

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

**Revisión sistemática literaria de almidones modificados
químicamente aplicados como biomateriales en la industria
biomédica**

Daniel Vladimir Vivas Villalba

Ingeniería Química

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

Quito, 22 de diciembre de 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingeniería

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA**

**Revisión sistemática literaria de almidones modificados químicamente
aplicados como biomateriales en la industria biomédica**

Daniel Vladimir Vivas Villalba

Nombre del profesor, Título académico

José Álvarez, PhD

Quito, 22 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: Daniel Vladimir Vivas Villalba

Código: 00135828

Cédula de identidad: 1718020132

Lugar y fecha: Quito, 22 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UNPUBLISHED DOCUMENT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

La presente revisión sistemática de la literatura tuvo como objetivo investigar el uso de almidones modificados químicamente en aplicaciones de biomateriales, y realizar un análisis comparativo enfocado específicamente en ingeniería de tejidos y liberación controlada de fármacos. Para esto se realizó una búsqueda en dos bases de datos, PubMed y Scopus. Los artículos publicados que se tomaron en cuenta fueron investigaciones y revisiones literarias publicadas en inglés, desde 2010 hasta junio del 2020. Los resultados se dividieron de acuerdo con: la modificación química de almidón, la estructura y la aplicación biomédica. Se determinó que el tipo de almidón más usado fue el almidón hidroxietilo (HES), usado principalmente en liberación de fármacos y muy útil para encapsular fármacos hidrófobos especialmente aquellos dirigidos a tratamientos contra el cáncer. Las nano estructuras demostraron mejorar los efectos terapéuticos y reducir los efectos secundarios, y, debido a esto, son las estructuras más usadas en liberación de fármacos. En la ingeniería de tejidos, por su parte destaca el uso de hidrogeles de almidón dialdehído aplicados en piel y huesos, en vista de que sus propiedades de biocompatibilidad y biodegradabilidad permiten que se acoplen mejor al cuerpo. Los almidones modificados químicamente poseen características interesantes para ambas aplicaciones, pero hace falta ahondar en diferentes tipos de modificaciones, como el metilado o el hidroxipropilo (HPS), y explorar con mayor profundidad los usos en ingeniería de tejidos para poder establecer su significancia en este último campo.

Palabras clave: Almidón, modificación química, ingeniería de tejidos, liberación controlada de fármacos, biomateriales.

ABSTRACT

This systematic review of the literature aimed to investigate the use of chemically modified starches in biomaterial applications, and to perform a comparative analysis focused specifically on tissue engineering and controlled drug release. For this, a search was carried out in two databases PubMed and Scopus. The published articles that were considered were research and literary reviews published in English, from 2010 to June 2020. The results were divided according to the chemical modification of starch, the structure, and the biomedical application. It was determined that the most used type of starch was hydroxyethyl starch (HES), used mainly in drug delivery and very useful for encapsulating hydrophobic drugs, especially those aimed at cancer treatments. Nanostructures have been shown to improve therapeutic effects and reduce side effects, and because of this, they are the most widely used structures in drug delivery. In tissue engineering, for its part, the use of dialdehyde starch hydrogels applied to skin and bones stands out, since their biocompatibility and biodegradability properties allow them to better couple to the body. Chemically modified starches have interesting characteristics for both applications, but it is necessary to delve into different types of modifications, such as methylated or hydroxypropyl (HPS), and to explore in greater depth the uses in tissue engineering to be able to establish their significance in this field.

Key words: Starch, chemical modification, tissue engineering, controlled drug release, biomaterials.

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	11
2.	METODOLOGÍA.....	14
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
3.1.	Modificaciones químicas del almidón.....	16
3.1.1.	Almidón eterificado.	17
3.1.2.	Almidón esterificado.....	20
3.1.3.	Almidón oxidado o dialdehído (DAS).	22
3.1.4.	Otras modificaciones.	23
3.2.	Estructuras formadas con almidón	24
3.2.1.	Nanoestructuras.	24
3.2.2.	Hidrogeles.	25
3.2.3.	Andamios porosos.	26
3.2.4.	Tabletas.....	27
3.2.5.	Películas.	27
3.2.6.	Otras estructuras.	28
3.3.	Aplicaciones del almidón en biomedicina	28
3.3.1.	Liberación controlada de fármacos.....	29
3.3.2.	Ingeniería de tejidos.....	30
4.	CONCLUSIONES.....	31
5.	AGRADECIMIENTOS.....	32

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXO A: TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS	40
ANEXO B: TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS INGENIERÍA DE TEJIDOS	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de resumen de resultados de liberación controlada de fármacos.	40
Tabla 2. Tabla de resumen ingeniería de tejidos.....	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Resumen términos de búsqueda y número de resultados.	14
Figura 2. Distribución de documentos de acuerdo con el año de su publicación.	16

1. INTRODUCCIÓN

Durante años los materiales poliméricos obtenidos a través de fuentes sintéticas, como el glutaraldehído (GA) o el polietilenglicol (PEG), han sido utilizados en aplicaciones biomédicas; sin embargo, debido a que la mayor parte de polímeros sintéticos presentan múltiples desventajas, como: la alta generación de residuos contaminantes en su producción, las dificultades de su replicación considerando que provienen de recursos no renovables y su reducida capacidad de biodegradabilidad y biocompatibilidad; se han desarrollado nuevos polímeros a partir de fuentes naturales biodegradables: los biopolímeros ^{1,2}. En su gran mayoría, este tipo de materiales provienen de recursos renovables, lo que implica que posean una naturaleza más biocompatible, menor costo y mejor accesibilidad frente a sus contrapartes sintéticas, además se ha demostrado que su uso mejora notablemente las características de las estructuras de las que forman parte. Dentro de la biomedicina, en campos como la administración de fármacos e ingeniería de tejidos, brindan ventajas, tales como: mejorar la solubilidad y estabilidad del fármaco, disminuir la toxicidad y los efectos secundarios del fármaco, y una alta biocompatibilidad y estabilidad de almacenamiento ³.

Dentro de los polímeros naturales más estudiados se encuentran el almidón, gelatina, quitosano, alginato, y colágeno, entre otros ⁴⁻⁶ estos poseen propiedades significativas como biocompatibilidad, biodegradabilidad, actividad biológica y baja toxicidad que los hacen muy útiles para diferentes aplicaciones biomédicas, como la ingeniería de tejidos y la liberación controlada de fármacos ⁷. El almidón, particularmente, es abundante en la naturaleza y tiene bajo costo ^{8,9}. Este se presenta en forma de gránulos en las raíces, semillas, tallos y tubérculos de diferentes plantas ¹⁰. Estos gránulos tienen diferentes tamaños, formas y estructuras ¹¹, y están compuestos por dos moléculas principales: amilosa y amilopectina ¹². Dentro de la región andina, se ha venido estudiando fuentes de almidón alternativas como la yuca, el melloco, oca,

mashua o la zanahoria blanca, tubérculos que tienen una gran importancia en la dieta local y son producidos en grandes cantidades ^{13,14}.

El almidón que se extrae directamente de fuentes naturales recibe el nombre de almidón nativo (NA), lamentablemente este compuesto tiene aplicaciones limitadas debido a que posee desventajas, tales como: propiedades mecánicas relativamente pobres y un carácter altamente hidrofílico ¹⁵; es por esta razón que la mayor parte de investigaciones lo modifica química, física o biológicamente ^{12,16}. La modificación del almidón nativo altera sus propiedades fisicoquímicas, cambiando el volumen de la molécula, su impedimento estérico o su capacidad de respuesta ante variables como la temperatura o el pH ¹⁶. El tipo de modificación más utilizada es la química debido a que su aplicación garantiza un incremento potencial en la funcionalidad del almidón.

Existen varias formas de modificar químicamente el almidón, por ejemplo, se puede reemplazar los grupos hidroxilos de la molécula por grupos carboxilos, obteniendo almidón carboximetilo (CM). Este ha demostrado ser útil en el área de la liberación controlada de fármacos en virtud de que mejora la hidrofilia del compuesto y le brinda una mayor capacidad de respuesta al pH ^{5,17-20}. Si se prefiere la modificación puede implicar un proceso de oxidación que genera almidón dialdehído (DAS), un compuesto ideal para trabajar en ingeniería de tejidos, pues altera los parámetros mecánicos de las estructuras en las que actúa, mejorando: la porosidad, el grado de compresión, esfuerzo máximo, la densidad y el hinchamiento ²¹⁻²³. Tal como se demuestra en estos dos ejemplos, el uso de almidones modificados químicamente representa un campo interesante de investigación para encontrar materiales más útiles, sostenibles y sustentables con los que trabajar dentro del área de la biomedicina.

Dentro de las diferentes revisiones literarias publicadas sobre este tema, únicamente existen documentos que hacen referencia a aplicaciones puntuales que se le puede dar al almidón con determinados tipos de modificaciones. La importancia de realizar esta revisión literaria sistemática radica en que, actualmente no hay una compilación de la diversidad de modificaciones químicas del almidón aplicado como biomaterial en la biomedicina. Esto nos ayudaría a reconocer nichos y necesidades de investigación que hay que satisfacer, además de que permite dilucidar las fortalezas y debilidades que adquiere este biomaterial dependiendo de las diferentes modificaciones químicas a las que se somete.

El objetivo de este trabajo, por lo tanto, es realizar un análisis comparativo del uso del almidón modificado químicamente en aplicaciones de biomateriales, enfocado específicamente a ingeniería de tejidos y liberación controlada de fármacos. En el presente documento por lo tanto se iniciará realizando una aproximación a las diferentes modificaciones del almidón, posteriormente se revisarán las estructuras más importantes formadas con estos biomateriales y finalmente se abarcarán los principales usos con los que trabajan los biopolímeros formados por los diferentes tipos de almidones.

2. METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica fue restringida por los siguientes criterios de exclusión: solo se aceptaron documentos escritos entre el 2010 y 2020, que hayan sido publicado en inglés, que se encuentren dentro de la base de datos de Scopus y Pubmed, y que sean revisiones literarias o documentos investigativos. La búsqueda empezó con selección de palabras clave, mismas que se escogieron considerando el tema principal del artículo: “Almidones modificados químicamente en aplicaciones biomédicas. Los términos utilizados fueron: modificaciones químicas de importancia dentro del área biomédica (“Dialdehyde starch”, “Hydroxymethyl starch”, “Hydroxyethyl starch”, “Hydroxypropyl starch”, “Methylated starch”, “Acetylated starch”, “Starch phosphate”, “Zwitterionic starch” y “OSA starch”) y términos un poco más generales (“Modified starch”); a todas las búsquedas se les agregó el bulleano “AND” y la aplicación a la que está dirigido (“Drug delivery” y “Tissue engineering”). El resumen de los términos de búsqueda y el número de artículos encontrados en las bases de datos seleccionadas para esta investigación, se presentan en la Figura 1.

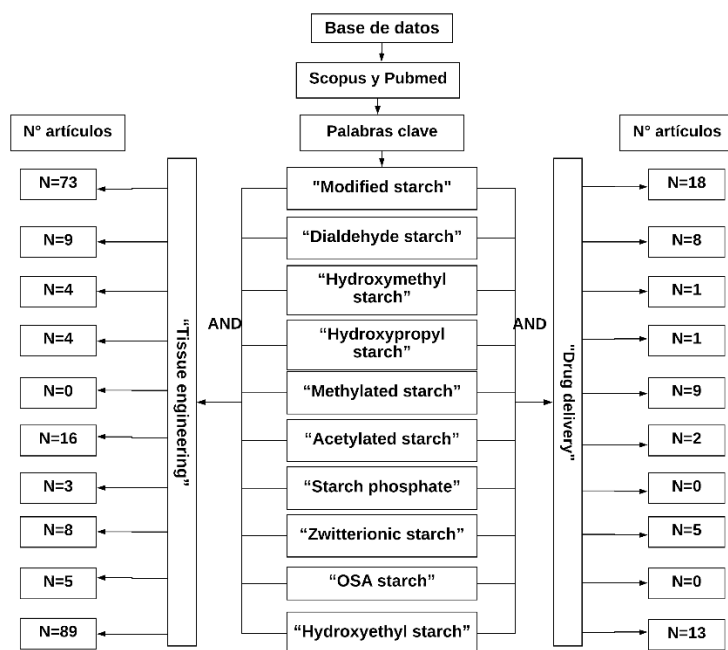


Figura 1. Resumen términos de búsqueda y número de resultados.

La búsqueda arrojó un total de 269 resultados, sin embargo; se realizó un filtro en donde se descartaron los documentos duplicados, es decir todos aquellos que aparecían en ambas bases de datos, y aquellos que eran resúmenes de conferencias, lo que redujo el número a 115. Además, luego de un análisis más profundo se decidió eliminar aquellos que se consideraban poco útiles para la investigación debido a que no utilizaban almidones modificados químicamente o solo los mencionaban para realizar una comparación con estructuras formadas con otros biopolímeros y no en su procedimiento experimental, lo que redujo el número a 94 documentos. Cabe destacar que los resultados obtenidos tras este proceso investigativo y el número de documentos, depende de los parámetros de limitación detallados en los párrafos anteriores, es por esto que es importante tener en consideración que pueden existir más artículos relacionados al tema de investigación que no fueron tomados en cuenta para el desarrollo de este documento.

Una vez terminada la fase de recopilación bibliográfica, los resultados se agruparon en una tabla comparativa en la que se los clasificó de acuerdo con aspectos relevantes dentro del tema plantado y características que pudieran favorecer el desarrollo del documento: año de publicación, tipo de modificación, fuente del almidón, biomaterial secundario, tipo de estructura, tejido o fármaco con el que se trabaja y el tipo de documento. Los resultados obtenidos se organizaron estadísticamente lo que permitió identificar tendencias existentes dentro de este campo investigativo, para poder realizar las comparaciones correspondientes e identificar las posibles áreas en las que se pueden centrar las futuras investigaciones, así como patrones que se han ido formando dentro del tema de esta revisión bibliográfica.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de los documentos consultados para realizar esta revisión permite identificar tendencias y nichos investigativos con respecto a la aplicación de almidones modificados como biomateriales. La búsqueda arrojó que, con un (91%), la mayor parte de los manuscritos son investigaciones originales. El desarrollo investigativo a lo largo de los años (Figura 2) muestra una tendencia creciente entre los años 2010 y 2018, y, a pesar de que en el 2019 hubo una disminución en el número de artículos publicados, en el 2020 hay un número considerable de investigaciones. Se demuestra con este análisis que el tema tratado en esta recopilación bibliográfica es de interés para la comunidad científica y tiene buenas proyecciones de cara al futuro.

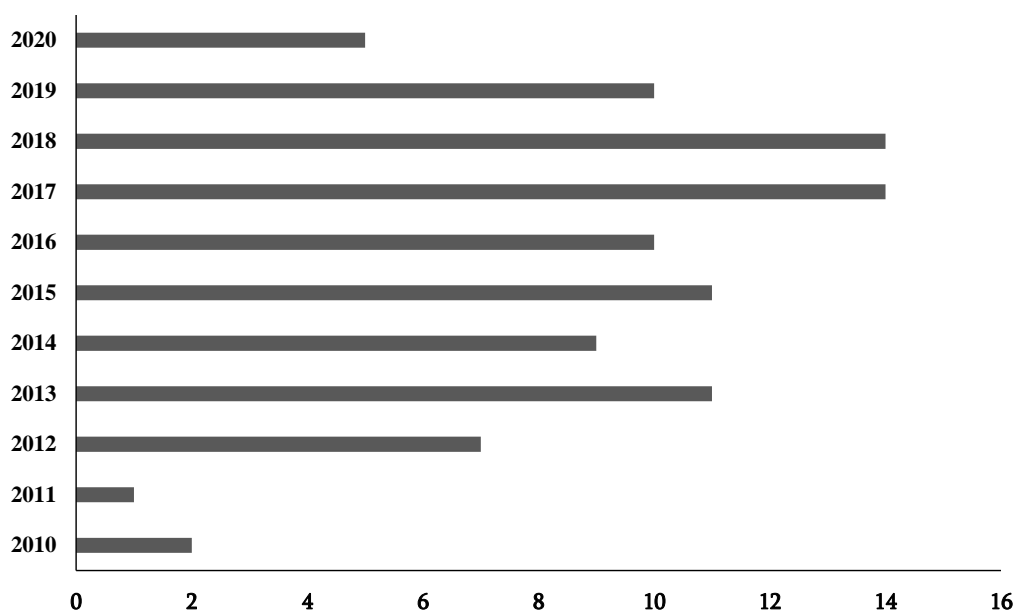


Figura 2. Distribución de documentos de acuerdo con el año de su publicación.

3.1. Modificaciones químicas del almidón

Como se mencionó en la introducción, la forma más común de modificar el almidón es a través de los métodos químicos; dentro de esta sección se pretende realizar una aproximación

que haga referencia a los métodos más comunes y a las nuevas tendencias de modificaciones químicas. La mayor parte de investigaciones se han centrado en trabajar con almidón hidroxietilo (45%), acetilado (12%) y dialdehído (11%); por otro lado, los almidones fosfatados, metilados e hidroximetilados, han sido muy poco utilizados, por lo que cada uno representa únicamente el (1%) de los resultados obtenidos. Las grandes diferencias porcentuales pueden deberse a que dentro del área de la biomedicina se ha venido trabajando durante mucho más tiempo con almidones como el dialdehído e hidroxietilo, que con otros tipos de modificaciones como el fosfatado o metilado que comúnmente se usan en otras industrias como la alimenticia ²⁴.

3.1.1. Almidón eterificado.

Los almidones eterificados se obtienen por medio de la sustitución de los grupos hidroxilos por carboximetilos, hidroxipropilos, hidroxietilo, etc., mediante la formación de un enlace éter (R-OR). Para formarlos, por lo general se hace uso de catalizadores como el hidróxido de sodio ^{16,25}. Usar este tipo de almidón brinda mejor estabilidad térmica y solubilidad, mejor fluidez, permeabilidad y resistencia ²⁵. Las modificaciones que se tratarán más a fondo en esta revisión serán: el hidroxietilo, que destaca debido a la gran cantidad de investigaciones realizadas con este biomaterial; y también: el carboximetilo, hidroxipropilo y el hidroximetilo que, a pesar de tener resultados más discretos, presentan importantes innovaciones dentro de esta área.

3.1.1.1. Almidón hidroxietilo (HES)

El HES es la modificación química más usada dentro de la biomedicina; su uso se ha investigado por más de 50 años ²⁶ y ha demostrado obtener excelentes propiedades fisicoquímicas, fuerte capacidad de carga de medicamentos, buena solubilidad, biocompatibilidad, hipersensibilidad, y biodegradabilidad, que lo hacen un candidato seguro y

eficaz para aplicaciones dentro de este campo²⁶⁻⁴². La mayor parte de investigaciones usan un bajo grado de sustitución, entre 0.5 y 0.7, por ser más eficaces para trabajar en aplicaciones biomédicas^{28,30,43}. Las fuentes principales de obtención de almidón para trabajar con HES son la papa (*Solanum tuberosum*), o el maíz (*Zea mays*); y las estructuras más usadas son los hidrogeles reticulados con polietilenglicol (PEG) y las nanopartículas, que generalmente se usan para encapsular medicamentos de tipo anticancerígeno.

Los resultados indican que el almidón hidroxietilo en su gran mayoría se usa para liberación controlada de fármacos; dentro de esta área se ha ocupado aumentando el volumen de la sangre, como expansor plasmático y en el tratamiento del shock hipovolémico, enfermedad oclusiva de las arterias, isquemia cerebral o daño apoplético^{34,38,44,45}. Sin embargo, en la actualidad su uso se ha enfocado en la encapsulación de fármacos hidrófilos y anticancerígenos^{29,46}, en dónde se han encontrado resultados prometedores que indican que disminuye la toxicidad, mejora la microcirculación en el organismo, brinda un mayor efecto antitumoral, aumenta el efecto terapéutico y reduce los efectos secundarios de fármacos como el DOX^{28,33,35,36,41,44,47-50}. Además, respecto al almidón nativo, mejora sus valores estabilidad imparte una mejor vida media in vivo y reduce su inmunogenicidad, debido al rico contenido de amilopectina.^{18,28,41,51-54} Otra de las áreas en las que existen aportaciones del HES es en la ingeniería de tejidos; dentro de este ámbito, las investigaciones se han enfocado en usarlo como crioprotector no penetrante, como complemento en la formación de adhesivos de tejidos o como expansores plasmáticos,⁵⁵⁻⁵⁷ aplicaciones que podrían ser exploradas más a fondo en futuros trabajos.

3.1.1.2. Almidón hidroxipropilo (HPS)

Las investigaciones realizadas con este material se destacan por obtener el almidón de fuentes alternativas, como el guisante (*Pisum sativum*) o la yuca (*Manihot esculenta*)⁵⁸⁻⁶⁰. Esta

modificación del almidón se aplica con mayor frecuencia en liberación controlada de fármacos, formando películas, que representan una alternativa viable para suministrar medicamentos debido a que su inmersión en el cuerpo es más sencilla que la de medios tradicionales como las tabletas o jarabes^{59,60}. El HPS destaca por brindar estabilidad y mejorar las propiedades mecánicas de las estructuras facilitando su manipulación y almacenamiento⁵⁹⁻⁶¹. Por otro lado, la pequeña representación de este compuesto en el área de la ingeniería de tejidos muestra hallazgos interesantes que destacan que los arreglos fabricados con este material presentan un mejor patrón de degradación y respuesta biológica, lo que genera un gran potencial para seguir investigando dentro de esta área⁸.

3.1.1.3. Almidón carboximetilo (CMS)

El almidón carboximetil, o CMS, implica reemplazar los grupos hidroxilo con carboximetilos, facilitando la absorción de agua, incrementa el hinchamiento y hace a la molécula atractiva para aplicaciones relacionadas a la liberación controlada de fármacos^{22,23,62}. La estructura que más se forma con este biomaterial son las tabletas^{21,62,63}. Existe además una marcada tendencia a investigar su uso en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ibuprofeno o el paracetamol^{21,22,62,63}. Las investigaciones con este tipo de medicamentos han logrado demostrar que el CMS permite la mejora de la compresibilidad, las propiedades mecánicas y de liberación de las formulaciones, además de que propicia el incremento la resistencia de las estructuras^{62,64}. Usar CMS brinda, además, mayor estabilidad de modo que los fármacos que se encapsulan en este biomaterial muestran mayor resistencia a un alto contenido de sal, alta durabilidad ante estrés térmico y bacteriológico²². Finalmente, las investigaciones reflejan que el almidón con el que se trabaja en esta modificación se obtiene principalmente del maíz, aunque también se ha trabajado con almidones alternativos como el de bambara (*Vigna subterranea* L. Verd) y el Acha (*Digitaria exilis*).

3.1.1.4. Almidón hidroximetilo (HMS)

La investigación para este tipo de modificación es escasa, y, de manera general, se puede ver que su estudio se ha limitado a la liberación controlada de fármacos, en donde, por medio de la formación de hidrogeles de HMS, poly (N-isopropylacrylamide) y óxido de grafeno, se indagaron las propiedades de este biomaterial ⁶⁵. El HMS muestra gran potencialidad de ser usado como una fuente reticulante innovadora ya que mejora las propiedades mecánicas, biocompatibilidad y disminuye la toxicidad de las estructuras de las que forma parte ⁶⁵. Los buenos resultados obtenidos al usar HMS invitan a realizar más estudios de aplicación de este agente que ha probado ser adecuado para ser usado en aplicaciones biomédicas.

3.1.2. Almidón esterificado.

La esterificación del almidón implica la introducción de un grupo éster en el polisacárido, sustituyendo los grupos hidroxilo disponibles a derivados de alquilo o arilo ¹⁶. Esta modificación constituye un desarrollo importante debido a que permite modificar la naturaleza hidrofílica y obtener cambios significativos en las propiedades mecánicas y térmicas del material ^{16,66,67}. Este tipo de almidón modificado es más resistente a la humedad y termoplasticidad, pero presenta menor estabilidad térmica y biodegradación ²⁵. La modificación más común dentro de esta área es la acetilación del almidón; sin embargo, en esta revisión se pretende analizar también el uso del almidón octenil succinil anhídrido (OSA). Las principales características de este tipo de modificaciones químicas son que alteran típicamente las propiedades de retrogradación del almidón, lo que implica que las interacciones sean limitadas de la cadena intra amilasa y permite que se den interacciones con las cadenas externas de amilopectina ^{16,25}.

3.1.3.1 Almidón acetilado

La acetilación convierte el almidón nativo hidrófilo en acetato de almidón hidrófobo, lo que lo hace ideal para aplicaciones tales como recubrimiento y liberación controlada de fármacos insolubles en agua ^{66,68}. En comparación con el nativo, los elementos con almidón acetilado tienen mayor eficiencia y tasas de liberación de fármaco más estables ^{69,70}. En este tipo de modificación se prefiere un alto grado de sustitución debido a que inhibe el hinchamiento y la degradación, además de que hace que las moléculas sean más hidrófobas, haciéndole apropiado para aplicaciones biomédicas ^{69,71}. En cuanto a las estructuras, las más usadas son las nanopartículas y las tabletas; se ha demostrado que la combinación de este tipo de almidón con estas estructuras resulta en una mayor eficacia terapéutica y una disminución de la toxicidad y degradación del fármaco ⁶⁸. Las propiedades de esta modificación la hacen especialmente útil para tratamientos anticancerígenos, productos naturales o antivirales ^{69,72-75}. Finalmente, para la acetilación, se utiliza almidón de múltiples fuentes, entre las que destaca el maíz, aunque también hay investigaciones con fuentes alternativas como el segú (*Cycas revoluta*), la banana (*Musa paradisiaca*) y el ñame (*Dioscorea esculenta*) ^{66,70,72}.

3.1.3.2 Almidón Octenil Succinil Anhidrido (OSA)

Una de las más recientes innovaciones en cuanto a la modificación química de los almidones consiste en crear un anhidrido octenil succinil (OSA); este tipo de molécula tiene una estructura anfipática, compuesta por largas cadenas hidrófobas y grupos carboxilo hidrófilos ^{76,77}. El uso de este biomaterial generalmente estaba enfocado en aplicaciones dentro del área alimenticia; sin embargo, cada vez se está haciendo más alusión a este compuesto dentro de la biomedicina, sobre todo considerando que permite un aumento en la estabilidad de la emulsión en las formulaciones ⁷⁸. Los datos arrojados en esta investigación muestran que el OSA se obtiene a partir de fuentes de almidón comunes como la papa y el maíz. Además,

este se utiliza mayormente para la liberación controlada de fármacos, especialmente la penicilina, debido a que posee propiedades tanto hidrofílicas como hidrofóbicas ⁷⁸.

3.1.3. Almidón oxidado o dialdehído (DAS).

El almidón dialdehído (DAS), es una modificación química basada en la oxidación de los grupos hidroxilo del almidón, formando carbonilos y carboxilos, que posteriormente despolarizan las cadenas debido a la ruptura del enlace (1-4) ^{16,25}. El DAS es muy usado en ciencias biomédicas debido a sus altos niveles de biocompatibilidad y biodegradabilidad ^{5,79}. El uso que más se le ha dado a este tipo de modificación es el de reticular diferentes materiales biopoliméricos. Usar este componente como reticulante optimiza los diferentes parámetros mecánicos de las estructuras en las que actúa, mejorando: la porosidad, el grado de compresión, fuerza máxima, la densidad y el hinchamiento ^{4,5,17,19,20}. Este biomaterial es ampliamente aplicado, tanto en la liberación controlada de fármacos, como en la ingeniería de tejidos. Es interesante destacar su importancia en el campo de la ingeniería de tejidos debido a la estabilidad biológica que alcanzan los andamios reticulados con este biomaterial, y a que permite que la adhesión celular en las estructuras sea más efectiva, promoviendo así la proliferación ⁴.

En líneas generales, el DAS se obtiene con mayor frecuencia de almidón de papa. Por otro lado, los resultados indican que no existe un patrón fijo en cuanto al tipo de fármaco o tejido con el que se trabaja; sin embargo, se puede notar que se usa en conjunto con otros biopolímeros naturales como el quitosano, el colágeno y el ácido hialurónico ^{5,17}. El tipo de estructuras mayormente generadas con DAS son los andamios porosos y los hidrogeles ^{19,79-81}.

3.1.4. Otras modificaciones.

Hay otros tipos de modificación del almidón menos exploradas, pero con claro potencial de aplicaciones. Una de ellas es el almidón zwitteriónico, con grupos catiónicos y aniónicos, que facilitan el desarrollo de microambientes, no tóxicos, no inmunogénicos y fáciles de sintetizar ^{82,83}. Esta modificación es especialmente útil para disminuir el proceso inflamatorio después de su implantación ⁸³. El almidón zwitteriónico se usa en la liberación controlada de fármacos, sobre todo porque la alta hidratación inducida debida a sus cargas opuestas puede inducir electrostáticamente una capa de alta hidratación y así construir una barrera de hidratación energética alta para superar las adsorciones de proteínas no específicas, esto lo diferencia y realza sobre otros materiales poliméricos que se han venido usando anteriormente como el polietilenglicol (PEG) ⁸²⁻⁸⁴.

Por otro lado, el almidón fosfatado en la actualidad se ha encontrado un nuevo nicho de trabajo en aplicaciones biomédicas. Este se obtiene por la fosforificación de grupos hidroxilo libres de unidades de anhidroglucosa ²⁴. El almidón fosfatado es insoluble en agua y tiene una buena propiedad de hinchamiento, sin pegarse o gelificarse cuando se calienta en agua; esto permite mejorar la velocidad de disolución del fármaco, evitando un fracaso terapéutico ²⁴. Finalmente, el almidón metilado, es útil en ingeniería de tejidos, en combinación con quitosano, permitiendo la optimización de la estructura en función de la capacidad de las células para adherirse al material y proliferar. El uso del almidón metilado en la estructura ayuda a mejorar las propiedades mecánicas del hidrogel debido permite el incremento de los espacios intramoleculares lo que facilita la inclusión de moléculas de agua, y proporciona una superficie más apropiada para modular la función celular gracias a las micro rugosidades presentes que genera ¹³.

3.2. Estructuras formadas con almidón

Las diferentes funciones que se le pueden dar al almidón hacen que otro parámetro a analizar sean las estructuras que se forman con este biomaterial. En este apartado destacan las configuraciones más comunes generadas a partir de almidones modificados para liberación controlada de fármacos e ingeniería de tejidos: nanoestructuras (33%) que resultaron ser las más comunes dentro de la búsqueda realizada acaparando un tercio de los documentos, le siguen los hidrogeles (24%), los andamios (9%), las tabletas (8%) y las películas/membranas (6%). Las estructuras que obtuvieron menos resultados por su parte fueron los geles y mucoadhesivos con solo el (1%). La mayor parte de documentos hablan sobre liberación controlada de fármacos que por lo general usa como estructuras a las tabletas o nanoestructuras, mientras que para el caso de la ingeniería de tejidos puede verse mayor aplicación de andamios e hidrogeles.

3.2.1. Nanoestructuras.

En los últimos años, los nanoportadores se han investigado ampliamente como transportadores de administración de fármacos para mejorar los efectos terapéuticos y reducir los efectos secundarios, debido a sus propiedades multifuncionales ^{70,82}. En la actualidad existen diferentes nanoestructuras con las que se puede trabajar dentro del área de la biomedicina, entre las más destacadas, de acuerdo con lo observado en este estudio, están las nanopartículas, los nanocristales y nanocápsulas. Un (77%) de los artículos que trabajan con nano estructuras utilizan nanopartículas estas, por lo general, se usan como portadores de diferentes tipos de fármacos, debido a que tienen varias propiedades clave combinadas, como toxicidad mínima, biocompatibilidad, biodegradabilidad, alta selectividad del sitio de la enfermedad, capacidad de administración sostenida en el tiempo e interacciones específicas con el sistema biológico ^{66,68,85}. Los comportamientos de liberación de las nanopartículas

cargadas con fármacos dependen del tamaño de las nanopartículas, los materiales base y su método de fabricación ^{3,85}. La fuente principal de almidón para formar estas estructuras es el maíz, aunque se puede observar el uso de otras fuentes alternativas ^{23,66,70}. Finalmente, el análisis bibliográfico realizado permite dilucidar que los investigadores que trabajan con fármacos anticancerígenos tienen especial predilección por este tipo de estructuras y la modificación del almidón que más se usa es el hidroxietilo y el acetilado.

Otros dos tipos de estructuras, a pesar de ser menos usadas, han ganado importancia dentro del área debido a sus características particulares. Por un lado, las nanocápsulas consisten en un núcleo acuoso rodeado por una delgada capa protectora polimérica; estos son portadores muy prometedores en el área de la liberación controlada de fármacos, debido a una alta eficiencia de carga y a que el fármaco está protegido dentro del núcleo. Estas características brindan mayor control y evitan la degradación, fuga o liberación súbita del fármaco ³⁹. Por el otro lado están los nanocristales que difieren de las nanopartículas de almidón debido a que pueden ser amorfas, tienen propiedades únicas como su orientación plaquetaria nanoescalar, baja permeabilidad, rigidez intrínseca y alta cristalinidad que pueden trabajarse para mejorar su propensión a la liberación retardada. La manipulación de estas características ha hecho posible el uso generalizado de nanocristales en aplicaciones biomédicas, en especial para medicamentos no ionizados o poco solubles, que normalmente no se unirían bien a los portadores convencionales ²³.

3.2.2. Hidrogeles.

Los hidrogeles se definen como una red tridimensional de cadenas flexibles, constituida por diferentes elementos que conectados de determinada forma forman estructuras capaces de absorber agua, por lo general ayudados de grupos funcionales hidrófilos, presentes en su composición ⁶⁵. De acuerdo con lo encontrado en esta revisión, los hidrogeles comúnmente se

forman de almidón dialdehído (DAS) o hidroxipropilo, acompañados de otros co-materiales entre los que destacan el quitosano y el colágeno ⁷⁹. Entre sus propiedades más destacables están su biocompatibilidad y biodegradabilidad que les permiten acoplarse de forma menos invasiva al cuerpo y lo convierte en una estructura ideal para aplicaciones biomédicas ⁸⁶.

Los hidrogeles se usan en gran medida para liberación contralada de fármacos, un (38%) de los artículos consultados que trabajan con hidrogeles lo hacen dentro de esta área, en estas investigaciones se han encontrado resultados prometedores como plataforma para encapsular fármacos cómo anticancerígenos, las proteínas y los AINE, pero, además, investigaciones demuestran que son muy útiles para trabajar con medicamentos sensibles a la glucosa, como la insulina ⁸⁰. Por otro lado, el (62%) de los artículos restantes utilizan a los hidrogeles en ingeniería de tejidos, los artículos muestran que esta estructura es ideal para este tipo de aplicación debido a que es capaz de soportar las demandas mecánicas de la zona o tejido dañado mientras induce y conduce el proceso de regeneración, ^{13,86}. En este caso se puede ver que la mayor parte de estudios apuntan al trabajo con estructuras óseas, aunque también hay estudios que demuestran su efectividad en tratamientos cardiacos ¹³.

3.2.3. Andamios porosos.

Los andamios porosos son las estructuras más usadas en ingeniería de tejidos debido a que asemejan a diferentes matrices extracelulares⁸. Destacan por exhibir una estructura porosa interconectada y permeable que permite la entrada de células y nutrientes, y, al mismo tiempo, ofrece una estructura de superficie y química adecuadas para adhesión y proliferación celular ^{5,17}. Esto ha permitido que las investigaciones las utilicen en aplicaciones vasculares, óseas, neurales y de tendones / ligamentos, entre otras ⁸. Esta modificación trabaja por lo general con almidón dialdehído, que se usa como un reticulante seguro y no tóxico que puede modificar beneficiosamente las propiedades de los andamios ¹⁹. Este, y las demás variaciones del

almidón, se ayudan de co-materiales como el quitosano y el colágeno, para formar este tipo de estructuras ²². En el área de la liberación de fármacos el nivel de participación de este tipo de estructuras es mucho menor, aunque se ha demostrado que también se obtienen muy buenos resultados en especial en la formación de cápsulas con aplicaciones en la dosificación gastro-retentiva de liberación controlada ⁵⁸.

3.2.4. Tabletas.

La tableta es una estructura diseñada para ser utilizada en el área de suministro y liberación controlada de fármacos, especialmente tabletas de matriz, en las que las partículas de fármaco están incrustadas en el núcleo de la matriz del material polimérico retardante, que se forman a través de la técnica de compresión directa utilizando polímeros hidrófobos ^{67,72}. El almidón del que se hacen es obtenido de diversas fuentes primarias como la papa, el maíz, el frejol e incluso otras menos convencionales, como el sagú o la bambara. En las estadísticas se puede observar que se usan comúnmente para encapsular AINEs y que la modificación química más usada son los almidones modificados por eterificación como el acetilado y el OSA, que han demostrado brindar mejoras en fluidez, compresibilidad y estabilidad, así como un alto potencial de dilución ²¹.

3.2.5. Películas.

Las películas son estructuras biopoliméricas hechas a base de almidón que pueden aplicarse como biomateriales funcionales en vendajes para heridas, portadores para el suministro de medicamentos o parches transdérmicos para liberación controlada de fármacos ⁶⁴. Estas estructuras se han empezado a usar dentro de la industria biomédica como un método alternativo para transportar y liberar fármacos de forma eficaz dentro del organismo ⁵⁹. El uso del almidón en este tipo de componentes ha demostrado ser de gran utilidad debido a que puede usarse como el único polímero formador de película, obteniendo una excelente funcionalidad

y estabilidad ^{59,60}. Este tipo de estructuras se forman por lo general con almidón hidroxipropil, en especial para administración transdérmica de fármacos y el desarrollo de películas de desintegración oral ^{59,64}. Las películas hechas con HPS ofrecen muchas ventajas sobre los métodos tradicionales; permiten evitar la absorción gastrointestinal, evitando de esta forma riesgos relacionados como la desactivación enzimática y además reduce la dosificación farmacológica debido a que la vía de metabolización es más corta por la vía transdérmica ⁶⁴.

3.2.6. Otras estructuras.

Otras estructuras de importancia que se han explorado dentro de las diferentes aplicaciones biomédicas incluyen mucoadhesivos, emulsiones, y micelas; generalmente usadas en liberación controlada de fármacos para trabajar en aplicaciones que encapsulan productos naturales o medicamentos anticancerígenos ^{34,40,82}. Los geles y las nanofibras, han sido estudiadas en el área de ingeniería de tejidos, presentando innovaciones importantes dentro de este campo de estudio en especial en curación de heridas y trabajos con tejido dérmico ^{56,87,88}. Por otro lado, las micro-estructuras, las formas más destacadas dentro este apartado, pueden clasificarse a su vez en: micropartículas, microcápsulas o microperlas. Este tipo de arreglos son usados en la liberación controlada de fármacos, para encapsular diferentes sustancias como la curcumina, la penicilina, fármacos anticancerígenos y además otros productos naturales ^{47,52,74,75,78}.

3.3. Aplicaciones del almidón en biomedicina

Como se ha discutido en las secciones anteriores, las modificaciones químicas de almidones han conseguido abrirse un gran campo dentro de la industria de la biomedicina. Las dos aplicaciones más importantes con las que trabaja dentro de esta área son la ingeniería de tejidos y la liberación controlada de fármacos, y esta última ha dominado los esfuerzos de investigación con un (87%) de los estudios publicados.

3.3.1. Liberación controlada de fármacos.

La aplicación más extensa de los almidones modificados dentro de la biomedicina es la liberación controlada de fármacos. Trabajar con almidones modificados en esta área ofrece enfoques novedosos para la administración de agentes bioactivos, mejoramiento de respuestas terapéuticas óptimas, eficacia prolongada y toxicidad disminuida ⁸⁵. Pero, al mismo tiempo enfrenta retos importantes como el control de la liberación de medicamentos debido a que es común que la tasa de liberación del fármaco experimente una degradación masiva difícil de controlar, ocasionada generalmente debido a la degradación del biopolímero ²⁵. Los documentos se clasificaron de acuerdo con el tipo de fármaco o material que se encapsula, analizando los resultados se puede observar que el mayor porcentaje se dedica a estudiar fármacos anticancerígenos con (24%), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con (12%), proteínas con (12%) y productos naturales con (11%). Las tendencias demuestran que las modificaciones químicas más utilizadas para este tipo de aplicación son el hidroxietilo, acetilado y zwitteriónico, mientras que en cuanto a estructuras tenemos a las nanoestructuras, los hidrogeles y las tabletas. El fármaco emblema dentro de esta sección resultó ser la doxorubicina (DOX), un tipo de fármaco antibiótico de antraciclina, que se ha utilizado ampliamente en el tratamiento quimioterapéutico clínico de una amplia gama de tumores malignos ^{34,49}. Sin embargo, la vida media y el tiempo de circulación cortos, además de los efectos secundarios graves, han limitado la aplicación adicional de DOX a los clínicos ^{28,50}. El uso de almidones modificados químicamente, especialmente el HES, se ha popularizado al trabajar con DOX debido justamente a que contrarrestan todos estos aspectos negativos, minimizando sus desventajas y volviéndolo más atractivo dentro del área médica ^{34,35,44}.

3.3.2. Ingeniería de tejidos.

Las modificaciones químicas del almidón en el campo de la ingeniería de tejidos se usan para producir o mejorar implantes con características similares a los diferentes tejidos u órganos ^{86,89}. Dentro de este contexto, se desarrollan tanto pruebas *in vitro* en el laboratorio, como pruebas *in vivo* en animales, para la reparación y el trasplante de las estructuras dentro de sitios de lesión⁸⁶. Los biomateriales utilizados para este tipo de aplicaciones precisan imitar la matriz extracelular de los tejidos y ser biocompatibles y bioactivos con el fin de crear un entorno óptimo para la proliferación y diferenciación de las células ⁵. Las modificaciones químicas en general ha demostrado evitar la degradación acelerada y la respuesta inmune ¹⁹. Es almidón más utilizado para este tipo de aplicación es el dialdehído y se puede observar una tendencia bastante marcada a usar andamios porosos, los trabajos que más destacan de acuerdo con los documentos encontrados son los realizados en piel con un (25%), órganos con (19%) y huesos con (19%). Aunque el componente que más llama la atención debido a la gran cantidad de artículos que posee es el de “varios” con (31%) que hace referencia a revisiones bibliográficas en las que se topan de manera general muchas de las aplicaciones dentro de esta área. Dos de los usos en los que más se ha enfocado la ingeniería de tejidos es en el trabajo con huesos y piel. Las investigaciones que trabajan con huesos prefieren usar andamios porosos que ocupan DAS debido a que estas estructuras se acoplan de mejor forma al tejido óseo, además los resultados muestran que pueden operar fácilmente para adaptarse y reparar pequeños defectos óseos sin causar reacciones adversas ^{4,5,19}. Aquellos trabajos que se han enfocado en piel por su parte se han enfocado principalmente en la reparación de tejidos superficiales, curación de heridas ¹⁵, e incluso en uno de los estudios por ejemplo se desarrolla un gel que permite unir dos tejidos de manera segura y eficaz ⁵⁶.

4. CONCLUSIONES

El uso de almidones modificados químicamente ha estado más enfocado en la liberación controlada de fármacos, con especial énfasis en almidón hidroxietilo (HES), aplicado en nanopartículas e hidrogeles, que incorporan medicamentos anticancerígenos, como el DOX. Sin embargo, existe un gran potencial de modificaciones del almidón en la ingeniería de tejidos que debe ser explorada con mayor profundidad, incluyendo tipos de modificaciones, diversidad de tejidos y ensayos biológicos (*in vitro* e *in vivo*). Tanto en liberación controlada, como en ingeniería de tejidos existen modificaciones químicas que sería recomendable estudiar con más detalle debido a los prometedores resultados que se han encontrado. Destaca, por ejemplo, el almidón metilado, en donde los andamios poseen excepcionales propiedades de adhesión celular; el almidón OSA que trabaja especialmente bien con la penicilina debido a las propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas de su molécula; por último, el promisorio futuro de almidón hidroxipropilo en la ingeniería de tejidos, ya que su uso ha demostrado mejorar el patrón de degradación y respuesta biológica. Finalmente, se recomienda que en futuras investigaciones se mencione la fuente de la que se obtiene el almidón, ya que el análisis de los documentos demostró que muchos de los artículos no lo hacen; indicar este parámetro es importante no solo porque las propiedades del almidón modificado cambian dependiendo de esto, sino también porque simplifica el estudio y reproducibilidad de las investigaciones. Enfocar los esfuerzos de futuros trabajos en estos nuevos nichos podría ser la respuesta para enfrentar los desafíos actuales y futuros dentro de estas áreas de la ingeniería biomédica.

5. AGRADECIMIENTOS

En este apartado quisiera agradecer a mi familia por ser mi apoyo incondicional, mi guía y mi fortaleza, pero sobre todo por confiar en mí y brindarme la oportunidad de vivir la mejor experiencia de mi vida. También quisiera reconocer de manera especial el apoyo a mi tutor José Álvarez que ha me ha demostrado ser un excelente profesional y ser humano y ha sabido aconsejarme y acompañarme de la mejor manera durante todo este proceso, al Laboratorio de Biomateriales- IDEMA por su cooperación y guía en la elaboración de este escrito y finalmente a mis amigos que han hecho que mi transitar por la USFQ sea inolvidable.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grabska-Zielinska, S., Sionkowska, A., Reczynska, K. & Pamuła, E. Physico-Chemical Characterization and Biological Tests of Collagen/Silk Fibroin/Chitosan Scaffolds Cross-Linked by Dialdehyde Starch. *Polymers (Basel)*. (2019).
2. Gopinath, V., Saravanan, S., Al-maleki, A. R., Ramesh, M. & Vadivelu, J. A review of natural polysaccharides for drug delivery applications : Special focus on cellulose , starch and glycogen. *Biomed. Pharmacother.* **107**, 96–108 (2018).
3. Chang, R., Tian, Y., Yu, Z., Sun, C. & Jin, Z. Preparation and characterization of zwitterionic functionalized starch nanoparticles. *Int. J. Biol. Macromol.* **142**, 395–403 (2020).
4. Gostynska, N., Shankar, G., Losi, P., Mancuso, L. & Al, T. Characterization of gelatin and chitosan scaffolds cross-linked by addition of dialdehyde starch Characterization of gelatin and chitosan scaffolds cross-linked by addition of dialdehyde starch. *Biomed. Mater.* (2018) doi:<https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa8910>.
5. Kaczmarek, B., Sionkowska, A. & Osyczka, A. M. The comparison of physic-chemical properties of chitosan / collagen / hyaluronic acid composites with nano-hydroxyapatite cross-linked by dialdehyde starch and tannic acid. *Polym. Test.* **62**, 171–176 (2017).
6. Ma, X. *et al.* A novel chitosan–collagen-based hydrogel for use as a dermal filler: initial in vitro and in vivo investigations. *J. Mater. Chem. B* 2749–2763 (2014) doi:10.1039/c3tb21842b.
7. Sadashiv, V. *et al.* Bioactive Materials Starch based nano fibrous scaffolds for wound healing applications. *Bioact. Mater.* **3**, 255–266 (2018).
8. Itzar, S. *et al.* Scaffolds Based on Hydroxypropyl Starch : Processing , Morphology , Characterization , and Biological Behavior. *Appl. Polym. Sci.* 1–10 (2012) doi:10.1002/app.37551.
9. Ren, F. *et al.* Applications of ionic liquids in starch chemistry: a review. *R. Soc. Chem.* (2019) doi:10.1039/C9GC03738A.
10. Raigond, P., Ezekiel, R., Raigond, B., Physiology, C. & Technology, P. H. Resistant Starch in Food : A Review. *J. Sci. food Agric.* **95**, 1968–1978 (2015).
11. Din, Z.-, Xiong, H. & Fei, P. Physical and Chemical Modification of Starches - A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **8398**, (2015).
12. Haq, F. *et al.* Advances in chemical modifications of starches and their applications. *Carbohydr. Res.* **476**, 12–35 (2019).
13. Caraballo, D., Moret, J., Sojo, F., Arvelo, F. & Colina, M. Cytocompatibility of a matrix of methylated cassava starch and chitosan. *J. Cell. Plast.* (2013) doi:10.1177/0021955X13503843.
14. Valcárcel-yamani, B., Rondán-sanabria, G. G. & Finardi-filho, F. The physical , chemical and functional characterization of starches from Andean tubers : Oca (*Oxalis tuberosa* Molina), olluco (*Ullucus tuberosus* Caldas) and mashua (*Tropaeolum tuberosum* Ruiz & Pavón). *Brazilian J. Pharm. Sci.* **49**, (2013).

15. Torres, F. G., Commeaux, S. & Troncoso, O. P. Starch-based biomaterials for wound-dressing applications. *Starch J.* 543–551 (2013) doi:10.1002/star.201200259.
16. Masina, N. *et al.* A review of the chemical modification techniques of starch. *Carbohydr. Polym.* (2016) doi:10.1016/j.carbpol.2016.09.094.
17. Sionkowska, A. & Grabska, S. Incorporation of magnetite particles in 3D matrices made from the blends of collagen , chitosan , and hyaluronic acid. *Wiley* 1–10 (2018) doi:10.1002/adv.21962.
18. Goszczynski, M., Filip-Psurska, B., Kempinska, K., Wietrzyk, J. & Boratynski, J. Hydroxyethyl starch as an effective methotrexate carrier in anticancer therapy. *Pharmacol. Res. Perspect.* 1–8 (2014) doi:10.1002/prp2.47.
19. Kaczmarek, B., Sionkowska, A. & Osyczka, A. M. The application of chitosan/collagen/hyaluronic acid sponge cross-linked by dialdehyde starch addition as a matrix for calcium phosphate in situ precipitation. *Int. J. Biol. Macromol.* (2017) doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.09.017.
20. Jelkmann, M., Bonengel, S., Menzel, C. & Markovic, S. New perspectives of starch: Synthesis and in vitro assessment of novel thiolated mucoadhesive derivatives. *Int. J. Pharm.* (2018) doi:10.1016/j.ijpharm.2018.05.028.
21. Trisopon, K. & Kittipongpatana, O. S. Development of a Direct Compression Excipient from Epichlorohydrin-Crosslinked Carboxymethyl Rice Starch with Sodium Silicate Using a Coprocessing Technique. *Starch J.* **1800220**, 1–8 (2019).
22. Nita, L. E. *et al.* Stimuli Responsive Scaffolds Based on Carboxymethyl Starch and Poly (2-Dimethylaminoethyl Methacrylate) for Anti-Inflammatory Drug Delivery. *Macromol. Biosci. J.* **1900412**, 1–12 (2020).
23. Odeniyi, M. A., Adepoju, A. O. & Jaiyeoba, K. T. Native and Modified Digitaria exilis Starch Nanoparticles as a Carrier System for the Controlled Release of Naproxen. *Starch J.* **1900067**, 1–10 (2019).
24. Enturi, V., Chowdary, B. Y. & Chowdary, K. P. R. Enhancement of dissolution rate and formulation development of irbesartan tablets by employing starch phosphate : A new modified starch. *Asian J. Pharm.* 171–178 (2014) doi:10.4103/0973-8398.139180.
25. Chen, Q. *et al.* Recent progress in chemical modification of starch and its applications. *RSC Adv.* **5**, 67459–67474 (2015).
26. Wöhl-bruhn, S., Bertz, A., Harling, S., Menzel, H. & Bunjes, H. Hydroxyethyl starch-based polymers for the controlled release of biomacromolecules from hydrogel microspheres. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **81**, 573–581 (2012).
27. Chen, S. *et al.* Nano-micelles based on hydroxyethyl starch-curcumin conjugates for improved stability, antioxidant and anticancer activity of curcumin. *Carbohydr. Polym.* 115398 (2019) doi:10.1016/j.carbpol.2019.115398.
28. Paleos, C. M., Sideratou, Z. & Theodossiou, T. A. Carboxylated Hydroxyethyl Starch : A novel Polysaccharide for the Delivery of Doxorubicin. *Chem Biol Drug Des* 3–8 (2014) doi:10.1111/cbdd.12447.

29. Sleightholm, R., Yang, B., Yu, F., Xie, Y. & Oupicky, D. Chloroquine-Modified Hydroxyethyl Starch as a Polymeric Drug for Cancer Therapy. *Biomacromolecules* (2017) doi:10.1021/acs.biomac.7b00023.
30. Tahir, M. N., Adnan, A., Cho, E. & Jung, S. Controlled Ondansetron Release Based on Hydroxyethyl Starch Hydroxyethyl Methacrylate. *Korean Chem. Soc.* **33**, (2012).
31. Torlopov, M. A., Drozd, N. N., Tarabukin, D. V & Udoratina, E. V. Synthesis and hemocompatibility of amino (di-) butyldeoxy modified hydroxyethyl starch. *Int. J. Biol. Macromol.* (2019) doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.09.184.
32. Wöhl-bruhn, S. *et al.* Fluxgate magnetorelaxometry : A new approach to study the release properties of hydrogel cylinders and microspheres. *Int. J. Pharm.* **436**, 677–684 (2012).
33. Wu, H. *et al.* Hydroxyethyl Starch Stabilized Polydopamine Nanoparticles for Cancer. *Chem. Eng. J.* (2018) doi:10.1016/j.cej.2018.05.082.
34. Zhao, K. *et al.* Targeted hydroxyethyl starch prodrug for inhibiting the growth and metastasis of prostate cancer. *Biomaterials* **116**, 82–94 (2017).
35. Hu, H. *et al.* Redox-sensitive hydroxyethyl starch-doxorubicin conjugate for tumor targeted drug delivery targeted drug delivery. *ACS Sustain. Chem. Eng.* (2016) doi:10.1021/acsami.6b11932.
36. Hu, H. *et al.* iRGD-decorated reduction-responsive nanoclusters for targeted drug delivery Hang. *R. Soc. Chemistry* (2018) doi:10.1039/C8NR02534G.
37. Jong, K., Ju, B. & Zhang, S. Synthesis of pH-responsive N-acetyl-cysteine modified starch derivatives for oral delivery. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **5063**, 0 (2017).
38. Li, G., Cai, C., Qi, Y. & Tang, X. Hydroxyethyl starch – 10-hydroxy camptothecin conjugate : synthesis , pharmacokinetics , cytotoxicity and pharmacodynamics research. *Inf. Healthc.* **7544**, 1–8 (2014).
39. Freichels, H. *et al.* (Oligo)mannose functionalized hydroxyethyl starch nanocapsules: en route to drug delivery systems with targeting properties. *Mater. Chem. B* 4338–4348 (2013) doi:10.1039/c3tb20138d.
40. Li, G. & Zhao, L. Sorafenib-loaded hydroxyethyl starch-TG100-115 micelles for the treatment of liver cancer based on synergistic treatment. *Drug Deliv.* **26**, 756–764 (2019).
41. Luo, Q., Wang, P., Miao, Y., He, H. & Tang, X. A novel 5-fluorouracil prodrug using hydroxyethyl starch as a macromolecular carrier for sustained release. *Carbohydr. Polym.* **87**, 2642–2647 (2012).
42. Ozay, O., Ilgin, P., Ozay, H., Gungor, Z. & Yilmaz, B. The preparation of various shapes and porosities of hydroxyethyl starch / p (HEMA-co-NVP) IPN hydrogels as programmable carrier for drug delivery. *J. Macromol. Sci. Part A* **0**, 1–9 (2019).
43. Harling, S., Schwoerer, A., Scheibe, K., Daniels, R. & Menzel, H. A new hydrogel drug delivery system based on Hydroxyethylstarch derivatives. *J. Microencapsul.* **27**, 400–408 (2010).

44. Zhu, Y., Yao, X., Chen, X. & Chen, L. pH-sensitive hydroxyethyl starch – doxorubicin conjugates as antitumor prodrugs with enhanced anticancer efficacy. *J. Appl. Polym. Sci.* **42778**, 1–7 (2015).
45. Markenstein, L., Appelt-menzel, A., Metzger, M. & Wenz, G. Conjugates of methylated cyclodextrin derivatives and hydroxyethyl starch (HES): Synthesis , cytotoxicity and inclusion of anaesthetic actives. *Beilstein J. Org. chemistry* 3087–3096 (2014) doi:10.3762/bjoc.10.325.
46. Pereira, S. A. *et al.* Hydroxyethyl starch nanocapsules by multiple nanoemulsions for carrying and controlled release of lapachol. *Mater. Lett.* **274**, 1–3 (2020).
47. Li, G., Zhao, M. & Zhao, L. Well-defined hydroxyethyl starch-10-hydroxy camptothecin super macromolecule conjugate: cytotoxicity , pharmacodynamics research , tissue distribution test and intravenous injection safety assessment. *Drug Deliv.* **7544**, (2016).
48. Li, Y., Hu, H., Zhou, Q., Ao, Y. & Xiao, C. # -amylase- and redox- responsive nanoparticles for tumor targeted drug delivery. *Appl. Mater. interfac*s (2017).
49. Yu, C. *et al.* Enhancing doxorubicin delivery towards tumor by hydroxyethyl starch-g-poly lactide partner nanocarriers Enhancing Doxorubicin Delivery Towards Tumor by Hydroxyethyl Starch-g-Poly lactide Partner Nanocarriers. *ACS Sustain. Chem. Eng.* (2017) doi:10.1021/acsami.7b00048.
50. Zhou, Q. *et al.* Co-delivery nanoparticle to overcome metastasis promoted by insufficient chemotherapy. *J. Control. Release* (2018) doi:10.1016/j.jconrel.2018.02.026.
51. Narayanan, D., Nair, S. & Menon, D. A systematic evaluation of hydroxyethyl starch as a potential nanocarrier for parenteral drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* **74**, 575–584 (2015).
52. Pietrzak-nguyen, A. *et al.* Enhanced in Vivo Targeting of Murine Nonparenchymal Liver Cells with Monophosphoryl Lipid A Functionalized Microcapsules. *Biomacromolecules* (2014) doi:dx.doi.org/10.1021/bm5006728.
53. Wöhl-bruhn, S. *et al.* Comparison of in vitro and in vivo protein release from hydrogel systems. *J. Control. Release* **162**, 127–133 (2012).
54. Yang, Y., Li, J., Lu, L., Ma, Q. & Zhang, J. Preparation , characterization and systemic application of self-assembled hydroxyethyl starch nanoparticles-loaded flavonoid Morin for hyperuricemia therapy. *Int. J. Nanomedicine* 2129–2141 (2018).
55. Marquez-curtis, L. A., Mcgann, L. E. & Elliott, J. A. W. Expansion and cryopreservation of porcine and human corneal endothelial cells. *Cryobiology* (2017) doi:10.1016/j.cryobiol.2017.04.012.
56. Mo, X., Iwata, H. & Ikada, Y. Technical Note A tissue adhesives evaluated in vitro and in vivo analysis. *Wiley* 326–332 (2010) doi:10.1002/jbm.a.32788.
57. Leung, A. D., Wong, K. H. K. & Tien, J. Plasma expanders stabilize human microvessels in microfluidic scaffolds. *Sci. Biomater.* 1–8 (2012) doi:10.1002/jbm.a.34137.

58. Casas, M., Luca, O., Jiménez-castellanos, M. R. & Colombo, P. Tapioca starch graft copolymers and Dome Matrix \bar{O} modules II . Effect of modules assemblage on Riboflavin release kinetics. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **77**, 111–115 (2011).
59. Fahmy, R. H. & Badr-eldin, S. M. Novel delivery approach for ketotifen fumarate: dissofilms formulation using 3 2 experimental design: in vitro / in vivo evaluation. *Inf. Healthc.* **7450**, 1–10 (2013).
60. Pimparade, M. B. *et al.* Development and Evaluation of an Oral Fast Disintegrating Anti-allergic Film Using Hot-melt Extrusion Technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2017) doi:10.1016/j.ejpb.2017.06.004.
61. Griesser, J. *et al.* Zeta potential changing self-emulsifying drug delivery systems containing phosphorylated polysaccharides. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2017) doi:10.1016/j.ejpb.2017.06.025.
62. Nabais, T., Zaraa, S. & Leclair, G. Spray-dried high-amylose sodium carboxymethyl starch : impact of α -amylase on drug-release profile. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **9045**, (2016).
63. Omoteso, O. A., Adebisi, A. O. & Odeniyi, M. A. Impact of Thermal and Chemical Modifications on the Compression and Release Properties of Bambara Nut Starches in Directly Compressed Tablet Formulations. *Starch J.* **1700308**, 1–9 (2018).
64. Saboktakin, M. R., Akhyari, S. & Nasirov, F. A. Synthesis and characterization of modified starch/polybutadiene as novel transdermal drug delivery system. *Int. J. Biol. Macromol.* 1–5 (2014) doi:10.1016/j.ijbiomac.2014.05.062.
65. Sattari, M. *et al.* Thermoresponsive graphene oxide – starch micro / nanohydrogel composite as biocompatible drug delivery system. *Tabriz Univ. Med. Sci.* **7**, 167–175 (2017).
66. Paulos, G., Mrestani, Y., Heyroth, F., Gebre-mariam, T. & Neubert, R. H. H. Fabrication of acetylated dioscorea starch nanoparticles : Optimization of formulation and process variables. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **31**, 83–92 (2016).
67. Kumar, P., Ganure, A. L., Subudhi, B. B., Shukla, S. & Upadhyay, P. Design and comparative in-vitro and in-vivo evaluation of starch-acrylate graft copolymer based Salbutamol sulphate sustained release tablets. *Asian J. Pharm. Sci.* (2015) doi:10.1016/j.ajps.2014.12.003.
68. Heydar, S., Najafi, M., Baghaie, M. & Ashori, A. Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier : Ciprofloxacin as a model. *Int. J. Biol. Macromol.* **87**, 48–54 (2016).
69. Xiao, H. *et al.* Acetylated starch nanocrystals : Preparation and antitumor drug delivery study. *Int. J. Biol. Macromol.* **89**, 456–464 (2016).
70. Acevedo-Guevara, L., Nieto-Suaza, L., Leidy, T., Pinzon, M. I. & Villa, C. C. Development of native and modified banana starch nanoparticles as vehicles for curcumin. *Biol. macromolecules* (2018) doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.01.063.
71. Xiao, H. *et al.* Preparation and properties of hydrophobic films based on acetylated broken-rice starch nanocrystals for slow protein delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* **138**,

- 556–564 (2019).
72. Singh, A. V. & Nath, L. K. Evaluation of chemically modified hydrophobic sago starch as a carrier for controlled drug delivery. *Saudi Pharm. J.* **21**, 193–200 (2013).
 73. Singh, A. V & Nath, L. K. Evaluation of acetylated moth bean starch as a carrier for controlled drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* **50**, 362–368 (2012).
 74. Mehran, M., Masoum, S. & Memarzadeh, M. Improvement of thermal stability and antioxidant activity of anthocyanins of *Echium amoenum* petal using maltodextrin/modified starch combination as wall material. *Int. J. Biol. Macromol.* (2019) doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.01.197.
 75. Yucel, C., Quagliariello, V., Iaffaioli, R. V., Ferrari, G. & Donsì, F. Submicron complex lipid carriers for curcumin delivery to intestinal epithelial cells: effect of different emulsifiers on bioaccessibility and cell uptake. *Int. J. Pharm.* (2015) doi:10.1016/j.ijpharm.2015.08.039.
 76. Pongsamart, K., Kleinebudde, P. & Puttipipatkachorn, S. Preparation of fenofibrate dry emulsion and dry suspension using octenyl succinic anhydride starch as emulsifying agent and solid carrier. *Int. J. Pharm.* **498**, 347–354 (2016).
 77. Qi, L., Ji, G., Luo, Z., Xiao, Z. & Yang, Q. Characterization and Drug Delivery Properties of OSA Starch-Based Nanoparticles Prepared in [C 3 OHmim]Ac-in-Oil Microemulsions System. *ACS Sustain. Chem. Eng.* (2017) doi:10.1021/acssuschemeng.7b02727.
 78. Fontes, G. C., Maria, V., Calado, A. & Helena, M. Characterization of Antibiotic-Loaded Alginate-Osa Starch Microbeads Produced by Iontropic Pregelation. *Biomed Res. Int.* **2013**, (2013).
 79. Kamoun, E. A. N-Succinyl chitosan-dialdehyde starch hybrid hydrogels for biomedical applications. *J. Adv. Res.* (2015) doi:10.1016/j.jare.2015.02.002.
 80. Wen, N. *et al.* Polysaccharide-based micelle-hydrogel synergistic therapy system for diabetes and vascular diabetes complications treatment. *Mater. Sci. Eng. C* **100**, 94–103 (2019).
 81. Nada, A., Soliman, A. A. F., Aly, A. A. & Abou-okeil, A. Stimuli-Free and Biocompatible Hydrogel via Hydrazone Chemistry : Synthesis , Characterization , and Bioassessment. *Starch J.* **1800243**, 1–9 (2019).
 82. Ye, L. *et al.* Zwitterionic-Modified Starch-Based Stealth Micelles for Prolonging Circulation Time and Reducing Macrophage Response. *Am. Chem. Assoc.* (2016) doi:10.1021/acssami.5b10811.
 83. Wang, J. *et al.* Preparation and characterization of protein resistant zwitterionic starches: The effect of substitution degrees. *Starch/Staerke* **67**, 920–929 (2015).
 84. Dong, D. *et al.* Zwitterionic starch-based hydrogel for the expansion and “stemness” maintenance of brown adipose derived stem cells. *Biomaterials* **157**, 149–160 (2018).
 85. Han, F., Gao, C. & Liu, M. Fabrication and Characterization of Size-Controlled Starch-Based Nanoparticles as Hydrophobic Drug Carriers. *J. Nanosci. Nanotechnol.* (2013)

doi:10.1166/jnn.2013.7759.

86. Dong, D. *et al.* In Situ ‘clickable’ Zwitterionic Starch-Based Hydrogel for 3D Cell Encapsulation. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **8**, 4442–4455 (2016).
87. Ashraf, R., Sofi, H. S., Malik, A. & Beigh, M. A. Recent Trends in the Fabrication of Starch Nanofibers: Electrospinning and Non-electrospinning Routes and Their Applications in Biotechnology. *Springer* (2018) doi:doi.org/10.1007/s12010-018-2797-0 Recent.
88. Liu, G., Gu, Z., Hong, Y., Cheng, L. & Li, C. Electrospun starch nanofibers: Recent advances, challenges, and strategies for potential pharmaceutical applications. *J. Control. Release* (2017) doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.016.
89. Wang, X. *et al.* Crosslinking effect of dialdehyde starch (DAS) on decellularized porcine aortas for tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* **79**, 813–821 (2015).
90. Wang, J. *et al.* Autofluorescent and pH-responsive mesoporous silica for cancer-targeted and controlled drug release. *Microporous Mesoporous Mater.* **186**, 187–193 (2014).
91. Bertz, A. *et al.* Mobility of Green Fluorescent Protein in Hydrogel-Based Drug-Delivery Systems Studied by Anisotropy and Fluorescence Recovery After Photobleaching. *Macromol. Biosci. J.* 215–226 (2013) doi:10.1002/mabi.201200325.
92. Hust, M., Bunjes, H. & Menzel, H. Encapsulation of proteins in hydrogel carrier systems for controlled drug delivery: Influence of network structure and drug size on release rate. *J. Biotechnol.* (2012) doi:10.1016/j.jbiotec.2012.06.036.
93. Jong, K. & Ju, B. Thermo-responsive behavior of propynyl-containing hydroxyethyl starch. *Colloid Polym. Sci.* (2016) doi:10.1007/s00396-016-4009-1.
94. Jong, K., Ju, B., Xiu, J., Her, R. & Son, S. Temperature and pH dual responsive 2- (dimethylamino) ethanethiol modified starch derivatives via a thiol-yne reaction for drug delivery. *Colloid Polym. Sci.* (2018) doi:https://doi.org/10.1007/s00396-018-4284-0.
95. Kang, B. *et al.* Carbohydrate-Based Nanocarriers Exhibiting Specific Cell Targeting with Minimum Influence from the Protein Corona **. *Angew. Chemie* 1–6 (2015) doi:10.1002/anie.201502398.
96. Li, G. *et al.* Hydroxyethyl starch conjugates for improving the stability , pharmacokinetic behavior and antitumor activity of 10-hydroxy camptothecin. *Int. J. Pharm.* **471**, 234–244 (2014).
97. Simon, J., Chirstmann, S., Mailander, V., Wurm, F. R. & Landfester, K. Protein Corona Mediated Stealth Properties of Biocompatible Carbohydrate-based Nanocarriers. *Isr. J. Chem.* 1–11 (2018) doi:10.1002/ijch.201800166.
98. Wöhl-bruhn, S., Bertz, A., Kuntsche, J., Menzel, H. & Bunjes, H. Variations in polyethylene glycol brands and their influence on the preparation process of hydrogel microspheres. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 12–15 (2013) doi:10.1016/j.ejpb.2013.02.018.
99. Huang, B. *et al.* Amphoteric natural starch-coated polymer nanoparticles with excellent protein corona-free and targeting properties. *Nanoscale* **12**, 5834–5847 (2020).

ANEXO A: TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Tabla 1. Tabla de resumen de resultados de liberación controlada de fármacos.

Referencia	Fármaco	Estructura	Modificación	Grado de sustitución/modificación	Co-material	Tipo de almidón	Carga de fármaco	Eficiencia de encapsulación (%)	Liberación de fármaco	Ensayo biológico	
										<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Han, F. et al 2013 ⁸⁵	Ibuprofeno (AINE)	Nanopartículas	Acetilado	1.82, 2.64 y 2.85	-	Maíz (<i>Zea mays</i>)	30 mg IBU/ 60 mg	44.9-71.1	Sostenida	-	-
Paulos, G. et al 2016 ⁶⁶	-	Nanopartículas	Acetilado	0.84, 1.62 y 2.69	-	Ñame (<i>Dioscorea esculenta</i>)	-	-	-	-	-
Kumar, P. et al 2015 ⁶⁷	Sulfato de salbutamol (O)	Tabletas	Acetilado	-	Poli metacrilato de metilo (PMMA)	Maíz	10 mg /200 mg	-	Sostenida	Ensayos con sulfato de salbutamol	Conejo albino macho

Heydar, S. et al 2016 ⁶⁸	Ciprofloxacina (AB)	Nanopartículas	Acetilado	0.3, 2.00 y 2.66	-	Maíz	100 mg/30 mg	20.5-89.1	Sostenida y controlada	Ensayos de liberación	-
Xiao, H. et al 2016 ⁶⁹	Clorhidrato de doxorubicina (DOX) (AC)	Nanocristales	Acetilado	0.04, 0.08 y 0.12	-	Arroz (<i>Oryza sativa</i>)	3.12% - 6.07 % p/p	46.8-91.91	Sostenida y lenta	Biocompatibilidad, actividad antitumoral y citotoxicidad (Células HeLa):	-
Singh, A. et al 2013 ⁷²	Lamivudina (RV)	Tabletas	Acetilado	2.43	Polivinilpirrolidina K-30 (PVP K-30)	Sagú (<i>Cycas revoluta</i>)	406 mg/400 mg	-	Controlada y Sostenida	Dilución y liberación	Farmacocinética y estabilidad en conejos

Singh, A. et al 2012 ⁷³	Lamivudina (RV)	Tabletas	Acetilado	2.35	PVP K-30	Frejol (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	99.98 - 103 % p/p	-	Controlada y Sostenida	Dilución y liberación	Farmacocinética y estabilidad en conejos
Acevedo-Guevara, L. et al 2018 ⁷⁰	Curcumina (PN)	Nanopartículas	Acetilado	0.33	-	Banana (<i>Musa × paradisiaca</i>)	3.205 mg/mg	90.63	Controlada	Liberación gastrointestinal	-
Xiao, H. et al 2019 ⁷¹	Albúmina de suero bovino (PT)	Películas	Acetilado	0.98, 1.86 y 2.72	-	Arroz	8.6% p/p	-	Lenta	Biocompatibilidad, actividad antitumoral y citotoxicidad (Células HeLa)	-
Wen, N. et al 2019 ⁸⁰	Insulina (I)	Hidrogel	Dialdehído	0.6	Quitosano	-	12.7% p/p	32.3%	Sostenida	Ensayos de liberación	-

Wang, J. et al 2014 ⁹⁰	Ácido Fólico (VIT)	Nanopartículas	Dialdehído	-	Quitosano	Papa (<i>Solanum tuberosum</i>)	0.1- 20 ug/mL	52	-	Liberación, citotoxicidad y biocompatibilidad (HeLa)	-
Nada, A. et al 2019 ⁸¹	Diclofenaco sódico (AINE)	Hidrogel	Dialdehído	39.9%, 34.6% y 22.6%	-	-	50mg/10 mL	90	Rápida	Ensayos de liberación	-
Sionkowska, A. et al 2018 ¹⁷	Partículas magnéticas (O)	Andamios porosos	Dialdehído	-	Colágeno/Quitosano/AH	Papa	20 y 30 % p/p	-	-	-	-
Sattari, M. et al 2017 ⁶⁵	-	Hidrogel	Hidroxi metilo	-	Oxido de grafeno	Maíz	-	-	-	Citotoxicidad y biocompatibilidad en células A549	-

Casas, M. et al 2011 ⁵⁸	Riboflavina (VIT)	Andamios porosos	Hidroxi propilo	-	Metacrilato (MA) /Hidroxietilmetacrilato (HEMA)	Yuca (<i>Manihot esculenta</i>)	5 mg/100 mg	80-100	Sostenida	-	-
Fahmy, R. et al 2013 ⁵⁹	Fumarato de ketotifeno (KF) (AE)	Películas	Hidroxi propilo	-	Maltodextrina (MDX)	Guisante (<i>Pisum sativum</i>)	90-110% p/p	38.8-64.43	Rápida	Liberación y difusión de fármacos	Palabilidad en mucosa bucal humana
Griesse r, J. et al 2017 ⁶¹	Fosfatasa alcalina intestinal (IAP) (HT)	Membranas	Hidroxi propilo	-	Glicerol	Maíz	204 µmol / g	-	-	Difusión de fármaco	-
Bertz, A. et al 2013 ⁹¹	Proteína (PT)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4	-	Maíz	10-30 %pt	-	Lenta	-	-
Chen, S. et al 2019 ²⁷	Curcumina (PN)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	-	-	-	4.58-100 ug/mL	-	Lenta, acelerada con acidez del medio	Citotoxicidad, captación de radicales y captación celular (cervicales caniónicas humanas)	-

Freiche lis, H. et al 2013 ³⁹	Lectina (PT)	Nanocáps ulas	Hidroxi etilo	0.40	-	Maíz	-	-	-	Funcionali dad con células dendríticas	-
Goszcz ynski, M. et al 2014 ¹⁸	Metotrexa to (AC)	Membrana s	Hidroxi etilo	0.40	-	Maíz	40-80 umol kg-1	-	Sosteni da y control ada	Característ icas biológicas	Estudio subcutáneo del efecto antitumoral en ratones NOD/SCID
Harling , S. et al 2010 ⁴³	Lisozima (PT)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.40	Polietilenglic ol metacrilato (P(EG)MA)	Maíz	19.8 y 22.3 mg/mL	-	Sosteni da y constan te	Ensayos de liberación de fármacos con lisozima	-
Hu, H. et al 2016 ³⁵	Doxorrubi cina (DOX) (AC)	Nanopartí culas	Hidroxi etilo	0.50	Glutation GSH	-	6.2-6.7% p/p	-	Estable extracel ular rápida intracel ular	. Actividad antitumora l (células hipotónicas murinas H22)	Farmacocinét ico en ratas macho SD y ratones BALB

Hu, H. et al 2018 ³⁶	Doxorrubina (DOX) (AC)	Nanocápsulas	Hidroxi etilo	0.40	Glutation GSH	-	14-15.1% p/p	76.8-84	-	Estudio antitumoral (células humanas de hipotónicas HepG-2)	-
Hust, M. et al 2012 ⁹²	FITC-Dextrano (DX)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.40	Polietilenglicol metacrilato (P(EG)MA)	Maíz	10, 20 y 30 pt%	77.0 y 96.7	Depende del tamaño de los poros rápida y la sustancia encapsulada	Ensayos de liberación de fármacos	-
Jong, K. et al 2016 ⁹³	Doxorrubina (DOX) (AC)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.47-2.04	Propinilglicidil éter (PGE)	-	1 mg/50mg	21.36-56.33	Depende de la temperatura	Ensayos de liberación de fármacos	-
Jong, K. et al 2018 ⁹⁴	Doxorrubina (DOX) (AC)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.47-1.28	PGE	-	Hasta 33 pt%	Hasta 96%	-	Ensayos de liberación	-

										de fármacos	
Jong, K. et al 2017 ³⁷	Doxorrubina (DOX) (AC)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.47-2.04	PGE	-	22-41% p/p	30-69	Depend e del PH y la temperatura más bajo más lento	Ensayos de liberación de fármacos	-
Kang, B. et al 2015 ⁹⁵	Corona Proteína (PT)	Nanocápsulas	Hidroxi etilo	-	Poli (etilenglicol) (PEG)	-	-	-	Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	-
Li, G. et al 2014 ³⁸	10-hidroxy campotecina(10-HCPT) (AC)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.4	-	-	0.75 -1.5 mg/kg	-	Sostenida	Citotoxicidad (células de cáncer de hígado humanas Hep-3B)	Biocompatibilidad: ratas Wistar. Estudio antitumoral y fármaco cinético en ratones

Li, G. et al 2014 ⁹⁶	10-hidroxy campotecina (10-HCPT) (AC)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.4 y 0.5	-	-	0.5 y 1.0 mg/kg	-	Sostenida	Citotoxicidad (células de cáncer de hígado humanas Hep-3B)	Biocompatibilidad: ratas Wistar. Estudio antitumoral y farmacocinético en ratones
Li, G. et al 2019 ⁴⁰	Sorafenib y TG100-115 (AC)	Micelas	Hidroxi etilo	0.4	PEG	-	20 y 30 mg/kg	-	Sostenida	Citotoxicidad (células de cáncer de hígado humanas Hep-3B)	Biocompatibilidad: ratas Wistar. Estudio antitumoral y farmacocinético en ratones

Li, G. et al 2016 ⁴⁷	10- hidroxy campoteci na (10- HCPT) (AC)	Micropartí culas	Hidroxi etilo	0.4	-	-	0.75 y 1.5 kg/mg	-	Sosteni da	Citotoxicid ad (células H22)	Biocompatibi lidad, antitumoral y fármaco cinético: KunMing ratones. Seguridad intravenosa y pruebas anafiláticas: Conejillos de indias
Li, Y. et al 2017 ⁴⁸	Paclitaxel (PTX) (AC)	Nanopartí culas	Hidroxi etilo	0.4	-	-	5.0 - 17.5%	-	Sosteni da	Citotoxicid ad (Células murinas de cáncer seno 4T1)	Estudio toxicológico ratas hembra y Biocompatibi lidad ratones hembra BALB

Luo, Q. et al 2012 ⁴¹	5- fluorourac ilo (5-FU) (AC)	Nanopartí culas	Hidroxi etilo	0.4	-	-	12 y 24 mg/kg	-	Sosteni da	Estudios de enzimas en plasma de hígado de ratas	Ratas SD
Naraya nan, D. et al 2015 ⁵¹	Ibuprofen o (AINE)	Nanopartí culas	Hidroxi etilo	0.38–0.45	Trisodium trimetafosfato (STMP)	-	2.5 mg/kg	75.41 - 77.38	-	Ensayos de liberación de fármacos	Ratas SD
Ozay, O. et al 2020 ⁴²	Diclofena co de sodio (NaDc) y trimetopri ma (TMP) (AINE)	Hidrogel	Hidroxi etilo	1	Hidroxietilme tacrilato (HEMA) y N- vinyle-2- pirrolidona (NVP)	-	3.48 mg TMP/g gel y 3.1 mg NaDc/g gel.	-	-	Ensayos de liberación de fármacos	-
Paleos, C. et al 2014 ²⁸	Doxorrubi cina (DOX) (AC)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4- 0.44	-	Papa	0.176 g/g	-	Sosteni da	Viabilidad celular (células de cáncer de próstata DU145)	-

Pereira, S. et al 2020 ⁴⁶	Lapachol (PN)	Nanocápsulas	Hidroxi etilo	-	Polirricinoleato de poliglicerol (PGPR)	-	10 mg/g	73.47-79	Controlada	Ensayos de liberación de fármacos	-
Pietrzka-nguyen, A. et al 2014 ⁵²	Monofosforil lípido A (MPLA) (PN)	Microcápsulas	Hidroxi etilo	-	-	Maíz	-	-	-	Citotoxicidad (Células murinas anti-CD205, anti-CD40)	C57BL/6J ratones
Simon, J. et al 2018 ⁹⁷	Corona Proteína (PT)	Nanocápsulas	Hidroxi etilo	0.5	-	Maíz	-	-	-	Citotoxicidad (Células murinas RAW264.7)	-
Sleight holm, R. et al 2017 ²⁹	Hidroxicloroquina (HT)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.5	-	Papa	2.4-31.2% p/p	-	Sostenida	Citotoxicidad (Células de cáncer pancreáticas)	-
Tahir, N. et al 2012 ³⁰	Ondansetrón (O)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4	HEMA	Maíz	2.261, 2.151, 2.102 y 2.005 mg/g	-	Controlada y Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	-

Torlopov, M. et al 2019 ³¹	-	Biopolímero	Hidroxi etilo	0.5	N-butilo amina (BA) y di butilo amina (DBA).	Papa	-	-	Controlada y Sostenida	Hemo compatibilidad	-
Wohl, B. et al 2012 ³²	FITC Dextrano (DX) y FITC-Lisozima	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4	HEMA/ (P(EG)MA)	-	100 ug FITC-dextrano/l isoizima	-	Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	-
Wohl, B. et al 2012 ⁵³	FITC Dextrano (DX)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4	MA/ P(EG)MA	-	1.1 g ~0.75 mg FITC-IgG/g	94-96	Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	Liberación en animales con ratones macho BALB/c
Wohl, B. et al 2012 ²⁶	FITC Dextrano (DX)	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4	MA/ P(EG)MA	Maíz	0.45, 1.45, 4.5 y 14.5 mg/g FD70	50-99	Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	-
Wohl, B. et al 2013 ⁹⁸	-	Hidrogel	Hidroxi etilo	0.4	HEMA/ P (EG)MA	Maíz	-	70-80	Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	-

Wu, H. et al 2018 ³³	Doxorrubicina (DOX) (AC)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.5	Poli dopamina PDA	-	<i>In vitro:</i> 0.4 mg/mL de DOX <i>In vivo:</i> 4 mg DOX/kg 10mg DOX/kg	-	Sostenida	Citotoxicidad (HepG-2 y 4T1)	Antitumoral, inmunostereológica, biodistribución, bioquímica sanguínea en ratones macho BALB/C, 21-24 g
Yang, Y. et al 2018 ⁵⁴	Flavonoid e Morin (PN)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.4	-	-	2 mg/kg	16.5	Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	Farmacocinética ratas macho Wistar
Yu, C. et al 2017 ⁴⁹	Doxorrubicina (DOX) (AC)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.5	PLA	-	400 mg/kg	-	Sostenida	Citotoxicidad (Células H22 y NT3)	Antitumoral: ratones macho BALB/c y Farmacocinética: ratas SD

Zhao, K. et al 2017 ³⁴	Doxorrubicina (DOX) y Hormona liberadora de hormona luteinizante LHRH (AC)	Micelas	Hidroxi etilo	0.4	Poli (etilenglicol) digilicidil éter (PEGDE)	-	<i>In vitro</i> : 4.92 pt% 6.03 pt% <i>In vivo</i> : 8.0 mg/kg	79.7-81.5	Sostenida	Liberación de fármacos y estudios celulares	Estudio antitumoral y distribución: ratones macho C57BL/6 y Farmacocinética: ratas SD
Zhou, Q. et al 2018 ⁵⁰	Doxorrubicina (DOX) y LY2157299 (LY) (AC)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.82	PLA	-	DOX: 4 mg/kg -5 mg/kg y LY: 24 mg/kg	-	Sostenida	Efecto antitumoral en 4T1	Efecto antitumoral en pez cebra
Zhu, Y. et al 2015 ⁴⁴	Doxorrubicina (DOX) (AC)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.4	-	Maíz	9, 19, 26% p/p	-	Sostenida	Estudio intracelular de liberación, citotoxicidad y viabilidad celular en HepG2	-

Markenstein, L. et al 2014 ⁴⁵	Fármacos hidrófobos (O)	Nanopartículas	Hidroxi etilo	0.4	Heptakis-2,6-di-O-methyl derivativa (DIMEB)	Maíz	-	-	-	Citotoxicidad	-
Ye, L. et al 2016 ⁸²	Doxorrubicina (DOX) (AC)	Micelas	Zwitteriónico	0.17 a 1.91	-	Arroz	<i>In vitro</i> : 0.31–15 µg/mL <i>In vivo</i> : 2.5 mg/kg	-	Prolongada y Sostenida	Citotoxicidad (RAW 264.7 y HepG2)	Estudios farmacocinéticos en ratas macho SD.
Enturi, V. et al 2014 ²⁴	Irbesartan (IRB) (O)	Tabletas	Fosfatado	-	-	Papa	50 mg/230mg	81.77-88.28	Rápida	Ensayos de liberación de fármacos	Ratas
Jelkman, M. et al 2018 ²⁰	-	Mucoadhesivos	Dialdehído	0.35, 0.93, 1.16 y 1.47	-	Papa	-	-	-	Citotoxicidad (células de cáncer de colon humano Caco-2) y adhesión en mucosa porcina	-

Mehran, M. et al 2019 ⁷⁴	Antocianinas del extracto de borraja iraní (PN)	Microcápsulas	Acetilado	-	Maltodextrina (MDX)	Maíz	1.45 -1.65 mg/g,	93.1 y 97.4.	Sostenida	Liberación en medio estomacal simulado	-
Odeniyi, M. et al 2019 ²³	Naproxen (AINE)	Nanocristales	Carboximetilo	0.37	-	Acha (<i>Digitalis exilis</i>)	5.1%-6.3% p/p	76.1-94.1	Constante y Sostenida	Ensayos de liberación de fármacos	-
Omoteso, O. et al 2018 ⁶³	Ibuprofeno (AINE)	Tabletas	Carboximetilo	-	-	Bambara (<i>Vigna subterranea (L.) Verdc</i>)	0 mg/400 mg a 360mg/mg 0-90% p/p	-	Sostenida	Pruebas de disolución	-
Pimparade, M. et al 2017 ⁶⁰	Maleato de clorfenamina (ODF) (AE)	Películas	Hidroxi propilo	-	OPS	Guisante (Pisum sativum)	0.5 y 1 mg/ml	95	Rápida	Disolución de películas	Ratas macho SD. Sujetos humanos de entre 18-42 años
Saboktakin, M. et al 2014 ⁶⁴	Fármacos con clonidina (O)	Películas	Carboximetilo	0.49	Polibutadieno	Maíz	4.6%, 9.8% y 16.8% p/p	57.12-92.18	-	Ensayos de liberación	-

Trisopon, K. et al 2019 ²¹	Paracetamol (AINE)	Tabletas	Carboximetilo	0.26, 0.28 y 0.30	Silicato de sodio	Arroz	-	>80	Rápida	Dilución de tabletas	-
Nabais, T. et al 2016 ⁶²	Paracetamol (AINE) y Tramadol SR	Tabletas	Carboximetilo	0.045	-	Maíz	240mg/600mg y 200mg/800mg	25-90	Sostenida	Liberación de fármaco y disolución de tabletas	-
Nita, L. et al 2020 ²²	Ibuprofeno (AINE)	Andamios porosos	Carboximetilo	0.6	Poli (metacrilato de 2 dimetilaminoetil) (PDMAEMA)	Maíz	12mg/g o 95.09%-97.91% p/p	40.7 - 60.4	Rápida	IBU liberación de fármaco	-
Yucel, C. et al 2015 ⁷⁵	Curcumina (PN)	Microcápsulas	Acetilado	-	Mono oleína	Maíz	1 mg/g	80	Rápida y Sostenida estabilizada	Biocompatibilidad y bio accesibilidad, citotoxicidad HT29	-
Qi, L. et al 2017 ⁷⁷	Indometacina (AINE)	Nanopartículas	OSA	0.018	Epicloridrina	Maíz	2.6 mg/g	48.76	Sostenida		
Pongsmart,	Fenofibrato (O)	Emulsión/ Tabletadas	OSA	-	-	Maíz	2.6% p/p - 20% p/p	-	-	-	-

K. et al 2015 ⁷⁶											
Wang, J. et al 2015 ⁸³	Proteína (PT) HRP-IgG, lisozima, y pepsina	Hidrogel	Zwitteriónico	0.38	PEGDE	Papa	-	-	-	Biocompatibilidad	-
Fontes, G. et al 2013 ⁷⁸	Penicilina (AB)	Microperlas	OSA	-	Alginato	Papa	10% p/v	-	Rápida y luego Sostenida gradualmente	Ensayos de Liberación	-
Dong, D. et al 2016 ⁸⁶	Proteína (PT) Y células A549	Hidrogel	Zwitteriónico	0.2, 0.3 y 0.4	PEG	Papa	10.0, 5.0, 2.5 y 1.0 %, p/ v	-	-	Citotoxicidad, (Células A549)	-
Dong, D. et al 2018 ⁸⁴	Proteína (PT) y células BADSC	Hidrogel	Zwitteriónico	0.3 y 0.47	PEG	Papa	10% p/v	-	-	Biocompatible (Células madre adiposas (BADSC))	Ratas (SD)

Chang, R. et al 2020 ³	-	Nanopartículas	Zwitteriónico	0.18-0.44	-	Maíz	-	-	E.E: 84.9-85.9%	-	-
Huang, B. et al 2020 ⁹⁹	Corona Proteína (PT)	Nanopartículas	Zwitteriónico	0.015	-	Yuca	30% p/p	-	-	Citotoxicidad	-
Wang, J. et al 2015 ⁸³	Proteína (PT) y células MCF-7	Hidrogel	Zwitteriónico	0.03 a 0.46	PEGDE	Papa	-	-	-	Citotoxicidad (CF-7)	-
Kamoun, E 2016 ⁷⁹	Curcumina/Tejido bucal	Hidrogel	Dialdehído	-	Quitosano	-	-	-	-	Citotoxicidad (fibroblastos gingivales humanos)	-

* Nota: (AB): Antibiótico, (AC): Anticancerígeno, (AE): Antihistamínico, (AINE): Antiinflamatorio no esteroídico, (DEX) FITC Dextrano, (HT): Medicamento para la hipertensión (I): Insulina, (O): Otros, (PN): Producto natural, (PT): Proteína, (RV): Retroviral y (VIT): Vitamina.

ANEXO B: TABLA DE RESUMEN DE RESULTADOS INGENIERÍA DE TEJIDOS

Tabla 2. Tabla de resumen ingeniería de tejidos.

Referencia	Tejido	Estructura	Modificación	Grado de sustitución/modificación	Co-material	Tipo de almidón	Ensayo biológico	
							<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Kaczmarek, B et al 2017 ⁵	Huesos	Andamio poroso	Dialdehído	-	Quitosano/Colágeno/Ácido Hialurónico	Papa	Biocompatibilidad y citotoxicidad con SaOS-2	-
Gostynska, N et al ⁴	Huesos	Andamio poroso	Dialdehído	-	Quitosano	Papa	Biocompatibilidad y citotoxicidad con SaOS-2	-
Kaczmarek, B et al 2018 ¹⁹	Huesos	Andamio poroso	Dialdehído	67%	Quitosano/Colágeno/Ácido Hialurónico	Papa	Biocompatibilidad y citotoxicidad con SaOS-2	-
Wang, X et al 2015 ⁸³	Aortas porcinas	N/A	Dialdehído	82.60 %	N/A	N/A	Biocompatibilidad y citotoxicidad con aortas porcinas	-
Silvia, Itziar et al 2013 ⁸	Piel	Andamio poroso	Hidroxipropil	<7%	Poli (etilenoxido) (PEO)	N/A	Fibroblastos de piel adulta humana Biocompatible	-

Leung, A et al 2012 ⁵⁷	Varios	Andamio poroso	Hidroxiétilo	-	Colágeno	N/A	Células endoteliales derivadas de micro vasos sanguíneos (BEC) de dermis humana Biocompatible	-
Márquez-Curtis, L et al 2017 ⁵⁵	Cornea	Nanopartículas	Hidroxiétilo	-	N/A	N/A	Biocompatibilidad en células endoteliales corneales de cerdo y humanas	-
Mo, X et al 2010 ⁵⁶	Piel	Gel	Hidroxiétilo	-	Quitosano, quitina, dextrano	N/A	Piel porcina/ hígado de rata Citotóxico	Piel de rata (SD femenina de 11 semanas) Citotóxico
Caraballo, D et al 2013 ¹³	Piel	Hidrogel	Metilado	<25%	Quitosano	Yuca	Fibroblastos de piel humana Biocompatible	-