

Fecha de presentación del Informe: Día Mes Año **1. Datos generales del Proyecto**

Código del proyecto: 71066			
Título del proyecto: Desarrollo de nanocompuestos de quitosano/óxido de grafeno como potenciales andamios para Ingeniería de Tejidos			
Facultad o Instituto Académico: Ciencias			
Departamento o Escuela: Departamento de Química			
Grupo (s) de investigación: Tejidos Blandos y Mineralizados (TEBLAMI) Grupo de Investigaciones de Biomateriales Dentales Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica (SIMERQO) Grupo Materiales Compuestos (GMC) Grupo Biotecnología - Universidad de San Buenaventura Cali			
Entidades: Universidad del Valle Universidad de San Buenaventura - Cali			
Palabras claves: Andamios, quitosano, óxido de grafeno, liofilización y electrospinning.			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado (hora/semana)	Tiempo dedicado (hora/semana)
Investigador Principal	Héctor Fabio Zuluaga Corrales	5	5
Coinvestigadores	José Herminsul Mina Hernández	3	3
	Carlos Humberto Valencia Llano	3	3
	Liliana Salazar	3	3
	Carolina Pustovrh	3	3
	Mario Alejandro Ortiz	3	3
	Diana Paola Navia Porras	4	4
	Johannes Delgado Ospina	4	4
	Carlos David Grande	4	4
	Mayra Eliana Valencia Zapata	4	4
Otros	Danilo Esteban Ortiz Sarasty	5	5

¹ Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.

participantes	Andrés Felipe Pretel Córdoba	5	5
	Yerson Arley Villamarín Cabal	5	5
	Juan Camilo Silva Porras	5	5
	Cesar Andrés Valencia Valbuena	5	5
	Julian Andres Tamayo Marin	5	5
	Sebastián Ruiz Londoño	5	5
	Sara Isabel Zamora Lagos	5	5
	Jefferson Murillo Salas	5	5
	Ana Maria Valencia	2	2
	Ana Maria Soria Escobar	2	2
	Diego López Tenorio	5	5

2. Resumen ejecutivo:

Uno de los grandes desafíos en el campo de la medicina, ha sido el relacionado con la regeneración del tejido óseo, ya que la pérdida de este, se da de manera constante por diferentes causas tales como, accidentes o enfermedades degenerativas. En esta investigación se desarrollaron andamios poliméricos basados en quitosano reforzado con óxido de grafeno con el fin de estudiar sus propiedades físicas, químicas, y biológicas para evaluar su posible aplicación en regeneración de tejido óseo. Estos se prepararon mediante las técnicas de electrospinning y liofilización. Para el electrospinning se empleó CS comercial con un peso molecular promedio viscoso (Mv) de 144900 g/mol y un grado de desacetilación (DA) de 90 % calculado por análisis elemental y resonancia magnética nuclear protónica (RMN ¹H) y GO sintetizado mediante un método modificado de Hummers. Por otro lado, los andamios obtenidos por liofilización fueron preparados con CS extraído experimentalmente del micelio del hongo *Aspergillus Niger* con un rendimiento del 11,5%, un peso molecular promedio viscoso (Mv) y promedio en peso (Mn) de 18715 g/mol y 6482 g/mol, respectivamente y un grado de desacetilación (DA) de 55,7% y 66,7% calculados por el método potenciométrico y por RMN-¹H respectivamente. Tanto los andamios electrohilados como los liofilizados fueron preparados con tres formulaciones que presentaban diferente porcentaje de GO (0, 0,5 y 1 %); estos fueron analizados mediante SEM, FTIR, degradación hidrolítica en fluido biológico simulado, pruebas antibacterianas y experimentación *in vivo* mediante implantación subcutánea en biomodelos ratas Wistar. Los resultados demostraron que los andamios son biocompatibles, biodegradables y poseen propiedades antibacterianas, confirmando su potencial para ser aplicados en ingeniería de tejidos y regeneración celular.

Abstract

Today, tissue regeneration is one of the greatest challenges in the field of medicine, since it is constantly lost due to causes such as accidents or illnesses. In this research, CS and GO were used for scaffold preparation, in order to study their physical, chemical and biological properties. Electrospinning and lyophilization techniques were employed to prepare the scaffolds. For electrospinning, commercial CS with a viscosity average molecular weight (Mv) of 144900 g / mol and a degree of deacetylation (DA) of 90% calculated by elemental analysis and proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) and GO synthesized by a modified method of Hummers were used. On the other hand, scaffolds obtained by the freeze-drying technique were prepared with CS extracted from the mycelium of the fungus *Aspergillus niger*. It presented a yield of

11.5%, a viscous average molecular weight (Mv) and weight average (Mn) of 18715 g / mol and 6482 g / mol, respectively and a degree of deacetylation (DA) of 55.7% and 66.7% calculated by the potentiometric method and by ¹H NMR respectively. Both the electrospinning and lyophilized scaffolds were prepared with three formulas that present a different percentage of GO (0, 0.5 and 1%); These were analyzed by SEM, FTIR, hydrolytic degradation in simulated biological fluid, antibacterial tests and *in vivo* experimentation by subcutaneous implantation in Wistar rats biomodels. The results show that the scaffolds are biocompatible, biodegradable and have antibacterial properties, confirming their potential for applications in tissue engineering and cell regeneration.

3. Síntesis del proyecto:

Desarrollo de nanocompuestos de quitosano/óxido de grafeno como potenciales andamios para Ingeniería de Tejidos

Objetivo general:

Desarrollar nanocompuestos con potencial biocompatibilidad y biodegradabilidad, a partir de mezclas de quitosano y óxido de grafeno, que posean propiedades adecuadas para su uso como andamios en ingeniería de tejidos.

Objetivos específicos

- Implementar una metodología para la construcción de andamios de quitosano/óxido de grafeno mediante métodos de electrospinning, evaporación-lixiviación y/o liofilización.
- Estudiar el efecto de la presencia de plastificante en el quitosano y la incorporación de diferentes proporciones de óxido de grafeno, con y sin tratamiento, en las propiedades térmicas, mecánicas, y fisicoquímicas de los andamios.
- Evaluar el comportamiento bioactivo de los andamios obtenidos, mediante pruebas de citotoxicidad y biocompatibilidad en condiciones *in vitro* e *in vivo*.
- Plantear aplicaciones potenciales en la regeneración de tejidos blandos y/o duros para los andamios desarrollados.

Metodología

Extracción de CS. Se dispusieron 500 g de micelio del hongo *Aspergillus Niger* en tres frascos de precipitados y se agregaron 2 L de agua a cada uno. Con un agitador mecánico marca Heidolph RZR 2020 se mezcló cada solución para limpiar el micelio y, a continuación, se filtró en tela. El micelio se recolectó y el proceso de lavado se repitió 6 veces para eliminar las impurezas que no hacen parte del micelio.

Se dispersó el micelio limpio en 2 bandejas y se dejó secar a 90 °C durante 48 h en un horno, una vez seco se agregó a un balón de una boquilla de 5 L y a este se le agregó, en una proporción de 5:1, una solución de NaOH al 40% para hidrolisis (5 mL de solución de NaOH 40% p/v por cada gramo de micelio lavado y seco). Esta solución se agitó mecánicamente a 1300 rpm durante 5 h y a una temperatura de 120 °C y luego de completar la reacción esta se

retiró y se filtró. El sólido filtrado, que parece una masa parduzca de micelio hidrolizado, se recolectó y se lavó siguiendo el protocolo de lavado descrito anteriormente hasta alcanzar un pH próximo a 8, en este punto el micelio parece una masa café clara.

El micelio obtenido se repartió en un frasco de precipitado y se le agregó 3 L de agua, mientras se agitó a 1300 rpm, se le agregó ácido acético glacial, gota a gota, hasta alcanzar un pH de 3.8 para disolver el CS. Esta solución se filtró de nuevo y el filtrado se volvió a hidrolizar con NaOH al 30% agregado gota a gota hasta alcanzar un pH de 9,8 para precipitar el CS, el cual toma un aspecto blanco y floculante. El CS se filtró en papel cuantitativo y se puso a secar por 24 h a 60 °C. Para purificarlo se solubilizó de nuevo con ácido acético y se recuperó con NaOH, se filtró, se secó y se calculó el rendimiento. El quitosano obtenido fue caracterizado mediante RMN-¹H, FTIR y cromatografía de permeación en gel (GPC).

Síntesis del GO: En un matraz redondo se mezclaron 3 g de grafito con 400 mL de H₂SO₄ concentrado, tras 10 minutos en agitación se adicionaron 3 g de KMnO₄. Posteriormente, se continuó agregando 3 g de KMnO₄ cada 24 horas por 3 días. La reacción se detuvo al 4 día, para lo cual se mezcló la tercera parte del contenido del balón en 300 mL de una mezcla agua/hielo y se adicionaron 2 mL de H₂O₄. La solución se repartió en frascos de 50 mL y se realizaron lavados en una centrifuga UNIVERSAL 320R durante 10 min a 5000 rpm con agua Milli-Q e isopropanol hasta alcanzar pH neutro. Posteriormente, se purificó mediante diálisis con tubos SnakeSkin de 3.5K MWCO, seguido por lavado con agua milli Q y secado a -51 °C y 0,12 mBar de presión en un liofilizador Freezone 4.5, durante 48 horas. El óxido de grafito se dispersó en agua durante 24 horas en un equipo de ultrasonido Branson 5800, para finalmente obtener el óxido de grafeno, que fue caracterizado mediante espectroscopia Raman, Microscopia de fuerza atómica (AFM), difracción de rayos X (DRX) y Dispersión de luz dinámica (DLS).

Películas: Las películas se prepararon según el método *film casting*, el cual consistió en vaciar las soluciones en moldes de acetato y posteriormente, dejar curar por 24 h al ambiente y luego 24 h en horno a una temperatura entre 38–40 °C, obteniendo así la película sólida de CS/PVA/GO. Una vez obtenida, se procedió a cortar y acondicionar las probetas para el ensayo de tracción según las normas ASTM D6287 y ASTM D618 con las dimensiones especificadas en ASTM D882. El espesor de cada probeta fue determinado por medio de un micrómetro digital Mitutoyo No. 293-330 (Kawasaki, Japón), a partir de 3 valores que se promediaron a lo largo de cada probeta. Las muestras se dispusieron en un desecador a 10 % de humedad relativa (RH) hasta el momento del ensayo. A Todas las películas se les realizó caracterización química mediante FTIR, mecánica mediante resistencia a tensión, física por SEM y biológica mediante degradación hidrolítica, actividad antimicrobiana e implantaciones subdérmicas en ratas Wistar adultas.

Para la preparación de las soluciones, se disolvió CS en una disolución de ácido acético al 2 % (p/v) por 12 h a 80 rpm; el PVA se disolvió en agua destilada por 3.5 h a 80 °C y 300 rpm y por último, el GO fue dispersado en agua destilada usando un baño ultrasónico Branson por 24 h. Las formulaciones que se reportan en este informe se presentan en la tabla 1 y se escogieron después del análisis de un diseño experimental de mezclas de vértices extremos en esta investigación.

Tabla 1. Formulaciones empleadas para la preparación de las soluciones de los nanocompuestos

Componentes	Formulación 1 (%)	Formulación 2 (%)	Formulación 3 (%)	Formulación 4 (%)	Formulación 5 (%)
CS	20	14.75	19.5	14.25	29
PVA	80	85	80	85	70
GO	0	0.25	0.5	0.75	1

Andamios liofilizados: Con el Cs de bajo peso molecular extraído del micelio del hongo *Asperligus Niger*, se prepararon soluciones al 19,5 % en ácido acético al 2 % y se le adicionó GO disperso en agua mediante ultrasonido en porcentajes de 0,5 y 1 %. Posteriormente, las soluciones fueron congeladas a - 9,8 °C por 24 horas y luego puestas en un liofilizador Labconco Freezone 4.5 a una presión de 12 Pa y -52 °C por 48 h. Como muestra control se prepararon andamios sin GO bajo las mismas condiciones de los que contenían las nanopartículas.

Andamios electrohilados: Se fabricaron andamios por el método de electrospinning utilizando una configuración vertical. Se utilizó una fuente de alto voltaje (Gamma High Voltage Research INC., modelo E30), la cual se conectó a la boquilla y al colector, la solución polimérica se introdujo en una jeringa de 10 mL y por medio de una manguera de polipropileno se acopló a la boquilla de electrospinning en acero inoxidable, se aplicó un voltaje de 22 kV y se usó una bomba (Braintree Scientific INC) para el control del flujo de la solución, manteniendo este en 1.0 mL/h. Por efecto de la polarización positiva de la disolución y el campo eléctrico, la solución es atraída por el colector cargado negativamente formando así las fibras, estas fueron recolectadas sobre un molde ranurado de teflón, el cual está dispuesto sobre una lámina de aluminio. Todo el proceso se realizó a una temperatura (21-30°C) y humedad relativa (45-60%). La solución para electrospinning se realizó con soluciones individuales de CS al 5% (porcentaje peso/volumen) disuelto en ácido acético al 2% (v/v), solución de PVA al 8% (porcentaje peso/volumen) disuelto en agua destilada a 80 °C y 300 rpm, el GO se dispersó en medio ultrasónico. Se utilizó una relación en volumen de PVA:CS de 7:3.

La morfología de los andamios fue evaluada mediante SEM y el comportamiento biológico fue evaluado mediante implantaciones subcutáneas en ratas Wistar por 30 días.

Resultados obtenidos

Extracción de CS

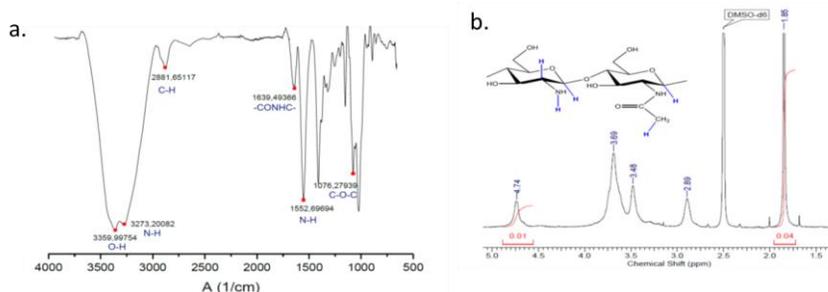


Figura 1. Caracterización del CS extraído del micelio del hongo *Aspergillus Niger*. a. FTIR y b. RMN-¹H.

El espectro IR (figura 1a) muestra las bandas características del CS¹⁴, siendo la banda de mayor frecuencia a 3360 cm⁻¹ con un hombro de 3273 cm⁻¹ correspondientes a la vibración de tensión O-H de las glucosaminas solapada por la vibración N-H de la amina en el carbono 2; además, en 1552 cm⁻¹ se muestra la banda de vibración de tensión N-H de la amina primaria de la estructura desacetilada. En 1639 cm⁻¹ aparece la banda –CONHC– correspondiente a la tensión del carbonilo del monómero acetilado y por último, en 1076 cm⁻¹ la banda correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-O-C de los carbonos anoméricos¹⁴. El DA se calculó utilizando la técnica de RMN-¹H. La integración de las señales a δ= 4,74 y δ= 1,85 ppm, correspondientes a los hidrógenos de la amina y del metilo del grupo acetamida del CS, respectivamente¹⁴, permite el cálculo del DA utilizando la ecuación (1) de relación espectroscópica y grado de desacetilación⁹.

$$\%DA = 100 - \frac{I_{H(D)}}{I_{H(D)} - I_{H(A)}} \times 100 \quad (1)$$

Para el cálculo del peso molecular del CS mediante GPC, se utilizó como fase móvil una solución acuosa de NaNO₃ 0,15 M y HCOOH 0,5 M y se realizó una curva de calibración con estándares de pululano, el pico correspondiente al CS aparece a los 22,3 minutos y utilizando la curva de calibración se calcula el peso molecular promedio en número (M_n) que resulta ser 6481,87 g/mol.

Síntesis del GO

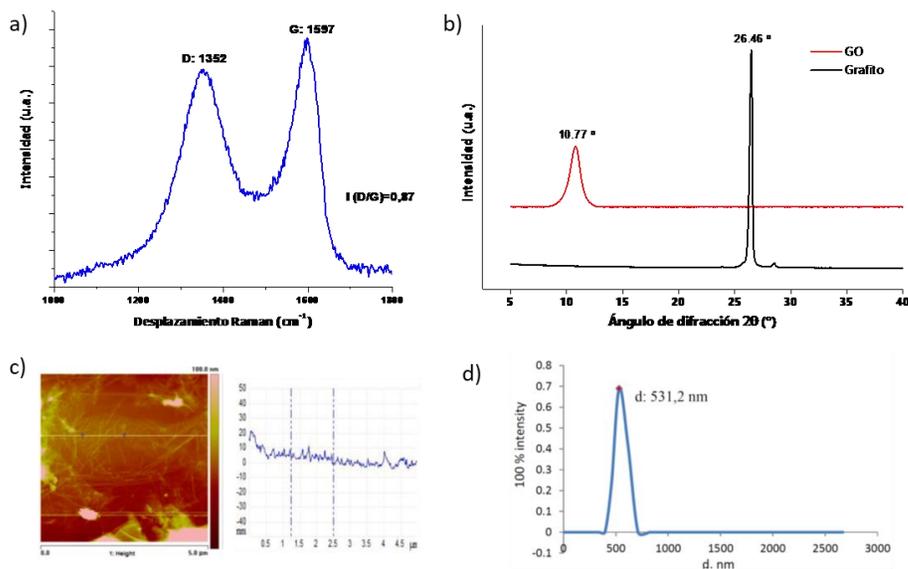


Figura 2. Caracterización del GO sintetizado. a. Espectroscopia Raman, b. Difracción de rayos X (DRX), c. Microscopia de fuerza atómica (AFM) y d. Dispersión de luz dinámica (DLS).

En la Figura 2a, el pico G se atribuye al estiramiento del enlace de los pares de carbono en hibridación sp^2 , y el pico D se atribuye al breathing mode de los anillos de carbono sp^2 y se activa por los defectos causados en la red grafitica debido a la presencia de los grupos funcionales ricos en oxígeno. En la Figura 2b se muestra el patrón de difracción de rayos x del grafito y el GO. El grafito exhibe un pico a $2\theta = 26,46^\circ$ que corresponde a la reflexión del plano (002) y que representa una distancia interplanar de 0,34 nm, mientras que para el GO el pico aparece a $2\theta = 10,77^\circ$ y corresponde a la reflexión del plano (001) y una distancia interplanar de 0,82 nm. El aumento en la distancia interplanar del GO en comparación con el grafito se asocia a la presencia de grupos funcionales de oxígeno introducidos por la oxidación del grafito, los cuales facilitan la exfoliación e hidratación de las nanoláminas de GO en una solución acuosa. En la figura 2c se observa el perfil del grosor de una sección de 5 μm de longitud y en ella se aprecian espesores de lámina menores a 20 nm. El diámetro medio de las láminas es de 531,2 nm como se nota en la figura 2d.

Películas

En la Figura 3a se observa que aparece una banda de absorción a 1701 cm^{-1} relacionada con la vibración de estiramiento de grupos carboxilo $C=O$ en los bordes de GO. La banda de vibración asociado al grupo $O-H$ (1328 cm^{-1}) se hace más pronunciada con el aumento del contenido de GO debido a la destrucción de los enlaces de hidrógeno originales de compuestos CS/PVA y la formación de una fuerte interacción entre CS y GO. El enlace $C-OH$, observado a 1382 cm^{-1} , se ve debilitado debido al aumento de GO debido al fuerte enlace de hidrógeno. Además, la banda a 3251 cm^{-1} (vibración de estiramiento del grupo OH) se desplazó a valores más altos (3288 cm^{-1}

1) y se amplió más, lo que puede atribuirse a la interacción del GO el CS mediante enlaces de hidrógeno.

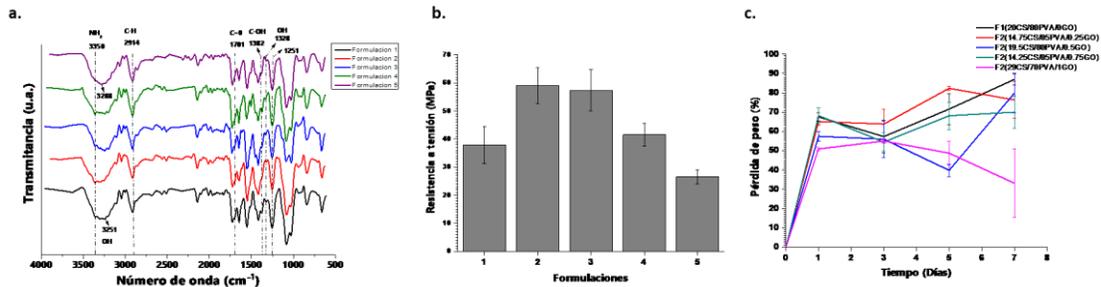


Figura 3. Caracterización de las películas. a. Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR) y b. Resistencia a tensión y c. Pérdida de peso por degradación en Fluido biológico Simulado (FBS).

La figura 3b muestra que la resistencia a la tensión se ve afectada por la fracción de cada componente. Se evidencia que la presencia de GO en porcentajes inferiores al 1 % mejora las propiedades de tracción de las películas. Este efecto reforzante, se puede atribuir posiblemente a que las láminas de GO tuvieron una buena dispersión en la matriz de PVA/QS, actuando como una nano-carga que absorbe buena parte de la fuerza aplicada a la película y a la unión entre los grupos amino del QS y los grupos carboxílicos sobre la superficie del GO por medio de enlaces covalentes y puentes de hidrógeno.

En la Figura 3d se observan los resultados del porcentaje de degradación (pérdida de peso) de las películas con diferentes porcentajes de GO durante los 7 días de inmersión en FBS. La incorporación de GO en la matriz polimérica incrementó la estabilidad de las películas frente al FBS, ya que el porcentaje de pérdida de peso después de los 7 días de inmersión disminuyó de 86.95 % para la formulación 1 que no contenía GO hasta 33 % para la formulación 5 que contenía 1.0 % de GO.

Tabla 2. Inhibición de las películas frente a cepas bacterianas.

Cepa	F5 (29CS/70PVA /1GO)	F4 (14.25CS/85P VA/0.75GO)	F3 (19.5CS/80P VA/0.5GO)	F2 (14.75CS/85P VA/0.25GO)	F1 (20CS/80PVA/ 0GO)
<i>Bacillus cereus</i>	+++	+++	++	++	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	+++	++	++	---
<i>Salmonella spp</i>	+++	+++	++	--	---
<i>Escherichia coli</i>	+++	+++	++	++	---

(+++) Inhibición completa del patógeno.

(++) Inhibición débil del patógeno

(--) crecimiento débil del patógeno

(---) crecimiento completo del patógeno

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 2, en las películas adicionadas con GO, los resultados a las 24 horas de incubación mostraron que la adición contribuye a inhibir

completamente el crecimiento de las cepas evaluadas a partir de 0.75 % de GO y se sostiene a la concentración mayor de 1.0 %. La cepa que presentó la menor inhibición fue *S. aureus* la cual presentó inhibición parcial a la concentración de 0.25 % de GO, lo que indica que hay una mayor resistencia por parte de las bacterias Gram negativas a la inhibición por efecto del CS/PVA/GO, sugiriendo una interacción a nivel de la membrana celular.

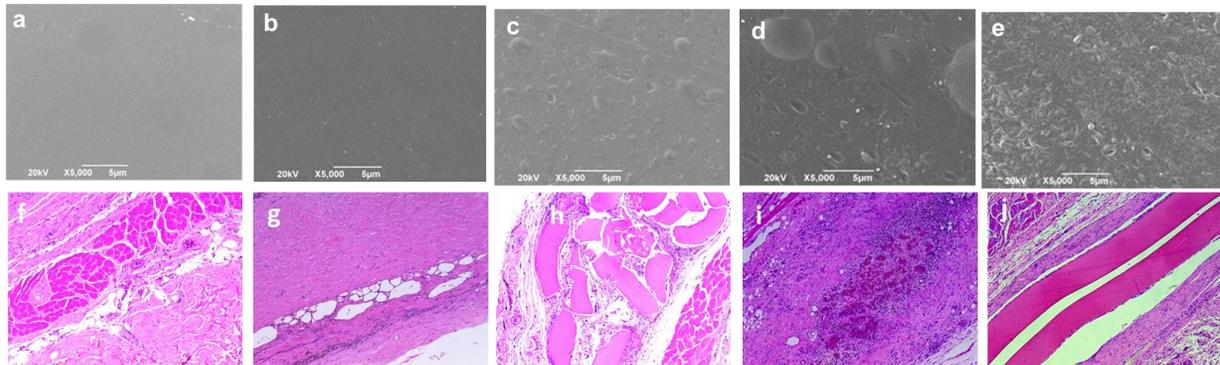


Figura 4. Caracterización de películas. a)-e) Microscopia Electrónica de Barrido (SEM); f)-j) Análisis histológico de las películas mediante tinción con hematoxilina-eosina. a) y f) películas con 0% de GO; b) y g) películas con 0,5% de GO; c) y h) películas con 0,5% de GO; d) y i) películas con 0,75% de GO; e) y j) películas con 1% de GO.

En las micrografías SEM se evidencia un aumento en la rugosidad de la superficie de la película en las diferentes formulaciones, la morfología de las películas cambia de una estructura lisa en la Figura 4(a) para la formulación 1, a una morfología completamente rugosa para la formulación 5 como se aprecia en la Figura 4(e). Dicha rugosidad es atribuida a la textura de las nanoláminas de GO. En el análisis histológico mostrado en las figuras 4f a 4j se observa una disminución en la degradación de las películas con el aumento del contenido de GO, que inicia con una completa degradación y cicatrización normal con recuperación de la arquitectura tisular para la formulación 1 en la figura 4, hasta una arquitectura normal, sin evidencia de fragmentación, ni degradación en las películas y presencia de tejido fibroso con abundante infiltrado inflamatorio para la formulación 5 en la figura 4j.

Andamios liofilizados y Andamios obtenidos por electrospinning

De acuerdo con las figuras 5a, 5c y 5e, que corresponden a los andamios liofilizados con 0, 0.5 y 1 % de GO respectivamente, se tiene que con todas las composiciones se obtuvieron andamios con poros interconectados y que tanto el tamaño de poros, como la porosidad y la rugosidad aumentan con el contenido de GO. Como muestran las imágenes (figuras 5b, 5d y 5f), los andamios obtenidos mediante electrospinning exhiben una morfología fibrosa aleatoria y una estructura porosa interconectada, donde el efecto de la adición de GO se ve reflejado en el incremento de los diámetros promedios de las fibras, debido al aumento de la viscosidad de la mezcla con la adición del GO. El diámetro de fibra aumenta de 144.45, 152.94 y 202.79 nm, para porcentajes de GO de 0, 0.5 y 1% en peso respectivamente.

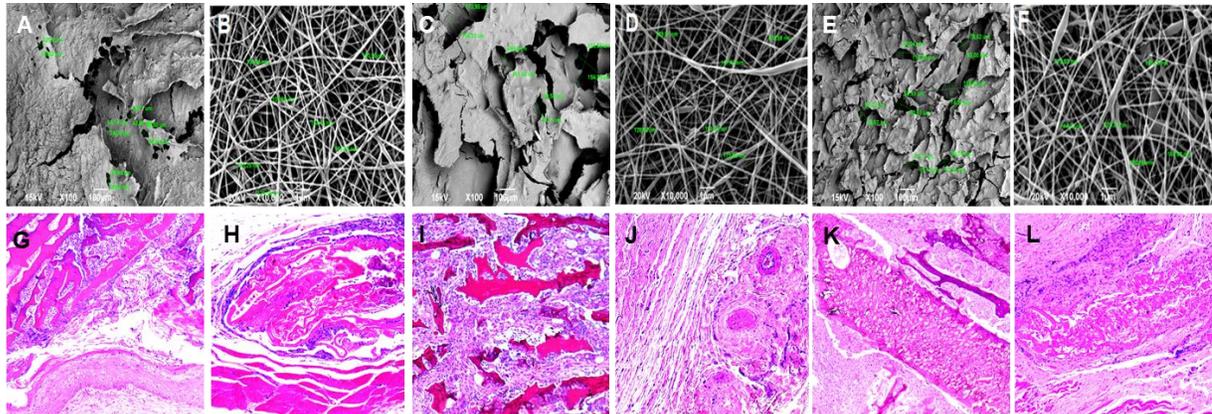


Figura 5. Caracterización de los andamios. a), c) y e) Andamios liofilizados con 0, 0.5 y 1% de GO respectivamente. b), d) y f) Andamios electrohilados con 0, 0.5 y 1% de GO respectivamente. g), i) y k) imágenes histológicas de la zona de implantación subdérmica en ratas Wistar de los andamios liofilizados con 0, 0.5 y 1% de GO respectivamente, después de 30 días de implantación. h), j) y l) imágenes histológicas de la zona de implantación subdérmica en ratas Wistar de los andamios electrohilados con 0, 0.5 y 1% de GO respectivamente.

En la figuras 5G-5L se muestran las imágenes del estudio histológico del tejido subcutáneo después de 30 días de implantados los andamios en los biomodelos (ratas Wistar). Las implantaciones de los andamios liofilizados mostraron que con 0 y 0.5 % de GO se obtuvo un proceso de cicatrización normal, con presencia de restos de material en proceso de resorción y rodeados por tejido fibroso con presencia de células inflamatorias, aunque la respuesta inflamatoria parece ser menor en los andamios con 0.5% GO. En el caso de los andamios con 1% GO se observa una solución de continuidad en el tejido, la cicatrización está atrasada y hay un proceso inflamatorio mayor que en los dos casos anteriores. Los andamios electrohilados se encontraron con estados de reabsorción indiferentes en todas las muestras experimentales. Es evidente que cuanto mayor sea el contenido de GO, menor será la evidencia de degradación. Se observó que todos los andamios presentaron un proceso de degradación / reabsorción; También hubo presencia de infiltrado inflamatorio mixto, responsable de la reabsorción.

Principales conclusiones y/o recomendaciones

Se obtuvieron películas y andamios basadas en nanocompuestos de CS/GO, los cuales mostraron propiedades adecuadas desde el punto de vista mecánico, químico y biológico para su aplicación en ingeniería de tejidos.

La adición de GO en las películas y los andamios generó un aumento en la resistencia mecánica a tensión, en la rugosidad de la superficie y en el tiempo de degradación después de la implantación en los biomodelos. Además, la actividad antimicrobiana de los nanocompuestos frente a las bacterias estudiadas, mostró incremento con el contenido de GO debido principalmente a que los mecanismos de inhibición del crecimiento bacteriano del GO se generan por contacto entre el GO y la membrana celular de las bacterias.



4. Impacto actual o potencial:

El desarrollo de este proyecto aportó al estado del arte del conocimiento relacionado con la aplicación de películas y andamios de quitosano y óxido de grafeno en el campo de la regeneración tisular, ya que hasta el momento no se disponía de investigaciones en las que se estudiara conjuntamente propiedades físicas, químicas, mecánicas, térmicas y biológicas en condiciones in vitro e in vivo, ni en las que se abordara de manera amplia la respuesta biológica de los tejidos al estar en contacto con estos materiales. Lo anterior, se ve reflejado en la publicación de tres (3) artículos científicos en revistas Q1, y en la participación en eventos de divulgación nacionales e internacionales.

En el ámbito académico, permitió el desarrollo de cinco trabajos de grado de pregrado, cuatro de ellos del programa de Ingeniería de Materiales y uno en Química y un trabajo de investigación del programa de Maestría en Odontología, así como la vinculación de una estudiante de Doctorado en Ingeniería del Área de Énfasis en Ingeniería de Materiales. En otro sentido, se fortaleció la investigación multidisciplinaria, mediante la integración de tres áreas conocimiento: Ciencias Naturales, Ciencias Básicas e Ingenierías.

Los desarrollos futuros, tienden hacia la implantación de los materiales en biomodelos más grandes para posteriormente pasar a pruebas de uso en humanos; y en este sentido, se presentó una propuesta de investigación denominada "Cemento óseo y andamios poliméricos para aplicación en ortopedia y traumatología" a la convocatoria de INCREMENTO DE LA PRODUCTIVIDAD A TRAVÉS DE LA INNOVACION INPP018 de INNpulsa en conjunto con INVERSIONES MEDICAS VALLE SALUD SAS.

5. Productos:

Tabla No. 3. Cantidad y tipo de productos pactados en el Acta de Trabajo y Compromiso y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS				No. de PRODUCTOS PRESENTADOS			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Artículo en revista ISI-SCOPUS:		2			3			
Artículo completo publicado en revistas indexadas	A1	A2	B	C	A1	A2	B	C
Libros de autor que publiquen resultados de investigación								



TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Capítulos en libros que publican resultados de investigación				
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados				
<input type="checkbox"/> Prototipos y patentes				
<input type="checkbox"/> Software				
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial				
Normas basadas en resultados de investigación				
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado		2	9	5
Semillero de Investigación	1		5	
Estudiantes de maestría	1	1	1	1
Estudiantes de doctorado	1		1	
Joven investigador				
Productos de divulgación				
Publicaciones en revistas no indexadas				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
	1	1	3	1
Propuesta de investigación				
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.		1		1

Tabla No. 4. Detalle de productos

Para cada uno de los productos obtenidos y relacionados en la tabla anterior, indique la información solicitada para cada uno, anexando copia de las respectivas constancias. Como anexo a este formato encontrará el instructivo para instructivo para la revisión de informes finales y productos

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Molecules, Volumen 23, numero 10; pii: E2651.
Nombre Particular:	Synthesis and Application of Scaffolds of Chitosan-Graphene Oxide by the Freeze-Drying Method for Tissue Regeneration
Ciudad y fechas:	Octubre de 2018
Participantes:	Cesar Valencia, Carlos H. Valencia, Fabio Zuluaga, Mayra E. Valencia, José H. Mina y Carlos David Grande-Tovar.
Sitio de información:	Centro de documentación Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Laboratorio SIMERQO Polímeros, Departamento de Química Escuela de Odontología, Grupo biomateriales dentales Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales Grupo de Investigación de Fotoquímica y Fotobiología, Universidad del Atlántico

Tipo de producto:	Artículo
Nombre General:	Biomolecules, Volumen 9, numero 3. Doi:10.3390/biom9030109.
Nombre Particular:	Antimicrobial Films Based on Nanocomposites of Chitosan/Poly(vinyl alcohol)/Graphene Oxide for Biomedical Applications
Ciudad y fechas:	Marzo de 2019
Participantes:	Sebastián Ruiz, Julián Andrés Tamayo, Johannes Delgado Ospina, Diana Paola Navia Porras, Mayra Eliana Valencia Zapata, José Hermínsul Mina Hernandez, Carlos Humberto Valencia, Fabio Zuluaga y Carlos David Grande Tovar.
Sitio de información:	Centro de documentación Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.



Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales Laboratorio SIMERQO Polímeros, Departamento de Química Escuela de Odontología, Grupo Biomateriales Dentales Grupo de Investigación de Fotoquímica y Fotobiología, Universidad del Atlántico Grupo de Investigación Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad de San Buenaventura Cali,
-----------------------	---

Tipo de producto:	Artículo aceptado para publicación
Nombre General:	International Journal of Molecular Science, ijms-453166.
Nombre Particular:	Evaluation of the Biocompatibility of CS-Graphene Oxide Compounds in Vivo
Ciudad y fecha:	Marzo de 2019
Participantes:	Diego López Tenorio, Carlos H. Valencia, Cesar Valencia, Fabio Zuluaga, Mayra E. Valencia, José H. Mina y Carlos David Grande Tovar
Sitio de información:	Centro de documentación Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Escuela de Odontología, Grupo Biomateriales Dentales Laboratorio SIMERQO polímeros, Departamento de Química Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales Grupo de Investigación de Fotoquímica y Fotobiología, Universidad del Atlántico

Tipo de producto:	Trabajo de grado
Nombre General:	Trabajo de grado
Nombre Particular:	Elaboración De Andamios A Partir De Quitosano-Pva-Óxido De Grafeno Por Medio De La Técnica De Electrohilado Para Su Posible Aplicación En Ingeniería De Tejidos
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 6 de febrero de 2017
Participantes:	Danilo Esteban Ortiz Sarasty Andrés Felipe Pretel Córdoba
Sitio de información:	Biblioteca Central, Mario Carvajal



Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales
-----------------------	---

Tipo de producto:	Trabajo de grado
Nombre General:	Trabajo de grado
Nombre Particular:	Elaboración Y Caracterización Biológica De Andamios De Quitosano Con Óxido De Grafeno Obtenidos Mediante Técnicas De Liofilización y/o Electrohilado.
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 28 de agosto de 2017
Participantes:	Yerson Arley Villamarin Cabal Juan Camilo Silva Porras
Sitio de información:	Biblioteca Central, Mario Carvajal
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Trabajo de grado
Nombre General:	Trabajo de grado
Nombre Particular:	Síntesis de Nanocompuestos de Quitosano/Óxido de Grafeno por el Método de Liofilización como Potenciales Andamios para Ingeniería de Tejidos.
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 6 de abril de 2018
Participantes:	Cesar Andrés Valencia Valbuena
Sitio de información:	Biblioteca Central, Mario Carvajal
Formas organizativas:	Grupo SIMERQO Polímeros, Departamento de Química



Tipo de producto:	Trabajo de grado
Nombre General:	Trabajo de grado
Nombre Particular:	Obtención Y Caracterización De Nanocompuestos Reforzados Con Óxido De Grafeno Para Su Posible Aplicación En Ingeniería De Tejidos
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 31 de agosto de 2018
Participantes:	Julian Andres Tamayo Marín Sebastián Ruiz Londoño
Sitio de información:	Biblioteca Central, Mario Carvajal
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Trabajo de grado
Nombre General:	Trabajo de grado
Nombre Particular:	Efecto De La Morfología Del Quitosano Sobre Las Propiedades Mecánicas Y Biológicas De Los Cementos Óseos Acrílicos
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 31 de agosto de 2018
Participantes:	Sara Isabel Zamora Lagos Jefferson Murillo Salas
Sitio de información:	Biblioteca Central, Mario Carvajal
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Semillero de Investigación
Nombre General:	Semillero de Investigación
Nombre Particular:	Pasantía I y II



Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, semestres febrero – junio y agosto – diciembre de 2017
Participantes:	Ana Maria Valencia
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio SIMERQO Polímeros, Departamento de Química.
Formas organizativas:	Grupo SIMERQO Polímeros, Departamento de Química

Tipo de producto:	Semillero de Investigación
Nombre General:	Semillero de Investigación
Nombre Particular:	Pasantia I
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, semestre agosto – diciembre de 2017
Participantes:	Jefferson Murillo Salas
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Semillero de Investigación
Nombre General:	Semillero de Investigación
Nombre Particular:	Pasantia I
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, semestre agosto – diciembre de 2017
Participantes:	Sara Isabel Zamora Lagos
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales



Tipo de producto:	Semillero de Investigación
Nombre General:	Semillero de Investigación
Nombre Particular:	Pasantia I
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, semestre agosto – diciembre de 2017
Participantes:	Julián Andrés Tamayo Marín
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Semillero de Investigación
Nombre General:	Semillero de Investigación
Nombre Particular:	Pasantia I
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, semestre agosto – diciembre de 2017
Participantes:	Sebastián Ruiz Londoño
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Trabajo de Investigación
Nombre General:	Trabajo de Investigación – Maestría en Odontología
Nombre Particular:	Caracterización “ <i>in vivo</i> ” de un compuesto de quitosano – óxido de grafeno en defectos óseos de tamaño crítico
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 12 de febrero de 2019



Participantes:	Diego López Tenorio
Sitio de información:	Biblioteca Mario Carvajal
Formas organizativas:	Grupo de Biomateriales Dentales, Escuela de Odontología

Tipo de producto:	Vinculación Estudiante de Doctorado
Nombre General:	Formación de recurso humano
Nombre Particular:	Vinculación Estudiante de Doctorado
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, Agosto de 2016 – febrero de 2019
Participantes:	Mayra Eliana Valencia Zapata
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Ponencia Nacional
Nombre General:	XIX Simposio de Investigaciones en Salud "Autonomía, Financiación y Calidad"
Nombre Particular:	Histología de los huesos parietales en neonatos de rata Wistar
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, 19 de septiembre de 2017
Participantes:	Ana Maria Soria Escobar, Liliana Salazar Monsalve y Maria Carolina Pustovrh Ramos
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio Teblami, Facultad de Salud, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo Teblami, Escuela de Ciencias Básicas



Tipo de producto:	Ponencia Nacional
Nombre General:	XVII Congreso Colombiano de Química
Nombre Particular:	Síntesis de Compuestos de Quitosano/Óxido de Grafeno Como Potenciales Andamios para Ingeniería de Tejidos
Ciudad y fechas:	Bucaramanga, 25 – 27 de octubre de 2017
Participantes:	Cesar Valencia, Fabio Zuluaga y Mayra Eliana Valencia
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio SIMERQO Polímeros, Departamento de Química.
Formas organizativas:	Grupo SIMERQO Polímeros, Departamento de Química Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales

Tipo de producto:	Ponencia Nacional
Nombre General:	XIII Congreso de la Asociación Colombiana de Morfología
Nombre Particular:	Histología de los huesos parietales en neonatos de rata Wistar
Ciudad y fechas:	Barranquilla, 23 – 25 de noviembre de 2017
Participantes:	Ana Maria Soria Escobar
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio Teblami, Facultad de Salud, Universidad del Valle.
Formas organizativas:	Grupo Teblami, Escuela de Ciencias Básicas

Tipo de producto:	Ponencia Internacional
Nombre General:	1st Pan American Congress of Nanotechnology
Nombre Particular:	Bioactive acrylic bone cements nanocomposites modified with graphene oxide and chitosan
Ciudad y fechas:	Guarujá – Sao Paulo, Brasil, 27 – 30 de noviembre de 2017



Participantes:	Mayra Eliana Valencia Zapata, Jose Herminul Mina, Hector Fabio Zuluaga, Carlos David Grande Tovar, Blanca Vázquez Lasa, Julio San Roman y Luis Rojo
Sitio de información:	Centro de Documentación, Laboratorio de Polímeros, Escuela de Ingeniería de Materiales.
Formas organizativas:	Grupo de Materiales Compuestos, Escuela de Ingeniería de Materiales Grupo SIMERQO Polímeros, Departamento de Química.

Tipo de producto:	Propuesta de Investigación
Nombre General:	Convocatoria: INCREMENTO DE LA PRODUCTIVIDAD A TRAVÉS DE LA INNOVACION INPP018 (INNpulsa 2018)
Nombre Particular:	Cemento óseo y andamios poliméricos para aplicación en ortopedia y traumatología
Ciudad y fechas:	Cali, julio de 2018.
Participantes:	INVERSIONES MEDICAS VALLE SALUD SAS y UNIVALLE
Sitio de información:	Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI)
Formas organizativas:	Grupo de Investigaciones de Biomateriales Dentales Síntesis y Mecanismos de Reacción en Química Orgánica (SIMERQO) Grupo Materiales Compuestos (GMC)

La presente versión del informe contiene las observaciones de los evaluadores:

Firma del investigador principal

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

Por favor presente su informe impreso y en formato digital en hoja tamaño carta, letra arial 11, con espacios de 1 1/2