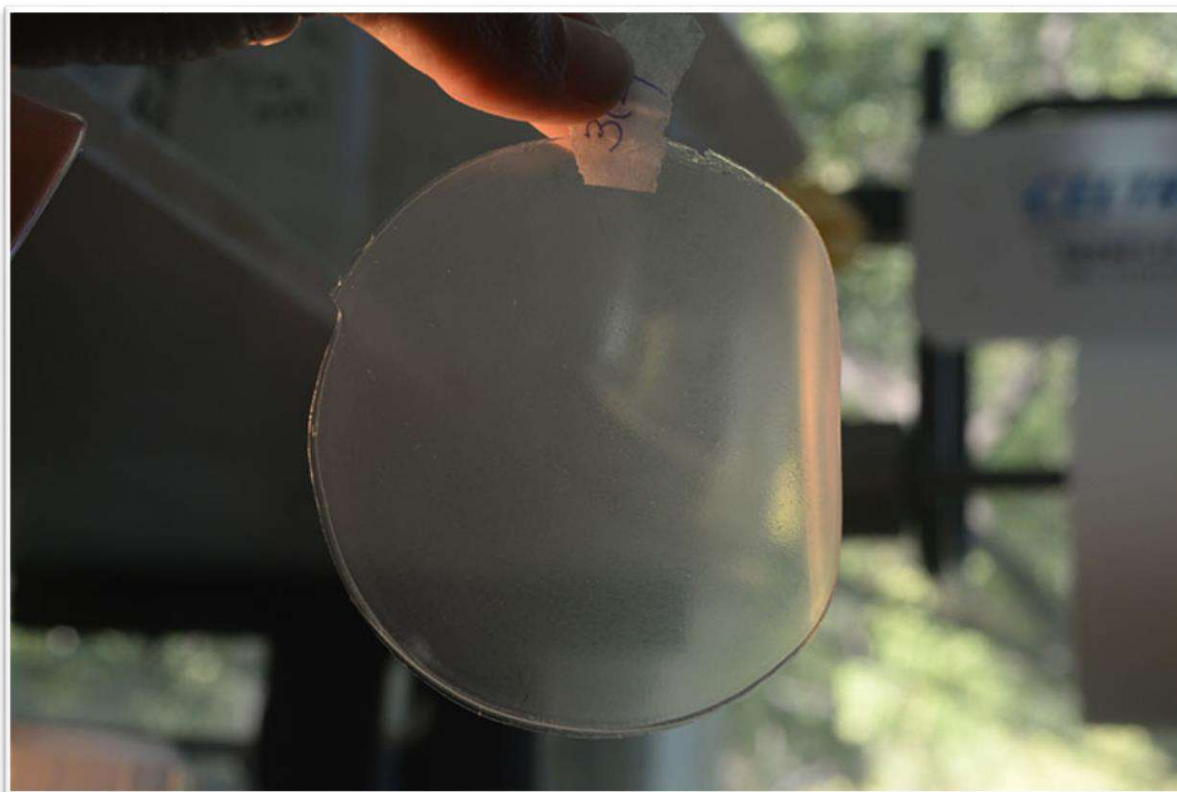


Aplicaciones médicas de biopolímeros

Medical applications of biopolymers



Fuente: <https://nexciencia.exactas.uba.ar/preservacion-alimentos-peliculas-comestibles-lia-gerschenson-silvia-flores>

*QFB Griselda Patricia Villarreal Valdiviezo; Dra. Elia Martha Múzquiz Ramos; Dra. Lorena Farías Cepeda

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Coahuila

**Autor de correspondencia: griselda_villarreal@uadec.edu.mx*

ABSTRACT

Since ancient times natural biopolymers have been a great help in biomedicine field, due to versatility of their mechanical, biodegradable and biocompatible properties. They have been adapted for use in medical equipment, packaging, cosmetics, food additives, clothing manufacture, chemical water treatment, industrial plastics, absorbent materials, biosensors, and even in data storage. Its high importance in the medical field is due to their characteristics, making them an excellent candidate for application on human body. In this review, a scientific analysis of biomedical applications of biopolymeric materials was carried out, compiling some of its applications, which range from prostheses to the releasing of drugs in localized sites.

Key words: biopolymers, biomedicine, biocompatibility, scaffolds, implants

RESUMEN

Desde tiempos ancestrales, los biopolímeros naturales han sido de gran ayuda en la biomedicina, debido a la versatilidad de sus propiedades mecánicas, biodegradables y biocompatibles. Se han adecuado para su uso en material médico, empaques, cosméticos, aditivos en alimentos, para fabricar ropa, para tratamiento de agua por químicos, plásticos industriales, materiales absorbentes, biosensores, y hasta en almacenamiento de datos. Son de alta importancia en el campo médico debido a sus características, ya que estas los hace un excelente candidato para su aplicación dentro del cuerpo humano. En esta revisión se llevó a cabo un análisis científico de las aplicaciones biomédicas de materiales biopoliméricos, recopilando algunas de sus aplicaciones las cuales van desde prótesis, hasta la liberación de fármacos en sitios localizados.

Palabras claves: biopolímeros, biomedicina, biocompatibilidad, andamios, implantes

INTRODUCCIÓN

Los biopolímeros son polímeros producidos por organismos vivos, tales como plantas, animales o microorganismos, y son sintetizados por enzimas procesadoras que vinculan componentes básicos como azúcares, aminoácidos o ácidos grasos hidroxilados para formar moléculas de alto peso molecular. Estos polímeros son derivados directamente por fermentación o por polimerización química. Sin embargo, también se ha conseguido crear biopolímeros sintéticos.

Los biopolímeros se consideran materiales sustentables ya que son biodegradables. También son biocompatibles ya que se degradan dentro del cuerpo en presencia de enzimas y procesos naturales siendo reabsorbidos y sin tener efectos secundarios en sistemas biológicos. Estas propiedades de los biopolímeros están siendo explotadas por el campo médico para el suministro de fármacos y en ingeniería de tejidos (Moradali y Rehm, 2020; Jain y col., 2020).

El objetivo de este artículo es revisar información actual y dar a conocer las diversas aplicaciones que tienen los biopolímeros en el área médica.

Biopolímeros: breve descripción

Existen tres grupos principales de biopolímeros: polisacáridos, proteínas y polinucleótidos. En la Tabla 1 se presenta la clasificación de los biopolímeros, donde se incluye su origen y algunos ejemplos (Pattanashetti y col., 2017; Rebelo y col., 2017).

Tabla 1. Clasificación de biopolímeros. (Rebelo y col., 2017)

Clasificación	Origen	Ejemplos de biopolímeros
Polisacáridos	Vegetal / Algal	Celulosa, Agar, Alginato, y varias gomas
	Animal	Ácido hialurónico y quitina/quitosano
	Bacterial	Xantano, Dextrano, Celulosa
	Fungal	Poligalactosamina
Proteínas		Pullulan fúngico, Elsinan, Glucanos de levadura
	Lípidos / Surfactantes	Acetoglicéridos, Ceras, Tensoactivos, Emulsantes
		Seda, Colágeno / Gelatina, Soya, Elastina, Adhesivos
		Ácido Poliláctico
Poliésteres		Ácido poli-gamma glutámico, Caucho
Polímeros especiales		natural, Polímeros sintéticos de grasas naturales y aceites

Las propiedades más importantes de los biomateriales poliméricos son que presentan una baja densidad, un alto peso molecular, son biocompatibles, no tóxicos, se esterilizan fácilmente, tienen excelentes propiedades mecánicas, buena absorción y lenta degradación, entre otras. Los biopolímeros tienen un amplio espectro de aplicaciones, ya que son adecuados para usarse como prótesis, articulaciones, implantes, en equipos e instrumentos quirúrgicos, y también como cementos óseos, membranas y como componentes de órganos artificiales (Davidson y Reyes, 2019).

Biopolímeros en la medicina

En años recientes, el desarrollo de la investigación médica y biológica se ha apoyado cada vez más en el desarrollo de nuevas tecnologías. Micropartículas y nanopartículas basadas en polímeros han sido objeto de investigación en el sector farmacéutico en las últimas décadas (Pawłowska y col., 2018).

Los biopolímeros tienen un gran potencial de aplicaciones en el área biomédica como prótesis temporales, andamios para ingeniería de tejidos, como vehículos de liberación controlada de fármacos y como agentes de sutura, fijación y adhesión. (Rebelo y col., 2017)

Entre los biopolímeros más utilizados se puede mencionar al ácido poliláctico, el quitosano, al ácido poliglicólico y la policaprolactona. En el área médica, los investigadores están muy interesados en los materiales reabsorbibles, ya que se eliminan sin necesidad de cirugía. Generalmente estos materiales se eliminan sin ser tóxicos para el cuerpo y se degradan a la mitad de su masa inicial en unos pocos meses (Davidson y Reyes, 2019).

Polímeros inteligentes

Existe un tipo especial de polímeros, conocidos como polímeros inteligentes, esto porque responden a estímulos, ya que contienen grupos funcionales en su estructura los cuales actúan como un interruptor. Estos son biocompatibles, no trombogénicos, fuertes, flexibles, resistentes y fáciles de moldear. Estas características los hace candidatos ideales para diversas aplicaciones en el campo biomédico, tales como ingeniería de tejidos, ingeniería de tejidos óseos, endotelización 3D, venas sanguíneas artificiales, patrón de células 3D, liberación de fármacos, ortodoncia, cicatrización y cierre de heridas, microcirugías, materiales anticonceptivos, dispositivos de reparación vascular y stents para tratamiento de aneurisma, entre otras (Pattanashetti y col., 2017; Kirillova y Ionov, 2019).

Implantes poliméricos

El objetivo principal de los implantes es el asemejar una parte del cuerpo, y se usan generalmente para reemplazar un órgano o estructura y mantener el funcionamiento normal del cuerpo. El ácido poliláctico es uno de los biopolímeros más prometedores, el cual se extrae del almidón de maíz, arroz, papas u otros recursos naturales. Entre sus ventajas se encuentran que es muy abundante y tiene un bajo costo, también es bioabsorbible, lo que lo hace un candidato perfecto para implantes. Por mencionar un ejemplo, un stent, después de servir como dilatador intravascular se degradaría por los fluidos del cuerpo humano sin dejar rastro de este, sin tener que hacer una segunda cirugía para extraerlo (Rebelo y col., 2017). En la Figura 1, se presenta un ejemplo de un stent reabsorbible.

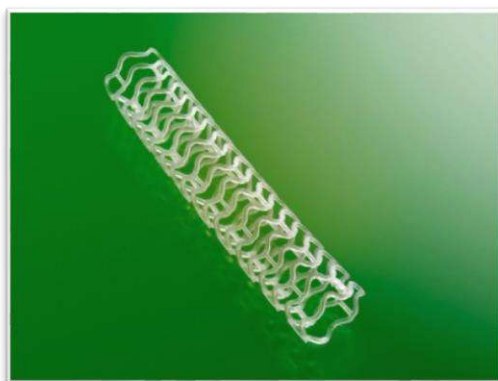


Figura 1. Stent reabsorbible hecho a base de biopolímeros

Fuente: <http://www.igrnews.com/bioresorbable-polymers-market-size-shares-growth-segments-industry-analysis-outlook/>

Ingeniería de tejidos

Para que un biopolímero pueda utilizarse específicamente en el área de ingeniería de tejidos, se requiere que tenga propiedades tales como biodegradabilidad, biocompatibilidad, bioadhesividad, hemocompatibilidad, que no sea tóxico, y que sea elástico, además deberá ser compatible con las propiedades mecánicas de la parte en la que se va a implantar (Davidson y Reyes, 2019). Un ejemplo de éstos se muestra en la Figura 2, la cual corresponde a un andamio hecho de poli-4-hidroxibutirato, que se usa en cirugías y es reabsorbible.



Figura 2. Andamio reabsorbible de poli-4-hidroxibutirato

Fuente: <https://www.galateasurgical.com/>

Biopolímeros más utilizados en implantes e ingeniería de tejidos

Entre los polímeros utilizados en esta práctica médica, resaltan los siguientes: El ácido poliláctico, el colágeno, la fibroína y el quitosano (Rebelo y col., 2017; Osorio y col., 2017). En estudios recientes se ha registrado que el extracto de Kefiran, el cual es un polisacárido de origen microbiano que se extrae de los granos de Kefir, demostró que puede ser un excelente candidato para promover la reparación y regeneración de tejidos (Radhouani y col., 2018).

Los copolímeros de ácido poliláctico-ácido poliglicólico se utilizan para implantes ortopédicos, como placas o tornillos para el tratamiento de fracturas y para rellenar defectos óseos, y también como andamios para facilitar la formación de hueso nuevo (Rebelo y col., 2017).

El poli (hidroxibutirato) y sus contrapartes sintéticas, han llamado la atención de los investigadores debido a su biocompatibilidad, no toxicidad y su biodegradabilidad intrínseca. Es altamente utilizado en el sector biomédico, desde portador de fármacos hasta en andamios en ingeniería de tejidos y en dispositivos reabsorbibles como en injertos cardiovasculares, entre otras aplicaciones (Korde y col., 2020).

El colágeno es la proteína más abundante en los animales y el mayor componente de la matriz extracelular. Tiene vital importancia en la resistencia mecánica de los tejidos, órganos y regulación fisiológica. Actualmente se utiliza como biomaterial para el desarrollo de ingeniería de tejidos y apósitos, piel artificial, injertos de huesos, córneas, implantes de tendones, regeneración de nervios, piel y órganos, todo esto debido a su baja toxicidad y alta adhesión celular (Osorio y col., 2017).

La fibroína es una proteína de la seda, es biocompatible, biodegradable, permeable, y presenta mínima reacción inflamatoria *in vivo* y una alta resistencia mecánica. Se ha utilizado en matrices y cultivos de células para la formación de tejidos, como cartílago, ya que facilita la adhesión y la proliferación celular; también se usa en suturas y recubrimientos de heridas (Osorio y col., 2017).

El quitosano es el biopolímero mayormente usado en aplicaciones médicas. Es biodegradable, biocompatible, no tóxico, tiene una baja inmunogenicidad, y además tiene propiedades antimicrobianas. Posee, además, un carácter catiónico debido a sus grupos amino primarios, los cuales son responsables de propiedades como la liberación controlada de fármacos, mucoadhesión, la gelificación *in situ*, la transfección, la mejora de permeación y las propiedades inhibitorias de la bomba de eflujo. Se ha usado en diferentes formas como geles, películas, partículas, membranas, o andamios. El quitosano juega un rol importante en el crecimiento celular, por lo que se usa ampliamente como matriz en la ingeniería de tejidos.

En la Tabla 2 se presentan las principales aplicaciones del quitosano como implantes en huesos, ligamentos, cartílagos, tendones, hígado, neuronal, stents y regeneración de la piel (Rebelo y col., 2017; Davidson y Reyes, 2019).

Tabla 2. Implantes de quitosano en diferentes áreas médicas. (Rebelo y col., 2017)

Campo de aplicación	Implantes para
Cardiología	Válvulas para corazón – electrohilado de gelatina-quitosano-poliuretano
Dermatología	Andamio para regeneración de la piel – de gelatina-quitosano-hialuronato
Cirugía	Andamio para regeneración de nervios – de quitosano-gelatina Andamio para hígado – de quitosano-gelatina
Oftalmología	Lentes de contacto – de quitosano-gelatina

En el área de cardiología, los biopolímeros tienen un amplio espectro de aplicación, desde sistemas de liberación de fármaco hasta prótesis cardíacas. Por ejemplo, Reimer y Tranquillo (2018), están trabajando en un tejido para prótesis de válvulas de corazón, las cuales están constituidas por tres partes, un andamio polimérico biodegradable hecho de colágeno, células sembradas en ese andamio y estimulación para dirigir la actividad celular. Las células

utilizadas son células musculares, miofibroblastos, fibroblastos dérmicos y células madre mesenquimales (Reimer y Tranquillo, 2018).

Por otro lado, Hong y col. en 2019, realizaron un estudio con un hidrogel polimérico biodegradable, el cual imita la composición de la matriz extracelular, cuyo uso está enfocado a la adhesión de los tejidos para detener las hemorragias arteriales y cardíacas. Los resultados que obtuvieron muestran que el adhesivo puede soportar hasta 290 mmHg de presión arterial (Hong y col., 2019). En ese mismo sentido, Carlini y col. (2019), utilizan andamios basados en hidrogeles inyectables para promover la función cardíaca y prevenir la remodelación negativa del ventrículo izquierdo después de haber sufrido de un infarto al miocardio (Carlini y col., 2019).

En el área de ingeniería del tejido pulmonar, la cual tiene como objetivo reconstruir partes del tejido y repara las funciones fisiológicas del pulmón que se vuelven disfuncionales después de una lesión pulmonar o por una enfermedad, Noutsios y col. (2018), utilizaron biopolímeros como colágeno, la espuma en gel y el matrigel, demostrando que estos polímeros permiten el crecimiento del tejido pulmonar, aunque no se ha comprobado el desarrollo de un órgano completamente funcional. También se utilizan sistemas nanoestructurados de administración de fármacos bioabsorbibles que combaten el cáncer de pulmón y previenen la metástasis. Además, los biopolímeros tienen aplicación como sustitutos del surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Ellos proponen el uso de biopolímeros como implantes quirúrgicos en vasos sanguíneos pulmonares.

Además se han encapsulado plásmidos o antibióticos en nanopartículas poliméricas para la terapia génica pulmonar en el contexto de la modulación de la función de los macrófagos alveolares, las células dendríticas y las respuestas inmunes adaptativas (Noutsios y Pantazaki, 2018).

Liberación de fármacos

Los sistemas de liberación de fármacos se refieren a un sistema que facilita el transporte de un agente terapéutico en el cuerpo controlando la velocidad, el tiempo, el lugar y así administra el fármaco en el sitio adecuado. Existen varias metodologías usadas en las formulaciones que controlan la liberación del fármaco. A continuación, se mencionan algunas:

- Compósitos híbridos.
- Encapsulación biopolimérica.
- Recubrimiento de polímeros. (Gopi y col., 2018).

La administración de fármacos depende de la relación superficie/volumen. Por ejemplo, los materiales con memoria de forma, específicamente los hidrogeles, pueden cambiar su estructura para cambiar la relación superficie/volumen, y así se puede obtener un efecto positivo en la liberación del fármaco (Kirillova y Ionov, 2019).

Kufner y col. (2018), reportan el trabajo de 10 años con biopolímeros liberadores de fármacos. El ensayo comenzó entre septiembre del 2007 y agosto del 2008, con pacientes mayores a 18

años con síntomas de isquemia miocárdica (inducible o espontánea) en presencia mayor a 50% de estenosis de novo localizada en vasos coronarios. Los pacientes fueron elegidos al azar para recibir tres diferentes tratamientos: una nueva generación de BP-SES (Stents liberadores de sirolimus a base de polímeros), un nuevo PP-EES (Stents liberadores de everolimus a base de polímeros) y una generación antigua de PP-SES (Stents liberadores de sirolimus a base de polímeros) en una asignación 2:1:1. Después de 10 años, el resultado fue que el stent PP-SES tuvo las tasas más altas de eventos cardíacos adversos comparado con los otros dos tipos, además de trombosis definitiva del stent (Kufner y col., 2019). Con la misma premisa, realizaron un ensayo Li y col. (2018), en donde se implantaron stents liberadores de Sirolimus a cierto número de pacientes, y después de transcurrir 5 años se obtuvo como resultado que el tratamiento es seguro con una incidencia relativamente menor de eventos trombóticos en el stent (Li y col., 2018).

Los materiales poliméricos inteligentes, poseen ciertas características que los hacen importantes para su aplicación en la administración de fármacos, ya que mantienen la estabilidad del fármaco, son fáciles de fabricar, son buenos portadores de nutrientes para las células, fáciles de cambiar mediante ligandos de adhesión celular y es posible inyectarlos *in vitro* como un líquido para crear un gel a temperatura corporal (Pattanashetti y col., 2017). Por ejemplo, en 2017, Anirudhan y Nair, fabricaron un sistema de liberación de fármacos transdérmico capaz de liberar eficientemente clorhidrato de diltiazem, el cual se utiliza para tratar fallas cardíacas, basado en una matriz hidrofílica de polivinilalcohol revestido de vinil trimetoxi silano-g-quitosano, obteniendo resultados satisfactorios en las pruebas realizadas en ratas. (Anirudhan y Nair, 2018)

Tomoda y col., en 2019, evaluaron la incorporación de diclofenaco sódico en membranas de fibroína de seda que podrían utilizarse de manera potencial en la curación de heridas. Las membranas mostraron acción bioestática y evitaron la penetración de microorganismos, llevándose a cabo la liberación del fármaco en un tiempo promedio de 2 horas, demostrando así que las membranas poseen buenas propiedades biológicas y de barrera (Tomoda y col., 2019).

En los últimos años, se ha descubierto que también el poli-hidroxibutirato puede utilizarse como agente quimioembolizante y como portador de fármacos encapsulados para funciones de tratamiento de cáncer en el futuro (Korde y col., 2020).

Biopolímeros antibacteriales

En el presente año, Mukheem y col., fabricaron un nanocompuesto con propiedades antibacterianas formado por nanopartículas de disulfuro de molibdeno encapsuladas en polihidroxiclcanoato y quitosano. Las nanopartículas se probaron contra *E. coli* resistente a múltiples fármacos y *S. aureus* resistente a meticilina. Además, se evaluó su citotoxicidad en líneas celulares de queratinocitos humanos. Como resultado, obtuvieron que las nanopartículas tienen una alta actividad antibacteriana contra bacterias gram positivas y negativas, además de una buena biocompatibilidad (Mukheem y col., 2020).

Un ensayo similar, utilizando disulfuro de molibdeno encapsulado con quitosano, fue llevado a cabo por Kasinathan y col., en este año. Las pruebas antibacterianas revelaron que el

nanocompuesto tiene buena actividad contra *S. aureus* y *E. coli*. También hicieron un ensayo anticancerígeno, en el que obtuvieron que el nanocompuesto muestra una inhibición significativa de células MCF-7 (Kasinathan y col., 2020). Esto demuestra que estos nanocompuestos son adecuados para aplicaciones antibacterianas y tienen potencial para futuros estudios biomédicos (Mukheem y col., 2020).

Blachechen y Petri, en el 2019, prepararon películas compuestas por alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, ϵ -polilisina, iones Ca^{2+} y plastificantes en platos de poliestireno. Las películas mostraron buenas propiedades fisicoquímicas y buena actividad antibacteriana (de 99.99%) contra bacterias gram negativas de *E. coli* y gram positivas de *S. aureus*. Estas propiedades hacen a dichas películas candidatas para la producción de nuevos tipos de recubrimientos para aplicaciones biomédicas y biotecnológicas (Blachechen y Petri, 2019).

CONCLUSIONES

Tomando en cuenta todo lo anterior podemos concluir que el campo de aplicación de los biopolímeros está en constante crecimiento, son de gran interés en el área de la biomedicina debido a su amplia variedad de aplicaciones en áreas tan diversas como ortopedia, oftalmología, columna vertebral, oído, sustitutos de piel, cardiología, pulmones, liberación de fármacos etc. A pesar de esto, la biocompatibilidad y la respuesta inmune que los biopolímeros puedan generar es una preocupación constante. Por lo tanto, entre más estudios enfocados a conocer estos mecanismos, más cerca se estará de desarrollar biomateriales para mejorar la calidad de vida de los individuos.

REFERENCIAS

- Anirudhan, T., Nair, A. S., & Gopika, S.S. (2018). The role of biopolymer matrix films derived from carboxymethyl cellulose, sodium alginate and polyvinyl alcohol on the sustained transdermal release of diltiazem. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 779–789.
- Blachechen, T. S., & Petri, D. F. S. (2020). Physicochemical and antimicrobial properties of in situ crosslinked alginate/hydroxypropyl methylcellulose/ ϵ -polylysine films. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(26), 48832.
- Carlini, A. S., Gaetani, R., Braden, R. L., Luo, C., Christman, K. L., & Gianneschi, N. C. (2019). Enzyme-responsive progelator cyclic peptides for minimally invasive delivery to the heart post-myocardial infarction. *Nature Communications*, 10(1), 1-14.
- Davidson Hernandez, E. D., & Reyes-Romero, J. R. (2019). Characteristics of polymeric materials used in medicine. *Materials for Biomedical Engineering*, 479–506.
- Gopi, S., Amalraj, A., Sukumaran, N. P., Haponiuk, J. T., & Thomas, S. (2018). Biopolymers and Their Composites for Drug Delivery: A Brief Review. *Macromolecular Symposia*, 380(1), 1800114.
- Hong, Y., Zhou, F., Hua, Y., Zhang, X., Ni, C., Pan, D., Zhang, Y., Jiang, D., Yang, L., Lin, Q., Zou, Y., Yu, D., Arnot, D., Zou, X., Zhu, L., Zhang, S., & Ouyang, H. (2019). A strongly adhesive hemostatic hydrogel for the repair of arterial and heart bleeds. *Nature Communications*, 10(1), 1-11.

- Jain, R., Shetty, S., & Yadav, K. S. (2020). Unfolding the electrospinning potential of biopolymers for preparation of nanofibers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101604.
- Kasinathan, K., Murugesan, B., Pandian, N., Mahalingam, S., Selvaraj, B., & Marimuthu, K. (2020). Synthesis of biogenic chitosan-functionalized 2D layered MoS₂ hybrid nanocomposite and its performance in pharmaceutical applications: In-vitro antibacterial and anticancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 149, 1019-1033.
- Kirillova, A., & Ionov, L. (2019). Shape-changing polymers for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(10), 1597–1624.
- Korde, J. M., & Kandasubramanian, B. (2020). Microbiologically extracted poly(hydroxyalkanoates) and its amalgams as therapeutic nano-carriers in anti-tumor therapies. *Materials Science and Engineering: C*, 111, 110799.
- Kufner, S., Joner, M., Thannheimer, A., Hoppmann, P., Ibrahim, T., Mayer, K., Cassese, S., Laugwitz, K., Schunkert, H., Kastrati, A., & Byrne, R. A. (2019). Ten-Year Clinical Outcomes from a Trial of Three Limus-Eluting Stents with Different Polymer Coatings in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation*, 139(3), 325–333.
- Li, C., Guan, C., Zhang, R., Yang, Y., Ma, C., Li, H., Chen, S., Han, Y., Xu, B. & Gao, R. (2018). Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: Final five-year results of the patient-level pooled analysis from the TARGET I and TARGET II trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 93(S1), 818–824.
- Moradali, M. F., & Rehm, B. H. A. (2020). Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. *Nature Reviews Microbiology*, 18(4), 195-210.
- Mukheem, A., Shahabuddin, S., Akbar, N., Anwar, A., Sarih, N. M., Sudesh, K., Sridewi, N. (2020). Fabrication of biopolymer polyhydroxyalkanoate/chitosan and 2D molybdenum disulfide-doped scaffolds for antibacterial and biomedical applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(7), 3121-3131.
- Noutsios, G.T., & Pantazaki A.A., (2018). Biomedical Applications of Biopolymers in Airway Disease. *PNEUMON*, 31 (1) 24-34.
- Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., Velásquez-Cock, J. A., Cañas-Gutierrez, A. I., Restrepo-Múnera, L. M., Gañán-Rojo, P. F., & Castro-Herazo, C. I. (2017). *Aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos*. DYNA, 84(201), 241-252.
- Pattanashetti, N. A., Heggannavar, G. B., & Kariduraganavar, M. Y. (2017). Smart Biopolymers and their Biomedical Applications. *Procedia Manufacturing*, 12, 263–279.
- Pawłowska, S., Kowalewski, T. A., & Pierini, F. (2018). Fibrous polymer nanomaterials for biomedical applications and their transport by fluids: an overview. *Soft Matter*, 14(42), 8421–8444.
- Radhouani, H., Gonçalves, C., Maia, F. R., Oliveira, J. M., & Reis, R. L. (2018). Biological performance of a promising Kefiran-biopolymer with potential in regenerative medicine applications: a comparative study with hyaluronic acid. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 29(8), 124-154.
- Rebelo, R., Fernandes, M., & Fanguero, R. (2017). Biopolymers in Medical Implants: A Brief Review. *Procedia Engineering*, 200, 236–243.
- Reimer, J. M., & Tranquillo, R. T. (2018). Tissue Engineered Heart Valves. *Advances in Heart Valve Biomechanics*, 263–288.
- Tomoda, B. T., Corazza, F. G., Beppu, M. M., Lopes, P. S., & Moraes, M. A. (2019). Silk fibroin membranes with self-assembled globular structures for controlled drug release. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(16), 48763.