

CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE LIBERACIÓN DE CURCUMINA CARGADA EN MICROFIBRAS DE ÁCIDO POLILÁCTICO^a

CHARACTERIZATION AND RELEASE STUDY OF CURCUMIN LOADED IN POLY(LACTIC ACID) MICROFIBERS.

JADILEYG G. LEÓN^b, G. M. ESTRADA-VILLEGA^{c d}, ROBERTO OLAYO-GONZÁLEZ^c, EFRÉN DE
JESÚS MUÑOZ^b, J. MORALES-CORONA^c, ROBERTO OLAYO-VALLES^c, ROBERTO C.
MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ^c

Recibido 30-08-2019, aceptado 23-11-2019, versión final 20-12-2019.

Artículo Investigación

RESUMEN: En este trabajo se desarrollaron tres sistemas de liberación de curcumina (Cur) basados en microfibras de Acido Poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés) obtenidas por electrohilado, con concentraciones de 1, 3 y 5 %-P de Cur. La morfología de las fibras fue analizada mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) obteniéndose diámetros promedios entre 500 nm y 2.5 μ m. La caracterización química se realizó mediante espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y se complementó con espectroscopía Raman, verificando así la incorporación de la Cur en la fibra polimérica. Por otra parte, la caracterización térmica se realizó mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC), las cuales revelaron que la concentración de Cur presente en la fibra afecta la cristalinidad y la estabilidad térmica del PLA. Las tasas de liberación *in vitro* a pH de 7.4, se determinaron mediante espectroscopía UV-VIS a una longitud de onda de 420 nm y los perfiles de liberación obtenidos se ajustaron con el modelo de Korsmeyer-Peppas. Los resultados del ajuste muestran que la difusión de Cur y la degradación de la matriz polimérica son los principales mecanismos involucrados en la liberación del fármaco.

PALABRAS CLAVE: Acido Poliláctico; Curcumina; Electrohilado; Fibras.

ABSTRACT: In this work, three curcumin (Cur) release systems based on poly(lactic acid) (PLA) microfibrils obtained by electro-spinning were developed, with concentrations of 1, 3 and 5 %wt of Cur. The fiber morphology was analyzed by scanning electron microscopy (SEM), obtaining average diameters between 500 nm and 2.5 μ m. The chemical characterization was carried out by Fourier transform average diameters between 500 nm and 2.5 μ m. The

^aJadileyg G. León, Estrada-Villegas, G. M., Olayo-Gonzalez, R., Muñoz, E. D. J., Morales-Corona, R. M., Olayo-Valles, R. & Martínez-Hernández, R. (2020). Caracterización y estudio de liberación de curcumina cargada en microfibras de ácido poliláctico. *Rev. Fac. Cienc.*, 9 (1), 125–141. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.56684>

^bGrupo de Investigación en desarrollo y aplicación de nuevos materiales - DANUM, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Boyacá, Colombia.

^cDepartamento de Física, Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa, CDMX, México.

^dCONACyT-Centro de Investigación Aplicada, Av. Alianza Sur 204, Parque de Innovación Investigación Tecnológica, Apodaca, Nuevo León, 66629 México

chemical characterization was carried out by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and was complemented with Raman spectroscopy, thus verifying the incorporation of Cur in the polymer fibers. Additionally, thermal characterization was performed by thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC), which revealed that the concentration of Cur present in the fibers modifies the crystallinity and thermal stability of the PLA. The *in vitro* release rates at pH of 7.4, were determined by UV-VIS spectroscopy at a wavelength of 420 nm and the release profiles obtained were fitted with the Korsmeyer-Peppas model. The fit results show that Cur diffusion and degradation of the polymer matrix are the main mechanisms involved in drug release.

KEYWORDS: Poly(lactic acid); Curcumin; Electrospinning; Microfibers.

Resumen Gráfico:

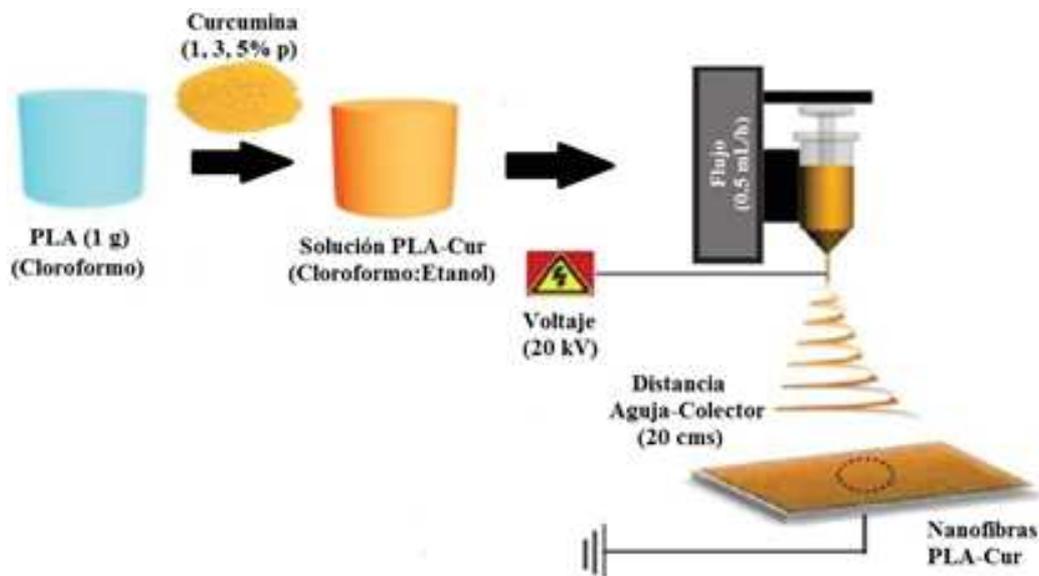


Figura 1: Resumen Gráfico. Fuente: Elaboración propia.

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos derivados de productos naturales han despertado interés debido a sus posibles funciones terapéuticas. El diferuloilmetano (bis- α , β -dicetona insaturada), comúnmente conocido como curcumina (Cur) (Siviero *et al.*, 2015), cuya estructura química se muestra en la Figura 2, es un compuesto lipofílico polifenólico con amplia actividad biológica (Priyadarsini *et al.*, 2003).

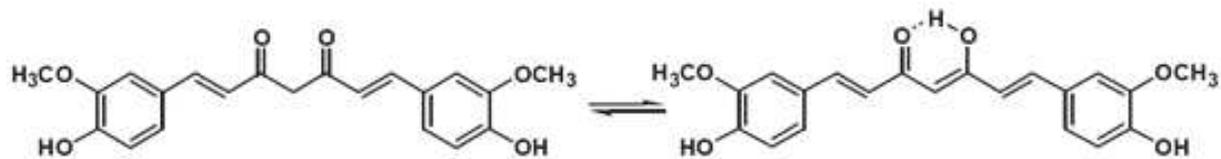


Figura 2: Estructura de la curcumina (Cur). Fuente: (Priyadarsini KI, et al. (2003)).

Se ha demostrado que la curcumina exhibe propiedades antioxidantes (Sharma, 1976), antiinflamatorias (Srimal & Dhawan, 1973) y anticancerígenas (Kuttan *et al.*, 1985). Es hepato y nefroprotector (Kiso *et al.*, 2007; Venkatesan, N., Punithavathi, D. & Arumugam, V., 2000), supresor de trombosis (Srivastava *et al.*, 1985) y protege contra el infarto de miocardio (Nirmala & Puvanakrishnan, 1996). Además de su amplia bioactividad, la curcumina es un compuesto fotosensible y se deben tomar precauciones para evitar su degradación (Irving *et al.*, 2011).

Para proteger los fármacos inestables, como la curcumina, se han propuesto sistemas de liberación en los que el compuesto está incrustado en micro y nanofibras poliméricas. El electrohilado es una de las técnicas más utilizadas para la preparación de este tipo de sistemas. Algunas de las características de los sistemas de liberación preparados por electrohilado son: alta carga de fármaco (hasta 60%) y eficiencia de encapsulación (hasta 100%) (Blakney *et al.*, 2014), posibilidad de utilizar diferentes polímeros, permitiendo así el diseño de sistemas adaptados a la compatibilidad fisicoquímica con diferentes fármacos (Blakney *et al.*, 2013), mayor biodisponibilidad del fármaco (Anand *et al.*, 2007), capacidad para modular la liberación (Owens & Shorr, 2009), y simplicidad y rentabilidad del proceso (Chou, Carson & Woodrow, 2015).

Se ha demostrado que la curcumina es inestable tanto *in vitro* como *in vivo* (Nelson *et al.*, 2017). A pH fisiológico, la curcumina es altamente reactiva y se degrada rápidamente mediante un proceso de autooxidación para formar dicitopentadiona así como productos de degradación como vanilina y ácido ferúlico que se forman tras la escisión de enlaces carbono-carbono (Schneider, Gordon, Edwards & Luis, 2015).

Para dosificar Cur evitando su degradación, se ha encapsulado, por ejemplo, en fibras poliméricas (Ramalingam, Natarajan & Rajiv S., 2015). El ácido poliláctico (PLA) es un polímero biocompatible y biodegradable ampliamente utilizado para encapsular medicamentos, siendo la curcumina uno de ellos (Trang Mai *et al.*, 2012; Moradkhannejhad *et al.*, 2017).

Estudios han reportado la obtención de fibras de PLA cargadas con Cur con un porcentaje de liberación del 50% en las primeras 8 h (Trang Mai *et al.*, 2012) y con aumento en el diámetro de fibra a medida que se incrementa la concentración de Cur (Luz *et al.*, 2013). Además, la actividad biológica de Cur se ha estudiado *in vitro* mediante parches en el tratamiento de heridas que muestran el efecto de la migración celular a pH 7.4 (Perumal *et al.*, 2017) y el diseño de una estera reticulada compuesta por PLA/PEG-Cur con concentraciones de Cur de 1 al 11% (Moradkhannejhad *et al.*, 2017).

En este trabajo, se estudiaron tres concentraciones de Cur (1 %, 3 % y 5 %-P) en fibras de PLA obtenidas por electrohilado y cuyo perfil de liberación se ajustó al modelo de Korsmeyer-Peppas. Este modelo toma en cuenta el fenómeno de difusión tipo Fickiano y el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas, factores importantes para el desarrollo de un sistema de liberación, proporcionando información sobre el mecanismo por el cual se lleva a cabo el proceso de liberación y permitiendo establecer una relación entre la estructura y la función del material (Costa & Sousa, 2001).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Materiales

La curcumina (GNC Herbal Plus) fue purificada por extracción líquido-líquido hasta alcanzar una pureza del 98 %. El poli(ácido láctico) (45000 g/mol) fue obtenido de Natureworks (USA). El cloroformo ($\geq 99.99\%$) y etanol ($\geq 99.92\%$) fueron suministrados por J.T Baker SOLUSORB.

2.2. Preparación de fibras de PLA cargadas con Cur

Se establecieron los parámetros para obtener fibras mediante la técnica de electrohilado. Se disolvió 1g de PLA en 10 ml de una mezcla de cloroformo/etanol en proporción 2:1 (en volumen) con agitación magnética por 12 horas a temperatura ambiente hasta obtener una solución homogénea. Posteriormente, se prepararon tres soluciones con contenidos de curcumina de 1, 3 y 5 % con respecto al peso del PLA. La solución se colocó en una jeringa de 10 mL. Los parámetros empleados durante el proceso de electrohilado fueron: un voltaje de 20 kV, distancia de 20 cm entre la aguja y el colector, y la velocidad de flujo de la solución se mantuvo a 0.5 mL/h a 25°C de temperatura (Trang Mai *et al.*, 2012). Este procedimiento se llevó a cabo por triplicado.

2.3. Caracterización

Se estudió la morfología de las microfibras electrohiladas mediante microscopía electrónica de barrido (Scanning Microscope JEOL JSM 7600F). La estructura química de las fibras de PLA-Cur se caracterizó por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (Spectrum GX, Perkin Elmer) y espectroscopía Raman (Alpha300 RA). El análisis térmico del andamio electrohilado se realizó mediante análisis termogravimétrico (Pyris 1 TGA, Perkin Elmer) y calorimetría diferencial de barrido (DSC 2820 Modulated DSC, TA Instruments).

2.4. Estudio de liberación *in vitro*

Para realizar el estudio de liberación se tomaron muestras de 5,5 mg de andamio que fueron inmersas en 10 mL de la mezcla de buffer fosfato salino (PBS): etanol (proporción 70:30) a pH 7.4 (Trang Mai *et al.*, 2012)

. La cuantificación de Cur se realizó en intervalos específicos para determinar la tasa de dosificación usando un espectrómetro ultravioleta-visible (Cary 8454, Agilent Technologies) a una excitación de 420 nm.

2.5. Análisis de modelo matemático

Para describir el mecanismo mediante el cual tiene lugar la cinética de liberación de Cur desde las fibras de PLA, los datos se ajustaron al modelo matemático de Korsmeyer-Peppas (Ecuación(1)).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

Donde M_t es la cantidad acumulada de fármaco liberado en el tiempo t , M_∞ es la cantidad total de fármaco liberada, k es una constante de velocidad y n es el coeficiente de difusión que se relaciona con el mecanismo de liberación (Dash *et al.*, 2010).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Morfología y estructura de las microfibras

La morfología de fibras electrohiladas de PLA-Cur con concentraciones de 1, 3 y 5 % se observó mediante microscopía electrónica de barrido (Figura 3).

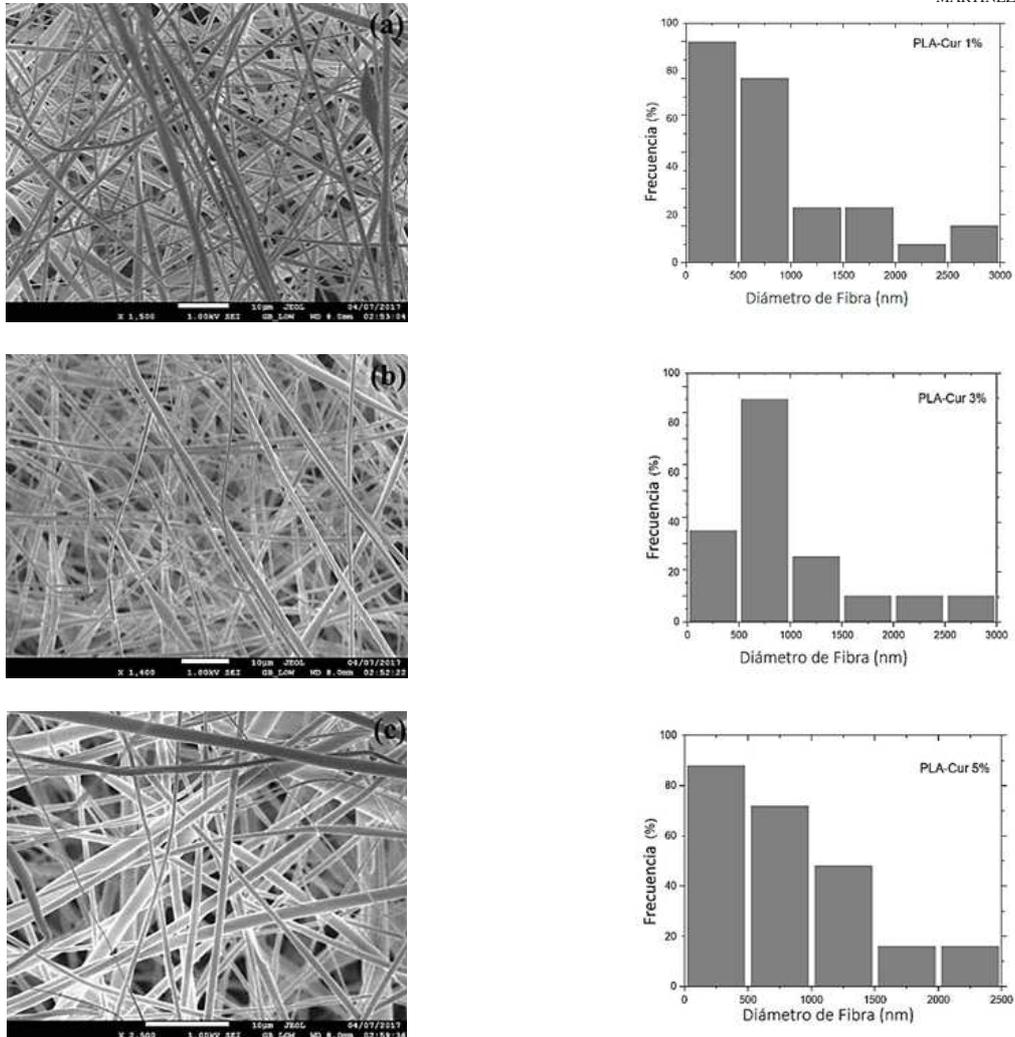


Figura 3: Imágenes SEM de PLA-Cur (a) 1 %, (b) 3 %, (c) 5 %. Fuente: Elaboración propia.

Las micrografías muestran que las fibras tienen una superficie lisa y no son totalmente uniformes en términos de diámetros y orientación. De acuerdo con la distribución obtenida, el diámetro promedio de las fibras cargadas con 1% (Fig. 3a), es inferior a $1 \mu\text{m}$. Por otra parte, en los andamios cargados con 3% de Cur (Fig. 3b), predominan tamaños de diámetro de $1 \mu\text{m}$ y, por último, se presenta una distribución heterogénea en las fibras de PLA-Cur 5% (Fig. 3c), en donde los tamaños de diámetro van de 500 nm hasta $2.5 \mu\text{m}$. Se observan diferencias mínimas en la morfología de las fibras cargadas con Cur entre 1-5% de la droga.

Las micrografías de las fibras de PLA-Cur en los tres casos no muestran defectos a excepción de algunos aglomerados, esto indica una buena disolución de Cur en la solución de polímero, demostrando compatibilidad química al menos hasta un 5% de Cur. Una completa disolución genera un aumento de

la conductividad de la solución, dando como resultado mayores fuerzas de elongación que favorecen la formación de fibras (Lian *et al.*, 2014).

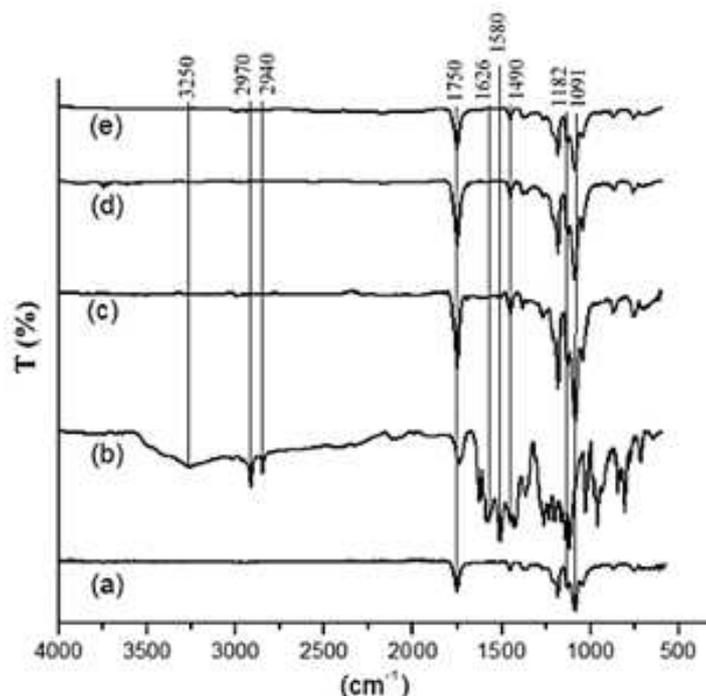


Figura 4: Espectro FTIR (a) PLA, (b) Cur y PLA-Cur con concentración de (c) 5%, (d) 3%, (e) 1%. Fuente: Elaboración propia

La espectroscopía infrarroja se utilizó para intentar verificar la incorporación de Cur en las fibras de PLA (Figura 4). El espectro de PLA (Fig. 4a) muestra una banda en 1750 cm^{-1} debido vibraciones del grupo carbonilo C=O y bandas en 1182 y 1091 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de estiramiento del enlace -C-O- en los grupos -CH-O- y -CO-O-, respectivamente (Trang Mai *et al.*, 2012).

En el espectro de Cur (Fig. 4b) se observa una banda ancha a 3250 cm^{-1} que se atribuye a la vibración de estiramiento fenólica O-H. Los picos a 2970 y 2940 cm^{-1} corresponden al estiramiento y la deformación de los grupos metilo y metileno. El pico en 1626 cm^{-1} es un pico de vibración de estiramiento de los dobles enlaces carbono-carbono en la curcumina. Por último, los picos agudos en 1580 y 1490 cm^{-1} son vibraciones de estiramiento del enlace C=C del anillo de benceno y vibración de flexión olefínica del enlace C-H del benceno presente en la estructura de Cur, respectivamente (Trang Mai *et al.*, 2012).

Los espectros (c), (d) y (e) de la misma figura, corresponden a las fibras cargadas con Cur en las tres concentraciones de fármaco en estudio. Debido a que el polímero está en mayor proporción con relación al fármaco, la técnica FTIR resultó insuficientemente sensible para detectar la presencia del fármaco en el andamio, por lo tanto, estos resultados fueron complementados mediante la técnica de espectroscopía Raman.

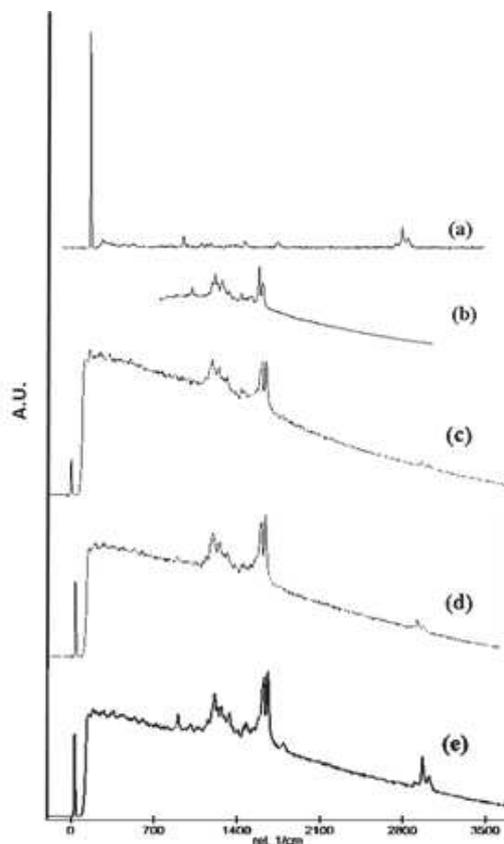


Figura 5: Espectros Raman de (a) PLA, (b) Cur y PLA-Cur con concentraciones de (c) 5 %, (d) 3 %, (e) 1 %. Fuente: Elaboración propia

El espectro Raman del PLA (Fig. 5a) presenta vibraciones correspondientes a un estiramiento asimétrico del grupo CH_3 a 3018 cm^{-1} y estiramientos simétricos a 2968 y 2902 cm^{-1} . La señal atribuida a las vibraciones de estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$ se presenta a 1797 cm^{-1} , mientras las vibraciones de deformación simétrica del CH_3 y de balanceo se presentan a 1476 cm^{-1} y 1156 cm^{-1} , respectivamente. Las señales a 1119 cm^{-1} , 1078 cm^{-1} y a 901 cm^{-1} son atribuidas a vibraciones de estiramiento de los enlaces COC , $\text{C}-\text{CH}_3$ y $\text{C}-\text{COO}$, respectivamente. Finalmente, los estados vibracionales del enlace $\text{C}-\text{CO}$ asignados a 425 cm^{-1} , y las vibraciones de los enlaces $\text{COC} + \text{C}-\text{CH}_3$ correspondientes a 326 cm^{-1} (Cuiffo *et al.*, 2017).

La espectroscopía Raman es una técnica muy útil para el estudio de polifenoles y carotenos debido a su alta sensibilidad para este tipo de compuestos (López-Tobar *et al.*, 2012)). En el espectro de Cur (Fig. 5b) se muestran dos señales intensas a 1644 cm^{-1} y 1618 cm^{-1} que se atribuyen a vibraciones de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ de cadena intercalada y a la vibración aromática (CC), respectivamente. Un grupo de tres bandas débiles que aparecen en la región de $1548 - 445 \text{ cm}^{-1}$, se atribuyen a enlaces CH acoplados a movimientos del anillo. Las señales anteriormente mencionadas asociadas a las vibraciones de los anillos y a la cadena alifática de la molécula, son las de mayor interés para el estudio debido a que estas confirman la presencia de Cur en la

fibra polimérica.

Los espectros de PLA-Cur de 5, 3 y 1% designados como (c), (d) y (e) respectivamente en la Figura 5, muestran las vibraciones del estiramiento asimétrico del CH₃ del PLA a 3018 cm⁻¹ y estiramientos simétricos a 2968 y 2902 cm⁻¹. Estas señales correspondientes al polímero disminuyen en intensidad a medida que aumenta el contenido del fármaco en la fibra. Es posible identificar la presencia de Cur por las señales intensas entre 1644 y 1618 cm⁻¹ y el grupo de bandas débiles en el rango de 1548-1445 cm⁻¹, como se mencionó anteriormente.

La Cur presenta dificultades para su caracterización por espectroscopía Raman debido a su emisión fluorescente, es por ello por lo que las muestras que contienen Cur no presentan una línea base horizontal y se genera un desplazamiento de las bandas (López-Tobar *et al.*, 2012). No obstante, los espectros mostrados en la Figura 5 permiten corroborar la incorporación del fármaco en las fibras poliméricas.

Las curvas de calorimetría diferencial de barrido se muestran en la Figura 6. Las fibras de PLA exhiben tres transiciones térmicas: transición vítrea (T_g) a 62°C, temperatura de cristalización (T_c) a 91°C, y temperatura del punto de fusión (T_m) a 167°C los cuales coinciden con lo reportado en la literatura (Gregorova, 2013). La curva de Cur presenta un pico endotérmico a 175°C correspondiente al punto de fusión (Sanphui *et al.*, 2011).

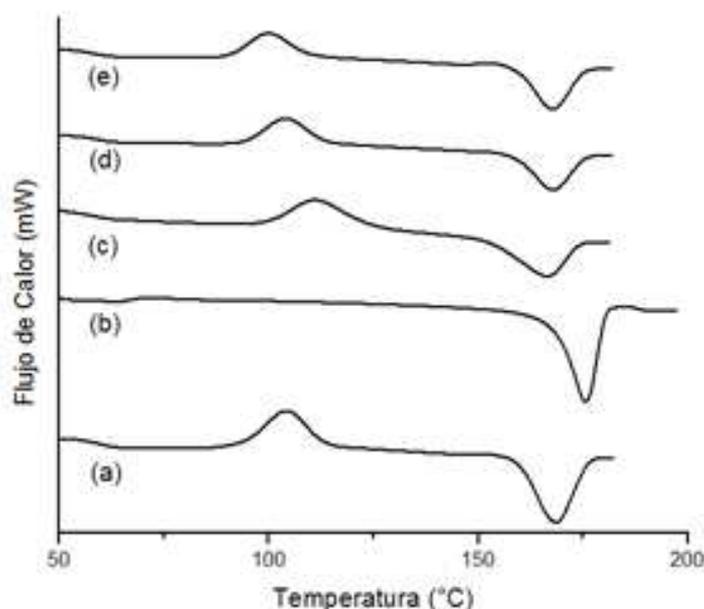


Figura 6: Curvas de calorimetría diferencial de barrido de (a) PLA, (b) Cur y PLA-Cur con concentraciones de (c) 5%, (d) 3%, (e) 1%. Fuente: Elaboración propia.

Cuando la Cur está incorporada en las fibras PLA, se presentan variaciones en las transiciones térmicas; T_c aumenta conforme aumenta el contenido de Cur, mientras que T_m disminuye. Esta variación se atribuye a que la Cur interfiere con el proceso de cristalización del polímero. Se han observado efectos similares en materiales poliméricos de nanocompuestos (Fragiadakis, Pissis & Bokobza, 2005).

Se obtuvo evidencia adicional de la presencia de Cur en las fibras de PLA mediante análisis termogravimétrico. La Figura 7 muestra los termogramas de PLA, Cur y PLA-Cur. El inicio de la degradación es similar para PLA y PLA-Cur 1% (312°C) (Espinach *et al.*, 2018), pero a mayores concentraciones de Cur la temperatura de inicio de degradación disminuye. La degradación de Cur pura inicia a 250°C, una temperatura mucho menor que la de PLA (Giita *et al.*, 2012; Luo *et al.*, 2012)). Estos resultados indican que probablemente los productos de degradación de Cur inducen la degradación de PLA. Esto explica que el inicio de la degradación de PLA-Cur a las concentraciones más altas ocurra a temperaturas menores (Raj & Shankaran, 2016).

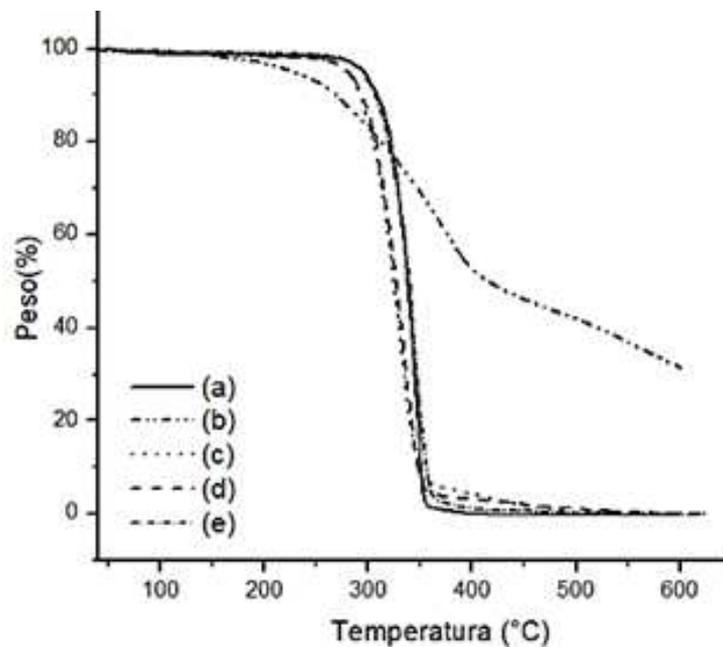


Figura 7: Termogramas de análisis termogravimétrico de (a) PLA, (b) Cur y PLA-Cur con concentraciones de (c) 5%, (d) 3%, (e) 1%. Fuente: Elaboración propia.

3.2. Estudio de liberación *in vitro*

Los perfiles de liberación de Cur se obtuvieron a partir de alícuotas tomadas periódicamente de los medios de liberación a las cuales se midió su absorbancia a una longitud de onda de 420 nm (Silva-Buzanello *et al.*, 2014). Para determinar la concentración del fármaco, se utilizó una curva de calibración con concentraciones de 4 a 40 mg/L. Los resultados se muestran en la Figura 8 en donde se observan las primeras 8 horas de liberación. Después de este tiempo, la Cur es inestable al pH de trabajo (pH=7.4).

En la literatura se reporta (Wang *et al.*, 1997) que la estructura que adquiere la curcumina depende de la polaridad del medio. En un entorno polar, como el medio fisiológico, adopta una conformación abierta con un enlace de hidrógeno intermolecular. Su elevada estabilidad en medio ácido se atribuye a la estructura de dieno conjugado, pero en condiciones neutras o básicas es destruida al ser desprotonado el OH fenólico, conllevando a la degradación del compuesto (Gonzalez *et al.*, 2015).

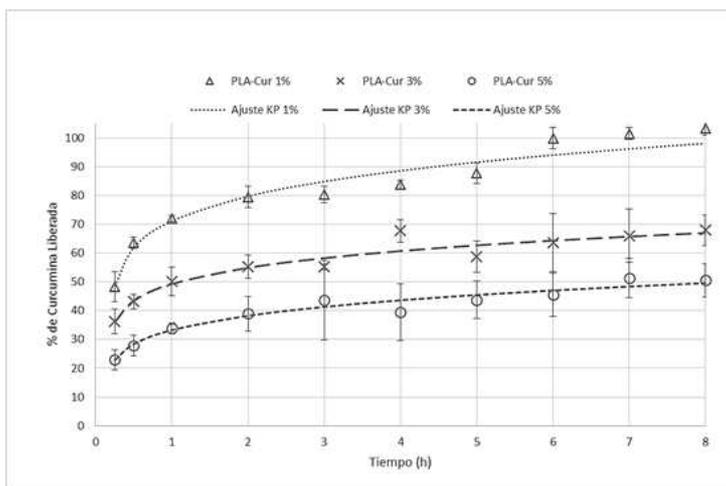


Figura 8: Liberación de Cur a pH 7.4. Fuente: Elaboración propia.

En la Figura 8 se observa que Cur se libera gradualmente en los tres sistemas; sin embargo, el andamio al 1%, libera el total de la carga en las primeras 7 h. Los sistemas que contienen 3 y 5% presentan un perfil de liberación más sostenido en el tiempo, liberándose un 65% y un 45% de la droga en las primeras 8 h; después de este periodo, la Cur sufrió degradación química producto de la inestabilidad del compuesto a pH fisiológico, como se mencionó anteriormente (Siepmann & Siepmann, 2012). Esta variación en la cinética de liberación dependiente de la concentración puede permitir diseñar sistemas de liberación complejos dado que el electrohilado permite la preparación de materiales compuestos por varios tipos de fibras formadas simultáneamente y donde el porcentaje de Cur liberada puede ser programada.

El mecanismo de liberación del fármaco puede involucrar no solo la difusión de Cur a través de la matriz polimérica (Siepmann & Gopferich, 2001), sino también la posible degradación del polímero. Para verificar esto, las muestras fueron analizadas por microscopía electrónica de barrido después del estudio de liberación *in vitro* para observar la morfología de las fibras. Los resultados se muestran en la Figura 9.

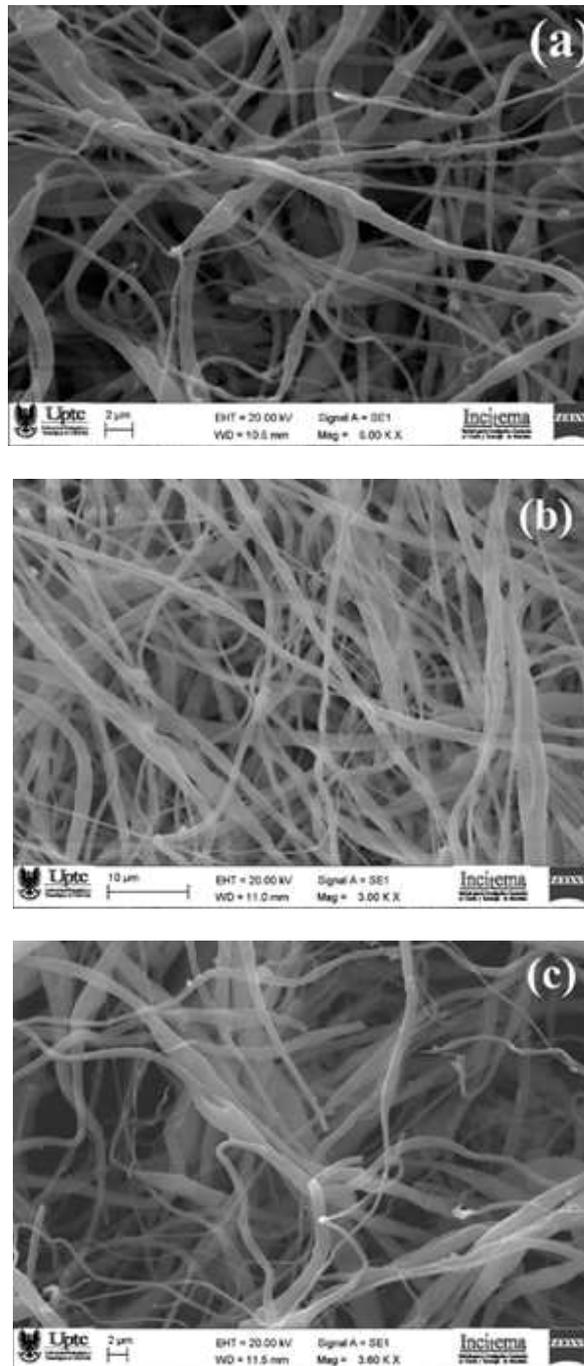


Figura 9: Imágenes SEM después del estudio de liberación de Cur. PLA-Cur 1 % (a), PLA-Cur 3 % (b), PLA-Cur 5 % (c). Fuente: Elaboración propia.

Las micrografías muestran una morfología diferente con respecto a las muestras iniciales (ver Fig. 3). Después del estudio de liberación de Cur, las fibras no presentan una distribución homogénea, aumenta su

porosidad, presentan aglomerados y pequeñas partículas en la superficie; así mismo, se observa la ruptura de algunas fibras y se pierde la morfología inicial de fibras compactas y lisas.

El cambio en la morfología de las fibras es evidencia de que el polímero sufre cambios durante el proceso de liberación de Cur. Es posible, entonces, que el mecanismo de liberación incluya tanto la difusión del fármaco, como la degradación/erosión de la matriz polimérica (Siepmann & Gopferich, 2001). Además, el PLA es un polímero biodegradable; la cadena principal de PLA puede romperse por hidrólisis para formar productos de degradación no tóxicos (Sackett & Narasimhan, 2011) que resulta en la erosión de las fibras.

3.3. Modelamiento matemático

A los perfiles de liberación de los sistemas de PLA-Cur fueron ajustados con el modelo Korsmeyer-Peppas (Figura 8). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros del modelo Korsmeyer-Peppas de los perfiles de liberación de los andamios de PLA-Cur.

Sistema	k	n	r ²
PLA-Cur 1 %	68.398	0.18704	0.94077
PLA-Cur 3 %	47.606	0.17142	0.93331
PLA-Cur 5 %	31.782	0.22670	0.97607

El modelo de Korsmeyer-Peppas describe los datos adecuadamente ya que se propuso sólo para sistemas donde la difusión del fármaco se lleva a cabo a través de una matriz polimérica y en la superficie (Costa & Sousa, 2001). Los valores de r² indican que el ajuste del modelo presenta la mejor aproximación y relación entre las variables para el sistema liberado a pH 7.4, dado que en la mayoría de los casos se obtuvieron valores de r² superiores a 0.94. Siendo n, el parámetro que determina el mecanismo de liberación de las fibras, se encontró que para este caso todos valores del coeficiente de difusión son menores que 0.45 ($n \leq 0.45$) y se puede afirmar que el mecanismo que se presenta es una liberación del fármaco clásica controlada por difusión Fickiana (caso I). Este mecanismo denota la existencia de otro proceso simultáneo al proceso de difusión, siendo i) la estabilidad de la Cur, ii) la ligera erosión de las fibras de PLA debido a la influencia del pH a través del tiempo y iii) el proceso de difusión del solvente a través de la microerosión de las fibras, los factores que juegan un papel importante en el mecanismo de liberación de la Cur, como se mencionó anteriormente (Costa & Sousa, 2001).

4. CONCLUSIONES

En este trabajo, se obtuvieron fibras de PLA-Cur con una superficie lisa, orientación aleatoria y tamaños de diámetros en el rango de 0,5 a 2,5 μm . La incorporación del fármaco en las fibras se verificó mediante espectroscopía Raman y caracterización térmica. La caracterización térmica mostró que la Cur afecta tanto la cristalinidad del PLA como su estabilidad térmica. El andamio con concentración de 1 % libera el 100 %

de su carga en las primeras 8 horas, por lo que sería útil como sistema de liberación a tiempos cortos. En contraste, los andamios de 3 y 5% de Cur, podrán utilizarse como sistemas de liberación a plazos largos ya que liberan solo el 65 y 45% de su carga, respectivamente, en el mismo periodo, pudiendo liberar el fármaco restante en tiempos mayores prolongando el efecto terapéutico. Las altas dosis de fármaco liberado inicialmente fueron producto de procesos simultáneos de difusión y degradación/erosión de la matriz polimérica que se pudieron determinar mediante el ajuste matemático del perfil de liberación al modelo Kosmeyer-Peppas. Estos materiales podrían encontrar uso en el diseño de sistemas de suministro para lograr una dosis objetivo, fabricando sistemas de fibras con diferentes concentraciones de Cur. Este tipo de sistemas podría liberar la dosis diaria recomendada (300 a 600 mg/día).

5. AGRADECIMIENTOS

Al área de Microscopía Electrónica de UAM-I y Dra. Patricia Castillo Ocampo por imágenes microscopía electrónica. También a los proyectos CONACYT CB (Nelson *et al.*, 2017) F_287927 y CONACYT 296395 por el respaldo. Por último al proyecto SGI 2154 de la DIN-Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

Referencias

- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., *et al.* (2007). Bioavailability of curcumin: problems & promises. *Mol Pharm.* 4, 807-818. DOI: 10.1021/mp7001
- Blakney, A. K., Krogstad, E. A. *et al.* (2013). Electrospun fibers for vaginal anti-HIV drug delivery. *Antiviral Res.* 100 Suppl, S9-16. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.09.022.
- Blakney, A. K., Krogstad, E. A., Jiang, Y. H. *et al.* (2014). Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures. *Int J Nanomedicine.* 9, 2967-2978. DOI: 10.2147/IJN.S61664.
- Chou, S. F., Carson, D. & Woodrow, K. A. (2015). Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers. *J Control Release.* 220, 584-591. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.09.008.
- Costa, P. & Sousa, Lobo (2001). Modeling & comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, 123-133. DOI: 10.1016/s0928-0987(01)00095-1.
- Cuiffo, M. A., Snyder, J., *et al.* (2017). Impact of the Fused Deposition (FDM) Printing Process on Polylactic Acid (PLA) Chemistry & Structure. *Appl. Sci.* 7 (6), 579. DOI: 10.3390/app7060579.
- Dash, S. *et al.* (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm.* 67 (3), 217-223.

- Espinach, F. X., Boufi, S., Delgado-Aguilar, M. *et al.* (2018). Composites from poly(lactic acid) and bleached chemical fibres: Thermal properties. *Compos B Eng.* 134, 169-176. DOI: 10.1016/j.compositesb.2017.09.055.
- Fragiadakis, D., Pissis, P. & Bokobza, L. (2005). Glass transition & molecular dynamics in poly(dimethylsiloxane)/silica nanocomposites. *Polymer.* 46, 6001-6008. DOI: 10.1016/j.polymer.2005.05.080.
- Giita, S., Ibrahim, N. A., Yunus, W. M. *et al.* (2012). A comparative study on the mechanical, thermal and morphological characterization of poly(lactic acid)/epoxidized Palm Oil blend. *Int J Mol Sci.* 13, 5878-5898. DOI: 10.3390/ijms13055878.
- Gonzalez, J. *et al.* (2015). Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *An. Real Acad Farm.* 81 (4), 278-310.
- Gregorova, A. (2013). Application of Differential Scanning Calorimetry to the Characterization of Biopolymers. In: Elkordy AA (ed) Applications of Calorimetry in a Wide Context - Differential Scanning Calorimetry, Isothermal Titration Calorimetry & Microcalorimetry. *IntechOpen*, 3-20.
- Irving, G. R., Karmokar, A., Berry, D. P. *et al.* (2011). Curcumin: the potential for efficacy in gastrointestinal diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 25, 519-534. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.09.005.
- Kiso, Y., Suzuki, Y., Watanabe, N. *et al.* (2007). Antihepatotoxic Principles of Curcuma longa Rhizomes. *Planta Medica.* 49, 185-187. DOI: 10.1055/s-2007-969845.
- Kuttan, R., Bhanumathy, P., Nirmala, K. *et al.* (1985). Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Letters.* 29, 197-202. DOI: 10.1016/0304-3835(85)90159-4
- Lian, Y., Zhanm J. C., Zhang, K. H. *et al.* (2014). Fabrication & characterization of curcumin-loaded silk fibroin/P(LLA-CL) nanofibrous scaffold. *Front Mater Sci.* 8, 354-362. DOI: 10.1007/s11706-014-0270-8.
- López-Tobar, E., Blanch, G. P., Ruiz del Castillo, M. L. *et al.* (2012). Encapsulation & isomerization of curcumin with cyclodextrins characterized by electronic & vibrational spectroscopy. *Vib. Spectrosc.* 62, 292-298. DOI: 10.1016/j.vibspec.2012.06.008
- Luo, N., Varaprasad, K., Reddy, G. V. S., *et al.* (2012). Preparation and characterization of cellulose/curcumin composite films. *RSC Advances.* 2, 8483-8488. DOI: 10.1039/c2ra21465b.
- Luz, P. P., Silva, M. L. A. & Hinestroza, J. P. (2013). Curcumin-Loaded Biodegradable Electrospun Fibers: Preparation, Characterization, & Differences in Fiber Morphology. *Int. J. Polym. Anal. Charact.* 18, 534-544. DOI: 10.1080/1023666x.2013.816207.

- Moradkhannejhad, L., Abdouss, M., Nikfarjam, N. *et al.* (2017). Electrospun curcumin loaded poly(lactic acid) nanofiber mat on the flexible crosslinked PVA/PEG membrane film: Characterization & *in vitro* release kinetic study. *Fiber Polym.* 18, 2349-2360. DOI: 10.1007/s12221-017-7543-7.
- Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J. *et al.* (2017). The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem.* 60, 1620-1637. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975.
- Nirmala, C. & Puvanakrishna, R. (1996). Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Molecular & Cellular Biochemistry.* 159, 85-93. DOI: 10.1007/bf00420910.
- Owens, R. C. & Shorr, A. F. (2009). Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic & pharmacodynamic strategies. *Am J Health Syst Pharm.* 66, S23-30. DOI: 10.2146/090087d.
- Perumal, G., Pappuru, S., Chakraborty, D. *et al.* (2017). Synthesis & characterization of curcumin loaded PLA-Hyperbranched polyglycerol electrospun blend for wound dressing applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 76, 1196-1204. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.200.
- Priyadarsini, K. I., Maity, D. K., Naik, G. H. *et al.* (2003). Role of phenolic O-H & methylene hydrogen on the free radical reactions & antioxidant activity of curcumin. *Free Radical Biology & Medicine.* 35, 475-484. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00325-3.
- Ramalingam, N., Natarajan, T. S. & Rajiv, S. (2015). Preparation & characterization of electrospun curcumin loaded poly(2-hydroxyethyl methacrylate) nanofiber—a biomaterial for multidrug resistant organisms. *J Biomed Mater Res.* 103, 16-24. DOI: 10.1002/jbm.a.35138.
- Schneider, C.; Gordon, ON.; Edwards, RL.; Luis, PB (2015). Degradation of Curcumin: From Mechanism to Biological Implications. *J Agric Food Chem.* 63 (35), 7606-7614. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b00244.
- Raj, S. & Shankaran, D. R. (2016). Curcumin based biocompatible nanofibers for lead ion detection. *Sens Actuators B Chem.* 226, 318-325. DOI: 10.1016/j.snb.2015.12.006.
- Sackett, C. & Narasimhan, B. (2011). Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 418, 104-114. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.048.
- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli U. B. R. *et al.* (2011). Fast Dissolving Curcumin Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* 11, 4135-4145. DOI: 10.1021/cg200704s.
- Sharma, O. P. (1976). Antioxidant activity of curcumin & related compounds. (1976). *Biochemical Pharmacology.* 25, 1811-1812. DOI: 10.1016/0006-2952(76)90421-4.
- Siepmann, J. & Siepmann, F. (2012). Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release.* 161, 351-362. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.006.
- Siepmann, J. & Gopferich, A. (2001). Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 48, 229-247. DOI: 10.1016/S0169-409X(01)00116-8.

- Silva-Buzanello, R. A., Ferro, A. C., Bona, E. *et al.* (2014). Validation of an Ultraviolet-visible (UV-Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly(L-lactic acid) nanoparticles. *Food Chem.* 172, 99-104. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.09.016.
- Siviero, A., Gallo, E., Maggini, V. *et al.* (2015). Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. *Journal of Herbal Medicine.* 5, 57-70. DOI: 10.1016/j.hermed.2015.03.001.
- Srimal, R. C. & Dhawan, B. N. (1973). Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol.* 25, 447-452. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1973.tb09131.x.
- Srivastava, R., Dikshit, M., Srimal, R. C. *et al.* (1985). Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thrombosis Research.* 40, 413-417. DOI: 10.1016/0049-3848(85)90276-2.
- Trang Mai, T. T., Thuy Nguyen, T. T. Duong Le Q, *et al.* (2012). A novel nanofiber Cur-loaded polylactic acid constructed by electrospinning. *Adv. Nat. Sci: Nanosci. Nanotechnol.* 3 (2), 4. DOI: 10.1088/2043-6262/3/2/025014.
- Venkatesan, N., Punithavathi, D. & Arumugam, V. (2000). Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol.* 129, 231-234. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703067.
- Wang, Y. *et al.* (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal.* 15, 1867-1876. DOI: 10.1016/s0731-7085(96)02024-9.