

<https://dx.doi.org/10.17488/RMIB.45.3.6>

E-LOCATION ID: 1470

# Desarrollo de Materiales Poliméricos como Hidrogeles con Curcumina para Regeneración de Tejidos de la Piel

## Development of Polymeric Materials as Hydrogels with Curcumin for Skin Tissue Regeneration

Mateo Pérez Ruiz<sup>1,2</sup> , Miriam Veronica Flores Merino<sup>2</sup>  , Abraham Gonzalez Ruiz<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Tecnológica de San Juan del Río - México

<sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química - México

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares - México

### RESUMEN

El objetivo de esta revisión es destacar los avances en el desarrollo de hidrogeles y el uso de curcumina en el tratamiento de heridas crónicas. Las heridas crónicas, como úlceras por presión, vasculares, neuropáticas y neoplásicas, representan un significativo problema de salud global, siendo entre el 1-2 % de todas las heridas que existen, y tan solo en México el 9.4 % de la población adulta padece de heridas crónicas, exacerbadas por complicaciones de la diabetes mellitus. Esta revisión sistemática utilizó la biblioteca virtual *OMICsearch* y el gestor de búsqueda Mendeley, considerando investigaciones que incluyeran alguna de las palabras clave como biopolímeros, curcumina, heridas crónicas e hidrogeles., por lo que se descartó cualquiera que no se relacionara con estas y que no estuviera comprendida en el periodo de búsqueda entre 2006 y 2024. Se encontró a partir de 50 artículos seleccionados que la curcumina, un fitofármaco con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y proangiogénicas, ha demostrado ser eficaz en la cicatrización. Por otra parte, los hidrogeles ofrecen ventajas significativas en el tratamiento de heridas debido a su capacidad para proporcionar control espaciotemporal en las etapas de curación, regular los microambientes de las heridas y liberar moléculas activas de manera controlada. En conclusión, aunque la piel es el órgano más extenso del cuerpo y comúnmente afectado por heridas, estas también pueden ocurrir en otras áreas debido a cirugías, tumores cancerígenos y úlceras de diversas etiologías. El desarrollo de hidrogeles con curcumina no solo se enfoca en heridas cutáneas, sino que también aborda enfermedades inflamatorias, tumores, enfermedades hepáticas, asma y osteoartritis, con aplicaciones farmacéuticas y cosméticas.

**PALABRAS CLAVE:** biopolímeros, curcumina, heridas crónicas, hidrogeles

### ABSTRACT

The aim of this review is to highlight advances in the development of hydrogels and the use of curcumin in the treatment of chronic wounds. Chronic wounds, such as pressure, vascular, neuropathic and neoplastic ulcers, represent a significant global health problem, accounting for 1-2 % of all existing wounds, and in Mexico alone, 9.4 % of the adult population suffers from chronic wounds, exacerbated by complications of diabetes mellitus. This systematic review used the virtual library OMCsearch and the search engine Mendeley, considering research that included some of the keywords such as biopolymers, curcumin, chronic wounds and hydrogels, so any that were not related to these and that did not fall within the search period between 2006 and 2024 were discarded. We found from 50 selected articles that curcumin, a phytopharmaceutical with antioxidant, anti-inflammatory and proangiogenic properties, has been shown to be effective in wound healing. Moreover, hydrogels offer significant advantages in wound treatment due to their ability to provide spatiotemporal control in the healing stages, regulate wound microenvironments and release active molecules in a controlled manner. In conclusion, although the skin is the largest organ of the body and commonly affected by wounds, wounds can also occur in other areas due to surgery, cancerous tumors and ulcers of various etiologies. The development of curcumin hydrogels not only focuses on skin wounds, but also addresses inflammatory diseases, tumors, liver diseases, asthma and osteoarthritis, with pharmaceutical and cosmetic applications.

**KEYWORDS:** biopolymers, curcumin, chronic wounds, hydrogels

#### Autor de correspondencia

DESTINATARIO: Miriam Verónica Flores Merino

INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
MÉXICO

DOMICILIO: P.º COLÓN S/N, RESIDENCIAL COLÓN Y COL CIPRÉS,  
C.P. 50120, TOLUCA DE LERDO, MÉXICO.

CORREO ELECTRÓNICO: mvfloresm@uaemex.mx

#### Recibido:

26 Septiembre 2024

#### Aceptado:

18 Noviembre 2024

## INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, desempeñando un papel crucial en la homeostasis del organismo. Está compuesta por tres capas fundamentales: epidermis, dermis e hipodermis, que trabajan en constante interacción para garantizar su funcionamiento óptimo. La epidermis es la capa más externa, cuya principal función es proteger contra patógenos y la pérdida de agua. La dermis es la capa intermedia compuesta por vasos sanguíneos, nervios y folículos pilosos. Dicha composición permite brindar termorregulación y percepciones sensoriales al organismo humano. Finalmente, la hipodermis es la capa más profunda, compuesta principalmente de tejido adiposo y tejido conectivo; actuando como aislante térmico y amortiguador. La piel puede verse afectada por diversas lesiones, como heridas, que comprometen su capacidad para realizar sus funciones. Algunas heridas, a pesar de iniciar como un proceso agudo, pueden desarrollar un curso clínico impredecible, caracterizado por una curación desordenada y prolongada en el tiempo, lo que las convierte en heridas crónicas<sup>[1]</sup>.

Las heridas presentan diferentes fases de curación como la *fase inflamatoria* que se caracteriza por la necrosis y que requiere limpieza de la herida, seguida de la *fase de proliferación* donde se forma nuevo tejido de granulación y se sintetiza la matriz extracelular para la nueva piel y finalmente la *fase de remodelación* donde culmina con el cierre completo de la herida y la formación de una cicatriz. En esencia las heridas crónicas parecen estar estancadas en una fase inflamatoria ya que su proceso de curación rebasa el plazo de hasta los 6 meses<sup>[1][2]</sup>. Cabe resaltar que las causas más frecuentes de las heridas crónicas son las úlceras por presión, las úlceras vasculares (arteriales y venosas), las úlceras neuropáticas (pie diabético) y las úlceras neoplásicas<sup>[3]</sup>. En general a pesar de representar solo un 1-2 % de las lesiones a nivel mundial, las heridas crónicas generan una carga socioeconómica y psicosocial significativa para la población y los sistemas de salud. En este contexto, las personas con este tipo de heridas pueden sufrir de baja autoestima, aislamiento social, depresión y ansiedad<sup>[4]</sup>.

En México se estima que el 9.4 % de los adultos presentan algún tipo de herida crónica. Por otra parte, la población mexicana tiene un alto riesgo de desarrollar este tipo de heridas derivado de las complicaciones de la diabetes mellitus. En las estadísticas se reporta que cada año se registran 368,069 casos nuevos de diabetes mellitus, y se identifica como la causa número cuatro de morbilidad entre las enfermedades no transmisibles<sup>[5]</sup>. En este sentido los biopolímeros apoyados de moléculas con actividades terapéuticas son una alternativa importante para el tratamiento de heridas. Destacándose a los hidrogeles, como biopolímeros dentro del campo de la regeneración de tejidos, ya que cuenta con adecuadas propiedades de biocompatibilidad, promoción de cicatrización y biodegradabilidad para el tratamiento de heridas crónicas. Los hidrogeles han servido ampliamente como vehículos de principios activos que presentan baja solubilidad o necesitan ser administrados de forma controlada (ejemplo: liberación modificada)<sup>[6]</sup>.

Por otro lado, los productos para el tratamiento de heridas crónicas basados en plantas medicinales han demostrado ser alternativas a las terapias convencionales, debido a su gran accesibilidad, bajo costo y con escasos efectos secundarios significativos<sup>[7]</sup>. Dentro de los tratamientos con principios activos obtenidos de plantas, destaca la curcumina como un activo natural con efectos positivos para la curación del pie diabético, catalogado como una herida crónica. La curcumina es la sustancia más abundante en los curcuminoides extraídos de la cúrcuma (*Curcuma longa* L.). A pesar de que diversos estudios han confirmado y evaluando la actividad química, física y biológica que tiene la curcumina para la promoción de la cicatrización de las heridas<sup>[7]</sup>, todavía existen algunas lagunas respecto a su eficacia, ya que no todos los estudios han obtenido resultados concluyentes y no existe un

consenso claro acerca de sus bondades para el tratamiento de heridas. Por estas razones, la presente revisión busca denotar los avances actuales acerca del desarrollo de los hidrogeles y el uso de curcumina como una opción en el tratamiento de heridas crónicas, siendo un punto de referencia sobre investigaciones relevantes en este tema, ya que ofrece un análisis crítico de las investigaciones recientes, proporcionando una guía clara sobre el estado actual del conocimiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación de revisión se basó principalmente en el uso de la biblioteca virtual *OMICsearch* de Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y se complementó con el gestor de búsqueda Mendeley, los cuales brindan herramientas para filtrar por palabras de interés. En esta búsqueda se utilizaron las siguiente palabras clave: biopolímeros, curcumina, heridas crónicas, hidrogeles con la intención de identificar las diferentes investigaciones en este contexto acerca de materiales poliméricos utilizados para la síntesis de hidrogeles como soporte de curcumina para la regeneración tisular, realizándose la conceptualización de la piel como un órgano complejo, heridas crónicas como un problema de salud que requiere diferentes etapas para su recuperación, identificar polímeros usados en el tratamiento de heridas, así como reconocer los beneficios terapéuticos de la curcumina en este contexto y finalmente identificar los hidrogeles con o sin curcumina desarrollados a la fecha para este fin. Los artículos seleccionados se filtraron de entre más de 500 artículos que contenían las palabras clave, en dos idiomas principalmente español e inglés, se descartaron los que estuvieran fuera del periodo tiempo del 2006 al 2024, al final fueron considerandos un total de 50 artículos seleccionados.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta revisión permitió comprender la complejidad de las heridas que puede presentar la piel. Se identificaron las heridas crónicas como un problema de salud particular, que requiere tratamientos específicos más avanzados y disponibles a la población. Los hidrogeles como materiales poliméricos y la curcumina surgen como opciones terapéuticas prometedoras para la regeneración tisular.

### Piel

La piel es un órgano complejo, con múltiples funciones fundamentales para mantener la homeostasis de nuestro organismo. También se le llama cutis, y forma un órgano protector externo del cuerpo poseedor de una excelente flexibilidad. La piel está constituida por dos capas externas: 1) la epidermis que es el tejido más superficial de la piel, y actúa como una barrera protectora contra agentes externos nocivos, como toxinas, bacterias y deshidratación. Este tejido está compuesto por cinco capas de células epiteliales diferenciadas, denominadas queratinocitos, que se originan en la capa basal y se desplazan hacia la superficie, donde se descaman; y 2) la dermis que es el tejido conectivo que constituye la capa intermedia de la piel, con un grosor, elasticidad y firmeza variables según la región corporal. La dermis tiene una función esencial en la defensa del organismo contra las agresiones externas, como el calor, la radiación ultravioleta, los microorganismos y las sustancias tóxicas<sup>[7][8]</sup>. Por último, la capa más profunda de la piel es la hipodermis, formada por tejido adiposo. La hipodermis tiene varias funciones, entre las que se encuentran el almacenamiento de energía, la amortiguación de impactos y el aislamiento térmico del organismo<sup>[9]</sup>.

En este sentido la piel es uno de los órganos de mayor interés para la ingeniería de tejidos, si bien ha habido gran-

des avances en este campo, aún existen desafíos. La ingeniería de tejidos consiste en el empleo de células y biomateriales sintéticos o naturales, capaces de generar una estructura tisular con propiedades funcionales. Esta estructura tisular se basa en la comunicación e interacción entre las células y la matriz extracelular, que actúa como un andamio que provee soporte y señalización al tejido. Los soportes celulares empleados en ingeniería de tejidos deben reunir una serie de requisitos, tales como: una porosidad óptima que permita la incorporación y la vascularización del tejido, una biodegradabilidad ajustable al ritmo de regeneración tisular, una compatibilidad con el medio biológico, una estabilidad estructural y funcional a lo largo del tiempo, una ausencia de efectos adversos sobre el sistema inmune y las células, y una disponibilidad y manipulación sencillas<sup>[10]</sup>.

### **Heridas crónicas**

En términos generales una herida es una lesión que afecta a los tejidos blandos, causada por factores exógenos, como un arma blanca, o por factores endógenos, como una fractura ósea. La ruptura de la barrera cutánea expone el interior del organismo a la contaminación por microorganismos patógenos, lo que puede provocar una infección <sup>[4]</sup> y por lo tanto complicar el proceso de curación de la herida. Hay que destacar que la recuperación de las heridas es un proceso multifactorial y dinámico que implica diferentes procesos: 1) inflamación, 2) proliferación y 3) remodelación del tejido lesionado. Dependiendo del tiempo en que tarde en curarse una herida, pueden ser clasificadas en agudas o crónicas<sup>[1][2]</sup>.

Las heridas normalmente tienen un periodo muy corto de curación mientras que las heridas crónicas se definen como una lesión cutánea que persiste más de 3 meses o que no progresa adecuadamente en el proceso de reparación tisular, sin alcanzar un resultado anatómico o funcional óptimo. Este término se utiliza frecuentemente en el ámbito médico para referirse a un tipo de úlcera que afecta a la piel y los tejidos subyacentes<sup>[4]</sup>. También se puede conceptualizar como una patología de creciente prevalencia a nivel global, vinculada al aumento de enfermedades crónicas y metabólicas, como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Estos factores, junto con el envejecimiento y la inmunosupresión, favorecen la aparición de úlceras crónicas, destacando las úlceras del pie diabético, que se relacionan con la hiperglucemia, la neuropatía periférica, la enfermedad vascular y la neuroartropatía<sup>[4]</sup>.

### **Tratamiento de heridas mediante el uso de biopolímeros**

La recuperación en heridas depende de las condiciones de vida del paciente y el tipo de fármaco y el tratamiento que se recibe. El tratamiento de heridas a través de biopolímeros busca, entre otras bondades, brindar un mecanismo de liberación de sustancias permitiendo dosificaciones modificadas que garanticen su efectividad terapéutica. Los biopolímeros se consideran todos aquellos polímeros que provienen de fuentes naturales, a pesar de que pueden ser modificados en el laboratorio para cumplir ciertas características en la aplicación deseada (ejemplo: regeneración de tejidos blandos)<sup>[11]</sup>.

Considerando que varios factores retrasan la recuperación de las heridas (infecciones microbianas, desnutrición, condiciones fisiológicas subyacentes entre otras), se busca que la mayoría de los biopolímeros que se utilizan como apósitos tengan propiedades antimicrobianas, alta biodegradabilidad, biocompatibilidad adecuada, y un buen rendimiento mecánico; lo cual contrasta con lo reportado por Alven S.<sup>[12]</sup>, al mencionar que la mayoría de estos mate-

riales carecen de estas características. En la Tabla 1 se muestran diversos materiales con activos diferentes a la curcumina, que pueden ser aplicados para el tratamiento de heridas. Dentro de las principales funciones de los biopolímeros como apósitos destacan la 1) migración epidérmica mejorada la 2) promoción de la síntesis de colágeno y angiogénesis y 3) protección contra la contaminación. Motivo por el que biomateriales para apósitos desarrollados en el campo de regeneración de tejidos deben ser delgados, pero con una resistencia mecánica adecuada para mantener la estructura con alta capacidad de absorber grandes exudados y con facilidad de remoción<sup>[2]</sup>, dentro este polímero se puede encontrar la celulosa de la cual hay diversas aplicaciones tanto en el ámbito de ingeniería de tejidos como en áreas de desarrollo de membranas de separación de compuestos<sup>[13]</sup>, lo que nos permite asumir que es una gran opción en el campo de materiales para la recuperación de heridas.

**TABLA 1. Biopolímeros y su aplicación en tratamientos de heridas y otros padecimientos relacionados.**

Base polimérica	Descripción	Aplicación	Ref.
Tela de algodón, Hidrogeles y esponjas compuestas	Apósitos de tela de algodón, almohadillas de nanofibras biocompuesto cargados con <i>Aloe vera</i> .	Tratamiento de heridas, por las propiedades analgésica, antibacteriana, antioxidante, antifúngico, antiviral, cicatrizante, antiinflamatorio, limpiador, antiséptico del <i>Aloe vera</i> .	[12]
Colágeno y gelatina	Polímero con estabilidad química y térmica, permeable al O <sub>2</sub> .	Para heridas por quemaduras y úlceras. Resistente al ataque bacteriano, así como a otros traumatismos mecánicos.	[14]
Quitosano	Red de polímero 3D, con fuerte absorción de agua, excelente compatibilidad, no adhesivo, degradable y rentable.	Heridas agudas a crónicas, exudativas, heridas contaminadas, úlceras venosas de las piernas, diabetes y quemaduras de primer y segundo grado.	[15]
Alginato	Material Fibroso, altamente absorbente, requiere doble aplicación para evitar el secado.	Adecuados para todo tipo de heridas a excepción de heridas secas.	[1]
Ácido hialurónico	Posee una rápida degradación, presenta buena absorción de agua.	Tratamiento de quemaduras, heridas quirúrgicas epiteliales y crónicas. Modula la herida a través de receptores HA específicos, inflamación, migración celular y angiogénesis.	[16]
Celulosa bacteriana-curcumina	Celulosa polimérica de origen bacteriana combinada con curcumina.	Presenta buenos resultados en heridas crónicas infectadas	[4]
Heparina	Matriz extracelular Sulfato de heparán/heparina. Con cadenas de polisacáridos lineales compuestas de ácido piro-sulfúrico unido repetidamente (1→4) y residuos de 2-amino-2-desoxiglucopiranososa (glucosamina).	HS/HP juegan un papel clave en la señalización química entre las células a través de la unión y regulación de las actividades de los factores de crecimiento que se unen a la heparina, las enzimas proteolíticas y los inhibidores de la proteasa leucocitaria y procesos de carcinogénesis	[17]
Celulosa	Red 3D, ayuda a la retención de agua, permeable a fluidos.	Aplicable en úlceras cutáneas, favoreciendo la formación del tejido de granulación y la restauración de la epidermis.	[18]

La Tabla 1 nos muestra como dentro del grupo de biopolímero encontrados en esta revisión 7 de cada 8 desarrollos están relacionados con aplicaciones en el tratamiento de heridas aprovechando las características de estos materiales como el *Aloe vera*, colágeno, quitosano, alginato, ácido hialurónico, celulosa bacteriana, celulosa para formar estructuras compatibles con activos y capaces de ser usados para la regeneración tisular en general pero principalmente en daños de tejido por quemaduras, úlceras cutáneas, heridas quirúrgicas, pie diabético, entre otras. La tabla muestra que la mayoría de los estudios se centran en biopolímeros para promover la cicatrización. Sin embargo, solo

un par de investigaciones exploraron sinergias al incorporar compuestos naturales como el *Aloe vera* y la curcumina.

### Curcumina

En su composición la cúrcuma (*Curcuma longa L.*) presenta un polifenol denominado curcumina, la cúrcuma es una especia dietética de la India que ha mostrado muchos beneficios relacionados con la salud y efectos farmacológicos<sup>[19]</sup>, se ha utilizado ampliamente como remedio a base de hierbas y durante siglos en la medicina indígena para tratar una variedad de afecciones inflamatorias<sup>[18][19][20]</sup> y otras enfermedades. Es considerado como un nutraceutico con amplio espectro protector contra diferentes enfermedades, por ejemplo, la fibrosis, los trastornos neurológicos, las enfermedades hepáticas, la diabetes y el asma<sup>[21]</sup>. El ingrediente medicinal activo de la cúrcuma se ha identificado como curcuminoides, que incluye un componente activo curcumina (diferuloilmetano) - (1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-hepadieno-3,5-diona) y resulta beneficioso en el tratamiento de diversos trastornos, incluidas las enfermedades de la piel. La curcumina posee propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiproliferativas que están mediadas por la regulación de varias citocinas inflamatorias, factores de crecimiento, proteína quinasas, factores de transcripción y otras enzimas<sup>[22]</sup>. Además, se ha demostrado que la curcumina también induce la apoptosis a través de vías mitocondriales y mediadas por receptores, así como a través de la activación de cascadas de caspasas<sup>[22]</sup>, que en distintas variedades de cáncer ha demostrado resultados excelentes en su tratamiento<sup>[23]</sup> y con respecto a su toxicidad se ha reportado un bajo nivel y bajos efectos adversos durante su uso con intenciones farmacológicas<sup>[24]</sup>. En la Tabla 2 se describen diversas presentaciones farmacéuticas que incluyen en su formulación a la curcumina como activo terapéutico principal en el tratamiento de diversos padecimientos, demostrando que la curcumina en la actualidad se considera un poderoso aliado en el combate de enfermedades.

Las formulaciones innovadoras de curcumina, como los vasos sanguíneos artificiales en 3D y las nanomicelas de dendrímeros, junto con las nanopartículas de  $\beta$ -ciclodextrina-curcumina y las micropartículas de curcumina, muestran un enfoque avanzado en mejorar la solubilidad, biodisponibilidad y eficacia terapéutica de la curcumina. Estas técnicas permiten una mejor estabilidad y absorción del compuesto, lo que es crucial para su uso efectivo en tratamientos oncológicos, antiinflamatorios y otros usos terapéuticos, destacando su potencial en la ingeniería de tejidos y en la administración controlada del fármaco. Además, la amplia gama de aplicaciones terapéuticas abarca desde el uso tópico en geles y cremas para la cicatrización de heridas y el tratamiento de afecciones dermatológicas, hasta formulaciones orales y parenterales para enfermedades sistémicas, subrayando la versatilidad de la curcumina en diversas presentaciones farmacéuticas.

### Hidrogeles en el tratamiento de heridas

Los hidrogeles pueden definirse como sistemas coloidales compuestos por uno o varios polímeros hidrófilos cuyas cadenas están entrecruzadas por uniones físicas o químicas formando una red tridimensional. Se caracterizan principalmente por su capacidad para captar fluidos acuosos del medio que los rodea hinchándose hasta el equilibrio, estos son capaces de ofrecer una estructura mecánica resistente para ingresar moléculas activas que favorezcan la cicatrización de heridas<sup>[34]</sup>. Así mismo, un hidrogel constituye un entrecruzado tridimensional a partir de cadenas flexibles de polímeros que absorben cantidades considerables de agua. Los polímeros que forman estos materiales son hidrófilos, es decir, tienen afinidad por el agua, pero no se disuelven en ella. Son blandos

y elásticos, lo que les confiere una buena adaptabilidad. Cuando entran en contacto con el agua, se expanden notablemente, incrementando su volumen, pero conservan su forma hasta alcanzar un estado de equilibrio termodinámico<sup>[35]</sup>.

**TABLA 2. Presentaciones farmacéuticas con curcumina como principio activo.**

Presentación	Descripción	Aplicación	Ref.
Vasos sanguíneos artificiales 3D	Integración de nanopartículas estatinas/curcumina.	En vasos sanguíneos artificiales (ABV) utilizando tecnología de impresión tridimensional.	[25]
Nanomicelas de dendrones de fósforo.	Plataforma de nanomedicina basada en dos nanomicelas de dendrones de fósforo anfílico (C11G3) modificados con sal de dimetil-fosfonato de sodio (TBP) que contienen tiramina encapsulados con curcumina (Cur), un fármaco antioxidante.	Terapia combinada antiinflamatoria y antioxidante de enfermedades inflamatorias.	[26]
Nanopartículas de $\beta$ -ciclodextrina-curcumina	Vehículo de administración de fármacos de $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) dirigido al receptor de folato para mejorar la bio-disponibilidad, la bioseguridad y la capacidad de carga de fármacos de la curcumina.	Terapia contra tumores cancerígenos a través de la orientación activa y la liberación controlable.	[27]
Ginsenósido 20(S)-rg3 y curcumina	Tratamiento conjunto con ginsenósido 20(S)-Rg3 y curcumina en células de cáncer de mama MDA-MB-231 con y sin radioterapia.	Tratamiento para el cáncer de mama.	[28]
Obleas liofilizadas-Curcumina	Fabricadas por reticulación de quitosano con beta glicerofosfato bajo agitación magnética. Se prepararon obleas compuestas mediante la adición de hialuronato de sodio.	Eficaz para la cicatrización de heridas, con propiedades anti-inflamatorias.	[29]
Modulador de TGF- $\beta$ (tanto al alza como a la baja).	Diferentes sistemas según la vía, dieta, intraperitoneal, oral, intranasal, evaluados en pruebas <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Mejorar la fibrosis, los trastornos neurológicos, las enfermedades hepáticas, la diabetes y el asma. Además, de suprimir la proliferación de células tumorales e invadir células cancerosas.	[21]
Crema con curcumina	Sistemas de aplicaciones en crema cargadas de curcumina.	Utilizada en tratamientos dermatológicos como antiinflamatorio efectos saludables en quemaduras, heridas, cicatrices quirúrgicas, piel dañada por la luz y psoriasis.	[30]
Curcumina fitosomal	El fitosoma, conocido como sistema de suministro de fitolípidos, es una tecnología patentada para conjugar fitoquímicos con fosfolípidos como la fosfatidilcolina (PC), con el objetivo de producir complejos moleculares compatibles con los lípidos que pueden mejorar la absorción y la biodisponibilidad de la carga fitoquímica.	Tratamiento de diversas enfermedades humanas como el cáncer, la osteoartritis, la diabetes y las enfermedades inflamatorias	[31]
Vesículas inmovilizadas de hialuronato de sodio cargadas con curcumina	Nanovesículas altamente biocompatibles utilizando hialuronato de sodio, denominadas hialurosomas cargadas con curcumina, en alta concentración.	Administración y rápida deposición del fármaco en toda la piel, los hialurosomas aparecen como nanoportadores prometedores para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas.	[32]
Nanopartículas encapsuladas en curcumina	Curcumina encapsulada en un vehículo de nanopartículas de hidrogel de silano (curc-np) para superar su escasa solubilidad.	Representan un nuevo adyuvante tópico antimicrobiano y de cicatrización de heridas para heridas por quemaduras infectadas y otras lesiones cutáneas.	[33]



Diversos estudios sobre hidrogeles han demostrado que son materiales excelentes, viables y ecológicos para el campo biomédico debido a su biocompatibilidad y biodegradabilidad, por ejemplo, se reporta que hidrogeles preparados con polisacáridos y nanopartículas magnéticas poseen una amplia contribución en el campo de administración de fármacos dirigidos, regeneración de tejidos y terapia de hipertermia<sup>[35]</sup>. Por ejemplo, Kovacevic B, *et al.*<sup>[36]</sup> describen hidrogeles que incorporan ácidos biliares que ejercen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunosupresoras, y son efectivos para disminuir y mejorar la hipertensión, además que poseen propiedades anfóteras únicas, que permite generar polímeros, hidrogeles y/o polielectrolitos capaces de formar microcápsulas o nanocápsulas, que brindan una mayor estabilidad termodinámica, osmótica y estructural, y se encargan de la administración controlada a través de la orientación específica del tejido, la liberación dependiente del pH y guiada por la temperatura. Pourshahrestani S, *et al.*<sup>[37]</sup> en su análisis menciona la relevancia de la hemostasis y los procesos de cicatrización de heridas y que los avances más recientes en los sistemas de hidrogel diseñados a partir de polímeros naturales y sintéticos para aplicaciones hemostáticas, aprovechando sus excelentes propiedades mecánicas, biocompatibilidad, biodegradabilidad, efecto antibacteriano y fuertes propiedades de adhesión tisular.

Como se puede apreciar, la versatilidad que poseen los hidrogeles les permiten ser una base polimérica confiable para la dosificación de sustancias activas, en la Tabla 3 se registran aplicaciones de hidrogeles cargados de curcumina, dejando en claro que el desarrollo de estos materiales no se limitan al tratamiento de heridas en la piel, sino que su aplicación tiene alcances en el tratamiento de heridas de otras regiones del cuerpo y de otros padecimientos, como por ejemplo posterior a cirugías gástricas, enfermedades periodontales, cáncer, entre otros.

Cabe destacar que adicionalmente podemos encontrar que la celulosa, por su gran versatilidad en sus propiedades fisicoquímicas la coloca como un biopolímero del cual se pueden obtener derivados con amplias características favorables para la síntesis de hidrogeles.

## CONCLUSIONES

Las heridas crónicas, como el pie diabético, son un problema de salud complejo que va más allá de la piel. Estas lesiones pueden involucrar tejidos y tener diversas causas, como trastornos vasculares o enfermedades oncológicas. Debido a la complejidad de las heridas, se necesitan tratamientos novedosos y eficaces. Actualmente, existe una gran diversidad de biopolímeros que suelen ser usados en el tratamiento de heridas, aprovechando las características de materiales como el *Aloe vera*, colágeno, quitosano, alginato, ácido hialurónico y celulosa bacteriana por mencionar algunos. Para finalizar el objetivo de esta revisión era poner en contexto los avances en el desarrollo de hidrogeles combinados con curcumina para regeneración de tejidos de la piel, lo que nos lleva considerar que debido a sus numerosas actividades biológicas, su bajo nivel de toxicidad y los menores efectos adversos en comparación con fármacos, la curcumina se puede considerar como un agente activo seguro para el tratamiento de infecciones, inhibidor cancerígeno, entre otras, pero principalmente en el tratamiento de heridas con efecto favorable en la regeneración tisular y no solo de la piel, si no de otras regiones del cuerpo. Así mismo, en la actualidad existe un crecimiento en el desarrollo farmacéutico y en el área de biomateriales para el tratamiento de heridas con diversos activos, pero en particular ha crecido el uso de hidrogeles que por sus características de biocompatibilidad permiten mejorar el proceso de curación, además de representar un medio de liberación controlada de fármacos, abriendo la posibilidad que se desarrollen más de estos con polímeros combinados con curcumina específicamente para el tratamiento de los diversos tipos de heridas en el cuerpo y no solo de la piel. En particular, se encontró que los hidrogeles con curcumina, diseñados para tratar heridas crónicas cutáneas, podrían tener aplicaciones más amplias en otras regiones del cuerpo.

**TABLA 3. Aplicaciones de curcumina en hidrogeles para el tratamiento de enfermedades.**

Autor	Sistema	Descripción	Aplicación
Zhu <i>et al.</i> 2024 [38]	Micropartículas de gelatina de pescado	Micropartículas de hidrogel de gelatina de pescado de metacrilato (FGMA) (FGMPs@Cur) que encapsulan Cur mediante tecnología de electropray microfluídico.	Tratamiento integral posoperatorio del cáncer gástrico.
Veerapandian <i>et al.</i> 2024 [39]	Hidrogel reticulado de levano-quitosano	Material polimérico de red 3D, hidrogel reticulado de levano-quitosano (OLC) oxidado cargado con oleoresina de cúrcuma.	Material de apósito para heridas.
Lan <i>et al.</i> 2023 [40]	Vesículas extracelulares derivadas de PDLSC cebadas con curcumina (Cur-PDLSC-EV)	Cultivo celular de células madre del ligamento periodontal (PDLSC) pretratadas con curcumina mediante ultra-centrifugación.	Prevención y tratamiento de enfermedades periodontales.
Tomić <i>et al.</i> 2023 [41]	Andamios de Hidrogel	Andamios de hidrogel a base Alginato de sodio, gelatina, HEMA, GO, curcumina.	Tratamiento dérmico, sistemas de administración de fármacos, antimicrobianos.
Nawaz <i>et al.</i> 2022 [42]	Hidrogel con aceites esenciales	Curcumina 2% p/p en hidrogel que contiene aceite de eucalipto, <i>Aloe vera</i> y clavo, utilizando carboximetilcelulosa (CMC) como agente gelificante.	Potencial opción efectiva contra infecciones de herida.
Bashash <i>et al.</i> 2022 [43]	Niosomas de curcumina	Hidrogeles de gelatina bovina y clara de huevo, vehículos de encapsulación y posterior liberación de niosomas a base de estearato de sacarosa cargados con curcumina.	Sistema de administración controlada para la curcumina.
Islam <i>et al.</i> 2022 [44]	Celulosa modificada con pectina/ mucina	Incorporación de pectina (Pec) y mucina (Muc) en una red de hidrogel de celulosa pura preparada en un sistema solvente de urea/NaOH y reticulada con epíclorhidrina para crear hidrogeles superabsorbentes a base de celulosa adicionados con curcumina.	Sistemas de administración controlada de fármacos y otras aplicaciones biomédicas.
Heidarifard <i>et al.</i> 2021 [45]	Hidrogel Alginato-nanoemulsión de curcumina	Nanoemulsiones curcumina en aceite de coco preparadas por desplazamiento de solventes, las nano-emulsiones obtenidas se convirtieron en hidrogeles a base de alginato de sodio por gelificación iónica.	Absorción, encapsulación y liberación controlada de curcumina.
HaqAsif <i>et al.</i> 2021 [46]	Hidrogel a base de goma guar	Hidrogel de goma guar injertada con ácido acrílico (GG-g-PAA) usando de iniciador redox. persulfato de amonio. Se mejoró la estabilidad estructural del copolímero injertado utilizando N, N-metilenbisacrilamida como reticulante con carga simultánea de curcumina.	Administración de fármacos anti-cancerígenos naturales (curcumina).
Bhubhanil <i>et al.</i> 2021 [47]	Hidrogel de nanopartículas de plata- goma guar/curcumina	La curcumina se utiliza como agente de unión a la superficie para estabilizar las nanopartículas de plata (Cur-AgNP) que luego se combinan en hidrogeles de goma guar (GG/Cur-AgNP).	Materiales para vendajes de heridas con alta capacidad antibacteriana.
Qi <i>et al.</i> 2020 [48]	Hidrogel termosensible de guanidina-quitosano	El complejo de curcumina/HP-β-CD se preparó mediante el método de liofilización en una proporción molar de 1:2 de HP-β-CD y moléculas de curcumina.	Antidepresivo de curcumina de administración nasal.
Abo El-Ela <i>et al.</i> 2020 [49]	Hidrogel niosoma de curcumina-alginato de sodio/quitosano	Hidrogel de niosoma de curcumina sensible al pH in situ y nanopartículas de alginato de sodio y quitosano cargadas con doxiciclina.	Tratamiento eficaz de la infección por brucelosis.
Momin <i>et al.</i> 2016 [50]	Esponja de hidrogel biodegradable	Hidrogel superporoso biodegradable de quitosano y alginato incorporado con curcumina y miel.	Cicatrización rápida y eficaz de heridas.

## DECLARACIÓN ÉTICA

Este artículo se fundamenta en la investigación documental, que consiste en la recopilación y análisis de información proveniente de diversas fuentes, sin realizar ningún tipo de experimentación con seres vivos

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses que pueda afectar a la objetividad o la calidad de este trabajo ni en competencia.

## AGRADECIMIENTOS

La búsqueda fuentes científicas fue basada en la plataforma de OMICsearch perteneciente a la biblioteca virtual del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. P. R. curación de datos, investigación, recursos, visualización, escritura, revisión y edición de manuscrito; M. V. F. M. conceptualización, adquisición de fondos, administración del proyecto, supervisión, escritura, revisión y edición del manuscrito; A. G. R. análisis formal, metodología, validación y revisión y edición de manuscrito.

## REFERENCIAS

- [1] E. Rezvani Ghomi, E. Khalili, S. Nouri Khorasani, R. Esmaeely Neisiany, S. Ramakrishna, "Wound dressings: Current advances and future directions," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 136, 2019, art. no. 47738, doi: <https://doi.org/10.1002/app.47738>
- [2] T. H. Park, S. Lee, R. Amatya, P. Maharjan, et al., "Development and characterization of a superabsorbing hydrogel film containing *Ulmus davidiana* var. *Japonica* root bark and pullulan for skin wound healing," *Saudi Pharm. J.*, vol. 28, no. 7, pp. 791-802, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.05.007>
- [3] E. Esteva, "El tratamiento de las heridas. Tipos de apósitos y antisépticos," *OFFARM*, vol. 25, no. 8, pp. 54-60, 2006.
- [4] C. C. Becerra G., M. P. García A., Y. D. Reyes M., M. G. Huertas, "Biopelículas bacterianas en heridas crónicas," *Rev. Salud Bosque*, vol. 9, no. 1, pp. 47-61, 2019, doi: <https://doi.org/10.18270/rsb.v9i1.2643>
- [5] G. Vela-Anaya, E. M. Stegensek-Mejía, and C. Leija-Hernández, "Características epidemiológicas y costos de la atención de las heridas en unidades médicas de la Secretaría de Salud," *Rev. Enferm. Inst. Mex. Seguro Soc.*, vol. 26, no. 2, pp. 105-114, 2018. [En línea]. Disponible en: <https://www.medicographic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2018/eim182g.pdf>
- [6] S. Bashir, M. Hina, J. Iqbal, A. H. Rajpar, et al., "Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications," *Polymers*, vol. 12, no. 11, 2020, art. no. 2702, doi: <https://doi.org/10.3390/polym12112702>
- [7] N. Van Long, B. T. Ha, A. V. Tuan, H. Van Luong, et al., "Phytosomal nanoparticles preparation of curcuminoids to enhance cellular uptake of curcuminoids on breast cancer cell line MCF-7," *Pharmacogn. J.*, vol. 11, no. 5, pp. 1037-1045, 2019, doi: <http://dx.doi.org/10.5530/pj.2019.11.163>
- [8] B. Higashida, *Ciencias de la Salud*, México: Mc Graw Hill, 2013.
- [9] R. Falabella Falabella, J. V. Chaparro, M. I. Barona Cabal, *Dermatología: Fundamentos de medicina*, 8ª ed. (8a edición). Medellín, Colombia: Fondo Editorial CIB, 2017.
- [10] M. I. Chaves-Rodríguez, L. A. Calvo-Castro, R. Alva-rado-Meza, O. Madrigal-Monge, A. Ulloa-Fernández, C. Centeno-Cerdas, "Sustitutos e injertos de piel desarrollados por ingeniería de tejidos Skin grafts and substitutes developed by Tissue Engineering," *Rev. Tecnol. Marcha*, vol. 28, no. 5, pp. 46-57, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.18845/tm.v28i5.2219>
- [11] M. Bahadoran, A. Shamloo, Y. D. Nokoorian, "Development of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel-based scaffold incorporating bFGF-encapsulated microspheres for accelerated wound healing," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, 2020, art. no. 7342, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64480-9>
- [12] S. Alven, V. Khwaza, O. O. Oyedeji, B. A. Aderibigbe, "Polymer-based scaffolds loaded with aloe vera extract for the treatment of wounds," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 7, 2021, art. no. 961, doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070961>
- [13] J. Ledesma-García, G. Orozco, R. Antaño, L. A. Godínez, "Preparation and study of cellulose acetate membranes modified with linear polymers covalently bonded to starburst polyamidoamine dendrimers," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 110, no. 5, pp. 2898-2906, 2008, doi: <https://doi.org/10.1002/app.28833>

- [14] R. Naomi, H. Bahari, P. M. Ridzuan, F. Othman, "Natural-based biomaterial for skin wound healing (Gelatin vs. collagen): Expert review," *Polymers*, vol. 13, no. 14, 2021, art. no. 2319, doi: <https://doi.org/10.3390/polym13142319>
- [15] M. A. Matica, F. L. Aachmann, A. Tøndervik, H. Sletta, and V. Ostafe, "Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of action," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 23, art. no. 5889, 2019, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20235889>
- [16] C. Cinthura, V. V. Priya, R. Gayathri, "A study on the effect of hyaluronic acid on tissue repair proteins," *Drug Invent. Today*, vol. 12, no. 10, pp. 2212-2216, 2019.
- [17] P. Olczyk, E. Mencner, K. Komosińska-Vassev, "Diverse Roles of Heparan Sulfate and Heparin in Wound Repair," *Biomed. Res. Int.*, vol. 2015, 2015, art. no. 549417, doi: <https://doi.org/10.1155/2015/549417>
- [18] W. Czaja, A. Krystynowicz, S. Bielecki, R. M. Brown, "Microbial cellulose - The natural power to heal wounds," *Biomaterials*, vol. 27, no. 2, pp. 145-151, 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.07.035>
- [19] J. Yin, L. Wei, N. Wang, X. Li, M. Miao, "Efficacy and safety of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 289, 2022, art. no. 115041, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115041>
- [20] Y. Wang, Y. Wang, N. Cai, T. Xu, F. He, "Anti-inflammatory effects of curcumin in acute lung injury: In vivo and in vitro experimental model studies," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 96, 2021, art. no. 107600, doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107600>
- [21] M. Ashrafizadeh, A. Zarrabi, K. Hushmandi, V. Zarrin, et al., "Toward Regulatory Effects of Curcumin on Transforming Growth Factor-Beta Across Different Diseases: A Review," *Front. Pharmacol.*, vol. 11, 2020, art. no. 585413, doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.585413>
- [22] R. L. Thangapazham, S. Sharad, R. K. Maheshwari, "Phytochemicals in Wound Healing," *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, vol. 5, no. 5, pp. 230-241, 2016, doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0505>
- [23] K. Morshedi, S. Borran, M. S. Ebrahimi, M. J. Masoud Khooy, et al., "Therapeutic effect of curcumin in gastrointestinal cancers: A comprehensive review," vol. 35, no. 9, pp. 4834-4897, doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.7119>
- [24] B. Saifi, S. M. Haftcheshmeh, M. Feligioni, E. Izadpanah, et al., "An overview of the therapeutic effects of curcumin in reproductive disorders with a focus on the antiinflammatory and immunomodulatory activities," *Phytother. Res.*, vol. 36, no. 2, pp. 808-823, 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.7360>
- [25] E. J. Lee, J. Choi, H. J. Lim, D. Yoon, et al., "3D-bioprinted cell-laden blood vessel with dual drug delivery nanoparticles for advancing vascular regeneration," *Int. J. Bioprint.*, vol. 10, no. 2, 2024, art. no. 1857, doi: <https://doi.org/10.36922/ijb.1857>
- [26] J. Li, L. Chen, C. Li, Y. Fan, et al., "Phosphorus dendron nanomicelles as a platform for combination anti-inflammatory and antioxidative therapy of acute lung injury," *Theranostics*, vol. 12, no. 8, pp. 3407-3419, 2022, doi: <https://doi.org/10.7150/thno.70701>
- [27] W. Hong, F. Guo, N. Yu, S. Ying, et al., "A novel folic acid receptor-targeted drug delivery system based on curcumin-loaded  $\beta$ -cyclodextrin nanoparticles for cancer treatment," *Drug Des. Devel Ther.*, vol. 15, pp. 2843-2855, 2021, doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s320119>
- [28] V. Changizi, V. Gharekhani, E. Motavasel, "Co-treatment with ginsenoside 20(S)-rg3 and curcumin increases radiosensitivity of mda-mb-231 cancer cell line," *Iran J. Med. Sci.*, vol. 46, no. 4, pp. 291-297, 2021, doi: <https://doi.org/10.30476/ijms.2020.83977.1334>
- [29] I. M. Adel, M. F. ElMeligy, A. F. A. Abdelkhalik, N. A. Elkasabgy, "Design and characterization of highly porous curcumin loaded freeze-dried wafers for wound healing," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 164, 2021, art. no. 105888, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105888>
- [30] M. Heng, "Topical Curcumin: A Review of Mechanisms and uses in Dermatology," *Int. J. Dermatol. Clin. Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 010-017, 2017, doi: <https://dx.doi.org/10.17352/2455-8605.000020>
- [31] H. Mirzaei, A. Shakeri, B. Rashidi, A. Jalili, Z. Banikazemi, A. Sahebkar, "Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 85, pp. 102-112, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.098>
- [32] M. L. Manca, I. Castangia, M. Zaru, A. Nácher, et al., "Development of curcumin loaded sodium hyaluronate immobilized vesicles (hyalurosomes) and their potential on skin inflammation and wound restoring," *Biomaterials*, vol. 71, pp. 100-109, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.08.034>
- [33] A. E. Krausz, B. L. Adler, V. Cabral, M. Navati, et al., "Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent," *Nanomedicine*, vol. 11, no. 1, pp. 195-206, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.004>
- [34] R. D. F. Soares, N. G. N. Campos, G. P. Ribeiro, B. C. C. Salles, et al., "Development of a chitosan hydrogel containing flavonoids extracted from *Passiflora edulis* leaves and the evaluation of its antioxidant and wound healing properties for the treatment of skin lesions in diabetic mice," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 108, no. 3, pp. 654-662, 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36845>
- [35] E. H. Fragal, V. H. Fragal, E. P. Silva, A. T. Paulino, et al., "Magnetic-responsive polysaccharide hydrogels as smart biomaterials: Synthesis, properties, and biomedical applications," *Carbohydr. Polym.*, vol. 292, 2022, art. no. 119665, doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119665>
- [36] B. Kovacevic, M. Jones, C. Ionescu, D. Walker, et al., "The emerging role of bile acids as critical components in nanotechnology and bioengineering: Pharmacology, formulation optimizers and hydrogel-biomaterial applications," *Biomaterials*, vol. 283, 2022, art. no. 121459, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121459>
- [37] S. Pourshahrestani, E. Zeimaran, N. A. Kadri, N. Mutlu, A. R. Boccaccini, "Polymeric Hydrogel Systems as Emerging Biomaterial Platforms to Enable Hemostasis and Wound Healing," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 9, no. 20, 2020, art. no. e2000905, doi: <https://doi.org/10.1002/adhm.202000905>
- [38] T. Zhu, D. Liang, Q. Zhang, W. Sun, X. Shen, "Curcumin-encapsulated fish gelatin-based microparticles from microfluidic electrospray for postopera-

- tive gastric cancer treatment,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 254, 2024, art. no.127763, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127763>
- [39] B. Veerapandian, T. K. R. Selvaraj, S. R. Shanmugam, K. K. Sarwareddy, K. P. Mani, P. Venkatachalam, “In-vitro drug release and stability assessment of tailored levan-chitosan biocomposite hydrogel,” *Iran. Polym. J.*, vol. 33, no. 1, pp. 11-23, 2024, doi: <https://doi.org/10.1007/s13726-023-01229-x>
- [40] Q. Lan, J. Cao, X. Bi, X. Xiao, D. Li, Y. Ai, “Curcumin-primed periodontal ligament stem cells-derived extracellular vesicles improve osteogenic ability through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway,” *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 11, 2023, art. no. 1225449, doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1225449>
- [41] S. L. Tomić, M. M. Babić Radić, J. S. Vuković, V. V. Filipović, J. Nikodinovic-Runic, M. Vukomanović, “Alginate-Based Hydrogels and Scaffolds for Biomedical Applications,” *Mar. Drugs.*, vol. 21, no. 3, 2023, art. no. 177, doi: <https://doi.org/10.3390/md21030177>
- [42] A. Nawaz, A. Farid, M. Safdar, M. S. Latif, et al., “Formulation Development and Ex-Vivo Permeability of Curcumin Hydrogels under the Influence of Natural Chemical Enhancers,” *Gels*, vol. 8, no. 6, 2022, art. no. 384, doi: <https://doi.org/10.3390/gels8060384>
- [43] M. Bashash, M. Varidi, J. Varshosaz, “Composite Hydrogel-Embedded Sucrose Stearate Niosomes: Unique Curcumin Delivery System,” *Food Bioproc. Tech.*, vol. 15, no. 9, pp. 2020-2034, 2022, doi: <https://doi.org/10.1007/s11947-022-02857-6>
- [44] F. Islam, S. Y. Wong, X. Li, M. T. Arafat, “Pectin and mucin modified cellulose-based superabsorbent hydrogel for controlled curcumin release,” *Cellulose*, vol. 29, no. 9, pp. 5207-5222, 2022, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10570-022-04600-y>
- [45] M. Heidarifard, E. Taghavi, N. Anarjan, “Preparation of Nano-Emulsion-Based Hydrogels Conjugated Curcumin as Model Functional Lipid Bioactive Compound,” *J. Am. Oil Chem. Soc.*, vol. 98, no. 6, pp. 697-709, 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/aocs.12473>
- [46] A. HaqAsif, R. R. Karnakar, N. Sreeharsha, et al., “pH and Salt Responsive Hydrogel based on Guar Gum as a Renewable Material for Delivery of Curcumin: A Natural Anti-Cancer Drug,” *J. Polym. Environ.*, vol. 29, no. 6, pp. 1978-1989, 2021, doi: <https://doi.org/10.1007/s10924-020-01934-1>
- [47] S. Bhubhanil, C. Talodthaisong, M. Khongkow, K. Namdee, et al., “Enhanced wound healing properties of guar gum/curcumin-stabilized silver nanoparticle hydrogels,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, 2021, art. no. 21836, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01262-x>
- [48] X. J. Qi, X. Y. Liu, L. M. Y. Tang, P. F. Li, F. Qiu, A. H. Yang, “Anti-depressant effect of curcumin-loaded guanidine-chitosan thermo-sensitive hydrogel by nasal delivery,” *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 25, no. 3, pp. 316-325, 2020, doi: <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1686524>
- [49] F. I. Abo El-Ela, K. H. Hussein, H. A. El-Banna, A. Gamal, et al., “Treatment of Brucellosis in Guinea Pigs via a Combination of Engineered Novel pH-Responsive Curcumin Niosome Hydrogel and Doxycycline-Loaded Chitosan-Sodium Alginate Nanoparticles: an In Vitro and In Vivo Study,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 21, no. 8, 2020, art. no. 325, doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01833-7>
- [50] M. Momin, S. Kurhade, P. Khanekar, S. Mhatre, “Novel biodegradable hydrogel sponge containing curcumin and honey for wound healing,” *J. Wound Care*, vol. 25, no. 6, pp. 364-372, 2016, doi: <https://doi.org/10.12968/jowc.2016.25.6.364>