

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.40.3.9](https://doi.org/10.17488/RMIB.40.3.9)

E-LOCATION ID: e201913EE3

## Uso de Biomateriales Funcionalizados con Moléculas Bioactivas en la Ingeniería Biomédica

### Use of Functionalized Biomaterials with Bioactive molecules in Biomedical Engineering

*H. Reyes-Blas<sup>1</sup>, I. Olivas-Armendáriz<sup>1</sup>, S. A. Martel-Estrada<sup>2</sup>, L. E. Valencia-Gómez<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Ingeniería y Tecnología

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Instituto de Arquitectura, Diseño y Arte

#### RESUMEN

El artículo expone la importancia del uso de moléculas bioactivas para la funcionalización de biomateriales. Por esta razón, se realizó una revisión de investigaciones actuales y relevantes en diversos buscadores de datos, incluyendo los diferentes tipos de materiales y moléculas bioactivas utilizadas para elaborar biomateriales funcionalizados, con énfasis en los procesos y sus propiedades. Se encontró que el proceso de funcionalización o modificación de la superficie expande el camino para adaptar al biomaterial de acuerdo al entorno fisiológico de las células vivas. De esta manera, el proceso mejora la estructura y las funciones de los tejidos y órganos diseñados. Existen una variedad de métodos y moléculas bioactivas disponibles para la funcionalización de los biomateriales, las cuales dependen de la manera en las que las células o tejidos se regeneran. Entre los diferentes materiales para la fabricación de biomateriales, las biomoléculas como las proteínas, lípidos, carbohidratos, entre otros, son una de las opciones más utilizadas debido a la similitud de estas con los sistemas biológicos del cuerpo humano. Finalmente, el artículo también integra algunas de las más prometedoras aplicaciones de moléculas bioactivas incorporadas a los biomateriales.

**PALABRAS CLAVE:** biomateriales; funcionalización; moléculas bioactivas; metabolitos secundarios

### ABSTRACT

The paper exposes the importance of the use of bioactive molecules for the functionalization of biomaterials. For this reason, a review of current and relevant research was carried out in various data searchers, including the different types of bioactive materials and molecules used to elaborate functionalized biomaterials, with emphasis on the processes and their properties. It was found that the process of functionalization or modification of the surface expands the path to adapt the biomaterial according to the physiological environment of living cells. This process improves the structure and functions of the designed tissues and organs. There are a variety of methods and bioactive molecules available for the functionalization of biomaterials, depending on the way in which the cells or tissues are regenerated. Among the different materials for the manufacture of biomaterials, biomolecules such as proteins, lipids, carbohydrates, among others, are one of the most used options due to the similarity of these with the biological systems of the human body. Finally, the paper also integrates some of the most promising applications of bioactive molecules incorporated into biomaterials.

**KEYWORDS:** biomaterials; functionalization; bioactive molecules; metabolites

### Correspondencia

DESTINATARIO: Laura Elizabeth Valencia Gómez  
INSTITUCIÓN: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez,  
Instituto de Ingeniería y Tecnología  
DIRECCIÓN: Av. Del Charro #450 Nte., Col. Partido  
Romero, C. P. 32310, Ciudad Juárez, Chihuahua, México  
CORREO ELECTRÓNICO: [laura.valencia@uacj.mx](mailto:laura.valencia@uacj.mx)

### Fecha de recepción:

15 de junio de 2019

### Fecha de aceptación:

15 de agosto de 2019

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, el desarrollo y la aplicación clínica de los biomateriales, han tenido impacto significativo para el campo de la medicina e ingeniería biomédica. En la actualidad, los biomateriales se clasifican en cuatro generaciones; los materiales inertes forman la primera generación, los materiales bioactivos y biodegradables la segunda generación. Los biomateriales funcionalizados que estimulan las células para que produzcan una respuesta especial mediante biomoléculas integran la tercera generación <sup>[1]</sup>, y finalmente los materiales funcionalizados e inteligentes integran la cuarta generación.

Los biomateriales pueden poseer una variedad de propiedades únicas, como son la no toxicidad, bioactividad, biodegradación, biocompatibilidad, entre otras. Sin embargo, hasta el momento ninguna composición uniforme de un biomaterial puede cumplir con todos los requerimientos necesarios para su función <sup>[2]</sup> Por esta razón, es de gran interés la modificación o funcionalización de los biomateriales sintéticos con diferentes moléculas bioactivas, con el fin de dotarlos de actividades biológicas únicas. Cuando estos materiales funcionalizados entran en contacto por primera vez con los tejidos, el tipo y cantidad moléculas bioactivas de superficie es de gran importancia para la adhesión, proliferación y diferenciación celular <sup>[3]</sup>.

Por otro lado, los metabolitos secundarios son moléculas bioactivas que producen las plantas con una diversa composición química, cumpliendo funciones complementarias en un sistema vivo <sup>[4]</sup>. Estos metabolitos son distintos de los componentes del metabolismo primario, y son usados en contra del ataque microbial y animales depredadores, además en la comunicación intra e interespecífica en las células. Debido a estas moléculas, las plantas poseen una gran diversidad de propiedades curativas en otros seres vivos. Incluyen flavonoides y fenoles, terpenoides, alcaloides, y compuestos sulfúricos <sup>[4, 5]</sup>.

Estas sustancias activas pueden modelar las rutas moleculares y las expresiones gene/proteína que permitan utilizarlos de una manera benéfica para tratar algún padecimiento. Por ejemplo, se ha encontrado que los antioxidantes, tales como los polifenoles, los flavonoides y la quercetina son agentes protectores para disminuir la inflamación oxidativa asociada con la ganancia de peso corporal y, por lo tanto, son utilizados para tratar diferentes enfermedades asociadas con la obesidad <sup>[6]</sup>.

En los últimos tiempos han sido utilizadas varias técnicas que permiten funcionalizar los biomateriales, los cuales han sido desarrollados para aplicaciones biomédicas, como biosensores, soportes para ingeniería de tejidos y dispositivos microelectrónicos. Estas técnicas permiten reconstruir la microestructura y los mecanismos reguladores de los tejidos naturales, de tal forma que se estimule la capacidad natural de organización y la autoreparación del cuerpo humano. Siendo la modificación del biomaterial con grupos funcionales de moléculas bioactivas una estrategia que permite controlar el comportamiento celular; como las funciones a corto plazo [adhesión y proliferación] y largo plazo [diferenciación].

En la actualidad, es factible funcionalizar biomateriales con diversas formas estructurales como: nanopartículas, miscelas, películas, hidrogeles, soportes tridimensionales, materiales mesoporosos y materiales compuestos, entre otros <sup>[7-11]</sup>. Por lo anterior, en esta revisión se investigarán y analizarán la clasificación de biomateriales, las moléculas bioactivas más utilizadas en el ámbito médico y los avances más recientes en funcionalización de biomateriales con biomoléculas activas, con énfasis en los tipos de moléculas bioactivas, procesos de funcionalización y los biomateriales más prometedores que incorporan este tipo de moléculas en su matriz. Se discutirán los resultados para reflejar su importancia y perspectiva para futuras aplicaciones en el ámbito biomédico.

## METODOLOGÍA

La presente investigación se realizó con base en un análisis bibliográfico mediante una revisión de tipo narrativo, consultando las bases de datos Science Direct, SciELO y PudMed Central, con una estrategia de búsqueda diseñada para obtener publicaciones relacionadas con biomateriales y sus clasificaciones, biomateriales funcionalizados, funcionalización de superficies de materiales y moléculas bioactivas utilizadas en biomateriales. Se seleccionaron 111 artículos, la mayoría en idioma inglés, alusivos a los biomateriales funcionalizados y el uso de moléculas bioactivas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Biomaterial

En 1986 se definió por primera vez el término de biomaterial, como un material utilizado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con sistemas biológicos. Tiempo después, se necesitó redefinir dicho término, debido a que los biomateriales se estaban utilizando en varias aplicaciones médicas y tecnológicas, incluidos implantes, sistemas de administración de fármacos, agentes de contraste en imagenología y en ingeniería tisular. Finalmente, en el 2018 se logró un consenso sobre su significado, adquiriendo una nueva definición: Un material diseñado para tomar una forma que puede dirigir, a través de las interacciones con los sistemas vivos, el curso de cualquier procedimiento terapéutico o diagnóstico [12].

Por lo anterior, podemos inferir que un biomaterial es cualquier material, superficie o producto que tiene una interacción con los sistemas biológicos, clasificándose actualmente en cuatro generaciones. Los biomateriales de primera generación están disponibles de forma natural y son inertes ante un sistema vivo, por ejemplo la madera, algunos implantes metálicos y poliméricos. Los materiales de segunda generación, incluyen los polímeros y compuestos de laboratorio, que pueden ser beneficiosamente bioactivos como la silicona, aleacio-

nes metálicas y polímeros sintéticos. Los biomateriales de tercera generación están actualmente en desarrollo, e incluyen aquellos que potencialmente pueden interactuar con los tejidos biológicos en una capacidad regenerativa [13]. Recientemente, los avances en el conocimiento del comportamiento electrofisiológico de las células y los tejidos han inspirado el desarrollo de una nueva generación de biomateriales, dada la posibilidad de proporcionar diagnósticos y terapias novedosas a la medicina clínica [Figura 1].

### Moléculas bioactivas, metabolitos secundarios en plantas

Las moléculas bioactivas se encuentran en pequeñas cantidades en los seres vivos, cumpliendo funciones esenciales y no esenciales. Las plantas producen un gran número de moléculas bioactivas con múltiples cualidades, entre las cuales se encuentran los metabolitos secundarios. Estas sustancias bioactivas tienen diversas estructuras químicas que pueden ser obtenidas de diferentes partes en las plantas, como hojas, tallos, frutos, semillas y flores. Desde la antigüedad, se han utilizado en la preparación de extractos crudos de plantas para tratar varios padecimientos, teniendo como ventaja el ser métodos simples y económicos [14]. Los extractos han sido utilizados como medicina debido a sus propiedades farmacológicas. La Administración de Alimentos y Drogas de China tiene identificados al menos 6000 ingredientes de extractos de sustancias activas de la medicina tradicional de ese país para su uso farmacológico [14, 15]. Por ejemplo, en la tradición de ese país se utilizaban extractos para el tratamiento de úlceras y colitis que generalmente incluyen flavonoides, terpenoides, fenoles, alcaloides, quinonas y ácidos biliares [16]. Desde hace varios años, se han identificado y clasificado múltiples moléculas bioactivas [metabolitos secundarios] que poseen las plantas, las cuales tienen un uso potencial en la medicina e Ingeniería Biomédica, entre los que se encuentran los flavonoides y fenoles, terpenoides, alcaloides, y compuestos sulfúricos y de nitrógeno [Figura 2].

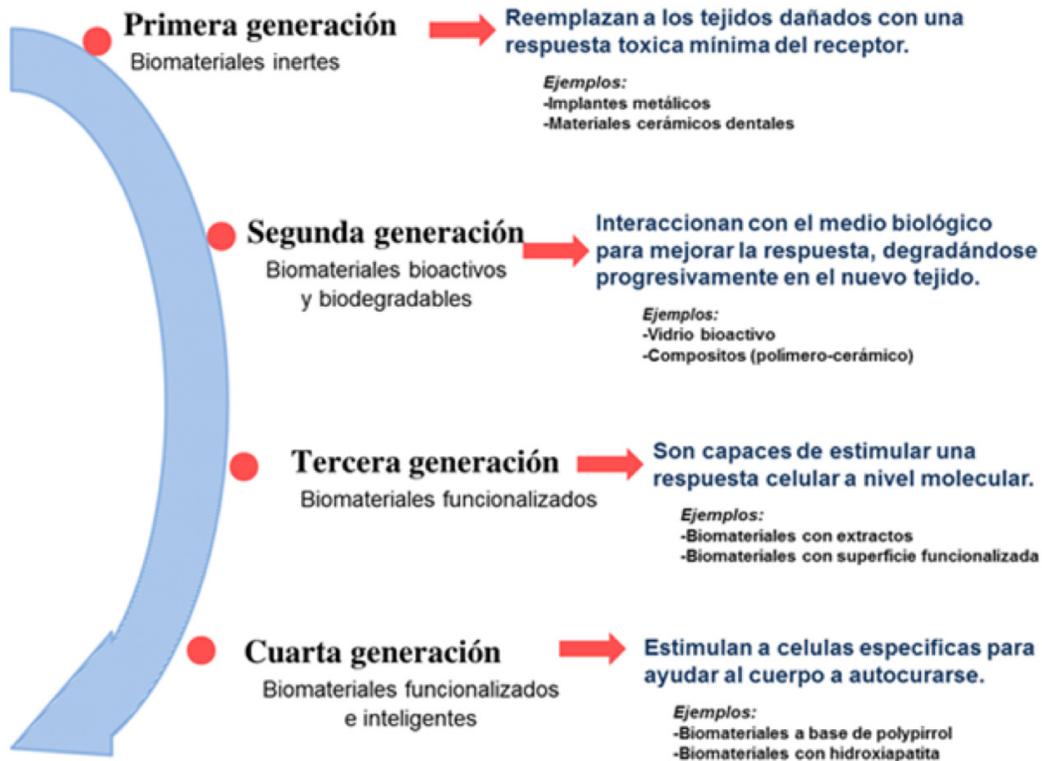


FIGURA 1. Clasificación de los biomateriales mediante generaciones.

Las sustancias obtenidas de los extractos de la medicina natural, han sido utilizadas en liberación de fármacos mediada por nanocargadores, enfocando la investigación en el tratamiento, diagnóstico y prevención de la enfermedad, utilizando nanocargadores orgánicos, microemulsiones, liposomas, entre otros [15]. Este tipo de cargadores también se han utilizado para la inmovilización de una variedad de enzimas con una actividad catalítica específica para diversos campos, en biopolímeros como alginatos, quitosano, celulosa, agarosa, goma guar, etc. [17, 18]. De igual manera, en películas de biopolímeros con actividad superficial como el almidón modificado, se han utilizado la goma acacia o la proteína de soya mezcladas con inulina, que es un fructan contenido principalmente en la cebolla y el ajo [19]. Por el contrario, también han sido utilizadas sustancias activas de origen sintético como el ibuprofeno, y el ácido salicílico, en películas biopoliméricas para formar sistemas transdérmicos [20].

## Tipos de sustancias bioactivas

### Terpenos

Los terpenos/terpenoides son compuestos lípidos solubles compuestos de isómeros isopentenil pirofosfatos y dimetilalilpirofosfato [21]. Es uno de los grupos más grandes y diversos de metabolitos secundarios y están unidos a fuentes sintéticas biológicas desde un acetil-coA o intermediarios glicolíticos. La mayoría de las estructuras de terpenos producidas por las plantas son utilizadas como una defensa en forma de toxinas para un vasto número de insectos que usan las plantas como alimentos. Estos compuestos son importantes en la dieta humana porque protegen en contra de diferentes enfermedades, como la disminución del riesgo de varias enfermedades como cáncer y enfermedades de los ojos, así como gran actividad antioxidante [4]. Las saponinas o triterpenoides, se clasifican como polifenoles, y son abundantes en la soya. Varios estu-

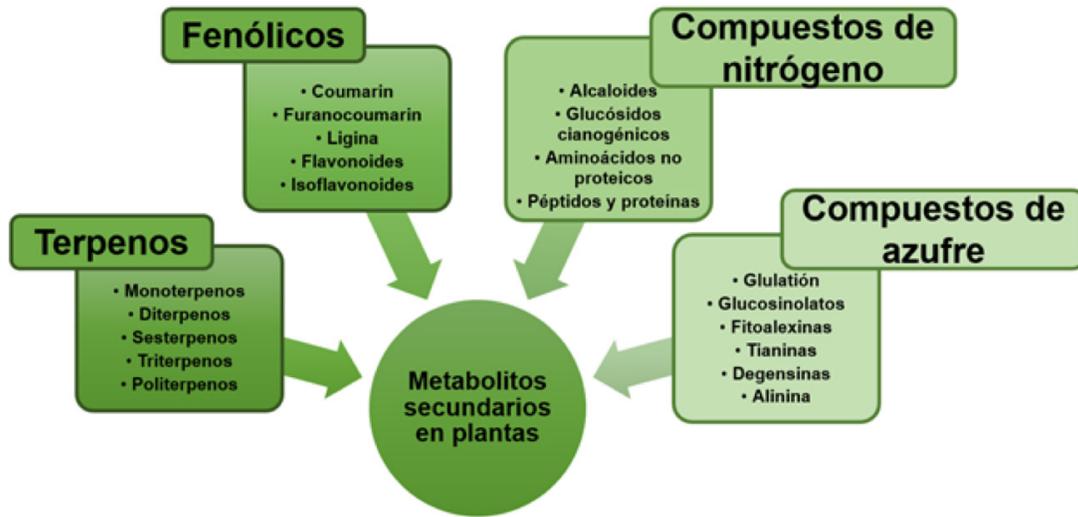


FIGURA 2. Principales metabolitos secundarios de plantas. Basado en: [4].

dios han demostrado que las saponinas inhiben la actividad de la lipasa pancreática en modelo *in vitro* y en ratones, lo que significa que las saponinas inhibieron la absorción intestinal de grasa dietética [6].

### Fenoles

Los fenoles son sustancias formadas por un grupo hidroxilo en un anillo aromático [4]. Los compuestos fenólicos están ampliamente presentes en el reino animal y constituyen uno de los más importantes grupos de metabolitos secundarios en plantas [6, 21], y son empleados como defensa natural en contra de plagas y enfermedades que incluyen nemátodos parásitos [4]. Los polifenoles están clasificados en ácidos fenólicos, flavonoides, incluidos cumarina, furano cumarinas, flavones, isoflavonoides, taninas, isoflavones, flavanones, antocianidinas, flavanoles, glucosinolatos, ligninas y materiales con sulfuro [4].

Los polifenoles conjugados y ligados son principalmente glicosilados y son hidrolizados a los aglicones a través de la fermentación de bacterias [6]. Poseen capacidades antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas y pueden proteger de estrés oxidativo y algunas enfermedades [4].

Los flavonoides son polifenoles de bajo peso molecular que son metabolitos secundarios presentes en el reino animal. Se han reportado más de 9000 flavonoides y son esenciales para la sobrevivencia de la planta como color de las flores, señalización, transportación, inhibición, protección contra radiación UV, y alelopatía. En el caso de humanos, han sido utilizados como antioxidantes, antibacteriales, antivirales, antifúngicos, antiinflamatorios y propiedades anticáncer [22].

La hesperetina tiene muchas propiedades farmacológicas y biológicas, incluyendo antioxidante, anticancerígeno, antiinflamatorio, cardiovascular, protección y antirreumática. También posee un fuerte potencial en la inhibición de la carcinogénesis de colon, tumorigénesis mamaria y es un hiperglucemiante [23].

Otros agentes naturales encontrados en plantas en contra del cáncer incluyen la genisteina [una isoflavona inhibidora de angiogénesis], licopeno [un carotenoide encontrado principalmente en frutas], y resveratrol [un estilbeno encontrado en bayas de uva] y que se encuentran actualmente en pruebas clínicas para evaluar su eficacia en cáncer de mama y oral [14], lignanos y neolignanos que son metabolitos secundarios de

plantas derivados del acoplamiento de fenilpropanoides, que son compuestos fenólicos con actividad antioxidante, antitumoral y antiviral [24].

Es importante señalar que los extractos fenólicos han sido utilizados como antivirales y antioxidantes en películas de alginato para la preservación de alimentos, obtenidos por medio del método de emulsión y vaciado, de extractos de té verde y de semilla de uva [25]. Debido a su potencial antioxidante y a su actividad antimicrobiana, los compuestos fenólicos usualmente han sido incorporados a películas de almidón para desarrollar empaques activos, como las antocianinas de *Lycium ruthenicum Murr* [26, 27].

### Antocianinas

Las antocianinas son un grupo de pigmentos solubles en agua presentes en el reino vegetal. Están ampliamente distribuidos en la dieta humana y presentes, sobre todo, en frutas y verduras. Se ha reportado que las antocianinas dietéticas suprimen el desarrollo de la obesidad en ratones con obesidad inducida. De igual manera, se ha reportado que la quercetina tiene efectos contra la obesidad en modelos animales. Las frutas son fuente potencial de fitoquímicos esenciales y especializados [6]. Estas moléculas han sido relacionadas en la prevención de enfermedades crónicas como padecimientos cardiacos, cáncer e inflamación, debido a sus propiedades antioxidantes, aunque su uso ha sido limitado debido a su pobre estabilidad química, por lo que se han desarrollado sistemas de liberación poliméricos que la protejan de la degradación química [17].

Las frutas contienen una cantidad notable de polifenoles, flavonoides y antocianinas, entre otros. Estos fitoquímicos y su concentración varían según la fruta y la región geográfica, y dependen de las condiciones climáticas. Recientemente, las investigaciones han demostrado que las frutas son una fuente esencial de componentes que se utilizan como agentes anti-obesidad [6]. Las antocianinas de arándanos previenen la

dislipidemia y la obesidad. Se ha reportado una disminución de la circunferencia de la cintura, peso, adhesión celular vascular, etc. Las antocianidinas inhibieron la diferenciación de adipocitos influyendo las expresiones de los genes de la ruta de la insulina [28].

### Alcaloides

Los alcaloides son compuestos activos heterocíclicos que contienen nitrógeno y posee propiedades farmacológicas importantes, así como funciones ecológicas. El átomo de nitrógeno presente en su estructura es responsable de su naturaleza alcalina [21].

Por otro lado, la producción de proteínas nativas con actividad anticáncer de algunas especies de plantas han sido utilizadas como sistemas de expresión de proteínas recombinantes y para producir vacunas anticáncer y anticuerpos de los aglicanos de plantas [14]. Los alcaloides vinka son uno de los agentes más antiguos utilizados en el combate del cáncer. Fueron desarrollados en 1959, aislándolos de la *Catharanthus roseus* para pacientes con cáncer de mama, linfoma de Hodgkins, leucemia, cáncer testicular y de pulmón [5]. La camptotecina es un alcaloide de quinolina, que fue obtenido en 1966 del tallo de *Camptotheca acuminata*, un árbol ornamental chino. Esta sustancia ha sido utilizada para el cáncer colorectal y está aprobado para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario, cervical y de pulmón [5]. En el caso de los extractos que se pretenden utilizar para combatir el cáncer, los parámetros del Instituto Nacional de Cancerología en México consideran que un extracto o compuesto puro es activo, cuando su dosis efectiva 50 es de  $\leq 20$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  y  $\leq 4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente, lo que les permite evaluar si una planta tiene o no actividad citotóxica [29].

### Péptidos y proteínas

Otras moléculas de interés son los péptidos y proteínas bioactivas. Son definidos como porciones específicas de proteínas que tienen deseables actividades biológicas, y han sido identificados más de 3200 péptidos

bioactivos. Tienen actividad antioxidante, son antimicrobiales, antifúngicos y anti cáncer, con actividad inhibitoria de la enzima angiotensina-I, la cual tiene un rol importante en la regulación sanguínea, antiinflamatoria, hematopoyética e inmuno moduladora [30].

Las lectinas son un grupo heterogéneo de glicoproteínas producidas por diferentes especies de plantas involucradas en la defensa contra plagas y herbívoros. Algunas lectinas incluyen varias cadenas polipéptidos que tienen selectividad con algunos carbohidratos de las células tumorales, como la viscumina, resultando en actividades inmunomoduladoras y anticáncer [14].

En otros estudios, realizados por grupos franceses; entre ellos Jiang y Antón, identificaron en los extractos de metabolitos secundarios de la planta *Mimosa tenuiflora*, inducen la proliferación de células humanas cultivadas, poseen una capacidad de inmunomodulación, y eran, por lo tanto, atribuidos a las propiedades cicatrizantes de los extractos. En estos extractos, se encontraron los arabinogalactanos, que son glicoproteínas que contienen de 91.0 a 98.5% de carbohidratos y de 1.5 a 9.0% de proteína en su composición. La parte de carbohidrato consiste en arabinogalactanos del tipo II, caracterizados principalmente por poseer una cadena lineal de D-galactosas unidas mediante enlaces  $\beta$  [1-3] sustituida en el carbono 6 por las cadenas laterales de  $\beta$  [1-6] D-galactosas [31].

### Obtención de sustancias bioactivas

La eficiencia en la extracción de sustancias bioactivas depende de la técnica de extracción, del tipo del producto natural o muestra y del solvente utilizado para el proceso de extracción. Las sustancias bioactivas pueden ser obtenidas a partir de métodos convencionales de extracción como la extracción por Soxhlet o por técnicas de extracción alternativas “verdes” o no convencionales, por ejemplo extracción con fluidos supercríticos [SFE]. Estas últimas son rápidas, utilizan poco solvente, mejoran la eficiencia de la extracción de las

sustancias bioactivas y tienen un bajo impacto al medio ambiente [32-35]. En la extracción con fluidos supercríticos comúnmente es utilizado como disolvente el  $\text{CO}_2$  y el estado supercrítico es alcanzado cuando el solvente se encuentra por encima de su punto crítico y la temperatura y presión juegan un papel muy importante. Los fluidos supercríticos muestran un comportamiento característico de gases y de líquidos que los hacen especialmente adecuados para los procesos de extracción. Bajo esta técnica se han extraído polifenoles y una amplia gama de compuestos fenólicos, como quercetina, kaempferol, miricetina, apigenina, ácido hidroxícitríco, entre otros [36, 37]. La selección del solvente y la temperatura en el proceso de extracción, dependerá de las características físicas y químicas de la sustancia bioactiva de interés.

Por otro lado, la extracción asistida con ultrasonido [UAE] emplea ondas que incrementan los rendimientos y reduce el tiempo de proceso y la cantidad del solvente. Sin embargo, a diferentes condiciones de extracción ultrasónica [como la temperatura, la amplitud, la potencia y otros parámetros], las sustancias bioactivas obtenidas pueden adquirir diferentes estructuras moleculares y presentar otras actividades biológicas, así como el rendimiento de la extracción puede ser afectado [32, 38, 39]. Este método ha sido utilizado para la extracción de flavonoides y polifenoles [32, 40].

El proceso de extracción Soxhlet [SOX] ha sido utilizado para la obtención de una gran variedad de sustancias bioactivas como los compuestos fenólicos, carbohidratos, proteínas, aminoácidos, alcaloides, saponinas, flavonoides y taninos [41-44].

El método de maceración ha sido utilizado para la extracción de alcaloides, antocianinas, antraquinonas, flavonoides, fenoles, saponinas, esteroides, taninos y triterpenos, exponiendo el material de la planta o producto natural a metanol por 48 horas a temperatura ambiente [45].

Otras técnicas alternativas “verdes” son la extracción por disolventes eutécticos profundos [DESS] y la extracción asistida por microondas [MAE]. Los disolventes eutécticos profundos son solventes no convencionales similares a los convencionales, con la diferencia de que son biodegradables y de bajo costo. Estos procesos son amigables al medio ambiente, se utiliza una cantidad baja del solvente, mejoran el rendimiento de la extracción y pueden solubilizar compuestos polares y no polares. El método ha dado buenos rendimientos en la obtención de compuestos fenólicos en comparación con los de extracción asistida por microondas, extracción asistida con ultrasonido y extracción de líquidos a presión [46, 47]. Los polifenoles y furanocumarinas han sido obtenidos con esta técnica [48]. La extracción asistida por microondas es ecológica, económica y de alto rendimiento. Depende del tiempo, la temperatura, la relación sólido-líquido y el tipo y composición del solvente. Se han obtenido isoflavonas y flavonoides con ésta [49-51]. En comparación con los métodos convencionales, un alto rendimiento de compuestos fenólicos ha sido obtenido al emplear la extracción de disolventes eutécticos profundos en combinación con la extracción asistida con ultrasonido [52].

El proceso de extracción de líquidos a presión [PLE] asistidos por ultrasonido combinados con un gas de expansión ha tenido altos rendimiento en la obtención de compuestos fenólicos en comparación con estas técnicas por separado. Sin embargo, variables como la potencia del ultrasonido, la cantidad de gas de expansión y la presión del sistema, pueden afectar directamente los rendimientos de la extracción [53].

La extracción de compuestos bioactivos por enzimas está siendo de gran interés para obtener compuestos bioactivos, pues posee alto rendimiento de extracción, reduce el tiempo de prueba y utiliza menos solvente, a diferencia de los métodos convencionales y no convencionales. Sin embargo, una limitante que tiene es el costo de la enzima [54].

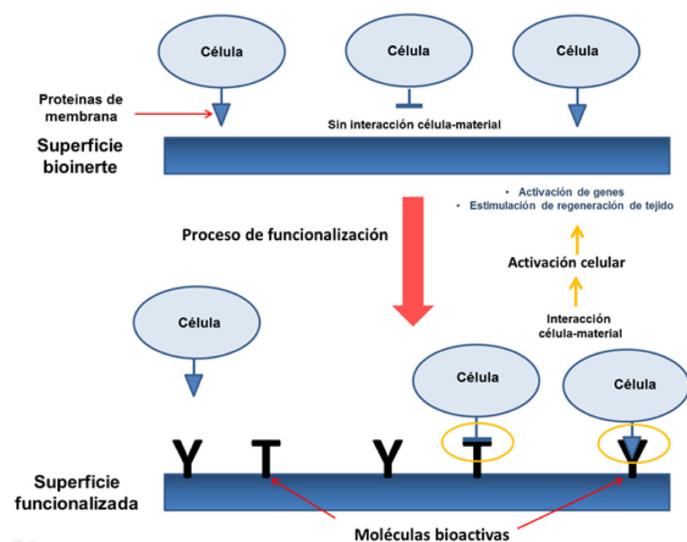
En la extracción con líquidos presurizados [PLE], el solvente se encuentra bajo una condición supercrítica a temperatura y presión controladas. La técnica reduce el tiempo de prueba y permite usar solventes orgánicos y agua. Se han reportado altos rendimientos de compuestos bioactivos, como las antocianinas y compuestos fenólicos, utilizando como solventes una mezcla de etanol/agua [50% p/p] a diferentes temperaturas, 40°C y 100 °C respectivamente, en comparación con otras técnicas [55, 56].

Los extractos de plantas obtenidos bajo los métodos convencionales y alternativos “verdes” o no convencionales, suelen ser una combinación de varios tipos de sustancias bioactivas, por lo que el aislamiento o purificación de sustancias es efectuado por diversas técnicas de separación, como la cromatografía en capa fina [TLC], la cromatografía en columna, la cromatografía flash, la cromatografía de exclusión molecular y la cromatografía líquida de alta eficacia [HPLC]. La cromatografía en capa fina es económica, rápida y fácil de realizar; proporciona información de cuántos compuestos bioactivos tiene el extracto obtenido. Por otra parte, la cromatografía líquida de alta eficacia [HPLC] es versátil, robusta y muy utilizada en el aislamiento de sustancias bioactivas. En esta técnica, la fase móvil [solvente] fluye a través de una columna que contiene una fase fija. La separación es efectada por las interacciones entre las moléculas de la muestra en ambas fases, móvil y fija. El método no es afectado por la estabilidad térmica de la muestra y la volatilidad del solvente, por lo que las interacciones con el extracto pueden ser más selectivas a la sustancia bioactiva de interés, teniendo más posibilidades de separación [57, 58].

### **Procesos de funcionalización de biomateriales**

Con el fin de proporcionar mejores propiedades en los biomateriales, la funcionalización de superficies es de particular interés en la ciencia de los materiales [59]. Inspirados en la funcionalización de superficies de

sistemas biológicos naturales, han surgido nuevos diseños para la creación de superficies multifuncionales con un gran potencial de aplicaciones que permitan una mejor adaptación de los materiales al medio ambiente fisiológico y el desempeño clínico requerido [60]. Para este fin, se han creado varios métodos de funcionalización sintética, que incluyen los metálicos, químicos y físicos sobre los biomateriales [61].



**FIGURA 3. Interacción de las células una superficie bioinerte y una funcionalizada de un material.**

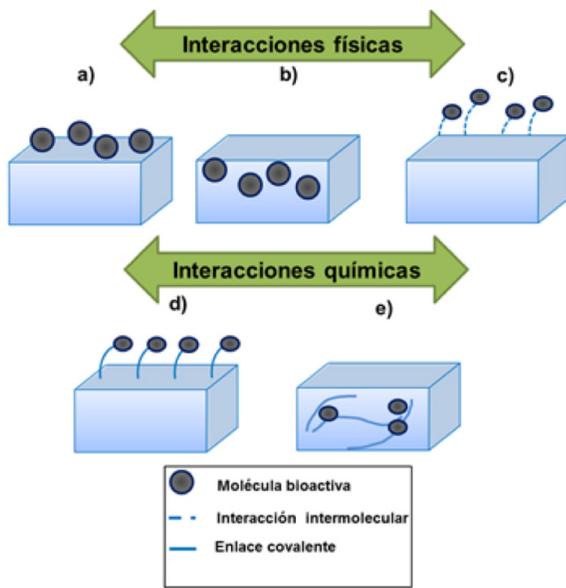
El recubrimiento de biomoléculas en la superficie es una de las herramientas más utilizadas para mejorar la compatibilidad de materiales inertes. Varios agentes moleculares activos, como proteínas, azúcares y minerales, se han investigado como activadores de reacciones biológicas [61]. La interfaz entre los biomateriales y el entorno fisiológico desempeña un papel vital en el rendimiento de los biomateriales. Los biomateriales interactúan con proteínas, membranas, células, ADN y orgánulos para establecer una serie de interfaces nanopartículas/biológicas que dependen de las fuerzas coloidales y de las interacciones bio-fisicoquímicas dinámicas, la formación de proteínas coronas, envoltura de partículas, absorción intracelular y procesos biocatalíticos que tienen resultados compatibles o adversos [Figura 3] [60, 62].

La superficie de los biomateriales puede ser más resistente a la corrosión o al desgaste y, al mismo tiempo, puede hacerse más biocompatible al cambiar su composición y/o microestructura. Muchos tipos de materiales a granel poseen excelentes propiedades mecánicas, pero pueden no ser compatibles con los tejidos biológicos y los fluidos *in vivo*. Después de la modificación de la superficie, propiedades tales como la compatibilidad *in situ*, conductividad ósea y resistencia a las bacterias, selectiva y controlablemente, mientras que los atributos en masa favorables de los materiales tales como resistencia y robustez pueden ser conservados [60].

Las estrategias más comunes para funcionalizar los biomateriales son atrapar físicamente las biomoléculas en el biomaterial [interacciones físicas] o la conjugación química de las moléculas bioactivas con el biomaterial [interacciones químicas]. Entre las técnicas que involucran interacciones físicas se encuentran adsorción física, unión física [debida a la acción de las fuerzas de Van der Waals entre depósito y sustrato] y encapsulamiento, mientras que la interacción química puede darse por enlaces covalentes, o entrecruzamientos [Figura 4] [63].

Los investigadores han utilizados diferentes materiales en la fabricación de biomateriales para la Ingeniería Biomédica, entre ellos metales, cerámicos, polímeros y materiales compuestos [Tabla 1] [61].

El empleo de metales en la fabricación de biomateriales, como el titanio, níquel, cobalto, cromo y sus aleaciones, se ha debido a que cumplen los requerimientos de biocompatibilidad y osteointegración, aunado a sus excelentes propiedades mecánicas, su resistencia a la corrosión, su procesabilidad y su disponibilidad; no obstante, uno de los principales problemas de un biomaterial metálico en el uso de una prótesis es el deterioro presentado por el hueso receptor, presentando menores tasas de osteointegración e infección cen-



**FIGURA 4. Funcionalización de biomateriales con moléculas bioactivas a través de diferentes interacciones. a)] Adsorción simple del moléculas bioactivas, b)] atrapamiento de las moléculas bioactivas dentro del material, c)] interacción de moléculas bioactivas con el biomaterial a través de interacciones moleculares, d)] interacción de moléculas bioactivas con el biomaterial a través de enlaces covalentes, e)], Interacción de moléculas bioactivas con el biomaterial a través de entrecruzamiento dentro del biomaterial.**

trada en el implante. Por tal motivo, esta búsqueda de soluciones ha derivado en el desarrollo de nuevos materiales que cuenten con un tratamiento de su superficie que contribuya al aumento de su vida útil, y mejoramiento de su biocompatibilidad, osteointegración y bioactividad. Entre las técnicas utilizadas en la modificación de la superficie de los metales, se encuentran plasma rociado, arenado, tratamiento ácido y sinterizado de polvos esféricos. Para la obtención de una nueva composición química y microestructura de metales, se han utilizado el método de fusión de láser y alta energía, como la implantación de iones. Estos métodos son atractivos ya que el material conserva sus propiedades de los materiales a granel mientras que mejora su resistencia a la corrosión, su dureza y su biocompatibilidad.

En este sentido, en el método de implantación de iones la muestra está rodeada por un plasma de alta densidad, con un impulso polarizado a un potencial negativo alto en relación con la pared de la cámara [68, 82]. Por otro lado, El método de arenado [granallado] consiste en proyectar partículas contra el material a alta presión. Las partículas deben ser químicamente estables, biocompatibles y no deben obstaculizar la osteointegración del material. La rugosidad se puede controlar por el tamaño de partícula [11, 83]. Los metales tratados con ácido por periodos cortos y a temperaturas inferiores a 100°C son atacados químicamente, viendo modificada la rugosidad química de su superficie. Los ácidos más empleados son el ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico y fluorhídrico [11]. Otra técnica más, para la modificación de la superficie de metales, son aquellas que permiten producir una capa de óxido, donde los metales son sometidos a tratamientos electroquímicos, llevándose a cabo una reacción de oxidación-reducción, que se produce por una diferencia de potencial entre el cátodo y el ánodo. Estos tipos de modificación en la superficie del metal han permitido que cuente con una rugosidad y área superficial que permitan la adsorción de proteínas, crecimiento celular y la incorporación de agentes bioactivos, que puedan ser liberados de manera prolongada. Lo anterior ha permitido reducir y combatir infecciones, reducir la inflamación y promover la proliferación celular dando lugar a la formación del osteoide [65], además de incrementar el porcentaje de contacto con el hueso y un mayor grado de anclaje del implante.

Los cerámicos, han sido ampliamente estudiados para aplicaciones biomédicas, debido a su biocompatibilidad y excelente osteoinducción [71, 74, 84]. Además, sus estructuras los convierten en portadores ideales de fármacos, debido a su porosidad intrínseca, pueden facilitar el transporte de masa, infiltración celular y formación de tejido. Sin embargo, algunos de ellos, al no tener influencia en el tejido circundante o propiedades antioxidantes, antibacterianas, antivirales y

TABLA 1. Ejemplos de biomateriales funcionalizados con diferentes procesos.

Biomaterial	Proceso de funcionalización	Resultados	Referencias
<b>Metálico</b>			
Titanio y sus aleaciones	Uso plasma rociado, arenado, tratamiento ácido y sinterizado de polvos esféricos con inclusión de biomoléculas a través de entrecruzamiento e interacciones covalentes.	Alta hidrofiliidad, acortar la primera fase de la osteointegración [activación de las plaquetas de la sangre, la adsorción de proteínas, la reticulación de coágulos de fibrina tridimensional, la migración celular osteogénica, deposición de colágeno, y formación de matriz ósea]. Retención de propiedades del material, incremento en la formabilidad ósea requerida por la osteointegración.	[11, 64-67]
Aleaciones de Co-Cry aleaciones Ni-Ti	Plasma rociado, grabado, deposición capa por capa [interacciones covalentes].	Se mejoraron las propiedades de fricción, bioactividad e hidrofiliidad del material, así como la adhesión y proliferación de células de osteoblastos.	[68, 69]
Magnesio	Recubrimiento bioactivo Ca-P a través de electrodeposición.	Mejora de la osteo-conductividad y la osteogénesis en la fase inicial.	[70]
<b>Cerámico</b>			
Hidroxiapatita/fosfato $\beta$ -tricálcico	Interacciones covalentes.	Regeneración ósea asociada con la remodelación ósea fisiológica.	[71, 72]
Bifosfonatos	Interacciones covalentes. Atrapamiento.	Bioactividad mejorada, eficiente liberación del fármaco a través de la respuesta de células pre-osteoblásticas [incremento en interacciones tejido-células].	[73]
Vidrios bioactivos	Interacciones covalentes. Atrapamiento.	Fomentó la adhesión celular y la adsorción de proteínas. Obtención de biomateriales con propiedades antioxidantes, antibacterianas, antivirales y anticáncer.	[74, 75]
<b>Polímero</b>			
Colágeno	Entrecruzamiento.	Mejor epitelización y neovascularización, reducción de la contracción de la herida, reacción a cuerpo extraño, y respuesta a la inflamación. Beneficio en la formación y remodelación de microvasos.	[76, 77]
Quitosano/Poli [ε-caprolactona]	Encapsulamiento y adsorción.	Materiales no tóxicos y bioactivos. Fomento la proliferación celular fibroblástica.	[78]
Ácido poli-L-láctico	Autoensamblaje, interacciones electrostáticas.	Activación de la osteogénesis. Liberación controlada.	[79]
Seda	Electrohilado y encapsulamiento.	Aumento en la velocidad de cicatrización de las heridas, la reepitelización, la proliferación de la dermis, la síntesis de colágeno y la diferenciación epidérmica en folículos pilosos y glándulas sebáceas, y reducción en la formación de cicatrices.	[80, 81]

anticáncer, están siendo funcionalizados mediante diversas técnicas, ya que al contar el biomaterial cerámico con moléculas bioactivas será capaz de transferir información y actuar de forma selectiva en el entorno biológico, de tal forma que se acelere la formación de tejido, evite infecciones, respuesta inmune, entre

otras. En este contexto, se ha sintetizado hidroxiapatita cargada con fármacos, que han podido ser liberados de manera controlada con el propósito de inhibir tumores cancerosos, así como vidrios bioactivos y fosfatos de calcio funcionalizados con sustancias activas de fuentes naturales como: polifenoles, cumari-

nas, flavonoides, estilbenos, taninos hidrolizables y condesados, lignanos, ligninas, por mencionar algunos [Tabla 1]. Por otra parte, grupos funcionales como el hidroxilo [-OH] y amino [-NH<sub>2</sub>] también han sido utilizados en la funcionalización de la superficie de cerámicos, pudiendo demostrar la influencia de la química de la superficie en la adhesión, proliferación y diferenciación celular [3].

Uno de los métodos utilizados en funcionalización de la superficie de cerámicos, es la electrodeposición, el cual es un proceso electro-químico donde se realiza un recubrimiento al material con un sistema de ánodo y cátodo, sumergiendo la muestra en un baño químico y aplicando cargas eléctricas [85, 86]. Otra estrategia utilizada es la inmovilización de moléculas bioactivas [grupos funcionales] al material, a través de una unión covalente. Un ejemplo es el injerto de grupos funcionales en el material, como cuando los grupos funcionales aminos reaccionan directamente con dióxido de carbono para formar carbamato a través de compuestos intermedios bipolares. Donde la carga de amino silano dependerá de las condiciones del área superficial, porosidad, tamaño de poro, temperatura y el solvente [85]. Además se pueden obtener monocapas autoensambladas, las cuales representan sustratos orgánicos bien ordenados formados por la adsorción de un surfactante activo en una superficie sólida. Las monocapas autoensambladas formadas por quimisorción de alcanoilatos permite un control significativo sobre propiedades químicas del sustratos subyacente, logrando la creación de superficies reproducibles y bien definidas que presentan una amplia gama de grupos funcionales, que permiten el control de interacciones proteína-superficie y célula-superficie [87].

Los polímeros son muy versátiles y ofrecen una gran diversidad de propiedades y composición, por lo que son uno de los materiales más utilizados para la fabricación de dispositivos biomédicos [88]. Cuentan con grupos funcionales [reactivos] que pueden participar

directamente en esquemas de modificación química, por lo que son fáciles de funcionalizar [84]. Dependiendo de su estructura química, regularmente se lleva a cabo una modificación previa para introducir grupos reactivos, antes de su funcionalización con moléculas bioactivas. De igual forma las moléculas bioactivas pueden llegar a reaccionar directamente con el material que se pretende modificar. Como es el caso del autoensamblaje de péptidos, quienes se ensamblan espontáneamente en estructuras tridimensionales [soportes de hidrogel], después de ser estimulados con iones de electrolitos monovalentes o divalentes [89]. En este tipo de ensamblajes se llevan a cabo interacciones como puentes de hidrogeno, iónicas, i electrostáticas, hidrófobas y fuerzas de van der Waals [84]. Una de las modificaciones previas, antes mencionadas, es aquella en la que los polímeros se exponen a la radiación UV, creando sitios activos que posteriormente serán utilizados para iniciar la polimerización del injerto [90]. Un ejemplo es la exposición a la radiación UV del polimetilmetacrilato, creando grupos carboxílicos que posteriormente reaccionan con las sustancias activas, dando paso a un material funcionalizado. La polimerización radical es uno de los métodos de funcionalización de la superficie de un material, puede introducir de forma fácil y controlable cadenas de injertos de alta densidad, injertados de manera precisa sin afectar las propiedades del polímero. Pudiendo llevarse a cabo por fisorción o unión covalente [59]. La fisorción de polímeros es un proceso reversible por lo que estos materiales a menudo son inestables [91]. Por otro lado, la unión covalente mejora la estabilidad química a largo plazo de las cadenas introducidas, lo que permite injertar diferentes polímeros o moléculas bioactivas al mismo sustrato [59, 91].

Los polímeros también presentan una capacidad prospectiva para encapsular moléculas bioactivas, debido a su estructura, las moléculas están confinadas en las mallas, pudiendo controlar su liberación según sea necesario [92]. También se pueden fabricar y funcionalizar soportes poliméricos con incrustaciones de

micropartículas cargadas con moléculas bioactivas a través de interacciones electrostáticas [75]. Por otro lado, el uso de adsorción física en la funcionalización de un material implica exponerlo en una solución que contenga moléculas bioactivas, este proceso depende de la química de la superficie, la topografía y la hidrofiliidad, una vez que las interacciones entre el material y las moléculas bioactivas son electrostáticas. Algunas investigaciones al hacer uso de esta estrategia y la de encapsulamiento, encontraron que la de encapsulamiento daba una mejor bioactividad al material, incrementado la proliferación de fibroblastos [78].

### **Uso de biomateriales funcionalizados con sustancias bioactivas en la Ingeniería Biomédica**

En los últimos años, la Ingeniería Biomédica ha realizado un gran esfuerzo en el desarrollo de materiales funcionalizados para aplicaciones analíticas [93-96], sistemas de liberación de fármacos [97-99] y regeneración tisular [31, 100], entre otros, logrando fabricar dispositivos que permiten la detección de enfermedades y diagnóstico de cáncer, biomateriales capaces de inducir y controlar los procesos biológicos [durante la regeneración o reparación de un tejido] y sistemas de liberación de fármacos que pueden asociarse con medicamentos y mantener una liberación controlada, además de su capacidad para atacar tejidos dañados.

Diferentes enfermedades, heridas y traumas son condiciones que afectan las funciones normales de tejidos, lo cual es consecuentemente conduce a daños en el tejido y fallas en los órganos. Por este motivo, es necesario tratar los sitios daños y facilitar el proceso de regeneración. La ingeniería de tejidos utilizando soportes de tejidos biomiméticos 3D sembrados con células es una estrategia prometedora para la reparación de tejidos [101].

En este sentido, biomacromoléculas naturales como albumina, lipoproteínas y polisacáridos, han sido utilizadas como cargadores para liberadores de fármacos,

debido a sus inherentes propiedades bioquímicas y biofísicas, como los son su renovabilidad, su no toxicidad, su biocompatibilidad, su biodegradabilidad y su habilidad para ser enlazadas [102].

Los polímeros naturales son excelentes candidatos para la ingeniería tisular debido a su biocompatibilidad. Muchas de las investigaciones actuales se han enfocado en polímeros basados en plantas. Los extractos de *strevia rebaudiana* como fuentes activas de carotenoides, polifenoles, ácido ascórbico y clorofilas, los cuales son antioxidantes y tienen propiedades antimicrobiales [101]. De igual manera, se han reportado investigaciones de soportes basados en péptidos cíclicos [103].

Otra de las aplicaciones de los polímeros es para sistemas de liberación de fármacos transdérmicos. Es un área de investigación de preparaciones farmacéuticas de tercera generación, y se considera conveniente, por ser no invasivo [104].

Entre los dispositivos desarrollados, para aplicaciones analíticas, se encuentran las plataformas microfluídicas, las cuales son utilizadas en el análisis clínico debido a su automatización, integración y miniaturización. Logrando con ellas reducir el uso de reactivos, cantidad de muestras y tiempo de análisis, además de tener la capacidad de procesamiento en paralelo, confiabilidad y sensibilidad. Permitiendo la detección colorimétrica precisa de analitos de interés clínico [105]. Para la fabricación de estos dispositivos, se han utilizado métodos basados en la fotolitografía y materiales como silicio, vidrio, papel, cerámicos y polímeros [106]. Por otro lado, los biosensores son dispositivos analíticos utilizados en medicina en la detección de varios analitos químicos y biológicos, desempeñando un papel clave en los monitores de diversas enfermedades, análisis biológicos, análisis químicos y la detección clínica [107]. De esta manera, se han obtenido en los últimos tiempos, biosensores de alta sensibilidad y bajo costo, siendo un éxito para la medición biomédica

[108]. Entre los métodos utilizados para la detección [señal] se encuentran electroquímicos, colorimétricos, ópticos, entre otros. Por otro lado, nanopartículas funcionalizadas, como los puntos cuánticos, están siendo utilizados en una amplia gama de aplicaciones biomédicas, entre ellas, la bioimagen, biosensores, sistemas de liberación de fármacos y terapia fotodinámica [96]. Permitiendo de esta manera que la bioimagen sea una herramienta muy poderosa para el estudio de imágenes celulares vivas y tejidos a través de microscopía de fluorescencia, lo que conduce a la visualización directa de procesos biológicos, mostrando una alta fotoestabilidad en comparación con los fluoróforos, al estar cubiertos con ligandos. Sin embargo, cabe mencionar que algunos metales que han sido sintetizados pueden llegar a ser dañinos a las células vivas [109].

Por otra parte, en las últimas décadas en conjunto con los avances en la síntesis y purificación de diferentes materiales, se han desarrollado nuevos sistemas de liberación de fármacos, con el propósito de controlar o modificar la liberación del fármaco o principio activo, localización del principio activo en su respectiva diana terapéutica, permitiendo el paso por barreras tisulares y celulares y dándole estabilidad a agentes terapéuticos en condiciones fisiológicas determinadas [110]. El principal interés ha sido proporcionar un tratamiento a cierta enfermedad, de acuerdo a las condiciones locales, siendo las características más importantes de esta vía de administración de medicamentos la facilidad al administrarse y la posibilidad de reducir la exposición sistémica a los mismos, disminuyendo efectos secundarios que pudieran darse, así como la disminución del número de dosis necesarias [99]. Uno de los métodos más utilizados es el uso de partículas de tamaño controlado a micro o nano-escala, cubiertas por una mono o multicapa de biopolímero, que se obtienen por la deposición electrostática de manera secuencial, lo que le da la protección del principio activo encapsulado, aumento en la biodisponibilidad, y permitiendo la utilización de diferentes vías de administración, entre otras [97, 98].

Es importante destacar que también se ha empezado a utilizar el polvo obtenido de la corteza de *Mimosa tenuiflora* para incorporarlo en biomateriales con posibles aplicaciones en Ingeniería Tisular. Entre las investigaciones llevadas a cabo destacan la elaboración de un composito de quitosano/*Mimosa tenuiflora* para observar su bioactividad [9], soportes de quitosano/*Mimosa tenuiflora* para determinar su biocompatibilidad [100], la medición de las propiedades térmicas y mecánicas de compositos de quitosano/*Mimosa tenuiflora*/nanotubos de carbono de pared multiple [111] y, en tiempos más recientes, la elaboración y caracterización de películas de quitosano y polvo de *Mimosa tenuiflora* para su posible aplicación en la regeneración de piel [31].

## CONCLUSIONES

Hoy en día, los biomateriales en sistemas vivos deben ser multifuncionales, dinámicos y biocompatibles, en donde la superficie de los biomateriales debe proporcionar la plataforma para las interacciones biológicas y químicas con los tejidos. Como la mayoría de los biomateriales fabricados en años pasados no poseen todas las propiedades deseables, la modificación de la superficie mediante la funcionalización es una técnica recientemente adoptada en la ingeniería de materiales y biomédica.

Al emplear diversas biomoléculas en la composición del biomaterial, la superficie y la estructura se pueden alterar para facilitar adaptación al entorno fisiológico y al mismo tiempo realizar las funciones requeridas. Por estos motivos, este artículo revisó avances recientes en la modificación y funcionalización de superficies de biomateriales con énfasis en ingeniería de tejidos, fármacos y el diagnóstico de enfermedades, visualizando que la extracción y caracterización de compuestos bioactivos en plantas sigue siendo un reto que permitirá en el futuro, la aplicación de sustancias naturales en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades.

## REFERENCIAS

- [1] Hench LL. Chronology of Bioactive Glass Development and Clinical Applications. *New Journal of Glass and Ceramics*. 2013;3:67-73.
- [2] El-Hadad S, Safwat EM, Sharaf NF. In-vitro and in-vivo, cytotoxicity evaluation of cast functionally graded biomaterials for dental implantology. *Materials Science and Engineering: C*. 2018;93:987-95. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.09.003>
- [3] Hsu Y-I, Yamaoka T. Visualization and quantification of the bioactive molecules immobilized at the outmost surface of PLLA-based biomaterials. *Polymer Degradation and Stability*. 2018;156:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.polydegradstab.2018.08.001>
- [4] Jamwal K, Bhattacharya S, Puri S. Plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*. 2018;9:26-38. [10.1016/j.jarmap.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2017.12.003)
- [5] Kuruppu AI, Paranagama P, Goonasekara CL. Medicinal plants commonly used against cancer in traditional medicine formulae in Sri Lanka. *Saudi Pharm J*. 2019;27(4):565-73. [10.1016/j.jsps.2019.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.02.004)
- [6] Mir SA, Shah MA, Ganai SA, Ahmad T, Gani M. Understanding the role of active components from plant sources in obesity management. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*. 2019;18(2):168-76. [10.1016/j.jssas.2017.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jssas.2017.04.003)
- [7] Zeng Y, Hoque J, Varghese S. Biomaterial-assisted local and systemic delivery of bioactive agents for bone repair. *Acta biomaterialia*. 2019. [10.1016/j.actbio.2019.01.060](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.01.060)
- [8] Valencia-Gómez L. Elaboración de películas poliméricas entrecruzadas de O-carboximetil quitosano y Mimosa Tenuiflora. No publicado: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; 2016.
- [9] Martel-Estrada SA, Olivas-Armendáriz I, Santos-Rodríguez E, Martínez-Pérez CA, García-Casillas PE, Hernández-Paz J, et al. Evaluation of in vitro bioactivity of Chitosan/Mimosa tenuiflora composites. *Materials Letters*. 2014;119:146-9. [10.1016/j.matlet.2014.01.004](https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.01.004)
- [10] Bai X, Gao M, Syed S, Zhuang J, Xu X, Zhang XQ. Bioactive hydrogels for bone regeneration. *Bioact Mater*. 2018;3(4):401-17. [10.1016/j.bioactmat.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.05.006)
- [11] Duraccio D, Mussano F, Faga MG. Biomaterials for dental implants: current and future trends. *Journal of Materials Science*. 2015;50(14):4779-812. [10.1007/s10853-015-9056-3](https://doi.org/10.1007/s10853-015-9056-3)
- [12] Ghasemi-Mobarakeh L, Kolahreze, D., Ramakrishna, S., Williams, D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. *Current Opinion in Biomedical Engineering* 2. 2019;10:45-50.
- [13] Morhardt DR, Mauney JR, Estrada CR. Role of Biomaterials in Surgery. In: Reis RL, editor. *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Oxford: Academic Press; 2019. p. 315-30. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65845-2>
- [14] Buyel JF. Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents. *Biotechnology advances*. 2018;36(2):506-20. [10.1016/j.biotechadv.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.02.002)
- [15] Liu Y, Feng N. Nanocarriers for the delivery of active ingredients and fractions extracted from natural products used in traditional Chinese medicine (TCM). *Adv Colloid Interface Sci*. 2015;221:60-76. [10.1016/j.cis.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.04.006)
- [16] Cao S-Y, Ye S-J, Wang W-W, Wang B, Zhang T, Pu Y-Q. Progress in active compounds effective on ulcerative colitis from Chinese medicines. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2019;17(2):81-102. [10.1016/s1875-5364\(19\)30012-3](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(19)30012-3)
- [17] Bilal M, Iqbal HMN. Naturally-derived biopolymers: Potential platforms for enzyme immobilization. *International journal of biological macromolecules*. 2019;130:462-82. [10.1016/j.ijbiomac.2019.02.152](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.152)
- [18] Devi N, Sarmah M, Khatun B, Maji TK. Encapsulation of active ingredients in polysaccharide-protein complex coacervates. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017;239:136-45. [10.1016/j.cis.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.05.009)
- [19] Silva EK, Zabot GL, Cazarin CB, Marostica MR, Jr., Meireles MA. Biopolymer-prebiotic carbohydrate blends and their effects on the retention of bioactive compounds and maintenance of antioxidant activity. *Carbohydr Polym*. 2016;144:149-58. [10.1016/j.carbpol.2016.02.045](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.045)
- [20] Michalak I, Mucha M. The release of active substances from selected carbohydrate biopolymer membranes. *Carbohydrate Polymers*. 2012;87(4):2432-8. [10.1016/j.carbpol.2011.11.013](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.11.013)
- [21] Takshak S, Agrawal SB. Defense potential of secondary metabolites in medicinal plants under UV-B stress. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2019;193:51-88. [10.1016/j.jphotobiol.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.02.002)
- [22] Khalid M, Saeed ur R, Bilal M, Huang D-f. Role of flavonoids in plant interactions with the environment and against human pathogens – A review. *Journal of Integrative Agriculture*. 2019;18(1):211-30. [10.1016/s2095-3119\(19\)62555-4](https://doi.org/10.1016/s2095-3119(19)62555-4)
- [23] Wang DD, Gao D, Huang YK, Xu WJ, Xia ZN. Preparation of restricted access molecularly imprinted polymers based fiber for selective solid-phase microextraction of hesperetin and its metabolites in vivo. *Talanta*. 2019;202:392-401. [10.1016/j.talanta.2019.05.016](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.05.016)
- [24] Zálešák F, Bon DJ-YD, Pospíšil J. Lignans and Neolignans: Plant secondary metabolites as a reservoir of biologically active substances. *Pharmacological Research*. 2019;146:104284. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104284>
- [25] Fabra MJ, Falcó I, Randazzo W, Sánchez G, López-Rubio A. Antiviral and antioxidant properties of active alginate edible films containing phenolic extracts. *Food Hydrocolloids*. 2018;81:96-103. [10.1016/j.foodhyd.2018.02.026](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.026)
- [26] Qin Y, Liu Y, Yong H, Liu J, Zhang X, Liu J. Preparation and characterization of active and intelligent packaging films based on cassava starch and anthocyanins from Lycium ruthenicum Murr. *International journal of biological macromolecules*. 2019;134:80-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.029>
- [27] Qin Y, Liu Y, Yong H, Liu J, Zhang X, Liu J. Preparation and characterization of active and intelligent packaging films based on cassava starch and anthocyanins from Lycium ruthenicum Murr. *International journal of biological macromolecules*. 2019;134:80-90. [10.1016/j.ijbiomac.2019.05.029](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.029)
- [28] Norberto S, Silva S, Meireles M, Faria A, Pintado M, Calhau C. Blueberry anthocyanins in health promotion: A metabolic overview. *Journal of Functional Foods*. 2013;5(4):1518-28. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.08.015>

- [29] Jacobo-Herrera NJ, Jacobo-Herrera FE, Zentella-Dehesa A, Andrade-Cetto A, Heinrich M, Perez-Plasencia C. Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. *Journal of ethnopharmacology*. 2016;179:391-402. [10.1016/j.jep.2015.12.042](https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.042)
- [30] Liu M, Wang Y, Liu Y, Ruan R. Bioactive peptides derived from traditional Chinese medicine and traditional Chinese food: A review. *Food Res Int*. 2016;89(Pt 1):63-73. [10.1016/j.foodres.2016.08.009](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.08.009)
- [31] Valencia-Gomez LE, Martel-Estrada SA, Vargas-Requena C, Rivera-Armenta JL, Alba-Baena N, Rodriguez-Gonzalez C, et al. Chitosan/Mimosa tenuiflora films as potential cellular patch for skin regeneration. *International journal of biological macromolecules*. 2016;93(Pt A):1217-25. [10.1016/j.ijbiomac.2016.09.083](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.083)
- [32] Wen C, Zhang J, Zhang H, Dzah CS, Zandile M, Duan Y, et al. Advances in ultrasound assisted extraction of bioactive compounds from cash crops - A review. *Ultrasonics sonochemistry*. 2018;48:538-49. [10.1016/j.ultsonch.2018.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.07.018)
- [33] da Silva RPPF, Rocha-Santos TAP, Duarte AC. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016;76:40-51. [10.1016/j.trac.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.11.013)
- [34] Azmir J, Zaidul ISM, Rahman MM, Sharif KM, Mohamed A, Sahena F, et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*. 2013;117(4):426-36. [10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014)
- [35] Herrero M, Mendiola JA, Cifuentes A, Ibanez E. Supercritical fluid extraction: Recent advances and applications. *J Chromatogr A*. 2010;1217(16):2495-511. [10.1016/j.chroma.2009.12.019](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.12.019)
- [36] Da Porto C, Natolino A. Supercritical fluid extraction of polyphenols from grape seed (*Vitis vinifera*): Study on process variables and kinetics. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2017;130:239-45. [10.1016/j.supflu.2017.02.013](https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.02.013)
- [37] Pimentel-Moral S, Borrás-Linares I, Lozano-Sánchez J, Arráez-Román D, Martínez-Férez A, Segura-Carretero A. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of bioactive compounds from *Hibiscus sabdariffa*. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2019;147:213-21. [10.1016/j.supflu.2018.11.00](https://doi.org/10.1016/j.supflu.2018.11.00)
- [38] Soquetta MB, Terra LdM, Bastos CP. Green technologies for the extraction of bioactive compounds in fruits and vegetables. *CyTA - Journal of Food*. 2018;16(1):400-12. [10.1080/19476337.2017.1411978](https://doi.org/10.1080/19476337.2017.1411978)
- [39] Bamba BSB, Shi J, Tranchant CC, Xue SJ, Forney CF, Lim LT. Influence of Extraction Conditions on Ultrasound-Assisted Recovery of Bioactive Phenolics from Blueberry Pomace and Their Antioxidant Activity. *Molecules*. 2018;23(7). [10.3390/molecules23071685](https://doi.org/10.3390/molecules23071685)
- [40] Sharayei P, Azarpazhooh E, Zomorodi S, Ramaswamy HS. Ultrasound assisted extraction of bioactive compounds from pomegranate (*Punica granatum* L.) peel. *Lwt*. 2019;101:342-50. [10.1016/j.lwt.2018.11.031](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.11.031)
- [41] Chandran R, Thangaraj P, Shanmugam S, Thankarajan S, Karuppusamy A. Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of *Monochoria vaginalis* (Burm. F.) C. Presl.: A Wild Edible Plant. *Journal of Food Biochemistry*. 2012;36(4):421-31. [10.1111/j.1745-4514.2011.00560.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2011.00560.x)
- [42] Sajeesh T, Arunachalam K, Parimelazhagan T. Antioxidant and antipyretic studies on *Pothos scandens* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2011;4(11):889-99. [10.1016/s1995-7645\(11\)60214-9](https://doi.org/10.1016/s1995-7645(11)60214-9)
- [43] Murugan R, Parimelazhagan T. Comparative evaluation of different extraction methods for antioxidant and anti-inflammatory properties from *Osbeckia parvifolia* Arn. - An in vitro approach. *Journal of King Saud University - Science*. 2014;26(4):267-75. [10.1016/j.jksus.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jksus.2013.09.006)
- [44] Arunachalam K, Parimelazhagan T, Saravanan S. Phenolic content and antioxidant potential of *Sarcostigma kleinii* Wight. & Arn. *Food and Agricultural Immunology*. 2011;22(2):161-70. [10.1080/09540105.2010.549211](https://doi.org/10.1080/09540105.2010.549211)
- [45] Mgbeahuruike EE, Yrjönen T, Vuorela H, Holm Y. Bioactive compounds from medicinal plants: Focus on Piper species. *South African Journal of Botany*. 2017;112:54-69. [10.1016/j.sajb.2017.05.007](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.05.007)
- [46] Alañón ME, Ivanović M, Gómez-Caravaca AM, Arráez-Román D, Segura-Carretero A. Choline chloride derivative-based deep eutectic liquids as novel green alternative solvents for extraction of phenolic compounds from olive leaf. *Arabian Journal of Chemistry*. 2018. [10.1016/j.arabjc.2018.01.003](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.01.003)
- [47] Cunha SC, Fernandes JO. Extraction techniques with deep eutectic solvents. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018;105:225-39. [10.1016/j.trac.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.05.001)
- [48] Wang T, Jiao J, Gai QY, Wang P, Guo N, Niu LL, et al. Enhanced and green extraction polyphenols and furanocoumarins from Fig (*Ficus carica* L.) leaves using deep eutectic solvents. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;145:339-45. [10.1016/j.jpba.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.002)
- [49] Terigar BG, Balasubramanian S, Boldor D, Xu Z, Lima M, Sabliov CM. Continuous microwave-assisted isoflavone extraction system: design and performance evaluation. *Bioresource technology*. 2010;101(7):2466-71. [10.1016/j.biortech.2009.11.039](https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.11.039)
- [50] Chen D, Tang C, Chan K, Tsui C, Yu P, Leung M, et al. Dynamic mechanical properties and in vitro bioactivity of PHBV/HA nanocomposite. *Composites Science and Technology*. 2007;67(7-8):1617-26. [10.1016/j.compscitech.2006.07.034](https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2006.07.034)
- [51] Yedhu Krishnan R, Rajan KS. Microwave assisted extraction of flavonoids from *Terminalia bellerica*: Study of kinetics and thermodynamics. *Separation and Purification Technology*. 2016;157:169-78. [10.1016/j.seppur.2015.11.035](https://doi.org/10.1016/j.seppur.2015.11.035)
- [52] Zhou P, Wang X, Liu P, Huang J, Wang C, Pan M, et al. Enhanced phenolic compounds extraction from *Morus alba* L. leaves by deep eutectic solvents combined with ultrasonic-assisted extraction. *Industrial Crops and Products*. 2018;120:147-54. [10.1016/j.indcrop.2018.04.071](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.04.071)
- [53] Santos MP, Souza MC, Sumere BR, da Silva LC, Cunha DT, Bezerra RMN, et al. Extraction of bioactive compounds from pomegranate peel (*Punica granatum* L.) with pressurized liquids assisted by ultrasound combined with an expansion gas. *Ultrasonics sonochemistry*. 2019;54:11-7. [10.1016/j.ultsonch.2019.02.021](https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.02.021)
- [54] Marathe SJ, Jadhav SB, Bankar SB, Kumari Dubey K, Singhal RS. Improvements in the extraction of bioactive compounds by enzymes. *Current Opinion in Food Science*. 2019;25:62-72. [10.1016/j.cofs.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.02.009)

- [55] Pereira DTV, Tarone AG, Cazarin CBB, Barbero GF, Martínez J. Pressurized liquid extraction of bioactive compounds from grape marc. *Journal of Food Engineering*. 2019;240:105-13. [10.1016/j.foodeng.2018.07.019](https://doi.org/10.1016/j.foodeng.2018.07.019)
- [56] Herrero M, Sánchez-Camargo AdP, Cifuentes A, Ibáñez E. Plants, seaweeds, microalgae and food by-products as natural sources of functional ingredients obtained using pressurized liquid extraction and supercritical fluid extraction. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2015;71:26-38. [10.1016/j.trac.2015.01.018](https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.01.018)
- [57] Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram KM, Yoga Latha L. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2010;8(1):1-10.
- [58] Barbieri M, Heard CM. Isolation of punicalagin from Punica granatum rind extract using mass-directed semi-preparative ESI-AP single quadrupole LC-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;166:90-4. [10.1016/j.jpba.2018.12.033](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.12.033)
- [59] Zhou T, Zhu Y, Li X, Liu X, Yeung KWK, Wu S, et al. Surface functionalization of biomaterials by radical polymerization. *Progress in Materials Science*. 2016;83:191-235. [10.1016/j.pmatsci.2016.04.005](https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2016.04.005)
- [60] Wu G et al. Engineering and functionalization of biomaterials via surface modification. *Journal of Materials Chemistry B*. 2015;3(10):2024-42. [10.1039/c4tb01934b](https://doi.org/10.1039/c4tb01934b)
- [61] Su Y, Luo C, Zhang Z, Hermawan H, Zhu D, Huang J, et al. Bioinspired surface functionalization of metallic biomaterials. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2018;77:90-105. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.08.035>
- [62] Martino S, D'Angelo F, Armentano I, Kenny JM, Orlacchio A. Stem cell-biomaterial interactions for regenerative medicine. *Biotechnology advances*. 2012;30(1):338-51. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.06.015>
- [63] Engel E. CO, Salvagni E., Ginebra M.P., Planell J.A. Biomaterials for Tissue Engineering of Hard Tissues. In: (edx). SM, editor. *Strategies in Regenerative Medicine*. New York, NY: Springer; 2009.
- [64] Souza JCM, Sordi MB, Kanazawa M, Ravindran S, Henriques B, Silva FS, et al. Nano-scale modification of titanium implant surfaces to enhance osseointegration. *Acta biomaterialia*. 2019. [10.1016/j.actbio.2019.05.045](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.045)
- [65] Caliskan N, Bayram C, Erdal E, Karahaliloglu Z, Denkbaz EB. Titania nanotubes with adjustable dimensions for drug reservoir sites and enhanced cell adhesion. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications*. 2014;35:100-5. [10.1016/j.msec.2013.10.033](https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.10.033)
- [66] Salou L, Hoornaert A, Louarn G, Layrolle P. Enhanced osseointegration of titanium implants with nanostructured surfaces: an experimental study in rabbits. *Acta biomaterialia*. 2015;11:494-502. [10.1016/j.actbio.2014.10.017](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.10.017)
- [67] Lario-Femenía J, Amigó-Mata A, Vicente-Escuder Á, Segovia-López F, Amigó-Borrás V. Desarrollo de las aleaciones de titanio y tratamientos superficiales para incrementar la vida útil de los implantes. 2016. 2016;52(4). [10.3989/revmetalm.084](https://doi.org/10.3989/revmetalm.084)
- [68] Shanaghi A, Chu PK. Investigation of corrosion mechanism of NiTi modified by carbon plasma immersion ion implantation (C-PIII) by electrochemical impedance spectroscopy. *Journal of Alloys and Compounds*. 2019;790:1067-75. [10.1016/j.jallcom.2019.03.272](https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2019.03.272)
- [69] Qin L, Feng X, Hafezi M, Zhang Y, Guo J, Dong G, et al. Investigating the tribological and biological performance of covalently grafted chitosan coatings on Co-Cr-Mo alloy. *Tribology International*. 2018;127:302-12. [10.1016/j.triboint.2018.06.018](https://doi.org/10.1016/j.triboint.2018.06.018)
- [70] Liu W, Zhai D, Huan Z, Wu C, Chang J. Novel tricalcium silicate/magnesium phosphate composite bone cement having high compressive strength, in vitro bioactivity and cytocompatibility. *Acta biomaterialia*. 2015;21:217-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2015.04.012>
- [71] Acharya B, Chun SY, Kim SY, Moon C, Shin HI, Park EK. Surface immobilization of MEPE peptide onto HA/beta-TCP ceramic particles enhances bone regeneration and remodeling. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2012;100(3):841-9. [10.1002/jbm.b.32648](https://doi.org/10.1002/jbm.b.32648)
- [72] Palazzo B, Iafisco M, Laforgia M, Margiotta N, Natile G, Bianchi CL, et al. Biomimetic Hydroxyapatite-Drug Nanocrystals as Potential Bone Substitutes with Antitumor Drug Delivery Properties. *Advanced Functional Materials*. 2007;17(13):2180-8. [10.1002/adfm.200600361](https://doi.org/10.1002/adfm.200600361)
- [73] Yewle JN, Puleo DA, Bachas LG. Bifunctional bisphosphonates for delivering PTH (1-34) to bone mineral with enhanced bioactivity. *Biomaterials*. 2013;34(12):3141-9. [10.1016/j.biomaterials.2013.01.059](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.059)
- [74] Zhang Y, Luan J, Jiang S, Zhou X, Li M. The effect of amino-functionalized mesoporous bioactive glass on MC3T3-E1 cells in vitro stimulation. *Composites Part B: Engineering*. 2019;172:397-405. [10.1016/j.compositesb.2019.05.104](https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2019.05.104)
- [75] Zhang X, Ferraris S, Prenesti E, Verné E. Surface functionalization of bioactive glasses with natural molecules of biological significance, part II: Grafting of polyphenols extracted from grape skin. *Applied Surface Science*. 2013;287:341-8. [10.1016/j.apsusc.2013.09.152](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2013.09.152)
- [76] Gu L, Shan T, Ma YX, Tay FR, Niu L. Novel Biomedical Applications of Crosslinked Collagen. *Trends in biotechnology*. 2019;37(5):464-91. [10.1016/j.tibtech.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.007)
- [77] Zhou X, Tao Y, Chen E, Wang J, Fang W, Zhao T, et al. Genipin-cross-linked type II collagen scaffold promotes the differentiation of adipose-derived stem cells into nucleus pulposus-like cells. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2018;106(5):1258-68. [10.1002/jbm.a.36325](https://doi.org/10.1002/jbm.a.36325)
- [78] Rojas-Yañez MA. Síntesis y evaluación de soportes compuestos de quitosano y policaprolactona funcionalizados con proteínas de *Mytilus Californiensis* para regeneración de tejido óseo Ciudad Juárez, Chihuahua: Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; 2018.
- [79] Zhang F, Song Q, Huang X, Li F, Wang K, Tang Y, et al. A Novel High Mechanical Property PLGA Composite Matrix Loaded with Nanodiamond-Phospholipid Compound for Bone Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016;8(2):1087-97. [10.1021/acsami.5b09394](https://doi.org/10.1021/acsami.5b09394)
- [80] Gil ES, Mandal BB, Park SH, Marchant JK, Omenetto FG, Kaplan DL. Helicoidal multi-lamellar features of RGD-functionalized silk biomaterials for corneal tissue engineering. *Biomaterials*. 2010;31(34):8953-63. [10.1016/j.biomaterials.2010.08.017](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.08.017)
- [81] Gil ES, Panilaitis B, Bellas E, Kaplan DL. Functionalized silk biomaterials for wound healing. *Adv Healthc Mater*. 2013;2(1):206-17. [10.1002/adhm.201200192](https://doi.org/10.1002/adhm.201200192)

- [82] Ueda M, Silva AR, Pillaca EJDM, Mariano SFM, Rossi JO, Oliveira RM, et al. New possibilities of plasma immersion ion implantation (PIII) and deposition (PIII&D) in industrial components using metal tube fixtures. *Surface and Coatings Technology*. 2017;312:37-46. [10.1016/j.surfcoat.2016.08.067](https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.08.067)
- [83] Wang S, Li C, Xiong B, Tian X, Yang S. Surface modification of hard alloy by Y ion implantation under different atmosphere. *Applied Surface Science*. 2011;257(13):5826-30. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2011.01.113>
- [84] He B, Zhao J, Ou Y, Jiang D. Biofunctionalized peptide nanofiber-based composite scaffolds for bone regeneration. *Materials science & engineering C, Materials for biological applications*. 2018;90:728-38. [10.1016/j.msec.2018.04.063](https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.063)
- [85] Kishor R, Ghoshal AK. APTES grafted ordered mesoporous silica KIT-6 for CO<sub>2</sub> adsorption. *Chemical Engineering Journal*. 2015;262:882-90. [10.1016/j.cej.2014.10.039](https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.10.039)
- [86] Jiang T, Chollier Brym MJ, Dubé G, Lasia A, Brisard GM. Electrodeposition of aluminium from ionic liquids: Part I—electrodeposition and surface morphology of aluminium from aluminium chloride (AlCl<sub>3</sub>)-1-ethyl-3-methylimidazolium chloride ([EMIm]Cl) ionic liquids. *Surface and Coatings Technology*. 2006;201(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2005.10.046>
- [87] Maia FR, Bidarra SJ, Granja PL, Barrias CC. Functionalization of biomaterials with small osteoinductive moieties. *Acta biomaterialia*. 2013;9(11):8773-89. [10.1016/j.actbio.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.08.004)
- [88] Sionkowska A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*. 2011;36(9):1254-76. [10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.05.003)
- [89] Zhang S. Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly. *Nat Biotechnol*. 2003;21(10):1171-8. [10.1038/nbt874](https://doi.org/10.1038/nbt874)
- [90] Xue J, Liu L, Liao J, Shen Y, Li N. UV-crosslinking of polystyrene anion exchange membranes by azidated macromolecular crosslinker for alkaline fuel cells. *Journal of Membrane Science*. 2017;535:322-30. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2017.04.049>
- [91] Lara-Peña M, Domínguez H. A computational model of an Einstein-Solid model to study gas sorption in solid surfaces: effects on the solid wall structure. *Revista Mexicana de Física*. 2016;62:510-4.
- [92] Ladj R, Bitar A, Eissa MM, Fessi H, Mugnier Y, Le Dantec R, et al. Polymer encapsulation of inorganic nanoparticles for biomedical applications. *International journal of pharmaceutics*. 2013;458(1):230-41. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.001>
- [93] Zhang L, Li Y, Li L, Guo B, Ma PX. Non-cytotoxic conductive carboxymethyl-chitosan/aniline pentamer hydrogels. *Reactive and Functional Polymers*. 2014;82:81-8. [10.1016/j.reactfunctpolym.2014.06.003](https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2014.06.003)
- [94] Zhang L, Wang L, Guo B, Ma PX. Cytocompatible injectable carboxymethyl chitosan/N-isopropylacrylamide hydrogels for localized drug delivery. *Carbohydr Polym*. 2014;103:110-8. [10.1016/j.carbpol.2013.12.017](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.12.017)
- [95] Li C, Zhang Y, Wang M, Zhang Y, Chen G, Li L, et al. In vivo real-time visualization of tissue blood flow and angiogenesis using Ag<sub>2</sub>S quantum dots in the NIR-II window. *Biomaterials*. 2014;35(1):393-400. [10.1016/j.biomaterials.2013.10.010](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.010)
- [96] Lai IP-J, Harroun SG, Chen S-Y, Unnikrishnan B, Li Y-J, Huang C-C. Solid-state synthesis of self-functional carbon quantum dots for detection of bacteria and tumor cells. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016;228:465-70. [10.1016/j.snb.2016.01.062](https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.01.062)
- [97] Abdelaziz HM, Gaber M, Abd-Elwakil MM, Mabrouk MT, Elgohary MM, Kamel NM, et al. Inhalable particulate drug delivery systems for lung cancer therapy: Nanoparticles, microparticles, nanocomposites and nanoaggregates. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2018;269:374-92. [10.1016/j.jconrel.2017.11.036](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.036)
- [98] Zong S, Wang X, Yang Y, Wu W, Li H, Ma Y, et al. The use of cisplatin-loaded mucoadhesive nanofibers for local chemotherapy of cervical cancers in mice. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2015;93:127-35. [10.1016/j.ejpb.2015.03.029](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.029)
- [99] Sanchez MT, Ruiz MA, Castan H, Morales ME. A novel double-layer mucoadhesive tablet containing probiotic strain for vaginal administration: Design, development and technological evaluation. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2018;112:63-70. [10.1016/j.ejps.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.11.006)
- [100] Martel-Estrada SA, Rodríguez-Espinoza B, Santos-Rodríguez E, Jiménez-Vega F, García-Casillas PE, Martínez-Pérez CA, et al. Biocompatibility of chitosan/Mimosa tenuiflora scaffolds for tissue engineering. *Journal of Alloys and Compounds*. 2015. [10.1016/j.jallcom.2015.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.01.034)
- [101] Mohammadinejad R, Maleki H, Larrañeta E, Fajardo AR, Nik AB, Shavandi A, et al. Status and future scope of plant-based green hydrogels in biomedical engineering. *Applied Materials Today*. 2019;16:213-46. [10.1016/j.apmt.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.04.010)
- [102] Zhang Y, Sun T, Jiang C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(1):34-50. [10.1016/j.apsb.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.11.005)
- [103] Craik DJ, Lee MH, Rehm FBH, Tombling B, Doffek B, Peacock H. Ribosomally-synthesised cyclic peptides from plants as drug leads and pharmaceutical scaffolds. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(10):2727-37. [10.1016/j.bmc.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.005)
- [104] Zhou X, Hao Y, Yuan L, Pradhan S, Shrestha K, Pradhan O, et al. Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review. *Chinese Chemical Letters*. 2018;29(12):1713-24. [10.1016/j.ccllet.2018.10.037](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2018.10.037)
- [105] Cincotto FH, Fava EL, Moraes FC, Fatibello-Filho O, Faria RC. A new disposable microfluidic electrochemical paper-based device for the simultaneous determination of clinical biomarkers. *Talanta*. 2019;195:62-8. [10.1016/j.talanta.2018.11.022](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.11.022)
- [106] Sackmann EK, Fulton AL, Beebe DJ. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*. 2014;507(7491):181-9. [10.1038/nature13118](https://doi.org/10.1038/nature13118)
- [107] Kars Durukan I, Çalışkan S, Çete S, Çevrimli BS, Kınacı B, Özen Y, et al. Preparation of RF sputtered AZO/Au thin film hydrogen peroxide sensitive electrode for utilization as a biosensor. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. 2014;25(7):3154-9. [10.1007/s10854-014-1997-9](https://doi.org/10.1007/s10854-014-1997-9)

- [108]** Rathinamala I, Jeyakumaran N, Prithivikumaran N. Sol-gel assisted spin coated CdS/PS electrode based glucose biosensor. *Vacuum*. 2019;161:291-6. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2018.12.045>
- [109]** Jhonsi MA, Ananth DA, Nambirajan G, Sivasudha T, Yamini R, Bera S, et al. Antimicrobial activity, cytotoxicity and DNA binding studies of carbon dots. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2018;196:295-302. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.02.030>
- [110]** das Neves J, Nunes R, Machado A, Sarmento B. Polymer-based nanocarriers for vaginal drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2015;92:53-70. [10.1016/j.addr.2014.12.004](https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.12.004)
- [111]** Martel-Estrada, S.A, Olivas-Armendáriz, I., Peón-Prieto, L., Urquizo-Monreal, P., Hernández-Osuna, N., Martínez-Pérez, C.A. et al. Thermal and Mechanical Properties of Chitosan / Mimosa Tenuiflora / Multiwalled Carbon Nanotubes Composite Developed by Thermally Induced Phase Separation. *Nanoscience and Nanotechnology*. 2015;5(1):7-13. [10.5923/j.nn.20150501.02](https://doi.org/10.5923/j.nn.20150501.02)