

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

**Revisión Sistemática de literatura sobre biomateriales
compuestos a base de pectina enfocados en la biomedicina en los
últimos cinco años.**

Valeria Salomé Llive Zura

Ingeniería Química

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Ingeniero Químico

Quito, 1 de diciembre de 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

Revisión Sistemática de literatura sobre biomateriales compuestos a base de pectina enfocados en la biomedicina en los últimos cinco años.

Valeria Salomé Llive Zura

Nombre del profesor, Título académico

Joséa Álvarez, PhD

Quito, 1 de diciembre de 2020

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Valeria Salomé Llive Zura

Código: 00136755

Cédula de identidad: 1724747645

Lugar y fecha: Quito, 1 de diciembre de 2020

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

RESUMEN

En los últimos años, se ha incrementado el uso de biopolímeros debido a sus propiedades, por lo que los convierte en biomateriales muy útiles en aplicaciones biomédicas. La presente revisión sistemática de la literatura tiene como objetivo recopilar la extensa información de biomateriales compuestos a base de pectina enfocado en la administración de fármacos e ingeniería de tejidos. Se realizó una búsqueda de los artículos de investigación desde 2015 al 2020 en la base de datos de PubMed y Scopus. Noventa y siete estudios cumplieron los criterios de inclusión. La información fue sistematizada en base al parámetro de grado de metoxilación de la pectina, fuente de extracción, modificaciones de la pectina, agentes de entrecruzamiento, tipos de estructuras generadas, aplicaciones y pruebas biológicas. Los resultados indicaron que las aplicaciones biomédicas de la pectina se centran, mayormente en la administración de fármacos en diferentes tipos de estructuras. En la administración de fármacos ayuda a la captación del medicamento en órganos vitales específicos durante un tiempo, incrementando la estabilidad estructural, optimizando los efectos terapéuticos sinérgicos y la resistencia ante una detracción temprana con una alta eficiencia de carga en modelos gástricos e intestinales simulados. En la ingeniería de tejidos ayuda a la reparación y regeneración de tejidos blandos, vascular, cartílagos y el diseño de implantes dentales y órganos artificiales con la proliferación de células humanas y animales. También mejora la actividad antibacteriana, propiedades autocurativas, estabilidad de la estructura y citocompatibilidad comprobada en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Además, los biopolímeros más empleados en estas aplicaciones son el quitosano y alginato, por lo que se requiere analizar más con la gelatina, gomas naturales y almidón.

Palabras clave: pectina, biomateriales, ingeniería de tejidos, liberación de fármacos., biomedicina.

ABSTRACT

In recent years, the use of biopolymers has increased due to their properties, making them very useful biomaterials in biomedical applications. The systematic literature review aimed to collect extensive information on compound biomaterials based on pectin on the administration of drugs and tissue engineering. Online research had been done from 2015 to 2020 in the PubMed and Scopus data bases. Hundreds and two had meet the inclusion criteria. The information was systematized based on the parameter of the degree of methoxylation of the pectin, source of extraction, modifications of the pectin, crosslinking agents, types of structures generated, applications and biological tests. The result had shown that biomedicine application of pectin is present on administration drugs, microorganisms and protein in different types of structures. In administration of drugs the drug uptake helps specific vital organs for period of time, incrementing the structural stability optimizing the synergistic therapeutic results and the resistance before an early detracton with high efficiency of gastronomic model loading and simulated intestinal. The tissue engineering aids to repair and regenerate white tissue, vascular, cartilage, dental implants design and artificial organs, proliferation of human and animal cells. Also, improves antibacterial activity, self-healing properties, structure stability and cytocompatibility proven in essays *in vitro* e *in vivo*. In addition, the most widely used biopolymers in these applications are chitosan and alginate, so it is necessary to analyze more with gelatin, natural gums and starch.

Key words: pectin, biomaterials, tissue engineering, drug delivery, biomedicine.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	10
2. METODOLOGÍA	12
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
3.1. Clasificación de la pectina según su grado de esterificación	16
3.2. Fuentes de extracción de la pectina	18
3.3. Sistemas de polisacáridos compuestos a base de pectina	19
3.3.1. Quitosano	19
3.3.2. Alginato	21
3.3.3. Gelatina	22
3.3.4. Celulosa	23
3.3.4.1. <i>Carboximetilcelulosa</i>	24
3.3.4.2. <i>Hidroxipropilmetilcelulosa</i>	24
3.3.4.3. <i>Éteres de celulosa</i>	24
3.3.4.4. <i>Celulosa microcristalina</i>	25
3.3.4.5. <i>Nanocristales de celulosa</i>	25
3.3.4.6. <i>Fibras de celulosa</i>	25
3.3.5. Gomas Naturales	25
3.3.6. Almidón	26
3.4. Tipos de fármacos encapsulados para la administración y tejidos regenerados	27
3.5. Puebas biológicas	29
4. CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXO A: ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS	40
ANEXO B: INGENIERÍA DE TEJIDOS	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la clasificación de la pectina según su grado de esterificación	16
Tabla 2. Resumen comprensivo de los artículos para aplicaciones en liberación con controlada de fármacos.....	40
Tabla 3. Resumen comprensivo de los artículos para aplicaciones de ingeniería de tejidos...	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Metodología empleada para la selección de artículos utilizados en el análisis comparativo.....	13
Figura 2. Número de publicaciones, sobre aplicaciones biomédicas de pectina, por año.	15
Figura 3. Distribución de publicaciones científicas sobre aplicaciones biomédicas de las pectinas.....	16

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha incrementado el uso de polímeros naturales debido a que son biocompatibles, biodegradables, sustentables y poco tóxicos. Lo que los convierte en biomateriales muy útiles en aplicaciones biomédicas, como la ingeniería de tejidos y la liberación controlada de fármacos ¹. Entre estos biopolímeros sobresalen los polisacáridos como la celulosa, almidón, gomas naturales, quitosano, alginato, agar, gelatina, ácido hialurónico y la pectina, entre otros ^{2 3 4 5 6 7}.

La pectina (PEC) es un polisacárido con carga negativa de origen vegetal que se encuentra en la lámina media y en las paredes celulares primarias y secundarias de todos los tejidos vegetales ⁸. Sus fuentes de extracción son principalmente las cáscaras de los frutos cítricos, seguida del orujo de manzana ⁹. Entre las propiedades de interés destaca su capacidad de gelificación, alta solubilidad, baja toxicidad y viscosidad baja, en comparación con otros polímeros ¹⁰.

La estructura química de la PEC es altamente compleja y varía según el grado de madurez, fuente de extracción, condiciones de extracción, almacenamiento, ubicación y otros factores ambientales ⁹. Sin embargo, por un consenso se establece que son polisacáridos heterogéneos con tres dominios principales: homogalacturonano (HGA) alternado con dos tipos de regiones rhamnogalacturonan-I y rhamnogalacturonan-II altamente ramificadas ^{10 11}.

Las aplicaciones biomédicas de la PEC se centran en la administración de fármacos y proteínas, curación de heridas e ingeniería de tejidos. Sin embargo, por si sola este polisacárido tiene importantes limitaciones como: baja resistencia mecánica en las estructuras y degradación temprana por difusión en el tracto digestivo humano. Esto hace que se requiera la combinación con otros polisacáridos de origen natural, para mejorar sus propiedades mecánicas, fisicoquímicas, térmicas y biológicas ^{12 13}.

El uso de otros polisacáridos incorporados a las estructuras basadas en PEC, aplicadas en la administración de fármacos ayuda a la captación del medicamento en órganos vitales durante un tiempo, incrementa la estabilidad estructural, optimiza los efectos terapéuticos sinérgicos y la resistencia ante una detracción temprana ^{14 15}. En la ingeniería de tejidos, ayuda a la proliferación de diferentes células, reparación y regeneración de tejidos blandos, vascular y cartílagos y el diseño de implantes dentales y órganos artificiales ^{16 17 18}. Una de las ventajas más explorada de estos materiales es la absorción de exudados de la piel causados por heridas cutáneas leves ¹⁹.

2. METODOLOGÍA

Para el presente estudio se realizó una investigación electrónica en las bases de datos PubMed y Scopus. Como parámetros de búsqueda inicial se utilizó “pectina” con “apósitos para heridas”, “administración de fármacos”, “ingeniería de tejidos”, “aplicaciones biomédicas” e “industria farmacéutica”. Los valores booleanos que se emplearon para el procedimiento fueron “AND” para incluir todos los parámetros de investigación y “OR” para limitar en las áreas de interés.

Los criterios de inclusión que se consideraron fueron artículos únicamente de investigación en revistas científicas indexadas de 2015 a diciembre del 2020 en el idioma inglés. Luego, para aplicar los parámetros de exclusión se procedió a realizar un reconocimiento inicial de las publicaciones evaluando títulos y resúmenes, eliminando publicaciones duplicadas, trabajos cortos, revisiones sistematizadas y que no hacen referencia al tema de investigación.

Los parámetros fijados para el análisis comparativo son el grado de metoxilación de la pectina, la fuente de extracción, modificaciones de la pectina, agentes de entrecruzamiento, tipos de estructuras generadas, aplicaciones (ingeniería de tejidos y liberación controlada de agentes bioactivos) y pruebas biológicas (*in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*). Los artículos encontrados fueron organizados en una base de datos de acuerdo con los parámetros mencionados, además del nombre de la revista/fuente, editorial, año de publicación, factor de impacto, volumen, páginas, DOI y ISSN.

Después de esto, se generaron estadísticas en base a los parámetros comparativos establecidos. En la Figura 1 se muestra un resumen general de la metodología empleada para obtener los artículos definitivos.

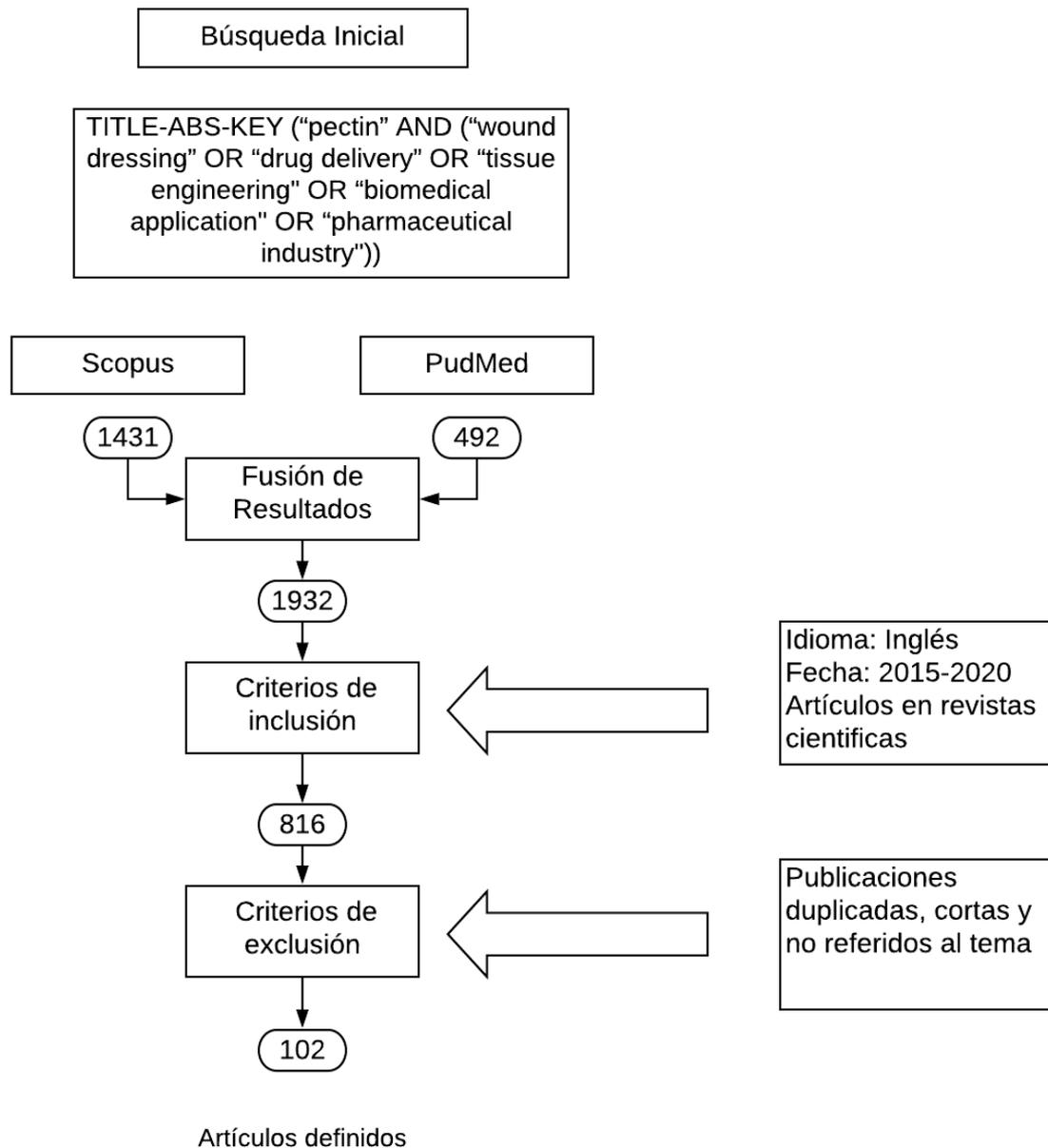


Figura 1. Metodología empleada para la selección de artículos utilizados en el análisis comparativo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El uso de la pectina en aplicaciones de biomateriales representa una alternativa atractiva de valorización de diferentes residuos ricos en estas, como los de frutas. Sin embargo, es importante sistematizar la información de las aplicaciones biomédicas de este biomaterial a fin de no solo reconocer en qué estado se encuentra esta área de investigación, sino también de reconocer necesidades que deben ser abordadas en futuras investigaciones.

Una vez obtenidos los artículos definitivos, se realizó el análisis comparativo de biomateriales compuestos a base de pectina aplicados ingeniería de tejidos y liberación controlada de fármacos en los últimos cinco años de acuerdo con los criterios establecidos. En las Tabla 2 y Tabla 3 (Anexo) se presenta un resumen comprensivo de todas las publicaciones analizadas en el presente trabajo, con referencia a parámetros relevantes para ingeniería de tejidos y liberación controlada de agentes bioactivos, respectivamente. En la Figura 2 se observa como ha incrementado la investigación de este tema desde el 2015 hasta el presente, lo que significa que las aplicaciones de la pectina son cada vez más diversas debido a sus excelentes propiedades como biomaterial.

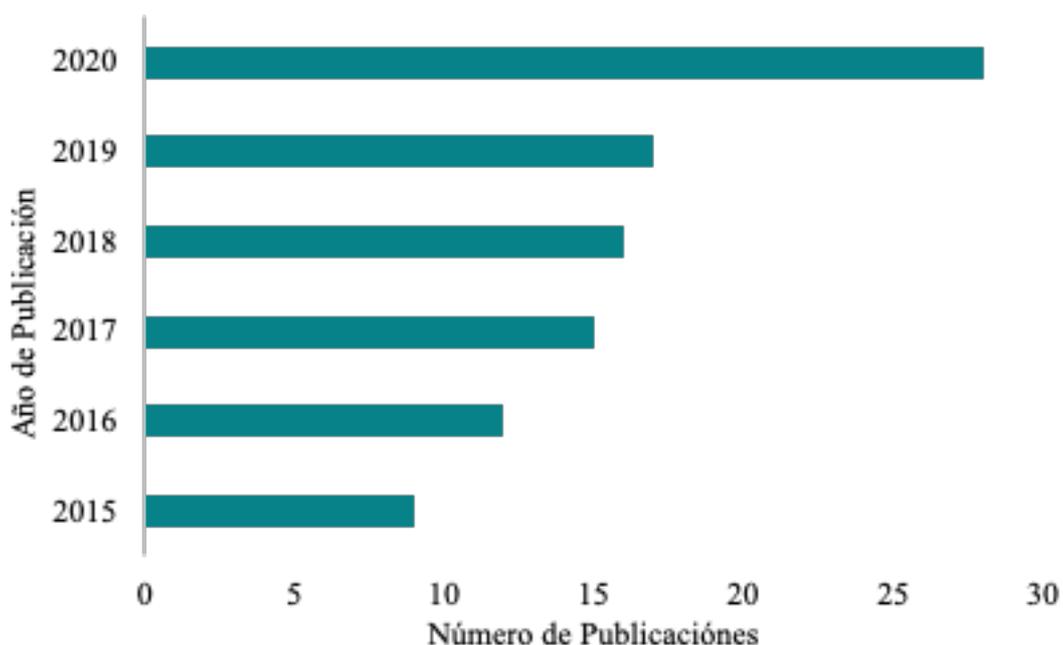


Figura 2. Número de publicaciones, sobre aplicaciones biomédicas de pectina, por año.

Asimismo, de los noventa y siete artículos de revistas científicas que se analizaron, gran parte de estos se centra en la administración de fármacos con un 56%, seguido de ingeniería de tejidos con 15%, curación de heridas con 13%, administración de microorganismos con 4% y administración de proteínas 2%. No obstante, existe porcentajes en menor cantidad que trata la administración de fármaco e ingeniería de tejidos en conjunto con un 10%, como se aprecia en la

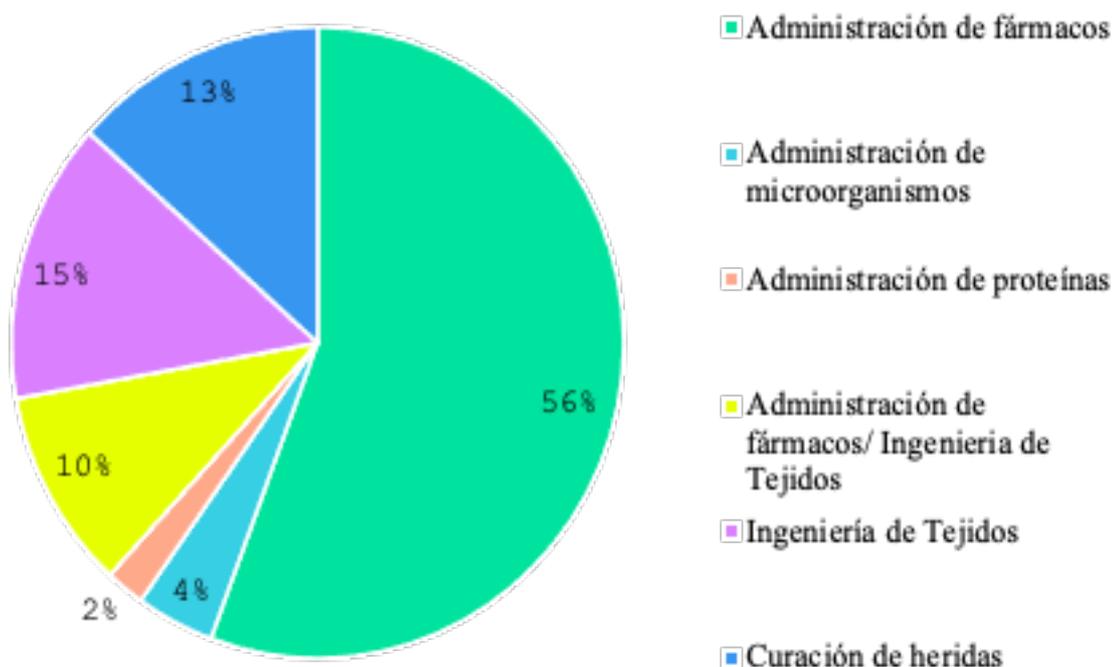


Figura 3.

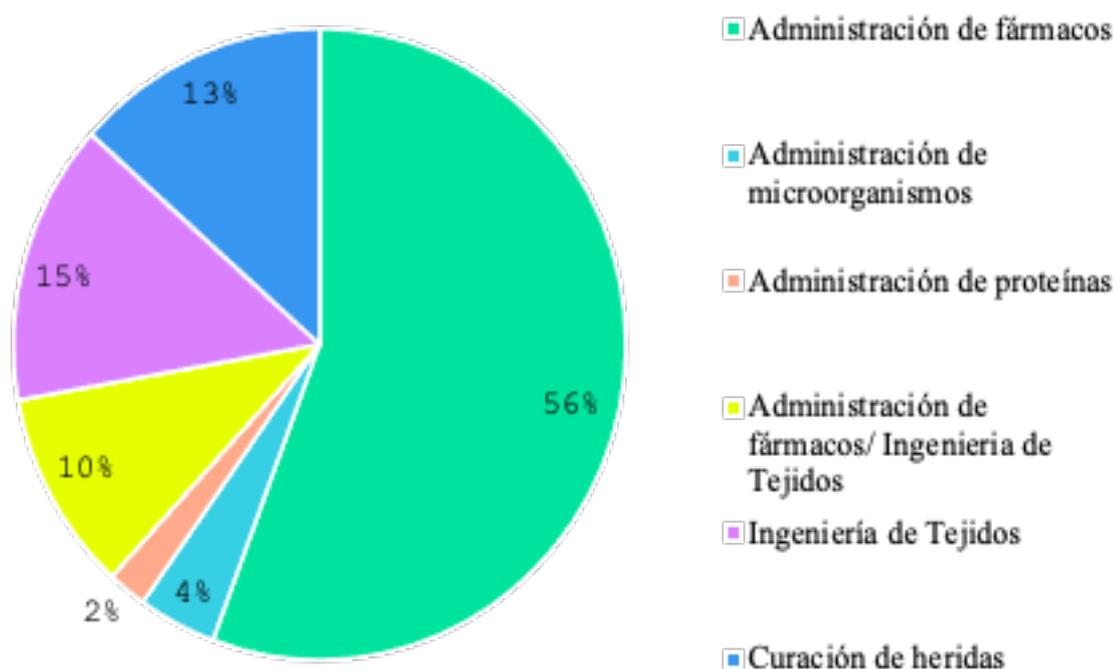


Figura 3. Distribución de publicaciones científicas sobre aplicaciones biomédicas de las pectinas.

3.1. Clasificación de la pectina según su grado de esterificación

El grado de esterificación o metoxilación de la pectina (DE) se define como el porcentaje de ácido galacturónico que está esterificado por grupos metilo o acetilo^{20 21} o la relación de la carga aniónica de las pectinas⁶. De modo que, se clasifica en dos grupos principales: pectinas de alto metoxilo (HMP) y pectinas de bajo metoxilo (LMP).

Tabla 1. Características de la clasificación de la pectina según su grado de esterificación

Grado de esterificación (DE)	Características
HMP	$DE > 50\%$

	Propiedades de gelificación deficientes.
	> es la temperatura de gelificación
	Alta viscosidad
	pH bajo (1,0 y 3,88)
	Alto contenido de sólidos solubles
	Sin amidación
	Soluble en agua caliente
	Térmicamente reversibles
LMP	$DE < 50\%$
	Forma geles en presencia de cationes divalentes. Ej. Zn^{2+} , Ca^{2+}
	Amplio rango de pH
	Térmicamente irreversibles
	Sistemas con bajo contenido de sólidos
	Puede o no tener cierto grado de amidación.
	Menor temperatura de trabajo
	Regularmente, se forman por desesterificación de HMP

Una de las alternativas para aumentar la viscosidad es el uso de sales divalentes (Ej. Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}) en las soluciones de pectina; se realiza esto con el fin de disminuir la acidez y elevar la formación de enlaces de hidrógeno facilitando el entrecruzamiento entre la pectina y los biopolímeros, lo que evita la degradación temprana de la estructura generada ^{21 22}. La

viscosidad, solubilidad y propiedades de gelificación están relacionadas, pues, al disminuir la solubilidad, aumenta la viscosidad y la tendencia de gelificar, mejorando las propiedades mecánicas^{23 24 25}.

En la investigación se observó que el 38,61% trabaja con pectina de bajo metoxilo (LMP)¹⁴
 16 17 6 26 27 28 4 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 18 42 7 43 44 19 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55. Esto se debe a que son las más utilizadas para aplicaciones biomédicas recientemente por la formación de geles termorreversibles⁶. Seguido de un 37,62% que no menciona el grado de metoxilación de la pectina, lo que dificulta el estudio^{10 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83}. Además, el grado de esterificación es fácilmente influenciado por el mecanismo de gelificación, condiciones de procesamiento y carga aniónica^{2 10}.

3.2. Fuentes de extracción de la pectina

A pesar de que la pectina es de origen vegetal y se encuentra en la piel como en la pulpa de frutas y verduras, las fuentes comerciales son limitadas, puesto que hoy en día la pectina comercial se extrae principalmente, en un 85,5% de la cáscara de los cítricos, un 14,0% del orujo de manzana y en menor cantidad de la pulpa de remolacha azucarera⁸⁴ debido a que son subproductos de la producción de jugos y aceites esenciales. La cáscara cítrica seca contiene un 30 a 35% de pectina y el orujo de manzana seco de 15 a 20%⁸⁵. Sin embargo, los criterios para la producción comercial de la pectina no son solo el rendimiento, sino nuevas propiedades y aplicaciones⁸⁵.

La cantidad, estructura y composición química de la pectina difiere según la especie y la etapa fisiológica de la planta, variando considerablemente las propiedades químicas de la pectina⁸⁵. Por lo que, la búsqueda de nuevas fuentes de pectina parece muy prometedora; algunas de las alternativas son la remolachas, cabezas de girasol, melocotones, fresas, ciruelas, mangos, zanahorias, tomates, sandías, papayas y papas^{86 87 88}.

En la Tabla 2 y Tabla 3 (Anexos) se observa que la pectina cítrica es la más utilizada como biomaterial para aplicaciones biomédicas con un 42,6%, debido a que el rendimiento de la cáscara de los cítricos es más alta en comparación a otras fuentes de pectina como se mencionó anteriormente ^{129 14 52 89 27 28 60 90 91 92 35 63 37 53 55 65 66 16 17 67 41 69 93 13 94 95 96 97 74 98 76 99 77 100 45 101 47 48 78 49 6 81 82 51 52}. De igual forma, se puede ver el 37,6 % no menciona el tipo de pectina, pero aluden el lugar de adquisición como: Hi-media Laboratories Pvt. Ltd., Sisco Research Laboratories Pvt. Ltd., R&M Chemicals, Sigma–Aldrich Chemie GmbH, Yarrom Chem, Sigma Chemical Company, entre otros ^{15 57 58 59 4 30 31 34 61 62 68 102 38 73 39 40 44 18 54 18 54 103 71 104 105 70 42 72 106 7 107 43 19 75 108 109 80 50}.

3.3.Sistemas de polisacáridos compuestos a base de pectina

En los últimos años ha aumentado el uso de polisacáridos de origen vegetal o animal como biopolímeros alternativos para nuevos biomateriales, con la finalidad de mejorar su eficacia y disminuir el uso de polímeros no biodegradables y/o de fuentes fósiles ⁵⁵. Entre las propiedades generales de los polisacáridos están su biodegradabilidad, mucoadhesividad, baja toxicidad, biocompatibilidad, y efectos antimicrobianos y antifúngicos ^{28 98}. Por lo que, los sistemas compuestos a base de pectina con otros polisacáridos naturales son una opción para aplicaciones de ingeniería de tejidos y liberación controlada de fármacos, con la finalidad de mejorar las propiedades mecánicas, físicas, químicas, térmicas y biológicas de los biomateriales. En la Tabla 2 y 3, se observa que los polisacáridos más usados con la pectina son el quitosano con un 44 % ^{14 10 56 15 26 5 52 57 89 27 28 58 59 29 110 60 90 36 37 65 84 111 66 16 17 67 41 69 18 93 54 13 74 16 98 19 75 76 77 101 78 49 6 80 42 52}. Seguido del alginato con un 26 % ^{91 31 32 112 33 98 34 113 102 63 53 40 64 44 94 103 104 71 105 70 42 72 106 114 43 48 83 50}.

3.3.1. Quitosano

El quitosano (CS) es un polisacárido semicristalino no ramificado que se obtiene de la desacetilación parcial de la quitina derivada del exoesqueleto de crustáceos, insectos y hongos. Su estructura consta de residuos de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina unidos por medio de enlaces glicosídicos β (1-4) ^{10 14}. A su vez, presenta un gran cantidad de grupos amino catiónicos libres que le permiten unirse con los grupos carboxilato aniónicos de la pectina (PEC) formando complejos polielectrolíticos ⁵⁶.

A causa de esto se encontró en la literatura diversas estructuras como nanopartículas ^{9 15 26 52 58 59 65 75 101 6 42}, nanocápsulas ^{10 89}, micropartículas ^{5 60 76 78 80 19}, hidrogeles ^{27 57 36 77 69 67 13 18}, películas ^{56 15 28 49 17 54}, tabletas ²⁹, nanotubos ¹¹⁰, apósitos ⁹⁸, membranas ^{66 16}, microgeles ^{37 74 93} y nanogeles ⁴¹. Estas estructuras se han empleado en aplicaciones biomédicas como administración de fármacos y microorganismos con 64% ^{9 15 26 52 58 59 65 75 101 6 10 89 5 60 76 78 80 27 57 36 77 56 15 28 49 29 110 80}, ingeniería de tejido con 29 % ^{84 111 66 16 17 67 37 19 74 13 54 93 18} y ambas aplicaciones con 7 % ^{69 98 42} de acuerdo con los estudios analizados, esto se debe a sus diversas propiedades.

En la administración de fármacos y microorganismos destaca (1) la resistencia del fármaco ante una degradación temprana, (2) aumento de la captación del medicamento en órganos vitales específicos durante un tiempo, (3) incremento de la estabilidad de la estructura ante un cambio de pH, en presencia o ausencia de enzimas y otros estímulos fisiológicos y (4) optimización de los efectos terapéuticos sinérgicos ^{14 15}, siendo así una alternativa muy prometedora para este campo.

En la ingeniería de tejidos se emplea para el diseño de implantes dentales, tejidos y órganos artificiales ¹⁸, reparación y regeneración de tejidos blandos, vascular y cartílagos ^{16 17}. Las ventajas de los complejos de PEC-CS en este campo son la autoadhesión a la piel ⁹⁸, la proviscoelasticidad ¹⁶, la biocompatibilidad con células madres óseas ⁵⁴, la proliferación y la adhesión celular, seguido de la absorción de proteínas y exudado caudado por los efectos

sinérgicos ^{84 77}. Al mismo tiempo, en heridas cutáneas y tratamientos da paso a la autocuración al limpiar el tejido necrótico dejando así menos cicatrices ^{84 41} en comparación a la utilización de gasas y preparaciones semisólidas que debido a su incompatibilidad son más difíciles de emplear ya que producen mayor molestia en el área afectada ¹⁹.

De igual manera, durante la unión de la pectina con el quitosano, solo el 18% de las publicaciones realizó modificaciones a la pectina como esterificación⁵⁷, carboximetilación^{74 58}, amidación ¹¹⁰, oxidación ^{90 84 13} e hidrólisis ⁶⁶. Igualmente, el 35% de los estudios de pectina y quitosano reforzó las interacciones físicas y químicas con agentes de entrecruzamiento ⁹¹, con el fin de mejorar las propiedades del biomaterial. Entonces, los agentes de entrecruzamiento presentes son las sales divalentes (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}) con un 53% ^{16 18 93 54 19 78 49 6}, seguido del glutaraldehído con 27% ^{36 14 65 67} y trifosfato de sodio con 20 % ^{14 56 52}.

3.3.2. Alginato

El alginato (ALG) es un polisacárido aniónico lineal presente en las paredes celulares de las algas y secretado por bacterias ^{32 115}. Su estructura está constituida por dos unidades monoméricas de ácido (1,4) β - D-mannurónico y α -L-glucorónico ³¹. También, al tener tanto la pectina como el alginato abundantes grupos carboxilato e hidroxilo dan como resultado una alta absorción del agua ¹¹². Adicional a ello, la carga aniónica de ambos compuestos, les permite formar enlaces ³³ consiguiendo así diferentes estructuras como partículas ^{113 30 102 48}, micropartículas ^{31 64 44 43}, nanopartículas ^{50 33 83 42 72}, hidrogeles ^{53 32 40 71 70}, tabletas ⁹¹, microgeles ^{92 34 63}, apósitos ¹⁰⁶ y películas ^{94 105 106 103 104}.

Dichas estructuras se han empleado en aplicaciones biomédicas como administración de fármacos y microorganismos con un 59 % ^{50 91 33 92 34 113 63 53 30 31 32 102 64 48 83 44 40}, ingeniería de tejido con un 24 % ^{13 94 71 105 70 106 43} y ambas aplicaciones con un 17% ^{43 103 104 42 72} de acuerdo con los estudios analizados. De modo que, el uso de estos dos polisacáridos se

debe al aumento de la capacidad de reticulación y de gelificación instantáneamente al estar en contacto con cationes divalentes (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+}), prologando así el tiempo de resistencia de la partícula en medio ¹¹⁰.

En la administración de fármacos se destaca la alta capacidad de retener el fármaco previniendo su liberación prematura, aumentando así la eficiencia y estabilidad durante la administración dirigida ^{30 102} con una autodegradación máxima en condiciones fisiológicas; esto se debe a que no deja ningún residuo tóxico en el intestino facilitando la administración del medicamento en su totalidad ¹¹³. Asimismo, las estructuras tienen una alta porosidad, hidrofobicidad y resistencia mecánica rígida ⁶³.

En base a estos factores, los complejos de PEC-ALG se puede adaptar en cualquier aplicación sin generar ningún riesgo a la salud del sujeto de estudio. Juntamente, las características mecánicas mejoradas, la capacidad de absorción de líquidos y la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos ⁷⁰ en unión con la liberación lenta del fármaco pueden servir para formar cualquier estructura transdérmica y tratar heridas leves, agudas y crónicas de la piel ^{103 40}. También se puede emplear para la estimulación de las células madres en la regeneración de los cartílagos y tejido óseo ⁷¹.

El alginato en unión con la pectina tiende a utilizar agentes de entrecruzamiento en un 76,6 %, lo que permite aumentar la estabilidad y formar una red de gel tridimensional más compacta ⁹¹. De este porcentaje, el 95,6% emplea sales divalentes ^{91 31 32 33 34 113 102 63 53 40 64 94 103 70 42 72 106 48 50}, seguido de ácido tánico ⁸³. Por otra parte, el 36,6 % de las publicaciones empleó la amidación para modificar las propiedades de la pectina ^{31 34 113 63 40 64 103}.

3.3.3. Gelatina

La gelatina (GEL) es una mezcla de péptidos y proteínas que se derivada de la hidrólisis parcial del colágeno, la cual puede ser alcalina o ácida ¹¹⁶. Este biopolímero tiene la capacidad de

adhesión y crecimiento celular e inmunogenicidad, lo que le hace un material adecuado para ser usado en aplicaciones biomédicas ^{62 97}. La ventaja de utilizar la GEL se basa en su composición compleja que facilita el entrecruzamiento con otros biomateriales ¹¹⁷. De modo que se logra estructuras como apósitos ⁹⁵, hidrogeles ^{62 61}, microgeles ¹¹⁸, nanopartículas ^{117 81 82 100 79}, partículas ⁶⁸ y películas ^{95 7}. Estas se han empleado en aplicaciones como administración de fármacos e ingeniería de tejidos con 50% cada una.

Durante la administración de fármacos se enfatiza la sensibilidad al pH con respuesta versátil a condiciones ambientales variables ⁶¹, su óptima citocompatibilidad, toxicidad baja y la capacidad de encapsular medicamentos ⁶⁸. También, se puede emplear para despachar antibióticos en apósitos para heridas húmedas infectadas ⁶². Además, los complejos de pectina y gelatina tienen una proliferación celular mejorada, resistencia al agua, alta porosidad y citocompatibilidad, por lo que se puede considerar candidatos potenciales para el tratamiento de heridas ^{97 95}. Otro uso es la regeneración de huesos ⁸¹ y tejidos blandos por medio de las células madre regenerativas óseas ^{117 118}.

De igual manera, durante la unión de estos polímeros solo el 42% de las publicaciones realizó modificaciones a la pectina, entre ellas encontramos la oxidación con un 80% ^{62 95 73 97} y la metacrilación con un 20% ¹¹⁸. También, se observó agentes de entrecruzamiento como glutaraldehído, sales divalentes, N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) ^{82 81}.

3.3.4. Celulosa

La celulosa (CEL) es un polisacárido lineal que está formada por unidades de d-glucosa unidas en β -1,4, que se encuentra en la pared celular primaria de las plantas verdes y también está presente en hongos y bacterias, por eso es el biopolímero más abundante de la tierra ¹¹⁹. Se considera un polisacárido polifuncional y hidrofóbico, que en unión con la pectina mejora las propiedades químicas, biológicas y mecánicas del biomaterial. A continuación, se mencionan

los diferentes derivados de la celulosa encontrados durante la revisión sistemática de la literatura con sus aplicaciones biomédicas.

3.3.4.1. Carboximetilcelulosa

La carboximetilcelulosa (CMC) es uno de los derivados de celulosa más utilizados e importante que se obtiene mediante una eterificación ¹²⁰. La diferencia de carboximetilcelulosa con la celulosa es la alta solubilidad en agua a cualquier temperatura ¹²¹. Entre las características de las estructuras combinadas de PEC y CMC está la dilatación y erosión lenta, siendo así una alternativa para la liberación de fármaco en el colón ³⁹. De igual modo, se usa para la administración de fármacos sobre la piel debido a su citocompatibilidad y porosidad ⁹⁹. Estos complejos emplean sales divalentes como agentes reticulantes, y amidación para modificar la estructura química de la pectina ³⁹.

3.3.4.2. Hidroxipropilmetilcelulosa

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es una fibra dietética semisintética no fermentable que se obtiene por la reacción entre cloruro de metilo y óxido de propileno ¹²². Entre sus propiedades están la solubilidad en agua como en solventes orgánicos ¹²³. En el estudio analizado, emplea diferentes grados de eterificación para controlar la liberación de fármacos en un órgano por un tiempo prolongado, haciendo uso de agentes de entrecruzamiento como sales divalentes sin modificar la pectina ⁹¹.

3.3.4.3. Éteres de celulosa

La metilcelulosa (MC) es un éter metílico de la celulosa, producido por una eterificación entre cloruro de metilo y celulosa alcalina ¹²⁴. Mientras que, la etilcelulosa (EC) se prepara por medio de la reacción de cloruro de etilo con celulosa alcalina ¹²⁴. Ambos derivados de la celulosa sirven para la liberación controlada de un fármaco con alto rendimiento y captación, sea de manera oral para un órgano específico como el colón ¹²⁵ o mediante una parche transdérmico

⁵⁵. Ninguno de los estudios analizados emplea modificación a la pectina, pero si agentes de entrecruzamiento como sales divalentes ¹²⁵.

3.3.4.4. Celulosa microcristalina

La celulosa microcristalina (MCC) se obtiene mediante una hidrólisis ácida controlada seguida de una purificación y secado, la cual consta del 99% de fibra dietética y algunas sales. Este polímero es el más empleado para la formación de gránulos por el método de extrusión-esferonización ⁵. Se caracteriza por tener una alta porosidad interna, alta cristalinidad y retener la humedad¹²⁶, debido a sus propiedades no hace uso de reticulantes ni modificaciones a la pectina y es empleado para la liberación controlada de fármacos ^{126 5}.

3.3.4.5. Nanocristales de celulosa

Los nanocristales de celulosa (CNC) son un derivado que se obtiene por medio de una hidrólisis ácida entre la celulosa y el ácido sulfúrico, clorhídrico, fosfórico o bromhídrico¹²⁷. Entre sus características más relevantes de este nanomaterial son la alta resistencia y rigidez lo que facilita la unión con pectina sin requerir agentes reticulantes. En este caso, la pectina se encuentra modificada por una oxidación y sirve para regenerar los cartílagos ¹³.

3.3.4.6. Fibras de celulosa

La celulosa microfibrilada (MFC) o nanofibrilada (NFC) se obtiene al someter a la celulosa a un cizallamiento mecánico, convirtiendo las fibras de la celulosa en fibrillas que poseen un diámetro más pequeño en comparación a las fibras iniciales, por lo que la capacidad de entrelazarse e interactuar consigo misma es mayor lo que facilita la interacción con la pectina ³⁵. Las propiedades químicas y mecánicas del material son únicas para ser utilizado en aplicaciones biomédicas ^{45 123}. De los estudios analizados, utilizan las fibras de celulosa para la liberación y encapsulamiento de fármacos ^{45 35} y no se somete a ninguna modificación pero si hace uso de sales binarias como agentes de entrecruzamiento³⁵.

3.3.5. Gomas Naturales

Las gomas naturales son polisacáridos de origen natural y la mayoría se obtiene de los exudados de la corteza de árboles o arbustos. Algunas de estas gomas vegetales se utilizan en aplicaciones cosméticas, farmacéuticas y alimenticias. Entre las características principales esta la solubilidad en agua, baja solubilidad en alcohol y disolventes orgánicos, provocando la descomposición al estar en contacto con altas temperaturas ¹²⁸.

Algunas de las gomas más frecuentemente utilizadas, en combinación con PEC, son la arábica, gellan, xantana y brea en diferentes estructuras como hidrogeles, nanopartículas, micropartículas y películas. La goma arábica (AG) es la más utilizada por su solubilidad en agua ⁷³, mientras que la goma de brea (BG) presenta propiedades similares a la goma arábica ⁴, seguido de la goma gellan (GG) que es un exopolisacárido aniónico biosintetizado por la bacteria *Pseudomonas elodea* ¹⁰⁹, por último la goma xantana (XG) que posee una mayor capacidad de retención de agua y es producido por la bacteria *Xanthomonas campestris* ¹²⁹.

Además, sus aplicaciones en su mayor parte son la liberación de fármacos controlada y sostenida, seguido por la cicatrización de heridas cutáneas leves ^{73 4 47 109 107}. Mientras que las modificaciones presentes al utilizar la pectina con las diferentes gomas es la amidación ^{73 4 109} y los agentes de entrecruzamiento son el glutaraldehído ⁷³ y las sales divalentes ^{4 109 107}.

3.3.6. Almidón

El almidón (AL) es un polisacárido abundante y comestible que se encuentra en distintas estructuras de las plantas. Su uso se debe a sus propiedades fisicoquímicas y funcionales como la retención de agua, viscosidad y formación de gel ³. Sin embargo, las propiedades del almidón nativo tienen delimitaciones, por ende, se debe modificar con métodos químicos, físicos o enzimáticos antes de utilizar ¹³⁰.

Los complejos de PEC-AL se enfocan en la administración de fármacos ⁵¹ o microorganismos ³⁸ de forma oral y para cicatrización de heridas cutáneas ⁹⁶. Igualmente, se observa que la pectina no sufre ninguna modificación en unión con el almidón, pero si hace uso de agentes

reticulantes como sales divalentes. En este caso, las estructuras presentes son hidrogeles ³⁸, películas ⁹⁶ y micropartículas ⁵¹.

En las Tabla 2 y Tabla 3 (Anexo), se observa que la amidación es una de las principales modificaciones a la pectina en combinación con AL; esto se debe a que la pectina de bajo metoxilo (LMP) es convencionalmente amidada antes de salir a su venta. La pectina amidada contiene al menos un 50% de grupos metoxílicos y menos del 25% de grupos amídicos. También se puede evidenciar los agentes de entrecruzamiento presentes como las sales divalentes ^{38 51}. Sin embargo, algunos estudio no emplea el uso de estos agentes debido a que las interacciones físicas, químicas y electrósticas son lo suficiente fuerte ⁹⁶.

De igual forma se muestra que las estructuras empleadas durante la unión de la pectina con polisacáridos. Las nanoestructuras son las más utilizadas, con un 29,41%; incluyendo nanocápsulas, nanogeles, nanopartículas, nanotubos y nanofibras. Luego están las microestructuras con un 23,53%; aquí se consideran microgeles y nanocápsulas. Los hidrogeles como aerogeles, xerogeles, criogeles representa un 20,59%. Finalmente, los apósitos, membranas y películas ocupan un 19,61%. El resto de las estructuras esta presente en menor porcentaje.

3.4. Tipos de fármacos encapsulados para la administración y tejidos regenerados

Las aplicaciones de la pectina en unión con otros polisacáridos en la liberación controlada se evidencia fármacos, proteínas y microorganismos son muy diversas, los fármacos que se encontraron en mayor cantidad son los anticancerígenos con 21% ^{15 89 59 68 44 75 46 78 49 80 60 27 47}, analgésicos con un 19% ^{5 27 29 30 34 62 53 99 45 47 125 50}, antidiabéticos con 11% ^{102 65 76 48 109 51 14}. En menor cantidad se aprecian estimulantes del sistema nervioso central ^{110 90 73 79 26}, antibióticos ^{42 113 63 40}, antiácidos ^{91 100 83}, hormonas ^{27 33 39}, probióticos ^{35 38 106}, broncodilatadores ⁷⁹, antieméticos /antivertiginosos ^{5 56}, antiepiléptico ^{110 90}, estatinas ^{103 104},

antipirético ^{62 5}, insuficiencia renal ⁶¹, anestésicos ⁹⁸ y antiglaucomatosos ¹⁰. Esto se aprecia de mejor manera en la Tabla 2 (Anexos).

Los agentes bioactivos que se emplearon como anticancerígenos son DsiRNA¹⁵, mesalamina ²⁷, Curcumina ⁶⁸, clorhidrato de doxorubicina ⁵⁷, proteínas inactivadoras de ribosomas ⁵⁹, pelargonidin-3-O-glucósido ⁶⁰, resveratrol ^{64 75 80} y albúmina de suero bovino ^{62 99}. Sin embargo, la entrega colónica es la que más sobresaliente con el medicamento resveratrol en micropartículas y nanopartículas con el fin de prevenir y tratar el cáncer de colon ⁷⁵. Los resultados indicaron que el complejo a base de pectina/quitosano posee una eficiencia de encapsulamiento del $81 \pm 7\%$ con una liberación del 33% en fluidos gástricos e intestinales simulados, llegando el 67% al colon ⁷⁵. Otro estudio a base de pectina/quitosano posee una eficiencia de encapsulamiento del 96,52 % y el porcentaje de liberación acumulada del fármaco 94,69% ⁸⁰.

En la ingeniería de tejidos se encontró la reparación y regeneración de la piel con un 65% ^{84 111 66 67 41 54 94 103 104 105 70 42 95 106 114 7 96 107 43 97 74 98 99}. Seguido de la regeneración del tejido óseo ^{69 118 81 82} con un 14% . En menor cantidad se encontró tejidos blancos ^{16 117}, vascular ¹⁷, muscular ¹¹⁸, cartílagos ^{13 71}, implantes dentales ⁹³ y tejidos y órganos artificiales ¹⁸. Esto se aprecia de mejor manera en la Tabla 3 (Anexos).

En ingeniería de tejidos la piel es uno de los órganos que más sobresale, las estructuras que se han empleado son muy diversas. Algunas de ellas son películas, membranas, apósitos, hidrogeles, microgeles, micropartículas y nanopartículas. Las células que se regeneraron son epidérmicas ^{84 111}, mesenquimales ⁶⁶, fibroblastos ^{54 94 74 70 95 106 7 97 19 103 104 42 72}, queratinocitos ^{94 74 96}, epiteliales ⁹⁸ de animales y humanos con una tasa de proliferación mayor ⁵⁴. Siendo prometedora al promover la cicatrización de heridas ⁷⁰ crónicas ¹⁰⁶ y moderadas ⁷⁴, por la buena compatibilidad sanguínea ⁸⁴, proceso de curación mejorada ¹¹¹, efectos antimicrobianos ⁸⁴ y

reducir la frecuencia del doloroso cambio de apósito previniendo cicatrices ^{106 95} en modelos *in vitro e in vivo*.

3.5.Puebas biológicas

Con el fin de comprobar su desempeño durante la administración de fármacos en el organismo y la regeneración de tejidos, se ha hecho uso de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*; el 82,18% de las publicaciones empleo estos estudios. Algunos de los estudios utilizados para ambas aplicaciones son el tiempo de vida media, la estabilidad, propiedades de resistencia mecánica, biodegradabilidad, compatibilidad y citotoxicidad, con el fin de comprobar la viabilidad de la estructura en las diferentes aplicaciones ^{15 5 27 58 89 59 110 60 30 31 92 113 61 102 63 36 73 39 40 64 55 67 93}

^{13 103 104 72 7 77 100 47 108 78 49 83 41 17 14 26 29 91 44 71 65 105 95 106 114 107 43 97 118 19 81 125 84 45 48 109 51.}

En los ensayos *ex vivo* e *in vivo* los animales empleados fueron conejos, cerdos, pollos, ratones, conejos y cabras ^{56 52 57 96 38 10 111 14 26 29 91 44 71 65 105 95 106 114 107 43 97 118 19 81 125 84 45 48 109 51.}

Las pruebas biológicas para medir citocompatibilidad fue *in vitro* usando el ensayo de citotoxicidad MultiTox-Glo Multiplex ^{95 97}, en los diferentes tipos de células ya antes mencionadas. En pequeña cantidad se realizó estudios *in vitro* e *in vivo* juntos para medir la citocompatibilidad. Los resultados de los ensayos indicaron que los andamios compuestos a base de pectina poseen una excelente biocompatibilidad sin toxicidad detectable tanto para la liberación de fármacos ¹¹⁷ como para andamios para la ingeniería de tejidos ¹⁶.

4. CONCLUSIONES

Los biomateriales compuestos a base de pectina han sido apreciados por la mejora de sus propiedades mecánicas, físicas, químicas, térmicas y biológicas, incrementando la eficiencia de liberación de fármaco y de la estructura ante una degradación temprana en comparación con la pectina sola. La mayoría de los estudios son sobre el quitosano y el alginato en la administración de fármacos e ingeniería de tejidos en diferentes tipos de estructuras como nanocápsulas, nanogeles, nanopartículas, nanotubos y nanofibras, con la ayuda de agentes de entrecruzamiento e interacciones físicas, químicas y electrostáticas naturales. En las pruebas biológicas las más empleadas fue las *in vitro* con el fin de medir la citocompatibilidad de los distintos tipos de estructuras. Sin embargo, aún se necesita más investigación sobre la gelatina, gomas naturales y almidón en unión con la pectina en la administración de fármacos e ingeniería de tejidos. Además, es recomendable que en los artículos se incluyan el grado de metoxilación y la fuente de extracción de la pectina con el fin de evitar limitaciones en el análisis comparativo. En cuando a las pruebas biológicas se recomienda que se realice ensayos *in vitro* e *in vivo* con el fin de asegurar la biocompatibilidad en los diferentes estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bassas-Galia, M., Follonier, S., Pusnik, M. & Zinn, M. 2 - Natural polymers: A source of inspiration. in *Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications* (eds. Perale, G. & Hilborn, J.) 31–64 (Woodhead Publishing, 2017). doi:10.1016/B978-0-08-100262-9.00002-1.
2. Noreen, A. *et al.* Pectins functionalized biomaterials; a new viable approach for biomedical applications: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* **101**, 254–272 (2017).
3. Bello Perez, L. A. & Agama-Acevedo, E. Chapter 1 - Starch. in *Starch-Based Materials in Food Packaging* (eds. Villar, M. A., Barbosa, S. E., García, M. A., Castillo, L. A. & López, O. V.) 1–18 (Academic Press, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809439-6.00001-7.
4. Slavutsky, A. M. & Bertuzzi, M. A. Formulation and characterization of hydrogel based on pectin and brea gum. *Int. J. Biol. Macromol.* **123**, 784–791 (2019).
5. Nejati, L. *et al.* Investigation of using pectin and chitosan as natural excipients in pellet formulation. *Int. J. Biol. Macromol.* **120**, 1208–1215 (2018).
6. Pastorino, L., Erokhina, S., Ruggiero, C., Erokhin, V. & Petrini, P. Fabrication and Characterization of Chitosan and Pectin Nanostructured Multilayers. *Macromol. Chem. Phys.* **216**, 1067–1075 (2015).
7. Jantrawut, P., Bunrueangtha, J., Suerthong, J. & Kantrong, N. Fabrication and characterization of low methoxyl pectin/gelatin/carboxymethyl cellulose absorbent hydrogel film for wound dressing applications. *Materials* **12**, (2019).
8. Voragen, A. G. J., Coenen, G.-J., Verhoef, R. P. & Schols, H. A. Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. *Struct. Chem.* **20**, 263 (2009).
9. Chan, S. Y., Choo, W. S., Young, D. J. & Loh, X. J. Pectin as a rheology modifier: Origin, structure, commercial production and rheology. *Carbohydr. Polym.* **161**, 118–139 (2017).
10. Dubey, V., Mohan, P., Dangi, J. S. & Kesavan, K. Brinzolamide loaded chitosan-pectin mucoadhesive nanocapsules for management of glaucoma: Formulation, characterization and pharmacodynamic study. *Int. J. Biol. Macromol.* **152**, 1224–1232 (2020).
11. Sahari, M. A., Akbarian M, A. & Hamed, M. Effect of variety and acid washing method on extraction yield and quality of sunflower head pectin. *Food Chem.* **83**, 43–47 (2003).
12. Martău, G. A., Mihai, M. & Vodnar, D. C. The Use of Chitosan, Alginate, and Pectin in the Biomedical and Food Sector—Biocompatibility, Bioadhesiveness, and Biodegradability. *Polymers* **11**, 1837 (2019).
13. Ghorbani, M., Roshangar, L. & Soleimani Rad, J. Development of reinforced chitosan/pectin scaffold by using the cellulose nanocrystals as nanofillers: An injectable hydrogel for tissue engineering. *Eur. Polym. J.* **130**, 109697 (2020).
14. Chinnaiyan, S. K., Deivasigamani, K. & Gadela, V. R. Combined synergetic potential of metformin loaded pectin-chitosan biohybrids nanoparticle for NIDDM.

- Int. J. Biol. Macromol.* **125**, 278–289 (2019).
15. Hussain, Z., Katas, H., Yan, S. L. & Jamaludin, D. Efficient Colonic Delivery of DsiRNA by Pectin-Coated Polyelectrolyte Complex Nanoparticles: Preparation, Characterization and Improved Gastric Survivability. *Curr. Drug Deliv.* **14**, 1016–1027 (2017).
 16. Bombaldi de Souza, F. C., Bombaldi de Souza, R. F., Drouin, B., Mantovani, D. & Moraes, Â. M. Comparative study on complexes formed by chitosan and different polyanions: Potential of chitosan-pectin biomaterials as scaffolds in tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* **132**, 178–189 (2019).
 17. Bombaldi de Souza, F. C. *et al.* Polysaccharide-based tissue-engineered vascular patches. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **104**, 109973 (2019).
 18. Stealey, S. *et al.* Stability improvement and characterization of bioprinted pectin-based scaffold. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* **17**, 2280800018807108 (2019).
 19. Tenci, M. *et al.* Particulate systems based on pectin/chitosan association for the delivery of manuka honey components and platelet lysate in chronic skin ulcers. *Int. J. Pharm.* **509**, 59–70 (2016).
 20. Melton, L. D. & Smith, B. G. Determining the Degree of Methylation and Acetylation of Pectin. *Curr. Protoc. Food Anal. Chem.* **00**, E3.4.1-E3.4.6 (2001).
 21. Chen, S., Cui, S., Hu, J., Zhou, Y. & Liu, Y. Pectinate nanofiber mat with high absorbency and antibacterial activity: A potential superior wound dressing to alginate and chitosan nanofiber mats. *Carbohydr. Polym.* **174**, 591–600 (2017).
 22. Mudgil, D. & Barak, S. Chapter 2 - Classification, Technological Properties, and Sustainable Sources. in *Dietary Fiber: Properties, Recovery, and Applications* (ed. Galanakis, C. M.) 27–58 (Academic Press, 2019). doi:10.1016/B978-0-12-816495-2.00002-2.
 23. Gawkowska, D., Cybulska, J. & Zdunek, A. Structure-Related Gelling of Pectins and Linking with Other Natural Compounds: A Review. *Polymers* **10**, 762 (2018).
 24. Endreß, H.-U. & Christensen, S. H. 12 - Pectins. in *Handbook of Hydrocolloids (Second Edition)* (eds. Phillips, G. O. & Williams, P. A.) 274–297 (Woodhead Publishing, 2009). doi:10.1533/9781845695873.274.
 25. Sungthongjeen, S., Pitaksuteepong, T., Somsiri, A. & Sriamornsak, P. Studies on Pectins as Potential Hydrogel Matrices for Controlled-Release Drug Delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**, 1271–1276 (1999).
 26. Kamel, R., Abbas, H. & El-Naa, M. Composite carbohydrate interpenetrating polyelectrolyte nano-complexes (IPNC) as a controlled oral delivery system of citalopram HCl for pediatric use: in-vitro/in-vivo evaluation and histopathological examination. *Drug Deliv. Transl. Res.* **8**, 657–669 (2018).
 27. Neufeld, L. & Bianco-Peled, H. Pectin-chitosan physical hydrogels as potential drug delivery vehicles. *Int. J. Biol. Macromol.* **101**, 852–861 (2017).
 28. Norcino, L. B., de Oliveira, J. E., Moreira, F. K. V., Marconcini, J. M. & Mattoso, L. H. C. Rheological and thermo-mechanical evaluation of bio-based chitosan/pectin blends with tunable ionic cross-linking. *Int. J. Biol. Macromol.* **118**, 1817–1823 (2018).

29. Sethi, S. *et al.* Investigating the potential of Tamarindus indica pectin-chitosan conjugate for reducing recovery period in TNBS induced colitis. *Int. J. Biol. Macromol.* **98**, 739–747 (2017).
30. Auriemma, G. *et al.* Pectin and Zinc Alginate: The Right Inner/Outer Polymer Combination for Core-Shell Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* **12**, (2020).
31. Gonçalves, V. S. S. *et al.* Alginate-based hybrid aerogel microparticles for mucosal drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV* **107**, 160–170 (2016).
32. Liu, C.-M. *et al.* Relating physicochemical properties of alginate-HMP complexes to their performance as drug delivery systems. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **28**, 2242–2254 (2017).
33. Dukovski, B. J. *et al.* Lipid/alginate nanoparticle-loaded in situ gelling system tailored for dexamethasone nasal delivery. *Int. J. Pharm.* **533**, 480–487 (2017).
34. Cerciello, A., Auriemma, G., Del Gaudio, P., Cantarini, M. & Aquino, R. P. Natural polysaccharides platforms for oral controlled release of ketoprofen lysine salt. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **42**, (2016).
35. Chen, B. *et al.* Pectin-microfibrillated cellulose microgel: Effects on survival of lactic acid bacteria in a simulated gastrointestinal tract. *Int. J. Biol. Macromol.* **158**, 826–836 (2020).
36. Konovalova, M. V. *et al.* Preparation and biocompatibility evaluation of pectin and chitosan cryogels for biomedical application. *J. Biomed. Mater. Res. A* **105**, 547–556 (2017).
37. Kowalonek, J. Studies of chitosan/pectin complexes exposed to UV radiation. *Int. J. Biol. Macromol.* **103**, 515–524 (2017).
38. Dafe, A., Etemadi, H., Dilmaghani, A. & Mahdavinia, G. R. Investigation of pectin/starch hydrogel as a carrier for oral delivery of probiotic bacteria. *Int. J. Biol. Macromol.* **97**, 536–543 (2017).
39. Gadalla, H. H., El-Gibaly, I., Soliman, G. M., Mohamed, F. A. & El-Sayed, A. M. Amidated pectin/sodium carboxymethylcellulose microspheres as a new carrier for colonic drug targeting: Development and optimization by factorial design. *Carbohydr. Polym.* **153**, 526–534 (2016).
40. De Cicco, F. *et al.* Prilling and supercritical drying: A successful duo to produce core-shell polysaccharide aerogel beads for wound healing. *Carbohydr. Polym.* **147**, 482–489 (2016).
41. Shitrit, Y., Davidovich-Pinhas, M. & Bianco-Peled, H. Shear thinning pectin hydrogels physically cross-linked with chitosan nanogels. *Carbohydr. Polym.* **225**, 115249 (2019).
42. Shahzad, A. *et al.* Formulation development and characterization of cefazolin nanoparticles-loaded cross-linked films of sodium alginate and pectin as wound dressings. *Int. J. Biol. Macromol.* **124**, 255–269 (2019).
43. Del Gaudio, P. *et al.* In situ gelling alginate-pectin blend particles loaded with Ac2-26: A new weapon to improve wound care armamentarium. *Carbohydr. Polym.* **227**, (2020).

44. Bhatt, P., Khatri, N., Kumar, M., Baradia, D. & Misra, A. Microbeads mediated oral plasmid DNA delivery using polymethacrylate vectors: an effectual groundwork for colorectal cancer. *Drug Deliv.* **22**, 849–861 (2015).
45. Meneguín, A. B. *et al.* Resistant starch/pectin free-standing films reinforced with nanocellulose intended for colonic methotrexate release. *Carbohydr. Polym.* **157**, 1013–1023 (2017).
46. Stealey, S. *et al.* Calcium-oligochitosan-pectin microcarrier for colonic drug delivery. *Pharm. Dev. Technol.* **25**, 260–265 (2020).
47. Prezotti, F. G. *et al.* Mucoadhesive films based on gellan gum/pectin blends as potential platform for buccal drug delivery. *Pharm. Dev. Technol.* **25**, 159–167 (2020).
48. Bera, H. & Kumar, S. Core–Shell Structured Low-Methoxyl Pectin-Fenugreek Galactomannan Carboxymethyl Ether-Nanosilica Based Gastroretentive Composites as Glimipride-Carriers. *J. Polym. Environ.* **28**, 1534–1547 (2020).
49. Li, W. *et al.* Pectin-chitosan complex: Preparation and application in colon-specific capsule. *Int. J. Agric. Biol. Eng.* **8**, 151–160 (2015).
50. Auriemma, G. *et al.* Polysaccharides based gastroretentive system to sustain piroxicam release: Development and in vivo prolonged anti-inflammatory effect. *Int. J. Biol. Macromol.* **120**, 2303–2312 (2018).
51. Meneguín, A. B., Beyssac, E., Garrat, G., Hsein, H. & Cury, B. S. F. Retrograded starch/pectin coated gellan gum-microparticles for oral administration of insulin: A technological platform for protection against enzymatic degradation and improvement of intestinal permeability. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV* **123**, 84–94 (2018).
52. Rampino, A. *et al.* Chitosan-pectin hybrid nanoparticles prepared by coating and blending techniques. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* **84**, 37–45 (2016).
53. Bermúdez-Oria, A., Rodríguez-Gutiérrez, G., Rubio-Senent, F., Lama-Muñoz, A. & Fernández-Bolaños, J. Complexation of hydroxytyrosol and 3,4-dihydroxyphenylglycol with pectin and their potential use for colon targeting. *Carbohydr. Polym.* **163**, 292–300 (2017).
54. Soubhagya, A. S., Moorthi, A. & Prabakaran, M. Preparation and characterization of chitosan/pectin/ZnO porous films for wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.* **157**, 135–145 (2020).
55. Saha, N. R. *et al.* Studies on methylcellulose/pectin/montmorillonite nanocomposite films and their application possibilities. *Carbohydr. Polym.* **136**, 1218–1227 (2016).
56. Salama, A. H., Elmotasem, H. & Salama, A. A. A. Nanotechnology based blended chitosan-pectin hybrid for safe and efficient consolidative antiemetic and neuro-protective effect of meclizine hydrochloride in chemotherapy induced emesis. *Int. J. Pharm.* **584**, 119411 (2020).
57. Tian, L., Singh, A. & Singh, A. V. Synthesis and characterization of pectin-chitosan conjugate for biomedical application. *Int. J. Biol. Macromol.* **153**, 533–538 (2020).
58. C, M., B R, K., G, S., N, M. K. & M, S. Carboxymethylation of pectin:

- Optimization, characterization and in-vitro drug release studies. *Carbohydr. Polym.* **194**, 311–318 (2018).
59. Pertiwi, D., Martien, R., Siswindari, - & Ismail, H. Formulation of nanoparticles ribosome inactivating proteins from *Mirabilis jalapa* L. (RIP MJ) conjugated AntiEpCAM antibody using low chain chitosan-pectin and cytotoxic activity against breast cancer cell line. *Pak. J. Pharm. Sci.* **31**, 379–384 (2018).
 60. Shishir, M. R. I., Karim, N., Xie, J., Rashwan, A. K. & Chen, W. Colonic delivery of pelargonidin-3-O-glucoside using pectin-chitosan-nanoliposome: Transport mechanism and bioactivity retention. *Int. J. Biol. Macromol.* **159**, 341–355 (2020).
 61. Naeem, F. *et al.* pH responsive cross-linked polymeric matrices based on natural polymers: effect of process variables on swelling characterization and drug delivery properties. *BioImpacts BI* **7**, 177–192 (2017).
 62. Garrido, C. A., Vargas, M. & Alvarez-Barreto, J. F. Auto-Cross-Linking Hydrogels of Hydrogen Peroxide-Oxidized Pectin and Gelatin for Applications in Controlled Drug Delivery. *International Journal of Polymer Science* vol. 2019 e9423565 <https://www.hindawi.com/journals/ijps/2019/9423565/> (2019).
 63. Chen, K. & Zhang, H. Alginate/pectin aerogel microspheres for controlled release of proanthocyanidins. *Int. J. Biol. Macromol.* **136**, 936–943 (2019).
 64. Gartziandia, O. *et al.* Preparation and Characterization of Resveratrol Loaded Pectin/Alginate Blend Gastro-Resistant Microparticles. *Mol. Basel Switz.* **23**, (2018).
 65. Maciel, V. B. V., Yoshida, C. M. P., Pereira, S. M. S. S., Goycoolea, F. M. & Franco, T. T. Electrostatic Self-Assembled Chitosan-Pectin Nano- and Microparticles for Insulin Delivery. *Mol. Basel Switz.* **22**, (2017).
 66. Martins, J. G. *et al.* Pectin-chitosan membrane scaffold imparts controlled stem cell adhesion and proliferation. *Carbohydr. Polym.* **197**, 47–56 (2018).
 67. Demir, D., Ceylan, S., Göktürk, D. & Bölgen, N. Extraction of pectin from albedo of lemon peels for preparation of tissue engineering scaffolds. *Polym. Bull.* (2020) doi:10.1007/s00289-020-03208-1.
 68. Shih, F.-Y. *et al.* Development of Pectin-Type B Gelatin Polyelectrolyte Complex for Curcumin Delivery in Anticancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, (2018).
 69. Liu, I.-H., Chang, S.-H. & Lin, H.-Y. Chitosan-based hydrogel tissue scaffolds made by 3D plotting promotes osteoblast proliferation and mineralization. *Biomed. Mater. Bristol Engl.* **10**, 035004 (2015).
 70. Zhu, Y. *et al.* Incorporation of ROS-responsive substance P-loaded zeolite imidazolate framework-8 nanoparticles into a Ca²⁺-cross-linked alginate/ pectin hydrogel for wound dressing applications. *Int. J. Nanomedicine* **15**, 333–346 (2020).
 71. Lu, H.-T. *et al.* Alterative effects of an oral alginate extract on experimental rabbit osteoarthritis. *J. Biomed. Sci.* **22**, 64 (2015).
 72. Oveissi, F., Tavakoli, N., Minaiyan, M., Mofid, M. R. & Taheri, A. Alginate hydrogel enriched with *Ambystoma mexicanum* epidermal lipoxygenase-loaded pectin nanoparticles for enhanced wound healing. *J. Biomater. Appl.* **34**, 1171–1187 (2020).
 73. Bera, H. *et al.* Ziprasidone-loaded arabic gum modified montmorillonite-tailor-made

- pectin based gastroretentive composites. *Int. J. Biol. Macromol.* **129**, 552–563 (2019).
74. Birch, N. P., Barney, L. E., Pandres, E., Peyton, S. R. & Schiffman, J. D. Thermal-responsive behavior of a cell compatible chitosan/pectin hydrogel. *Biomacromolecules* **16**, 1837–1843 (2015).
 75. Andishmand, H. *et al.* A Colon Targeted Delivery System for Resveratrol Enriching in pH Responsive-Model. *Pharm. Sci.* **23**, 42–49 (2017).
 76. Rebitski, E. P., Darder, M., Carraro, R., Aranda, P. & Ruiz-Hitzky, E. Chitosan and pectin core–shell beads encapsulating metformin–clay intercalation compounds for controlled delivery. *New J. Chem.* **44**, 10102–10110 (2020).
 77. Sato, T., Mello, D., Vasconcellos, L., Valente, A. J. M. & Borges, A. Chitosan-Based Coacervate Polymers for Propolis Encapsulation: Release and Cytotoxicity Studies. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 4561 (2020).
 78. Hwang, S. W. & Shin, J. S. Pectin-Coated Curcumin-Chitosan Microparticles Crosslinked with Mg²⁺ for Delayed Drug Release in the Digestive System. *International Journal of Polymer Science* vol. 2018 e2071071 <https://www.hindawi.com/journals/ijps/2018/2071071/> (2018).
 79. Devi, N., Deka, C., Nath, P. & Kakati, D. K. Encapsulation of Theophylline in Gelatin A-Pectin Complex Coacervates. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1052**, 63–74 (2018).
 80. Gandhi, H. *et al.* Efficacy of resveratrol encapsulated microsponges delivered by pectin based matrix tablets in rats with acetic acid-induced ulcerative colitis. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **46**, 365–375 (2020).
 81. Nguyen, T. B. L., Min, Y. K. & Lee, B.-T. Nanoparticle biphasic calcium phosphate loading on gelatin-pectin scaffold for improved bone regeneration. *Tissue Eng. Part A* **21**, 1376–1387 (2015).
 82. Amirian, J., Thuy, N., Min, Y.-K. & Lee, B.-T. Bone formation of a porous Gelatin-Pectin-biphasic calcium phosphate composite in presence of BMP-2 and VEGF. *Int. J. Biol. Macromol.* **76**, 10–24 (2015).
 83. Physicochemical characterization and release properties of oral drug delivery: A pH-sensitive nanocomposite based on sodium alginate–pectin–tannic acid–silver - Fatimah A Agili, Sahera FM Aly, 2020. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0967391119895073>.
 84. Chetouani, A. *et al.* Physicochemical properties and biological activities of novel blend films using oxidized pectin/chitosan. *Int. J. Biol. Macromol.* **97**, 348–356 (2017).
 85. Lara-Espinoza, C., Carvajal-Millán, E., Balandrán-Quintana, R., López-Franco, Y. & Rascón-Chu, A. Pectin and Pectin-Based Composite Materials: Beyond Food Texture. *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.* **23**, (2018).
 86. Ross, J. K., English, C. & Perlmutter, C. A. Dietary fiber constituents of selected fruits and vegetables. *J. Am. Diet. Assoc.* **85**, 1111–1116 (1985).
 87. Grassino, A. N. *et al.* Utilization of tomato peel waste from canning factory as a potential source for pectin production and application as tin corrosion inhibitor. *Food Hydrocoll.* (2016).

88. Christiaens, S. *et al.* Pectin characterisation in vegetable waste streams: A starting point for waste valorisation in the food industry. *LWT - Food Sci. Technol.* **61**, 275–282 (2015).
89. Ji, F. *et al.* Engineering pectin-based hollow nanocapsules for delivery of anticancer drug. *Carbohydr. Polym.* **177**, 86–96 (2017).
90. Sigaeva, N. N., Vil'danova, R. R., Sultanbaev, A. V. & Ivanov, S. P. Synthesis and Properties of Chitosan- and Pectin-Based Hydrogels. *Colloid J.* **82**, 311–323 (2020).
91. Abbas, G. & Hanif, M. Development and pharmacokinetic evaluation of alginate-pectin polymeric rafts forming tablets using box behnken design. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **44**, 2026–2037 (2018).
92. Chen, F. *et al.* Controlled-release of antacids from biopolymer microgels under simulated gastric conditions: Impact of bead dimensions, pore size, and alginate/pectin ratio. *Food Res. Int. Ott. Ont* **106**, 745–751 (2018).
93. Iviglia, G. *et al.* Novel bioceramic-reinforced hydrogel for alveolar bone regeneration. *Acta Biomater.* **44**, 97–109 (2016).
94. Oh, G.-W., Nam, S. Y., Heo, S.-J., Kang, D.-H. & Jung, W.-K. Characterization of ionic cross-linked composite foams with different blend ratios of alginate/pectin on the synergistic effects for wound dressing application. *Int. J. Biol. Macromol.* **156**, 1565–1573 (2020).
95. Tummalapalli, M. *et al.* Composite wound dressings of pectin and gelatin with aloe vera and curcumin as bioactive agents. *Int. J. Biol. Macromol.* **82**, 104–113 (2016).
96. Sabando, C. *et al.* A novel hydrocolloid film based on pectin, starch and gunnera tinctoria and ugni molinae plant extracts for wound dressing applications. *Curr. Top. Med. Chem.* **20**, 280–292 (2020).
97. Tummalapalli, M. *et al.* Drug loaded composite oxidized pectin and gelatin networks for accelerated wound healing. *Int. J. Pharm.* **505**, 234–245 (2016).
98. Long, J. *et al.* A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery. *Mater. Sci. Eng. C* **104**, (2019).
99. Ghosh, B., Bhattacharya, D., Kotal, A., Kuila, A. & Mukhopadhyay, M. Cytocompatible, thermostable hydrogel with utility to release drug over skin. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **94**, 616–627 (2020).
100. Li, J. *et al.* Okra polysaccharides/gelatin complex coacervate as pH-responsive and intestine-targeting delivery protects isoquercetin bioactivity. *Int. J. Biol. Macromol.* **159**, 487–496 (2020).
101. de Almeida, D. A. *et al.* Pectin-capped gold nanoparticles synthesis in-situ for producing durable, cytocompatible, and superabsorbent hydrogel composites with chitosan. *Int. J. Biol. Macromol.* **147**, 138–149 (2020).
102. Bera, H. & Kumar, S. Diethanolamine-modified pectin based core-shell composites as dual working gastroretentive drug-cargo. *Int. J. Biol. Macromol.* **108**, 1053–1062 (2018).
103. Rezvanian, M., Ahmad, N., Mohd Amin, M. C. I. & Ng, S.-F. Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. *Int. J. Biol. Macromol.* **97**, 131–140

- (2017).
104. Rezvanian, M., Mohd Amin, M. C. I. & Ng, S.-F. Development and physicochemical characterization of alginate composite film loaded with simvastatin as a potential wound dressing. *Carbohydr. Polym.* **137**, 295–304 (2016).
 105. Chin, C.-Y., Jalil, J., Ng, P. Y. & Ng, S.-F. Development and formulation of *Moringa oleifera* standardised leaf extract film dressing for wound healing application. *J. Ethnopharmacol.* **212**, 188–199 (2018).
 106. Pandit, A. P., Koyate, K. R., Kedar, A. S. & Mute, V. M. Spongy wound dressing of pectin/carboxymethyl tamarind seed polysaccharide loaded with moxifloxacin beads for effective wound heal. *Int. J. Biol. Macromol.* **140**, 1106–1115 (2019).
 107. Zhang, X. *et al.* Stimulation of wound healing using bioinspired hydrogels with basic fibroblast growth factor (bFGF). *Int. J. Nanomedicine* **13**, 3897–3906 (2018).
 108. Ghibaud, F. *et al.* Development and characterization of iron-pectin beads as a novel system for iron delivery to intestinal cells. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **170**, 538–543 (2018).
 109. Bera, H., Kumar, S. & Maiti, S. Facile synthesis and characterization of tailor-made pectin-gellan gum-bionanofiller composites as intragastric drug delivery shuttles. *Int. J. Biol. Macromol.* **118**, 149–159 (2018).
 110. Jamshidzadeh, F., Mohebbali, A. & Abdouss, M. Three-ply biocompatible pH-responsive nanocarriers based on HNT sandwiched by chitosan/pectin layers for controlled release of phenytoin sodium. *Int. J. Biol. Macromol.* **150**, 336–343 (2020).
 111. Andriotis, E. G., Eleftheriadis, G. K., Karavasili, C. & Fatouros, D. G. Development of bio-active patches based on Pectin for the treatment of Ulcers and wounds using 3D-bioprinting technology. *Pharmaceutics* **12**, (2020).
 112. Guo, J. & Kaletunç, G. Dissolution kinetics of pH responsive alginate-pectin hydrogel particles. *Food Res. Int. Ott. Ont* **88**, 129–139 (2016).
 113. Islan, G. A., Dini, C., Bartel, L. C., Bolzán, A. D. & Castro, G. R. Characterization of smart auto-degradative hydrogel matrix containing alginate lyase to enhance levofloxacin delivery against bacterial biofilms. *Int. J. Pharm.* **496**, 953–964 (2015).
 114. Markov, P. A. *et al.* Mechanical properties of the pectin hydrogels and inflammation response to their subcutaneous implantation. *J. Biomed. Mater. Res. A* **107**, 2088–2098 (2019).
 115. Taberner, A., González-Garcinuño, A., Galán, M. A. & Martín del Valle, E. M. Chapter 6 - Microbial exopolisaccharides for biomedical applications. in *Materials for Biomedical Engineering* (eds. Holban, A.-M. & Grumezescu, A. M.) 165–219 (Elsevier, 2019). doi:10.1016/B978-0-12-818433-2.00006-6.
 116. Kulkarni, V. S. & Shaw, C. Chapter 5 - Use of Polymers and Thickeners in Semisolid and Liquid Formulations. in *Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages* (eds. Kulkarni, V. S. & Shaw, C.) 43–69 (Academic Press, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-801024-2.00005-4.
 117. Shi, X. *et al.* Gelatin-crosslinked pectin nanofiber mats allowing cell infiltration. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **112**, 110941 (2020).

118. Mehrali, M. *et al.* Pectin Methacrylate (PEMA) and Gelatin-Based Hydrogels for Cell Delivery: Converting Waste Materials into Biomaterials. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **11**, 12283–12297 (2019).
119. Sun, S., Sun, S., Cao, X. & Sun, R. The role of pretreatment in improving the enzymatic hydrolysis of lignocellulosic materials. *Bioresour. Technol.* **199**, 49–58 (2016).
120. Lopez, C. G., Rogers, S. E., Colby, R. H., Graham, P. & Cabral, J. T. Structure of Sodium Carboxymethyl Cellulose Aqueous Solutions: A SANS and Rheology Study. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **53**, 492–501 (2015).
121. Ergun, R., Guo, J. & Huebner-Keese, B. Cellulose. in *Encyclopedia of Food and Health* (eds. Caballero, B., Finglas, P. M. & Toldrá, F.) 694–702 (Academic Press, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-384947-2.00127-6.
122. van der Gronde, T., Hartog, A., van Hees, C., Pellikaan, H. & Pieters, T. Systematic review of the mechanisms and evidence behind the hypocholesterolaemic effects of HPMC, pectin and chitosan in animal trials. *Food Chem.* **199**, 746–759 (2016).
123. Gupta, P. K. *et al.* An Update on Overview of Cellulose, Its Structure and Applications. *Cellulose* (2019) doi:10.5772/intechopen.84727.
124. Dürig, T. & Karan, K. Chapter 9 - Binders in Wet Granulation. in *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation* (eds. Narang, A. S. & Badawy, S. I. F.) 317–349 (Academic Press, 2019). doi:10.1016/B978-0-12-810460-6.00010-5.
125. Keohane, K., Rosa, M., Coulter, I. S. & Griffin, B. T. Enhanced colonic delivery of ciclosporin A self-emulsifying drug delivery system encapsulated in coated minispheres. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **42**, 245–253 (2016).
126. Nguyen, T. T. L., Anton, N. & Vandamme, T. F. Chapter 8 - Oral pellets loaded with nanoemulsions. in *Nanostructures for Oral Medicine* (eds. Andronescu, E. & Grumezescu, A. M.) 203–230 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-323-47720-8.00009-2.
127. Deshmukh, K. *et al.* 3 - Biopolymer Composites With High Dielectric Performance: Interface Engineering. in *Biopolymer Composites in Electronics* (eds. Sadasivuni, K. K., Ponnamma, D., Kim, J., Cabibihan, J.-J. & AlMaadeed, M. A.) 27–128 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-809261-3.00003-6.
128. Gum | adhesive. *Encyclopedia Britannica*
<https://www.britannica.com/technology/gum-adhesive>.
129. Rehman, S., Nabi, B., Ahmad, S., Baboota, S. & Ali, J. 10 - Polysaccharide-based amorphous solid dispersions (ASDs) for improving solubility and bioavailability of drugs. in *Polysaccharide Carriers for Drug Delivery* (eds. Maiti, S. & Jana, S.) 271–317 (Woodhead Publishing, 2019). doi:10.1016/B978-0-08-102553-6.00010-6.
130. Zia-ud-Din, Xiong, H. & Fei, P. Physical and chemical modification of starches: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **57**, 2691–2705 (2017).

ANEXO A: ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Tabla 2. Resumen comprensivo de los artículos para aplicaciones en liberación con controlada de fármacos.

Compuesto Bioactivo (CB)	CCB	Eficiencia (%)	Estructura	Pectina (Tipo o Modificación)	Polisacárido	Entrecruzamiento	Ensayos biológicos		Resultados Importantes	Referencia
							<i>In-vitro</i>	<i>In-vivo</i>		
Piroxicam	N/A	74-87	Nanopartículas	Amidada (DE 24 %, LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X	X.	Liberación sostenida en el tracto gastrointestinal con estabilidad de una hora.	Auriemma et al. (2018) ⁵⁰
Metformina	N/A	60-92	Nanopartículas	Cítrica (DE: 10%, LM)	Quitosano	TPP.	X	X	Biocompatibilidad y eficiencia específica.	Chinnaiyan et al. (2018) ¹⁴
Brinzolamida	N/A	88,53- 92,20	Nanocápsulas	Manzana	Quitosano	Iónico	X	X	Prolonga el tiempo, permeabilidad mayor y liberación sostenida del fármaco.	Dubey et al. (2019) ¹⁰
Meclizina	5 mg/cm ²	78.10-90	Película	Manzana	Quitosano	TPP	X	X	Mejora los comportamientos bioquímicos y cambios histopatológicos inducidos por ciclofosfamida.	Salama et al. (2020) ⁵⁶
Dsirna	15 µg / mL	87.5 - 91.5	Nanopartículas	(DE: 63-66%, HM)	Quitosano	Iónico	X	X	Rendimiento farmacéutico mejorado.	Hussain et al. (2017) ¹⁵
Citalopram HCL	10 mg /ml.	69.25-82.06	Nanopartículas	Manzana	Quitosano	Iónico	X	X	Liberación sostenida y características histopatológicas mejoradas de la corteza cerebral.	Kanel et al. (2018) ²⁶
Teofilina, Dimenhidrinato e Ibuprofeno	30% de la formulación	N/A	Micropartículas	Manzana (DE: 72-76%, HM)	Quitosano / MCC	Iónico	X		Aumento en tiempo de disolución.	Nejati et al. (2018) ⁵

Mesalamina	5% p/v	N/A	Hidrogel	Cítrica (DE: 34%, LM)	Quitosano	Físico	X		Liberación del fármaco prolongada.	Neufeld et al. (2017) ²⁷
Mesalamina	20-35 mg/tableta	85	Tabletas	Tamarindo (DE: 49%, LM)	Quitosano	Iónico	X	X	Biocompatibilidad, biodegradabilidad y fuerza adhesiva mejorada de superficie de la tableta.	Sethi et al. (2017) ²⁹
Fenitoína sódica	1 mg / mL	9.9- 45.54	Nanotubos	Manzana amidada (DE: 50-75%, HM)	Quitosano	Físico	X		Eficiencia de carga y liberación controlada.	Jamshidzadeh et al. (2020) ¹¹⁰
Sesopihidrato de pantoprazol sódico	N/A	N/A	Tabletas	Cítrica	Alginato	Químico	X		Administración controlada del fármaco y biodisponibilidad mejorada.	Abbas et al. (2020) ⁹¹
Dexametasona	255 ± 7 µg/mL	63,80	Nanopartículas	Manzana amidada (DE :23-28%, LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Acción prolongada del fármaco nasal con penetración moderada.	Dukovski et al. (2017) ³³
Hidróxido de magnesio	Mg (OH) ₂ en polvo (0.15%, p/p) en la solución	N/A	Microgeles	Cítricos	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Adecuado control del pH en los fluidos gástricos.	Chen et al. (2018) ⁹²
Lisinato De Ketoprofeno	Relación fármaco polímero de 1:20 a 1: 5.	93,5 ± 2,9	Microgeles	Amidada (DE 24%, LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Alto contenido de fármaco y eficacia de encapsulación.	Cerciello et al. (2016) ³⁴
Levofloxacin	50 mg/mL y 200 mg/mL	70	Partículas	Manzana (DE: 70-75%, HM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Ausencia de citotoxicidad matricial, y mejora la biodisponibilidad del fármaco.	Islan et al. (2015) ¹¹³
Manitol	1 % p / v	N/A	Hidrogel	N/A	Gelatina	Glutaraldehído	X		Propiedades de hinchamiento y liberación dependientes del pH	Naeem et al. (2017) ⁶¹
Curcumina	0.5 - 2,5 mg / ml	53	Nanopartículas	(DE: 3-7%, LM)	Gelatina	Electrostático	X		Citotoxicidad en células de cáncer de colon humano.	Shih et al. (2018) ⁶⁸

Proantocianidinas	4 g/L	9.62-15.91	Microgeles	Cítricos (LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Buena liberación controlada.	Chen et al. (2019) ⁶³
Bacterias probióticas: <i>Lactobacillus plantarum</i>	10.01 Log CFU/g	94.8±0.82	Hidrogel	(DE 28%, LM)	Almidón	Catiónico con sales divalentes	X		Resistentes a las condiciones adversas del tracto gastrointestinal y la solución de sales biliares.	Dafe et al. (2017) ³⁸
Ziprasidona HCl	0.5% p / v	39- 61	Hidrogel	Amidada (DE 65,7 %, HM)	Goma	Catiónico con sales divalentes	X		Mayor capacidad de carga de fármaco y características de liberación de fármaco más lenta, capacidad de retención gástrica y biodegradabilidad.	Bera et al. (2019) ⁷³
Hidroxitirosol (HT) y 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG)	HT: 200-1000 mg; DHPG 100 mg	49.70-55.76	Hidrogel	Cítrica amidada (DE: 53%, HM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Sistema de suministro potencial para la liberación retardada.	Bermúdez et al. (2017) ⁵³
Proteínas: BSA y OVA	4 mg/mL en agua desionizada	N/A	Nanopartículas	Cítrica (DE:22%, LM); Manzana (DE:71%, HM)	Quitosano	TPP		X	Buena liberación controlada.	Rampino et al. (2016) ⁵²
N/a	N/A	N/A	Hidrogel	Esterificada	Quitosano	Carbodiimida			Portadores potenciales en sistema de suministro de medicamento.	Tian et al. (2020) ⁵⁷
Clorhidrato de doxorubicina	3 mg/mL	76,51±1,53	Nanocápsulas	Cítrica	Quitosano	Electrostático	X		Sensibilidad al pH, estabilidad coloidal y actividad anticancerígena.	Ji et al. (2017) ⁸⁹
N/a	N/A	N/A	Películas	Cítricos	Quitosano	Iónico sintonizable			Mejora de las propiedades mecánica y resistencia al agua	Norcino et al.(2020) ²⁸
5-fluorouracilo	10 mg de 5-FU en la solución de pectina	N/A	Nanopartículas	Carboximetilación	Quitosano	No requiere	X		Rápida liberación <i>in vitro</i>	Muthukumara et al. (2018) ⁵⁸
Proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP)	0,05 - 0,2 mg/mL	99-100	Nanopartículas	N/A	Quitosano	Electrostático	X		Aumenta los efectos citotóxicos.	Pertiwi et al. (2018) ⁵⁹
N/a	N/A	N/A	Hidrogel	Amidada (DE: 27%, LM)	Goma	Electrostático			Responden a los cambios en el pH del medio.	Slavutsky et al. (2018) ⁴

Pelargonidin-3-O-glucósido (P3G)	N/A	28,98 - 57,84	Micropartículas	Cítrica	Quitosano	Electrostático	X		Buena estabilidad térmica y adecuado para suministrar compuestos bioactivos naturales.	Shishir et al. (2020) ⁶⁰
Cisplatino	3,33 mol/L	N/A	Hidrogel	Cítrica y Manzana oxidada	Quitosano	Iónico			Liberación del fármaco prolongada.	Sigaeva et al. (2019) ⁹⁰
Betametasona	Relación fármaco / polímero de 1:20	71,6 - 84,8	Partículas	Amidada (DE:24%, LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Previene la liberación temprana del fármaco	Auriemma et al. (2020) ³⁰
Ketoprofeno y Quercetina	N/A	N/A	Micropartículas	LM	Alginato	Catiónico con sales divalentes y electrostático.	X		Potencial para ser aplicadas como sistemas de entrega para varias rutas mucosas.	Gonçalves et al. (2016) ³¹
Albúmina de suero bovino (BSA)	Relación masa de alginato-HMP a BSA de 3: 1	50,34 - 91,17	Hidrogel	Cítricos (DE:70,36%, HM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Geles más estables.	Liu et al. (2017) ³²
Metformina HCL	0,67 %p / v	51-70	Partículas	Amidada (HM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Liberación prolongada del fármaco.	Bera et al. (2017) ¹⁰²
Bacterias del ácido láctico (LAB)	N/A	N/A	Microgeles	Cítricos (DE: 20-25%, LM)	Celulosa	Catiónico con sales divalentes	X		Disminuye la susceptibilidad al jugo gastrointestinal y aumenta la viabilidad.	Chen et al. (2020) ³⁵
N/a	N/A	N/A	Hidrogel	Manzana y Heracleum	Quitosano	Glutaraldehído			Aumento de la resistencia mecánica y el tiempo de degradación.	Konovalova et al. (2017) ³⁷
N/a	N/A	N/A	Microgeles	Cítrica (DE:46%, LM)	Quitosano	Electrostático			Resistencia a la acción de los rayos ultravioleta.	Kowalonek (2017) ³⁷
Progesterona	0.5 -1 (% p / v)	82-99	Micropartículas	Amidada (DE:35%, LM)	Carboximetilcelulosa sódica	Catiónico con sales divalentes	X	X	Liberación mejorada de fármacos al igual que la permeabilidad.	Gadalla et al. (2016) ³⁹

Doxiciclina	N/A	87	Hidrogel	Amidada (DE: 23-28%, LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Liberación prolongada hasta 48 h	De Cicco et al. (2016) ⁴⁰
Resveratrol	N/A	41,72 ± 1,92	Micropartículas	Manzana	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X		Formulación gastrorresistente.	Gartziandia et al. (2018) ⁶⁴
Montmorillonita de sodio (MMT)	N/A	N/A	Películas	Cítricos	Metilcelulosa	Catiónico con sales divalentes	X		Liberación transdérmica controlada	Saha et al. (2017) ⁵⁵
Insulina	N/A	~ 62,0	Nanopartículas	Cítricos	Quitosano	Químico con glutaraldehído	X		Buena estabilidad en condiciones ácidas (estómago) y básicas condiciones (intestinales).	Maciel et al. (2017) ⁶⁵
Resveratrol	5 mM	81 ± 7	Nanopartículas	(DE: 70 ± 2%, HM)	Quitosano	Iónico	X		Gran parte del fármaco cargado en el complejo alcanza al colon.	Andishmand et al. (2017) ⁷⁵
Metformina	N/A	25-90	Micropartículas	Cítricos	Quitosano	Iónico	X		Los tres componentes proporcionan un sistema de suministro controlado para la administración oral del fármaco.	Metformin et al. (2020) ⁷⁶
Green propolis	70 µg / ml	13,9-38	Hidrogel	Cítricos	Quitosano	Iónico	X		Influyeron positivamente en el cultivo celular y en el número de células viables.	Sato et al. (2020) ⁷⁷
Isoquercitina (IQ)	2 % (p / v)	81.6-87.8	Nanopartículas	Cítricos	Gelatina	Electrostático	X		Material potencial para la pared de la cápsula en respuesta al pH y dirigida al intestino.	Li et al. (2020) ¹⁰⁰
Metotrexato (MTX)	4 gotas (25 mg/mL)	80	Películas	Cítricos (DE: <50%, LM)	Celulosa, Almidón	Inter e intramoleculares.	X	X	Resistencia a la perforación mejorada, y baja permeabilidad al vapor de agua.	Meneguín et al. (2016) ⁴⁵
N/a	N/A	N/A	Nanopartículas	Cítrica esterificada (DE:56%, HM)	Quitosano	Electrostático	X		Duradero, citocompatible y soporta un alto nivel de consumo de agua.	De Almeida et al. (2020) ¹⁰¹
Curcumina	0,5% p / v	N/A	Películas	Cítrica (LM)	Goma	No covalente	X		Alta mucoadhesividad	Prezotti et al. (2019) ⁴⁷

Glimiprida	0,5% p / v	83,35 ± 2,79	Partículas	Cítrica (LM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	X	X	Alta capacidad de captura de fármaco.	Bera et al. (2020) ⁴⁸
Curcumina	Curcumina (3,5 mg) disuelta en etanol (7 mL)	51,6-62,9	Micropartículas	Cítrica	Quitosano	Catiónico con sales divalentes	X		La capa de pectina y el agente reticulante juega un papel vital en la prolongación de la liberación de fármaco.	Hwang et al. (2018) ⁷⁸
Albúmina de suero bovino (BSA)	1 mg / mL	93,33	Películas	Cítricos	Quitosano, Almidón	Iónico	X		No se degrada en modelos gástricos e intestinales simulados.	Li et al. (2015) ⁴⁹
Metformina HCl	1 % p / v	50-85	Micropartículas	Amidada (DE: 65,7 %, HM)	Goma	Catiónico con sales divalentes	X		Matrices híbridas adecuadas para la administración intragástrica.	Bera et al. (2018) ¹⁰⁹
N/A	N/A	N/A	Multicapas nanoestructuradas	Manzana	Quitosano	Catiónico con sales divalentes			Nuevas perspectivas para la producción de nuevos materiales de administración de fármacos.	Pastorino et al. (2015) ⁶
Teofilina	1g de Teofilina/100 mL de agua	67.41 - 73.38	Partículas	N/A	Gelatina	Químico con glutaraldehído			Complejo coacervado para encapsular fármacos.	Devi et al. (2018) ⁷⁹
Resveratrol	N/A	82-94	Micropartículas	N/A	Quitosano	Iónico	X	X	Liberación sostenida del sistema desarrollado.	Gandhi et al. (2020) ⁸⁰
Ciclosporina A	1 mg / mL	88 ± 5	Nanopartículas	Manzana	Celulosa	No requiere	X	X	Mejora la liberación y captación en el colon.	Keohane et al. (2015) ¹²⁵
Propranolol	N/A	96	Nanopartículas	Manzana	Alginato	Químico con Ácido tánico (TA)	X		Portador de fármaco oral.	Agil et al. (2019) ⁸³
Insulina	N/A	57,8 -91	Micropartículas	Cítricos	Almidón	Catiónico con sales divalentes	X	X	Promete aumentar la biodisponibilidad de insulina.	Meneguín et al. (2018) ⁵¹
FITC-CM-Dextran	1 mg FITC-CM-Dextran per 1 mL pectin	68.1 ± 11.2	Micropartículas	(DE:24%, LM)	Quitosano	Catiónico con sales divalentes	X		Prometedor para la administración de fármacos en el colon	Stealey et al. (2019) ⁴⁶

ANEXO B: INGENIERÍA DE TEJIDOS

Tabla 3. Resumen comprensivo de los artículos para aplicaciones de ingeniería de tejidos.

Tejido/ Órgano	Estructura	Pectina (Tipo o Modificación)	Polisacárido	Entrecruzamiento	Células	Compuesto Bioactivo (CB)	Ensayos biológicos		Características Importantes	Referencias
							<i>In-vitro</i>	<i>In-vivo</i>		
Óseo	Hidrogeles	N/A	Quitosano	Iónico	Osteoblastos	Pentoxifilina (85 ± 1,7) %	X		Menos propenso a la degradación, biocompatibilidad con las células osteoblásticas. Mayo actividad de la fosfatasa alcalina y extensa mineralización.	Liu et al. (2015) ⁶⁹
Piel	Películas	Oxidada de Manzana (DE 70-75%)	Quitosano	Iónico y fisico	Epidérmicas		X		Buena compatibilidad sanguínea y actividad antibacteriana mejorada.	Chetouani et al. (2017) ⁸⁴
Piel	Películas	Manzana (DE 70-75%, HM).	Quitosano	Iónico	Epidérmicas		X	X	Curación de heridas mejorada.	Andriotis et al. (2020) ¹¹¹
Óseo, Muscular	Microgeles	Metacrilada de Manzana (DE 50-75%, HM).	Gelatina	Irradiación UV	Mesenquimales		X	X	Actividad osteogénica intrínseca y portador de células madre.	Mehrali et al. (2020) ¹¹⁸
Piel	Membrana	Hidrolizada cítrica.	Quitosano	Iónico	Mesenquimales		X		Promueve el anclaje, adhesión y apoya el crecimiento de células madre mesenquimales.	Martins et al. (2018) ⁶⁶
Blando	Membrana	Cítrica (DE 7,6 %, LM).	Quitosano	Catiónico con sales divalentes.	Fibroblastos		X		Comportamiento poroviscoelástico.	Bombaldi et al. (2019) ¹⁶

Vascular	Películas	Cítrica (DE 7,6 %, LM).	Quitosano	Iónico	Musculares lisas		X		Comportamiento poroviscoelástico.	Bombaldi et al. (2019) ¹⁷
N/A	Criogeles	Cítrica	Quitosano	Glutaraldehído	Glioblastoma		X		Alto contenido de pectina; promueve la porosidad, capacidad de hinchazón y degradabilidad.	Demir et al. (2020) ⁶⁷
Óseo	Nanogeles inyectables	Cítrica (DE 34%, LM)	Quitosano	Físico	Osteoblastos		X		Propiedades autocurativas.	Shitrit et al. (2019) ⁴¹
N/A	Hidrogel	(LM)	Quitosano	Catiónico con sales divalentes.	-				Estable cuando se cruza con Ca ²⁺ .	Stralet et al. (2019) ¹⁸
Óseo Alveolar	Microgeles	Cítrica	Quitosano	Catiónico con sales divalentes.	Osteoblastos		X		Provoca antirespuestas inflamatorias y proosteogénicas.	Iviglia et al. (2016) ⁹³
Piel	Películas	(DE > 80%)	Quitosano	Catiónico con sales divalentes.	Fibroblastos		X		Mayor tasa de proliferación y migración celular.	Soubhagya et al. (2020) ⁵⁴
Cartílagos	Hidrogel inyectables	Oxidada cítrica	Quitosano y Nanocristales de celulosa	Electrostático	Condrocitos		X		Mayor rigidez en la estructura.	Ghorbania et al. (2020) ¹³
Piel	Películas	Cítrica (DE ≥ 6,7%, HM)	Alginato	Catiónico con sales divalentes	Fibroblastos y Queratinocitos	Albúmina de suero bovino (85,3- 86 %)	X		Mejora las propiedades mecánicas, absorción de agua y capacidad de liberación de fármacos.	Oh et al. (2020) ⁹⁴
Cartílagos	Hidrogel inyectables		Alginato		Condrosarcoma		X	X	Agente farmacoterapéutico.	Lu et al. (2015) ⁷¹
Piel	Películas	Cítrica (DE 65-70%, HM)	Alginato		Fibroblastos y Queratinocitos		X		Apósito para heridas con exudado moderado.	Chin et al. (2018) ¹⁰⁵
Piel	Hidrogel inyectables		Alginato	Catiónico con sales divalentes.	Fibroblastos		X	X	Apósito que promueve notablemente la	Zhu et al. (2020) ⁷⁰

									cicatrización de heridas en un modelo de ratón.	
Piel	Películas	Oxidada cítrica (DE ~72, HM)	Gelatina		Fibroblastos		X	X	Fuerte efecto antiinflamatorio y previene cicatrices prominentes.	Tummalapalli et al. (2016) ⁹⁵
Piel	Películas		Alginato	Catiónico con sales divalentes.	Fibroblastos	Moxifloxacina (94,52%)	X	X	Curas heridas crónicas y reduce la frecuencia del dolor por el cambio de apósito.	Pandit et al. (2019) ¹⁰⁶
Blando	Nanofibras	Oxidada de Manzana	Gelatina	Iónico.	Fibroblastos		X		Resistencia mecánica moderada y excelente citocompatibilidad.	Shi et al. (2020) ¹¹⁷
Piel	Películas	(DE= 29%, LM)	Gelatina / Carboximetilcelulosa	Glutaraldehído y sales divalentes.	Fibroblastos		X		Alta capacidad de absorción y retención de fluido	Jantrawut et al. (2019) ⁷
Piel	Películas	Cítrica (DE ≥ 69,1 %, HM)	Almidón	PEGDGE.	Fibroblastos			X	Portador de extractos de plantas con propiedades curativas de heridas.	Sabando et al. (2019) ⁹⁶
Piel	Nanopartículas		Goma arábica	Catiónico con sales divalentes y electrostático	Fibroblastos		X	X	Biocompatibilidad prometedora, liberación controlada del factor de crecimiento y alta proliferación celular.	Zhang et al. (2018) ¹⁰⁷
Piel	Micropartículas	Amidada (DE 23–28%, LM)	Alginato	Químico	Queratinocitos	Péptido AC2-26 derivado de ANXA1 (83%)	X		Impulsa el proceso de curación a través de un potente antiinflamatorio.	Del Gaudio et al. (2020) ⁴³
Piel	Micropartículas	Oxidada cítrica (DE 72%, HM)	Gelatina	Iónico	Fibroblastos		X	X	Baja citotoxicidad y alta capacidad de curar heridas con reducción de cicatrices.	Tummalapalli et al. (2016) ⁹⁷
Piel	Microgeles	Cítrica	Quitosano	Electrostático de largo alcance.	Hematopoyéticas				Biocompatibilidad con las células madre, mejora de la absorción de proteínas y proliferación celular.	Birch et al. (2015) ⁷⁴

Piel	Micropartículas	Cítrica (LM)	Quitosano	Catiónico con sales divalentes.	Fibroblastos		X	X	Ambos estudios aumentaron notablemente la cicatrización de heridas en la misma medida.	Tenci et al. (2016) ¹⁹
Óseo	Nanopartículas	Cítrica	Gelatina	EDAC y NHS.	Preosteoblasto		X	X	Regeneración tisular más rápida.	Nguyen et al. (2015) ⁸¹
Piel	Hidrogeles	Manzana (DE: 50-75%); Cítrica (DE: 65-74%, HM)	Carboximetilcelulosa	Catiónico con sales divalentes.	N/A	Albúmina de suero bovino			Alta estabilidad térmica, porosidad, grado de hinchamiento, sensibilidad al pH y buena citocompatibilidad con eficacia en la liberación de fármacos.	Ghosh et al. (2019) ⁶²
Óseo	Nanopartículas	Cítrico	Gelatina	Químico con EDC y NHS.	Preosteoblasto	Proteína morfogenética ósea	X	X	Mejora la regeneración hueso y propiedades de liberación sostenida.	Amirian et al. (2015) ⁸²
Piel	Hidrogeles	Oxidada (HM, LM)	Gelatina	Iónico	Fibroblastos	Paracetamol			Tasas de liberación elevadas y sostenidas.	Garrido et al. (2019) ⁶²
Piel	Apósito	HM	Alginato	Catiónico con sales divalentes	Fibroblastos	Simvastatina	X		Estabilidad térmica de las películas y liberación lenta y sostenida del fármaco.	Rezvanian et al. (2017) ¹⁰³
Piel	Apósito	HM	Alginato	Iónico y Catiónico con sales divalentes	Fibroblastos	Simvastatina	X	X	Liberación controlada del fármaco.	Rezvanian et al. (2016) ¹⁰⁴
Piel	Nanopartículas	Amidada (LM)	Alginato, Quitosano	Catiónico con sales divalentes	Fibroblastos	Cefazolina	X	X	Tratamiento de infecciones	Shahzad et al. (2019) ⁴²
Piel	Nanopartículas	Cítrica	Alginato	Catiónico con sales divalentes	Fibroblastos	Lipoxigenasa	X	X	Mejorar la cicatrización de heridas con cicatrices mínimas.	Oveissi et al. (2020) ⁷²

Piel	Apósito	Citrica	Quitosano	Electrostático con puentes de hidrógeno.	Epiteliales	Lidocaína	X	X	Idoneidad para absorber exudados y mantiene un ambiente de cicatrización húmedo.	Long et al. (2019) ⁹⁸
Piel	Hidrogeles	Manzana (DE: 50-75%, HM); Citrica (DE: 65-74%)	Celulosa	Catiónico con sales divalentes	N/A	Albúmina de suero bovino	X		Alta porosidad, estabilidad térmica, citocompatibilidad y eficiencia en liberación del fármaco.	Glosh et al. (2020) ⁹⁹