

## Revisión de tema

# Stents bronquiales bioabsorbibles y factores que afectan su velocidad de degradación

*Bioresorbable bronchial stents and factors that affect the rate of degradation*

Gabriel Jaime Colmenares-Roldán<sup>1</sup>✉, Lina Marcela Hoyos-Palacio<sup>2</sup>

## Fecha correspondencia:

Recibido: febrero 27 de 2018.

Revisado: mayo 15 de 2018.

Aceptado: julio 25 de 2018.

## Forma de citar:

Colmenares-Roldán GJ, Hoyos-Palacio LM. Stents bronquiales bioabsorbibles y factores que afectan su velocidad de degradación. Rev CES Med 2018; 32(3): 250-258.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.6)

[cesmedicina.32.3.6](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

## Sobre los autores:

1. Ingeniero Químico y Magister en Ingeniería con énfasis en Materiales. Grupo de Biología de Sistemas, Universidad Pontificia Bolivariana.

Comparte



## Resumen

Las causas que pueden conducir a la obstrucción de la vía aérea central pueden ser de origen funcional, por obstrucción de la luz, por lesión orgánica parietal o compresión extrínseca; a su vez, también pueden agruparse en obstrucciones malignas y no malignas. Cuando una obstrucción reduce el 50 % de la luz de la vía aérea causa síntomas debilitantes y es una de las indicaciones para implantar un stent bronquial. Los stents bronquiales actualmente disponibles son una solución incompleta para las obstrucciones de las vías aéreas. Por otra parte, un stent bronquial ideal debe cumplir con muchas características, tales como ser biocompatible, en muchos casos bioabsorbible, radio opaco, que no genere reacción inflamatoria, tener características similares a las de la vía aérea para disminuir la acumulación de secreciones, entre otras. Por esta razón los stents bronquiales bioabsorbibles se presentan como una alternativa atractiva que ofrece ciertas ventajas, aunque aún se encuentran en desarrollo. El presente artículo busca describir los avances alrededor de los stents bronquiales bioabsorbibles y los factores que afectan la degradación de los polímeros con los cuales se han fabricado.

**Palabras clave:** Patología obstructiva; Estenosis traqueobronquial; Stent bronquial bioabsorbible.

## Abstract

The causes that can lead to obstruction of the central airway can be of functional origin, due to obstruction of the light, organic parietal lesion or extrinsic compression; in turn, they can also be grouped into malignant and non-malignant obstructions. When an obstruction reduces more than 50% of the lumen of the airway causes debilitating symptoms and is an indication to implant a bronchial stent. The bronchial stents currently available are an incomplete solution for obstructions of the airways. On the other hand, an ideal bronchial stent must comply with many characteristics, such as being biocompatible, in many cases bioabsorbable, radio opaque, that does not generate an inflammatory reaction, having characteristics similar to those of the airway to decrease the accumulation of secretions, between others. For this reason, bioabsorbable bronchial stents are presented as an attractive alternative that offers certain advantages, although they are still in development. This article seeks to describe the advances around the bioabsorbable bronchial stents and the factors that affect the degradation of the polymers with which they have been manufactured.

2. Ph.D. Directora de la línea de investigación de Nanosistemas del grupo de Investigación de Biología de Sistemas. Universidad Pontificia Bolivariana.

**Keywords:** Obstructive pathology; Tracheobronchial stenosis; Bioresorbable bronchial stent.

## Introducción

Los stents de las vías respiratorias están indicados para tratar el estrechamiento sintomático o para cerrar las fístulas de las vías respiratorias centrales (1,2). Generalmente, se dividen en cuatro tipos: silicona, metal expandible con balón, metal auto expandible descubierto y metal auto-expansible cubierto (3,4). Dichos stents actualmente son una solución incompleta para las obstrucciones malignas o benignas de las vías aéreas y todos comparten una característica común: son de carácter permanente, a excepción de los stent de silicona, que sí son retirables (5,6).

En muchas ocasiones la remoción del stent es un objetivo principal desde su colocación temporal, especialmente en condiciones benignas, lo que plantea el desafío de un nuevo procedimiento para la extracción del stent con broncoscopio rígido y bajo anestesia general, con todos los riesgos y costos asociados al procedimiento (4,7).

Por esta razón, el concepto de un stent bronquial bioabsorbible que pueda mantener la permeabilidad de la vía aérea durante un período de tiempo predeterminado es muy atractivo. Este se degradaría de forma gradual y, eventualmente, desaparecería de la vía aérea una vez que ya no se necesite. Dichos stents son actualmente un área de intensa investigación (8). Otro concepto muy prometedor es el suministro de fármacos con stents bioabsorbibles que, gracias a su degradación en el tiempo, podrían entregar gradualmente un medicamento localizado para el tratamiento de diferentes enfermedades (7). El objetivo de este artículo es analizar la literatura disponible sobre los stents bronquiales bioabsorbibles y evidenciar los avances y retos a los que se enfrentan actualmente.

## Indicaciones principales para la implantación de stents

El objetivo principal de los stents empleados en la vía aérea es restaurar y mantener la permeabilidad. Cualquier alteración, bien sea endoluminal o extrínseca, que cause reducción mayor del 50 % de la luz de la vía aérea, conduce a síntomas debilitantes como la disnea (7,9).

Las principales indicaciones para la implantación de stents en las vías respiratorias son compresión extrínseca de las vías respiratorias por tumores o ganglios linfáticos, mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias después de reducción de una obstrucción benigna o maligna intraluminal, tratamiento de estenosis benignas, estabilización de las vías aéreas colapsadas en condiciones tales como malacia y tratamiento de fístulas (4,7).

## Características de un stent ideal

El stent bronquial ideal debe cumplir con muchas características, las cuales se muestran a continuación (4,5,10,11):

- Que sea fácil de implantar y económicamente asequible.
- Que sea biocompatible, bioabsorbible y radio-opaco, que sea bien tolerado y que los productos de descomposición del material no causen irritación tisular; adicionalmente, que no sea necesaria la eliminación o remoción después de cumplir su propósito.

Los stents de las vías respiratorias están indicados para tratar el estrechamiento sintomático o para cerrar las fístulas de las vías respiratorias centrales.

- Que proporcione de una manera eficaz y sostenida los medicamentos necesarios para el tratamiento de una enfermedad determinada.
- Que se encuentre disponible en diferentes tamaños y longitudes, también es deseable que tenga un bajo espesor.
- Que restablezca la vía aérea con una morbilidad y mortalidad mínimas.
- Que cuente con suficiente resistencia expansiva a las fuerzas de compresión resistivas y la elasticidad necesaria para adaptarse a los contornos y movimientos de las vías respiratorias.
- Que tenga la capacidad de mantener la permeabilidad luminal sin causar isquemia o erosión en las estructuras adyacentes.
- Que cuente con características similares a las de la vía aérea para disminuir la acumulación de secreciones.
- Que permita prevenir el crecimiento tumoral o de tejido de granulación dentro de la luz del stent.
- Que evite la migración de la posición inicial.

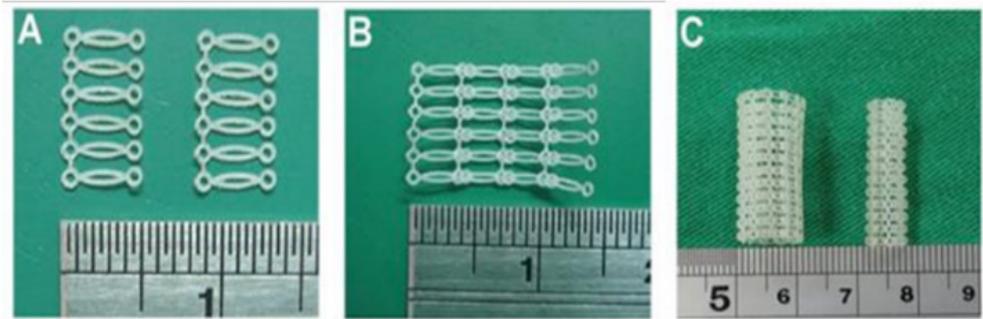
Para evitar las complicaciones asociadas al retiro de los stents permanentes o no absorbibles, así como otros problemas como migración del stent, fracturas, formación de tejido de granulación, entre otras, muchos grupos de investigación se han enfocado en el desarrollo de stents bioabsorbibles.

### **Actualidad de los stents bronquiales bioabsorbibles**

Para evitar las complicaciones asociadas al retiro de los stents permanentes o no absorbibles, así como otros problemas como migración del stent, fracturas, formación de tejido de granulación, entre otras, muchos grupos de investigación se han enfocado en el desarrollo de stents bioabsorbibles ([10,12-15](#)). En la actualidad, existen algunos materiales bioabsorbibles disponibles para la fabricación de los stents, tales como el ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PCL), poli-ácido láctico-co-glicólico (PLGA), polidioxanona (PDO), entre otros ([15-17](#)).

Actualmente, hay varias investigaciones sobre el tema, algunas de los cuales se ocupan de stents liberadores de fármacos y otras reportan la evaluación de estos stents bajo la metodología de modelo animal. A continuación, se resaltan los trabajos más significativos en esta área.

Chao *et al.* fabrican stents biodegradables de policaprolactona elaborados por una máquina de moldeo por microinyección y los recubren con cisplatino (medicamento basado en el platino y usado en quimioterapia) y un copolímero de PLGA y polietilenglicol (PEG) por el método de aerosol. Realizan un modelo animal con 15 conejos blancos de Nueva Zelanda implantándoles los stents en la tráquea cervical y realizando semanalmente análisis por broncoscopia durante cinco semanas. El análisis histológico realizado muestra un epitelio ciliado intacto y una marcada infiltración de leucocitos en el área del stent. Igualmente, los stents desarrollados presentan propiedades físicas comparables a los stents metálicos con recubrimiento y una liberación sostenida de cisplatino durante cinco semanas, lo cual representa un gran potencial en el tratamiento de la obstrucción maligna de las vías respiratorias ([13](#)) ([figura 1](#)).



**Figura 1.** A. Diseño del elemento stent. B. Cada elemento del stent interconectado con otro elemento de stent. C. Stents biodegradables finales (13).

Novotny *et al.* evalúan stents bioabsorbibles de polidioxanona empleando un modelo animal de tráquea de conejo, buscando evaluar su biocompatibilidad y seguridad. Los autores no reportan muertes y los animales permanecieron en buenas condiciones durante todo el seguimiento. El análisis macroscópico muestra que la luz del stent permanece siempre abierta y el análisis histológico revela un mayor daño después de las cinco semanas del implante. Según el sistema de clasificación para las lesiones de tejido traqueal ([cuadro 1](#)), los autores encuentran un daño leve equivalente a 1 en la escala de 0 a 5 ([16](#)).

**Cuadro 1.** Sistema de clasificación para las lesiones de tejido traqueal: Puntuación de daño traqueal ([16](#)).

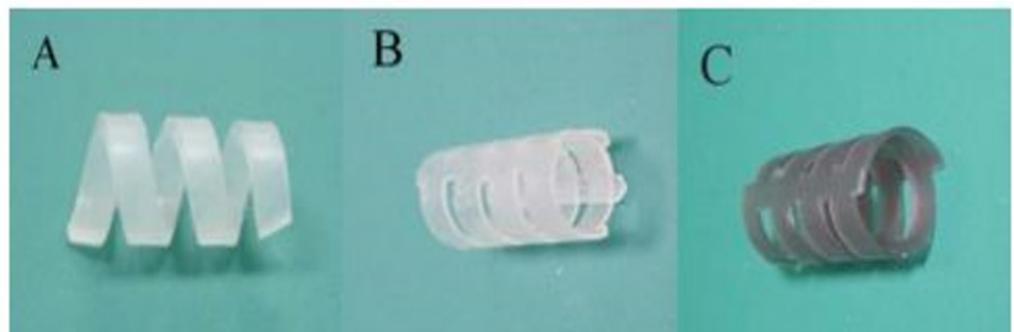
Grado	Definición
0	Estructura histológica normal.
1	Daño leve: hiperplasia epitelial leve; infiltración linfoplasmocitaria leve de lámina propia; capa fibrocartilaginosa de morfología normal ya sea adventicia; fibroplasia leve en lámina propia.
2	Daño moderado: Epitelio moderadamente hiperplásico con pronunciada hiperplasia de células calciformes e infiltración moderada con heterófilos; infiltración linfoplasmocitaria moderada de lámina propia; capa fibrocartilaginosa de morfología normal o adventicia; fibroplasia moderada en lámina propia.
3	Daño severo y focal: necrosis segmentaria del epitelio y lámina propia; necrosis rodeada de fibroplasia moderada con heterófilos dispersos, linfocitos y células plasmáticas; capa fibrocartilaginosa de morfología normal o adventicia.
4	Daño difuso severo: Necrosis severa de la mucosa traqueal que afecta también a la capa fibrocartilaginosa; acumulación severa de células inflamatorias y hemorragia masiva.
5	Necrosis transmural: Necrosis tisular difusa severa de todas las capas traqueales.

Los análisis histológicos realizados ratifican la seguridad y biocompatibilidad del stent.

Estos autores reportaron signos clínicos leves de dificultad respiratoria durante las dos primeras semanas, los cuales desaparecieron en las semanas posteriores. Los análisis histológicos realizados ratifican la seguridad y biocompatibilidad del stent. Sin embargo, sugieren continuar con las evaluaciones clínicas de estos dispositivos en los que la degradación completa del stent en las vías respiratorias es deseable. El mismo estudio presenta algunas limitaciones como la falta de ciego para las pruebas histológicas, así como la falta de más de un analista para revisar las placas histológicas ([16](#)). Adicionalmente, no se realizaron pruebas *in-vitro* ya que adoptaron los resultados obtenidos previamente de stents esofágicos de polidioxanona desarrollados por el fabricante del material ([16](#)). Cabe aclarar que este material ha sido ampliamente usado como material de sutura y la mayoría de polímeros descritos en este artículo ya son usados ampliamente en diferentes aplicaciones en humanos razón por la

cual algunas investigaciones omiten realizar pruebas de seguridad biológica sobre los materiales.

Zhu *et al.* diseñan tres stent bioabsorbibles: uno helicoidal, otro tubular y otro tubular con elución de mitomicina C (MMC), los cuales son comparados con un stent tubular comercial de silicona empleando un modelo animal de 25 conejos. Los stent son fabricados en un copolímero de ácido poli-L-láctico (PLLA) y policaprolactona (PCL). El estudio sugiere que los mejores resultados son los del stent con liberación de MMC, puesto que presenta el menor atrapamiento de moco y menor porcentaje de obstrucción de las vías respiratorias. Luego de 12 semanas de seguimiento la estenosis traqueal de los stents bioabsorbibles con liberación MMC fue la mitad respecto a los de silicona (14) (figura 2).



**Figura 2. A.** Stent bioabsorbible de forma helicoidal. **B.** Stent bioabsorbible tubular. **C.** Stent bioabsorbible tubular con liberación de MMC (14).

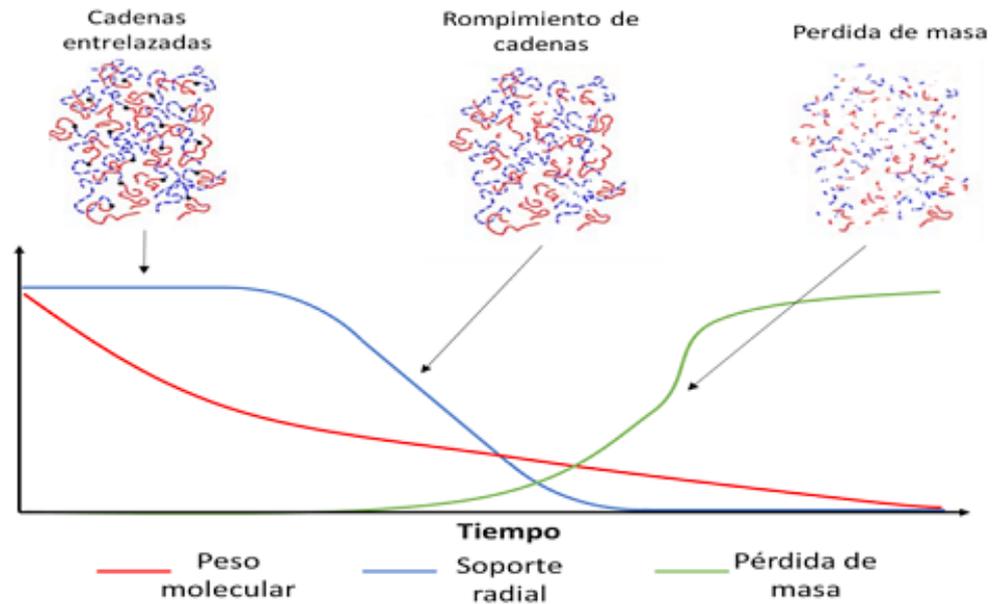
La degradación de los polímeros es una de las propiedades más importantes para diseñar un sistema bioabsorbible que estará en contacto con el cuerpo humano.

El trabajo desarrollado por Schopf *et al.* evalúa los stents en forma de espiral y por fragmentos a base PLGA y poli-isopreno en un modelo animal de conejos adultos blancos (11). Este estudio corrobora histológicamente los resultados obtenidos por Marques *et al.* sobre el uso experimental de fibras de la misma mezcla de polímeros en ingeniería de tejidos (11,18). En el trabajo de Schopf *et al.* se identifica la importancia de reducir el espesor de los stents bioabsorbibles a fin de disminuir las manifestaciones clínicas y la respuesta inflamatoria asociada a la implantación del stent (11).

### Factores que afectan la degradación de los polímeros

Los polímeros bioabsorbibles se degradan o bioabsorben por hidrólisis aleatoria de sus enlaces éster (19,20). Este proceso puede ser acelerado a pH ácido o básico y todos sus productos de degradación, así como los productos intermedios, son inofensivos para el cuerpo humano (16,21).

El proceso de degradación se produce en dos etapas: la primera incluye regiones amorfas de la matriz, y la segunda, las áreas cristalinas del polímero. Debido a que las propiedades mecánicas y físicas dependen mucho de la presencia de las áreas cristalinas, el efecto mecánico de la degradación no es lineal (19–22). La degradación de los polímeros es una de las propiedades más importantes para diseñar un sistema bioabsorbible que estará en contacto con el cuerpo humano, la cual depende de muchos factores (21,23) (figura 3).



**Figura 3.** Efecto sobre el peso molecular, la pérdida de masa y el soporte radial de la degradación de polímeros bioabsorbibles en el tiempo.

La *composición* es el factor más importante que determina la velocidad de degradación del polímero o la liberación del medicamento.

A continuación se presentan los factores más relevantes que pueden afectar la velocidad de degradación de los polímeros.

*Composición:* es el factor más importante que determina la velocidad de degradación del polímero o la liberación del medicamento (23,24). Estudios de la degradación de polímeros del PLGA con diferentes composiciones realizados por Lu *et al.*, muestran que al incrementar el porcentaje de ácido glicólico (PGA) en el copolímero se acelera su pérdida de peso o velocidad de degradación, debido al carácter hidrofílico del PGA (25). Resultados similares fueron obtenidos por Makadia y Siege (24).

*La cristalinidad de los polímeros y temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ):* la composición del copolímero también tiene efectos importantes sobre la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ , temperatura a la cual el polímero disminuye su densidad, dureza y rigidez, además su porcentaje de elongación disminuye de forma drástica) y la cristalinidad, que tienen un efecto indirecto sobre la velocidad de degradación: a mayor grado de cristalinidad los polímeros suelen aumentar la resistencia química, dureza, tenacidad y temperatura de transición vítrea con lo que disminuye la velocidad de absorción o degradación (24).

*Efecto del peso molecular:* polímeros con alto peso molecular generalmente suelen exhibir velocidades de degradación más bajas. El peso molecular tiene una relación directa con el tamaño de las cadenas poliméricas; es así que los polímeros de alto peso molecular que contiene largas cadenas requieren de mayor tiempo para su degradación (23,26).

*Tipo de solvente:* el solvente empleado en la formación de una película, nanopartículas u obtención de una geometría específica de un polímero también pueden afectar las propiedades de degradación del polímero. Choi *et al.* elaboran películas poliméricas empleando diferentes solventes y encontraron que la  $T_g$  varía abruptamente dependiendo del tipo de solvente empleado (27). Esto se explica gracias a que los

solventes orgánicos pueden inducir movimientos moleculares en las cadenas amorfas, lo que sugiere que algunos solventes pueden funcionar como plastificantes del polímero, disminuyendo la Tg y con esto aumentando la velocidad de degradación o absorción del polímero (27).

*Efecto del pH:* ensayos de biodegradación in vitro de polímeros bioabsorbibles fueron realizados por Zolnik y Burgess, quienes encuentran que un medio fuertemente alcalino o fuertemente ácido acelera la degradación del polímero, ya que acelera su hidrólisis o rompimiento de las cadenas éster que conforman el polímero (26,28).

*Efecto del tamaño y la forma de la matriz:* la relación del área superficial respecto al volumen ha mostrado ser un factor significativo para la degradación de muchos dispositivos. Alta área superficial por volumen favorece una rápida degradación del polímero; así que la geometría que se defina puede aumentar o disminuir la velocidad de degradación del polímero (23,24).

Los estudios actuales muestran el potencial que tienen los stents bioabsorbibles, tanto para mantener la luz de la vía aérea como para liberar sostenidamente medicamentos para el tratamiento de diferentes enfermedades.

### Retos futuros

Uno de los retos más significativos es garantizar los tiempos de degradación desde pocas semanas hasta varios meses, así como garantizar las propiedades mecánicas y de soporte durante el tiempo requerido de acuerdo a cada enfermedad o necesidad de tratamiento (1,8,11). En cuanto a la liberación de medicamentos se debe garantizar la entrega efectiva en el tejido deseado, así como la disminución de los efectos tóxicos de algunos medicamentos (15,29).

### Conclusiones

Los stents bioabsorbibles empiezan a ganar cada vez más interés debido a sus propiedades y beneficios. Sin embargo, se requiere una mayor comprensión de su desempeño y el uso para el tratamiento específico de diferentes enfermedades obstructivas de la vía aérea. Los estudios actuales muestran el potencial que tienen los stents bioabsorbibles, tanto para mantener la luz de la vía aérea como para liberar sostenidamente medicamentos para el tratamiento de diferentes enfermedades.

### Bibliografía

1. Liu KS, Liu YH, Peng YJ, Liu SJ. Experimental absorbable stent permits airway remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):463–8.
2. Mehta AC, Jain P, Gildea TR, editors. *Diseases of the central airways a clinical guide* [Internet]. 1st ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. 385 p. Available from: [www.springer.com/series/7665](http://www.springer.com/series/7665)
3. Ratnovsky A, Regev N, Wald S, Kramer M, Naftali S. Mechanical properties of different airway stents. *Med Eng Phys.* 2015;37:408–15.
4. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Airway Stents. *Clin Chest Med.* 2010;31(1):141–50.
5. Onofre JA, Hernández JA, Robles E, Téllez JL, Patiño H, Morales J. Stents traqueobronquiales. Una revisión. *Neumol Cir Torax.* 2008;67(3):117–41.
6. Chin CS, Litle V, Yun J, Weiser T, Swanson SJ. Airway Stents. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2).

7. Dutau H, Musani AI, Laroumagne S, Darwiche K, Freitag L, Astoul P. Biodegradable airway stents - Bench to bedside: A comprehensive review. *Respiration*. 2015;90(6):512–21.
8. Kiss G, M K. Biodegradable airway stents in infants - Potential life-threatening pitfalls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;91:89–92.
9. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004;169(12):1278–97. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200210-1181SO>
10. Wallis C, McLaren CA. Tracheobronchial stenting for airway malacia. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2017.09.002>
11. Schopf LF, Fraga JC, Porto R, Santos LA, Marques DR, Sanchez PR, et al. Experimental use of new absorbable tracheal stent. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2017 Nov; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346817307571>
12. Dutau H. Airway stenting for benign tracheal stenosis : what is really behind the choice of the stent ? *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2011;40:924–5.
13. Chao YK, Liu KS, Wang YC, Huang YL, Liu SJ. Biodegradable cisplatin-eluting tracheal stent for malignant airway obstruction: In vivo and in vitro studies. *Chest*. 2013;144(1):193–9.
14. Zhu GH, Ng AHC, Venkatraman SS, Boey FYC, Wee ALY, Trasti SL, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2234–9.
15. Zhu Y, Yang K, Cheng R, Xiang Y, Yuan T, Sarmento B, et al. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. *Mater Today* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;20(9):516–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mat-tod.2017.05.002>
16. Novotny L, Crha M, Rauser P, Hep A, Misik J, Necas A, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(2):437–44.
17. Sengupta D, Rajan B. The present and future of non-vascular stents. *Int Pharm Ind*. 2015;7(2):56–61.
18. Marques DR, dos Santos LAL, O'Brien MA, Cartmell SH, Gough JE. In vitro evaluation of poly (lactic-co-glycolic acid)/polyisoprene fibers for soft tissue engineering. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2017;105(8):2581–91.
19. Sevim K, Pan J. A model for hydrolytic degradation and erosion of biodegradable polymers. *Acta Biomater* [Internet]. 2018;66:192–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.023>
20. Chinaglia S, Tosin M, Degli-Innocenti F. Biodegradation rate of biodegradable plastics at molecular level. *Polym Degrad Stab* [Internet]. Elsevier; 2018;147(December 2017):237–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2017.12.011>

21. Fakirov S, editor. Nano-size Polymers [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. 399 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39715-3>
22. Wu W, Wang W, Li J. Progress in polymer science star polymers : advances in biomedical applications. Prog Polym Sci [Internet]. 2015;46:55–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2015.02.002>
23. Gadad AP, Vannuruswamy G, Sharath Chandra P, Dandagi PM, Mastiholmath VS. Study of different properties and applications of poly lactic-co-glycolic acid (plga) nanotechnology: An overview. Indian drugs. 2012;49(12):5–22.
24. Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. Polymers (Basel). 2011;3(3):1377–97.
25. Lu L, Peter SJ, D. Lyman M, Lai HL, Leite SM, Tamada JA., et al. In vitro and in vivo degradation of porous poly(DL-lactic-co-glycolic acid) foams. Biomaterials. 2000;21(18):1837–45.
26. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. J Control Release [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;161(2):505–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043>
27. Choi J, Jang BN, Park BJ, Joung YK, Han DK. Effect of solvent on drug release and a spray-coated matrix of a sirolimus-eluting stent coated with poly ( lactic-co-glycolic acid ). Langmuir. 2014;30:10098–106.
28. Zolnik BS, Burgess DJ. Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release. J Control Release. 2007;122(3):338–44.
29. Wang J, Boutin KG, Abdulhadi O, Personnat LD, Shazly T, Langer R, et al. Fully biodegradable airway stents using amino alcohol- based poly (ester amide ) Elastomers. Adv Healthc Mater. 2013;1–8.