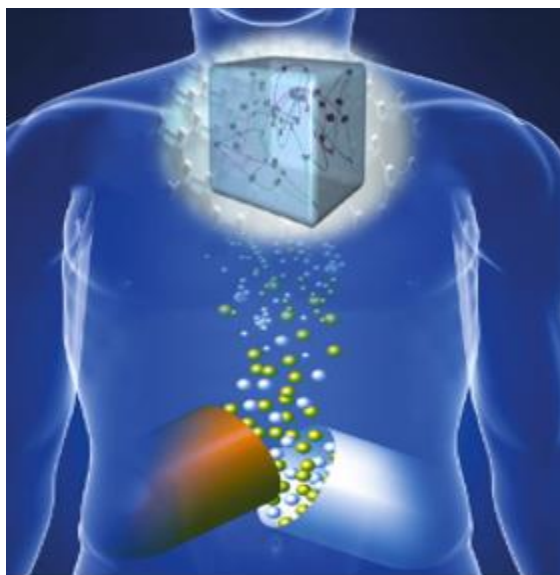


OPTIMIZACIÓN DE HIDROGELES DE QUITOSANO MODIFICADOS CON CELULOSA MICROCRISTALINA Y POLIDOPAMINA PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Biología y Química

OPTIMIZATION OF CHITOSAN HYDROGELS MODIFIED WITH MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AND POLYDOPAMINE FOR CONTROLLED DRUG RELEASE



Ana J. Montes-Hernández ¹, María C. Ibarra-Alonso ¹, Yadira K. Reyes-Acosta ¹, Cynthia Martínez-Luevanos ¹, María G. Neira-Velazquez ², Rosa I. Narro-Céspedes ¹

¹ Universidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Ciencias Químicas, Ing. J. Cárdenas Valdez S/N, República, C.P. 25280, Saltillo, Coahuila, México.

² Centro de Investigación en Química Aplicada. Boulevard Enrique Reyna Hermosillo 140, C.P. 25253 Saltillo, Coahuila, México.

RESUMEN

El desarrollo de sistemas eficaces para la liberación de fármacos se ha convertido en un desafío multidisciplinario. Los principales problemas que presenta son su rápida liberación y su baja estabilidad térmica, lo que puede conducir a su degradación o a la pérdida de su actividad farmacológica. En este contexto, los hidrogeles de quitosano (CS) se han posicionado como una alternativa prometedora para mejorar la liberación y la estabilidad térmica de los fármacos, debido a su capacidad de formar estructuras tridimensionales capaces de encapsular, proteger y liberar el fármaco de manera controlada y constante. Con el objetivo de evaluar cuál proporción de celulosa microcristalina (CMC) mejora las propiedades, así como determinar el

Correspondencia: Rosa Idalia Narro-Céspedes, Correo: rinarro@uadec.edu.mx; ORCID: 0000-0002-3559-1520



efecto del entrecruzamiento en la estabilidad térmica de los hidrogeles, en el presente estudio se llevó a cabo la síntesis de hidrogeles de CS con la incorporación de celulosa microcristalina (CMC) al 50% y 80% (p/p), entrecruzados con polidopamina (PDA) obteniendo las formulaciones CS/CMC-50%-PDA y CS/CMC-80%-PDA. Los termogramas confirmaron que los hidrogeles CS/CMC-50%-PDA presentaron la mayor resistencia a la degradación térmica, atribuible a la sinergia entre los polímeros y al entrecruzamiento con PDA. En conclusión, la incorporación de PDA/CMC/50 % mejoró notablemente la estabilidad térmica del CMC, convirtiéndolo en una opción prometedora y eficiente para aplicarlo a esta concentración en sistemas de liberación controlada de fármacos. Estos resultados contribuyen al desarrollo de biomateriales biocompatibles con mayor estabilidad térmica, adecuados para la liberación sostenida de principios activos en aplicaciones cutáneas o transdérmicas.

Palabras clave: celulosa microcristalina, hidrogeles, liberación de principios activos, quitosano

ABSTRACT

Developing effective drug delivery systems has become a multidisciplinary challenge. The main problems are rapid drug release and low thermal stability, which can lead to degradation or loss of pharmacological activity. In this context, chitosan hydrogels (CS) have emerged as a promising alternative to enhance drug release and thermal stability, owing to their ability to form three-dimensional structures that encapsulate, protect, and release the drug in a controlled and consistent manner. Intending to evaluate which proportion of CMC improves the properties, as well as determine the effect of crosslinking on the thermal stability of hydrogels, this study involved the synthesis of CS hydrogels with the incorporation of microcrystalline cellulose (CMC) at 50% and 80% (w/w), crosslinked with polydopamine (PDA), resulting in the CS/CMC-50%-PDA and CS/CMC-80%-PDA formulations. Thermograms confirmed that the CS/CMC-50%-PDA hydrogels exhibited the greatest resistance to thermal degradation, attributed to the synergy between the polymers and the PDA crosslinking. In conclusion, the incorporation of PDA/CMC-50% significantly improved their thermal stability, making it a promising and



efficient option for applying CMC at this concentration in controlled drug delivery systems.

Keywords: *active ingredient release, chitosan, hydrogels, microcrystalline cellulose*

INTRODUCCIÓN

La liberación controlada de principios activos aún presenta grandes desafíos en el desarrollo de sistemas de administración de estos, debido a su rápida degradación, baja biodisponibilidad, limitada adhesión a tejidos específicos y niveles de concentración bajos, lo que conlleva que el principio activo no alcance la concentración óptima para el tratamiento de determinado padecimiento. Razón por la cual se buscan alternativas para suplir esta problemática, entre ellas el uso de biomateriales para este fin (Alejo y col., 2021; Sen y col., 2025). Un biomaterial es aquel que sustituye algún órgano o función del cuerpo humano, capaz de liberar principios activos de forma uniforme y sostenida, de acuerdo con los requerimientos del paciente (Marín y col., 2021; Ning y col., 2015). Entre los diferentes biomateriales que pueden ser utilizados, han emergido los hidrogeles como una matriz prometedora para encapsular y liberar de forma sostenida el principio activo debido a la estructura porosa y su capacidad de retención de agua.

Los hidrogeles presentan características únicas considerándose candidatos prometedores para ser utilizados como apósitos en heridas, así como para incorporar principios activos para lograr la administración en tiempo y cantidad adecuada del principio activo, esto debido a que proporciona una barrera contra infecciones, un ambiente idóneo, alto contenido de humedad, así como estructura blanda, reticulada y flexible, capaz de absorber elevadas cantidades de agua semejante al tejido vivo capaz de regenerar la piel (Ribeiro y col., 2024). Este biomaterial se ha estudiado y utilizado ampliamente no solo para la liberación controlada del principio activo, sino también para otras muchas aplicaciones biomédicas, como el desarrollo de prótesis, lentes de contacto, cicatrización de heridas e ingeniería de tejidos, entre otras (Choi y col., 2024). Sin embargo, el diseño y la fabricación de un hidrogel con propiedades óptimas para la liberación



de los principios activos dependerán de las necesidades que requiera el paciente, así como de su tratamiento, lo que conlleva ciertas limitaciones: deficiencia frente a los microorganismos, débil rendimiento mecánico y niveles bajos de concentración del principio activo (Sánchez-Cid y col., 2022; Desai y col., 2023).

Motivo por el cual sigue siendo un gran desafío para los investigadores en el campo biomédico. Con este fin, se pretende construir hidrogeles para su uso como soporte de principios activos capaces de lograr un efecto clínico que satisfaga las necesidades del ser humano. En ese contexto, se han realizado algunas investigaciones sobre nuevas alternativas para potenciar las propiedades de los hidrogeles, entre las cuales destaca el uso de CMC como solución a estas limitaciones. La incorporación de esta en los hidrogeles de CS mejora significativamente su estructura y funcionalidad, lo que favorece la formación de una red tridimensional más densa y estable (Thang y col., 2023). Además, mejora la estabilidad térmica y mecánica del material mediante la sinergia con el CS, lo que refuerza la matriz del hidrogel y lo hace más resistente a las condiciones fisiológicas (Zhang y col., 2021). Estas propiedades, junto con su biocompatibilidad y su mayor capacidad de carga de principios activos, hacen que los hidrogeles CS/CMC sean altamente eficientes y prometedores para sistemas de liberación controlada de fármacos.

En el presente estudio se llevó a cabo la síntesis de hidrogeles de CS mediante la incorporación de CMC al 50% y al 80% (p/p), entrecruzados con polidopamina (PDA). Se obtuvieron las formulaciones CS/CMC-50%-PDA y CS/CMC-80%-PDA, con el objetivo de evaluar qué proporción de CMC mejora las propiedades y de determinar el efecto del entrecruzamiento en la estabilidad térmica de los hidrogeles. Se pretende potenciar las propiedades de este biomaterial para su aplicación en el campo biomédico, con el fin de que actúe como herramienta que contribuya a lograr los efectos terapéuticos necesarios en los tratamientos de los pacientes.

La combinación de estos materiales puede presentar una alternativa efectiva y sostenible para superar los desafíos y limitaciones actuales en la liberación de principios activos, dando lugar a sistemas terapéuticos más eficientes y seguros, gracias a su capacidad de liberar principios activos de manera prolongada y localizada, que sean prometedores

para el tratamiento de heridas, ingeniería de tejidos, liberación transdérmica y sistemas implantables.

En esta investigación se plantea como hipótesis que la incorporación de CMC y el entrecruzamiento con PDA mejoran la estabilidad térmica y estructural del hidrogel de quitosano, optimizando su desempeño para la liberación controlada de fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Los reactivos utilizados fueron: quitosano de elevado peso molecular, celulosa microcristalina en polvo (20 μm), clorhidrato de dopamina, ácido acético glacial (CH_3COOH , 99.98%) y hidróxido de sodio (NaOH , 98%), los cuales se adquirieron en Sigma-Aldrich.

Síntesis de hidrogeles de CS

La preparación de los hidrogeles de CS se realizó disolviendo 0.75 g de CS en una solución de acético glacial 1 M, manteniendo la mezcla en agitación constante sobre una parrilla a 60–70 °C durante 1 hora, hasta obtener una mezcla homogénea. Pasado el tiempo de calentamiento, la solución se vertió en pocillos de placa celular y se adicionó una gota de solución de NaOH 0.1 M a cada pocillo para inducir la formación del gel. Las muestras se incubaron en estufa a 30–35 °C durante 24 h. Transcurridas las 24 horas, los hidrogeles se lavaron con agua destilada para eliminar el exceso de NaOH y se volvieron a colocar en la estufa para su secado durante 24 horas.

Síntesis de hidrogeles de CS/CMC

Para la síntesis de estos hidrogeles se utilizaron dos concentraciones de CMC (50 % y 80% en peso respecto al CS). Se preparó una solución de CS, tal como se describe anteriormente. Mientras transcurría el tiempo de calentamiento, se pesó la CMC (50 % y 80% en peso de celulosa, respectivamente) y se suspendió en dimetilformamida (DMF). Transcurridas 1 h de calentamiento, se incorporaron las respectivas concentraciones de CMC a la solución de CS y, para asegurar una dispersión homogénea, se mantuvo en agitación y calentamiento constantes durante 1 h. Posteriormente, la solución de CS/CMC se vertió en pocillos de placa celular y se añadió 1 ml de NaOH a cada uno. Luego, se incubaron a 30–35°C durante 24 h para su gelificación. Transcurrido el tiempo, los hidrogeles se lavaron con agua destilada



para eliminar el exceso de NaOH y se llevaron a la estufa a 30–35 °C durante 24 h.

Síntesis de hidrogeles de CS/CMC-PDA

La siguiente formulación combinó el CS/CMC y, como agente entrecruzante, el PDA. Se prepararon los hidrogeles con 50% y 80% de CMC en peso respecto al CS, como se mencionó anteriormente. Posteriormente, la mezcla obtenida se vertió en pocillos de placa celular y se añadió a cada pocillo 1 mL de NaOH 0.1 M que contenía 0.15 g de dopamina. A continuación, se llevaron a la estufa a 30–35 °C durante 24 h. Finalmente, transcurrido el tiempo, fueron lavadas con agua destilada para eliminar los residuos de NaOH y secadas en estufa durante 24 h.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estabilidad térmica de los hidrogeles de CS/CMC se analizó mediante termogravimetría (TGA). Se realizó en el equipo de Perkin-Elmer. Las condiciones establecidas fueron en atmósfera inerte de N₂, con una velocidad de calentamiento de 20 °C/min, de 30 a 800 °C. La Figura 1 muestra el termograma del CS prístino, donde se aprecia que a 86°C existe pérdida de peso atribuida a la evaporación del agua absorbida o ligada en la estructura del polímero, una segunda pérdida de masa a 263°C asociada a la desacetilación térmica del CS, la temperatura a 309°C, 356°C, 434°C y 534°C se atribuye a la descomposición más completa del hidrogel.

Schnably col. (2024) analizaron CS prístino mediante TGA, ellos mencionan que la primera pérdida de masa del CS se observa ~100 °C atribuible a la eliminación de agua adsorbida, la etapa de la desacetilación del CS se presentó entre ~200–300 °C y la última etapa >300 °C se observa la degradación más completa del CS mediante la ruptura completa del esqueleto carbonado (Schnabl y col., 2024). Por otro lado, las temperaturas entre 200–450 °C presentadas por López y col. (2018) la atribuyen a la degradación de la cadena polimérica del CS (López y col., 2018), corroborando los resultados del presente estudio

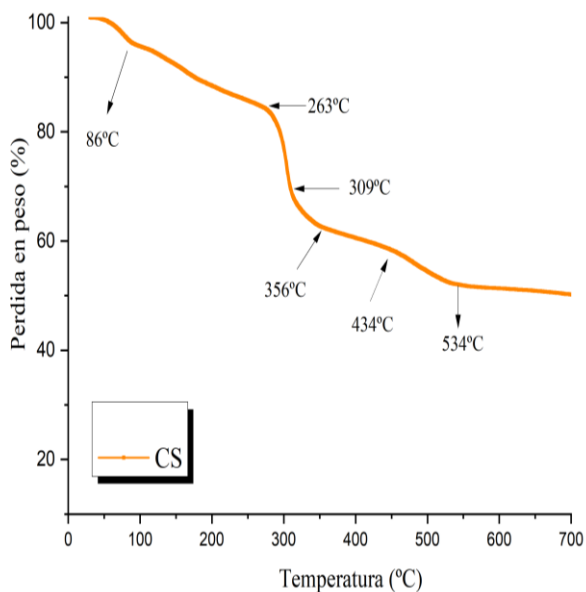


Figura 1.
Termograma
de CS prístino

Con respecto al termograma de la CMC (Figura 2), se observa la pérdida de agua a 111 °C, seguida de la degradación a 181 °C y 219 °C, atribuida a la ruptura de los enlaces de la CMC. A los 278 °C se presenta la descomposición de los enlaces β (1 \rightarrow 4)-glicosídicos pertenecientes a la celulosa y finalmente a los 614 °C se atribuye a la descomposición de residuos de carbono. Meng y col. (2020) mencionan una pérdida significativa entre 270 y 400 °C, consistente con la descomposición térmica típica de la CMC (Meng y col., 2020).

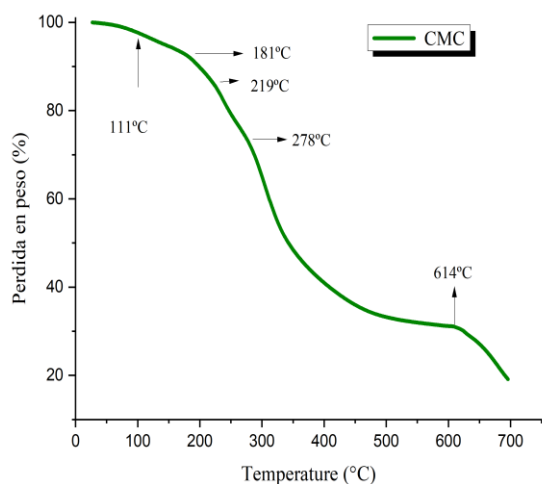


Figura 2.
Termograma
de CMC
prístino

La Figura 3 muestra los termogramas de los hidrogeles de CS con diferentes contenidos de CMC, sin PDA. Los hidrogeles de CS al 50% de CMC (línea rosa): se observa la evaporación del agua a 74 °C; a los 222 °C se atribuye a la degradación del CS, es decir, la desacetilación de este, seguida de la descomposición del hidrogel a los 278 °C; esta caída es atribuida a la degradación de la CMC de los enlaces β (1→4)-glicosídicos. Mientras que a los 337 °C se presenta la degradación residual de CS y, finalmente, la degradación de los restos de carbono a 452 °C. En el caso de los hidrogeles con 80% de CMC (azul), la evaporación de agua se presenta a 73 °C, seguida de la descomposición de la CMC a 204 °C, continuando a 321 °C con la descomposición del CS y, finalmente, la degradación de los restos de carbono a 439 °C.

Los hidrogeles de CS/CMC (Figura 3) muestran una descomposición progresiva, atribuida a la interacción entre la CMC y CS, lo que forma una red resistente a la degradación que no lo es la CMC prístina, consistente con lo mencionado por Cui y col. (2020).

Los hidrogeles de CS al 50% de CMC (línea rosa, Figura 3) presentan mayor estabilidad térmica que los al 80% de CMC. La CMC al 50 % (línea rosa) mejoró la resistencia térmica del hidrogel, atribuida a las propiedades de refuerzo de la CMC, consistente con lo dicho por (Jia y col., 2017). Los hidrogeles de CS al 80% de CMC presentan una degradación rápida, atribuida a la elevada concentración de CMC en la red del hidrogel, lo que indica que dicha concentración afecta la estabilidad térmica al incrementar la interacción y la rigidez de la red, lo que facilita la descomposición térmica. Díaz-Meza y col. (2023) evidencian una relación directa entre la concentración de CMC y la estabilidad térmica del material (Díaz-Meza y col., 2023).

En general, los hidrogeles con 50% de CMC (línea rosa) presentan una mayor estabilidad térmica que los con 80% de CMC, debido a su estructura porosa, capaz de absorber agua (Figura 3). El hidrogel con 50% de CMC (línea rosa) permite una distribución más equilibrada de CMC, mientras que el con 80% de CMC suele degradarse a bajas temperaturas, a pesar de su alto contenido de CMC. Razón por la que los hidrogeles de CS con 50% de CMC (línea rosa) son adecuados para aplicaciones biomédicas, gracias a su estabilidad y elevada capacidad de hinchamiento (Liu y col., 2020).

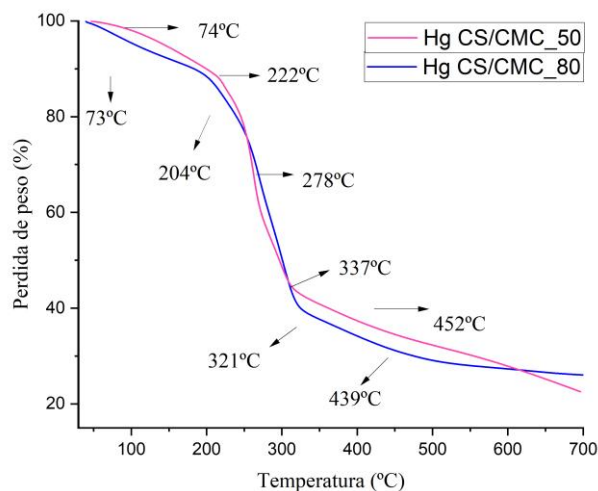


Figura 3.
Termograma
al 50 y 80%
de CMC

En la Figura 4 se muestra el termograma de los hidrogeles de CMC al 50 % y al 80 % con PDA como entrecruzante. Los hidrogeles de CS al 50% de CMC (línea rosa), se observa la evaporación del agua a 90 °C, a los 207 °C se atribuye a la desacetilación del CS, seguida de la descomposición los enlaces β (1→4)-glicosídicos de la celulosa a los 239 °C y 275 °C, a los 321° C y 406 se atribuye a la descomposición del PDA y finalmente la degradación de restos de carbono a 500 °C. Para el caso de los hidrogeles con 80% de CMC (azul), la evaporación de agua se presenta a los 61°C seguida de la descomposición del CS a los 200 °C, mientras que a los 263°C la descomposición la celulosa, a los 413 °C se atribuye a la descomposición de PDA y finalmente la degradación de restos de carbono a los 485° C.

Al comparar los termogramas de los hidrogeles de CS/CMC entrecruzados, se observa que la temperatura de descomposición varía, lo que indica baja estabilidad térmica en los hidrogeles de CS con 80% de CMC, atribuible a la cantidad de CMC que contienen. Alvarado Flores y col. (2018) señalan que las temperaturas de descomposición pueden variar según la concentración, la estructura y la composición de la celulosa (Alvarado Flores y col., 2018). López y col. (2021) mencionan que la degradación de PDA se produce entre 300 y 400 °C, lo cual es consistente con lo presentado en este trabajo (López y col., 2021). Por otro lado, Liu y col. (2020) mencionan que el PDA adicional aumenta significativamente la temperatura de

descomposición del material; además, mejora la estabilidad térmica (Liu y col., 2020). En este contexto, el entrecruzamiento con PDA puede mejorar la estabilidad térmica, la resistencia mecánica y funcional, así como la adhesión y la capacidad de interacción con otras moléculas (Liu y col., 2020).

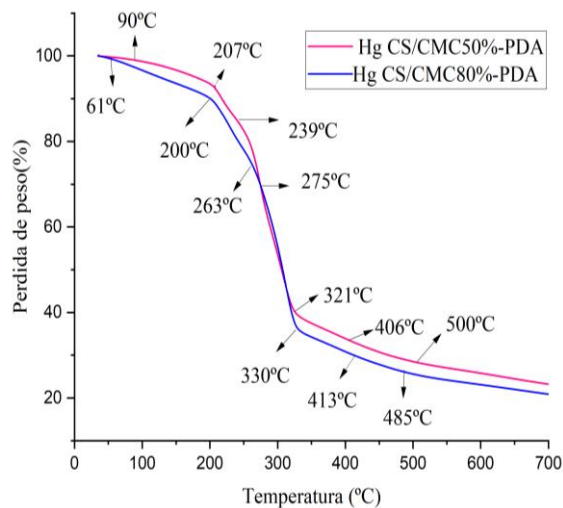


Figura 4.
Termograma de hidrogel de CS con 50 y 80% de CMC con PDA

El uso de PDA como entrecruzante en los hidrogel de CS/CMC puede contribuir a mejorar la estabilidad térmica de los hidrogel, lo que, a su vez, incrementa la resistencia térmica y mecánica del hidrogel, debido a la capacidad del PDA para establecer interacciones no covalentes entre sus componentes (Huang y col., 2020).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos a partir de los termogramas demuestran que los hidrogel CS/CMC-50%-PDA presentan una resistencia térmica significativamente superior, atribuible a la sinergia entre CS y CMC, así como al efecto del entrecruzamiento con PDA. Esta interacción fortalece la red polimérica del hidrogel, incrementando su estabilidad frente a la degradación térmica. En consecuencia, la formulación con 50% de CMC y PDA no solo mejora el desempeño térmico del material, sino que también posiciona a esta composición como una alternativa altamente prometedora para aplicaciones en sistemas de liberación controlada de fármacos, donde la estabilidad térmica es un factor crítico para la eficacia y la seguridad del sistema. Además, la mejora

de la estabilidad térmica de los hidrogeles sugiere una mayor resistencia del hidrogel ante condiciones adversas durante el almacenamiento o la administración del fármaco, lo que podría traducirse en una liberación más controlada y sostenida del principio activo. Esto es particularmente relevante en el desarrollo de dispositivos biomédicos, ya que permite mantener la integridad estructural del sistema durante el tiempo requerido para la liberación terapéutica, lo que amplía las posibilidades de uso de los hidrogeles CS/CMC-PDA en aplicaciones clínicas avanzadas. Como conclusión general de este estudio, la formulación CS/CMC-50%-PDA mostró la mejor estabilidad térmica y cohesión estructural, lo que la convierte en una plataforma potencial para sistemas de liberación transdérmica o implantable. Futuros estudios deben evaluar su comportamiento de hinchamiento, la cinética de liberación y la biocompatibilidad in vitro.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca otorgada con número de registro 887693, para la obtención del grado de Doctor en Ciencia y Tecnología en Materiales en la Universidad Autónoma de Coahuila. También se agradece a la Dra. Rosa I. Narro Céspedes y la Dra. Ma. Cristina Ibarra Alonso, a las investigadoras de la Facultad de Ciencias Químicas, por el apoyo brindado para la guía y elaboración de este artículo.

REFERENCIAS

- Alejo, T., Uson, L., Landa, G., Prieto, M., Yus Argón, C., García-Salinas, S., de Miguel, R., Rodríguez-Largo, A., Irusta, S., Sebastián, V., Mendoza, G., & Arruebo, M. (2021). Nanogels with high loading of anesthetic nanocrystals for extended duration of sciatic nerve block. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(15): 17220–17235. <https://doi.org/10.1021/acscami.1c00894>
- Alvarado Flores, J. J., & Rutiaga Quiñones, J. G. (2018). Estudio de cinética en procesos termogravimétricos de materiales lignocelulósicos. *Maderas. Ciencia y Tecnología*, 20(2): 221–238. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-221X2018005002601>

- Choi, H., Choi, W.-S., & Jeong, J.-O. (2024). A Review of Advanced Hydrogel Applications for Tissue Engineering and Drug Delivery Systems as Biomaterials. *Gels*, 10(11): 693. <https://doi.org/10.3390/gels10110693>
- Cui, Y., Zhang, L., & Li, X. (2020). Preparation and characterization of thermosensitive chitosan/carboxymethylcellulose/scleroglucan nanocomposite hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(12): 48467. <https://doi.org/10.1002/app.48467>
- Desai, N., Rana, D., Salave, S., Gupta, R., Patel, P., Karunakaran, B., Sharma, A., Giri, J., Benival, D., & Kommineni, N. (2023). Chitosan: A Potential Biopolymer in Drug Delivery and Biomedical Applications. *Pharmaceutics*, 15(4): 1313. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041313>
- Díaz-Meza, M. A., Holguín-Ochoa, F. A., & Venegas-Sánchez, J. G. (2023). Hidrogeles superabsorbentes biobasados. *ITESO*. <https://hdl.handle.net/11117/10931>
- Huang, J., Zhang, W., Li, H., Yu, X., Ding, S., & Wu, C. (2020). An autonomous self-healing hydrogel with high polydopamine content for improved tensile strength. *Journal of Materials Science*, 55(30): 17255–17265. <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05252-8>
- Jia, Y., Wang, X., Huo, M., Zhai, X., Li, F., & Zhong, C. (2017). Preparation and characterization of a novel bacterial cellulose/chitosan biohydrogel. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 66(4): 179–186. <https://doi.org/10.1177/1847980417707172>
- Liu, Y., Fan, Q., Huo, Y., Liu, C., Li, B., & Li, Y. (2020). Construction of a mesoporous polydopamine@GO/cellulose nanofibril composite hydrogel with an encapsulation structure for controllable drug release and toxicity shielding. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(51): 57410–57420. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c15465>
- Liu, Y., Wang, H., Liu, Y., Chen, J., Chen, H., Xu, J., Sun, J., Zhao, H., & Zhu, C. (2020). Multifunctional polydopamine particles as a thermal



stability modifier to prepare antifouling melt blend composite membranes. *ACS Omega*, 5(2): 107908. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04915>

López, J. M., Farenzena, S., Pintos, E., Rodríguez, M. S., García, M. A., Villar, M. A. (2021). Fast and quantitative compositional analysis of hybrid cellulose-based regenerated fibers using thermogravimetric analysis and chemometrics. *Cellulose*, 28(5): 3123–3135. <https://doi.org/10.1007/s10570-021-03923-6>

López, O. V., Castillo, L. A., Farenzena, S., Pintos, E., Rodríguez, M. S., García, M. A., Villar, M. A. (2018). Biodegradable films based on thermoplastic starch and chitosan with antimicrobial activity employed as active packaging. *Revista Matéria*, 23(2): 423. <https://doi.org/10.1590/s1517-707620180002.0423>

Marín, E., Boschetto, F., & Pezzotti, G. (2021). Biomaterials and Their Biomedical Applications: From Replacement to Regeneration. *Processes*, 9(11): 1949. <https://doi.org/10.3390/pr9111949>

Meng, X., Wang, S., Gao, W., Han, W., & Lucia, L. A. (2020). Thermal and kinetic behaviors during co-pyrolysis of microcrystalline cellulose and styrene–butadiene–styrene triblock copolymer. *Processes*, 9(8): 1335. <https://doi.org/10.3390/pr9081335>

Ning, C., Zhou, L., & Tan, G. (2015). Fourth-generation biomedical materials. *Materials Today*, 19(1): 2–3. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.11.005>

Ribeiro, M., Simões, M., Vitorino, C., & Mascarenhas-Melo, F. (2024). Hydrogels in cutaneous wound healing: Insights into characterization, properties, formulation and therapeutic potential. *Gels*, 10(3): 188. <https://doi.org/10.3390/gels10030188>

Sánchez-Cid, P., Jiménez-Rosado, M., Romero, A., & Pérez-Puyana, V. (2022). Novel trends in hydrogel development for biomedical applications: A review. *Polymers*, 14(15): 3023. <https://doi.org/10.3390/polym14153023>



- Schnabl, P., & Koller, M. (2024). Green additives in chitosan-based bioplastic films: Long-term stability assessment and aging effects. *ChemSusChem*, 17(6), e202301426. <https://doi.org/10.1002/cssc.202301426>
- Sen, S., Dong, C., Jons, C. K., Reineking, W., Alakesh, A., Song, Y. E., Prossnitz, A. N., & Appel, E. A. (2025). Evolving transport properties of dynamic hydrogels enable self-tuning of short- and long-term cargo delivery. *ARXIV*, 2025: 14915. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2503.14915>
- Thang, N. H., Chien, T. B., & Cuong, D. X. (2023). Polymer Based Hydrogels Applied in Drug Delivery: An Overview. *Gels*, 9(7): 523. <https://doi.org/10.3390/gels9070523>
- Zhang, M., Yang, M., Woo, M. W., Li, Y., Han, W., & Dang, X. (2021). High-mechanical strength carboxymethyl chitosan-based hydrogel film for antibacterial wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 256: 117590. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117590>