



Aplicaciones de mezclas de biopolímeros y polímeros sintéticos: revisión bibliográfica

Applications of biopolymers and synthetic polymers blends: literature review

Aplicações de misturas de biopolímeros e polímeros sintéticos: revisão da literatura

Lady Joana Rodríguez Sepúlveda¹

Carlos Eduardo Orrego Alzate²

Fecha de recepción: mayo 2016

Fecha de aceptación: junio 2016

Para citar este artículo: Rodríguez S., L.J. y Orrego A., C.E. (2016). Aplicaciones de mezclas de biopolímeros y polímeros sintéticos: revisión bibliográfica. *Revista Científica*, 25, 252-264. Doi: [10.14483/udistrital.jour.RC.2016.25.a9](https://doi.org/10.14483/udistrital.jour.RC.2016.25.a9)

Resumen

Por lo general, los biopolímeros son biodegradables, frágiles, hidrofílicos y tienen baja resistencia térmica, lo que ha limitado su aplicación comercial. En contraste, los polímeros sintéticos o derivados de recursos no renovables, usualmente de menor costo y de limitada o mínima biodegradabilidad, tienen buenas características mecánicas y térmicas. La mezcla de biopolímeros y polímeros sintéticos proporciona materiales con propiedades intermedias y costos razonables para ciertos usos. Este artículo es una revisión bibliográfica sobre las principales aplicaciones reportadas recientemente para las más importantes mezclas de biopolímeros y polímeros sintéticos biodegradables. La búsqueda de literatura se realizó con la herramienta "Tree of Science" y de manera narrativa. Los resultados mostraron que las mezclas de polímeros alifáticos y polisacáridos son las más usadas en aplicaciones de ingeniería de tejidos biológicos, liberación controlada de medicamentos y en la industria de empaques.

Keywords: aplicaciones, biopolímero, biodegradable, mezcla, polímero sintético.

Abstract

Biopolymers are biodegradable commonly, fragile, hydrophilic and have low thermal resistance, which has limited its commercial application. In contrast, synthetic polymers or derived from non-renewable resources generally lower cost and limited or minimal biodegradability, have good mechanical and thermal characteristics. The blend of biopolymers and synthetic polymers provides materials with properties and reasonable costs for certain applications. This article is a literature review on the main applications recently reported for the most important blends of biopolymers and biodegradable synthetic polymers. The literature search was performed with the "Tree of Science" tool and narratively. The results showed that mixtures of aliphatic and polysaccharide polymers are the most used in engineering applications biological tissues, control drug delivery and packaging industry.

Palabras Clave: Applications, Polymer, Biodegradable, Blend, Synthetic polymer.

¹. Universidad Nacional de Colombia, sede Manizales. Manizales, Caldas (Colombia). Contacto: lrodriguez@unal.edu.co

². Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales. Manizales, Caldas (Colombia). Contacto: ceorrego@unal.edu.co

Resumo

Biopolímeros são biodegradáveis comumente, frágil, hidrófilo e tem baixa resistência térmica, o que limitou a sua aplicação comercial. Em contraste, polímeros sintéticos ou derivados de recursos não renováveis em geral, menor custo e biodegradabilidade limitada ou mínima, tem boas características mecânicas e térmicas. A mistura de biopolímeros e polímeros sintéticos fornece materiais com propriedades e custos razoáveis para certas aplicações. Este artigo é uma revisão da literatura sobre as principais aplicações recentemente relatados para as misturas mais importantes de biopolímeros e polímeros sintéticos biodegradáveis. A pesquisa bibliográfica foi realizada com a "Tree of Science" da ferramenta e narrativamente. Os resultados mostraram que as misturas de polímeros alifáticos e polissacarídeos são os mais utilizados em aplicações de engenharia de tecidos biológicos, de fármaco de libertação controlada e na indústria de embalagens.

Palavras chave: Applications, Polímero, Biodegradável, Misture, Polímero sintético.

Introducción

Los polímeros sintéticos de mayor importancia son el polipropileno (PP), polietileno (PE), polietileno-tereftalato (PET) y policloruro de vinilo (PVC). En conjunto, sumaron el 53,7 % del total de plásticos sintéticos comercializados en Europa en 2014 (Plastics Europe, 2014/2015). Gran parte del interés reciente en los biopolímeros se debe a la necesidad de disminuir el impacto ambiental de los polímeros sintéticos, pero su producción y consumo continúan siendo bajos. El almidón y el ácido poliláctico (PLA) completaron el 88 % del total de bioplásticos producidos en 2014 (Yu, Dean, & Li, 2006). Se estima que para el año 2020 el consumo de biopolímeros alcance el 12,6 % frente al 0,21 % en el año 2015 (European Bioplastics, 2015).

Los beneficios ambientales y sociales del uso de los plásticos deben sopesarse frente a los problemas de durabilidad. La diferencia en el grado

de biodegradabilidad entre los polímeros de origen petroquímico y los biopolímeros es representativa. Por ejemplo, después de su uso, el PET tiene una vida útil de 125 años, y el PLA de 2 (Torres-Huerta, Palma-Ramírez, Domínguez-Crespo, Del Angel-López, & de la Fuente, 2014). El aumento de los residuos plásticos es un grave y creciente problema ambiental, pues recientemente presentan tasas de crecimiento insostenibles: para rellenos sanitarios (22-43 %) y en los océanos (6-7 %) (Gourmelon, 2015; Katarzyna Leja* & Lewandowicz, 2010; Vroman & Tighzert, 2009).

El precio del petróleo ha caído en los últimos años, afectando directamente el costo de las materias primas para la elaboración de plásticos (Preciopetroleo.net, 2016). En 2015 el precio medio de PE, PP, PS, PVC y PET estuvo en 1,38 USD/kg, mientras que biopolímeros como el PLA y el almidón termoplástico estuvieron entre 2,18 y 4,90 USD/kg (Bioplastics.org, 2015). En Colombia los precios de polímeros sintéticos como el PP, HDPE y LDPE son en promedio 1,67 USD/kg, mientras que el almidón termoplástico y PLA oscilan entre 1,8 y 2,9 USD/kg, respectivamente (2016)³. Como se observa, aunque los biopolímeros son más costosos, son abundantes y de fuentes renovables.

Los polímeros sintéticos se han caracterizado por su versatilidad, maleabilidad, facilidad de procesamiento, baja densidad; tienen además buenas propiedades mecánicas, estabilidad térmica, resistencias química y a la humedad (Kahar, Ismail, & Abdul Hamid, 2015). En contraste, los biopolímeros son frágiles, y de bajas resistencias térmica y a la humedad (Gupta, 2014; Yu et al., 2006). La mezcla de biopolímeros y polímeros sintéticos proporciona materiales con mejores propiedades pues se puede aumentar la biocompatibilidad y la biodegradabilidad, mientras se mantienen las propiedades térmicas y mecánicas con importantes reducciones de costos (Katarzyna Leja* & Lewandowicz, 2010; Sionkowska, 2011). Tales mezclas pueden ser utilizadas en industrias como

³ Tasa representativa del mercado (TRM): \$3.000, abril de 2016. Datos de empresas colombianas.

la automotriz, construcción, eléctrica/electrónica, biomédica, empaques, entre otras (Alcântara, Darder, Aranda, Ayrál, & Ruiz-Hitzky, 2016; Brinson & Brinson, 2015; Lambert, 2015)

Cuando el principal objetivo es la biodegradabilidad, las mezclas están basadas en biopolímeros como el colágeno, la gelatina, el quitosano, el almidón y polímeros sintéticos, como ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA) y la policaprolactona (PCL) (Nair & Laurencin, 2007). La industria biomédica es la principal demandante de estos materiales llamados también bioartificiales/biosintéticos o plásticos híbridos (Giusti, Lazzeri, Cascone, Barbani, & Cristallini, 1995; Lutolf & Hubbell, 2005; Soroudi & Jakubowicz, 2013). Las principales combinaciones estudiadas han sido entre los polímeros polisacáridos y alifáticos, ambos biodegradables, y son aplicadas en la ingeniería de tejidos biológicos, la liberación controlada de medicamentos y células, y la inmovilización de enzimas (Brahatheswaran Dhandayuthapani, Toru Maekawa, & Kumar, 2011; Liang, Li, & Yang, 2000; Mano et al., 2007; Zeeshan Sheikh et al., 2015). Otras áreas de demanda son las industrias de empaques, la de purificación de aguas residuales, la electrónica y la agricultura (Kasirajan & Ngouajio, 2012; P.C. Lee, L.L.H. Huang, L.W. Chen, K.H. Hsieh, & Tsai, 1996; Thanpitcha, Sirivat, Jamieson, & Rujiravanit, 2006)

Algunas mezclas específicas sobresalen en importancia. El poli(metacrilato de metilo) (PMMA) se ha combinado con varios polímeros sintéticos y naturales tales como poli(acrilato de butilo), poli(acrilato de metilo), ácido acrílico, poli(fluoruro de vinilideno), glicopolímeros diacetato de celulosa, entre otros, con el propósito de aumentar la hidrofobicidad, resistencia química y física del nuevo material (Elizalde-Peña et al., 2007).

Otros focos de interés han sido la biodegradabilidad y la reducción de costos. Torres-Huerta et al. (2014) realizaron un estudio de degradabilidad de PET/PLA, PET/quitosano mostrando que un mayor porcentaje del contenido de PLA y

quitosano aumenta la biodegradabilidad del PET (Torres-Huerta et al., 2014). Hesselbach y Herrmann (2011) estudiaron un procedimiento para la evaluación de costos de acuerdo con el ciclo de vida de los materiales. El aumento de PLA en una combinación con almidón permitió reducción de los costos (Hesselbach & Herrmann, 2011).

Se han publicado revisiones sobre mezclas de polímeros con diferentes enfoques. Yu, Dean y Li (2006) realizaron una revisión bibliográfica de la mezcla de polímeros, la cual fue focalizada a los biopolímeros biodegradables (Yu et al., 2006). Hamad, Kaseem, Ko y Deri (2014) realizaron una revisión de las mezclas de biopolímeros y polímeros convencionales (Hamad, Kaseem, Ko, & Deri, 2014). El interés de esta revisión bibliográfica es identificar las principales aplicaciones que han resultado de las mezclas de biopolímeros y polímeros sintéticos biodegradables. Para identificar los polímeros se propone inicialmente una clasificación según su origen, biodegradabilidad y tipo de mezcla. Después se muestran las aplicaciones más relevantes y se describen sus respectivas mezclas para, finalmente, seleccionar algunas de las más importantes de acuerdo con las aplicaciones.

Metodología

La búsqueda sistemática se realizó con la herramienta "Tree of science" (ToS) y la base de datos Web of Science (WoS). El ToS funciona a través del análisis de redes citacionales, identifica y clasifica los artículos más relevantes en el tema, tal como se muestra en Robledo, Osorio y López (2014). Las ecuaciones de búsqueda fueron: (blends of natural and synthetic polymers), 252 artículos (24/02/16) y (polymer and biopolymer blends) OR Tema: (plastic and bioplastic blends), 345 artículos (28/02/16). Los artículos fueron seleccionados según su relación y relevancia con el propósito de este artículo. Para complementar la búsqueda en algunos temas más específicos se realizó una búsqueda narrativa.

Clasificación De Los Biopolímeros

Los polímeros se clasifican según su origen en petroquímicos (sintéticos) y de recursos renovables (biopolímeros). Es importante aclarar que algunos polímeros sintéticos que son biodegradables también son denominados biopolímeros (Isabelle Vroman & Tighzert, 2009), y no todos los biopolímeros a partir de recursos renovables son biodegradables. Es esta revisión se llamarán a los biopolímeros a base de petróleo como polímeros sintéticos.

Los biopolímeros han sido clasificados de acuerdo con su método de producción en (Herdman, 1993; Reddy, Vivekanandhan, Misra, Bhatia, & Mohanty, 2013):

- Biopolímeros a partir de recursos renovables: los que son sintetizados naturalmente de

plantas y animales, o totalmente sintetizados a partir de recursos renovables.

- Biopolímeros a base de petróleo: estos polímeros se sintetizan a partir de recursos del petróleo, pero son biodegradables al final de su funcionalidad.
- Biopolímeros a partir de fuentes mixtas: fabricados de combinaciones de materiales de base biológica y monómeros derivados del petróleo.

En el presente artículo se clasificarán los polímeros según su método de producción, biodegradabilidad y las mezclas de ambos (figura 1). Las mezclas más comunes son entre polímeros biodegradables, por tal motivo las más aplicadas (Isabelle Vroman & Tighzert, 2009; Yu et al., 2006). La revisión bibliográfica se focalizará en estas mezclas.

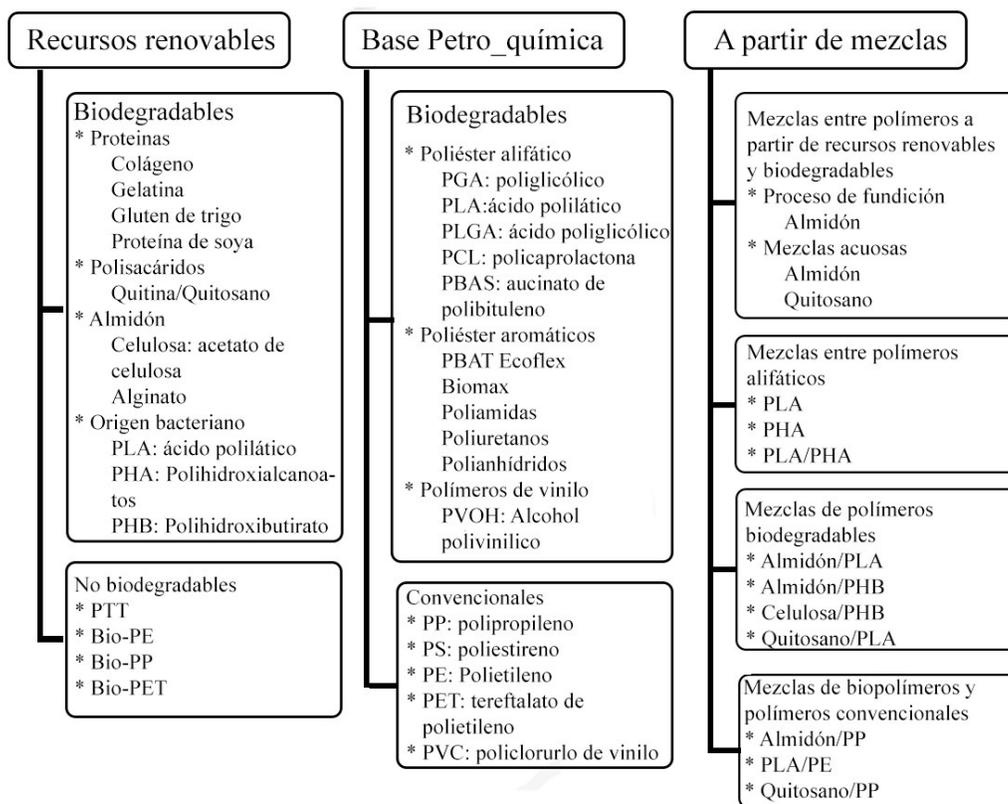


Figura 1. Clasificación de los polímeros termoplásticos según su método de producción, biodegradabilidad y mezclas (Hamad et al., 2014; Haq, Burgueño, Mohanty y Misra, 2008; Yu, Dean y Li, 2006).

Aplicaciones En Medicina

Ingeniería de tejidos biológicos

La mejora de los procesos de manufactura de los polímeros ha incrementado su uso en el campo de la medicina, especialmente en la ingeniería de tejidos (Goonoo, Bhaw-Luximon, Bowlin, & Jhurry, 2013). En general usa una matriz plástica temporal en forma de soporte físico y biológico, que se elabora para el crecimiento de células hasta que los tejidos estén completamente restaurados. Estas estructuras se han aplicado para regenerar tejidos óseos, cartílagos, tendones, piel, córneas y como vehículo para el suministro controlado de fármacos, proteínas y DNA (Brahatheeswaran Dhandayuthapani et al., 2011; Kumbar, James, Nukavarapu, & Laurencin, 2008; Ozdil & Aydin, 2014). Las propiedades requeridas para esta aplicación son la biodegradabilidad, biocompatibilidad, bioadhesividad, hemocompatibilidad, no toxicidad, capacidad de estiramiento (compatibilidad con las propiedades mecánicas del tejido donde va a ser implantado) y la resiliencia (cantidad de carga absorbida después de la deformación elástica) (Chen, Liang, & Thouas, 2013; Y. Zhang, Chan, & Leong, 2013).

Los biopolímeros derivados de polisacáridos y proteínas poseen estas características, pero tienen propiedades mecánicas pobres (Chen et al., 2013; Y. Zhang et al., 2013). No son tóxicos, tienen la capacidad de interacción con las células vivas y tienen bajos costos (M. G. Cascone, Barbani, P. Giusti, Ciardelli, & Lazzeri, 2001). Algunos de los más usados son: colágeno, quitina/quitosano, alginato, queratina, fibrina, ácido hialurónico, albúmina, almidón, celulosa y pectina (Mano et al., 2007; Sionkowska, 2011; Zeeshan Sheikh et al., 2015). Los polímeros de origen petroquímico tienen propiedades mecánicas y físicas predecibles y reproducibles, pero muchos no son biodegradables. Los polímeros sintéticos del tipo poliésteres alifáticos, como la polilactida (PLLA), policaprolactona (PCL), poliglicólido (PGA) y sus copolímeros son

los más usados (Goonoo et al., 2013; Ozdil & Aydin, 2014; Vroman & Tighzert, 2009).

El colágeno y el quitosano poseen buenas propiedades de biocompatibilidad y han sido mezclados con otros polímeros para disminuir su rápida biodegradabilidad y bajas propiedades mecánicas (Croisier & Jérôme, 2013). Han sido aplicado principalmente en tejidos de la piel, óseos, cartílagos, nervios, tendones, vasos sanguíneos y cartílago (Yang et al., 2012). La policaprolactona (PCL) ofrece biocompatibilidad, biodegradabilidad, estabilidad estructural y propiedades mecánicas, pero tiene baja bioactividad y energía superficial debido a su alta hidrofobicidad (J.-F. Zhang & Sun, 2004). El ácido poliláctico (PLA) se degrada entre 3 a 6 años (Ikada, 2006). El polipropileno (PP) tiene alta resistencia y durabilidad mecánica, se esteriliza con facilidad, y es relativamente barato de fabricar. Una de las cualidades más deseables de PP para aplicaciones quirúrgicas es que se ha considerado *biológicamente inerte* (Sadi, Kurusu, Fehine, & Demarquette, 2012). Los poliuretanos se pueden adaptar para aplicaciones específicas, pueden ser degradables o no degradables *in vitro* (Wolf, Dearth, Sonnenberg, Lobo, & Badylak, 2015).

Para la recuperación de piel, el colágeno mezclado con policaprolactona (PCL) incrementó el crecimiento de los fibroblastos y queratinocitos (Dai, Williamson, Khammo, Adams, & Coombes, 2004). La mezcla de PCL con poliuretano se ha aplicado en tejidos de células endoteliales (P.C. Lee et al., 1996). Para promover la formación de tejido óseo o de cartílagos las mezclas de colágeno/PLGA, de colágeno/PLA y de colágeno/PLLA han mostrado buenos resultados (Gonçalves et al., 2015).

El quitosano se ha combinado con otros biopolímeros para distintos fines de ingeniería de tejidos. Cuando se mezcló con PGA se mejoró la hidrofobicidad, absorción de proteínas y la resistencia a la tensión (Ikada, 2006). En forma de nanofibras, mezclado con PCL se ha sugerido su utilización como matriz para tejidos traqueobronquiales (Mahoney, Conklin, Waterman, Sankar, &

Bhattacharai, 2016). Las películas de mezcla quitosano/PVA mostraron características hidrofóbicas, biocompatibilidad y toxicidad para ser catalogadas como compatibles con la sangre (He & Xiong, 2012), mientras que el compuesto de quitosano/PLA y queratina, por su módulo elástico, dureza y propiedades superficiales, fue bien evaluado para tratamientos en los tejidos óseos (Tanase & Spiridon, 2014).

La policaprolactona (PCL) también se ha mezclado con diferentes polímeros para usos médicos. Las nanofibras de PCL combinadas con gelatina cumplieron todas las especificaciones requeridas para usos en el tejido nervioso (Ghasemi-Mobarakeh, Prabhakaran, Morshed, Nasr-Esfahani, & Ramakrishna, 2008) y mezcladas con hidroxiapatita y gelatina mostraron un buen balance entre la biocompatibilidad, biodegradabilidad, osteoconductividad, y estabilidad mecánica para ingeniería de regeneración de tejidos (Venugopal, Low, Choon, Kumar, & Ramakrishna, 2008). Otras mezclas de PCL reportadas incluyen PCL/poliuretano para el tejido cardíaco (Baheiraei et al., 2015) y PCL/PLA para usos que requieran reducir la hidrofobicidad, al mismo tiempo que mantiene su biodegradabilidad y propiedades mecánicas (Patrício, Domingos, Gloria, & Bártolo, 2013).

Otros andamios fibrosos de biopolímeros con aplicaciones en regeneración de tejidos son las mezclas de poli(ácido láctico-co-glicólico)-PLGA, gelatina, elastina, PGE para tejidos blandos, tales como corazón, pulmón, y los vasos sanguíneos (M. Li et al., 2006).

Liberación controlada de medicamentos

Las propiedades de superficie requeridas en este campo son la hidrofiliidad, la lubricidad, la suavidad y la energía superficial, las cuales determinan la biocompatibilidad con los tejidos y la sangre, además de influir en las propiedades físicas como durabilidad, permeabilidad y su capacidad de descomposición (Pillai & Panchagnula, 2001). La

degradabilidad puede ser ajustada para controlar la velocidad de liberación del fármaco. La liberación del fármaco también depende del pH del medio así como la naturaleza de la matriz (Sahoo, Sasmal, Nanda, Phani, & Nayak, 2010; Sahoo, Sasmal, Sahoo, & Nayak, 2010).

El quitosano, PLA, PGA y PLGA son los más utilizados debido a su biodegradabilidad, biocompatibilidad y facilidad de procesamiento (Jain, Shah, Malick, & Rhodes, 1998). Los compuestos de quitosano/poli (acetato de vinilo) se han investigado para el sistema de fármaco aspirina heparina (Rogovina & Vikhoreva) y quitosano/PCL para la administración de ofloxacina (Sahoo, Sasmal, Nanda, et al., 2010; Sahoo, Sasmal, Sahoo, et al., 2010). Con propósitos semejantes se han usado asimismo mezclas de quitosano con polímeros sintéticos (Ahmed & El-Say, 2014; Mukhopadhyay, Chakraborty, Bhattacharya, Mishra, & Kundu, 2015).

Otros ejemplos de uso de mezclas biopoliméricas para liberación de medicamentos son la combinación de ácido hialurónico-HA/ácido poliacrílico-PAA y de HA/Poliacetato de vinilo-PVA e hidrogeles/PVA para la administración de la hormona de crecimiento (Maria Grazia Cascone, Sim, & Sandra, 1995) y el alginato/PVA para la liberación oral de insulina (Huq et al., 2012).

Matrices de inmovilización

Las enzimas se utilizan en el campo médico para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. En el primer caso, las enzimas se utilizan en biosensores para la detección de diversas sustancias bioactivas en el diagnóstico de estados de enfermedad (Liang et al., 2000). Uno de los biopolímeros más utilizados ha sido el alcohol polivinílico (PVA) ya que como una matriz de inmovilización tiene mayor durabilidad y estabilidad química, no es tóxico para las células y es de bajo costo (Hassan & Peppas, 2000). Las mezclas de PVA/alginato y PVA/ácido algínico mostraron buena estabilidad mecánica y química (Zain, Suhaimi,

& Idris, 2011), mientras que las de PVA/almidón se han usado como membranas de diálisis y las de PVA/dextrano y PVA/quitosano se pueden aplicar en sistemas de liberación (M. G. Cascone et al., 2001).

La combinación de quitosano/polivinilpirrolidona (PVP) resultó ser eficiente para la inmovilización de Fenugreek β -amylase (Srivastava, Roy, & Kayastha, 2015).

Vendajes

Las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles fabricados para esta aplicación deben tener capacidad de absorción de agua, permeabilidad y transmisión de vapor de agua. El PVA ha sido mezclado con quitosano, almidón, glucano y gelatina. Las mezclas obtenidas mejoraron las actividades biológicas del PVA y mostraron propiedades materiales adecuados para el vendaje y la cicatrización de heridas (Kamoun, Chen, Mohy Eldin, & Kenawy, 2015).

Usos dentales

Es uno de los plásticos más utilizados como material para dentistería, debido a su buena compatibilidad y propiedades mecánicas es el poli(metacrilato de metilo) (PMMA) (Kusleika & Stupp, 1983). Este es un polímero con una estructura amorfa, baja absorción de agua, alta resistencia mecánica, dureza y buena estabilidad dimensional. El PMMA es uno de los termoplásticos más duros y también es altamente resistente a los arañazos. El quitosano también se utiliza en odontología, ya que evita la formación de placa y la caries dental. Con el quitosano se puede regenerar tejido conectivo que cubre los dientes cerca de las encías, ofrece posibilidades para el tratamiento de las enfermedades periodontales, como gingivitis y periodontitis (Elizalde-Peña et al., 2007). Las mezclas PMMA/quitosano se han reportado como un material versátil para aplicaciones de relleno dentales (Elizalde-Peña et al., 2007).

Aplicaciones Industriales

Empaques

Las películas formadas mediante la mezcla de dos o más polímeros, por lo general dan como resultado propiedades físicas y mecánicas modificadas en comparación con películas hechas de los componentes iniciales. La mezcla de polímeros naturales y sintéticos puede mejorar la relación costo/rendimiento de las películas resultantes (Tharanathan, 2003). Los envases de plástico para aplicaciones alimentarias y no alimentarias, generalmente no son biodegradables, y también consumen recursos no renovables valiosos y escasos, como el petróleo. Con el enfoque actual en la exploración de alternativas al petróleo y el énfasis en la reducción del impacto ambiental, la investigación cada vez está siendo dirigida al desarrollo de envases de alimentos biodegradables a partir de materiales basados en biopolímeros (X. Z. Tang, Kumar, Alavi, & Sandeep, 2012). Los biopolímeros y polímeros utilizados en empaques para alimentos son almidón, celulosa, quitosano, caseína, colágeno, PLA, PHA, PVA, PGA (Orrego A, 2015).

El almidón es el polímero natural más utilizado en la producción de películas biodegradables (es abundante, barato, de gran disponibilidad y biodegradable en muchos entornos). A menudo, las mezclas de almidón y de polietileno se utilizan para producir bolsas biodegradables (Katarzyna Leja* & Lewandowicz, 2010). La mezcla de almidón con polietileno de baja densidad ya es comercializada con el nombre de Ecostar[®]. Otras mezclas comerciales con PLA son Bioplast[®] (de Biotec GmbH) y NOVON[®] (de NOVON International).

La mixtura de alcohol de polivinilo-PVOH/PVA es un material sintético biodegradable soluble en agua que forma películas con alta estabilidad térmica; además, proporciona barreras al oxígeno y a los aromas. La mezcla de almidón/PVOH es uno de los plásticos biodegradables más populares, es ampliamente utilizado en embalaje y agricultura (Cinelli, Chiellini, & Imam, 2008) para la

sustitución de películas de LDPE y PS, por ejemplo artículos de servicio de alimentos desechables. Varias empresas ya han comercializado algunos productos de almidón/PVOH/PVA, con marcas como NOVON de Chisso Corp. (Tokio, Japón) y Mater-Bi de Novamont SA (Novara, Italia) (J.-F. Zhang & Sun, 2004). Los preparados mezclas almidón/PVA mostraron una mejora significativa en el módulo de tracción y en la resistencia a la solubilidad en agua (Ramaraj, 2007). La mezcla de nano-SiO₂ y almidón/PVA también forma una estructura de red para evitar la disolución en agua. Los resultados mostraron aumento en gran medida de la resistencia al agua y propiedades mecánicas de la película (S. Tang, Zou, Xiong, & Tang, 2008). Sin embargo, las propiedades mecánicas y la resistencia al agua de la película de almidón/PVOH/PVA son todavía inferiores a los de otros polímeros a base de petróleo (S. Tang et al., 2008).

Las películas elaboradas a partir de quitosano tienen un gran potencial para ser utilizadas en la industria alimentaria debido a su actividad antimicrobiana y la permeabilidad al oxígeno (No, Meyers, Prinyawiwatkul, & Xu, 2007) lo que contribuye a la preservación y extensión de la vida útil. Por lo general, el quitosano se disuelve con facilidad en agua, al igual que sus mezclas, es costoso, difícil de procesar y tiene pobres características de barrera de vapor de agua (van den Broek, Knoop, Kappen, & Boeriu, 2015), por lo que se prefiere combinarlo. Algunos ejemplos de esta alternativa se describen a continuación. La adición de poli(N-vinil-2-pirrolidona)-PVP y óxido de polietileno (PEO) reduce la coloración amarillenta de películas a base de quitosano, mejora las propiedades mecánicas y reduce la permeabilidad al vapor, siendo esta combinación de bajo precio de producción sin ningún efecto en la funcionalidad de las películas (J. Li, Zivanovic, Davidson, & Kit, 2010). La adición de policaprolactona (PCL) mejoró las propiedades mecánicas de las películas de quitosano (J. Li et al., 2010). El quitosano se ha utilizado para recubrir el PVA, como una alternativa antimicrobiana y extensión del tiempo de

conservación de tomate mínimamente procesado (Tripathi, Mehrotra, & Dutta, 2009). Su mezcla ha mostrado buena miscibilidad (Tripathi et al., 2009).

El PLA ha sido añadido al quitosano para reducir los costos, aumentar la biodegradabilidad y resistencia a la tensión (X. Z. Tang et al., 2012; J.-F. Zhang & Sun, 2004). La combinación de PLA/PHB mejoró la barrera de oxígeno, resistencia al agua y biodegradabilidad (Arrieta, López, Hernández, & Rayón, 2014). La mezcla PLA/PCL permitió una mejora en las propiedades mecánicas y estabilidad térmica, sin una reducción significativa en las propiedades de barrera (Cabedo, Luis Feijoo, Pilar Villanueva, Lagarón, & Giménez, 2006).

Tratamiento de aguas residuales

Las mezclas de polímeros orgánicos e inorgánicos (materiales híbridos), han sido utilizadas en la coagulación y floculación de tratamiento de aguas residuales (Lee, Morad, Teng, & Poh, 2012). Un ejemplo es el uso de perlas de PVA/alginato para la remoción de cesio en aguas residuales radiactivas. Los resultados mostraron un rendimiento de eliminación del 71 % de cesio, además podrían reciclarse por lo menos ocho veces sin perder gran parte de su capacidad de adsorción (Majidnia & Idris, 2015).

Electrónica

La polianilina (PANI) es un polímero conductor, el cual se mezcló con quitosano. Las películas fueron de un material suave, flexible y de mejores propiedades mecánicas, con contenido <50 % en peso de PANI (Thanpitcha et al., 2006).

Agricultura

La elaboración de mantas para cubrir el suelo limita la evaporación del agua, mantiene la materia orgánica del suelo, controla malezas, conserva una buena estructura del suelo y protege los cultivos de la contaminación. Los materiales naturales no

suelen estar disponibles en cantidades adecuadas, su calidad es inconsistente, no siempre proporcionan un adecuado control de malezas y puede retrasar el crecimiento. Las películas de plástico utilizadas, que causan contaminación, han llevado al desarrollo de coberturas biodegradables (Kasirajan & Ngouajio, 2012). Las mezclas de almidón con polietileno (PE), polietileno de baja densidad (LDPE), alcohol polivinílico, PCL, alginato, y PLA blends-Bio-Flex han sido utilizadas como películas biodegradables en la agricultura. La mayor limitación sigue siendo el alto costo, lo que restringe su adquisición por los agricultores (Kasirajan & Ngouajio, 2012).

Conclusiones

Las principales aplicaciones de mezclas de biopolímeros y polímeros sintéticos biodegradables fueron descritas en la presente revisión. Estas mezclas son más comunes debido a que su hidrofiliidad los hace miscibles. Las investigaciones recientes se focalizan en mejorar las falencias de algunas propiedades con la adición de otro polímero. Con tales combinaciones se obtienen materiales con sensibles mejoras de las propiedades mecánicas y mayor biodegradabilidad. Entre sus aplicaciones sobresalen las áreas de ingeniería de tejidos, liberación controlada de medicamentos y empaques. Los principales biopolímeros utilizados son: almidón, ácido poliláctico, quitosano, ácido poliglicólico y policaprolactona. Las mezclas más usadas son entre polisacáridos y poliésteres alifáticos o aromáticos. La investigación continua sobre estos nuevos materiales puede aumentar la aplicación y su demanda en el futuro, reduciendo significativamente los residuos derivados de posconsumo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero de Colciencias, Convocatoria Doctorados Nacionales No. 727.

Referencias Bibliográficas

- Ahmed, T. A., & El-Say, K. M. (2014). Development of alginate-reinforced chitosan nanoparticles utilizing W/O nanoemulsification/internal crosslinking technique for transdermal delivery of rabeprazole. *Life Sciences*, *110*(1), 35-43.
- Alcântara, A. C. S., Darder, M., Aranda, P., Ayral, A., & Ruiz-Hitzky, E. (2016). Bionanocomposites based on polysaccharides and fibrous clays for packaging applications. *Journal of Applied Polymer Science*, *133*(2), n/a-n/a.
- Arrieta, M. P., López, J., Hernández, A., & Rayón, E. (2014). Ternary PLA-PHB-Limonene blends intended for biodegradable food packaging applications. *European Polymer Journal*, *50*, 255-270.
- Baheiraei, N., Yeganeh, H., Ai, J., Gharibi, R., Ebrahimi-Barough, S., Azami, M., Baharvand, H. (2015). Preparation of a porous conductive scaffold from aniline penta-mer-modified polyurethane/PCL blend for cardiac tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *103*(10), 3179-3187.
- Bio_Plastics, (2016). Bio-Plastics. Recuperado de <http://www.bio-plastics.org/>
- Brahatheeswaran Dhandayuthapani, Y. Y., Toru Maekawa, a., & Kumar, D. S. (2011). Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. *International Journal of Polymer Science*, *2011*, 19.
- Brinson, H. F., & Brinson, L. C. (2015). Characteristics, Applications and Properties of Polymers *Polymer Engineering Science and Viscoelasticity: An Introduction* (pp. 57-100). Boston, MA: Springer US.
- Cabedo, L., Luis Feijoo, J., Pilar Villanueva, M., Lagarón, J. M., & Giménez, E. (2006). Optimization of Biodegradable Nanocomposites Based on aPLA/PCL Blends for Food Packaging Applications. *Macromolecular Symposia*, *233*(1), 191-197.

- Cascone, M. G., Barbani, N., P.Giusti, C. C., Ciar-delli, G., & Lazzeri, L. (2001). Bioartificial polymeric materials based on polysaccharides. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 12(3), 267-281.
- Cascone, M. G., Sim, B., & Sandra, D. (1995). Blends of synthetic and natural polymers as drug delivery systems for growth hormone. *Biomaterials*, 16(7), 569-574.
- Chen, Q., Liang, S., & Thouas, G. A. (2013). Elastic biomaterials for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*, 38(3-4), 584-671.
- Cinelli, P., Chiellini, E., & Imam, S. H. (2008). Hybrid composite based on poly(vinyl alcohol) and fillers from renewable resources. *Journal of Applied Polymer Science*, 109(3), 1684-1691.
- Croisier, F., & Jérôme, C. (2013). Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. *European Polymer Journal*, 49(4), 780-792.
- Dai, N. T., Williamson, M. R., Khammo, N., Adams, E. F., & Coombes, A. G. A. (2004). Composite cell support membranes based on collagen and polycaprolactone for tissue engineering of skin. *Biomaterials*, 25(18), 4263-4271.
- Elizalde-Peña, E. A., Flores-Ramirez, N., Luna-Barcenas, G., Vásquez-García, S. R., Arámbula-Villa, G., García-Gaitán, B., . . . González-Hernández, J. (2007). Synthesis and characterization of chitosan-g-glycidyl methacrylate with methyl methacrylate. *European Polymer Journal*, 43(9), 3963-3969.
- Europe (2015). Plastics -the facts 2014/2015 An analysis of European plastics production, demand and waste data. recuperado de <http://www.plasticseurope.org/>
- European Bioplastics. (2016). Recuperado de <http://www.european-bioplastics.org/>
- Ghasemi-Mobarakeh, L., Prabhakaran, M. P., Morshed, M., Nasr-Esfahani, M.-H., & Ramakrishna, S. (2008). Electrospun poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Biomaterials*, 29(34), 4532-4539.
- Giusti, P., Lazzeri, L., Cascone, M. G., Barbani, N., & Cristallini, C. (1995). Bioartificial Polymeric Materials: Natural and Synthetic World Joining in Biomaterials Research. In P. N. Prasad, J. E. Mark, & T. J. Fai (Eds.), *Polymers and Other Advanced Materials: Emerging Technologies and Business Opportunities* (pp. 563-569). Boston, MA: Springer US.
- Gonçalves, F., Bentini, R., Burrows, M., Carreira, A., Kossugue, P., Sogayar, M., & Catalani, L. (2015). Hybrid Membranes of PLLA/Collagen for Bone Tissue Engineering: A Comparative Study of Scaffold Production Techniques for Optimal Mechanical Properties and Osteoinduction Ability. *Materials*, 8(2), 408.
- Goonoo, N., Bhaw-Luximon, A., Bowlin, G. L., & Jhurry, D. (2013). An assessment of biopolymer- and synthetic polymer-based scaffolds for bone and vascular tissue engineering. *Polymer International*, 62(4), 523-533.
- Gourmelon, G. (2015). Global Plastic Production Rises, Recycling Lags. New Worldwatch Institute analysis explores trends in global plastic consumption and recycling. Recuperado de <http://www.worldwatch.org/>
- Gupta, K. M. (2014). *Engineering Materials: Research, Applications and Advances*: Taylor & Francis. FL, U.S
- Hamad, K., Kaseem, M., Ko, Y. G., & Deri, F. (2014). Biodegradable polymer blends and composites: An overview. *Polymer Science Series A*, 56(6), 812-829.
- Haq, M., Burgueño, R., Mohanty, A. K., & Misra, M. (2008). Hybrid bio-based composites from blends of unsaturated polyester and soybean oil reinforced with nanoclay and natural fibers. *Composites Science and Technology*, 68(15-16), 3344-3351.
- Hassan, C. M., & Peppas, N. A. (2000). Cellular PVA hydrogels produced by freeze/thawing. *Journal of Applied Polymer Science*, 76(14), 2075-2079.
- He, Z., & Xiong, L. (2012). Evaluation of Physical and Biological Properties of Polyvinyl Alcohol/

- Chitosan Blend Films. *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 51(9), 1705-1714.
- Herdman, R. C. (1993). Biopolymers Making Materials Nature's Way. *DIANE*, 1-6.
- Hesselbach, J., & Herrmann, C. (2011). *Glocalized Solutions for Sustainability in Manufacturing: Proceedings of the 18th CIRP International Conference on Life Cycle Engineering, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Germany, May 2nd - 4th, 2011*: Springer Berlin Heidelberg.
- Huq, T., Salmieri, S., Khan, A., Khan, R. A., Le Tien, C., Riedl, B., . . . Lacroix, M. (2012). Nanocrystalline cellulose (NCC) reinforced alginate based biodegradable nanocomposite film. *Carbohydrate Polymers*, 90(4), 1757-1763.
- Ikada, Y. (2006). Challenges in tissue engineering. *Journal of the Royal Society Interface*, 3(10), 589-601.
- Isabelle Vroman, & Tighzert, L. (2009). Biodegradable Polymers. *Materials*, 2(2), 307-344.
- Jain, R., Shah, N. H., Malick, A. W., & Rhodes, C. T. (1998). Controlled Drug Delivery by Biodegradable Poly(Ester) Devices: Different Preparative Approaches. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(8), 703-727.
- Kahar, A. W. M., Ismail, H., & Abdul Hamid, A. (2015). The correlation between crosslink density and thermal properties of high-density polyethylene/natural rubber/thermoplastic tapioca starch blends prepared via dynamic vulcanisation approach. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 123(1), 301-308.
- Kamoun, E. A., Chen, X., Mohy Eldin, M. S., & Kenawy, E.-R. S. (2015). Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers. *Arabian Journal of Chemistry*, 8(1), 1-14.
- Kasirajan, S., & Ngouajio, M. (2012). Polyethylene and biodegradable mulches for agricultural applications: a review. *Agronomy for Sustainable Development*, 32(2), 501-529.
- Katarzyna Leja*, & Lewandowicz, G. (2010). Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers – a Review *Polish Journal of Environmental Studies*, 19(2), 255-266.
- Kumbar, S. G., James, R., Nukavarapu, S. P., & Laurencin, C. T. (2008). Electrospun nanofiber scaffolds: engineering soft tissues. *Biomedical Materials*, 3(3), 034002.
- Kusleika, R., & Stupp, S. I. (1983). Mechanical strength of poly(methyl methacrylate) cement-human bone interfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*, 17(3), 441-458.
- Lambert, S. (2015). Biopolymers and Their Application as Biodegradable Plastics. In C. V. Kalia (Ed.), *Microbial Factories: Biodiversity, Biopolymers, Bioactive Molecules: Volume 2* (pp. 1-9). New Delhi: Springer India.
- Lee, K. E., Morad, N., Teng, T. T., & Poh, B. T. (2012). Development, characterization and the application of hybrid materials in coagulation/flocculation of wastewater: A review. *Chemical Engineering Journal*, 203, 370-386.
- Li, J., Zivanovic, S., Davidson, P. M., & Kit, K. (2010). Characterization and comparison of chitosan/PVP and chitosan/PEO blend films. *Carbohydrate Polymers*, 79(3), 786-791.
- Li, M., Mondrinos, M. J., Chen, X., Gandhi, M. R., Ko, F. K., & Lelkes, P. I. (2006). Co-electrospun poly(lactide-co-glycolide), gelatin, and elastin blends for tissue engineering scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 79A(4), 963-973.
- Liang, J. F., Li, Y. T., & Yang, V. C. (2000). Biomedical application of immobilized enzymes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(8), 979-990.
- Lutolf, M. P., & Hubbell, J. A. (2005). Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotech*, 23(1), 47-55.
- Mahoney, C., Conklin, D., Waterman, J., Sankar, J., & Bhattarai, N. (2016). Electrospun Nanofibers of Poly(ϵ -caprolactone)/Depolymerized Chitosan for Respiratory Tissue Engineering Applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 1-21.

- Majidnia, Z., & Idris, A. (2015). Evaluation of cesium removal from radioactive waste water using maghemite PVA–alginate beads. *Chemical Engineering Journal*, 262, 372-382.
- Mano, J. F., Silva, G. A., Azevedo, H. S., Malafaya, P. B., Sousa, R. A., Silva, S. S., . . . Reis, R. L. (2007). Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: present status and some moving trends. *Journal of The Royal Society Interface*, 4(17), 999-1030.
- Mukhopadhyay, P., Chakraborty, S., Bhattacharya, S., Mishra, R., & Kundu, P. P. (2015). pH-sensitive chitosan/alginate core-shell nanoparticles for efficient and safe oral insulin delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 72, 640-648.
- Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, 32(8–9), 762-798.
- No, H. K., Meyers, S. P., Prinyawiwatkul, W., & Xu, Z. (2007). Applications of Chitosan for Improvement of Quality and Shelf Life of Foods: A Review. *Journal of Food Science*, 72(5), R87-R100.
- Orrego A, C. E. (2015). *Alternativas innovadoras para la agregación de valor a las frutas colombianas*. (Vol. 1). Editorial. Universidad Nacional de Colombia, Manizales, Colombia.
- Ozdil, D., & Aydin, H. M. (2014). Polymers for medical and tissue engineering applications. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 89(12), 1793-1810.
- P.C. Lee, L.L.H. Huang, L.W. Chen, K.H. Hsieh, & Tsai, C. L. (1996). Effect of forms of collagen linked to polyurethane on endothelial cell growth. *J Biomed Mater Res*, 32, 645-653.
- Patrício, T., Domingos, M., Gloria, A., & Bártolo, P. (2013). Characterisation of PCL and PCL/PLA Scaffolds for Tissue Engineering. *Procedia CIRP*, 5, 110-114.
- Pillai, O., & Panchagnula, R. (2001). Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(4), 447-451.
- Precio Petróleo. (2009/2016). Recuperado de <http://www.preciopetroleo.net/>
- Ramaraj, B. (2007). Crosslinked poly(vinyl alcohol) and starch composite films: Study of their physicomechanical, thermal, and swelling properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 103(2), 1127-1132.
- Reddy, M. M., Vivekanandhan, S., Misra, M., Bhatia, S. K., & Mohanty, A. K. (2013). Biobased plastics and bionanocomposites: Current status and future opportunities. *Progress in Polymer Science*, 38(10–11), 1653-1689.
- Robledo Giraldo, S., Osorio Zuluaga, G. A., & López Espinosa, C. (2014). Networking en pequeña empresa: una revisión bibliográfica utilizando la teoría de grafos. *Revista Vinculus*, 11(2), 6-16.
- Rogovina, S. Z., & Vikhoreva, G. A. Polysaccharide-based polymer blends: Methods of their production. *Glycoconjugate Journal*, 23(7), 611-618.
- Sadi, R. K., Kurusu, R. S., Fechine, G. J. M., & Demarquette, N. R. (2012). Compatibilization of polypropylene/ poly(3-hydroxybutyrate) blends. *Journal of Applied Polymer Science*, 123(6), 3511-3519.
- Sahoo, S., Sasmal, A., Nanda, R., Phani, A. R., & Nayak, P. L. (2010). Synthesis of chitosan–polycaprolactone blend for control delivery of ofloxacin drug. *Carbohydrate Polymers*, 79(1), 106-113.
- Sahoo, S., Sasmal, A., Sahoo, D., & Nayak, P. (2010). Synthesis and characterization of chitosan-polycaprolactone blended with organoclay for control release of doxycycline. *Journal of Applied Polymer Science*, 118(6), 3167-3175.
- Sionkowska, A. (2011). Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*, 36(9), 1254-1276.
- Soroudi, A., & Jakubowicz, I. (2013). Recycling of bioplastics, their blends and biocomposites:

- A review. *European Polymer Journal*, 49(10), 2839-2858.
- Srivastava, G., Roy, S., & Kayastha, A. M. (2015). Immobilisation of Fenugreek β -amylase on chitosan/PVP blend and chitosan coated PVC beads: A comparative study. *Food Chemistry*, 172, 844-851.
- Tanase, C. E., & Spiridon, I. (2014). PLA/chitosan/keratin composites for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 40, 242-247.
- Tang, S., Zou, P., Xiong, H., & Tang, H. (2008). Effect of nano-SiO₂ on the performance of starch/polyvinyl alcohol blend films. *Carbohydrate Polymers*, 72(3), 521-526.
- Tang, X. Z., Kumar, P., Alavi, S., & Sandeep, K. P. (2012). Recent Advances in Biopolymers and Biopolymer-Based Nanocomposites for Food Packaging Materials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52(5), 426-442.
- Thanpitha, T., Sirivat, A., Jamieson, A. M., & Rujiravanit, R. (2006). Preparation and characterization of polyaniline/chitosan blend film. *Carbohydrate Polymers*, 64(4), 560-568.
- Tharanathan, R. N. (2003). Biodegradable films and composite coatings: past, present and future. *Trends in Food Science & Technology*, 14(3), 71-78.
- Torres-Huerta, A. M., Palma-Ramírez, D., Domínguez-Crespo, M. A., Del Angel-López, D., & de la Fuente, D. (2014). Comparative assessment of miscibility and degradability on PET/PLA and PET/chitosan blends. *European Polymer Journal*, 61, 285-299.
- Tripathi, S., Mehrotra, G. K., & Dutta, P. K. (2009). Physicochemical and bioactivity of cross-linked chitosan-PVA film for food packaging applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 45(4), 372-376.
- Van den Broek, L. A. M., Knoop, R. J. I., Kappen, F. H. J., & Boeriu, C. G. (2015). Chitosan films and blends for packaging material. *Carbohydrate Polymers*, 116, 237-242.
- Venugopal, J. R., Low, S., Choon, A. T., Kumar, A. B., & Ramakrishna, S. (2008). Nanobioengineered Electrospun Composite Nanofibers and Osteoblasts for Bone Regeneration. *Artificial Organs*, 32(5), 388-397.
- Vroman, I., & Tighzert, L. (2009). Biodegradable Polymers. *Materials*, 2(2), 307.
- Wolf, M. T., Dearth, C. L., Sonnenberg, S. B., Lobo, E. G., & Badylak, S. F. (2015). Naturally derived and synthetic scaffolds for skeletal muscle reconstruction. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 84, 208-221.
- Yang, C., Hillas, P. J., Báez, J. A., Nokelainen, M., Balan, J., Tang, J., Polarek, J. W. (2012). The Application of Recombinant Human Collagen in Tissue Engineering. *BioDrugs*, 18(2), 103-119.
- Yu, L., Dean, K., & Li, L. (2006). Polymer blends and composites from renewable resources. *Progress in Polymer Science*, 31(6), 576-602.
- Zain, N. A. M., Suhaimi, M. S., & Idris, A. (2011). Development and modification of PVA-alginate as a suitable immobilization matrix. *Process Biochemistry*, 46(11), 2122-2129.
- Zeeshan Sheikh, Shariq Najeeb, Zohaib Khurshid, Vivek Verma, Haroon Rashid, & Glogauer, M. (2015). Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials*, 8(9), 5744-5794.
- Zhang, J.-F., & Sun, X. (2004). Mechanical Properties of Poly(lactic acid)/Starch Composites Compatibilized by Maleic Anhydride. *Biomacromolecules*, 5(4), 1446-1451.
- Zhang, Y., Chan, H. F., & Leong, K. W. (2013). Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 104-120.

