totales de fibras.

radio del círculo osculador de radio ρ tangente a la superficie interna de la fibra.

$$\kappa = \frac{z'x'' - x'z''}{(z'^2 + x'^2)^{3/2}} \quad (1)$$

En la Tabla 1 se observan los valores de curvaturas máximas κ para cada muestra según su diámetro de fibra y tipo de función de forma.

En la Fig. 4 se observa que en todos los casos la pendiente aumenta con el desplazamiento de mordazas. Para diámetros menores a $0,6mm$, en las tres formas de fibra ensayadas, se aprecia claramente la formación de dos tramos bien diferenciados por un punto en el cual la pendiente aumenta notablemente. Este punto es el llamado 'punto de reclutamiento' más allá del cual el comportamiento del material se asemeja a una muestra standard con fibra de forma rectilínea. Este comportamiento es observado, por ejemplo, en tejido biológico compuesto de una matriz de elastina y fibras de colágeno con algún grado de ondulación u ovillamiento (Montini-Ballarín et al., 2017). El desplazamiento de la mordaza hasta el reclutamiento, aproximadamente a partir de los $10mm$ de desplazamiento en las Figs. 4(a) y 4(b) y de $14mm$ en la Fig. 4(c) parece coincidir con la diferencia de longitud de fibra en reclutamiento, que se observa en la Tabla 1.

En la Fig. 5 se pueden observar los resultados mostrados de la Fig. 4 esta vez ordenados por diámetro. En dicha figura resulta más evidente la existencia del punto de reclutamiento para diámetros menores a $0,6mm$ (Fig. 5(d), 5(e), 5(f) y 5(g)).

La existencia de un punto de reclutamiento claramente definido depende de la relación entre el diámetro de la fibra y la curvatura característica de cada una. Esto se puede inferir de la observación de las Figs. 4 y 5 y la Tabla 1. A medida que disminuye la curvatura máxima de las fibras, tienden a comportarse como elementos unidimensionales

Se puede observar, en la Fig. 4(b), que el diámetro influye en la forma de la curva de esfuerzo sobre todo para diámetros mayores a $1mm$. Asimismo, se aprecia el aumento de la pendiente de la fuerza ejercida por la fibra de forma senoidal al cuadrado para diámetros mayores a $1,3mm$ y por encima de los $10mm$ de desplazamiento (Figs. 5(a) y 5(b)). Esto podría indicar que la curvatura y el diámetro no serían los únicos factores que causan este efecto.

4. CONCLUSIONES

A partir de la necesidad de obtener de forma automática un conjunto de datos de ensayos uniaxiales in-silico para entrenamiento de redes neuronales que abarque el espacio multidimensional de variaciones de parámetros geométricos, se creó una estructura de datos que describiera adecuadamente la multiplicidad de factores intervinientes.

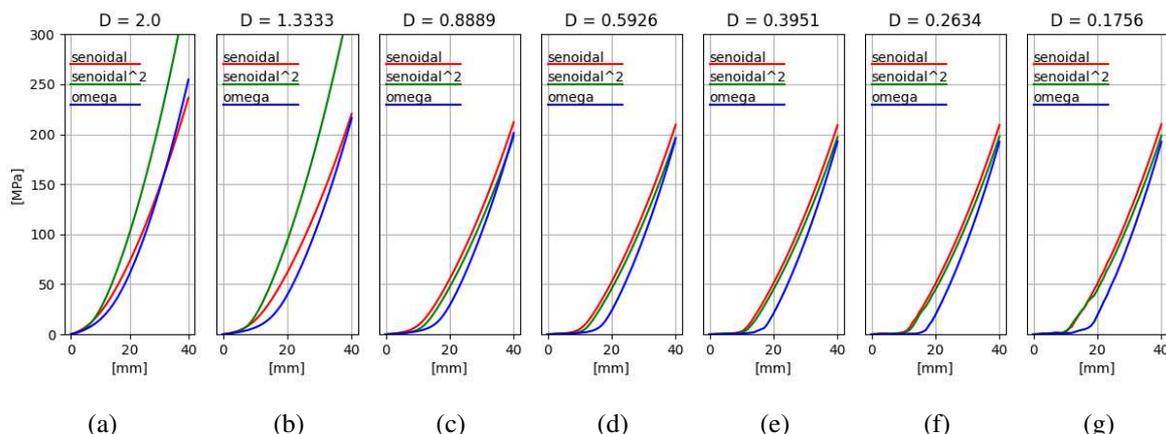


Figura 5: Ensayos de tracción correspondientes a las series de muestras de la Fig. 3.

De las herramientas disponibles en el universo del software libre se eligió el software ElmerFEM de resolución de problemas multifísica mediante el Método de Elementos Finitos y el software GMSH de creación de geometrías y mallas computacionales. En este entorno, y utilizando el paradigma de Programación Orientada a Objetos, se elaboraron los programas con las clases necesarias para la gestión de la creación de las geometrías, mallas, directorios y grupos de archivos de entrada para cada ensayo in-sílico, así como también para la ejecución de las secuencias de cálculo.

Se obtuvieron resultados numéricos en la forma de curvas de esfuerzo versus desplazamiento para la variación de dos parámetros (forma y diámetro de fibra) y se realizaron análisis de ellos y en relación con las curvaturas de las superficies de las fibras. Se concluyó que el aumento de la curvatura y el diámetro tiene un efecto de disminución en la definición del punto de reclutamiento de las fibras. Asimismo, la longitud de la fibra tuvo un efecto directo en el desplazamiento de mordazas para el cual se aprecia el punto de reclutamiento.

Estos análisis de los comportamientos de las fibras en base a diferentes formas y características geométricas son la base para la decisión en un futuro inmediato acerca de las diferentes geometrías de base para la elaboración de compuestos fibrados de varias capas.

En base a la elección del paradigma de programación elegido, la posibilidad de extender y expandir sin demasiada dificultad las características y alcances del software presentado es notable.

La importancia del software creado radica en la versatilidad para la generación automática y desatendida de innumerables curvas fuerza-desplazamiento que servirán como banco de entrenamiento de redes neuronales para la optimización de tejido artificial biomimético.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad Nacional de Mar del Plata por su financiación a través del proyecto ING704/24, a CONICET, a través del Proyecto PIBAA28720210100394CO y a la Universidad Tecnológica Nacional, Regional Mar del Plata, Proyecto Código 8682.

REFERENCIAS

Caballero D.E., Montini-Ballarín F., Gimenez J.M., Biocca N., Rull N., Frontini P., y Urquiza S.A. Reduced kinematic multiscale model for tissue engineering electrospun scaffolds.

- Mechanics of Materials*, 166:104214, 2022. ISSN 0167-6636. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2022.104214>.
- Gamma E., Helm R., Johnson R., y Vlassides J.M. *Design Patterns: Elements of Reusable Object-Oriented Software*. Addison-Wesley Professional, 1 edición, 1994. ISBN 0201633612.
- Geris L., Lambrechts T., Carlier A., y Papantoniou I. The future is digital: In silico tissue engineering. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 6:92–98, 2018. ISSN 2468-4511. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cobme.2018.04.001>. Tissue Engineering and Regenerative Medicine / Biomaterials.
- Geuzaine C. y Remacle J.F. Gmsh: a three-dimensional finite element mesh generator with built-in pre- and post-processing facilities. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 79(11):1309–1331, 2009.
- Gierig M., Wriggers P., y Marino M. Arterial tissues and their inflammatory response to collagen damage: A continuum in silico model coupling nonlinear mechanics, molecular pathways, and cell behavior. *Computers in Biology and Medicine*, 158:106811, 2023. ISSN 0010-4825. doi:<https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2023.106811>.
- Kline M. *Calculus: An Intuitive and Physical Approach (Second Edition)*. Dover Books on Mathematics. Dover Publications, 2013. ISBN 9780486134765.
- Li Y., Zhao Y., Chi Y., Hong Y., y Yin J. Shape-morphing materials and structures for energy-efficient building envelopes. *Materials Today Energy*, 22:100874, 2021. ISSN 2468-6069. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mtener.2021.100874>.
- Malinen M. y Råback P. *Elmer finite element solver for multiphysics and multiscale problems*, volumen 19, páginas 101–113. 2013. ISBN 978-3-89336-899-0.
- Montini Ballarin F., Caracciolo P., Blotta E., Ballarin V., y Abraham G. Optimization of poly(l-lactic acid)/segmented polyurethane electrospinning process for the production of bilayered small-diameter nanofibrous tubular structures. *Materials Science and Engineering: C*, 42:489–499, 2014. ISSN 0928-4931. doi:<https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.05.074>.
- Montini-Ballarín F., Suárez-Bagnasco D., Cymberknop L.J., Balay G., Caracciolo P.C., Negreira C., Armentano R.L., y Abraham G.A. Elasticity response of electrospun bioresorbable small-diameter vascular grafts: Towards a biomimetic mechanical response. *Materials Letters*, 209:175–177, 2017. ISSN 0167-577X. doi:<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2017.07.110>.
- OpenCascadeSAS. Open cascade technology. <https://git.dev.opencascade.org/gitweb/?p=occt.git>; <https://dev.opencascade.org/doc/overview/html/index.html>, 2024.
- Salome. The Open Source Integration Platform for Numerical Simulation. Version 8.5. OPEN CASCADE SAS, 1 place des frères Montgolfier, France. url: <https://www.salome-platform.org>. 2023.
- Singh C., Wong C.S., y Wang X. Medical textiles as vascular implants and their success to mimic natural arteries. *Journal of Functional Biomaterials*, 6(3):500–525, 2015. ISSN 2079-4983. doi:10.3390/jfb6030500.
- van Kampen K.A., ten Brink T., Mota C., y Moroni L. Scaffolds with a tunable nonlinear elastic region using a corrugated design. *Small Structures*, 5(5):2300399, 2024. doi:<https://doi.org/10.1002/ssstr.202300399>.
- Van Rossum G. Python tutorial. <http://www.python.org>, 1995-2024.