






Microesferas de Alginato-TiO₂ como sistemas de dosificación de Curcumina Alginate-TiO₂ Micro-spheres as Curcumin Dosing Systems

J. R. Cortés-Montelongo ^a, M. C. Ibarra-Alonso ^{b*}, A. Martínez-Luévanos ^a, R. I. Narro-Céspedes ^a,
C. M. Pérez-Berume ^a

^a Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. Venustiano Carranza S/n, Col. República Oriente C.P. 25280, Saltillo, Coahuila, México.
^b CONACYT. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd.

Resumen

Los sistemas de liberación controlada están en creciente desarrollo, debido a la necesidad que existe en conseguir una dosificación óptima, en el lugar adecuado y el control de esta dosificación por periodos largos. La curcumina ha demostrado diversas acciones biológicas, principalmente como antioxidante, anticancerígeno y antibacteriano. Por otro lado, el óxido de titanio (TiO₂) y el Alginato (Alg), son ampliamente utilizados en la biomedicina como portadores de sustancias activas. En este trabajo se sintetizaron micro-esferas de alginato, que contienen óxido de titanio cargados con curcumina. El biomaterial resultante mostro una morfología esférica. La técnica FTIR-ATR demostró la formación del biomaterial, TGA se utilizó para determinar la estabilidad térmica de las esferas. También, se evaluó la biocompatibilidad in vitro, resultando que las esferas Alg/TiO₂-Cur no presentan toxicidad en eritrocitos humanos. Finalmente se evaluó a la liberación de curcumina. Por tanto, las esferas de Alg/TiO₂-Cur resultaron ser biocompatibles y se pueden utilizar como eficientes vehículos para la liberación de curcumina.

Palabras Clave:

Alginato, Curcumina, Dióxido de Titanio, Microesferas y Sistemas de liberación.

Abstract

Controlled release systems are in increasing development, due to the need that exists to achieve an optimal dosage, in the right place and the control of this dosage for long periods. Curcumin has shown various biological actions, mainly as an antioxidant, anticancer and antibacterial. On the other hand, titanium oxide (TiO₂) and alginate (Alg) are widely used in biomedicine as carriers of active substances. In this work, alginate microspheres containing titanium oxide loaded with curcumin were synthesized. The resulting biomaterial showed a spherical morphology. The FTIR-ATR technique demonstrated the formation of the biomaterial, TGA was used to determine the thermal stability of the spheres. Also, the in vitro biocompatibility was evaluated, resulting in that the Alg/TiO₂-Cur spheres did not present toxicity in human erythrocytes. Finally, curcumin release was evaluated. Therefore, the Alg/ TiO₂-Cur spheres were found to be biocompatible and can be used as efficient vehicles for curcumin release.

Keywords:

Alginate, Curcumin, Titanium Dioxide, Microspheres and delivery systems.

1. Introducción

Actualmente los materiales compuestos constituidos por biocerámicos y biopolímeros, han alcanzado un alto interés, tanto científico como tecnológico, principalmente por su efecto sinérgico en la aplicación final (Alexander Maus et al., 2021; Ankur y col., 2021; Krishna Mohan Agarwal y col., 2021). Este tipo de biomateriales son biocompatibles, biodegradables y pueden ser utilizados como vehículos en la administración de

fármacos (Tejal V. Patil y col., 2021; Tzipatly A. Esquivel-Castro y col., 2019). El diseño y la síntesis de nuevas combinaciones de biocerámicos con ciertos polímeros inteligentes, ampliará la formación de biomateriales novedosos en el futuro, que permita obtener en primer lugar la biocompatibilidad, la degradación lenta o gradual y que abra paso al proceso de la dosificación controlada a largo plazo, a través del diseño y composición de biomateriales, que resulten posteriormente en biomateriales inteligentes.

*Autor para la correspondencia: ibarra.cristina@uadec.edu.mx

Correo electrónico: jose.cortes@uadec.edu.mx (José Reyes Cortés-Montelongo), ibarra.cristina@uadec.edu.mx (María Cristina Ibarra-Alonso), aml15902@uadec.edu.mx (Antonia Martínez-Luévanos), rinarro@uadec.edu.mx (Rosa Idalia Narro-Céspedes), catalinaperez@uadec.edu.mx (Catalina María Pérez-Berume).

1.1. Biopolímeros

Los polímeros son ampliamente usados como: implantes, revestimientos de dispositivos, catéteres, injertos vasculares, sistemas inyectables y terapéuticos. Los polímeros más utilizados en área médica son: el polietileno (PE), polipropileno (PP), polimetilmetacrilato (PMMA), poliestireno (PS), poliésteres, poliamidas como el nylon, polisiloxanos donde destaca la silicona, celulosa y alginato (Alg).

El alginato (Alg) es un biopolímero aniónico, debido a su biocompatibilidad, baja toxicidad y gelificación mediante la adición de cationes divalentes reticulantes como el Ca^{2+} (Varish Ahmad, 2021), actualmente se utilizan en la curación de heridas (Syed Ahmed Shah y col., 2021; Xilin Lin y col., 2020), administración de agentes bioactivos (Deepa Thomas y col., 2021; S.A. Iynoon Jariya y col., 2021] y trasplante de proteínas (Xiaohong Tan y col., 2021).

1.2. Biopolímeros

Los cerámicos han contribuido a restaurar la función de las partes dañadas del cuerpo mediante piezas de repuesto, específicamente en partes vulnerables en el esqueleto (Deepika Shekhawat y col., 2021). Los cerámicos posee dureza, característica que los distingue de los demás materiales, por ejemplo, los óxidos de silicio, y óxido de titanio, son bioinertes y bioactivos, sin embargo, sus aplicaciones son limitadas debido a que presentan pobres propiedades mecánicas (Maria H Fernandes y col., 2021). Los biocerámicos más aplicados en área de biomedicina son: el óxido de silicio (SiO_2), óxido de zirconio (ZrO_2), óxido de aluminio (Al_2O_3) y el dióxido de titanio (TiO_2).

El TiO_2 es un material polimorfo y puede presentarse en las fases de rutilo, anatasa y brookita. La fase anatasa, la más utilizada, muestra una estructura cristalina tetragonal y se forma a bajas temperaturas, alrededor de 450 °C (Song Chen y col., 2021).

1.3. Curcumina (Cur)

La curcumina (Cur), es un producto natural que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento diversos tipos de cáncer y también se ha demostrado su baja toxicidad, siendo seguro su uso incluso a dosis altas (T.S. Anirudhan y col., 2021). Además, la curcumina posee propiedades antiinflamatorias y antioxidante a través de la eliminación de radicales libres (Maryam Mahjoob y col., 2021), abriendo la puerta a nuevas aplicaciones en el futuro. A pesar de estas ventajas, el uso de la curcumina se encuentra limitado debido a su pobre solubilidad en condiciones ácidas, mientras que en condiciones neutras o básicas la curcumina tiende a degradarse rápidamente.

En este trabajo se desarrolló biomateriales a base de Alg y TiO_2 cargados con Cur, que actúen como vehículos eficientes en la entrega de esta sustancia.

2. Metodología

Se adquirió dióxido de titanio (TiO_2) (100 nm, 99.9%), Alginato (Alg) y Curcumina (Cur) marca Sigma-Aldrich. Los materiales se utilizaron sin tratamiento adicional para la síntesis del biomaterial.

Se peso 3.6 mg de dióxido de titanio (TiO_2) y 2.5mg la curcumina (Cur) y se dispersó en una solución de etanol, bajo ultrasonido por 1 h. En otro matraz se disolvió Alginato (Alg)

por 1 h. Al finalizar el tiempo las dos soluciones se mezclan y se mantiene en ultrasonido por 5 minutos, posteriormente se pasó a agitación magnética mientras que a esta mezcla se le añade una solución de cloruro de calcio (CaCl_2) 5M gota a gota por un periodo de 20 min, el composito obtenido se deja reposando por 24 h, finalmente se lava 3 veces con agua desionizada. El contenido de alginato se varió 1, 2 y 5% en peso (1% Alg- TiO_2 /Cur, 2% Alg- TiO_2 /Cur y 5% Alg- TiO_2 /Cur respectivamente).

Los biomateriales obtenidos se caracterizan por espectroscopia infrarroja (FTIR) con ATR; Los espectros infrarrojos se registraron en un rango de 400 a 4000 cm^{-1} , con 100 barridos, utilizando un espectrofotómetro (Thermo Scientific con ATR. Nicolet modelo iS10).

El análisis termogravimétrico (TGA), se realizó en un equipo Perkin Elmer TGA 4000. Los análisis se desarrollaron en una atmosfera inerte de N_2 con una velocidad de calentamiento de 20 °C / min desde 30 a 600 °C.

Para la prueba de hemólisis se siguió el procedimiento establecido por ASTM F756-13. Brevemente, se obtiene una muestra de sangre en tubos Vacutainer con EDTA como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 3000 rpm durante 5 min a 5 °C, se descartó el plasma (sobrenadante) y se lavó el botón celular tres veces con una denominada solución Alsever, para evitar la coagulación de la sangre. Se colocaron 3, 5 y 7 ppm de las muestras con 150 μL de solución de eritrocitos diluida con 1850 μL de solución de Alsever. La solución de eritrocitos diluida y el agua desionizada se utilizaron como control negativo y positivo respectivamente. La suspensión de eritrocitos en presencia de las muestras de sílice se mantuvo a 37 °C durante 24 h. Una vez completado el tiempo, la suspensión se centrifugó a 3000 rpm durante 5 min a 5 °C. Se tomó 1 mL de sobrenadante para medir la absorbancia a 415 nm en un espectrofotómetro UV-Vis-NIR (Jenway, modelo 7305). La relación de hemólisis (% H) y se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$\%H = \frac{Abs_M - Abs_{CN}}{Abs_{CP} - Abs_{CN}} \times 100$$

Dónde: Abs_M = absorbancia de la muestra, Abs_{CN} = absorbancia del control negativo, Abs_{CP} = absorbancia del control positivo.

Para los estudios de cinética de la liberación de Cur se realizó mediante impregnación en los nanopartículas de TiO_2 de marca Sigma-Aldrich. Brevemente, se suspendió una cierta cantidad de muestra en 10 mL de una solución de etanol que contenía Cur (10 mg / mL), con agitación suave, a temperatura ambiente, durante 24 h, previas a la realización del biomaterial.

El análisis de liberación de Cur se evaluó sumergiendo una determinada cantidad de los biomateriales a evaluar en 10 mL de una solución de buffer fosfato salino (PBS) a un pH de 7.4 a 25 °C. A intervalos de tiempo predeterminados, se midieron alícuotas de 1 mL del medio de liberación y se añadió un volumen idéntico de PBS. La concentración de Cur liberada en el medio se cuantificó nuevamente a 425 nm. El porcentaje de carga y liberación se calculó sobre la base de una curva de calibración, que se trazó utilizando soluciones estándar de concentraciones crecientes de Cur.

La caracterización morfológica se llevó a cabo mediante Microscopia Electrónica de Barrido (MEB), en un dispositivo JEOL JBM-7401F.El PET se añadió una capa de Au/Pd para

hacerlo conductor. Para lograr mayor conducción y mejor resolución en las micrografías.

3. Resultados y discusiones

3.1. Espectroscopía infrarroja total atenuada (FTIR-ATR)

Los diferentes biomateriales de Alginato-TiO₂, cargados con cúrcuma, fueron analizados mediante IR. En la Figura 1a, se muestran los espectros característicos para el Alg, Cur y el TiO₂. El Alg muestra bandas características alrededor de 1600 y 1420 cm⁻¹, asignados al estiramiento asimétrico y simétrico de los grupos de sales de carboxilato (R-COOH). Además, una banda de alrededor de 1091 cm⁻¹, que se atribuyen al estiramiento de C-O-C. La banda de absorción relacionada a la cúrcuma, es la banda del grupo carbonilo (C=O) a 1740 cm⁻¹. Para el cerámico TiO₂, se observa un amplio pico en el rango de 581-918 cm⁻¹, debido a la vibración Ti-O, también se observa dos bandas de absorción débiles en 3100-3500 cm⁻¹ y aproximadamente en 1651 cm⁻¹, según la literatura (O. Sreekanth Reddy y col., 2021; Antony V. Samrot y col., 2018), se atribuye al agua adsorbida en la superficie del grupo hidróxido (OH-).

En la Figura 1b, se muestran los espectros de los biomateriales de Alginato-TiO₂, cargados con Cur y variando el contenido de Alg. Se observan en todos los biomateriales, señales características de Alg y Cur. La banda a 1095 cm⁻¹, corresponde a la vibración de un estiramiento simétrico -C-O-C y las bandas alrededor de 1500 y 1400 cm⁻¹, asignados al estiramiento asimétrico y simétrico de los grupos de sales de carboxilato (R-COOH), que corresponde a la presencia de Alg, observándose que al aumentar el contenido de Alg (5% Alg-TiO₂/Cur), el porcentaje de transmitancia de estas señales aumenta. También se observa una señal entre 3200 y 3500 cm⁻¹ correspondientes a vibraciones de estiramiento de grupo O-H. La banda de absorción relacionada a la Cur, es la banda del grupo carbonilo (C=O) a 1740 cm⁻¹, observándose que al aumentar el contenido de alginato hasta 5 % en peso (5% Alg-TiO₂/Cur), también aumenta la intensidad de esta banda (Fig. 1b). Por lo tanto, podemos resumir que los resultados IR, indican tanto la presencia de Alg y de Cur en los biomateriales (M. N. Nadagouda y col., 2014). En la Tabla 1 se resumen las asignaciones de bandas espectrales FTIR del Alg, Cur y TiO₂ (Kalindu D.C. y col., 2021; Molares y col., 2021).

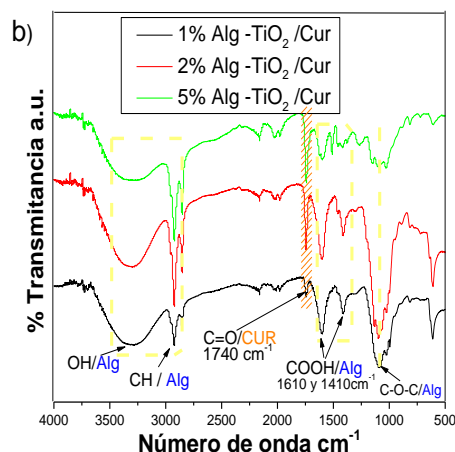
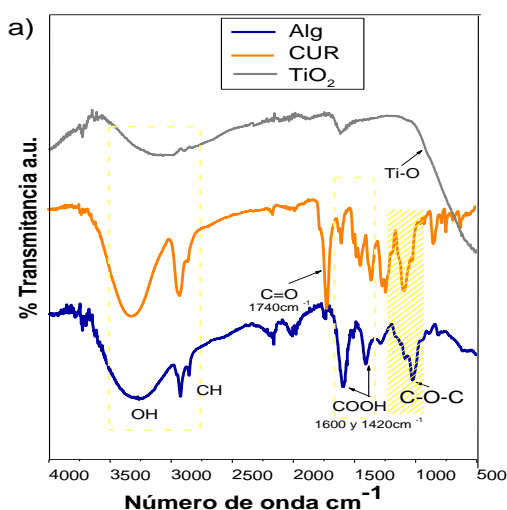


Figura 1: Espectros de FTIR-ATR de los a) reactivos y b) los biomateriales Alg-TiO₂/Cur.

Tabla 1. Asignaciones de bandas espectrales FTIR del Alg, Cur y TiO₂. (Kalindu D.C. y col., 2021; Molares y col., 2021).

Alginato (Alg)	Grupo funcional
3388-3426	O-H estiramiento (intermolecular unido por hidrógeno)
2900 / 2967	C-H estiramiento
1604	O-C=O estiramiento asimétrico
1420	O-C=O estiramiento asimétrico
1025	C-O-C estiramiento
Curcumina (Cur)	Grupo funcional
3350-3450	O-H estiramiento
2900	C-H estiramiento
1740	C=O estiramiento
1633	C=C estiramiento
1240	C-O-H doblete
1081	C-O-C estiramiento
962	C-C estiramiento : C=C balanceo
809	C-H abanico
610	C-H estiramiento
TiO ₂	Grupo funcional
3100-3500	O-H estiramiento
1651	O-H estiramiento
400-800	Ti-O

3.2. Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis de estabilidad y temperaturas de descomposición de los biomateriales a base de Alginato-TiO₂, cargados con Cur, se muestran en la Figura 2, donde se gráfica el porcentaje de pérdida en peso con respecto a la temperatura de descomposición.

Los resultados observados en el termograma de los biomateriales de Alginato-TiO₂/Cur, evidencia el proceso de pérdida de peso asociada a la pérdida de agua y al proceso de degradación térmica, en un intervalo de temperatura de 40 a 200 °C.

La segunda etapa de caída se desarrolla entre 200 a 300 °C y es asociada al proceso de degradación térmica del material analizado, según la literatura corresponde a la destrucción térmica de los enlaces del Alg y aproximadamente a 325 °C (O. Sreekanth Reddy y col., 2021)

Otras pérdidas en peso se pueden observar en intervalos de 450 a 600 °C y de 700 a 900 °C que se atribuyen a la oxidación y descomposición de la parte orgánica presente en los biomateriales respectivamente. De acuerdo con el análisis de las curvas de TGA, la estabilidad y resistencia térmica disminuye conforme aumenta el contenido de Alg, 1, 2 y 5% en peso. En la Tabla 1, se resumen las asignaciones de bandas espectrales FTIR del Alg, Cur y TiO₂.

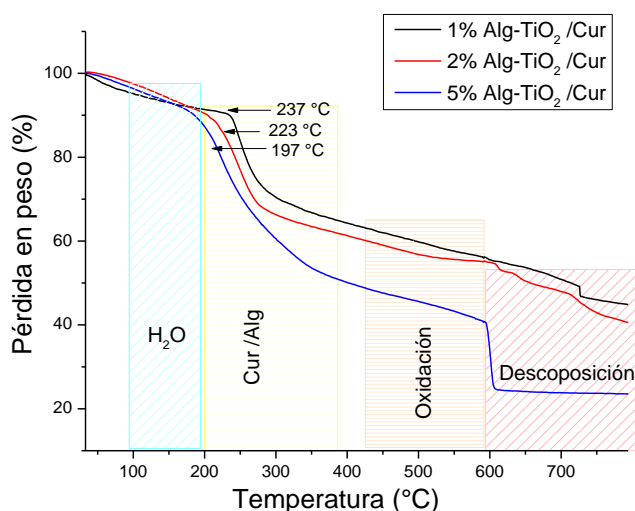


Figura 2: TGA de los diferentes biomateriales Alg-TiO₂/Cur.

3.3. Evaluación de Hemólisis (% H)

Se realizó una prueba de hemólisis para evaluar la biocompatibilidad sanguínea de los biomateriales, esta prueba se realizó siguiendo ASTM F756-13 (Sociedad Americana para Pruebas y Designación de Materiales), donde se especifica como hemolítica (% H > 5), levemente hemolítico (5 > % H > 2) y no hemolítico (2 > % H > 0), es aceptable como biomateriales en porcentajes inferiores al 5%.

Los resultados se muestran en la Fig. 3, donde se encontró que para los biomateriales: 1% Alg-TiO₂/Cur, 2% Alg-TiO₂/Cur y 5% Alg-TiO₂/Cur, evaluados a 1, 2.5 y 5 mg/mL, mostrando porcentajes del hemólisis de: 2, 1.8 y 1.9 % para concentración más alta evaluada (5 mg/mL). Estos resultados sugieren que la hemólisis inducida por Cur es dependiente de la concentración, es decir a mayor contenido de Cur, aumenta el porcentaje de hemólisis, sin embargo, ninguna de las concentraciones evaluadas, tienen significativa toxicidad para eritrocitos humanos, estos resultados fueron corroborados por el análisis de varianza de un solo factor (ANOVA), resultando que no existe diferencia

significativa entre los porcentajes de hemólisis, obteniendo un valor de P < 0,0001 (Manoj Aswar y col., 2020).

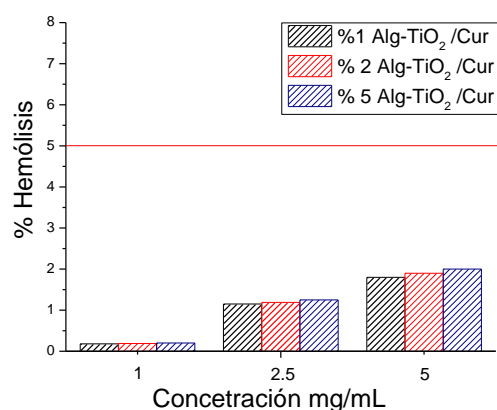


Figura 3: Hemólisis de los diferentes biomateriales de Alg-TiO₂/Cur.

3.4. Ensayo de liberación de curcumina

En la Figura 4 se presenta la gráfica de liberación de curcumina para los diferentes biomateriales de Alg-TiO₂/Cur. El biomaterial 1% Alg-TiO₂/Cur, presenta un incremento en la liberación de curcumina en los primeros 15 min que corresponde a 0.1 mg/mL y crece de manera exponencial hasta las 12 h de cinética (0.5 mg/mL). Para 2% Alg-TiO₂/Cur se presenta una liberación de la Cur en la primera hora de la evaluación (0.2 mg/mL) y crece de manera exponencial hasta las 8 h (0.8 mg/mL) prolongándose hasta las 12 h (0.9 mg/mL).

En cuanto al biomaterial 5% Alg-TiO₂/Cur presenta una tendencia exponencial de liberación a la primera hora de 0.2 mg/mL de curcumina, a las 12 h se presentó el máximo de liberación correspondiente a 0.6 mg/mL. Estos resultados presentan un comportamiento similar a los fármacos o sustancias activas que operan a velocidad constante o en liberación controlada de fármacos (Zirak y col., 2020).

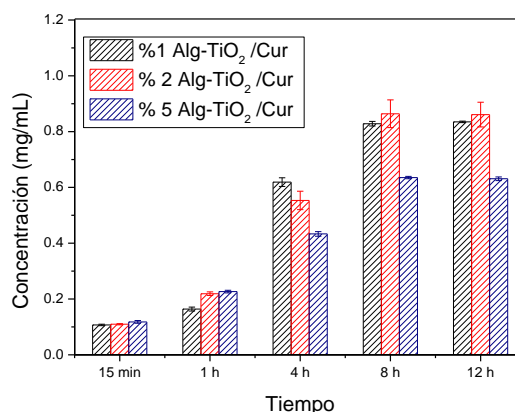


Figura 4: Cinética de liberación de Cur en los diferentes biomateriales de Alg-TiO₂/Cur

3.5. Microscopía electrónica de barrido (MEB)

La Figura 5 muestra el biomaterial 5% Alg-TiO₂/Cur, donde se puede observar micropartículas casi esféricas, de tamaños promedio a los 15µm de diámetro. La forma esférica del biomaterial es el resultado del entrecruzamiento del Alg con el CaCl₂, permitieron la conformación esférica.

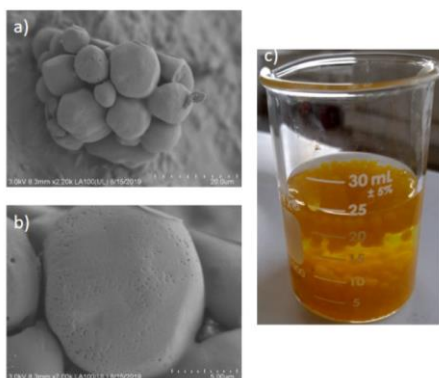


Figura 5. a) MEB del Alg-TiO₂/Cur y b) Fotografía del Alg-TiO₂/Cur.

4. Conclusiones

La síntesis de los biomateriales: 1% Alg-TiO₂/Cur, 2% Alg-TiO₂/Cur y 5% Alg-TiO₂/Cur, se realizó con éxito, la caracterización por espectroscopía infrarroja evidenció la presencia de Alg y de Cur en los biomateriales, lográndose observar un aumento en la transmitancia de las bandas a 1610 y 1410 cm⁻¹, asignada a los estiramientos asimétrico y simétrico los grupos de sales de carboxilato (R-COOH), correspondiente al aumentar su contenido en peso de 1 a 5% del Alg. También se comprobó la banda a 1740 cm⁻¹, que corresponde al grupo C=O, proveniente de la cúrcuma en todos los biomateriales.

Los resultados del análisis termogravimétrico (TGA), corroboraron un perfil de degradación propio de los materiales presentes en el biomaterial, lográndose observar un decremento en la estabilidad térmica al incrementar el contenido del Alg. Respecto al análisis de biocompatibilidad *in-vitro*, mediante la prueba de Hemólisis, se corroboró que los biomateriales de Alg-TiO₂/Cur, no presentaban toxicidad significativa en eritrocitos humanos en concentración de 1, 2.5 y 5 mg/mL.

Los biomateriales 1% Alg-TiO₂/Cur, 2% Alg-TiO₂/Cur y 5% Alg-TiO₂/Cur, presentaron una dosificación prolongada de la Cur, hasta por 12 h. Los resultados de microscopía electrónica de barrido corroboraron para el biomaterial 5% Alg-TiO₂/Cur, una morfología esférica correspondiente a un tamaño de partícula alrededor de 10 μm de diámetro.

Finalmente concluimos que los biomateriales obtenidos en este trabajo, son sistemas de administración biocompatible con un bajo porcentaje de hemólisis, por lo que los biomateriales a base de Alg/TiO₂/Cur, tendrán aplicaciones potenciales como vehículos de dosificación de curcumina.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo del proyecto de Ciencias Básicas del CONACYT (Programa 287245) (CB-2016-01).

Referencias

Alexander Maus, Lia Strait, Donghui Zhu. (2021), Nanoparticles as delivery vehicles for antiviral therapeutic drugs, *Engineered Regeneration* 2, 31-46. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2021.03.001>

Ankur Sood, Aastha Gupta, Garima Agrawal. (2021), Recent advances in polysaccharides based biomaterials for drug delivery and tissue engineering applications 2, *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2021.100067>.

Antony V. Samrot, Ujjala Burman, Sheryl Ann Philip, Shobana N, Kumar Chandrasekaran., (2018). Synthesis of curcumin loaded polymeric nanoparticles from crab shell derived chitosan for drug delivery, *Informatics in Medicine Unlocked* 10, 159-182. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.imu.2017.12.010>.

ASTM F756-1. (2013). Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials. American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, PA.

Deepa Thomas, Neethu Mathew, Megha S. Nath. (2021). Starch modified alginate nanoparticles for drug delivery application. *International Journal of Biological Macromolecules* 173, 277-284. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.227>.

Deepika Shekhawat, Amit Singh, M.K. Banerjee, Tej Singh, Amar Patnaik., (2021). Bioceramic composites for orthopaedic applications: A comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural. *Ceramics International* 47, 3013-3030. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.09.214>.

Fernandes Maria H, Pedro de Sousa Gomes., (2021). Biological Assessment of Bioceramics: In Vitro and in Vivo Tests. *Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*, 798-816. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.12110-1>.

Kalindu D.C. Perera, Geethika K. Weragoda, Rukshani Haputhanthri, Sanjeeva K. Rodrigo. (2021). Study of concentration dependent curcumin interaction with serum biomolecules using ATR-FTIR spectroscopy combined with Principal Component Analysis (PCA) and Partial Least Square Regression (PLS-R). *Vibrational Spectroscopy*, 116, 103288. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2021.103288>

Krishna Mohan Agarwal, Priyanka Singh, Utkarsh Mohan, Shyamal Mandal, Dinesh Bhatia. (2020), Comprehensive study related to advancement in biomaterials for medical applications. *Sensores Internacional* 1, 100055. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100055>

Leticia Montes, Mauro Gisbert, Ignacio Hinojosa, Jorge Sineiro, Ramón Moreira. (2021). Impact of drying on the sodium alginate obtained after polyphenols ultrasound-assisted extraction from *Ascophyllum nodosum* seaweeds. *Carbohydrate Polymers*, 272, 118455. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118455>.

Manoj Aswar, Mangesh Bhalekar, Akshata Trimukhe, Urmila Aswar. (2020). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of curcumin attenuates depression in olfactory bulbectomized rats. *Heliyon*. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04482

Maryam Mahjoob, Ursula Stochaj. (2021). Curcumin nanoformulations to combat aging-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 69, 101364. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101364>

M. N. Nadagouda, N. Iyanna, J. Lalley, C. Han, D. D. Dionysiou, R. S Varma., (2014). Synthesis of silver and gold nanoparticles using antioxidants from blackberry, blueberry, pomegranate, and turmeric extracts. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2, 1717-1723. Recuperado de <https://doi.org/10.1021/sc500237k>

O. Sreekanth Reddy, M.C.S. Subha, T. Jithendra, C. Madhavi, K. Chowdoji Rao. (2021). Curcumin encapsulated dual cross linked sodium alginate/montmorillonite polymeric composite beads for controlled drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 11, 191-199. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.jpaha.2020.07.002>

S.A. Iyoon Jariya, Varun Prasath Padmanabhan, Ravichandran Kulandaivelu, Natarajan Prakash, Faruq Mohammad, Hamad A. (2021). Al-Lohedan, Suriati Paiman, Romana Schirhagl, M.A. Motalib Hossain, Suresh Sagadevan. Drug delivery and antimicrobial studies of chitosan-alginate based hydroxyapatite bioscaffolds formed by the Casein Micelle. *Chemistry and Physics* 272, 125019. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2021.125019>

Song Chen, Lulu Shen, Di Huang, Juan Du, Xiaoxu Fan, Aili Wei, Lan Jia, Weiyi Chen. (2021). Facile synthesis, microstructure, formation mechanism, in vitro biocompatibility, and drug delivery property of novel dendr. *Materials Science and Engineering: C* 115. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111100>.

Syed Ahmed Shah, Muhammad Sohail, Shujaat Ali Khan, Mubeen Kousar., (2021). Improved drug delivery and accelerated diabetic wound healing by chondroitin sulfate grafted alginate-based thermoreversible. *Materials Science and Engineering: C* 126, 112169. DOI 10.1016/j.msec.2021.112169.

Tejal V. Patil, Dinesh K. Patel, Sayan Deb Dutta, Keya Ganguly, Tuhin Subhra Santra, Ki-Taek Lim. (2021). Nanocellulose, a versatile platform: From the delivery of active molecules to tissue engineering applications. *Bioactive Materials*. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.006>

T.S. Anirudhan, V. Manjusha, V. Chithra Sekhar. (2021). A new biodegradable nano cellulose-based drug delivery system for pH-controlled delivery of curcumin. *International Journal of Biological*

- Macromolecules* 183, 2044-2054. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.010>
- Tzipatly A. Esquivel-Castro, M.C. Ibarra-Alonso, J. Oliva and Antonia Martínez Luévanos. (2019), Porous aerogel and core/shell nanoparticles for controlled drug delivery: A review. *Materials Science and Engineering: C* 96, 915-940. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.067>
- Xilin Lin, Xipeng Guan, Youheng Wu, Shuqiang Zhuang, Yuzheng Wu, Lin Du, Jiafeng Zhao, Jianhua Rong, Jianhao Zhao, Mei Tu. (2020). An alginate/poly(N-isopropylacrylamide)-based composite hydrogel dressing with stepwise delivery of drug and growth factor. *Materials Science and Engineering: C* 115. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111123>
- Xiaohong Tan, Era Jain, Marcos N. Barcellona, Evan Morris, Sydney Neal, Munish C. Gupta, Jacob M. Buchowski, Michael Kelly. (2021). Integrin and syndecan binding peptide-conjugated alginate hydrogel for modulation of nucleus pulposus cell phenotype. *Biomaterials* 277. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121113>
- Zirak, N., Jahromi, A. B., & Salahinejad, E. (2020). Vancomycin release kinetics from Mg–Ca silicate porous microspheres developed for controlled drug delivery. *Ceramics International* 46, 508–512. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.08.290>