

Fibras núcleo/coraza de Carboximetilcelulosa/ Ácido Poliláctico cargadas con Curcumina.

Core/shell fibers of Carboxymethylcellulose/ Poly(lactic acid) loaded with Curcumin

Jadileyg Gabriela León Pérez^a
Gethzemani Mayeli Estrada Villegas^{b,c}
Juan Morales-Corona^c
Roberto Olayo^c
Roberto Olayo-Valles^{c*}

Fecha de Recepción: 14.03.2020

Fecha de Aceptación: 17.05.2020

Doi: <https://doi.org/10.19053/01217488.v11.n2.2020.10864>

RESUMEN

Para dosificar curcumina (Cur) evitando su degradación, se diseñó un material polimérico que consta de fibras con estructura núcleo/coraza. Se utilizó la técnica de electrohilado coaxial para obtener de fibras con núcleo de ácido poliláctico (PLA) y coraza de carboximetilcelulosa (CMC). Fibras de CMC/PLA fueron comparadas con fibras convencionales de PLA cargadas con curcumina. Imágenes de microscopía electrónica de barrido permitieron caracterizar la estructura núcleo/coraza de las fibras de CMC/PLA-Cur. La presencia de Cur en las fibras fue confirmada por espectroscopía Raman. Análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido mostraron el efecto de la incorporación de Cur en el comportamiento térmico y permitió contrastar las fibras de PLA con las de CMC/PLA. Se realizaron experimentos de liberación de Cur a pH fisiológico y los resultados se ajustaron al modelo de Korsmeyer-Peppas. La tasa de liberación de fibras de CMC/PLA es significativamente menor a la de fibras de PLA sin coraza.

Palabras clave: Carboximetilcelulosa, Poli(ácido láctico), Curcumina, Fibras Núcleo/Coraza, Electrohilado Coaxial.

Abstract

To dose curcumin (Cur) while avoiding its degradation, a polymeric material consisting of fibers with core/shell structure was designed. Coaxial electrospinning allowed us to obtain fibers with poly(lactic acid) (PLA) core, and carboxymethylcellulose (CMC) shell. CMC/PLA fibers were compared with conventional PLA fibers. Scanning electron microscopy images allowed us to characterize the core/shell structure of CMC/PLA-Cur fibers. The presence of Cur in the fibers was confirmed by Raman spectroscopy. Thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry showed the effect of Cur on the thermal behavior of the fibers, and showed contrasting behavior between CMC/PLA and PLA fibers. Cur release experiments were performed at physiological pH and the results were fitted with the Korsmeyer-Peppas model. The release rate of CMC/PLA fibers was significantly lower than PLA fibers.

Keywords: Carboxymethylcellulose, Poly (lactic acid), Curcumin, Core/Shell Fibers, Coaxial Electro-spinning.

^a Grupo de Investigación en desarrollo y aplicación de nuevos materiales – DANUM, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Boyacá, Colombia.

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

^c Departamento de Física, Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa, Av. San Rafel Atlixco 186, Col. Vicentina, Ciudad de México, 09340, México.

* Autor de correspondencia: rolv@xanum.uam.mx

RESUMEN GRAFICO

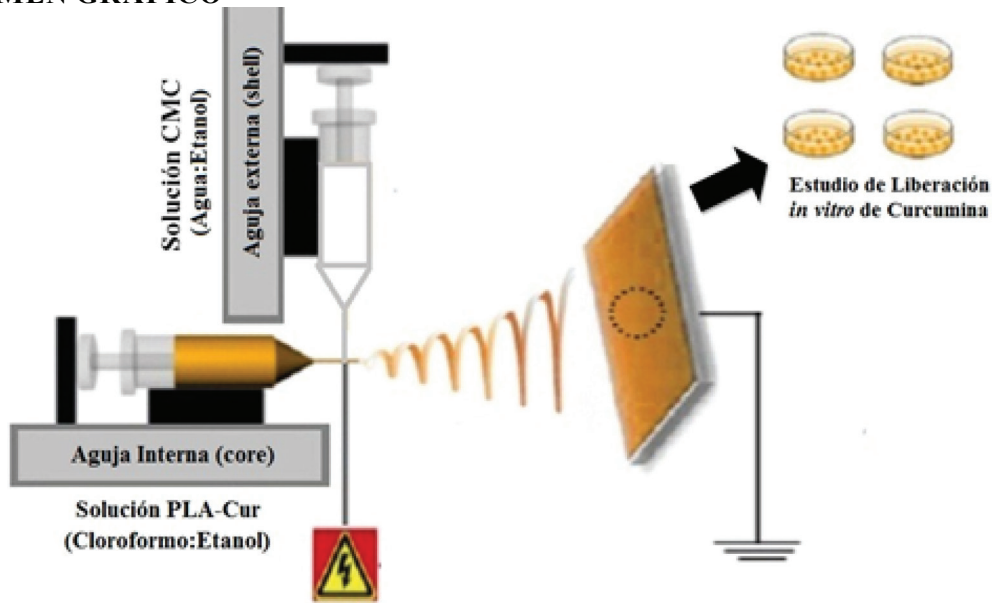


Figura 1. Proceso de electrohilado para la obtención de fibras núcleo/coraza de CMC/PLA-Cur.

1. INTRODUCCIÓN

Para que el perfil de liberación de fármacos sea efectivo se requiere de materiales que posibiliten esta acción. Actualmente se están desarrollando sistemas de liberación controlada de fármacos utilizando fibras poliméricas con una configuración núcleo/coraza que incorporan moléculas de fármaco de forma segura, manteniendo la dosis del medicamento dentro de los niveles terapéuticos y reduciendo la frecuencia de administración [1].

En el caso de sistemas de liberación controlada de fármaco empleando fibras núcleo/coraza, la estructura de la fibra es de gran interés, ya que proporciona mayor control de las propiedades químicas y mecánicas [2][3]. Una de las mayores ventajas de esta técnica es la flexibilidad para la selección de diferentes materiales que conformarían su estructura. Las fibras con un material de núcleo mecánicamente más fuerte y un material de cubierta funcional [4] permiten mejorar el área superficial de la fibra y la funcionalidad del material [5], encapsulando el fármaco en el núcleo de la fibra, de tal manera que la capa de la cubierta polimérica actúe como barrera para reducir la liberación explosiva del fármaco [4].

La encapsulación de agentes bioactivos, como fármacos y factores de crecimiento, ha sido objeto de estudio en aplicaciones de biomateriales para ingeniería de tejidos. En particular se han utilizado

materiales con estructura núcleo/coraza con este fin. Ejemplos representativos de ello se encuentran en regeneración de los conductos de nervio periférico, fabricación de armazones vasculares unidos con heparina, nanofibras cortas inyectables mínimamente invasivas para la ingeniería del tejido cardíaco, evaluación *in vitro* e *in vivo* de la liberación de proteína morfogenética ósea recombinante para la regeneración del defecto óseo, andamios coaxiales electrohilados para la diferenciación condrogénica, entre otros [6] [7].

La curcumina (Cur) ha sido objeto de estudio debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas, antimutagénicas, anticoagulantes, antibacterianas, antifúngicas, entre otras [8]. Aparentemente, su estructura compuesta por dos anillos aromáticos conectados por dos grupos carbonilo insaturados que se estabilizan mediante puentes de hidrógeno asociados al grupo OH central, son considerados los sitios funcionales responsables de la actividad biológica del fármaco [9]. Sin embargo, la naturaleza hidrofóbica de este compuesto y su baja estabilidad a pH fisiológico dificulta su dosificación.

Este estudio tiene como objetivo el desarrollo de un material polimérico compuesto por fibras núcleo-coraza para la liberación controlada de Cur. Se emplearon fibras con núcleo de ácido poliláctico (PLA) cargado con Cur y coraza de carboximetilcelulosa (CMC). El PLA es uno de los

polímeros con mayor potencial biomédico debido a sus excelentes propiedades físicas y mecánicas, es altamente versátil y puede utilizarse para distintas formulaciones [10]. Por su parte, la CMC es un polímero biocompatible, biodegradable, que tiene la capacidad de encapsular fármacos poco solubles en agua, extender el tiempo de liberación y mejorar la biodisponibilidad del fármaco [11]. Se evaluó el perfil de liberación de Cur en medio fisiológico ajustándolo al modelo de Korsmeyer-Peppas.

2. MATERIALES Y METODOS

2.1. Materiales

PLA (45,000 g/mol) fue obtenido de Natureworks (USA), CMC (Mw 90,000 g/mol) y PEO (agente tensoactivo) (Mw 900 kDa) de Sigma Aldrich. Cur (GNC Herbal Plus) fue purificada por extracción líquido-líquido hasta alcanzar una pureza del 98%. Cloroformo ($\geq 99.99\%$) y etanol ($\geq 99.92\%$) fueron obtenidos de J.T Baker SOLUSORB. Para el estudio de liberación *in vitro* de Cur se preparó Buffer Fosfato Salino (PBS) a pH=7,4, compuesto por cloruro de sodio (NaCl) (Sigma Aldrich, 99%), cloruro de potasio (KCl) (Sigma Aldrich, 99%), fosfato disódico (Na_2HPO_4) (Sigma Aldrich, 99.95%) y fosfato monopotásico (KH_2PO_4) (Sigma Aldrich, 98%).

2.2. Preparación de las soluciones poliméricas de PLA-Cur y CMC

Para determinar los parámetros óptimos para la obtención de fibras se prepararon, en primera instancia, fibras simples de PLA-Cur y fibras de CMC por separado usando la técnica de electrohilado convencional. Las fibras de PLA-Cur se prepararon siguiendo el procedimiento reportado por León, *et al.* [12]. Se disolvió 1.0 g de PLA en 10 mL de una mezcla de cloroformo/etanol en proporción 9:1 en volumen, y se agregó 0.05 g de Cur. Esta solución se mantuvo con agitación magnética durante 12 horas a temperatura ambiente.

Por otra parte, para obtener fibras de CMC, se disolvieron 0.1 g de CMC y 0.1 g de poli(óxido de etileno) (PEO) (tensoactivo) en 10 mL de una mezcla de agua/etanol en proporción 1:1 en volumen. Esta solución se mantuvo con agitación magnética a 20 °C durante 12 Se probaron diferentes condiciones en el proceso de electrohilado para obtener fibras simples. Las condiciones que

permitieron obtener fibras sin defectos se usaron en el proceso coaxial.

2.2.1 Electrohilado Coaxial

Para la fabricación de fibras núcleo/coraza se empleó la técnica de electrohilado coaxial utilizando una boquilla coaxial con un diámetro interno de 0.8 mm y un diámetro externo de 2.0 mm. El flujo de las soluciones fue establecido por dos bombas de inyección de jeringa con velocidades de flujo de 0.2 y 2 mL/h, para las soluciones de PLA-Cur (núcleo) y CMC (coraza), respectivamente. Se aplicó un voltaje de 24 kV y la distancia entre la aguja y el colector fue de 25 cm. El proceso de electrohilado se llevó a cabo a 25 °C.

2.3. Caracterización

La morfología de la superficie de las fibras fue observada mediante microscopía electrónica de barrido (Scanning Microscope JEOL JSM 7600F). Los tamaños de las fibras se midieron en el software ImageJ (National Institutes of Health) y las distribuciones de tamaño se ajustaron a una distribución lognormal cuya función de densidad de probabilidad es descrita por la Ecuación 1.

$$p(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} d \ln \sigma_g} \exp \left(- \frac{\ln \left(\frac{d}{d_g} \right)^2}{2(\ln \sigma_g)^2} \right) \quad (1)$$

En la Ecuación 1, d es el diámetro de las fibras, d_g es el diámetro medio geométrico y σ_g es la desviación estándar geométrica.

La composición química de las fibras se caracterizó mediante espectroscopía Raman (Alpha300 RA). El análisis termogravimétrico se realizó en un equipo Pyris 1 TGA (Perkin Elmer) cuyo porcentaje de pérdida de peso en función de la temperatura se midió en el intervalo de temperatura de 30 °C a 600 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, bajo una atmósfera controlada de nitrógeno. Las transiciones térmicas de las fibras poliméricas conteniendo el fármaco, se caracterizaron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC 2820 Modulated DSC, TA Instruments) en el intervalo de temperatura de 0

°C a 220 °C con una velocidad de calentamiento de 5 °C/min, bajo atmósfera de nitrógeno.

2.4. Estudio de liberación *in vitro*

Siguiendo el procedimiento previamente reportado por León, *et al.* [12], el análisis de liberación del fármaco se realizó usando muestras de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur con un peso promedio de 5.5 mg, estas fueron inmersas en 10 mL de una mezcla de buffer de fosfato salino (PBS): etanol con proporción 70:30 en volumen, a pH 7.4, 37°C y se colocaron bajo agitación magnética continua. La concentración de Cur en el medio se determinó utilizando espectrometría ultravioleta-visible (Cary 8454, Agilent Technologies) midiendo la absorbancia a una longitud de onda de excitación de 420 nm. Una vez evaluado el analito, se dispuso de nuevo en la solución original.

2.5. Modelado del perfil de liberación de Cur

Se han reportado diversos factores que afectan la velocidad a la que un fármaco se libera de

una matriz polimérica en una fase líquida. En este estudio, los perfiles de liberación de Cur. a partir de fibras de PLA y de PLA/CMC fueron modelados con el modelo de Korsmeyer-Peppas (Ecuación 2).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

En la Ecuación 2, M_t es la cantidad acumulada de Cur liberada en el tiempo t , M_∞ es la cantidad de Cur liberada a tiempos largos, k es la constante de tasa de liberación y n es un coeficiente que se relaciona con el mecanismo de liberación [13].

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Morfología y estructura de las fibras

La morfología de las fibras electrohiladas se observó mediante microscopía electrónica de barrido (Figura 2).

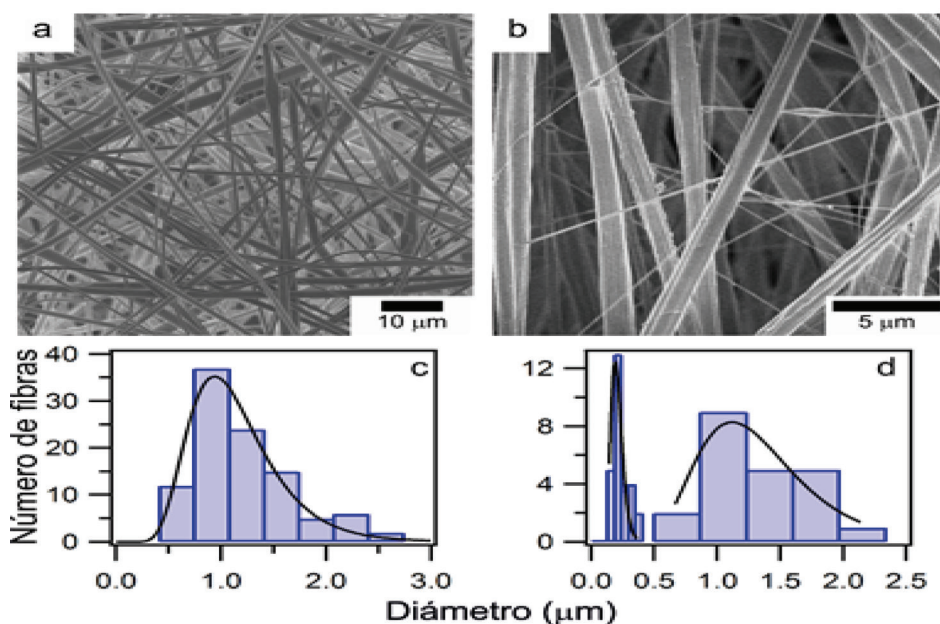


Figura 2. Imágenes de SEM y distribuciones de tamaño de fibras de PLA-Cur 5% (a, c) y CMC/PLA-Cur 5% (b, d).

A partir de las imágenes de SEM se obtuvieron histogramas de tamaño de las fibras (Figura 2). Las distribuciones de tamaño que muestran los histogramas son mejor descritas por distribuciones

lognormal. A los histogramas se les ajustó una curva de distribución lognormal cuyos parámetros se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de ajustes de distribución lognormal a las distribuciones de tamaño.

	PLA-Cur 5%	CMC/PLA-Cur 5%	
d_g (μm)	0.94	0.19	1.12
σ_g	0.37	0.23	0.34

En la Fig. 2(a), las fibras de PLA cargadas con curcumina presentan una pequeña protuberancia atribuida posiblemente a la acumulación de droga en la fibra. Los tamaños de fibras obtenidos dan como resultado diámetros promedio de $0.94 \mu\text{m}$.

Por su parte, en las fibras electrohiladas de CMC/PLA-Cur 5% presentes en la Fig. 2(b) se puede apreciar una estructura tipo núcleo-coraza, además estas fibras están alineadas, posiblemente por el efecto de la velocidad angular del colector. La inclusión de CMC en la fibra promueve el aumento del diámetro de la fibra con respecto a las que no están recubiertas como se puede apreciar en su distribución de tamaños (Fig. 2(d)). Aparentemente es una matriz fibrosa con mayor tamaño de poros y con un diámetro promedio de $1.12 \mu\text{m}$ además presenta fibras más pequeñas enredadas en las fibras de mayor diámetro, las cuales tienen un diámetro promedio de $0.19 \mu\text{m}$.

Esta distribución bimodal en las fibras de CMC/PLA-Cur 5% se puede tener su causa en la incompatibilidad de las dos soluciones poliméricas. Desarrollar este tipo de material era un desafío debido a la naturaleza de los polímeros. El PLA es un polímero hidrofóbico, mientras por su parte la CMC es hidrofílico, por ello, fue necesario usar el etanol como co-solvente y el PEO como tensoactivo con el fin de disminuir la tensión superficial de las soluciones, aumentar la miscibilidad de los polímeros e incrementar la conductividad de las soluciones para hacer más eficaz el proceso de electrohilado [14]. Sin embargo durante el proceso, la interacción de las soluciones hidrofílica-hidrofóbica durante la formación del cono de Taylor promovieron la formación de fibras simples más delgadas que acompañan a las fibras recubiertas.

Posteriormente, para corroborar la estructura núcleo/coraza, una muestra de CMC/PLA-Cur 5% se sumergió en nitrógeno líquido y se realizó una criofractura para no afectar la estructura de la fibra. En la Fig. 3 se muestra una imagen obtenida de esta muestra. Se puede apreciar que la fibra tiene una estructura núcleo/coraza. El tamaño del núcleo es

de $(1.1 \pm 0.1) \mu\text{m}$; mientras que la fibra completa tiene un diámetro de $(1.7 \pm 0.2) \mu\text{m}$. Por lo tanto, la coraza tiene un grosor de $(0.3 \pm 0.1) \mu\text{m}$.

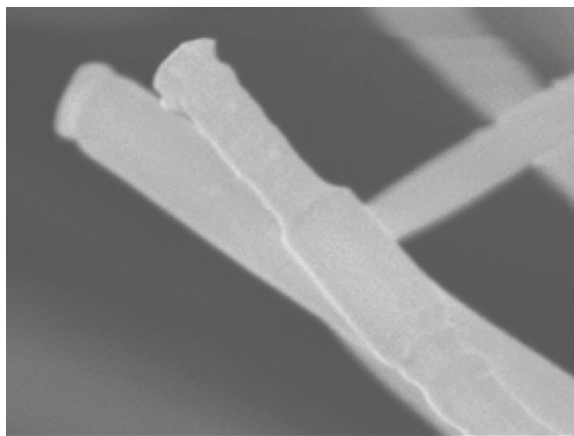


Figura 3. Imágenes SEM andamio de CMC/PLA-Cur 5%.

Esta estructura núcleo/coraza en el andamio de CMC/PLA-Cur 5%, compuesta por un núcleo de mayor tamaño y una envoltura más delgada, puede contribuir para que el fármaco cargado en las fibras núcleo de PLA permanezca activo después de someterse a diversos medios, prolongando el tiempo en que el fármaco puede almacenarse en la matriz polimérica sin perder su efecto terapéutico.

3.2. Espectroscopía Raman

La espectroscopia Raman proporciona una alta sensibilidad para determinar compuestos polifenólicos y carotenos como la curcumina [12].

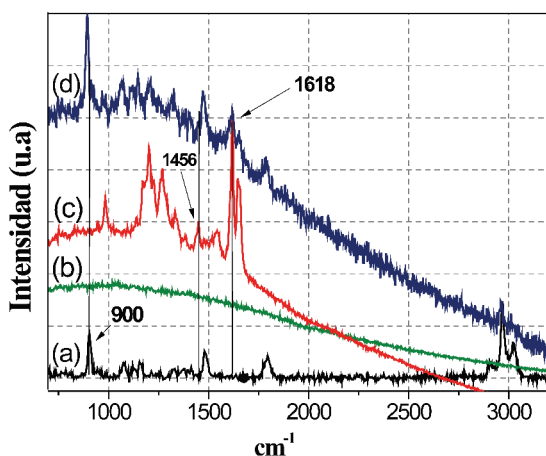


Figura 4. Espectro Raman de PLA (a), CMC (b), Cur (c) y CMC-PLA 5% (d).

Estos espectros presentan las vibraciones del estiramiento asimétrico del CH_3 del PLA a 3018 cm^{-1} y estiramientos simétricos a 2968 y 2902

cm^{-1} . El espectro presenta un pico a 900 cm^{-1} atribuido a la vibración de estiramiento del enlace C-COO del PLA [15]. Así mismo, se presentan señales correspondientes a la curcumina que se identifican por picos intensos entre 1644 y 1618 cm^{-1} , las cuales son atribuidas a vibraciones de estiramiento del enlace C=C y C=O de cadena intercalada, respectivamente. Además de ello, las bandas débiles en el rango de 1548 - 1456 cm^{-1} , corresponden a vibraciones de estiramiento del enlace C=C del anillo de benceno y vibración de flexión olefínica del enlace C-H del benceno, respectivamente [12].

Los andamios núcleo/coraza de CMC/PLA-Cur 5% presentan una señal a 894 cm^{-1} que se atribuye al enlace C-COO del PLA, la cual, a su vez se intensifica con la presencia de la CMC en la fibra [15]. Las señales correspondientes a la curcumina disminuyen su intensidad y también presentan un desplazamiento de bandas a causa de la emisión fluorescente del fármaco, la cual genera, además de ello, un espectro sin línea base horizontal [16]. Sin embargo, los espectros obtenidos mediante la espectroscopia Raman permitieron determinar la presencia del fármaco en las fibras.

3.3. Análisis térmico

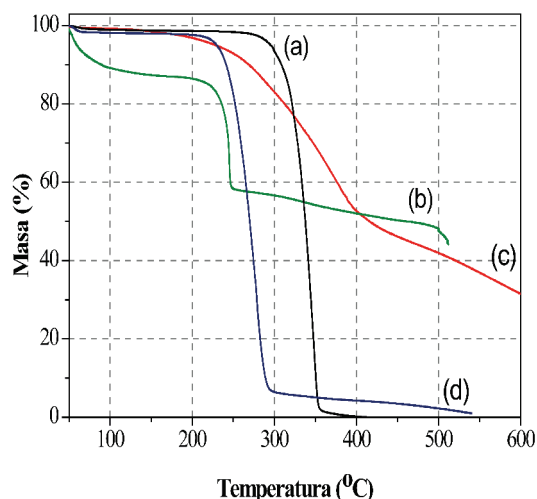


Figura 5. Termograma TGA de PLA (a), CMC (b), Cur (c) y CMC/PLA-Cur 5% (d).

El PLA es un material térmicamente estable y que no absorbe humedad del ambiente, su degradación térmica comienza hasta a una temperatura de 260°C , y se degrada completamente en un solo paso a una temperatura de 360°C [17]. El termograma

de CMC presenta una primer caída de masa entre 40 y 110°C , la cual indica que el material captura humedad siendo aproximadamente, el 12% de su masa inicial [18]. Se mantiene casi estable hasta los 200°C y ahí inicia una caída de masa importante que finaliza a los 250°C , en esta transición la CMC pierde el 30% de su masa inicial. Esta pérdida de masa se puede atribuir a la descomposición de los grupos COO que se descarboxilan en este intervalo de temperatura. Por último, entre 260 - 510°C , la CMC pierde 10% de su masa, teniendo aún 45% de su masa inicial, quedando en la zona de calentamiento restos calcinados de la CMC.

El termograma de la curcumina indica que es un material que absorbe poca humedad. Aproximadamente el 3% de su masa se mantiene estable hasta 200°C en donde inicia la primer descomposición térmica que finaliza a 410°C , en la cual se ha perdido la mitad de su masa. A esta temperatura se presenta un punto de inflexión donde la curva de descomposición es más suave y llega a 600°C conservando aún el 32% de su masa inicial. Presentándose además, en la zona de calentamiento, restos de curcumina que se degradaron a una temperatura superior a la que se llevó a cabo el estudio.

Las fibras núcleo/coraza presentan una ligera pérdida de peso, 3%, alrededor de los 120°C atribuida a la presencia de CMC en la fibra. Su descomposición térmica inicia a 210°C , realizándose en un sólo paso como el PLA y finalizando esta etapa con el 5% de su masa inicial a 290°C . Posteriormente, continúa degradación hasta llegar a 550°C en donde se ha consumido todo el material. Se hace evidente un desplazamiento en la temperatura de degradación, efecto atribuido a la presencia de CMC y curcumina. Y aunque la concentración de Cur es baja, estos resultados indican que probablemente los productos de degradación del fármaco inducen la degradación de PLA y CMC en las fibras núcleo/coraza, generando así la degradación de CMC/PLA-Cur a temperaturas menores en comparación del PLA.

El análisis térmico mediante DSC proporcionó la información acerca de las transiciones térmicas de los materiales diseñados, como se muestra en la Figura 6.

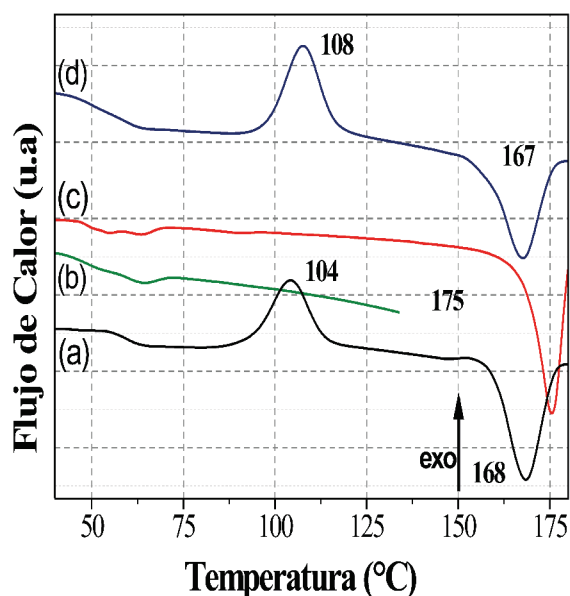


Figura 6. Termograma DSC de PLA (a), CMC (b), Cur (c), CMC/PLA-Cur 5% (d).

La curva de Cur presenta un pico endotérmico a 175°C correspondiente al punto de fusión. Mientras que el PLA exhibe tres transiciones principales, la T_g a 62°C, la temperatura de cristalización (T_c) a 104°C, y su temperatura de fusión (T_m) a 168°C, las cuales coinciden con lo reportado por León, *et al* [12]. La CMC presenta la T_g alrededor de 64°C atribuida a los efectos de eliminación de agua [19].

La incorporación de Cur en las fibras de PLA y CMC/PLA presenta una ligera variación de los valores de T_g , T_c y T_m . Esto como consecuencia del incremento generado por la movilidad de las cadenas poliméricas, debida a la ruptura de enlaces, los cuales producen un aumento del valor de la T_g y T_c y disminución relativa de la T_m , presentando un mayor empaquetamiento en las zonas amorfas del material con el fármaco y facilitando la formación de más zonas cristalinas para una mayor interacción entre cadenas [20].

3.4. Perfiles de liberación de Cur *in vitro*

Los resultados del estudio de liberación *in vitro* se muestran en la Figura 7. Se utilizó una curva de calibración con concentraciones de 4 a 40 mg/L para determinar la concentración del fármaco y así poder obtener los perfiles de liberación de Cur. Se tomaron periódicamente alícuotas del medio de liberación y se midió su absorbancia a una longitud de onda de 420 nm durante las primeras 8 horas de liberación [12]. Después de este tiempo, la Cur

fue inestable al pH de trabajo (pH=7.4). Esto como resultado de la degradación del compuesto en medio fisiológico, producto de la desprotonación del OH fenólico de la estructura de la droga [21].

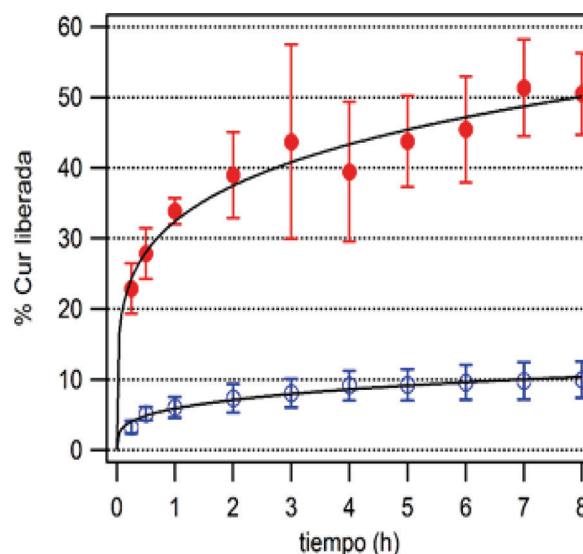


Figura 7. Liberación de Cur a pH 7.4 de PLA-Cur 5% (rojo) y CMC/PLA-Cur 5% (azul).

De acuerdo con lo anterior, la Cur puede ser detectada en tiempos de dosificación cortos en este medio, debido a que el fármaco es una molécula fotosensible, inestable a pH fisiológico y que se degrada fácilmente en el medio de liberación (PBS). Inicialmente, presenta una degradación molecular, seguida de una degradación química, y aunque se ha demostrado, en otras investigaciones, que los productos de degradación son bioactivos y contribuyen a los efectos farmacológicos de la curcumina, en este estudio a pH 7.4 se decidió determinar el perfil de liberación para las 8 horas iniciales [22].

Los dos sistemas muestran una liberación gradual y constante en las primeras 8 horas. El perfil de liberación de CMC/PLA-Cur 5% es más controlado y presenta tasas de dosificación de 9.9%. Mientras que para las fibras de PLA-Cur el porcentaje de liberación es del 65% en el mismo tiempo.

La velocidad de liberación del fármaco en las fibras núcleo/coraza es más lenta debido a la configuración del material y los polímeros que la componen [6]. La configuración de fibras recubiertas CMC/PLA influye en el coeficiente de difusión del fármaco, el cual está relacionado

directamente con la masa molecular del polímero debido a que los polímeros de cadenas pequeñas (PLA) ofrecen menos restricción para la difusión del fármaco que los de cadenas largas (CMC) [23]. Es por ello que los porcentajes de liberación de Cur son mayores en las fibras de PLA a pH 7.4 cuando no tiene la coraza de CMC.

3.5. Modelamiento matemático

El modelo de Korsmeyer-Peppas se utilizó para estudiar el perfil de liberación de la droga a partir de formas de dosificación poliméricas y analizar si puede estar involucrado más de un tipo de mecanismo en el sistema [24]. Los resultados del ajuste matemático a pH=7.4 se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 7.4.

	<i>k</i>	<i>n</i>
PLA-Cur 5%	32 ±1	0.21±0.2
CMC/PLA-Cur 5%	5.9±0.2	0.27±0.02

De acuerdo con la Tabla 2, en el ajuste matemático realizado mediante Korsmeyer-Peppas se obtuvieron valores de r^2 cercanos a 0.9 para los dos sistemas de liberación, los cuales indican que el ajuste del modelo no pierde la correlación entre las variables. Sin embargo, el mecanismo de liberación del fármaco y su interpretación se determina mediante los valores de *n* obtenidos, los cuales, a su vez, se interpretan de acuerdo con la geometría del material portador del fármaco [13].

En este estudio, los resultados obtenidos para el coeficiente de difusión tienen, en los dos casos, valores inferiores a 0.45 (valor de *n* para cilindros). Estudios indican que estos valores de *n* ($n < 0.45$) corresponden a una liberación de fármaco controlada por difusión de tipo Fickiano [13]. Este mecanismo denota difusión libre dependiente solo de la concentración por lo que en esta etapa solo se libera la curcumina superficial. En PCL-Cur se tiene curcumina en la superficie y algunas de las aglomeraciones de la fibra se abren para liberar la droga, esto hace que lo liberado llegue al 50% en los tiempos cortos (8h.) mientras que en el caso de CMC/PLA-Cur la coraza de CMC impide la liberación y solo el 10 % de la droga es liberada.

5. CONCLUSIONES

El diseño de este material es un aporte complementario para el estudio realizado con fibras electrohiladas de PLA cargadas con Cur. Las fibras núcleo/coraza de CMC/PLA-Cur protegen la degradación de Cur y dan información adicional sobre el diseño de una matriz polimérica con aplicación en sistemas de liberación controlada. Se presentaron diferencias en la morfología de las fibras al adicionar la droga en las soluciones poliméricas, las cuales, además presentaron modificaciones en las propiedades estructurales y térmicas del material.

Las fibras núcleo/coraza obtenidas presentaron un perfil de liberación de tiempos cortos en el que sólo se dosificó el 10% de la droga, esto podría representar un aporte en estudios posteriores *in vivo* manteniendo un perfil de dosificación prolongado y protegiendo la droga del pH del medio para evitar su degradación.

REFERENCIAS

- [1] R. A. Perez and H. W. Kim, "Core-shell designed scaffolds for drug delivery and tissue engineering", *Acta Biomater*, vol. 21, no. March, pp. 2–19, 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2015.03.013.
- [2] S. S. Rao *et al.*, "Mimicking white matter tract topography using core-shell electrospun nanofibers to examine migration of malignant brain tumors", *Biomaterials*, vol. 34, no. 21, pp. 5181–5190, 2013, doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.069.
- [3] Á. P. Sánchez Cepeda, R. Vera Graziano, E. de J. Muñoz Prieto, E. Y. Gomez Pachón, M. J. Bernard Bernard, and A. Maciel Cerda, "Preparación y caracterización de membranas poliméricas electrohiladas de policaprolactona y quitosano para la liberación controlada de clorhidrato de tiamina", *Ciencia En Desarrollo*, vol. 7, no. 2, p. 133, 2016, doi: 10.19053/01217488.v7.n2.2016.4818.
- [4] "Methods for electrospinning core-shell fibers", 2016. http://electrospintech.com/coreshellmethod.html#V-_bKljhDIU.
- [5] A. Vaseashta, "Nanostructured Materials Based Next Generation", *Nanostructured Adv. Mater*, pp. 1-30, 2005.

- [6] L. E. Sperling, K. P. Reis, P. Pranke, and J. H. Wendorff, "Advantages and challenges offered by biofunctional core-shell fiber systems for tissue engineering and drug delivery", *Drug Discov. Today*, vol. 21, no. 8, pp. 1243-1256, 2016, doi: 10.1016/j.drudis.2016.04.024.
- [7] L. Lizarazo-fonseca, E. de J. Muñoz Prieto, R. Vera Graziano, B. Camacho, G. Salguero, and I. Silva-cote, "Electrospun poly (ϵ -caprolactone)/ collagen scaffolds with potential use for skin regeneration", *Ciencia En Desarrollo*, vol. 10, no. 2, 2019.
- [8] X. Cai, Z. Fang, J. Dou, A. Yu, and G. Zhai, "Bioavailability of Quercetin: Problems and Promises", *Curr. Med. Chem.*, vol. 20, no. 20, pp. 2572-2582, 2013, doi: 10.2174/09298673113209990120.
- [9] G. R. B. Irving, A. Karmokar, D. P. Berry, K. Brown, and W. P. Steward, "Curcumin: The potential for efficacy in gastrointestinal diseases", *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 25, no. 4-5, pp. 519-534, 2011, doi: 10.1016/j.bpg.2011.09.005.
- [10] M. Herryman and G. Blanco, "Ácido láctico y poliláctico: Situación actual y tendencias", *Red Rev. Científicas América Lat. el Caribe, España y Port.*, vol. 39, pp. 49-59, 2005.
- [11] Z. Rao *et al.*, "Carboxymethyl cellulose modified graphene oxide as pH-sensitive drug delivery system", *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 107, no. PartA, pp. 1184-1192, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.096.
- [12] J. Leon *et al.*, "Caracterización y Estudio De Liberación De Curcumina Cargada En Microfibras De Acido Polilactico", *Rev. la Fac. Ciencias Univesidad Nac. De Colombia*, vol. 9, no. 1, pp. 125-141, 2020, doi: 10.15446/rev.fac.cienc.v9n1.81966.
- [13] S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, and P. Chowdhury, "Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems", *Acta Pol Pharm*, vol. 67, no. 217-223, 2010.
- [14] S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.-E. Teo, T.-C. Lim, and Z. Ma, "Electrospinning Process", in *An Introduction to Electrospinning and Nanofibers*, 2005, pp. 1-11.
- [15] M. A. CuiFFo, J. Snyder, A. M. Elliott, N. Romero, S. Kannan, and G. P. Halada, "Impact of the fused deposition (FDM) printing process on polylactic acid (PLA) chemistry and structure," *Appl. Sci.*, vol. 7, no. 6, pp. 631-632, 2017, doi: 10.3390/app7060579.
- [16] E. López-Tobar, G. P. Blanch, M. L. Ruiz Del Castillo, and S. Sanchez-Cortes, "Encapsulation and isomerization of curcumin with cyclodextrins characterized by electronic and vibrational spectroscopy", *Vib. Spectrosc.*, vol. 62, pp. 292-298, 2012, doi: 10.1016/j.vibspec.2012.06.008.
- [17] F. X. Espinach, S. Boufi, M. Delgado-Aguilar, F. Julián, P. Mutjé, and J. A. Méndez, "Composites from poly(lactic acid) and bleached chemical fibres: Thermal properties", *Compos. Part B Eng.*, vol. 134, pp. 169-176, 2018, doi: 10.1016/j.compositesb.2017.09.055.
- [18] E. Duhoranimana *et al.*, "Effect of sodium carboxymethyl cellulose on complex coacervates formation with gelatin: Coacervates characterization, stabilization and formation mechanism", *Food Hydrocoll*, vol. 69, pp. 111-120, 2017, doi: 10.1016/j.foodhyd.2017.01.035.
- [19] E. Siqueira, V. Botaro, and K. Novack, "Thermal and mechanical properties of films prepared with purified and unpurified carboxymethylcellulose (CMC)", in *Investigation of the mechanical properties of magnesium metal matrix composites with a fine dispersion of CeO2 particles*, 2014, no. 1, pp. 2665-2672, doi: 10.2466/pr0.1981.48.1.335.
- [20] P. Pages, F. Carrasco, J. Gamez, and L. Maspoch, "Procesado del ácido poliláctico (PLA) y de nanocompuestos PLA/montmorillonita en planta piloto: Estudio de sus cambios estructurales y de su estabilidad térmica", *Afinidad LXVI*, vol. 67, no. 545, pp. 107-113, 2010.
- [21] Y. J. Wang *et al.*, "Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 15, no. 12, pp. 1867-1876, 1997, doi: 10.1016/S0731-7085(96)02024-9.
- [22] J. Gonzalez and A. Et, "Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties", *An. Real Acad Farm*, vol. 81, no. 4, pp. 278-310, 2015.

- [23] J. Siepman and A. Göpferich, "Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 48, pp. 229-247, 2001, doi: 10.1080/01430750.2017.1324812.
- [24] J. Fernández, R. González, and G. Estevez, "Cinética de liberación de cefalexiana desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃", *An. R. Acad. Nac. Farm.*, vol. 75, no. 3, pp. 345-363, 2009.