

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA Y TECNOLÓGICA DE COLOMBIA-UPTC

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE POSGRADOS

MAESTRÍA EN QUÍMICA



**“OBTENCIÓN DE NANOFIBRAS CORE/SHELL DE ÁCIDO
POLILÁCTICO/CARBOXIMETIL CELULOSA PARA SU APLICACIÓN EN
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS”**

JADILEYG GABRIELA LEÓN PÉREZ

Tunja, 2018

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA Y TECNOLÓGICA DE COLOMBIA-UPTC

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE POSGRADOS

MAESTRÍA EN QUÍMICA



**“OBTENCIÓN DE NANOFIBRAS CORE/SHELL DE ÁCIDO
POLILÁCTICO/CARBOXIMETIL CELULOSA PARA SU APLICACIÓN EN
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS”**

Trabajo de Investigación como requisito parcial para optar al grado de Magister en Química

JADILEYG GABRIELA LEÓN PÉREZ

PhD. EFREN DE JESUS MUÑOZ PRIETO

Director

PhD. ROBERTO OLAYO GONZALEZ

Co-director

Tunja, 2018

AGRADECIMIENTOS

A quienes han sido mi mayor motivación, mi familia.

A los Doctores Efrén de Jesús Muñoz Prieto y Roberto Olayo González por su contribución para el desarrollo de este proyecto.

A la Doctora Mayeli Estrada Villegas, a quien le debo el gran apoyo profesional y personal en la estancia realizada en la Universidad Autónoma Metropolitana de México.

A mis compañeros de maestría de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Erika Fragosso, Roberto Martínez y Daniel Villegas, por su paciencia y colaboración.

Al personal técnico de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) por su cooperación para el desarrollo de los análisis.

Al Instituto para la Investigación e Innovación en Ciencia y Tecnología de Materiales (INCITEMA) y el Laboratorio de Análisis de Alimentos de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia por los aportes finales en esta investigación.

RESUMEN

Las nanofibras Core/Shell son un desarrollo revolucionario en el campo de la ciencia y la tecnología. La obtención de estas fibras a nanoescala mediante la técnica de electrohilado coaxial presenta potenciales aplicaciones médicas, entre ellas, la capacidad de incorporar y liberar fármacos de manera controlada.

La carga de fármacos en nanofibras utilizando la técnica de electrohilado convencional produce tasas de liberación muy altas al inicio, las cuales disminuyen con el tiempo, al contrario de la configuración core/shell en la que se pueden obtener porcentajes de liberación de la droga más controlados debido la presencia de una envoltura y/o capa que protege el fármaco de la exposición directa con el medio de liberación. Dada la necesidad de reducir las dosis de medicamento ingeridas por un paciente y prolongar su efecto; se plantea un sistema de liberación de fármacos *in vitro* que permita mantener una liberación sostenida de la droga durante largos periodos.

El presente proyecto de investigación se enfocó en la obtención de fibras core/shell por medio de la técnica de electrohilado coaxial, utilizando polímeros biodegradables como Carboximetil Celulosa (CMC) y Ácido Poliláctico (PLA), además, se evaluó el comportamiento de las nanofibras como potenciales vehículos de liberación de Curcumina (Cur), fitoquímico que ha sido objeto de ensayos clínicos debido a su gran actividad biológica, entre las que se destacan sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antitumorales y quimiopreventivas.

Posteriormente, se caracterizó la estructura química de las nanofibras de CMC/PLA-Cur mediante técnicas instrumentales tales como Microscopia Electrónica de Barrido (SEM), Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Análisis Termogravimétrico (TGA) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC). Se determinaron las tasas de dosificación *in vitro* de las nanofibras mediante Espectroscopia UV-VIS y los perfiles de liberación de Cur se ajustaron al modelo matemático de Korsmeyer-Peppas, obteniéndose como resultado, un mecanismo basado en la difusión/erosión de la matriz polimérica.

ABSTRACT

The core/shell nanofibers are a revolutionary development in the field of science and technology. The obtaining of these fibers at the nanoscale using the coaxial electrospinning technique presents potential medical applications, among them, the ability to incorporate and release drugs in a controlled manner.

The loading of drugs in nanofibers using the conventional electrospinning technique produces very high release rates at the beginning, which decrease enormously over time, in contrast to the core/shell configuration in which percentages of release can be obtained more controlled drugs due to the presence of a shell and/or layer that protects the drug from direct exposure with the release medium. Given the need to reduce the doses of medication ingested by a patient and prolong its effect; an *in vitro* drug release system is proposed that allows to maintain a sustained release of the drug for long periods.

The present research project focused on the obtaining of core/shell fibers by means of the coaxial electrospinning technique, using biodegradable polymers such as Carboxymethyl Cellulose (CMC) and Polylactic Acid (PLA), in addition, the behavior of the nanofibers was evaluated as potential release vehicles of Curcumin (Cur), a phytochemical that has been subject to clinical trials due to its great biological activity, among which its anti-inflammatory, antioxidant, antitumor and chemopreventive properties stand out.

Later, the chemical structure of the nanofibers of CMC/PLA-Cur was characterized by instrumental techniques such as Scanning Electron Microscopy (SEM), Infrared Spectroscopy with Fourier Transform (FTIR), Raman Spectroscopy, Thermogravimetric Analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry. (DSC). The *in vitro* dosage rates of the nanofibers were determined by UV-VIS spectroscopy and the Cur release profiles were adjusted to the Korsmeyer-Peppas mathematical model, obtaining as a result, a mechanism based on the diffusion/erosion of the polymeric matrix.

Tabla de Contenido

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCION	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.2 OBJETIVOS	13
1.2.1 OBJETIVO GENERAL	13
1.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	13
2. MARCO TEORICO	15
2.1 Electrohilado	15
2.2 Electrohilado Coaxial	15
2.2.1 Parámetros de la solución	16
2.2.2 Parámetros del proceso	17
2.2.3 Parámetros ambientales	18
2.3 Fibras Core/Shell	18
2.4 Polímeros	18
2.4.1 Generalidades	18
2.4.2 Clasificación	19
2.4.3 Carboximetil Celulosa (CMC)	20
2.4.3.1 Generalidades	20
2.4.3.2 Aplicaciones	21
2.4.4 Ácido Poliláctico (PLA)	21
2.4.4.1 Generalidades	21
2.4.4.2 Aplicaciones	22
2.5 Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos	23
2.6 Modelos Matemáticos	25
2.6.1 Orden Cero	25
2.6.2 Primer Orden	26
2.6.3 Higuchi	26
2.6.4 Korsmeyer-Peppas	26
2.7 Curcumina (Cur)	28
2.7.1 Generalidades	28
2.7.2 Actividad Biológica	28
3. ESTADO DEL ARTE	30
3.1 Electrohilado Coaxial con aplicaciones biomédicas	30
3.2 Polímeros usados en Sistemas de Liberación de Fármacos.	30
3.3 Curcumina, fitoquímico de alta actividad biológica.	32
4. EXPERIMENTAL	34
4.1 Materiales	34
4.2 Metodología	34
4.2.1 Purificación de Curcumina (Cur)	34
4.2.2 Porcentaje de rendimiento de Curcumina	35
4.2.3 Cromatografía en Capa Fina	35
4.2.4 Curva de calibración de Curcumina (Cur)	35
4.2.5 Obtención de fibras	35

4.2.5.1	Fibras de Ácido Poliláctico (PLA).....	36
4.2.5.2	Fibras de Carboximetil Celulosa (CMC).....	37
4.2.5.3	Fibras Core/Shell de CMC/PLA-Cur	38
4.3	Caracterización.....	39
4.3.1	Microscopia Óptica.....	39
4.3.2	Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	39
4.3.3	Espectroscopia Infrarrojo (FTIR).....	39
4.3.4	Espectroscopia Raman.....	39
4.3.5	Análisis Termogravimétrico (TGA).....	39
4.3.6	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	40
4.4	Eficiencia de Carga	40
4.5	Estudio de Liberación <i>in vitro</i> de Cur	40
4.6	Modelamiento Matemático.....	40
5.	ANALISIS DE RESULTADOS.....	41
5.1	Purificación de Curcumina (Cur)	41
5.2	Porcentaje de rendimiento de Curcumina	41
5.3	Cromatografía de Capa Fina.....	42
5.4	Curva de calibración.....	43
5.4.1	Linealidad.....	43
5.4.2	Límite de Detección (LD).....	44
5.4.3	Límite de Cuantificación (LC)	44
5.5	Caracterización.....	44
5.5.1	Microscopia Óptica.....	44
5.5.2	Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).....	45
5.5.3	Espectroscopia Infrarroja (FTIR)	49
5.5.4	Espectroscopia Raman.....	53
5.5.5	Análisis Termogravimétrico (TGA).....	55
5.5.6	Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	57
5.5.7	Eficiencia de Carga.....	58
5.5.8	Estudio de Liberación <i>in vitro</i> de Cur	58
5.5.9	Modelamiento Matemático.....	66
6.	CONCLUSIONES.....	72
7.	RECOMENDACIONES	73
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	74
	ANEXOS.....	80

Índice de Figuras

Figura 1. Equipo de Electrohilado Coaxial	16
Figura 2. Polímeros Biodegradables.....	20
Figura 3. Estructura de Carboximetil Celulosa (CMC).....	21
Figura 4. Estructura del Ácido Poliláctico (PLA)	22
Figura 5. Concentración del fármaco en la sangre mediante dosificación tradicional y liberación controlada.	23
Figura 6. Perfil de disolución in vitro de sistemas de liberación controlada vs perfiles de disolución in vivo de dosificación tradicional.....	24
Figura 7. Estructura de la Curcumina (Cur).	28
Figura 8. Actividad biológica de la Curcumina.....	29
Figura 9. Proceso de electrohilado de fibras de PLA-Cur.....	36
Figura 10. Proceso de electrohilado de fibras de CMC.....	37
Figura 11. Proceso de electrohilado para la obtención de fibras core/shell de CMC/PLA-Cur.	38
Figura 12. Curcumina (Cur).	41
Figura 13. Cromatografía de capa fina.	42
Figura 14. Espectro UV-VIS de Curcumina.....	43
Figura 15. Curva de Calibración de Curcumina.	44
Figura 16. Imágenes de fibras de PLA (a), PLA-Cur (b), CMC/PLA (c) y CMC/PLA-Cur (d) a 50x.....	45
Figura 17. Imágenes SEM de PLA (a), PLA-Cur 1% (b), PLA-Cur 3% (c) y PLA-Cur 5% (d).	46
Figura 18. Imágenes SEM de CMC/PLA (a), CMC/PLA-Cur 1% (b), CMC/PLA-Cur 3% (c) y CMC/PLA-Cur 5% (d).....	48
Figura 19. Imágenes SEM andamio de CMC/PLA-Cur 5%.	49
Figura 20. Espectros FTIR.	50
Figura 21. Espectros IR de los precursores.	50
Figura 22. Espectros IR de andamios de PLA y CMC/PLA cargados con 1, 3 y 5 % de Cur.	52
Figura 23. Espectros Raman de PLA (a) y Cur (b).	53
Figura 24. Espectros Raman de los andamios de PLA-Cur 1% (c), PLA-Cur 3 % (d), PLA-Cur 5% (e), CMC/PLA-Cur 1% (f), CMC/PLA-Cur 3% (g) y CMC/PLA-Cur 5% (h).	54
Figura 25. Termograma TGA.....	55
Figura 26. Termograma DSC.	57
Figura 27. Cinética de liberación de PLA-Cur (a) y CMC/PLA-Cur (b) a pH 7.4.	59
Figura 28. Cinética de liberación de PLA-Cur (c) y CMC/PLA-Cur (d) a pH 5.0.	61
Figura 29. Cinética de liberación de PLA-Cur (e) y CMC/PLA-Cur (f) a pH 3.6.	63
Figura 30. Imágenes SEM después del estudio de liberación de Cur. PLA-Cur 1% (a), CMC/PLA-Cur 1% (b), PLA-Cur 3% (c), CMC/PLA-Cur 3% (d), PLA-Cur 5 % (e), CMC/PLA-Cur 5% (f).....	65
Figura 31. Modelamiento Korsmeyer-Peppas de PLA-Cur (a) y CMC/PLA-Cur (b) a pH 7.4.	67
Figura 32. Modelamiento Korsmeyer-Peppas de PLA-Cur (c) y CMC/PLA-Cur (d) a pH 5.0.	68

Figura 33. Perfil de liberación de fármacos a partir de polímeros biodegradables sometidos a erosión a granel (curva: Erosión + Difusión). En comparación con el perfil de liberación controlada por difusión (curva: Difusión) 69

Figura 34. Modelamiento Korsmeyer-Peppas de PLA-Cur (e) y CMC/PLA-Cur (f) a pH 3.6. 70

Índice de Tablas

Tabla 1. Constante dieléctrica de disolventes.....	17
Tabla 2. Interpretación del mecanismo de liberación según el exponente difusional n para matrices de diferente geometría.....	27
Tabla 3. Solubilidad de los componentes de la cápsula.	34
Tabla 4. Parámetros de electrohilado de fibras de PLA-Cur.....	36
Tabla 5. Parámetros de electrohilado de fibras de CMC.....	37
Tabla 6. Parámetros de electrohilado de fibras core/shell de CMC/PLA-Cur.	38
Tabla 7. Diámetro de fibras de PLA-Cur.	46
Tabla 8. Diámetro de fibras de CMC/PLA-Cur.	48
Tabla 9. Efectividad de carga de andamios de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur.....	58
Tabla 10 Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 7.4.....	67
Tabla 11. Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 5.0.....	68
Tabla 12. Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 3.6.....	70

ABREVIATURAS

ATR: Reflectancia Total Atenuada

BA: Buffer Acetato

CMC: Carboximetil Celulosa

CMC/PLA: Fibras core/shell de Carboximetil Celulosa/Acido Poliláctico

Cur: Curcumina

DDS: Drug Delivery System

DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido

FAO: Organización de Alimentos y Agricultura

FDA: Food and Drug Administration

FTIR: Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier

GRAS: Generally Recognized as Safe

KP: Modelo Korsmeyer-Peppas

LA: Ácido Láctico

LD: Limite de Detección

LC: Limite de Cuantificación

PCL: Policaprolactona

PLA: Ácido Poliláctico

PLGA: Ácido Poli (láctico-co-glicólico)

PBS: Buffer Fosfato Salino

PEO: Polióxido de Etileno

OMS: Organización Mundial de la Salud

SEM: Microscopia Electrónica de Barrido

T₀: Temperatura Inicial

T_c: Temperatura de Cristalización

T_g: Transición Vítrea

T_m: Temperatura de Fusión

T_{max}: Temperatura Máxima

TGA: Análisis Termogravimétricos

UV-VIS: Ultravioleta Visible

1. INTRODUCCION

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La liberación controlada de fármacos ha sido un tema de interés en el campo de la biomedicina durante décadas. El desafío en esta área es garantizar que el producto final contenga exactamente la dosis de fármaco necesaria y suficiente sin afectar los niveles terapéuticos [1]. Con el avance en el diseño de materiales y la ingeniería, se han implementado materiales novedosos para el desarrollo de dispositivos y sistemas de administración de fármacos [2] y aunque en la actualidad existen en el mercado productos utilizados para liberar drogas de manera controlada, muchos de estos productos son elaborados con técnicas muy sofisticadas y costosas haciendo el material poco asequible [3].

Se están investigando nuevos métodos de administración de fármacos con el objetivo de mejorar la forma de dosificación convencional, la cual no regula la cantidad de fármaco liberado y hace que se requiera una readministración del fármaco para mantener el nivel terapéutico. Como resultado, la concentración de fármaco en sangre y tejidos fluctúa bastante, provocando, por un lado, efectos tóxicos por sobredosis de medicamento, y, por el otro, una rápida caída por debajo del nivel mínimo terapéutico con el paso del tiempo [4].

Los sistemas de liberación controlada mantienen la dosis del medicamento dentro de los niveles terapéuticos, reduciendo la frecuencia de administración. Esto conlleva a una mayor eficacia farmacológica al reducir el consumo del fármaco, evitar intoxicaciones y otros posibles efectos secundarios derivados de las altas concentraciones provocadas por el consumo repetitivo de la droga [5].

Una de las estrategias que se ha venido estudiando es el uso de nanofibras como potenciales sistemas de liberación controlada de droga. La técnica de electrohilado es un método simple, versátil y de bajo costo para producir fibras utilizando soluciones poliméricas donde diversas drogas y biomoléculas, dependiendo de su aplicación, pueden encapsularse fácilmente dentro o sobre la superficie de la fibra [6]. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, no todos los polimeros se pueden hilar y la liberación del fármaco puede darse de manera muy rápida inicialmente perdiendo así el objetivo del diseño del material y la eficiencia de su aplicación [7].

La técnica de electrohilado coaxial surge como una modificación a la técnica de electrohilado convencional permitiendo la producción de fibras con morfología core/shell para mejorar la funcionalidad del material contribuyendo con la liberación sostenida y prolongada del agente terapéutico y desempeñado un papel esencial en la protección de la droga frente a la exposición directa al entorno biológico [7].

Con el objetivo de determinar el perfil de liberación de Cur, fármaco de estudio, se desarrolló un sistema de liberación controlada de fármacos a partir nanofibras de carboximetil celulosa (CMC)/ácido poliláctico (PLA) obtenidas mediante la técnica de electrohilado coaxial.

La Cur, presenta una amplia actividad biológica que incluyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antiproliferativas y antiangiogénicas [8]. Los estudios realizados han demostrado que la curcumina es segura incluso en dosis altas (12 g/día) en humanos, pero muestra baja biodisponibilidad la cual conlleva a una absorción deficiente, un metabolismo rápido y una rápida eliminación sistémica. Se han llevado a cabo investigaciones para mejorar la biodisponibilidad de la Cur y aunque presenta eficacia terapéutica contra diversas enfermedades humanas, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la artritis y las enfermedades neurológicas, aun se busca potencializar su actividad como agente terapéutico [8]. Además de esto, la Cur es fotosensible e inestable. En condiciones alcalinas se degrada en menos de 30 minutos. En condiciones ácidas, la tasa de descomposición es de 1 h, por ello se deben tomar precauciones para evitar su degradación [9].

Para minimizar los factores que influyen en la descomposición de la Cur, se estudió el diseño de un material polimérico compuesto por nanofibras de CMC/PLA cuya configuración core/shell podría favorecer el perfil de liberación in vitro de la droga, aumentando la eficacia y la estabilidad, y favoreciendo la tasa de dosificación de Cur de manera controlada.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Obtener mediante la técnica de electrohilado coaxial nanofibras core/shell de carboximetil celulosa (CMC) y ácido poliláctico (PLA) para su aplicación en liberación controlada de curcumina (Cur), como fármaco de estudio.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Extraer y purificar la curcumina (Cur) de la formulación farmacéutica comercial.
- Establecer los parámetros adecuados para la obtención de nanofibras core/shell de los polímeros carboximetil celulosa (CMC) y ácido poliláctico (PLA) por la técnica de electrohilado coaxial, tales como: distancia aguja-colector, flujo de inyección, velocidad de flujo de agujas interna y externa, voltaje, parámetros ambientales.
- Caracterizar y determinar las propiedades estructurales y morfológicas de las nanofibras mediante técnicas instrumentales tales como: SEM, FTIR, Raman, TGA y DSC.

- Evaluar la tasa de dosificación de curcumina cargada en las fibras de ácido poliláctico (PLA) y las fibras core/shell de carboximetil celulosa/ácido poliláctico (CMC/PLA) mediante espectroscopía UV-VIS a pH 7.4, 5.0 y 3.6.
- Establecer el ajuste matemático adecuado para las nanofibras de PLA y CMC/PLA cargadas con curcumina utilizando los modelos de Orden Cero, Primer Orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas.

2. MARCO TEORICO

2.1 Electrohilado

La técnica de electrohilado fue estudiada inicialmente en 1897 por Rayleigh, quien evaluó el efecto de inducir cargas eléctricas en chorros de agua, así como la inestabilidad asimétrica del flujo del jet (chorro). Este estudio fue seguido en detalle por Zeleny en 1914, analizando el comportamiento de gotas de solución en el extremo de un capilar y el modelamiento matemático del comportamiento de fluidos bajo las fuerzas electroestáticas [10]. La técnica fue patentada por Cooley [11], Morton [12] y Formhals [13], quienes en 1934 lograron describir de forma explícita el proceso, en este estudio se trabajó con acetato de celulosa y se ensambló un sistema de mayor control de la distancia entre el capilar y el colector, reduciendo inconvenientes desarrollados al inicio de su investigación. Más adelante investigadores como Reneker, en 1994–1995, profundizaron en la técnica [14]. Solo hasta hace unos años debido a la demanda de materiales a escala nanométrica, la técnica de electrohilado se convirtió en un proceso más atractivo gracias a la habilidad de obtener nanofibras de diferentes materiales, a bajo costo y con relativa simplicidad [15].

Posteriormente, se realizó una modificación a la técnica de electrohilado convencional denominada electrohilado coaxial. Esta técnica permite mayor versatilidad debido a la formación de nano o microfibras con estructura de núcleo (core) y cubierta (shell), obteniendo fibras compuestas de 2 o más componentes que combinan así sus características [16].

2.2 Electrohilado Coaxial

El equipo de electrohilado coaxial cuenta con una la boquilla coaxial que consta de dos agujas concéntricas. Esta es alimentada simultáneamente por las dos soluciones poliméricas, una de las cuales formará el núcleo de la fibra y la otra la cubierta. La técnica requiere una fuente de alimentación, un colector (lamina de metal conductor, mandril rotativo, etc.), una bomba y dos jeringas. La fuente de alimentación está conectada a la aguja de la jeringa, que contiene la solución polimérica, y al colector [17, 18].

Para el inicio del proceso, el polímero debe estar diluido en disolventes que permitan una dilución completa del mismo (para evitar taponamiento del capilar durante el proceso) pero que a la vez promuevan la obtención de fibras homogéneas. Los polímeros son dieléctricos, en presencia de un campo eléctrico pueden considerarse como un arreglo de dipolos eléctricos microscópicos compuestos por cargas positivas y negativas [19], se mantienen en su lugar por acción de las fuerzas atómicas y moleculares, y sólo pueden cambiar su posición ligeramente en respuesta a fuertes campos eléctricos externos, lo que explica por qué ocurre el estiramiento de la solución en el proceso [20]. En ocasiones para incrementar las propiedades dieléctricas de la solución, algunos disolventes con altas constantes dieléctricas son adicionados [21], esto favorece la formación de fibras con menos

estructuras defectuosas y con diámetros reducidos [22]. Una vez se tiene la solución en la jeringa, se inicia la aplicación de alto voltaje. Al aplicar un potencial eléctrico las cargas se acumulan promoviendo la formación de una gota en la punta del capilar, la cual se alarga a medida que la intensidad del campo eléctrico se incrementa creando una forma cónica conocida como Cono de Taylor. La fuerza del campo eléctrico supera las fuerzas de cohesión de la solución, en la mayoría de los casos dominada por la tensión superficial, haciendo que el chorro de solución polimérica se alargue, el disolvente se evapore, y finalmente, las fibras obtenidas se solidifiquen a su llegada al plato colector [23].

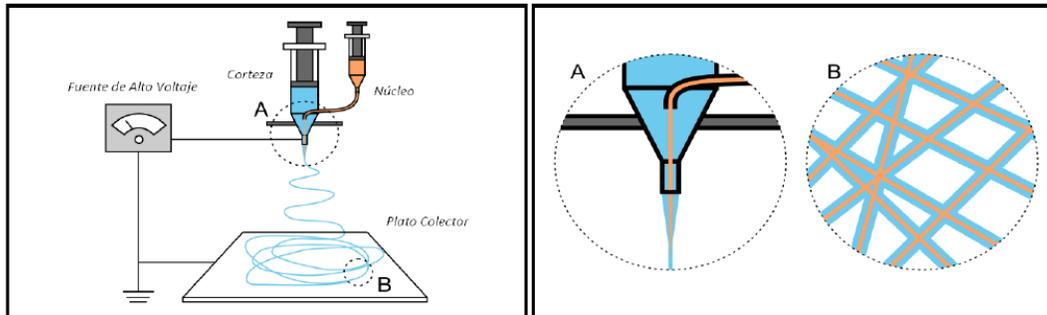


Figura 1. Equipo de Electrohilado Coaxial [24].

2.2.1 Parámetros de la solución [24]:

- **Concentración de la solución:** Es uno de los parámetros determinantes del tamaño y la morfología de las fibras. La concentración de polímero en la solución influye tanto la tensión superficial como la viscosidad de ésta, siendo esta última un factor importante al estar relacionada con el enredo de las cadenas poliméricas, dado que las cadenas menos enredadas corresponden a una solución menos viscosa y viceversa. El diámetro de las fibras tiende a aumentar con la viscosidad de la solución. Si la solución está muy diluida las fibras de polímero se rompen en gotas antes de llegar al plato colector debido al efecto de la tensión superficial, de igual forma si la solución está muy concentrada entonces las fibras no se podrán formar impidiendo el paso de la solución a través del capilar.
- **Tensión superficial:** La tensión superficial intenta reducir el área superficial por unidad de masa. Al aplicar el alto voltaje se busca aumentar la tensión superficial para favorecer la formación de chorros más delgados, oponiéndose a la formación de beads (esferas).
- **Conductividad de la solución:** Soluciones con alta conductividad tendrán mayor capacidad de transportar las cargas de la solución que aquellas con baja conductividad. Las soluciones caracterizadas por alta conductividad tienen una alta densidad de carga superficial, lo que provoca un aumento en la fuerza de alargamiento de la fibra debido a la auto-repulsión de las cargas al entrar en contacto con un campo eléctrico. Se ha demostrado que esto produce fibras de menor diámetro mientras que cuando la conductividad es baja se observa un

alargamiento insuficiente del chorro lo que impide la producción de fibras uniformes.

- **Efecto dieléctrico del solvente:** El solvente cumple dos roles importantes dentro del proceso de electrohilado: en primer lugar disolver las moléculas de polímero para formar el chorro con carga eléctrica y en segundo lugar llevar las moléculas de polímero disuelto hasta el colector. Generalmente una solución con buenas propiedades dieléctricas reduce la formación de beads y el diámetro de las fibras resultantes. En la Tabla 1 se presentan las constantes dieléctricas de los disolventes más utilizados en electrohilado.

Tabla 1. Constante dieléctrica de disolventes.

Disolvente	Constante Dielectrica (ϵ)
Cloroformo	4,8
Acetona	20,7
Etanol	24,55
Dimetilformamida	38,3
Agua	79

Es muy importante considerar la miscibilidad de la solución y compatibilidad de los solventes. En primer lugar, para lograr un hilado exitoso, el solvente en cualquiera de las soluciones no debe precipitar el polímero de la otra solución cuando las soluciones se encuentran en la punta del capilar. En segundo lugar, la tensión interfacial entre la envoltura y el núcleo debe ser lo más baja posible para la generación del cono de Taylor compuesto estabilizado [25].

2.2.2 Parámetros del proceso [24]:

- **Voltaje:** Es uno de los parámetros más importantes dentro del proceso de electrohilado. En la mayoría de los casos un voltaje alto permite un mayor estiramiento de la solución debido a la presencia de mayor fuerza de Coulomb en el chorro y un fuerte campo eléctrico, todos estos factores promueven una reducción en el diámetro de las fibras.
- **Flujo de salida:** El flujo controla directamente las dimensiones de la fibra. Si la velocidad de flujo del núcleo es demasiado baja, se suministra una cantidad insuficiente de solución y no se produce una incorporación continua del núcleo en la carcasa. Por otro lado, si la velocidad de flujo del núcleo es demasiado alta, el tamaño del núcleo del cono Taylor cilíndrico aumenta hasta el punto en que el arrastre viscoso aplicado por la solución de cubierta es insuficiente para confinar la solución central dentro del cono. Esto hace que el cono interno pierda su forma característica, con un incremento en el diámetro de las fibras y posiblemente en el tamaño de los defectos [25].
- **Distancia entre la punta de la aguja y el plato colector:** Al trabajar con distancia muy grandes las fibras electrohiladas podrían romperse debido a su propio peso,

especialmente si las fibras son de diámetro pequeño. Una mínima distancia es requerida para dar a las fibras el tiempo suficiente para que el disolvente se evapore antes de alcanzar el plato colector. Con distancias muy grandes o demasiado pequeñas se observa la aparición de beads o fibras húmedas que promueven la obtención de fibras aplanadas o con forma de cintas.

2.2.3 Parámetros ambientales [24]:

La humedad en el ambiente podría determinar la velocidad de evaporación del disolvente en la solución, a humedad relativa baja un disolvente volátil podría evaporarse muy rápido. Por su parte la temperatura puede incrementar la tasa de evaporación y puede ocasionar una reducción en la viscosidad de la solución.

Las nanofibras presentan un enorme potencial para mejorar significativamente las tecnologías actuales, así como también para desarrollar nuevas aplicaciones. En los últimos años, se han electrohilado numerosos tipos de materiales que incluyen prácticamente todos los polímeros sintéticos y naturales para obtener fibras de unos pocos nanómetros hasta algunos micrones con una amplia gama de aplicabilidad [26].

2.3 Fibras Core/Shell

Las fibras Core/Shell son las fibras obtenidas a partir de la técnica de electrohilado coaxial. Se producen mediante el uso de una boquilla coaxial que consta de dos jeringas y una estructura cilíndrica donde dos soluciones diferentes se dispersan simultáneamente con un flujo constante a través de la estructura que posee un diámetro interior y otro exterior [27]. La estructura de la fibra es de gran interés, ya que permite el control de las propiedades mecánicas y químicas [28]. Una de las mayores ventajas de esta técnica es la flexibilidad para la selección de diferentes materiales que conformarían la estructura de la fibra core/shell, obteniéndose así características deseables, tales como alta superficie de área y funcionalidad del material [29].

El uso de materiales poliméricos para la obtención de nanofibras core/shell se ha convertido en un enfoque prometedor para aplicaciones biomédicas, una de ellas es en sistemas de liberación controlada de fármacos. Las ventajas de usar fibras core/shell en la administración de fármacos incluyen: (1) alta carga de fármaco (hasta 60%) y eficacia de encapsulación (hasta 100%) [30], (2) diversidad de polímeros para adaptarse a la compatibilidad fisicoquímica de distintos agentes [31], (3) incremento de la biodisponibilidad del fármaco [32], (4) capacidad de modular la liberación [33], y (5) simplicidad del proceso y relación costo-efectividad [34].

2.4 Polímeros

2.4.1 Generalidades

La palabra polímero se deriva del griego poli que significa mucho y mero que significa partes [35]. En términos generales, un polímero es una macromolécula formada por unidades constitucionales que se repiten (UCR) a lo largo de la cadena polimérica de una manera más o menos ordenada. La unión entre sí de estas pequeñas moléculas o UCR constituye el proceso químico conocido como polimerización. A estas pequeñas moléculas también se las denomina monómeros [36].

En algunos polímeros las repeticiones son lineales, formando una cadena, y en otros casos son ramificadas o interconectadas formando retículos tridimensionales [37].

Entre sus propiedades se encuentran [38]:

- Alta resistencia a la corrosión y a productos químicos
- Baja conductividad eléctrica y térmica
- Baja densidad
- Elevada resistencia al esfuerzo

A partir de la década de los 80 se realizaron ensayos para desarrollar polímeros totalmente biodegradables como solución a problemas ambientales debido al tiempo de vida de estos materiales. Los polímeros sintéticos pueden ser reciclados pero su degradación tarda muchos años. Los polímeros biodegradables son un campo emergente. Un gran número de polímeros biodegradables se han sintetizado recientemente y algunos microorganismos y enzimas capaces de degradarlos han sido identificados [39].

La velocidad de degradación depende de tres factores:

- Condiciones del medio: temperatura, humedad y pH.
- Características del polímero: presencia de enlaces químicos susceptibles a la hidrólisis, la hidrofobicidad, la estereoquímica, el peso molecular, la cristalinidad, la superficie específica, la Tg y la Tf.
- Tipo de microorganismos: cantidad, variedad, fuente y actividad.

2.4.2 Clasificación

Los polímeros biodegradables se pueden clasificar en naturales o sintéticos dependiendo de su origen [40].

- **Polímeros naturales.** Proviene de recursos naturales, pero hay que tener en cuenta, que no todos los polímeros naturales se pueden considerar biodegradables ya que su biodegradación, al igual que para los polímeros sintéticos, depende de la complejidad de su estructura y de las condiciones del entorno.
- **Polímeros sintéticos.** Son sintetizados a partir de materias primas procedentes de la petroquímica o derivados de recursos biológicos. Dentro de esta familia son considerados biodegradables aquellos polímeros que exhiben degradación

promovida por microorganismos junto con agentes químicos o que exhiben degradación mecánica.

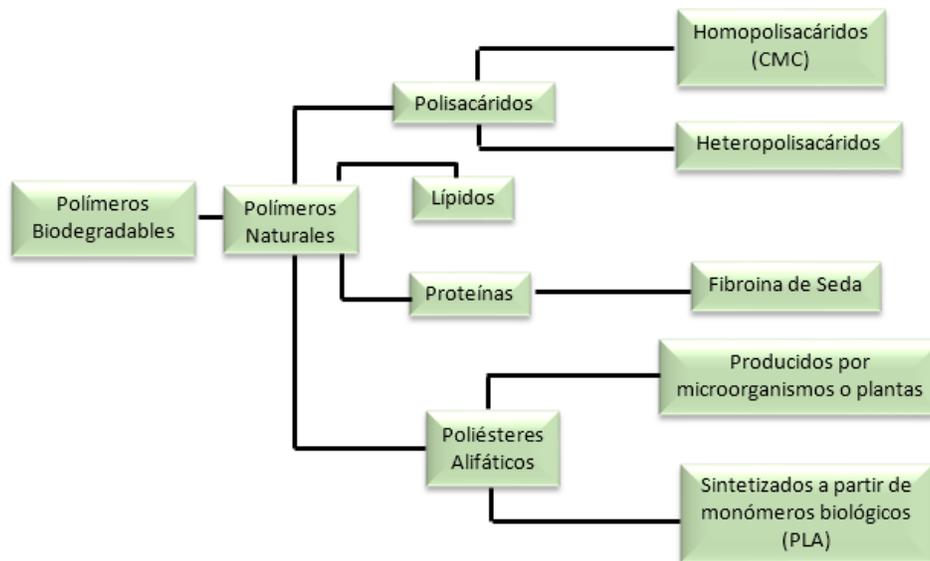


Figura 2. Polímeros Biodegradables.

El uso de polímeros biodegradables permite diseñar materiales cuyas propiedades tengan aplicación en diversos campos. Con el objetivo de obtener un material polimérico con propiedades electrohilables, en esta investigación se utilizaron polímeros biodegradables como Carboximetil celulosa (CMC) y Acido Poliláctico (PLA).

2.4.3 Carboximetil Celulosa (CMC)

2.4.3.1 Generalidades

La carboximetil celulosa (CMC), fue preparada por primera vez en 1918 y se comercializó a principios de 1920 en Alemania, y es considerado el producto más importante de la celulosa iónica [41]. La carboximetil celulosa (CMC) es un polímero hidrofílico que se obtiene a través de la modificación química de la celulosa. Está compuesto por grupos carboximetilo unidos a la cadena principal del polisacárido [42].

La CMC es un polielectrolito aniónico lineal y su conformación molecular en solución acuosa depende fuertemente de la concentración, la fuerza iónica y el valor de pH [43]. Se puede sintetizar a partir de varias fuentes de celulosa como la celulosa cruda, el papel de lodos, residuos de madera, borra de algodón y fibras, etc. Aunque existe un considerable interés en la búsqueda de métodos alternativos más baratos para producir CMC [44].

La Carboximetil celulosa (CMC) es el más importante éter de celulosa [45], con una producción mundial anual de alrededor 3×10^5 toneladas métricas, se encuentra comercialmente, con una variedad de grados de sustitución (en el rango de 0,5 a 1,4), de pureza y propiedades reológicas en soluciones acuosas.

2.4.3.2 Aplicaciones

Debido a sus propiedades [46], tales como la solubilidad en agua, inocuidad fisiológica, cierto grado de adhesividad, las características de suspensión, retención de agua, resistencia a los aceites, grasas y disolventes orgánicos, ha sido empleada ampliamente en diversas aplicaciones industriales, tales como productos farmacéuticos, cosméticos y textiles.

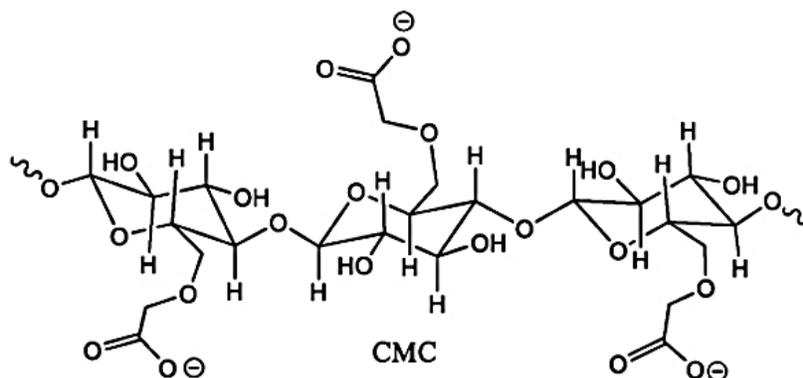


Figura 3. Estructura de Carboximetil Celulosa (CMC).

Se ha identificado como un material de celulosa inteligente por sus propiedades, tales como forma, rigidez mecánica y la porosidad que se pueden modificar de manera controlada [42]. Por otra parte, la CMC es biocompatible, biodegradable, no tóxico y tiene buena formación de película, tiene la capacidad de empaquetar fármacos insolubles y sustancias activas, es un material portador de fármacos contra el cáncer. También puede controlar la liberación de fármacos y sustancias activas, extender su tiempo de contacto con las células tumorales, reducir los efectos secundarios, mejorar el efecto anticancerígeno y mejorar en gran medida la biodisponibilidad de los fármacos [47].

La carboximetil celulosa, está aprobada por la FDA (Food and Drug Administration), no presenta riesgo de carcinogenicidad o mutagenicidad, siendo una sustancia inerte y segura de origen no animal ni bacteriano. Además es el excipiente más utilizado en medicina incluyendo los fármacos inyectables. Estudios revelan propiedades anti-edad de la CMC mediante la inhibición de la hialuronidasa, enzima responsable de la degradación del ácido hialurónico presente en los tejidos [48].

2.4.4 Ácido Poliláctico (PLA)

2.4.4.1 Generalidades

El ácido poliláctico (PLA), fue sintetizado por primera vez por el químico francés Theophile-Jules Pelouze en 1845, a través de la policondensación del ácido láctico [49]. En 1954, después de algunas mejoras, Dupont patentó el proceso [50] y finalmente en 1989, se produjo PLA de alto peso molecular a bajo costo, expandiendo su uso a muchas áreas adicionales, como láminas agrícolas y bolsas desechables biodegradables [49].

El PLA es un poliéster termoplástico que forma parte de los α -hidroxiácidos y cuya molécula precursora es el ácido láctico. El lactido, su monómero, es una molécula que existe bajo 4 formas: L, D, meso y racémica, presenta dos isómeros ópticos, el D (-) láctico y L(+) láctico y una modificación racémica constituida por fracciones equimolares de las formas L(+) y D(-). A diferencia del isómero D (-), la configuración L(+) es metabolizada por el organismo humano [51].

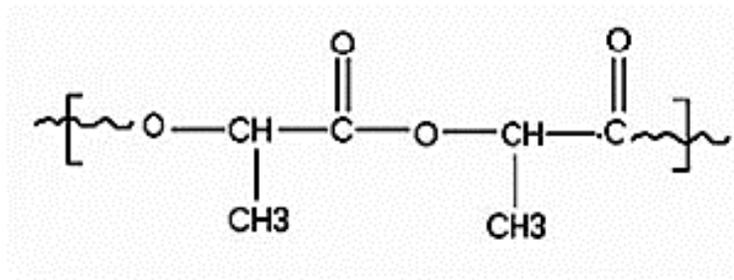


Figura 4. Estructura del Ácido Poliláctico (PLA)

La demanda global de ácido poliláctico y esteres de lactato para el 2001 fue de 86,000 toneladas, con un mercado dominado por el sector de alimentos y bebidas y la industria del cuidado personal [52]. Actualmente el PLA es el segundo polímero más comercializado en todo el mundo [49].

2.4.4.2 Aplicaciones

El PLA es uno de los polímeros de mayor potencial para sustituir a los plásticos convencionales por sus excelentes propiedades físicas y mecánicas, es un material altamente versátil que puede elaborarse con distintas formulaciones para satisfacer la mayor parte de las especificaciones de los productos. Mezclado con distintos polímeros naturales permite desarrollar materiales con mejores propiedades de resistencia al agua y puede formularse para ser tanto rígido como flexible y copolimerizarse con otros materiales [53]. Puede ser tan duro como el acrílico o tan blando como el polietileno, rígido como el poliestireno o flexible como un elastómero. Sus propiedades físicas y mecánicas dependen de la composición del polímero, de su peso molecular y de su cristalinidad [51].

El ácido poliláctico es el polímero biodegradable más usado en aplicaciones clínicas, entre las que se encuentran sistemas de administración de fármacos, ingeniería de tejidos, dispositivos implantables temporales y de largo plazo. Al entrar en contacto con medios biológicos, el polímero comienza a descomponerse, generalmente por hidrólisis, en ácido láctico (LA) o en dióxido de carbono y agua, sin generar productos tóxicos [49].

Las formulaciones que contienen PLA han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para múltiples aplicaciones [54]. Propiedades como biocompatibilidad, alta resistencia, rigidez y termoplastia, y la posibilidad de modificarlo química y físicamente han contribuido a ampliar su campo de aplicación [55]. Además de

ello, otra propiedad útil del PLA es que es moldeable, lo que permite que sus aplicaciones adquieran numerosas formas, incluidos andamios, suturas, varillas, películas, nanopartículas y micelas [54].

2.5 Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos.

Durante la última década, la aplicación de sistemas de liberación de fármacos (denominados Drug Delivery Systems, DDS) y de liberación controlada de los mismos ha sido objeto de investigaciones por ser un tema novedoso e interesante en el campo farmacológico [56].

Los DDS ofrecen múltiples ventajas con respecto a la forma de dosificación convencional, en las cuales aún predomina la formulación farmacéutica, donde no se regula la cantidad de fármaco liberada, presentando una liberación inmediata o rápida. Por esta razón, se requiere una administración frecuente del fármaco para mantener el nivel terapéutico (Figura 5), lo cual podría provocar, concentraciones relativamente elevadas que produzcan efectos tóxicos y secundarios.

En las formas convencionales, la duración de la eficacia terapéutica queda condicionada por la frecuencia de administración, la vida media del fármaco y por la tasa de liberación de acuerdo a la forma de dosificación [4].

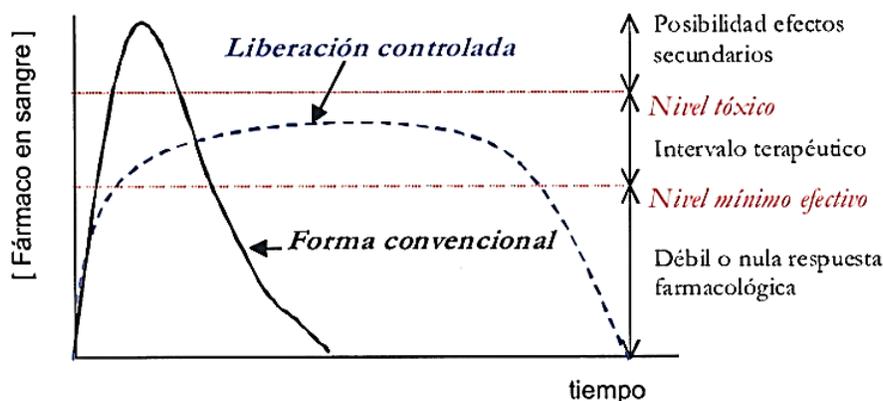


Figura 5. Concentración del fármaco en la sangre mediante dosificación tradicional y liberación controlada [4].

Los sistemas de liberación controlada contribuyen reduciendo la frecuencia de administración de fármacos, lo que conduce a una mayor eficacia farmacológica, un menor gasto de principio activo y posibles efectos secundarios derivados de las altas concentraciones provocadas por el consumo repetitivo del fármaco. Los principios activos con tiempos de vida media cortos, pueden protegerse de la degradación al ser administrados desde este tipo de sistemas [5].

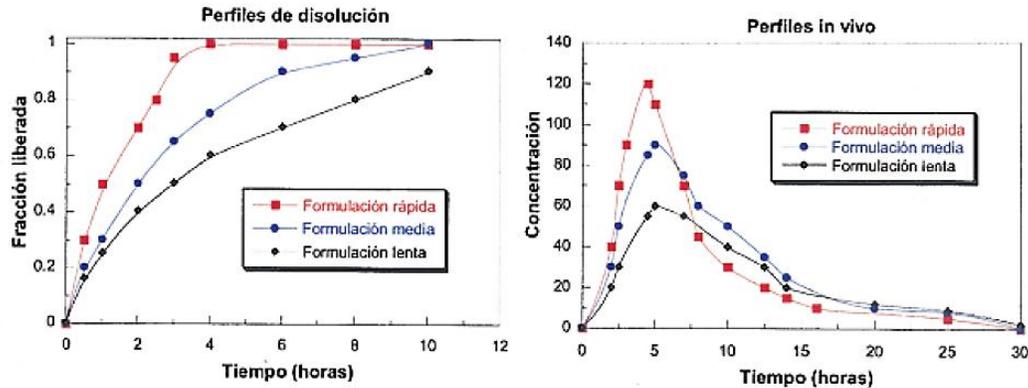


Figura 6. Perfil de disolución in vitro de sistemas de liberación controlada vs perfiles de disolución in vivo de dosificación tradicional [4].

Para que el efecto de liberación de fármacos sea efectivo se requieren materiales que posibiliten esta acción. Actualmente se están desarrollando sistemas de liberación controlada de fármacos utilizando nanofibras core/shell, en donde el fármaco se encapsula en el núcleo de la fibra, de tal manera que la capa de la cubierta polimérica actúe como una barrera para reducir la liberación explosiva del fármaco [57]. Las capas interior y exterior aportan una serie de características potenciales entre las que se encuentran, la capacidad de incorporar moléculas de forma segura y la posibilidad de ajustar la composición del material para obtener los parámetros de morfología adecuada [58].

En el caso de sistemas de liberación controlada de drogas empleando nanofibras core/shell, la cinética de liberación depende de factores como el espesor de la capa de las fibras o shell [59] y de la elección de materiales adecuados, recomendándose un material de núcleo mecánicamente más fuerte y un material de cubierta funcional [57]. Además, de la volatilidad del solvente y la miscibilidad de los componentes de la solución [60].

La velocidad de liberación de un fármaco también se puede ver afectada por el peso del polímero, mezclas de polímeros estructuralmente diferentes, cristalinidad, efecto del fármaco cargado, porosidad, tamaño de distribución, la cinética de liberación del fármaco, pH, entre otros [61]. Sin embargo, en aplicaciones biológicas, las nanofibras poliméricas core/shell aumentan la biocompatibilidad, previniendo y controlando la liberación del agente terapéutico [62].

Uno de los mecanismos que describe la cinética de liberación del fármaco es la difusión y se basa en la Ley de Fick. La dosificación de la droga ocurre en el núcleo de la fibra mediante la disolución del fármaco en la matriz polimérica y la difusión, que se combinan para conseguir una liberación efectiva, en donde la cantidad de fármaco que se libera se puede ajustar a través de modificaciones estructurales de las nanofibras, las cuales tienen como objetivo controlar las propiedades mecánicas de las fibras (rigidez y resistencia), la incorporación de los biocompuestos (interacción y aspectos de solubilidad) y el transporte

de los biocompuestos de la fibra a los alrededores (difusión y degradación del polímero) [63].

El perfil de liberación de un fármaco es muy importante para el desarrollo de un sistema de liberación ya que permite calcular valores que brindan una información relacionada con el mecanismo mediante el cual ocurre el proceso. Cuando se estudia un nuevo sistema se debe elegir un modelo matemático adecuado que se ajuste a los datos obtenidos al perfil de dicho sistema. Se deben evaluar varios modelos matemáticos que describan diferentes procesos de liberación, para luego proceder a interpretar las diferentes variables o constantes que se describen en estos modelos [64].

2.6 Modelos Matemáticos

La liberación de un fármaco depende de factores como la cristalinidad, solubilidad, cantidad y tamaño de partícula del fármaco, del medio donde tiene lugar la liberación, y por último de los componentes de la formulación, del tipo de forma farmacéutica y del método de elaboración. Por ello se han planteado numerosas ecuaciones para intentar modelizar la cantidad de fármaco liberado en función del tiempo [65].

Con base en los datos obtenidos se puede ajustar un perfil de liberación a un modelo matemático, determinar cuál es el mecanismo (o combinación de mecanismos) predominante en la cinética de liberación de un fármaco y establecer la relación con la estructura del polímero empleado [4]. Los modelos matemáticos mecanicistas o reales, son en esencia modelos empíricos que pueden dar una explicación de los parámetros y los mecanismos que sigue la liberación de la molécula desde la matriz polimérica, entre los que se encuentran los modelos de Orden Cero, Primer Orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas [65], descritos a continuación:

2.6.1 Orden Cero [4]

Una cinética de orden cero es el modelo ideal que debe seguir la liberación de un fármaco si el objetivo es conseguir una actividad constante y prolongada, debido a que se libera durante todo el proceso la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo. Este modelo suele adecuarse cuando el mecanismo predominante es la relajación/erosión del polímero, y viene expresado por la siguiente ecuación:

$$M_t = M_0 + kt$$

donde M_t es la cantidad de fármaco liberada en el tiempo t , M_0 es la cantidad inicial de fármaco en el medio (si la hubiera) y k es la constante cinética de orden cero. En este trabajo, la cantidad de fármaco cargado en cada matriz ha resultado diferente en función del tipo de fármaco y polímero. Para facilitar la comparación entre los diferentes sistemas, se ha modificado la ecuación anterior refiriendo M_t al cociente de la cantidad total liberada:

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

donde M_{∞} es la cantidad total de fármaco liberado, y k es la constante cinética de orden cero ($k = k' M_{\infty}$).

2.6.2 Primer Orden [4]

Por el mismo motivo que en el modelo anterior, se empleó una versión normalizada de este modelo, que se puede expresar de la siguiente manera:

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

donde t es el tiempo de liberación, M_t es la cantidad de fármaco liberada en el tiempo t , M_{∞} es la cantidad de fármaco liberado a tiempo infinito, y k es la constante cinética de primer orden. Este modelo muestra, por lo general, buena correlación con los perfiles de liberación que presentan un mecanismo mixto o transporte anómalo, en el que influyen, en distinta proporción, tanto la difusión según Fick como la relajación/erosión de la matriz polimérica.

2.6.3 Higuchi [4]

El modelo de Higuchi se emplea en los estudios de liberación de fármacos desde matrices no erosionables, como los hidrogeles. Higuchi describió la liberación como un proceso de difusión simple que sigue la ley de Fick y que depende de la raíz cuadrada del tiempo. Por tanto, el modelo de Higuchi simplificado puede expresarse de la siguiente manera:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k\sqrt{t}$$

donde t es el tiempo de liberación, M_t es la cantidad de fármaco liberada a tiempo t , M_{∞} es la cantidad total de fármaco liberada, y k es la constante de disolución de Higuchi.

2.6.4 Korsmeyer-Peppas [4]

Korsmeyer y colaboradores, desarrollaron un modelo simple, semiempírico, que relaciona exponencialmente la liberación del fármaco con el tiempo transcurrido. Este modelo, que se ajusta principalmente al 60-70% de la cantidad de fármaco liberada, se emplea para determinar si la cinética de liberación sigue un mecanismo de difusión que obedece a la ley de Fick, o si por el contrario sigue un mecanismo diferente:

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

donde t es el tiempo de liberación, M_t es la cantidad de fármaco liberada en el tiempo t , M_{∞}

es la cantidad total de fármaco liberada, k es una constante cinética que depende de las características estructurales y geométricas de la matriz polimérica, y n es el exponente difusional, un indicador del mecanismo de liberación que toma distintos valores dependiendo de la geometría de la matriz.

Según Peppas, el valor de n se relaciona con los diferentes mecanismos de liberación, de la siguiente manera:

- Valores cercanos a 0,5 indican que la liberación sigue un comportamiento fickiano, siendo la difusión el principal mecanismo implicado. En este caso, el estudio se puede continuar aplicando el modelo de Higuchi.
- Valores de n cercanos a 1 indican que la liberación está controlada por procesos de relajación/erosión del polímero, lo que se denomina transporte “Caso II”. Estos perfiles se ajustan al modelo de cinética de orden cero, por lo que presentan una liberación constante en el tiempo.
- Valores comprendidos entre los dos anteriores (variables según geometría; Tabla 5) son indicativos de un mecanismo más complejo, en el que influyen ambos procesos, difusión y relajación/erosión de la matriz polimérica. Es lo que se denomina un transporte “anómalo”. En este caso, interesa estudiar el perfil de liberación empleando el modelo de cinética de primer orden o mediante el modelo aditivo de Peppas-Sahlin, que indica la contribución de cada proceso al mecanismo global que sigue la liberación.
- Valores superiores a 1,0 muestran lo que algunos autores denominan transporte tipo “Súper Caso II”.

Tabla 2. Interpretación del mecanismo de liberación según el exponente difusional n para matrices de diferente geometría.

Exponente difusional (n) según geometría			Mecanismo de liberación
Lámina fina	Cilindro	Esfera	
0,5	0,45	0,43	Difusión "fickiana"
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anómalo
1,0	0,89	0,85	Transporte tipo Caso II
$> 1,0$	$> 0,89$	$> 0,85$	Transporte tipo Súper Caso II

Se han observado en algunos casos valores de n muy inferiores a 0,5. Estos valores suelen obtenerse en perfiles con efecto burst, que presentan una liberación muy rápida. El efecto burst puede considerarse según dos puntos de vista: a menudo se ve como una consecuencia negativa, cuando se intentan obtener matrices de liberación controlada a largo plazo; sin embargo, en otras ocasiones, se busca una rápida liberación o velocidades iniciales altas. Por ello, algunos autores recomiendan eliminar el primer 5-10% de la cantidad de fármaco liberada antes de realizar el ajuste de la ecuación.

De acuerdo con lo anterior, los ajustes matemáticos proporcionan información de los mecanismos de liberación de la droga. En este estudio se plantea un sistema de liberación controlada utilizando nanofibras de PLA y nanofibras core/shell de CMC/PLA cargadas con curcumina, como droga de estudio.

2.7 Curcumina (Cur)

2.7.1 Generalidades

La curcumina fue aislada por primera vez en 1815 por Vogel y Pelletier, se obtuvo en forma cristalina en Daube en 1870 y se identificó como 1,6-heptadieno-3,5-diona-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-(1E,6E) o diferuloilmetano [66].

Es un polifenol hidrofóbico derivado del rizoma de la hierba *Cúrcuma longa* [8]. Se cultiva en regiones tropicales y subtropicales, siendo India el mayor productor mundial de cúrcuma. El componente más activo de la cúrcuma es la Cur y dependiendo de su origen y las condiciones del suelo donde se cultiva, la cúrcuma contiene un 2-9% de curcuminoides. La palabra "curcuminoide" indica un grupo de compuestos tales como curcumina, demetoxicurcumina y bis-demetoxicurcumina y curcumina cíclica y son los responsables del color amarillo de la Cur [67].

Es una β -dicetona bis- α , β -insaturada, que exhibe tautomerismo ceto-enólico. La forma cetónica predomina en soluciones ácidas y neutras, y forma de enólica es estable en medio alcalino, en donde la parte fenólica de la molécula actúa como donador de electrones [8].

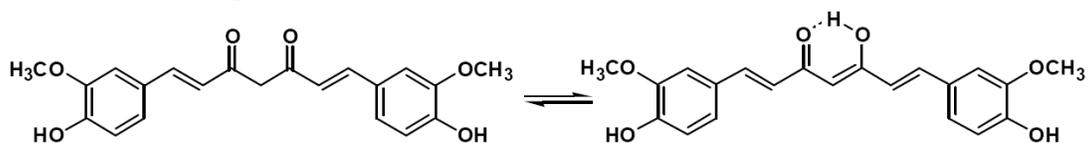


Figura 7. Estructura de la Curcumina (Cur).

2.7.2 Actividad Biológica

La molécula consiste en dos anillos aromáticos conectados por dos grupos carbonilo insaturados y, por lo tanto, tiene poca solubilidad en agua. Se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno asociados con el grupo OH central, el cual se considera que puede ser uno de los sitios funcionales responsables de la actividad biológica de la Cur [9]. Esta incluye propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, anticancerígenas, antimutagénicas, anticoagulantes, antibacterianas, antifúngicas, entre otras [8]. Su efecto anticancerígeno está principalmente mediado por la inducción de la apoptosis. Clínicamente, la Cur ya se ha utilizado para reducir la inflamación postoperatoria y los estudios de seguridad indican que la Cur es tolerada en dosis altas sin generar efectos tóxicos [68].

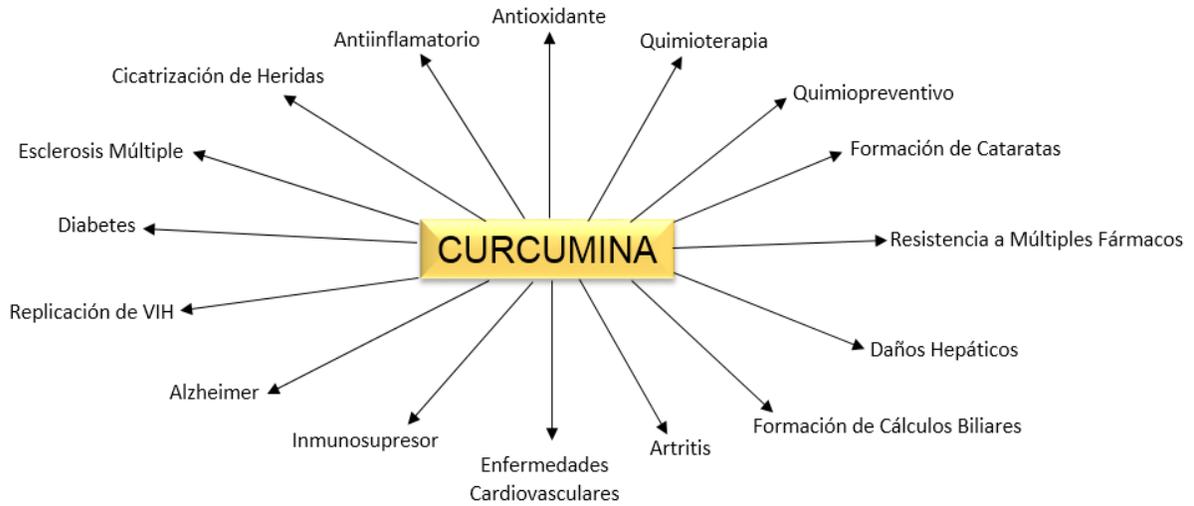


Figura 8. Actividad biológica de la Curcumina [66].

La Cur es reconocida como segura (GRAS) por la FDA, y ha recibido un nivel aceptable de ingesta diaria de 0.1-3 mg/kg por el Comité de Expertos de la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) [69].

3. ESTADO DEL ARTE

3.1 Electrohilado Coaxial con aplicaciones biomédicas

A lo largo de los últimos años, se han ido introduciendo mejoras y variantes al proceso de electrohilado que amplían su aplicabilidad. Una de ellas es la técnica de electrohilado coaxial, cuya variante incluye un capilar dentro de la boquilla que permite electrohilar de forma simultánea dos diferentes soluciones [70].

En la actualidad, cientos de centros de investigación y universidades estudian los aspectos básicos de la técnica y empresas como eSpin Technologies, Neotherix, NanoTechnics o KATO Tech la han introducido en el mercado, en muchos casos en forma de productos de uso común [70].

La técnica de electrohilado coaxial brinda la posibilidad de producir fibras de distintos materiales poliméricos haciendo que estas estructuras resulten apropiadas para numerosas aplicaciones. Entre las más estudiadas se encuentran dispositivos biomédicos como sistemas de liberación controlada de fármacos y principios activos [26].

La liberación controlada de fármacos tiene como objetivo balancear la cinética de liberación del medicamento, minimizando la toxicidad y los efectos secundarios, buscando la comodidad del paciente. La alta superficie por unidad de área y la posibilidad de controlar el perfil de liberación modificando la morfología de las fibras, la porosidad y la composición convierte a las nanofibras en potenciales vehículos para la entrega de fármacos [71].

En cuanto al diseño de un dispositivo de liberación de fármacos para una aplicación biomédica, se deben tener en cuenta el tipo de material. Actualmente, los materiales poliméricos son los más usados y se busca que las propiedades físicas y mecánicas del polímero sean las apropiadas, además, de considerar las propiedades elásticas, el grado de hinchamiento, la resistencia a la tracción y a la compresión y la resistencia al desgarre y a la fatiga. La degradación térmica es de menor importancia debido a las relativamente pequeñas fluctuaciones de temperatura que se dan en el organismo. En general, estos materiales poliméricos no deben inducir fenómenos cancerígenos, tóxicos o nocivos, ni presentar reacciones inflamatorias al contacto con los tejidos y deben tener la capacidad de esterilización [72].

3.2 Polímeros usados en Sistemas de Liberación de Fármacos.

En la liberación controlada de fármacos es frecuente el uso de antisépticos, antitumorales, antiinflamatorios, anticancerígenos y otro tipo de fármacos que puedan ser insertados en matrices poliméricas. De esta manera es posible variar la velocidad de salida del fármaco al medio a través de nanofibras de polímero incrementando la velocidad de disolución del

fármaco e incrementando la superficie por unidad de área tanto del fármaco como del vehículo de entrega. Entre más pequeñas sean las dimensiones de la droga a encapsular y el revestimiento para encapsular el fármaco, mejor será la absorción de este en el organismo [71].

Para esta aplicación se utilizan principalmente polímeros biodegradables como derivados de celulosa, quitina, quitosano, fibroina de seda, ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA), óxido de polietileno (PEO) entre otros [71].

En esta investigación se proponen dos materiales poliméricos, carboximetil celulosa (CMC) y ácido poliláctico (PLA), los cuales presentan múltiples aplicaciones en liberación controlada de fármacos. Algunas de las razones por las cuales se han seleccionado los polímeros de estudio se deben a su biodegradabilidad, biocompatibilidad y su fácil manejo. Aunque son incipientes los estudios utilizando nanofibras con estructura core/shell de CMC y PLA, si se han realizado investigaciones en las cuales se utilizan cada uno de estos polímeros para cargar fármacos en nanopartículas, hidrogeles, películas, entre otros.

La carboximetil celulosa (CMC) tiene algunas propiedades notables tales como: baja toxicidad, buena biocompatibilidad y biodegradabilidad, alta solubilidad en agua y un bajo costo en comparación con otros polímeros naturales [73]. Además tiene una amplia gama de propiedades funcionales como espesante y agente de estabilización [74].

En cuanto a sus propiedades biomédicas se usa para tratar la insuficiencia renal, facilitar la curación de heridas y como un soporte para los materiales de implante [75]. Tiene capacidad significativa para retardar la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal superior, ya que es muy estable frente a los ácidos y enzimas presentes en el estómago y el intestino delgado [76] y apósitos para heridas con capacidad de alta carga de fármaco [77].

La CMC se ha empleado en forma de perlas junto con el alginato de calcio para la entrega oral de fármacos en enfermedades específicas del colón [78] y en forma de películas compuestas con celulosa bacteriana (NaCMC-BC) para estudiar el mecanismo de liberación de la sal de sodio del ibuprofeno (IbuNa) [79].

Actualmente, el ácido poliláctico (PLA) es el polímero biodegradable más usado en aplicaciones clínicas. Esto se debe a características del polímero como la biocompatibilidad y la seguridad de los productos de degradación. Una vez que el polímero entra en contacto con un medio biológico, comienza a descomponerse, generalmente por hidrólisis, en ácido láctico (LA) o en dióxido de carbono y agua. Estos productos se metabolizan intracelularmente o se excretan en la orina y la respiración [49].

Otra propiedad útil del PLA es que es moldeable, lo que permite que sus aplicaciones adquieran numerosas formas, incluidos andamios, suturas, varillas, películas,

nanopartículas y micelas [54]. Es por ello que se ha usado en implantes reconstructivos y bioabsorbibles, equipos e instrumental para cirujanos, implantes para fijación de fracturas, placas para fijación interna en fracturas de cara, cirugía ortognática y craneofacial y es usado para microencapsular y nanoencapsular medicamentos de liberación lenta como insulina, antiinflamatorios, inhibidores angiogénicos o quimioterapéuticos [51].

3.3 Curcumina, fitoquímico de alta actividad biológica.

En los últimos años, se han desarrollado medicamentos derivados de productos tradicionales que están siendo objeto de estudio para determinar sus posibles funciones terapéuticas. Uno de ellos es la curcumina (Cur), esta droga actúa como antioxidante, antiinflamatorio, anticarcinoma, antimicrobiano, antiviral, hipoglucemiante y sanador de heridas. Ha demostrado eficacia terapéutica en numerosas enfermedades crónicas y en algunos tipos de cáncer *in vitro* e *in vivo*. A pesar de muchas pruebas de su eficacia y seguridad, la Cur presenta baja biodisponibilidad, es inestable a pH fisiológico, insoluble en agua, de lenta absorción por las células y tiene un metabolismo rápido dentro de las células [80].

Estudios recientes han investigado la actividad biológica de la Cur utilizando matrices poliméricas de CMC y PLA como sistemas de liberación controlada de fármacos. Aplicaciones de Cur con CMC [81], se reducen a la obtención de películas de CMC con nanopartículas de arcilla montmorillonita (MMT). Al estar incorporada en este nanocompuesto, aumenta la solubilidad de la Cur en medio acuoso, obteniéndose una mayor liberación y mejores propiedades estructurales. Este material de CMC-MMT mejora las propiedades de la Cur en estado sólido haciéndolo un material estable a condiciones ambientales, que se puede modificar para obtener pellets y formar comprimidos.

Además de esto, varios derivados de Cur han llamado un especial interés debido a sus atributos bioactivos, como antioxidantes y anti-cancerígenos. La Tetrahydrocurcumina (THC), un metabolito activo de la curcumina, fue seleccionada para aumentar su actividad, utilizando materiales como la CMC, y p-ácido-amino benzoico (PABA) y p-ácido-amino hipúrico (PAH). El uso de conjugados de THC-CMC, obtenidos en este estudio, puede utilizarse como sistema de administración de fármaco específico de colon siendo un prometedor tratamiento efectivo para el cáncer de colon [82].

Como ya se mencionó anteriormente, la Cur presenta algunas limitaciones, por ello se ha investigado un método para encapsular y proteger la curcumina (Cur) mediante el autoensamblaje de lisozima (Ly) y carboximetilcelulosa (CMC) de diferentes grados de sustitución (DS). Esto con el fin de conservar preferiblemente la bioactividad de Cur durante la pasteurización y en soluciones a pH neutro, ampliando así su aplicación en alimentos y campos biomédicos [83].

Existen también sistemas de administración de fármacos dirigidos. Un ejemplo de ello son sistemas que usan biopolímero de proteína/polisacárido natural como plataforma atractiva para enriquecer los efectos terapéuticos y reducir los efectos secundarios del fármaco. Los nanogeles de carboximetilcelulosa (CMC) y caseína (CA) cargados con curcumina (CUR) se prepararon usando la técnica de capa por capa (LbL) para lograr mejores efectos anticancerígenos contra el melanoma del cáncer de piel [84].

La Cur ha sido objeto de múltiples estudios debido a su amplio campo de actividad biológica. Se prepararon dispersiones sólidas amorfas (ASD) de curcumina (Cur) en matrices de derivados de celulosa [85], utilizando entre ellos el acetato butirato de carboximetilcelulosa (CMCAB) para estabilizar la Cur y evitar su degradación química. Las nanopartículas de Cur-CMCAB pueden ser efectivas en el alivio de los síntomas de la artritis reumatoidea, actuando como agentes antiinflamatorios que podrían proporcionar un alivio más rápido del dolor y disminuyendo la sensibilidad y la hinchazón de las articulaciones en comparación con los medicamentos comunes [86].

Se han realizado investigaciones usando la técnica de electrohilado convencional para producir fibras de PLA cargadas con Cur para así estudiar la liberación del fármaco. El objetivo de estos materiales es estudiar la estabilidad de la Cur [87], su cinética de liberación in vitro y determinar su posible aplicación como anticoagulante [88]. Así como también, el diseño de un copolímero de PLA y Poliglicerol para la aplicación de Cur como apósitos para parches de heridas agudas y crónicas [89]. Y por último, microesferas magnéticas de ácido poliláctico (PLA) que cargan la Cur mediante un método de evaporación de disolvente en emulsión de aceite en agua para su aplicación como anticoagulante [90].

4. EXPERIMENTAL

4.1 Materiales

La purificación de curcumina, suministrada por GNC Herbal Plus, se realizó con etanol absoluto (C₂H₆O) (J.T Baker,) utilizando un equipo de rotaevaporación BÜCHI 461 Water Bath para obtener el principio activo. Para el proceso de electrohilado se utilizó un equipo TL-01 Electro-spinning & Spray Unit (Tong Li Tech), conformado por una bomba de dos canales TL-F6 (Tong Li Tech), un colector de cobre cubierto con aluminio, jeringas plásticas de 10 mL y 20 mL, agujas con diámetro interno de 0,8 mm y diámetro externo de 2 mm. Las soluciones poliméricas a electrohilar de Carboximetil Celulosa (Mw=90000) (Sigma Aldrich) y Ácido Poliláctico (Mw= 45000 g/mol) (PremaPlast), se prepararon con etanol (C₂H₆O) (J.T Baker, 99,5%) y cloroformo (CHCl₃) (J.T Baker, 99,8%). Y por último, para el estudio de liberación *in vitro* de Cur se preparó Buffer Fosfato Salino a pH 7.4, compuesto por cloruro de sodio (NaCl) (Sigma Aldrich, 99%), cloruro de potasio (KCl) (Sigma Aldrich, 99%), fosfato disódico (Na₂HPO₄) (Sigma Aldrich, 99.95%), fosfato monopotásico (KH₂PO₄) (Sigma Aldrich, 98%); y Buffer Acetato a pH 5.0 y 3.6, compuesto por ácido acético (CH₃COOH) (Sigma Aldrich, 99,7%) y acetato de sodio (C₂H₃NaO₂) (Sigma Aldrich, 99%).

4.2 Metodología

4.2.1 Purificación de Curcumina (Cur)

Las cápsulas comerciales de Cur, suministradas por GNC Herbal Plus, contienen un peso neto de 600 mg, cuyo contenido del principio activo es de 350 mg.

Se realizó una extracción con disolventes para purificar la Cur y eliminar los excipientes de la cápsula. Para ello fue necesario buscar en la literatura las solubilidades de cada uno de los componentes de la cápsula e implementar una metodología adecuada para obtener un mayor porcentaje de Cur.

Tabla 3. Solubilidad de los componentes de la cápsula.

Componente	Soluble	Insoluble
Curcumina	Etanol, Acetona, Dimetilsulfóxido	Agua Éter
Celulosa	Cloruro de Litio/Dimetilacetamida, Reactivo de Schweizer	Agua, Etanol, Éter, Ácidos minerales diluidos.
Silica	Reacciona con HF	Agua, Ácidos
Estearato de Magnesio	-----	Agua, Éter, Alcoholes
Gelatina	Agua	-----

Una vez se determinaron las solubilidades de los componentes de la pastilla, se tomó un lote de 10 cápsulas las cuales se pesaron en una balanza analítica OHAUS Analytical Plus AP310. Se adicionaron 500 mL de agua destilada y la solución se mantuvo en agitación magnética a 50°C por 2 h. Posteriormente, se filtró en caliente por gravedad, y se realizaron lavados con agua destilada a 50°C. En este paso se removió la gelatina presente en la formulación farmacéutica. Se tomó el sólido al cual se le añadieron 200 mL de etanol (EtOH) y se mantuvo en agitación magnética a 50°C durante 3 h. La solución se filtró en caliente por gravedad y se desechó el sólido, el cual contenía celulosa, sílica y estearato de magnesio. El remanente se concentró utilizando un equipo de rotaevaporación, donde finalmente el sólido obtenido se secó durante 12 h a 20°C.

4.2.2 Porcentaje de rendimiento de Curcumina

Se determinó el porcentaje de rendimiento de Cur mediante la Ecuación 1.

$$\%Rendimiento = \frac{V_{final}}{V_{inicial}} \times 100\% \quad Ec.(1)$$

4.2.3 Cromatografía en Capa Fina

Se realizó una cromatografía de capa fina para determinar si existían posibles trazas de los excipientes. Para ello se realizaron dos tratamientos. El Tratamiento 1 presentó un proceso de recristalización de Cur por par de disolventes (metanol:agua). El Tratamiento 2 se realizó para la Cur extraída y purificada en la sección de metodología 4.2.1, y se tomó como control la cápsula comercial del fármaco. Los solventes utilizados como fase móvil fueron: acetona: diclorometano (30:70), acetato de etilo y tetrahidrofurano.

4.2.4 Curva de calibración de Curcumina (Cur)

Para determinar la concentración real de Cur presente en las nanofibras, se realizó una curva de calibración utilizando el procedimiento reportado por [91]. El análisis cuantitativo se realizó mediante espectroscopia UV-VIS, donde se estableció un valor máximo de 40 µg/mL, y un valor mínimo de 4 µg/mL para hallar la linealidad de la Cur. Una vez establecidos estos valores se preparó una solución patrón de 400 µg/mL de Cur en Buffer Fosfato Salino (PBS): Etanol (70:30). Finalmente, se cuantificó la Cur tomando 8 concentraciones por triplicado para determinar la exactitud, precisión y reproducibilidad del método.

4.2.5 Obtención de fibras

Inicialmente se establecieron los parámetros para la obtención de fibras de PLA y CMC por separado usando la técnica de electrohilado convencional.

4.2.5.1 Fibras de Ácido Poliláctico (PLA)

Este procedimiento se realizó como prueba inicial para determinar la incorporación de la Cur en la fibra de PLA la cual constituye el núcleo de la fibra core/shell. Inicialmente, se realizó un estudio para determinar los solventes adecuados para electrohilar la solución polimérica cargada con el fármaco. Una vez establecidos los parámetros de la solución, se disolvió 1g de PLA en 10 ml de una mezcla de cloroformo:etanol en proporción 2:1 (en volumen) y se agitó mediante agitación magnética por 12 horas a temperatura ambiente hasta obtener una mezcla homogénea [87]. Posteriormente, se prepararon tres soluciones con contenidos de curcumina de 1, 3 y 5% p con respecto al peso del PLA.

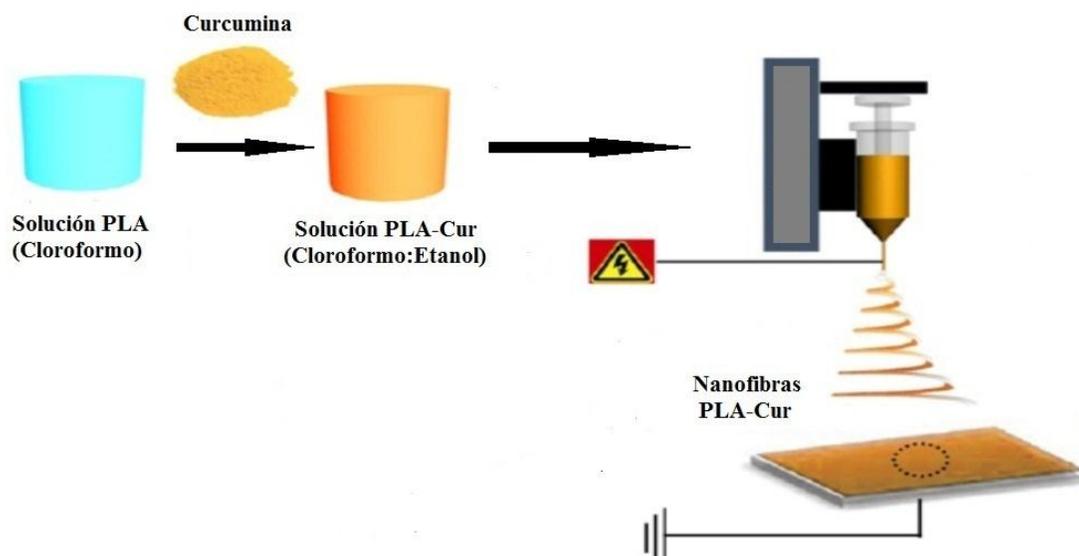


Figura 9. Proceso de electrohilado de fibras de PLA-Cur.

En la Tabla 4 se registran los parámetros aplicados para la obtención de fibras de PLA-Cur por medio de la técnica de electrohilado convencional.

Tabla 4. Parámetros de electrohilado de fibras de PLA-Cur.

SOLVENTE	CONCENTRACION Cur%	RAZON DE FLUJO mL/h	VOLTAJE kV	DISTANCIA cms
Cloroformo/Etanol (2:1)	1	0,5	20	20
	3			
	5			

4.2.5.2 Fibras de Carboximetil Celulosa (CMC)

Al igual que en el apartado anterior, también se realizó un estudio preliminar para hallar los parámetros de electrohilado de las fibras de CMC. Esta solución polimérica constituye la envoltura o cubierta de la fibra Core/Shell.

La CMC es un polímero totalmente soluble en agua, lo que limita el proceso de electrohilado al no ser un solvente volátil. Para ello fue necesario utilizar un co-solvente como el etanol y un tensoactivo como el Poli Óxido de Etileno (PEO) para romper la tensión superficial del agua y poder ser una solución electrohilable [92]. Primero, se disolvieron 0,1 g de CMC y 0,1 g de PEO en una solución de 10 mL de agua:etanol en proporción 1:1 (en volumen). Para obtener una solución homogénea fue necesario mantener la solución en agitación magnética a 20°C durante 12 h.

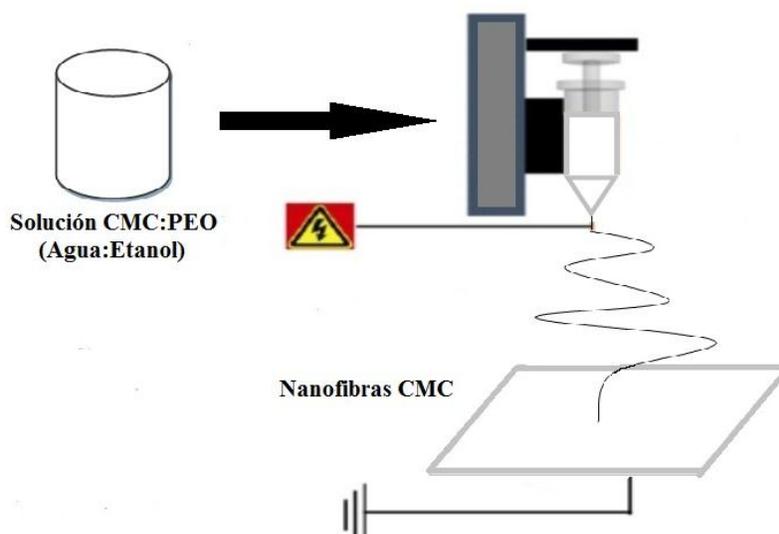


Figura 10. Proceso de electrohilado de fibras de CMC.

En la Tabla 5 se registran los parámetros aplicados para la obtención de fibras de CMC por medio de la técnica de electrohilado convencional.

Tabla 5. Parámetros de electrohilado de fibras de CMC.

SOLVENTE	RAZON DE FLUJO mL/h	VOLTAJE kV	DISTANCIA cms
Agua/Etanol (1:1)	1	22	20

4.2.5.3 Fibras Core/Shell de CMC/PLA-Cur

Se utilizó la técnica de electrohilado coaxial para la obtención de las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur. Las soluciones poliméricas fueron preparadas de acuerdo con los ítems 4.2.5.1 y 4.2.5.2 pero los parámetros de electrohilado fueron modificados.

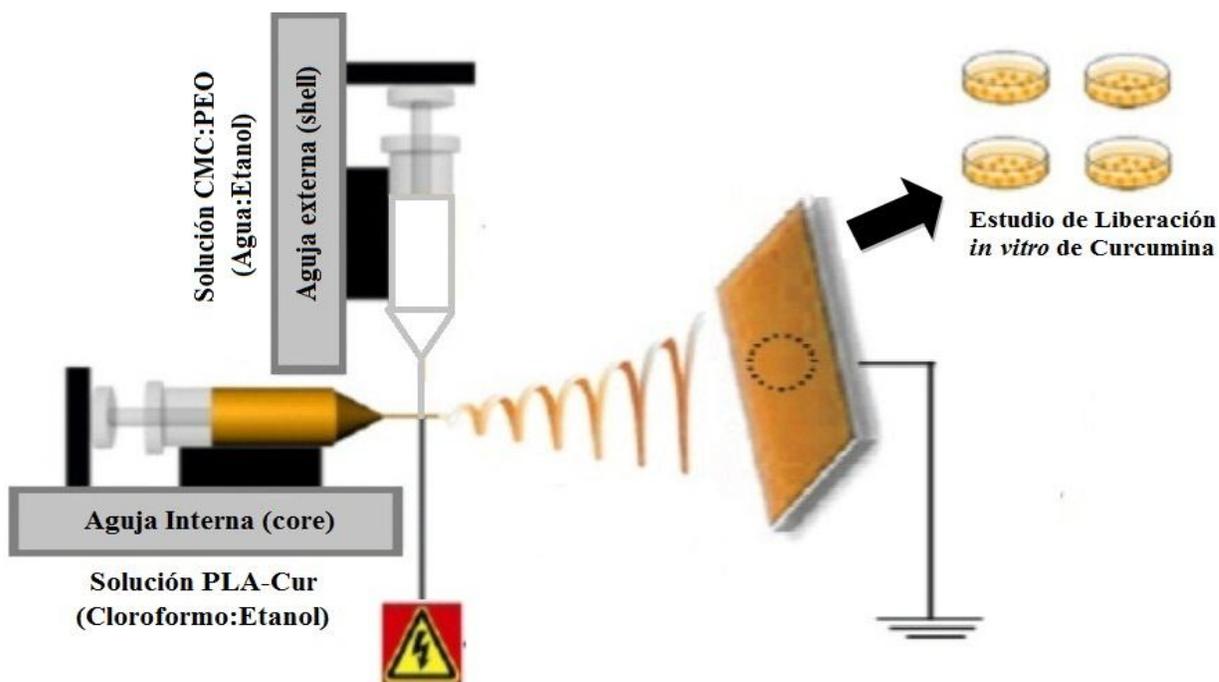


Figura 11. Proceso de electrohilado para la obtención de fibras core/shell de CMC/PLA-Cur.

En la Tabla 6 se registran los parámetros aplicados para la obtención de fibras core/shell de CMC/PLA-Cur por medio de la técnica de electrohilado coaxial.

Tabla 6. Parámetros de electrohilado de fibras core/shell de CMC/PLA-Cur.

SOLUCIÓN POLIMÉRICA	VOLTAJE (kV)	DISTANCIA AGUJA-COLECTOR (cms)	DIÁMETRO DE AGUJA (mm)	RAZON DE FLUJO (mL)
PLA-Cur	24	25	0,8 (Interior)	0,2
CMC			2 (Exterior)	

4.3 Caracterización

4.3.1 Microscopia Óptica

Con el objetivo de hacer un seguimiento de las fibras obtenidas mediante la técnica de electrohilado, se utilizó un microscopio óptico Leica DM LM de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) de México.

4.3.2 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

Se observó la morfología de las nanofibras de PLA, PLA-Cur (1, 3, 5%), CMC y CMC/PLA-Cur (1, 3, 5%) mediante el microscopio electrónico de barrido JEOL JSM 7600F de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) de México. Se realizó un análisis posterior al estudio de liberación *in vitro* de Cur para observar la morfología de las fibras de PLA-Cur (1, 3, 5%) y CMC/PLA-Cur (1, 3, 5%) mediante un microscopio ZEISS EVO MA10 del Instituto para la Investigación e Innovación en Ciencia y Tecnología de Materiales (INCITEMA) de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC).

4.3.3 Espectroscopia Infrarrojo (FTIR)

La estructura química de Cur, PLA, CMC y de las nanofibras obtenidas, se determinó mediante Espectroscopia Infrarrojo con Transformada de Fourier por Reflectancia Total Atenuada (ATR) en un rango de números de onda entre 4000 y 600 cm^{-1} . Los espectros infrarrojos fueron obtenidos en el equipo Spectrum GX (Perkin Elmer) de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) de México. El tratamiento de los datos se llevó a cabo en el software OriginPro 8.1.

4.3.4 Espectroscopia Raman

La incorporación de Cur en la fibra polimérica se determinó mediante Espectroscopia Raman en un rango de números de onda entre 3600 y 0 cm^{-1} . Los espectros Raman se obtuvieron en el equipo Alpha300 RA perteneciente a la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) de México.

4.3.5 Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó en el equipo Pyris 1 TGA (Perkin Elmer) de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) de México. El porcentaje de pérdida de peso de las muestras en función de la temperatura se midió en el rango de temperatura de 30-600°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, bajo una atmósfera controlada de nitrógeno. El tratamiento de los datos se llevó a cabo en el software OriginPro 8.1.

4.3.6 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El análisis DSC se obtuvo en el equipo DSC 2820 Modulated DSC (TA Instruments) de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) de México. Las transiciones térmicas de las muestras se registraron bajo atmósfera de nitrógeno, en el rango de temperatura de 0-220°C con una velocidad de calentamiento de 5°C/min. El tratamiento de los datos se llevó a cabo en el software OriginPro 8.1

4.4 Eficiencia de Carga

Este análisis se utilizó para determinar la cantidad de fármaco cargado en la fibra utilizando un área determinada. Inicialmente se tomaron muestras por triplicado de cada andamio de PLA-Cur (1, 3, 5%) y CMC/PLA-Cur (1, 3, 5%) con una medida de 2x2 cms. Se pesó cada una de las muestras en la balanza analítica Boeco BAS 31 PLUS y posteriormente cada muestra se sumergió en 10 mL de cloroformo. Finalmente, se midió la absorbancia en un espectrofotómetro Genesys™ UV-VIS 10 a 420 nm.

4.5 Estudio de Liberación *in vitro* de Cur

El estudio de liberación *in vitro* de Cur se realizó en el Laboratorio de Análisis de Alimentos de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Se evaluó la cinética de las fibras de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur para determinar la eficacia del material. Se diseñó un shaker para mantener las muestras a 37°C y se utilizó un agitador orbital para una agitación constante a 110 rpm. Se evaluaron los andamios de PLA y CMC/PLA cargados con tres contenidos de Cur: 1, 3 y 5% utilizando dos medios de liberación, Buffer Fosfato Salino a pH=7.4 (pH fisiológico) y Buffer Acetato a pH=5.0 y 3.6. Por último, la tasa de dosificación se determinó mediante espectrofotómetro Genesys™ UV-VIS 10 a 420 nm.

4.6 Modelamiento Matemático

Para describir el mecanismo mediante el cual tiene lugar la cinética de liberación de Cur desde las fibras de PLA y CMC/PLA, se utilizó el software KinetDS 3.0 para obtener los datos del ajuste matemático. Se emplearon los modelos de Orden Cero, Primer Orden, Higuchi y Korsmeyer-Peppas para establecer el perfil de liberación de Cur y demostrar que el material desarrollado puede ser utilizado como un sistema de liberación controlada durante periodos de tiempo prolongados.

5. ANALISIS DE RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el trabajo experimental según el orden metodológico mencionado en el capítulo 4, sección 4.2.

5.1 Purificación de Curcumina (Cur)

Se obtuvo un sólido amarillo cristalino, como se muestra en la Figura 12. La curcumina comercial contiene aproximadamente 77% de diferuloilmetano, 17% desmetoxicurcumina, y 6% bisdemetoxicurcumina, estos compuestos, denominados curcuminoides, son los responsables del color amarillo de la Cur y de su actividad biológica [8].



Figura 12. Curcumina (Cur) purificada.

La extracción líquido-líquido implementada en este estudio fue efectiva para la obtención de Cur. Y aunque se han preparado numerosos extractos, etanólicos, metanólicos y con distintos solventes para analizar su actividad biológica [93] y han sido reportadas diversas metodologías para su purificación, la metodología utilizada permitió obtener un mayor porcentaje de Cur, sin generar subproductos y eliminando en gran medida los excipientes de la formulación farmacéutica comercial. Inicialmente, se realizó una cromatografía de capa fina para el compuesto purificado y posteriormente se caracterizó mediante las técnicas analíticas como Espectrofotometría UV-VIS, Espectroscopia Infrarroja (FTIR), Espectroscopia Raman, Análisis Termogravimétrico (TGA) y Calorimetría Diferencia de Barrido (DSC), cuyos resultados se muestran más adelante.

5.2 Porcentaje de rendimiento de Curcumina

Se pesaron 10 cápsulas de Cur con un peso total de 4,82293 g y una vez se realizó la purificación se obtuvieron 3,20565 g. Cada cápsula contiene 350 mg de Cur y posee un peso neto de 600 mg, cuyo restante lo conforman los excipientes. Se realizó el siguiente análisis para determinar el porcentaje de Cur obtenida.

$$\% \text{ de Curcumina en la cápsula} = \frac{350 \text{ mg Curcumina}}{600 \text{ mg peso neto cápsula}} \times 100\% = 58,33\%$$

Este 58,33% representa el porcentaje de Cur presente en la formulación farmacéutica comercial. De acuerdo con los datos mencionados anteriormente se hace la conversión para hallar el contenido de Cur obtenida por el método de extracción líquido-líquido.

$$g \text{ de Cur} = 4,82293 \text{ g iniciales} \left(\frac{58,33\% \text{ Cur}}{100\% \text{ inicial}} \right) = 2,813 \text{ g inicial de Cur}$$

Este valor representa los gramos de Cur presentes en la muestra purificada. Finalmente se halla el porcentaje de Cur obtenida mediante la Ecuación 1.

$$\% \text{ Cur final} = \frac{2,813 \text{ g inicial}}{3,20565 \text{ g final}} \times 100\% = 87,76\% \text{ Cur}$$

Este porcentaje nos indica que se eliminó la mayor cantidad de excipiente de la cápsula comercial. Aunque se presenta un porcentaje de trazas de excipientes, estos no afectan significativamente el estudio.

5.3 Cromatografía de Capa Fina

En la Figura 13 se muestra la cromatografía de capa fina realizada a la Cur por medio de los Tratamientos 1 y 2 (T1 y T2). Esta no es una técnica precisa y confiable, pero da un indicio de la formación de subproductos o posibles trazas.

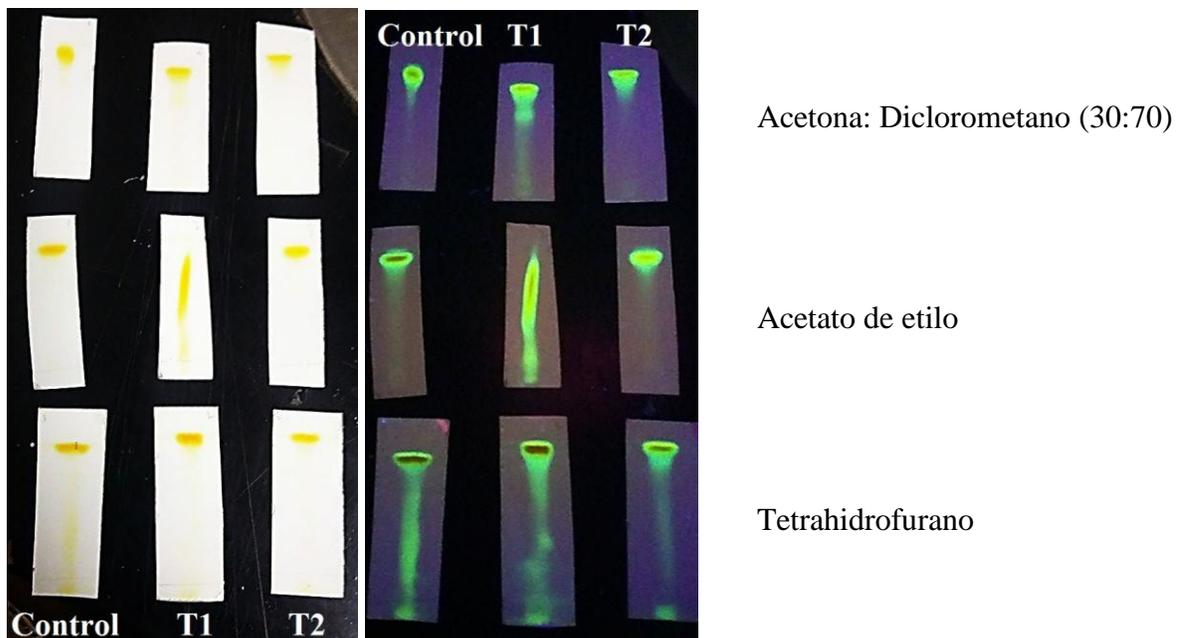


Figura 13. Cromatografía de capa fina.

Se emplearon diferentes fases móviles para determinar el comportamiento de la muestra al modificar la polaridad de los solventes usados. Como resultado de esta técnica se escogió el Tratamiento 2, el cual implicaba el proceso de extracción líquido-líquido descrito en el apartado 4.2.1. Estos resultados fueron corroborados por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

5.4 Curva de calibración

Como se mencionó en el apartado 4.2.4, se realizó la validación del método analítico mediante espectroscopia ultravioleta-visible para la determinación cuantitativa de Cur incorporada en la matriz polimérica. Este método fue validado con respecto a la linealidad, límite de detección y límite de cuantificación. Se determinó la especificidad del analito para corroborar que no hay subproductos presentes en la región de absorbancia de Cur, como se muestra en la Figura 14.

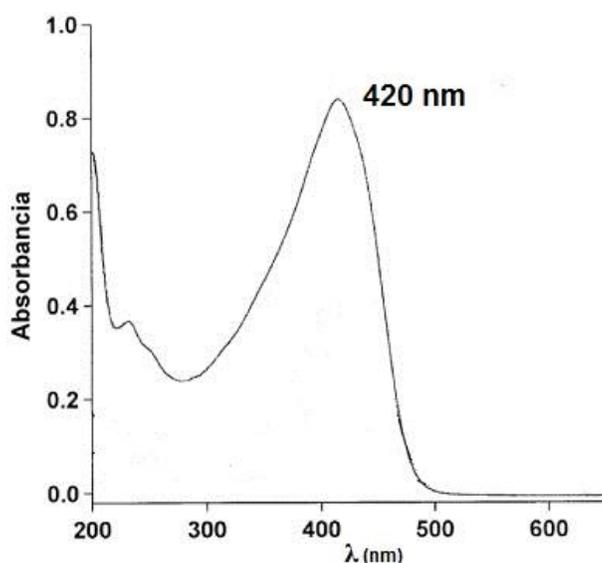


Figura 14. Espectro UV-VIS de Curcumina.

5.4.1 Linealidad

La linealidad se determinó usando soluciones de Cur en Buffer Fosfato Salino (PBS): Etanol (70:30) (v/v). Se tomaron 8 concentraciones diferentes, las cuales se realizaron por triplicado usando un rango de trabajo entre 4 $\mu\text{g/mL}$ a 40 $\mu\text{g/mL}$. La absorbancia se midió a 420 nm. La curva de calibración se muestra en la Figura 15.

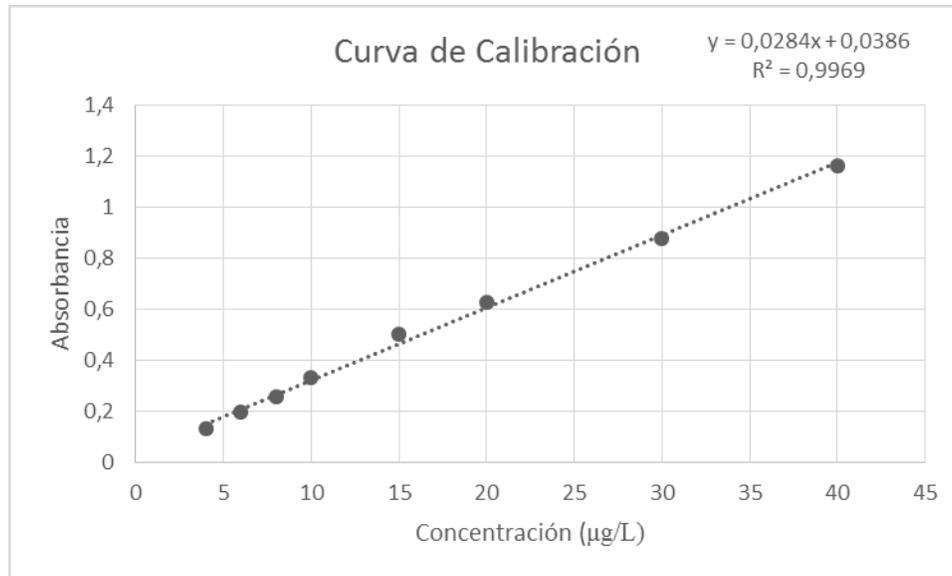


Figura 15. Curva de Calibración de Curcumina.

5.4.2 Límite de Detección (LD)

El LD se determinó a partir de la ecuación lineal de la curva de calibración mediante el uso del coeficiente angular (b) y la desviación estándar (s) de acuerdo con la Ecuación (2).

$$LD = s \times \frac{3,3}{b} \quad Ec. (2)$$

En la Ec. (2), el número 3,3 es una constante elegida de acuerdo con el nivel de confianza requerido igual al 5% (95% de confianza) [94]. El límite de detección obtenido para el método empleando la Ec. (2) fue 30,89 µg/mL.

5.4.3 Límite de Cuantificación (LC)

El LC se determinó por el cociente de diez veces la desviación estándar de la medida del blanco (s) de acuerdo con la Ecuación (3).

$$LC = \frac{10s}{8} \quad Ec. (3)$$

El límite de cuantificación obtenido para el método empleado la Ec. (3) fue 0,4516 µg/mL.

5.5 Caracterización

5.5.1 Microscopia Óptica

Para corroborar la incorporación de Cur en la fibra polimérica se utilizó el microscopio óptico para determinar los parámetros adecuados de electrohilado. Aunque visualmente se podía apreciar la presencia de Cur, debido a su color amarillo, se utilizaron técnicas

analíticas para determinar la morfología de la fibra, la estructura química y el comportamiento térmico.

A continuación, se muestran las imágenes ópticas de los andamios de PLA, PLA-Cur, CMC/PLA y CMC/PLA-Cur obtenidos.

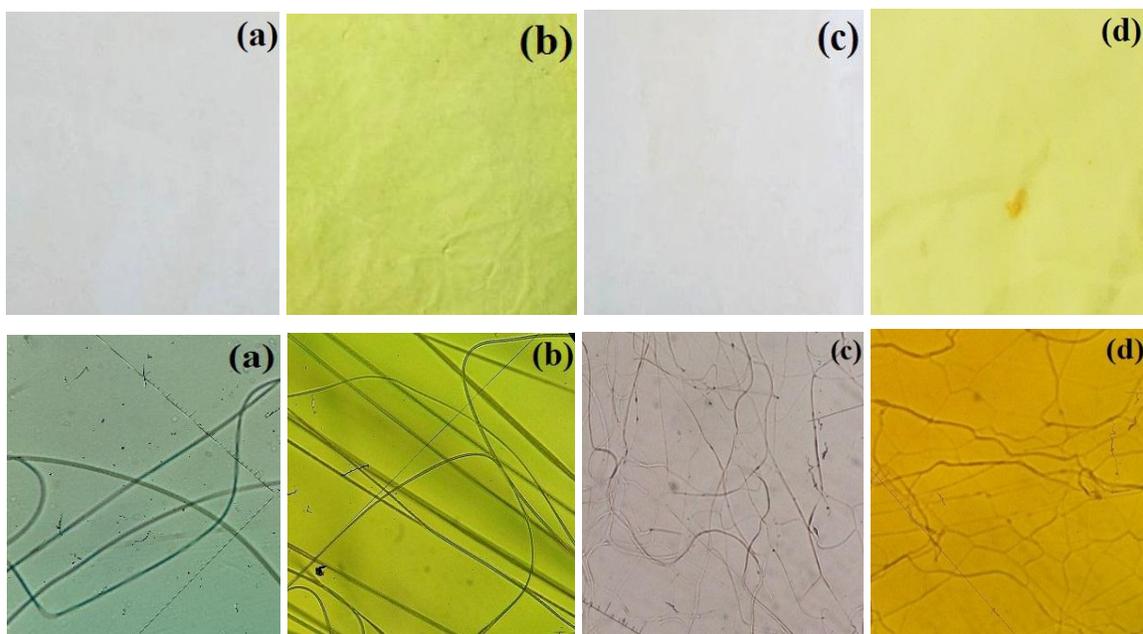


Figura 16. Imágenes de fibras de PLA (a), PLA-Cur (b), CMC/PLA (c) y CMC/PLA-Cur (d) a 50x.

Se puede observar que tanto las fibras de PLA y PLA-Cur como las de CMC/PLA y CMC/PLA-Cur presentan diferencias morfológicas y están distribuidas de manera aleatoria.

5.5.2 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

En las imágenes obtenidas mediante la técnica de Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) se puede apreciar la superficie, textura, orientación, diámetro y tamaño de la fibra. Los parámetros adecuados del proceso de electrohilado para la solución polimérica cargada con el fármaco se realizaron en dos partes. Inicialmente se obtuvieron las fibras de PLA cargadas con los tres contenidos de Cur (1, 3 y 5%) mediante la técnica de electrohilado convencional. Las fibras de PLA-Cur conforman el núcleo en la configuración core/shell. La morfología de fibras electrohiladas de PLA-Cur a 1, 3 y 5% se muestran en la Figura 17.

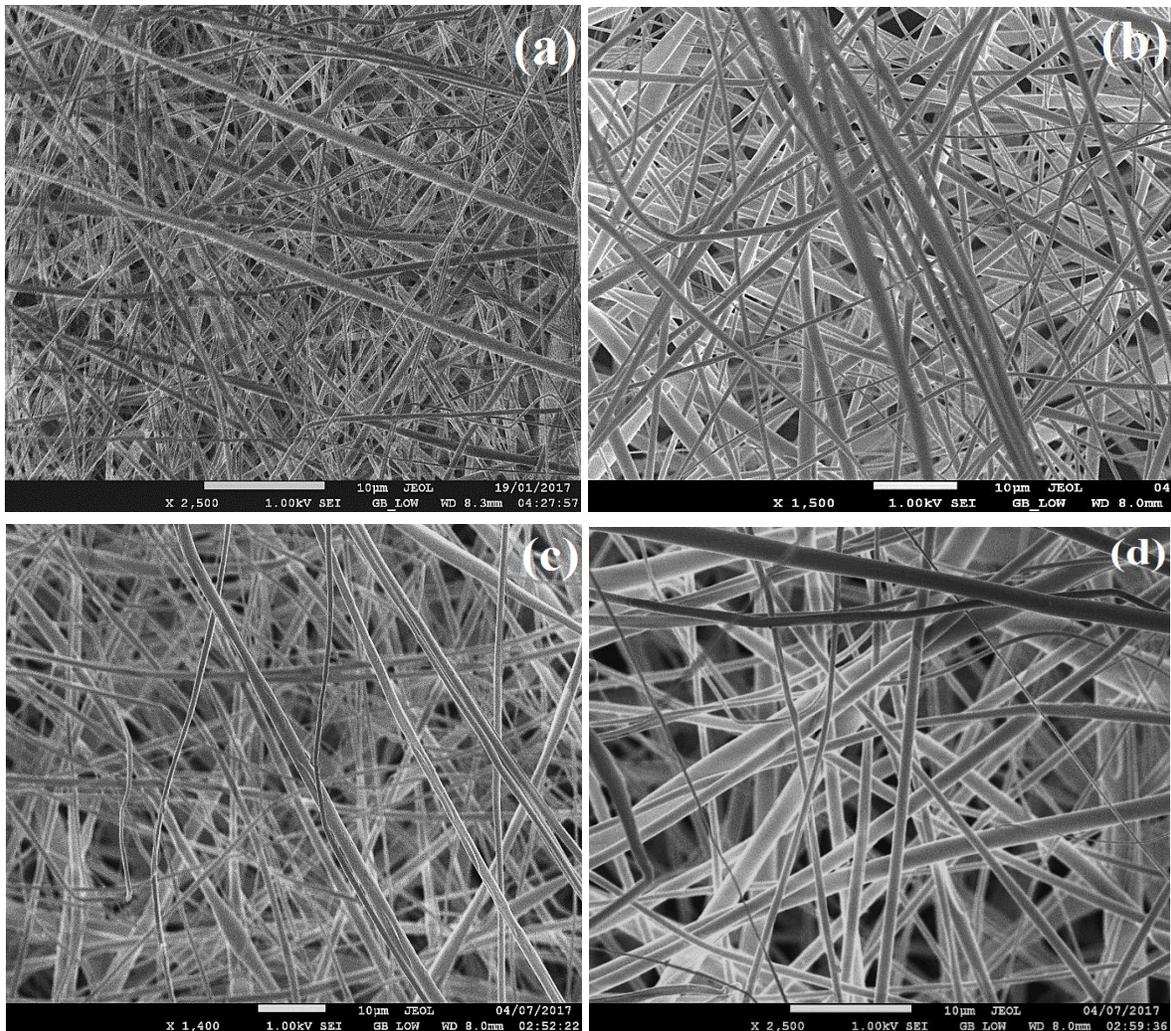


Figura 17. Imágenes SEM de PLA (a), PLA-Cur 1% (b), PLA-Cur 3% (c) y PLA-Cur 5% (d).

Se puede observar que las fibras tienen una superficie lisa, no son totalmente uniformes en términos de diámetros y orientación, obteniéndose diámetros de fibra de PLA-Cur en el rango de 497-885 nm. En la Tabla 7 se muestran los tamaños promedio de las fibras de PLA cargadas con Cur.

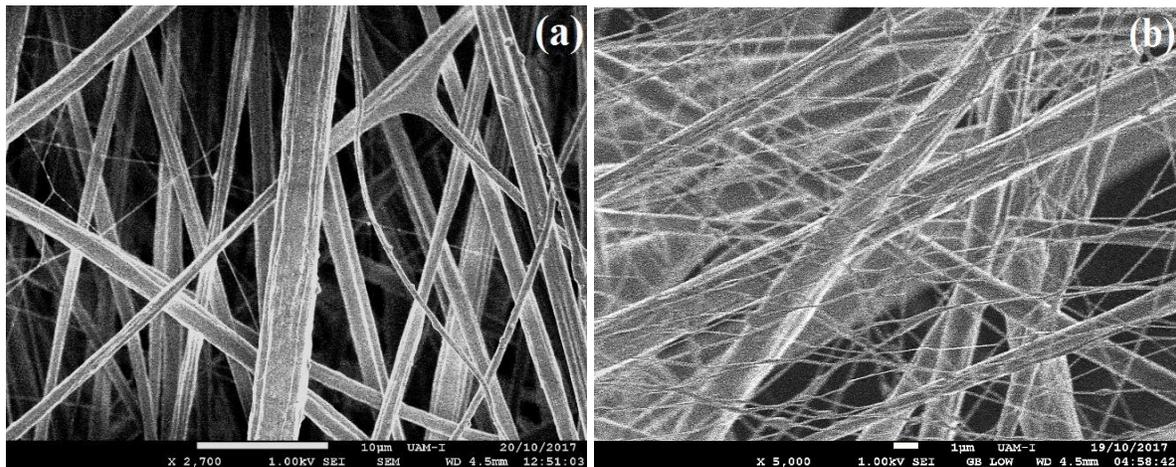
Tabla 7. Diámetro de fibras de PLA-Cur.

	PLA	PLA-Cur 1%	PLA-Cur 3%	PLA-Cur 5%
Diámetro Mínimo (nm)	215,309	435,878	459,907	476,190
Diámetro Máximo (nm)	1066,931	1134,771	1238,337	1923,273
Diámetro Promedio (nm)	497,200 +/- 285,861	733,657 +/- 229,852	753,630 +/- 295,681	884,530 +/- 464,034

De acuerdo con los valores anteriores se puede determinar que la droga incorporada en la solución polimérica aumenta el diámetro de fibra. Al aumentar el contenido de Cur, la solución polimérica presenta mayor viscosidad, y por lo tanto se obtienen menor tamaño de diámetros promedio de fibras de PLA en comparación con los andamios de PLA cargados con Cur [24].

La concentración de la droga está estrechamente relacionada con la viscosidad de la solución y aunque los diámetros no son uniformes, las imágenes SEM de las fibras de PLA-Cur de 1, 3 y 5% no muestran formación de beads. Esto indica una miscibilidad adecuada entre los solventes de la solución polimérica cargada con la droga, y su efecto se debe a la polaridad de los solventes, ya que al aumentar la conductividad de la solución se dan como resultado mayores fuerzas de elongación para que el flujo y el voltaje aplicado favorezcan la obtención de fibras con morfología similar [94].

En la segunda parte del proceso, se obtuvieron las fibras electrohiladas de CMC/PLA-Cur mediante la técnica de electrohilado coaxial. Se dispuso de dos soluciones poliméricas, una de PLA-Cur que conforma el núcleo de la fibra core/shell y otra donde la CMC constituye la envoltura de la fibra. En general, las fibras coaxiales tienen la ventaja de lograr una liberación sostenida del fármaco localizando el fármaco dentro del núcleo interno y ajustando el grosor de la cubierta. La técnica de electrohilado coaxial implica el uso de dos soluciones poliméricas, por lo cual la miscibilidad de los polímeros y los solventes utilizados en el núcleo y la solución de cubierta es un factor muy importante para obtener la configuración core/shell [34].



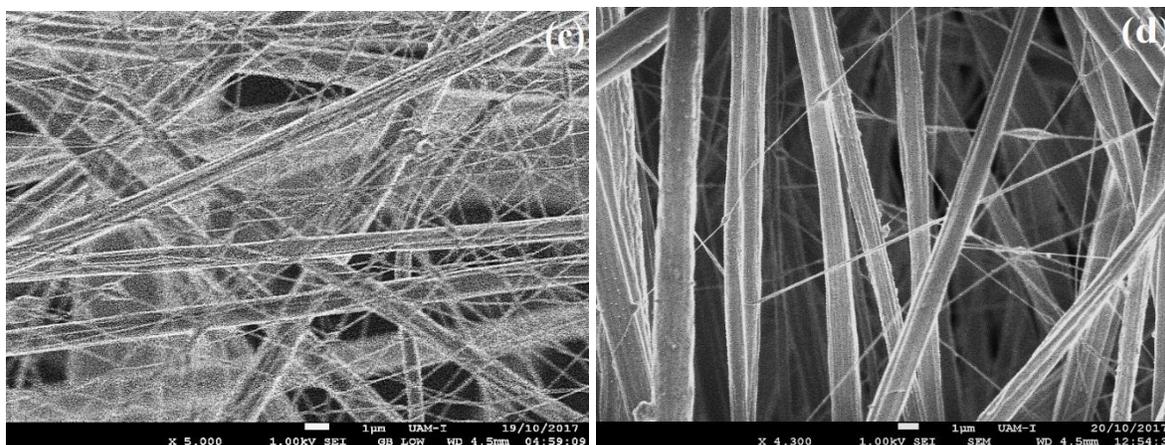


Figura 18. Imágenes SEM de CMC/PLA (a), CMC/PLA-Cur 1% (b), CMC/PLA-Cur 3% (c) y CMC/PLA-Cur 5% (d).

En comparación con los andamios de PLA-Cur, la morfología de las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur es diferente en términos de diámetro y superficie. Se observan fibras con superficies más rugosa y tamaños de diámetro entre 508-619 nm.

Tabla 8. Diámetro de fibras de CMC/PLA-Cur.

	<i>CMC/PLA</i>	<i>CMC/PLA-Cur 1%</i>	<i>CMC/PLA-Cur 3%</i>	<i>CMC/PLA-Cur 5%</i>
<i>Diámetro Mínimo (nm)</i>	95,554	115,071	110,374	96,125
<i>Diámetro Máximo (nm)</i>	755,421	1527,254	1302,370	1249,625
<i>Diámetro Promedio (nm)</i>	508,759 +/- 249,473	619,313 +/- 481,077	613,338 +/- 393,658	565,245 +/-416,115

Se presentan fibras muy delgadas con tamaños de diámetro entre 96-115 nm y fibras de mayor tamaño en el rango de 1200 a 1500 nm. Se observan dos tipos de morfología las cuales pueden atribuirse a la baja miscibilidad entre los solventes de las dos soluciones poliméricas. Desarrollar este tipo de material era un desafío debido a que la CMC es un compuesto hidrofílico y el PLA es hidrofóbico. Fue necesario utilizar un co-solvente, el etanol, el cual se empleó para disolver la CMC y ayudar a romper la tensión superficial del agua para poder electrohilar el polímero. En la solución de PLA-Cur se utilizó para disolver la Cur. El etanol es un solvente orgánico volátil y su alta polaridad contribuye a aumentar la conductividad de las soluciones para hacer más eficaz el proceso de electrohilado [95].

Las nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur obtenidas presentan un comportamiento contrario a las de PLA-Cur. Aquí, al aumentar el contenido de Cur, disminuye el diámetro de fibra. Estos resultados se atribuyen principalmente a la conductividad mejorada de la

solución al utilizar el etanol. Este solvente ayuda a diluir la solución haciendo que el flujo que contenga más cargas eléctricas supere la tensión superficial haciendo que la fibra se estire y se logren tamaños de diámetros menores [88]. Es importante la elección del solvente ya que la interacción solvente/polímero puede afectar el procesamiento de la fibra por su efecto sobre la viscosidad, la tensión superficial y las propiedades intrínsecas de la fibra terminada [96].

Cuando se usan polímeros naturales hidrófilos en la envoltura (shell) con polímeros sintéticos hidrofóbicos en el núcleo (core), la envoltura puede favorecer las interacciones biológicas y las respuestas celulares, mientras que el núcleo admite robustez mecánica [58].

Para corroborar la obtención de fibras con estructura core/shell se realizó un corte transversal del andamio de CMC/PLA-Cur 5% sumergido en nitrógeno líquido para no afectar la estructura de la fibra. Las imágenes obtenidas se muestran en la Figura 19.

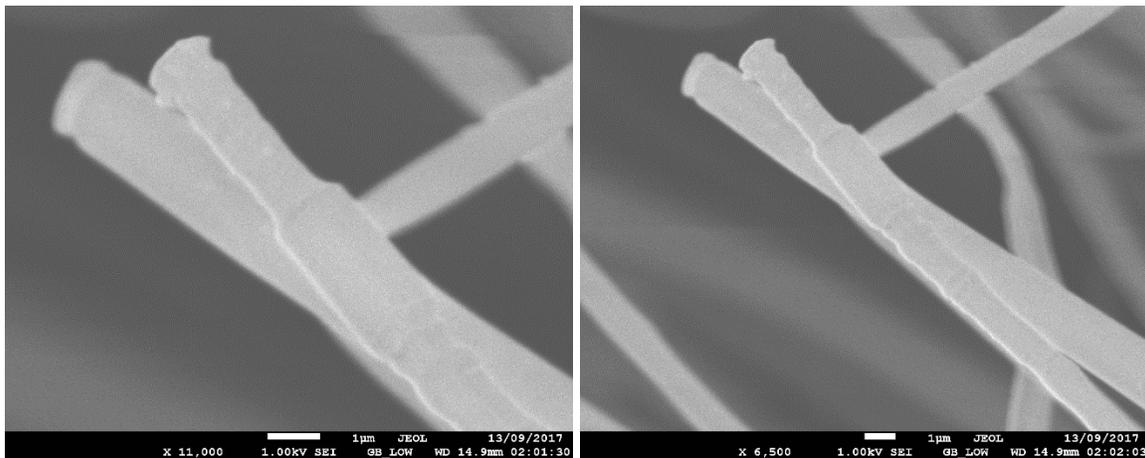


Figura 19. Imágenes SEM andamio de CMC/PLA-Cur 5%.

De acuerdo con las imágenes SEM fue posible determinar la estructura core/shell en el andamio de CMC/PLA-Cur 5%, en el cual se presenta una estructura compuesta por un núcleo de mayor tamaño de diámetro y una envoltura más delgada que recubre la fibra. Este material fue diseñado para que el agente terapéutico cargado en la solución polimérica permanezca activo después de someterse a los diversos disolventes orgánicos y al campo eléctrico que se aplica en el proceso de electrohilado, además de prolongar la cantidad de tiempo que un medicamento puede almacenarse en una matriz polimérica sin perder su efecto terapéutico, como se verá más adelante.

5.5.3 Espectroscopia Infrarroja (FTIR)

Se realizó el análisis mediante espectroscopia FTIR para determinar la incorporación de Cur cargada en las fibras. En la Figura 20 se presentan cada uno de los materiales obtenidos y sus correspondientes precesores.

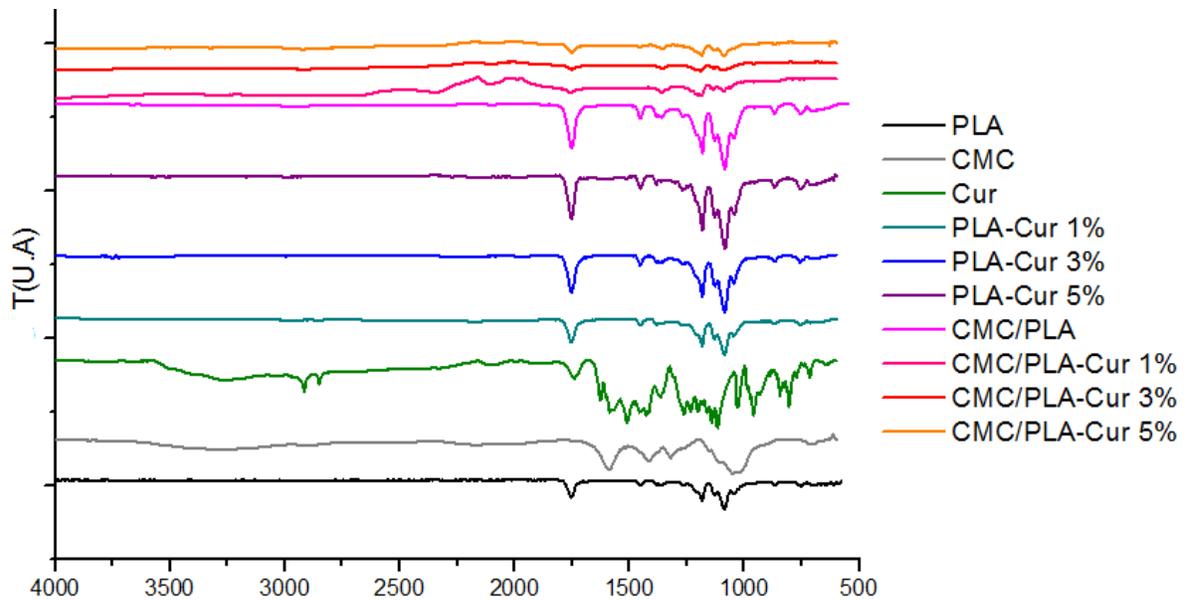


Figura 20. Espectros FTIR.

Con el fin de discutir con más detalle las bandas características de los compuestos usados para la obtención de las fibras, se realizó un análisis de cada uno de los materiales empleados por separado, como se muestra en la Figura 21.

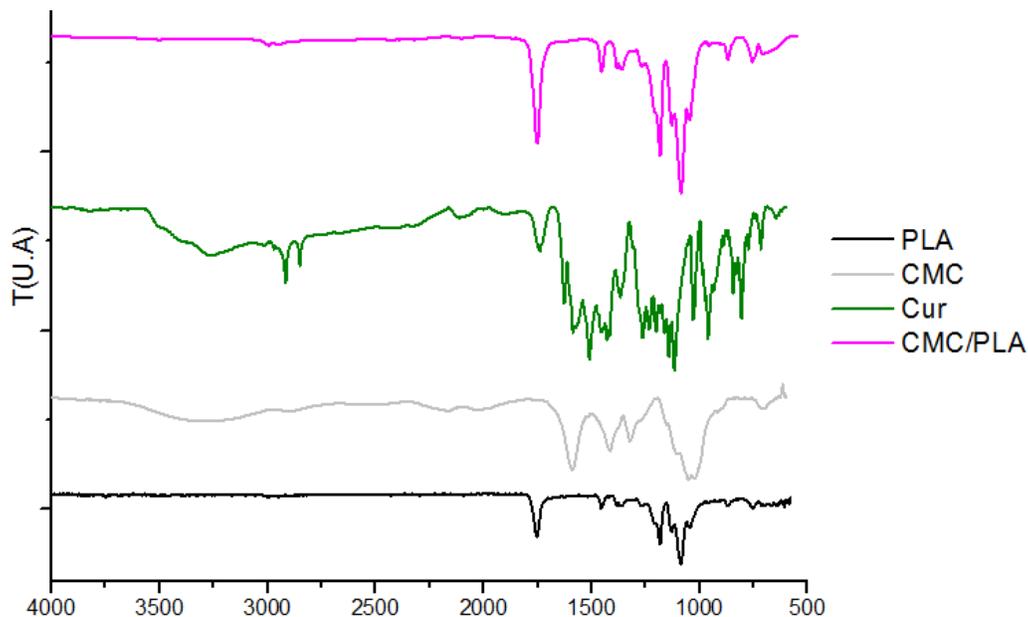


Figura 21. Espectros IR de los precursores.

El espectro IR del PLA presenta una banda en 1752 cm^{-1} que se atribuye a la señal representativa del grupo carbonilo C=O y dos señales características a 1181 cm^{-1} y 1086 cm^{-1} que corresponden a vibraciones de estiramiento del enlace -C-O- en $-\text{[CH-O]}-$ y $-\text{[CO-O]}$, respectivamente [87].

En el espectro de Cur se observa una banda ancha a 3276 cm^{-1} correspondiente a la vibración del estiramiento fenólico O-H. Los picos a 2914 y 2850 cm^{-1} corresponden al estiramiento y la deformación de los grupos metilo y metileno, respectivamente. La señal a 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 1587 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 la Cur, respectivamente [87].

Mientras que el espectro IR de CMC presenta una banda de transmisión característica a 3295 cm^{-1} que se puede atribuir a la región de estiramiento OH de enlace de hidrógeno. De acuerdo con [97], la pequeña joroba a 2902 cm^{-1} corresponde al estiramiento de CH asociado con los átomos de hidrógeno en el metano del anillo. La banda a 1587 cm^{-1} confirmó la presencia del enlace COO- y se asignó al estiramiento del grupo carboxilo. Las bandas a 1416 cm^{-1} y 1321 cm^{-1} se atribuyen al estiramiento en el plano del grupo hidroxilo y el estiramiento simétrico del enlace CH de la CMC. El espectro IR del polímero CMC también mostró las bandas a 1118 cm^{-1} y 1054 cm^{-1} características de el enlace C-O de el esqueleto de polisacáridos [97].

Finalmente, el espectro IR de las nanofibras core/shell de CMC/PLA presenta las señales características del PLA las cuales se presentan con mayor intensidad. Se muestran picos a 1746 , 1181 y 1080 cm^{-1} , correspondientes a vibraciones de estiramiento de los enlaces C=O, -[CH-O]- y -[CO-O]-, respectivamente. Estas señales se atribuyen al PLA debido a que es el polímero que está en mayor proporción en la solución.

Una vez se analizaron las muestras de PLA, CMC, Cur y CMC/PLA, se debe determinar la estructura de las nanofibras de PLA y nanofibras core/shell de CMC/PLA cargadas con los tres contenidos de Cur al 1, 3 y 5%. Los espectros se muestran en la Figura 22.

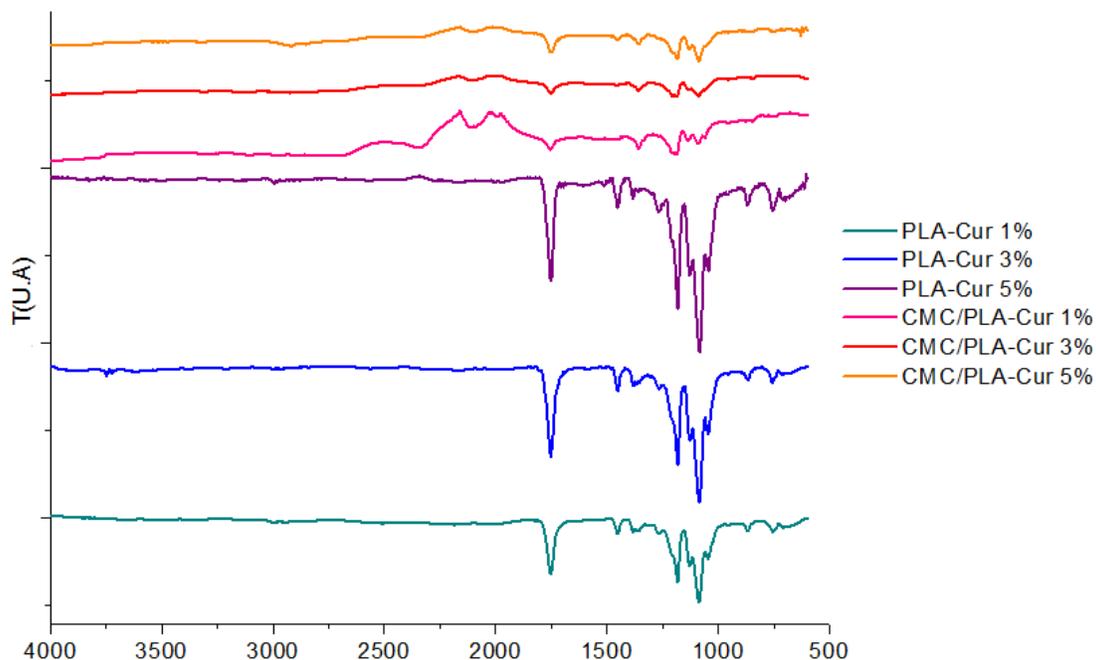


Figura 22. Espectros IR de andamios de PLA y CMC/PLA cargados con 1, 3 y 5 % de Cur.

La estructura de los compuestos que se emplearon para la obtención de las nanofibras presenta átomos de carbono (C), oxígeno (O) e hidrógeno (H), por ello al momento de realizar el análisis mediante espectroscopia FTIR se buscó confirmar la presencia de Cur en la fibra, y aunque esta molécula está compuesta por los átomos anteriormente mencionados, presenta enlaces C=C y un anillo bencénico, los cuales no están presentes en las moléculas de CMC y PLA. Las señales correspondientes al anillo de benceno se encuentran a 1587 y 1490 cm^{-1} y las vibraciones de estiramiento del enlace C=C en 1626 cm^{-1} [87].

De acuerdo con la Figura 22, en las señales de los espectros IR de PLA y CMC/PLA cargadas con contenidos de Cur de 1, 3 y 5%, no se puede determinar la presencia de la droga debido a que el PLA solapa la señal del anillo bencénico de la Cur, la cual se encuentra en menor proporción con respecto al polímero, incrementándose la intensidad de las bandas características de PLA a medida que aumenta la concentración de Cur en la fibra, este incremento de la señal se debe al tautomerismo cetoenólico de la droga.

Como se observó anteriormente en las micrografías ópticas, la presencia de la Cur en la matriz polimérica se puede apreciar visualmente. Sin embargo la técnica FTIR no tiene la sensibilidad para detectar la presencia del fármaco en el andamio, y por lo tanto, fue necesario complementar estos resultados mediante la técnica de espectroscopia Raman.

5.5.4 Espectroscopia Raman

En la Figura 23, se muestran los espectros Raman de los compuestos de PLA y Cur utilizados para la obtención de las nanofibras de PLA-Cur y nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur.

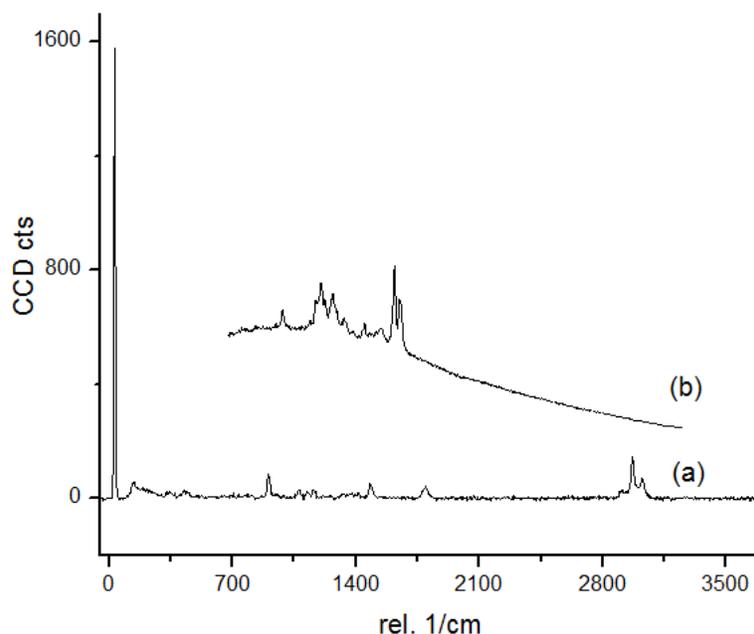


Figura 23. Espectros Raman de PLA (a) y Cur (b).

El espectro Raman del PLA (a) presenta vibraciones correspondientes a un estiramiento asimétrico del 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 asignan 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 , C-CH_3 y C-COO , respectivamente. Finalmente, los estados vibracionales del enlace C-CO asignados a 425 cm^{-1} , y las vibraciones de los enlaces $\text{COC} + \text{C-CH}_3$ correspondientes a 326 cm^{-1} [98].

La espectroscopía Raman es una técnica interesante para el estudio de polifenoles y carotenos debido a su alta sensibilidad para este tipo de compuestos [99]. En el espectro de Cur (b) 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 $1548\text{-}1445\text{ cm}^{-1}$, 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.

En la Figura 24 se pueden observar los espectros de los andamios de 1%, 3% y 5% de las nanofibras de PLA-Cur y nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur realizados mediante espectroscopia Raman.

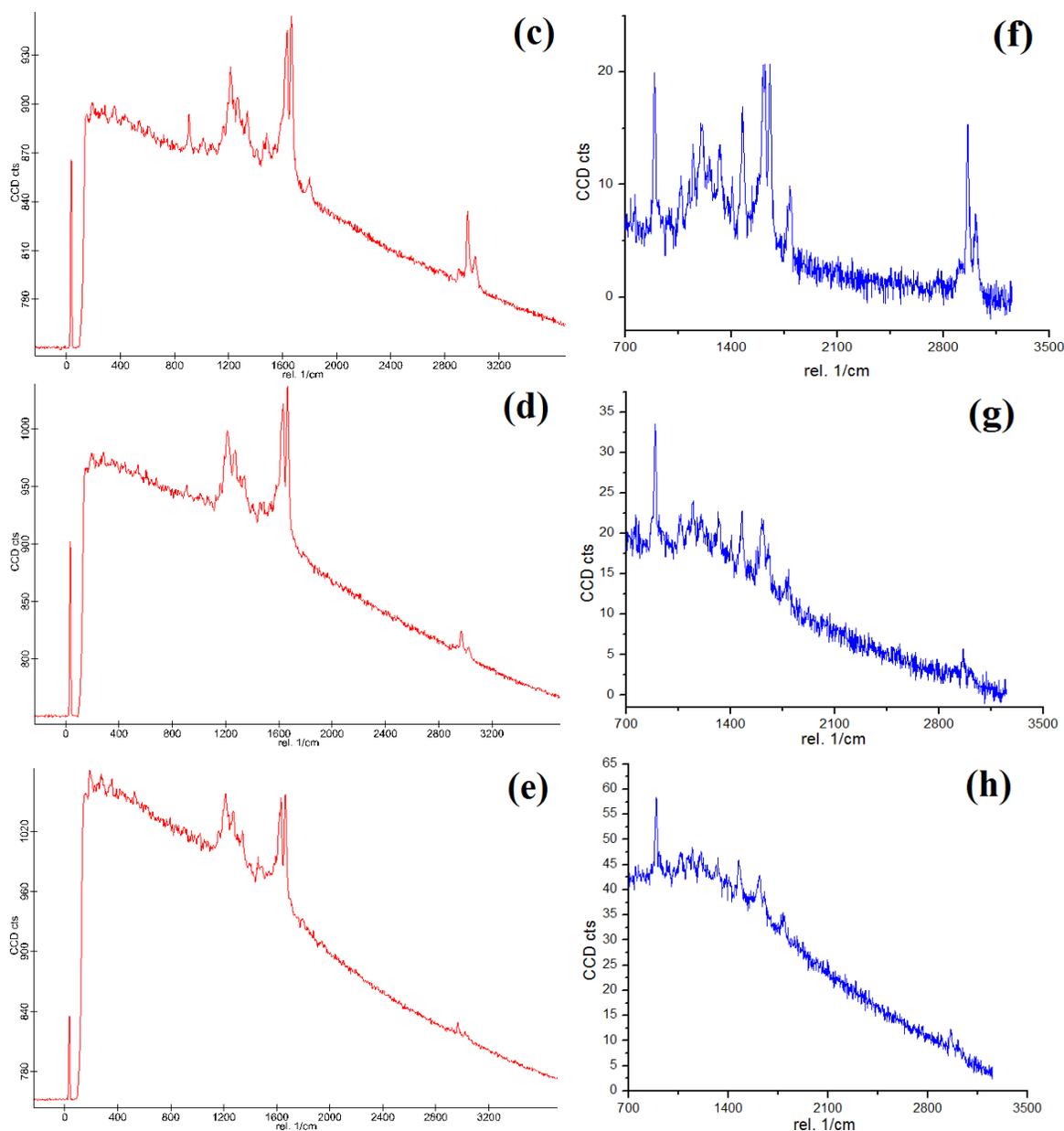


Figura 24. Espectros Raman de los andamios de PLA-Cur 1% (c), PLA-Cur 3 % (d), PLA-Cur 5% (e), CMC/PLA-Cur 1% (f), CMC/PLA-Cur 3% (g) y CMC/PLA-Cur 5% (h).

Para determinar la estructura química de la fibra es necesario analizar inicialmente los andamios de PLA-Cur de 1% (c), 3% (d) y 5% (e). Estos espectros muestran las vibraciones del estiramiento asimétrico del CH₃ del PLA a 3018 cm⁻¹ y estiramientos simétricos a 2968 y 2902 cm⁻¹. El espectro (c) presenta un pico a 905 cm⁻¹ atribuido a la vibración de estiramiento del enlace C-COO del PLA. Así mismo, se presentan señales

correspondientes al polímero, las cuales van disminuyendo su intensidad a medida que aumenta el contenido de droga en la fibra que se identifica 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.

Posteriormente se llevó a cabo el análisis para las nanofibras core/shell de CMC/PLA cargadas con 1% (f), 3% (g) y 5% (h) de Cur. La señal a 894 cm^{-1} se atribuye al enlace C-COO del PLA, que se intensifica con la presencia de la CMC cuando disminuye el contenido de Cur en la nanofibra core/shell. Los andamios core/shell de CMC/PLA-Cur presentan el mismo comportamiento que los andamios de PLA-Cur donde las señales disminuyen al incrementarse el porcentaje de droga en la fibra. La Cur en particular es una molécula que presenta interferencia debido a su emisión fluorescente, es por ello que las muestras que contienen Cur no presentan una línea base, sin embargo el análisis realizado mediante espectroscopia Raman permitió corroborar la incorporación de la droga en la fibra polimérica e identificar la estructura química de los materiales diseñados [99].

5.5.5 Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico (TGA) proporciona información sobre la pérdida de peso debida a la degradación en función de la temperatura. La Figura 25 presenta las curvas de pérdida de peso (TGA). Para fines de comparación, el perfil TGA de los compuestos puros también se incluye en la gráfica. Los parámetros térmicos característicos seleccionados fueron la temperatura de inicio (T_0), que es la temperatura inicial de pérdida de peso, y la temperatura máxima de degradación (T_{max}), que es la temperatura más alta de la tasa de degradación térmica.

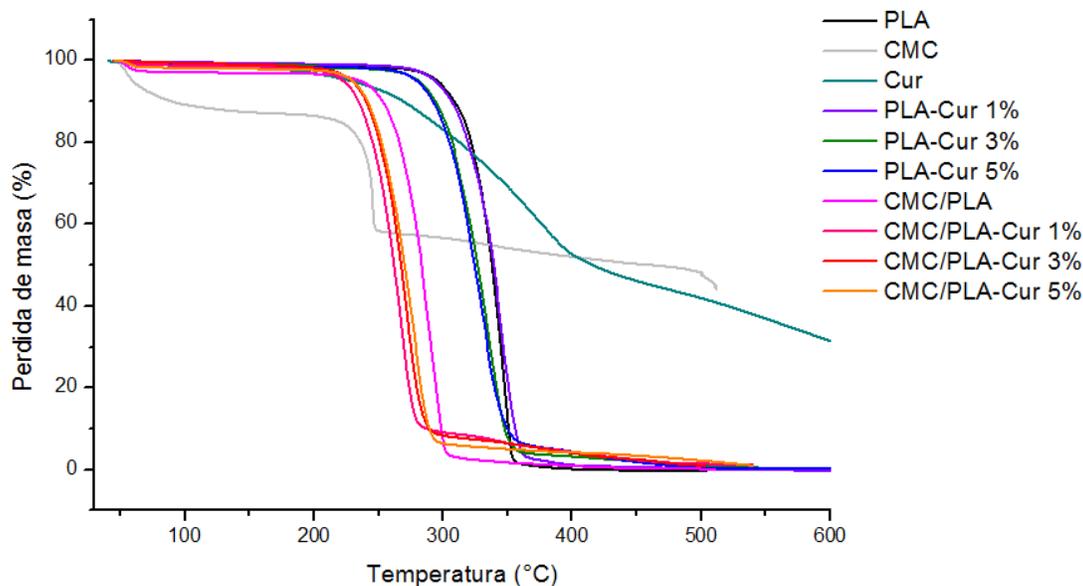


Figura 25. Termograma TGA.

Las curvas TGA como se muestra en la Figura 25 mostraron que el PLA es térmicamente estable hasta una temperatura de 260°C, y luego se degrada rápidamente en un solo paso a una temperatura de inicio (T_0) alrededor de 312°C [100]. Este comportamiento del polímero se atribuye a la escisión de enlaces C=O del grupo carbonilo y enlaces C-C en la cadena principal, además de la escisión del enlace C-H de los grupos CH₃ de la cadena principal inducida por la acción del calor [101]. Después de la adición de Cur no se observó una pérdida significativa de peso debido a que el contenido de Cur es muy bajo en comparación con el PLA.

La curva de análisis termogravimétrico de la Cur no mostró ninguna etapa de pérdida de humedad debido a su alta hidrofobicidad, siendo su degradación térmica producto de la descomposición de compuestos como trans-6- (40-hidroxi-30-metoxifenil) -2,4-dioxo-5-hexanal, ácido ferúlico, feruloilmetano y vainillina, presentes en la estructura de la droga [102].

El inicio de la degradación del PLA está a una temperatura más alta en comparación con la Cur, donde la degradación comienza a 246°C (T_0), lo que indica una mayor estabilidad térmica del polímero. La Figura 25 mostró que la T_0 para las fibras de PLA-Cur cargadas con 1%, 3% y 5% es alrededor de 303, 295 y 289°C, respectivamente, presentando un comportamiento similar al del polímero debido a que este es el que se encuentra en mayor porcentaje. Las fibras de PLA, PLA-Cur 1%, PLA-Cur 3% y PLA-Cur 5% mostraron una temperatura máxima de degradación (T_{max}) a 392, 360, 353 y 350°C, respectivamente. Mientras que la Cur a 399°C presenta una pérdida de peso del 51% y no afecta significativamente la estabilidad térmica de los andamios de PLA-Cur.

En la Figura 25 se puede observar el termograma de la CMC, en el cual hay pequeñas variaciones de masa entre 45 y 125°C debido a la evaporación del agua. Las curvas TGA muestran que la CMC comenzó a descomponerse alrededor de 140-210°C, y su peso disminuyó bruscamente a 59% entre 250 y 300° C, indicando la degradación de la estructura del polisacárido. Estos resultados, de acuerdo con [103], indican que la pérdida de peso inicial corresponde a la presencia de una pequeña cantidad de humedad, y la principal pérdida de peso se atribuyó al CO₂ de los grupos COO de CMC, los cuales se descarboxilan a esta temperatura.

El termograma de las nanofibras core/shell de CMC/PLA y CMC/PLA-Cur 1%, 3% y 5% muestra una pequeña pérdida de peso alrededor de los 60°C atribuida a la presencia de CMC en la fibra. Estos andamios presentan una T_0 a 252, 227, 231 y 234°C, respectivamente. Y al igual que en los andamios de PLA cargados con la droga, la Cur no afecta significativamente la degradación térmica de la fibra, sin embargo, la estructura core/shell presenta dos comportamientos atribuidos a la presencia de CMC en la configuración. El primero es la ligera pérdida de peso que se presenta debido a la hidrofiliidad del polisacárido y el segundo se debe a la disminución de la temperatura

inicial de degradación en comparación con las fibras de PLA-Cur. Finalmente, se obtiene una T_{max} de 301, 278, 285 y 289 para los andamios core/shell de CMC/PLA, CMC/PLA-Cur 1%, CMC/PLA-Cur 3% y CMC/PLA-Cur 5%, respectivamente.

5.5.6 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El análisis térmico mediante DSC proporcionó la información acerca de las transiciones térmicas de los materiales diseñados, como se muestra en la Figura 26.

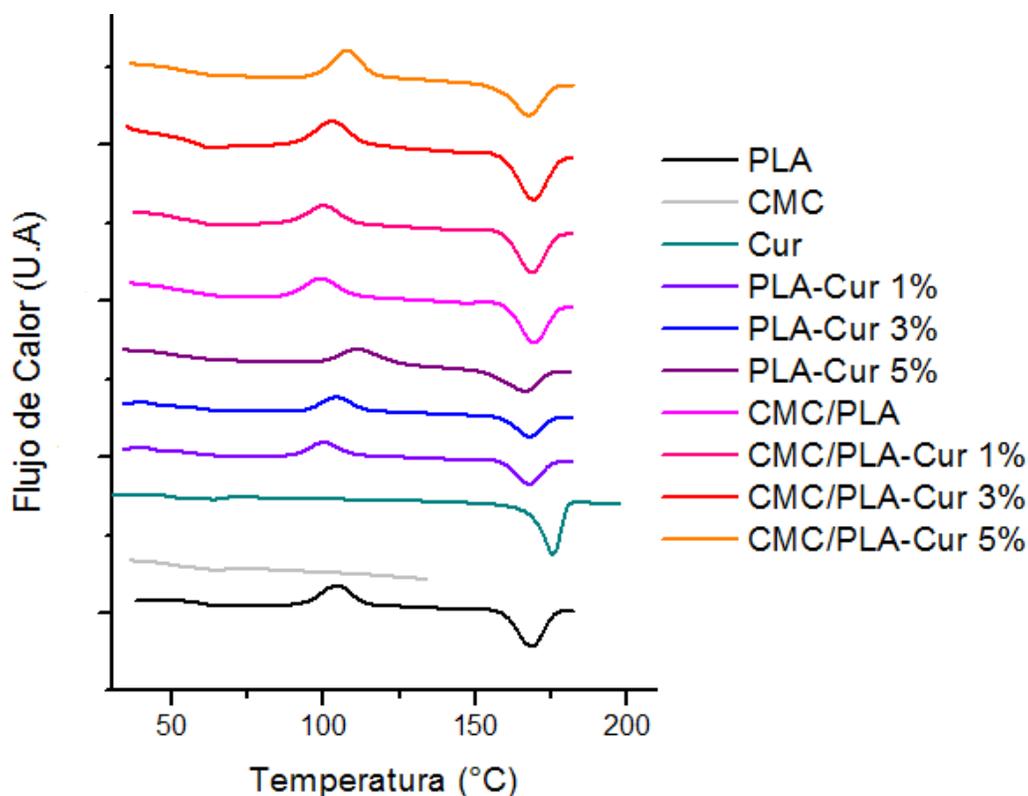


Figura 26. Termograma DSC.

El PLA exhibe tres transiciones principales sucesivas: una transición vítrea, una transición exotérmica de cristalización en frío y una transición endotérmica de fusión, que se caracterizan por temperaturas T_g , T_c y T_m , respectivamente [104]. Para este estudio se tuvieron en cuenta estas transiciones tanto para las fibras de PLA-Cur como las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur.

La Figura 26 permite identificar las transiciones del PLA donde se muestran valores de T_g del polímero alrededor de los 60°C, T_c cerca de 104°C y T_m igual a 168°C. Mientras que las transiciones de CMC muestran una característica distinta en la curva de DSC que se atribuye a los efectos de eliminación de agua y T_g alrededor de 64°C [105]. La Cur presenta una transición endotérmica a 175°C correspondiente al punto de fusión de la droga [106].

La incorporación de Cur en las fibras de PLA y CMC/PLA presenta una ligera variación de los valores de Tg, Tc y Tm. Esta variación puede atribuirse al incremento de la movilidad de las cadenas poliméricas, debida probablemente a la ruptura de enlaces, los cuales producen un aumento del valor de la Tg y Tc, presentando un mayor empaquetamiento en las zonas amorfas del material con la droga y facilitando la formación de más zonas cristalinas para una mayor interacción entre cadenas [107]. Así mismo, al aumentar el porcentaje de Cur en la fibra, esta disminuye relativamente el punto de fusión de los andamios de PLA-Cur, en comparación con el valor de la curva DSC del PLA. Sin embargo en las fibras core/shell de CMC/PLA cargadas con Cur, esta variación no ocurre para la Tm la cual se mantiene en 168°C para todos los andamios.

5.5.7 Eficiencia de Carga

La efectividad de un tratamiento farmacológico depende no sólo de la elección correcta del fármaco, sino también de la dosificación correcta. Por ello, fue necesario realizar un experimento para determinar la cantidad de fármaco cargado en las fibras y corroborar la distribución homogénea de Cur en la matriz polimérica después del proceso de electrohilado.

Como se mencionó en el apartado 4.4 de la metodología, se determinó la eficiencia de carga para las nanofibras de PLA-Cur y nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur. Este estudio permite verificar la cantidad de Cur inicial de cada uno de los andamios utilizados para el estudio de liberación *in vitro* de la droga y determinar la tasa de dosificación de Cur en función del tiempo. Los resultados de efectividad de carga se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Efectividad de carga de andamios de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur.

Andamio Carga	PLA-Cur 1%	PLA-Cur 3%	PLA-Cur 5%	CMC/PLA- Cur 1%	CMC/PLA- Cur 3%	CMC/PLA- Cur 5%
mg iniciales (teórico)	0,01	0,03	0,05	0,01	0,03	0,05
mg iniciales (experimental)	0,008	0,029	0,042	0,008	0,028	0,045
% de Cur final	80,8	99,4	85,36	86,1	95,96	90,9

Los resultados obtenidos permiten comprobar la eficiencia de carga en los andamios. Se obtienen porcentajes de carga inferiores al 100%, lo que indica una menor disponibilidad de droga en la fibra. Al presentarse estos resultados, se estima que posiblemente se generen algunas diferencias en los perfiles de liberación de Cur debido a que la cantidad disponible de droga en la fibra es menor.

5.5.8 Estudio de Liberación *in vitro* de Cur

Generalmente, los sistemas de liberación controlada de drogas presentan un mecanismo de dosificación basado en la difusión del fármaco a través de la matriz polimérica. La mayoría

de formulaciones farmacéuticas se basan en este mecanismo para determinar la cinética de liberación de la droga, la cual podría presentar una combinación de otros mecanismos como la degradación y/o erosión de la matriz polimérica [108].

Con el fin de determinar la eficacia de las nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur se realizó un estudio comparativo con las fibras obtenidas de PLA-Cur utilizando dos medios de liberación, Buffer Fosfato Salino a pH=7.4 (pH fisiológico) y Buffer Acetato a pH=5.0 y 3.6. La tasa de dosificación se determinó en función del porcentaje de Cur liberada versus el tiempo.

En la Figura 27 se presentan los resultados obtenidos para cinética de liberación en Buffer Fosfato Salino (PBS) a pH= 7.4.

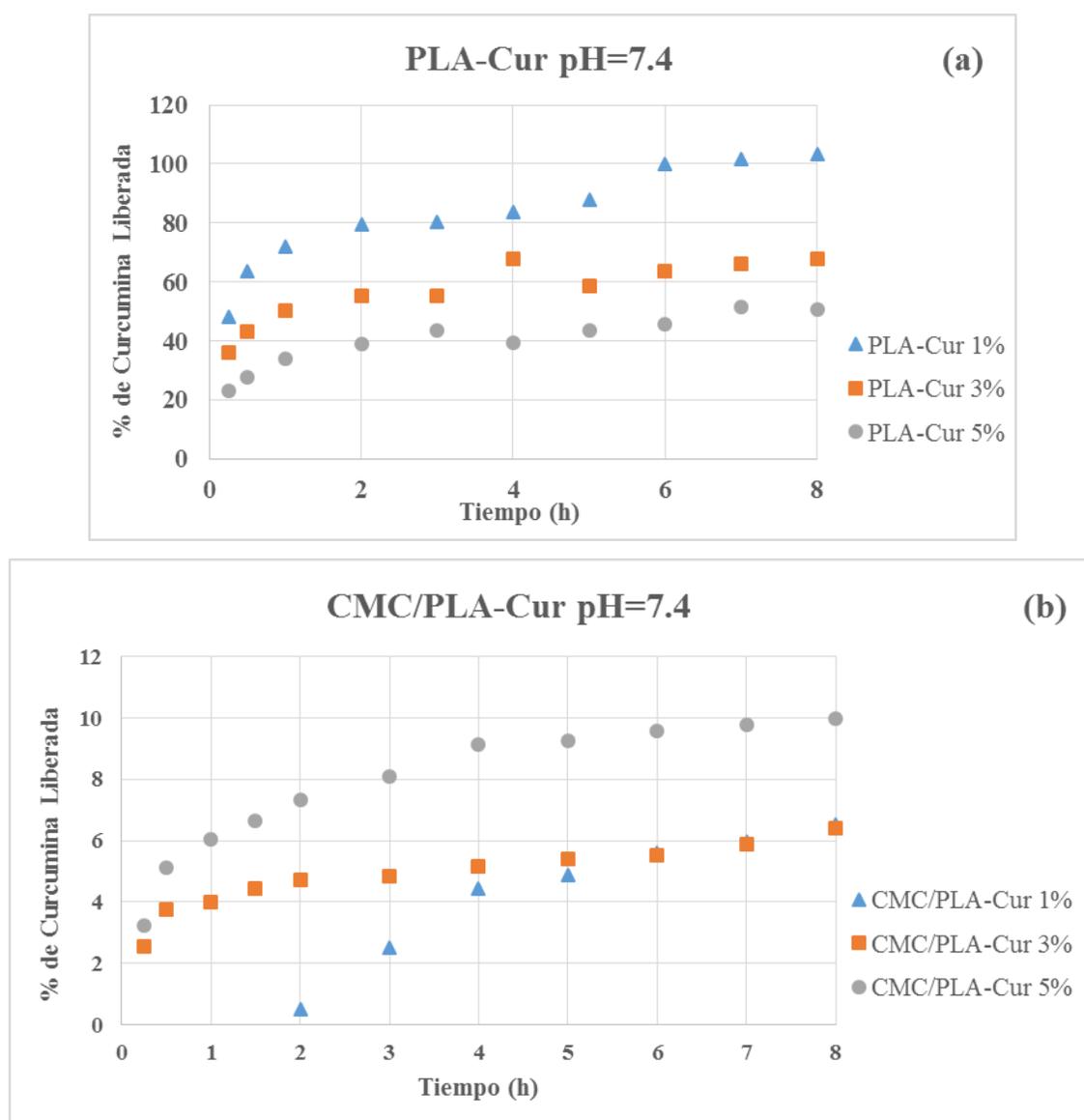


Figura 27. Cinética de liberación de PLA-Cur (a) y CMC/PLA-Cur (b) a pH 7.4.

De acuerdo con lo anterior, el estudio de liberación realizado a pH=7.4 presenta tiempos de dosificación cortos. Esto se debe a que la Cur es una molécula fotosensible, inestable a pH fisiológico y que se degrada fácilmente en 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 sólo se pudo determinar el perfil de liberación para las 8 horas iniciales [32].

Sin embargo, la difusión del fármaco a través de la matriz polimérica se puede evidenciar debido a que la cantidad de Cur liberada aumenta gradualmente y de manera constante en los perfiles de liberación de las fibras de PLA-Cur, excepto en el caso del andamio al 1%. Este tipo de comportamiento no es efectivo para un sistema de liberación controlada de Cur en tiempos prolongados, ya que todo el medicamento se libera en las primeras 8 horas. El contenido de Cur en el andamio del 1% pudo haberse depositado superficialmente en la fibra, sin lograr una distribución homogénea y una completa incorporación en la fibra. Esto explicaría la liberación completa de la droga en el andamio de PLA-Cur 1%. Por el contrario, para los andamios al 3% y al 5%, el porcentaje de liberación es del 65% y del 45%, respectivamente, manteniéndose constante en las primeras 8 horas.

Mientras tanto, los perfiles de liberación de CMC/PLA-Cur en las primeras 8 horas son más controlados y presentan tasas de dosificación de 6.5%, 6.3% y 9.9% para las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur 1%, 3% y 5%, respectivamente. La cinética de liberación de la droga en estos andamios es más lenta debido a la configuración de la fibra y a los materiales que la componen. La estructura core/shell permite un mayor control en la liberación de la droga a través de la matriz polimérica [63], y el uso de 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) [109].

Es por ello que los porcentajes de liberación de Cur son mayores en las fibras de PLA a pH 7.4. En las Figuras 28 y 29, se muestran los perfiles de liberación en Buffer Acetato (BA) a pH 5.0 y 3.6.

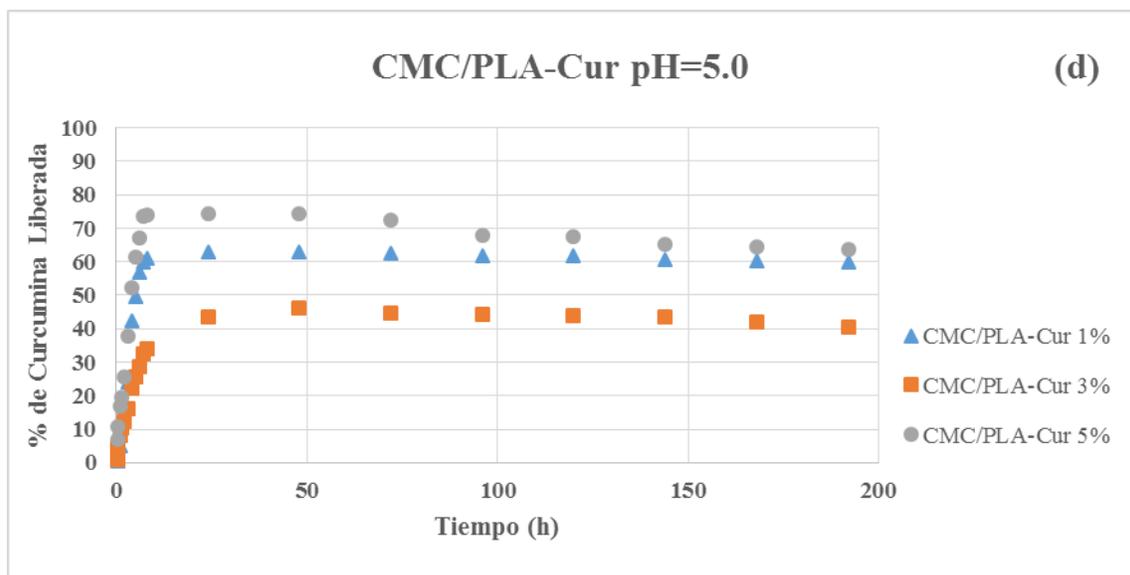
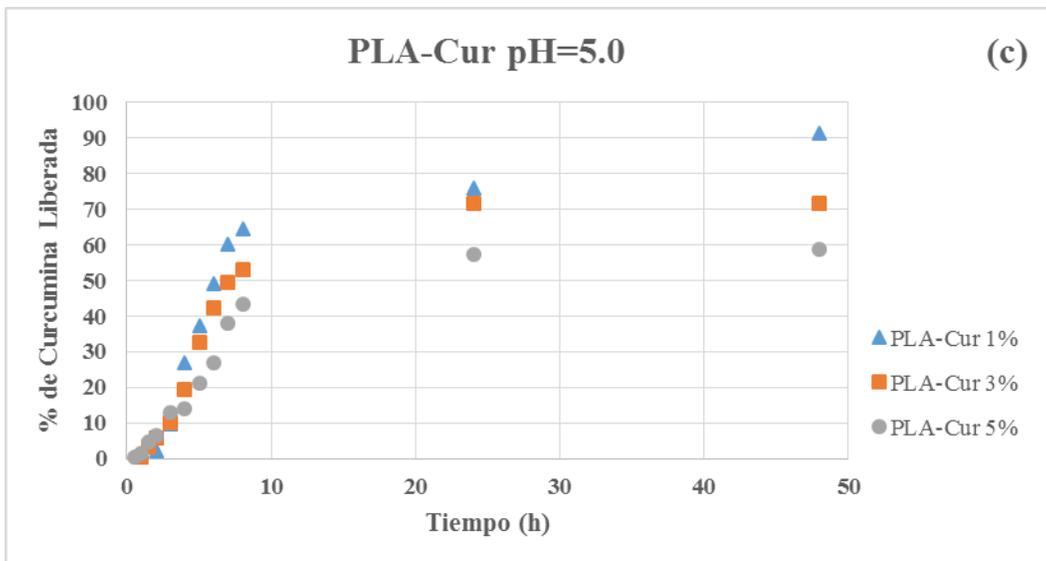


Figura 28. Cinética de liberación de PLA-Cur (c) y CMC/PLA-Cur (d) a pH 5.0.

De acuerdo con los perfiles de liberación de la Figura 28, la estabilidad de la Cur a pH 5.0 aumenta. La cantidad de Cur liberada en los andamios de PLA-Cur es mayor para el andamio del 1% y se libera gradualmente para los andamios del 3% y 5%, los cuales presentan una tasa de dosificación a las 48 horas de 91, 71 y 58%, respectivamente. Mientras los andamios de CMC/PLA-Cur 1, 3 y 5% a las 48 horas liberan un porcentaje del 62, 46 y 74%, respectivamente, manteniéndose constante por 192 h.

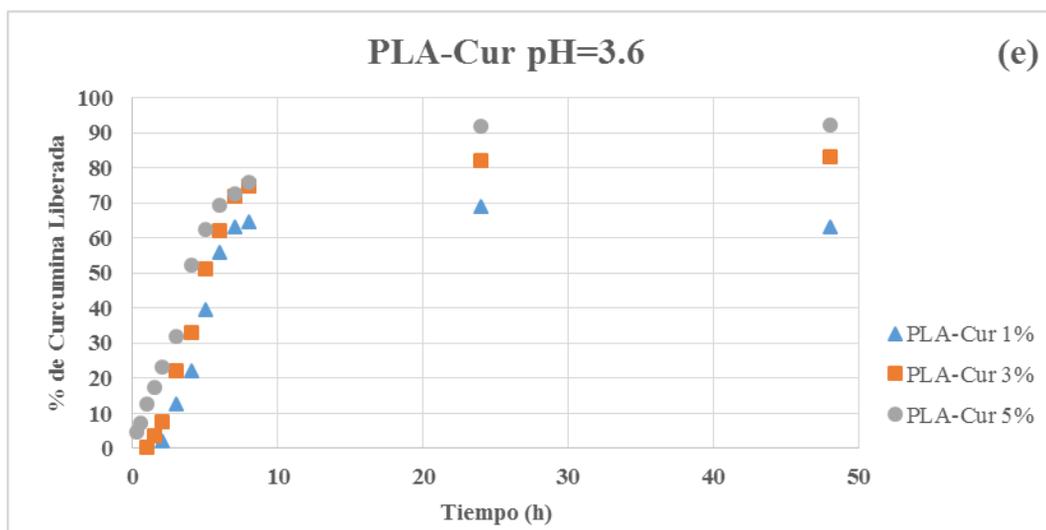
Se puede observar que el perfil de liberación de las fibras de PLA-Cur a pH 5.0 presenta una tasa de dosificación mayor para el andamio del 1%, similar al perfil de liberación a pH 7.4, en el cual se considera que la droga está presente de manera superficial en la fibra. Mientras para los andamios de 3% y 5%, la distribución es más homogénea y la dosificación más sostenida. En el caso de las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur, el

andamio del 5% se mantiene constante a 72 h y posteriormente va disminuyendo la tasa de dosificación de Cur hasta obtener un porcentaje de droga liberada del 63% a las 192 h. Este porcentaje puede deberse a la presencia de droga tanto en la superficie como en el núcleo de la fibra. Seguido del andamio del 1%, en el que se ha considerado una incorporación superficial de la droga y por último, el comportamiento del andamio del 3% en el que se mantiene constante la tasa de dosificación, aumentando de manera gradual desde las primeras horas y manteniéndose constante por 192 h.

En este estudio la Cur es más estable a pH 5.0, debido a la estructura de dieno conjugado presente en la molécula, la cual en condiciones neutras o básicas es destruida al ser desprotonado el OH fenólico, predominando la forma cetónica [32].

Teniendo en cuenta que los perfiles de liberación de Cur generan tasas de dosificación altas, se asume que el mecanismo de liberación de la droga se puede basar tanto en la difusión como en la degradación/erosión de la matriz polimérica [108]. Al tratarse de polimeros biodegradables, la cadena principal puede romperse por hidrólisis para formar productos de degradación biocompatibles, generando una erosión lenta de la matriz, y obteniéndose cinéticas de liberación diferentes para cada material [110].

Por consiguiente, fue necesario realizar un estudio de degradación del polímero para determinar si además del mecanismo de difusión predominante se estaba generando una degradación/erosión de la matriz polimérica. Estos resultados se mostraran más adelante. Finalmente se determinó la tasa de dosificación de los andamios de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur, como se muestra en la Figura 29.



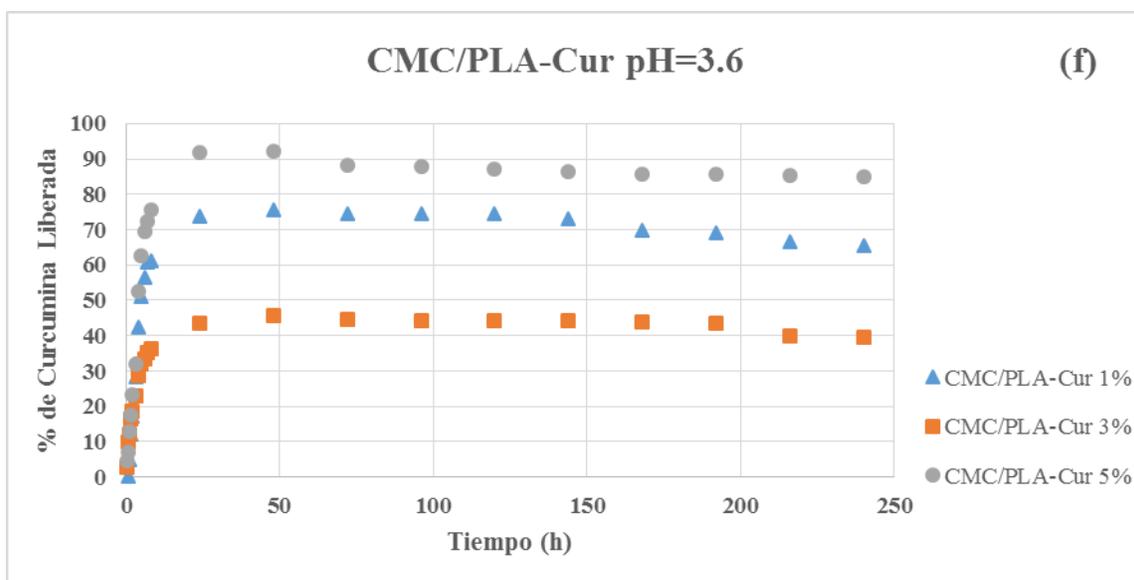


Figura 29. Cinética de liberación de PLA-Cur (e) y CMC/PLA-Cur (f) a pH 3.6.

En la Figura 29, el perfil de liberación del estudio *in vitro* de los andamios de CMC/PLA-Cur se mantiene constante durante aproximadamente 250 h, a diferencia de los andamios de PLA-Cur, los cuales pierden la eficacia de liberación después de 48 horas. Sin embargo, se generan tasas de dosificación altas en las primeras horas del estudio.

Se ha comprobado que cuando la curcumina se une a polímeros y muchos otros sistemas macromoleculares y microheterógenos, la degradación disminuye significativamente [68]. En este estudio se pudo determinar que la cantidad de Cur en las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur a pH 5.0 y 3.6 presenta una tasa de dosificación sostenida que aumenta gradualmente en las primeras horas y se mantiene constante, prolongando el efecto terapéutico de la droga con el paso del tiempo, en comparación con las fibras de PLA-Cur.

Las tasas de dosificación para los andamios de PLA-Cur cambian, la cantidad de Cur liberada aumenta con la carga de droga en la fibra, efecto opuesto a los experimentos a pH 7.4 y 5.0. Por otra parte, los andamios core/shell de 1 y 5% presentan inicialmente porcentajes de liberación altos, a diferencia del andamio de 3% en el que la liberación de Cur es más eficaz.

El material obtenido fue objeto de estudio a diferentes rangos de pH para determinar el comportamiento del material y posteriormente su cinética de liberación. En este estudio se presentaron diferentes cinéticas de liberación para cada uno de los materiales a pH 7.4, 5.0 y 3.6. Los factores que influyeron en cada uno de los perfiles fueron:

- Estabilidad de la droga a diferente pH
- Morfología de la fibra
- Composición de la fibra
- Mecanismo de liberación de la droga

Como se mencionó anteriormente, se presenta un mecanismo de liberación predominante, la difusión, seguido de un mecanismo lento de degradación/erosión de la matriz polimérica. Este último, depende del pH de la composición iónica de la solución externa (la solución a la que está expuesto el polímero) [111].

La disminución del pH en el medio de liberación puede causar efectos que conducen a una aceleración de la degradación del polímero. En este caso, el PLA al entrar en contacto con el medio se degrada lentamente y el agua se difunde por igual a todas las partes de la matriz, haciendo que el sistema se hidrate rápidamente y se presente la ruptura de las cadenas de polímero en todo el dispositivo. En consecuencia, se generan monómeros de ácido láctico, que debido a su alta solubilidad en agua en combinación con su bajo pKa pueden conducir a cambios drásticos del pH ambiental dentro de la matriz durante la erosión [109].

Mientras que la CMC, al ser un polímero hidrofóbico, en solución primero produce un fenómeno de hinchamiento y luego se disuelve gradualmente. Después de hincharse en la solución acuosa, se produce una membrana fuerte debido a la adhesión mutua entre partículas que evita que se disuelva fácilmente [112].

Dado que el estudio de liberación *in vitro* realizado presentó diferentes cinéticas de liberación de la droga, el diseño de este material, es un aporte complementario para la investigación realizada por [87] para fibras electrohiladas de PLA cargadas con Cur, cuyos perfiles de liberación obtenidos a pH 7.4 no superan las 24 h. Las fibras core/shell 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.

Finalmente se realizó un estudio de degradación del polímero. Para ello fue necesario sumergir los andamios de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur en solución de PBS:Etanol (70:30). Este análisis se realizó durante 15 días, una vez finalizado el estudio de liberación *in vitro* para determinar la morfología de las fibras y determinar la degradación de la matriz polimérica, mediante Microscopía Electrónica de Barrido (SEM). En la Figura 30 se muestran las micrografías de los andamios de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur después de la liberación de la droga.

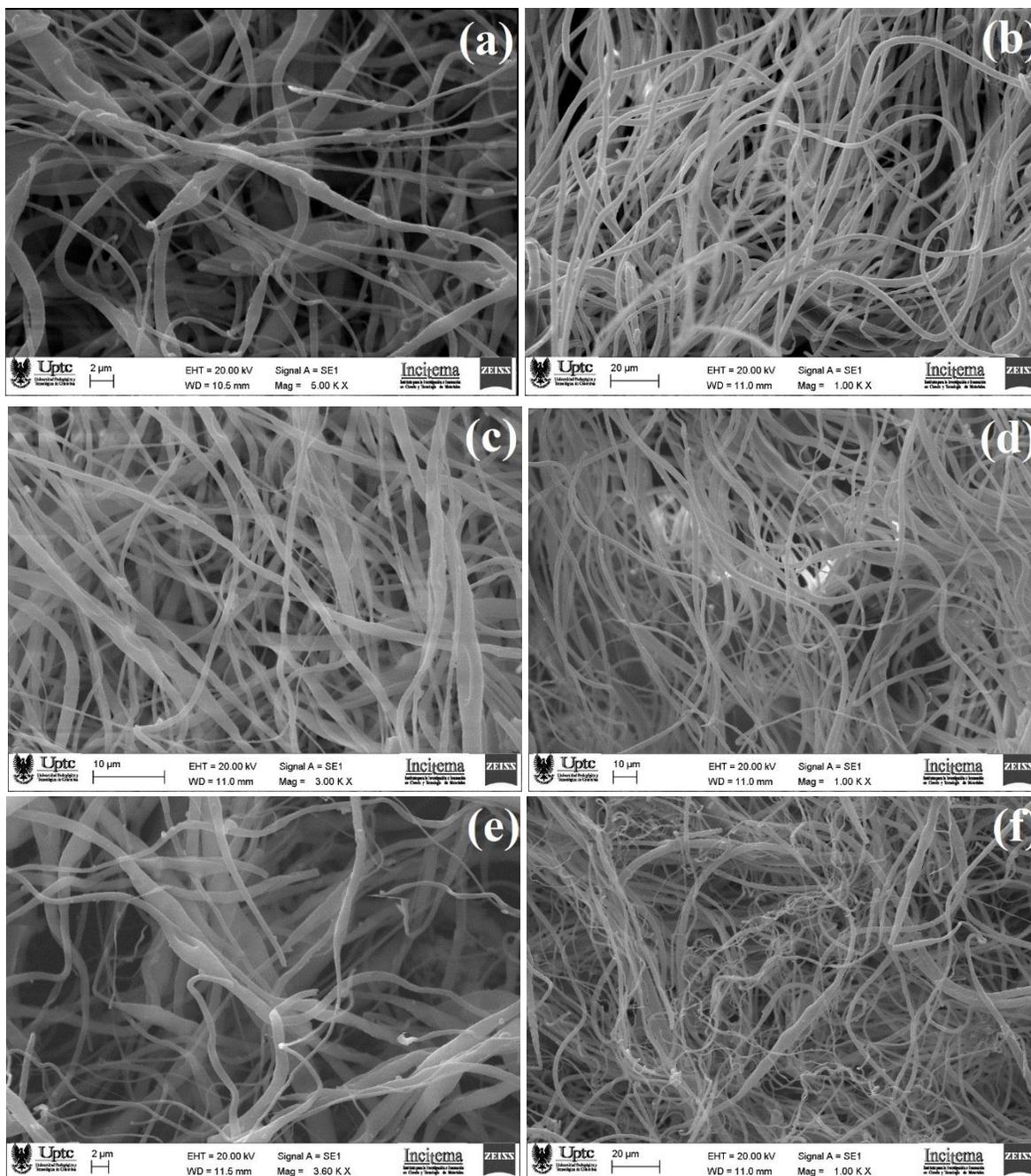


Figura 30. Imágenes SEM después del estudio de liberación de Cur. PLA-Cur 1% (a), CMC/PLA-Cur 1% (b), PLA-Cur 3% (c), CMC/PLA-Cur 3% (d), PLA-Cur 5% (e), CMC/PLA-Cur 5% (f).

Como resultado, se obtiene una morfología diferente después del estudio de liberación *in vitro*. Las fibras no presentan una distribución homogénea, aumenta la porosidad, presentan beads y pequeñas partículas en la superficie de la fibra, hay ruptura de fibras y se pierde la morfología inicial de fibras compactas y lisas. El polímero empieza a degradarse perdiendo la resistencia y eficacia de la fibra, es por ello que los perfiles de liberación obtenidos presentan altas dosis de fármaco liberado inicialmente, debido a que se genera tanto

difusión del fármaco, como degradación/erosión de la matriz polimérica. Este mecanismo se conoce como erosión a granel, y ocurre del interior del polímero hacia la superficie, generando una liberación del fármaco donde la principal vía de salida de estos polímeros es la difusión [109].

5.5.9 Modelamiento Matemático

Para demostrar que un biomaterial puede ser utilizado como un sistema de liberación controlada es necesario estudiar la cinética de liberación de la droga. Los datos obtenidos en el apartado 5.5.8 permitieron determinar los perfiles de liberación de los biomateriales diseñados.

Es importante resaltar que la matriz polimérica es el principal componente encargado de controlar el proceso de liberación del fármaco o principio activo, y dependiendo de la dosis de la droga se pueden obtener diferentes cinéticas de liberación. Cuando se diseñan materiales cuya principal aplicación es la liberación controlada de fármacos, es necesario conocer el mecanismo mediante el cual ocurre el proceso de liberación de la droga y posteriormente realizar el ajuste matemático, el cual permite calcular e interpretar las diferentes variables o constantes que describen cada uno de los modelos, teniendo en cuenta el coeficiente de regresión obtenido en cada ajuste [113].

Se conoce de antemano que el mecanismo que predomina en la liberación de Cur que presentan las nanofibras de PLA y las nanofibras core/shell de CMC/PLA es la difusión, este a su vez se combina con un mecanismo de degradación/erosión de la matriz polimérica, como se mencionó anteriormente.

En este estudio se realizó el ajuste matemático tanto para las nanofibras de PLA-Cur como para las nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur, y se emplearon para ello los modelos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Primer Orden y Orden Cero.

Se demostró que el modelo propuesto por Korsmeyer-Peppas fue el que mejor ajuste presentó, ya que tiene en cuenta el fenómeno de difusión tipo Fickiano y el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas. En el Anexo se presentan los resultados obtenidos para los modelos de Higuchi, Primer Orden y Orden Cero, aplicados a las nanofibras de PLA-Cur y nanofibras core/shell de CMC/PLA-Cur.

Con el fin de analizar la cinética de liberación de Cur cargada en nanofibras de PLA y nanofibras core/shell de CMC/PLA a pH 7.4, se ajustaron los perfiles de liberación al modelo matemático de Korsmeyer-Peppas para determinar los mecanismos asociados con el proceso de difusión descrito anteriormente. Los resultados obtenidos para el ajuste matemático a pH 7.4 se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 7.4.

	K_{KP}	n	r^2
PLA-Cur 1%	32,2130	0,2143	0,9579
PLA-Cur 3%	47,9028	0,1697	0,9372
PLA-Cur 5%	67,8463	0,1892	0,9498
CMC/PLA-Cur 1%	26,8534	0,5158	0,9785
CMC/PLA-Cur 3%	42,9645	0,1562	0,8884
CMC/PLA-Cur 5%	65,0820	0,2173	0,8968

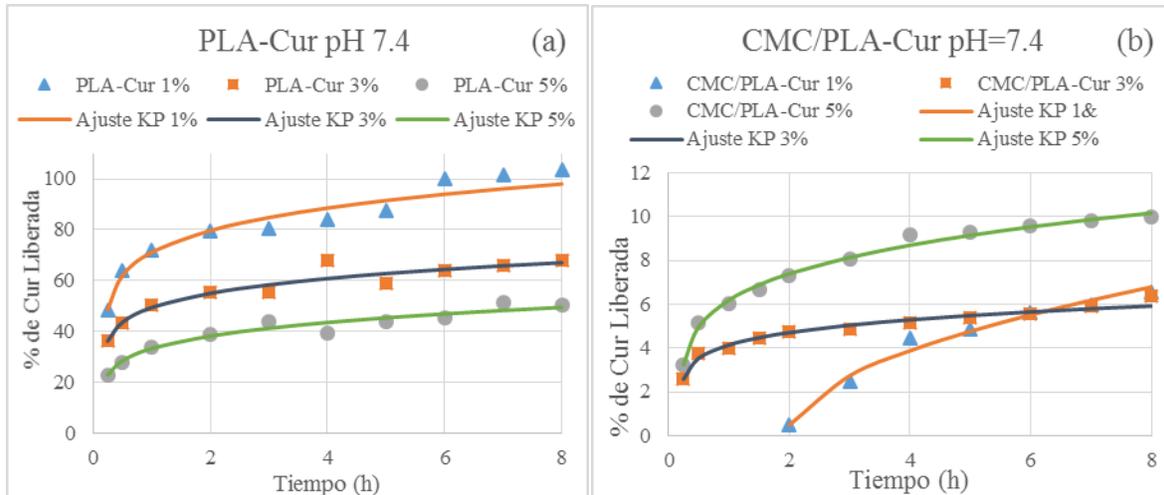


Figura 31. Modelamiento Korsmeyer-Peppas de PLA-Cur (a) y CMC/PLA-Cur (b) a pH 7.4.

El modelo de Korsmeyer-Peppas se usa para determinar el mecanismo de liberación de la droga a partir de formas de dosificación poliméricas o para analizar si podría estar involucrada más de un tipo de liberación en el sistema [64]. Como se mencionó anteriormente, K es una constante que incorpora características estructurales y geométricas de la forma de dosificación del fármaco, n es el exponente de liberación, que determina el mecanismo de liberación del fármaco, y r^2 es el coeficiente de correlación [114].

De acuerdo con lo anterior, en el estudio realizado a pH 7.4 se obtienen valores de K que están directamente relacionados con el contenido de la droga, es decir, el valor de K aumenta cuando aumenta en contenido de droga en la fibra.

Los valores de r^2 indican que el ajuste del modelo presenta la mejor aproximación y relación entre las dos variables. En la mayoría de los casos se obtuvieron valores de r^2 superiores a 0,9, a excepción de los andamios de CMC/PLA-Cur 3% y 5%, cuyos valores de r^2 son 0,8884 y 0,8968, respectivamente. Sin embargo, no se pierde la correlación de las variables porque no son valores muy bajos.

El mecanismo de liberación del fármaco y su interpretación se puede determinar mediante los valores de n obtenidos. No obstante, la interpretación de n varía de acuerdo con la

geometría del material portador del fármaco. En este estudio, los resultados obtenidos para el coeficiente de difusión tienen, en todos los casos, valores inferiores a 0,45 (valor de n para cilindros), a excepción del andamio de CMC/PLA-Cur 1%. Estudios indican que estos valores de n ($0,45 < n < 0,89$) corresponden a una liberación de fármaco controlada por difusión de tipo no-Fickiano. Este mecanismo denota la existencia de otro proceso simultáneo al proceso de difusión que afecta la cantidad de Cur liberada a través de la matriz polimérica. La liberación de la droga se ve afectada por la degradación/erosión de los polímeros. Y a su vez, la inestabilidad de la Cur a pH 7.4 podría influir en el mecanismo presentado, debido a la presencia de fenómenos químicos y físicos entre el medio de liberación y el fármaco [36].

A continuación se presentan los resultados del ajuste matemático a pH 5.0.

Tabla 7. Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 5.0.

	K_{KP}	n	r^2
PLA-Cur 1%	18,6378	0,5022	0,9163
PLA-Cur 3%	7,9941	0,7447	0,9136
PLA-Cur 5%	5,0987	0,8102	0,8626
CMC/PLA-Cur 1%	14,8397	0,3419	0,8142
CMC/PLA-Cur 3%	11,3777	0,2956	0,8937
CMC/PLA-Cur 5%	28,0412	0,2049	0,7337

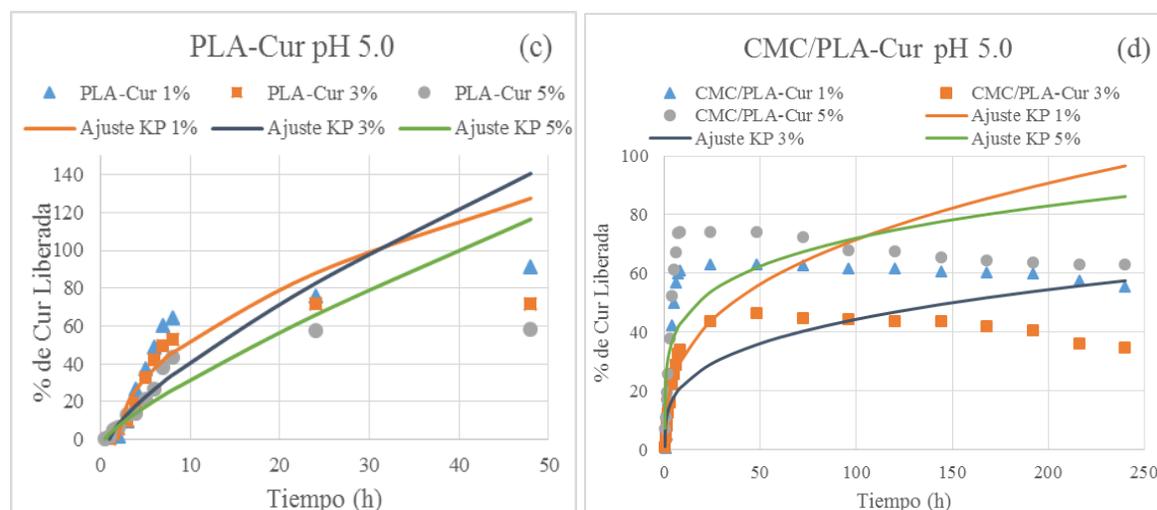


Figura 32. Modelamiento Korsmeyer-Peppas de PLA-Cur (c) y CMC/PLA-Cur (d) a pH 5.0.

Está claro que estos modelos son importantes para asegurar el diseño óptimo de la formulación farmacéutica, así como también para comprender los mecanismos de liberación a través de la verificación experimental. En este ajuste los valores de K para las fibras de PLA-Cur son inversamente proporcionales a la cantidad de droga que contiene la fibra y están relacionados con la tasa de dosificación que presenta cada uno de los perfiles.

Es decir, el andamio de PLA-Cur 1% es el que presenta mayor cantidad de droga liberada, seguido del andamio de PLA-Cur 3% y por último el andamio de PLA-Cur 5%. Los valores de K disminuyen de acuerdo a la tasa de dosificación de cada uno de estos los andamios. Por otra parte, los valores de n permiten determinar que el mecanismo difusivo presenta una rápida liberación de moléculas de fármaco asociadas a la superficie (PLA-Cur1%), seguido de la degradación del material por escisión de la cadena ocasionando la erosión a granel del polímero [2].

Las curvas de los ajustes matemáticos para los perfiles de liberación de PLA-Cur y CMC/PLA-Cur presentan una diferencia. De acuerdo con [109], en un sistema controlado por difusión, la velocidad de liberación disminuye claramente con el tiempo. Sin embargo, después de un cierto período de tiempo, este efecto se compensa en exceso por el aumento de la permeabilidad del fármaco en el polímero, presentando erosión progresiva en la cual la velocidad de liberación del fármaco primero disminuye, y luego aumenta. Como se muestra en la Figura 33.

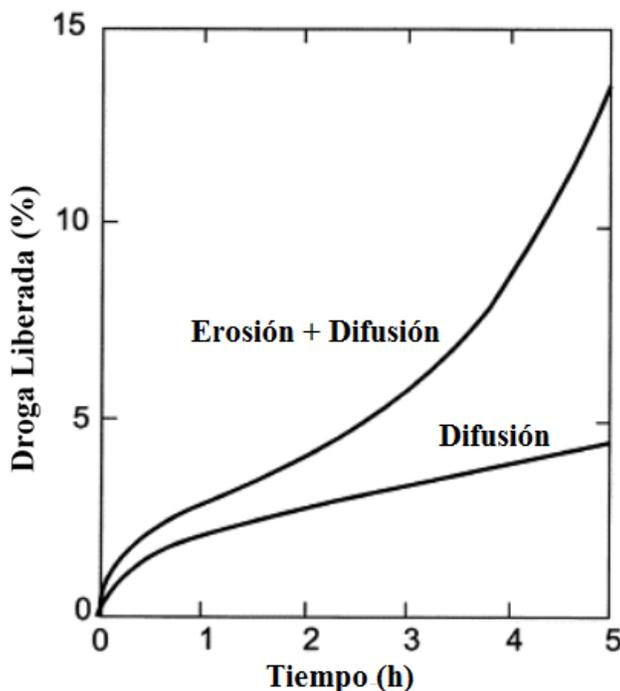


Figura 33. Perfil de liberación de fármacos a partir de polímeros biodegradables sometidos a erosión a granel (curva: Erosión + Difusión). En comparación con el perfil de liberación controlada por difusión (curva: Difusión) [109].

Por lo tanto, se puede interpretar que los ajustes matemáticos de las fibras de PLA-Cur presentan en mayor medida un mecanismo de erosión/difusión, mientras que en las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur predomina el mecanismo difusivo, en el que se presenta en menor medida un mecanismo de degradación/erosión como lo indican los valores obtenidos de n . Finalmente, se realizaron los ajustes matemáticos a pH 3.6 cuyos resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Ajuste matemático Korsmeyer-Peppas a pH 3.6.

	K_{KP}	n	r^2
PLA-Cur 1%	22,2505	0,3860	0,9022
PLA-Cur 3%	11,8828	0,7155	0,9281
PLA-Cur 5%	18,4277	0,5595	0,7599
CMC/PLA-Cur 1%	10,5833	0,4785	0,8337
CMC/PLA-Cur 3%	17,4589	0,2063	0,9023
CMC/PLA-Cur 5%	23,3702	0,2993	0,8014

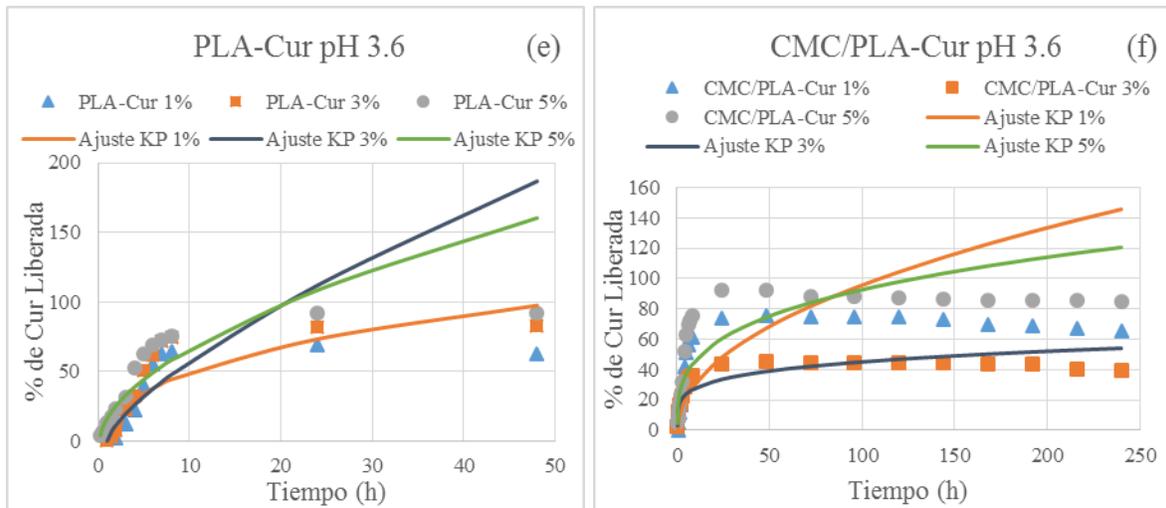


Figura 34. Modelamiento Korsmeyer-Peppas de PLA-Cur (e) y CMC/PLA-Cur (f) a pH 3.6.

Finalmente, se realizó el modelamiento matemático a pH 3.6 en el cual el ajuste presenta un mecanismo predominante de erosión/difusión, como resultado de los valores obtenidos de n entre 0,45-0,89 tanto para las fibras de PLA-Cur como para las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur.

En general, la difusión, la erosión y la degradación son los mecanismos más importantes en sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de matrices poliméricas. El objetivo del modelamiento matemático es determinar los posibles mecanismos de transporte, especialmente la relación estructura-función del material [2].

Se podría señalar que los valores de K a pH ácidos permiten obtener constantes de velocidad bajas, en comparación con los experimentos realizados a pH fisiológico. Esto corrobora que la Cur se mantiene estable en el medio de liberación por un mayor número de tiempo. No obstante, los valores de r^2 indicaron la correlación de las variables presentando un mejor ajuste al modelo matemático de Korsmeyer-Peppas, en el cual los perfiles de liberación presentaron un transporte anómalo no-Fickiano, basado en un mecanismo de difusión y posterior degradación/erosión de la matriz polimérica. Como resultado, se obtuvieron diferentes cinéticas de liberación para cada material debido a que el diseño del

material empleado como sistema de liberación controlada de Cur está compuesto por matrices poliméricas biodegradables.

6. CONCLUSIONES

- La extracción líquido-líquido implementada para el proceso de purificación Cur permitió obtener un porcentaje de rendimiento del 87,76% de la droga, donde se pudo eliminar en gran medida los excipientes de la fórmula farmacéutica comercial.
- La cuantificación de la Cur incorporada en la matriz polimérica se determinó mediante espectroscopia UV-VIS a 420 nm, obteniéndose valores de $r^2=0,9969$, límite de detección LD=30,89 µg/L y límite de cuantificación LC=0,4516 µg/L.
- Se establecieron los parámetros óptimos para la obtención de fibras de PLA-Cur 1, 3 y 5% mediante electrohilado convencional, y mediante la técnica de electrohilado coaxial se obtuvieron fibras core/shell de CMC/PLA-Cur 1, 3 y 5%. Las fibras fueron el resultado de un proceso efectivo y reproducible.
- Las micrografías SEM permitieron apreciar la superficie, textura, orientación, diámetro y tamaño de la fibra. Se obtuvieron fibras de PLA-Cur con una superficie lisa, orientación aleatoria y tamaños de diámetros en el rango de 497-885 nm. Mientras que, las fibras core/shell de CMC/PLA-Cur son fibras con superficies más rugosas y tamaños de diámetro entre 508-619 nm.
- Los análisis estructurales fueron más efectivos para determinar las matrices poliméricas de PLA y CMC mediante espectroscopia IR, mientras que para la Cur, fue más efectiva la espectroscopia Raman debido a la alta sensibilidad de la técnica para este tipo de compuestos.
- La incorporación de Cur en las fibras de PLA y CMC/PLA no afectó significativamente la degradación térmica de la fibra. Sin embargo, al aumentar el contenido de droga en los andamios aumentaron los valores de Tg y Tc.
- Los valores obtenidos para el estudio de eficiencia de carga fueron inferiores al 100%, indicando una pérdida de masa en el contenido total de la droga cargada en la fibra. Sin embargo, esto no afectó la tasa de dosificación de Cur en función del tiempo.
- La degradación química de Cur a pH 7.4 afecta la cinética de liberación de la droga, siendo efectiva para 8 h. Al entrar en contacto con medios de liberación a pH 5.0 y 3.6, la droga mantiene su tasa de dosificación constante por aproximadamente 192 h.
- El ajuste matemático de Korsmeyer-Peppas permitió obtener los valores de las variables K, n y r^2 . Estos datos permitieron comprobar la correlación de las variables, las velocidades de liberación del fármaco y el mecanismo predominante de liberación de Cur, el cual se basa en la difusión de la droga a través de la matriz polimérica con una posterior degradación/erosión, en menor proporción, de las fibras de PLA y las fibras core/shell de CMC/PLA.

7. RECOMENDACIONES

- Tener un mayor control de la carga de Cur en la fibra para que no se presenten pérdidas de masa que afecten significativamente las tasas de dosificación de la droga.
- Mejorar la modulación de liberación de Cur para controlar los altos porcentajes de la droga liberados en las primeras horas de estudio.
- Realizar estudios de liberación de la droga para posibles aplicaciones *in vivo*.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Silva, G. “Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica”. Tesis de maestría. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, México. 2012.
- [2] Yao, F.; Weiyuan, J. “Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems”. *Expert Opin Drug Deliv.* Vol. 7, pp. 429–444, 2010.
- [3] Pertuso, S.; Navarro, G. “Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos”. *Salud Militar.* Vol. 29 (1), pp. 9-17, 2007.
- [4] Machin, R. “Síntesis y caracterización de polímeros de ciclodextrina. Aplicación a la liberación de fármacos”. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra, España. 2012.
- [5] Katime, I.; Katime, O.; Katime, D. “Los materiales inteligentes en este milenio. Los hidrogeles macromoleculares: Síntesis, propiedades y aplicaciones”. Spain: Ed. Universidad del País Vasco, 1st Ed. Chapter 4. 2004.
- [6] Natu, M.; De Sousa, H.; Gil, M. “Electrospun Drug-Eluting Fibers for Biomedical Applications”. *Stud Mechanobiol Tissue Eng Biomater.* Vol. 8, pp. 57–85, 2011.
- [7] Zamani, M.; Prabhakaran, M.; Ramakrishna, S. “Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials”. *Int J Nanomedicine.* Vol. 8, pp. 2997–3017, 2013.
- [8] Anand, P.; et al. “Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises”. *Mol. Pharmaceutics.* Vol. 4 (6), pp. 807-818, 2007.
- [9] Irving, G.; et al. “Curcumin: The potential for efficacy in gastrointestinal diseases”. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Vol. 25, pp. 519–534, 2011.
- [10] Zelen, J. “The Electrical Discharge from Liquid Points, and a Hydrostatic Method of Measuring the Electric Intensity at Their Surfaces”. *Phys Rev.* Vol. 3, pp. 69, 1914.
- [11] Cooley, J. “Apparatus for Electrically Dispersing Fluids”. U.S Patent No. 692631. 1902.
- [12] Morton, W. “Method of Dispersing Fluids”. U.S Patent No. 705691. 1902.
- [13] Formhals, A. “Process and Apparatus for Preparing Artificial Threads”. U.S. Patent No.1975504. 1934.
- [14] Doshi, J.; Reneker, D. “Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers”. *J Electrostat.* Vol. 32, pp. 151, 1995.
- [15] Bellan, L.; Craighead, H. “Applications of Controlled Electrospinning Systems”. *Polym. Adv. Technol.* Vol. 22, pp. 304, 2010.
- [16] Sun, Z.; et al. “Compound Core-Shell Polymer Nanofibers by Co-Electrospinning”. *Adv. Mater.* Vol. 15, pp.1929-1932, 2003.
- [17] Sill, T.; Von Recum, H. “Electrospinning: Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering”. *Biomaterials.* Vol. 29, pp. 1989, 2008.
- [18] Fang, J.; Niu, H.; Lin, T.; Wang, X. “Applications of Electrospun Nanofibers”. *Chin. Sci. Bull.* Vol. 53, pp. 2265, 2008.
- [19] Dekker, A. “Electrical Engineering Materials Inc”. Prentice Hall. 1959.
- [20] Fano, M.; Chun, L.; Adler, R. “Electromagnetic Fields, Energy, and Forces”. John Wiler & Sons. 1987.

- [21] Lee, K.; Kim, H.; Khil, M.; Ra, Y.; Lee, D. "Characterization of Nano-Structured Poly (E-Caprolactone) Nonwoven Mats Via Electrospinning". *Polymer*. Vol. 44, pp. 1287, 2010.
- [22] Son, W.; Youk, J.; Lee, T.; Park, W. "The Effects of Solution Properties and Polyelectrolyte on Electrospinning of Ultrafine Poly (Ethylene Oxide) Fibers". *Polymer*. Vol. 45, pp. 2959, 2004.
- [23] Lannutti, J.; Reneker, D.; Ma, T.; Tomasko, D.; Farson, D. "Electrospinning for Tissue Engineering Scaffolds". *Mat. Sci. Eng C*. Vol. 27, pp. 504, 2007.
- [24] Duque, L.; Rodriguez, L.; López, M. "Electrospinning: La era de las nanofibras". *Rev. Iber. Polímeros*. Vol. 14(1), pp. 10-27, 2014.
- [25] Elahi, F.; Lu, W.; Guoping, G.; Khan, F. "Core-shell Fibers for Biomedical Applications-A Review". *J Bioengineer & Biomedical Sci*. Vol. 3 (1), pp. 121, 2013.
- [26] Montini, F.; Cortez, P.; Abraham, G. Capítulo 9. Nanofibras electrohiladas para usos terapéuticos. *Biomateriales aplicados al diseño de sistemas terapéuticos avanzados*. Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales, INTEMA (UNMDP-CONICET), Argentina. 2015.
- [27] Yarin, A.; Zussman, E.; Wendorff, J.; Greiner, A. "Evolution of core-shell structure: From emulsions to ultrafine emulsion electrospun fibers". *J. Mater. Chem*. Vol. 17, pp. 2585, 2017.
- [28] Rao, S.; et al. "Mimicking white matter tract topography using core-shell electrospun nanofibers to examine migration of malignant brain tumors". *Biomaterials*. Vol. 34, pp. 5181-5190, 2013.
- [29] Vaseashta, A. "Nanostructured materials based next generation devices and sensors". *Nanostruct. Adv. Mater*. Vol. 204, pp. 1-30, 2005.
- [30] Blakney, A.; Krogstad, E.; Jiang, Y.; Woodrow, K. "Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures". *Int. J. Nanomed*. Vol. 9, pp. 2967-2978, 2014.
- [31] Blakney, A.; Ball, C.; Krogstad, E.; Woodrow, K. "Electrospun fibers for vaginal anti-HIV drug delivery". *Antiviral Res*. Vol. 100, pp S9-S16, 2013.
- [32] Gonzalez, J.; et al. "Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties". *An. Real Acad Farm*. Vol. 81 (4), pp. 278-310, 2015.
- [33] Owens, R.; Shorr, A. "Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies". *Am. J. Health-Syst. Pharm*. Vol. 66, pp S23-S30, 2009.
- [34] Chou, S.; Carson, D.; Woodrow, K. "Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers". *J Control Release*. Vol. 220 (B), pp 584-591, 2015.
- [35] Seymour, R.; Carraher, C. "Introducción a la química de los polímeros". Editorial Reverté S.A. España. 2002.
- [36] Puiggalí, J. "Estructura y propiedades de los polímeros". CPDA, ETSEIB. 2009.
- [27] Billmeyer, F. "Ciencia de los polímeros". Editorial Reverté. 2004.
- [38] Kalpakjian, S.; Schmid, S. "Manufactura, ingeniería y tecnología". Prentice-Hall Inc. 4ªEd. 2001.
- [39] Valera, O.; Uhrig, M. "Química sustentable". Ediciones UNL, Ed. 5, pp. 104-106, 2004.
- [40] Environmental and Plastic Industry Council. "Biodegradable Polymers: a Review". Technical Report. 2000. Disponible en: <http://www.resol.com.br/textos/Biodegradable%20polymers.pdf>

- [41] Heinze, T.; Pfeiffer, K. "Studies on the synthesis and characterization of carboxymethylcellulose". *Angew. Makromol. Chem.* Vol. 266 (1), pp. 37–45, 1999.
- [42] Gaihre, B.; Jayasuriya, A. "Fabrication and characterization of carboxymethyl cellulose novel microparticles for bone tissue engineering". *Mater. Sci. Eng.* Vol. 69, pp. 733–743, 2016.
- [43] Dogsa, I.; et al. "Amorphous supramolecular structure of carboxymethyl cellulose in aqueous solution at different pH values as determined by rheology, small angle X-ray and light scattering". *Carbohydr Polym.* Vol. 111, pp. 492–504, 2014.
- [44] Mondal, I.; Yeasmin, S.; Rahman, S. "Polymer Preparation of food grade carboxymethyl cellulose from corn husk agrowaste". *Int. J. Biol. Macromol.* Vol. 79, pp. 144–150, 2015.
- [45] Dapia, S.; Asunción, C.; Santos, V.; Parajo, J. "Rheological behaviour of carboxymethylcellulose manufactured from TCF-bleached Milox pulps". *Food Hydrocoll.* Vol. 19, pp. 313–320, 2005.
- [46] Cancela, M.; Alvarez, E.; Maceiras, R. "Effects of temperature and concentration on carboxymethylcellulose with sucrose rheology". *J Food Eng.* Vol. 71, pp. 419–424, 2005.
- [47] Rao, Z.; et al. "Carboxymethyl cellulose modified graphene oxide as pH-sensitive drug delivery system". *Int. J. Biol. Macromol.* Vol. 107, pp. 1184–1192, 2018.
- [48] Rubio, M.; Hernández, M. "Medicina estética: Claves, abordajes y tratamientos actuales". Editorial Formación Alcalá. 2017.
- [49] Da Silva, D. "Biocompatibility, biodegradation and excretion of polylactic acid (PLA) in medical implants and theranostic systems". *Chem. Eng. J.* Vol. 340, pp. 9–14, 2018.
- [50] Suriderp, C. "Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Lactic acid". De Barbara Elvers. 5 Edition, pp. 97-104, 1995.
- [51] Serna, L.; Rodríguez, A.; Albán, F. "Ácido Poliláctico (PLA): Propiedades y Aplicaciones". *Ingeniería y Competividad.* Vol. 5 (1), 2003.
- [52] Chem Systems. "Biotech Routes to Lactic Acid/Polylactic acid". 2002. Disponible en: http://thinking.nexant.com/sites/default/files/report/field_attachment_abstract/200205/00-S3-abs.pdf
- [53] Herryman, M.; Blanco, G. "Ácido láctico y poliláctico: Situación actual y tendencias". *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.* Vol. 39, pp. 49-59, 2005.
- [54] Tyler, B. "Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications". *Adv Drug Deliv Rev.* Vol. 107, pp. 163–175, 2016.
- [55] Elsayy, M.; et al. "Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites". *Renew Sust Energ Rev.* Vol. 79, pp. 1346–1352, 2017.
- [56] Gallardo, A.; Vázquez, B.; Elvira, C.; San Román, J. "Sistemas de liberación controlada de medicamentos". *Biomateriales.* Ed. R. Sastre, S. de Aza, J. San Román. CYTED, pp. 449-471, 2004.
- [57] Methods for electrospinning core-shell fibers. Disponible en: <http://electrospintech.com/coreshellmethod.html#.V-bKlJhDIU>.
- [58] Perez, R.; Kim, H. "Core-shell designed scaffolds for drug delivery and tissue engineering". *Acta Biomater.* Vol. 21, pp. 2–19, 2015.
- [59] Bueche, F. "Viscosity, self-diffusion, and allied effects in solid polymers". *J. Chem. Phys.* Vol. 20, pp. 1959–1964, 1952.

- [60] Chakraborty, S.; Liao, I.; Adler, A.; Leong, K. “Electrohydrodynamics: A facile technique to fabricate drug delivery systems”. *Adv Drug Deliv Rev.* Vol. 61, pp. 1043, 2009.
- [61] Freiberg, S.; Zhu, X. “Polymer microspheres for controlled drug release”. *Int. J. Pharm.* Vol. 282, pp. 1–18, 2004.
- [62] Xue, R.; Behera, P.; Viapiano, M.; Lannutti, J. “Rapid response oxygen-sensing nanofibers”. *Mater. Sci. Eng. C.* Vol. 33, pp. 3450–3457, 2013.
- [63] Sperling, L.; Reis, K.; Pranke, P.; Wendorff, J. “Advantages and challenges offered by biofunctional core–shell fiber systems for tissue engineering and drug delivery”. *Drug Discov Today.* Vol. 21, pp. 1243–1256, 2016.
- [64] Fernández, J.; González, R.; Fuentes, G. “Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃”. *An. R. Acad. Nac. Farm.* Vol. 75 (3), pp. 345-363, 2009.
- [65] Viseras, T. “Desarrollo galénico de preparados obtenidos por interacción del ácido 5-amino salicílico con hallosyta”. 2008
- [66] Aggarwal, B.; et al. Chapter 10: Curcumin: Biological and Medicinal Properties. *Turmeric: the genus Curcuma.* 2006.
- [67] Priyadarsini, K. “The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent”. *Molecules.* Vol. 19, pp. 20091-20112, 2014.
- [68] Bagchi, A. “Extraction of Curcumin”. *IOSR-JESTFT.* Vol. 1 (3), pp. 01-16, 2012.
- [69] Basnet, P.; Skalko-Basnet, N. “Curcumin: A Challenge in Cancer Treatment”. *JNPA.* Vol. 26 (1), 2012.
- [70] García, N. “Electrospinning una Técnica Fascinante para la Obtención de Nanofibras Poliméricas”. *Revista de plásticos modernos: Ciencia y tecnología de polímeros.* Vol. 677, pp. 166-173, 2013.
- [71] Yih TC, Al-Fandi M. “Engineered Nanoparticles as Precise Drug Delivery Systems”. *J. Cell. Biochem.* Vol. 97, pp. 1184, 2006.
- [72] Sáez, V.; Hernáez, E.; Sanz, L. “Sistemas de liberación controlada de medicamentos”. *Revista Iberoamericana de Polímeros.* Vol. 3, 2002.
- [73] Ramlia, N.; Wonga, T. “Sodium carboxymethylcellulose scaffolds and their physicochemical effects on partial thickness wound healing”. *Int. J. Pharm.* Vol. 403, pp. 73–82, 2011.
- [74] Rokhade, A.; et al. “Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine”. *Carbohydr Polym.* Vol. 65, pp. 243–252, 2006.
- [75] Hoenich, N. “Cellulose for medical applications: past, present, and future”. *BioResources.* Vol. 1, pp. 270–280, 2006.
- [76] Serrano, M.; et al. “Controlled release and antioxidant activity of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract encapsulated in mixtures of carboxymethyl cellulose, whey protein, and pectin”. *LWT-Food Sci Technol.* Vol. 50, pp. 554–561, 2013.
- [77] Ng, S.; Jumaat, N. “Carboxymethyl cellulose wafers containing antimicrobials: A modern drug delivery system for wound infections”. *Eur J Pharm Sci.* Vol. 51, pp. 173–179, 2014.
- [78] Agarwal, T.; et al. “Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery”. *Int. J. Biol. Macromol.* Vol. 75, pp. 409–417, 2015.
- [79] Juncu, G., et al. “Drug release kinetics from carboxymethylcellulose-bacterial cellulose composite films”. *Int. J. Pharm.* Vol. 510, pp. 485–492, 2016.

- [80] Siviero, A.; et al. "Curcumin, a golden spice with a low bioavailability". *J. Herb. Med.* Vol. 5, pp. 57–70, 2015.
- [81] Madusankaa, N.; De Silvaa, N.; Amaratungaa, G. "A curcumin activated carboxymethyl cellulose-montmorillonite clay nanocomposite having enhanced curcumin release in aqueous media". *Carbohydr Polym.* Vol. 134, pp. 695–699, 2015.
- [82] Plyduang, T.; et al. "Carboxymethylcellulose–tetrahydrocurcumin conjugates for colon-specific delivery of a novel anti-cancer agent, 4-amino tetrahydrocurcumin". *Eur. J. Pharm. Biopharm.* Vol. 88, pp. 351–360, 2014.
- [83] Li, Z.; et al. "Curcumin encapsulated in the complex of lysozyme/carboxymethylcellulose and implications for the antioxidant activity of curcumin". *Food Res Int.* Vol. 75, pp. 98–105, 2015.
- [84] Priya, P.; Mohan, R.; Vasanthakumar, V.; Raj, V. "Curcumin-loaded layer-by-layer folic acid and casein coated carboxymethyl cellulose/casein nanogels for treatment of skin cancer". *Arab. J. Chem.* 2017.
- [85] Li, B.; et al. "Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices". *Carbohydr Polym.* Vol. 98, pp. 1108– 1116, 2013.
- [86] Dewangan, A.; et al. "Preparation, characterization and anti-inflammatory effects of curcumin loaded carboxymethyl cellulose acetate butyrate nanoparticles on adjuvant induced arthritis in rats". *J Drug Deliv Sci.* Vol. 41, pp. 269-279, 2017.
- [87] Trang, M.; et al. "A novel nanofiber Cur-loaded polylactic acid constructed by electrospinning". *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.* Vol. 3, pp. 4, 2012.
- [88] Yang, J.; et al. "Preparation and Characterization of Electrospinning PLA/Curcumin Composite Membranes". *Fiber Polym.* Vol. 11 (8), pp. 1128-1131, 2010.
- [89] Perumal, G.; et al. "Synthesis and characterization of curcumin loaded PLA—Hyperbranched polyglycerol electrospun blend for wound dressing applications". *Mater. Sci. Eng. C.* Vol. 76, pp. 1196–1204, 2017.
- [90] Li, F.; Li, X.; Li, B. "Preparation of magnetic poly lactic acid microspheres and investigation of its releasing property for loading curcumin". *J. Magn. Magn. Mater.* Vol. 323, pp. 2770–2775, 2011.
- [91] Da Silva, R.; et al. "Validation of an Ultraviolet–visible (UV–Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly (L-lactic acid) nanoparticles". *Food Chem.* Vol. 172, pp. 99–104, 2015.
- [92] Qiu, L.; et al. "Synthesis and electrospinning carboxymethyl cellulose lithium (CMC-Li) modified 9,10-anthraquinone (AQ) high-ratelithium-ion battery". *Carbohydr Polym.* Vol. 102, pp. 986– 992, 2014.
- [93] Garcia, L.; et al. "Biological activity of three curcuminoids from *Curcuma longa* L. (turmeric) grown in Quindío, Colombia". *Rev Cubana Plant Med.* Vol. 22 (1), 2017.
- [94] Lian, Y.; et al. "Fabrication and characterization of curcumin-loaded silk fibroin/P (LLA-CL) nanofibrous scaffold". *Front. Mater. Sci.* Vol. 8(4), pp. 354–362, 2014.
- [95] Ramakrishna, S.; et al. "An Introduction to Electrospinning and Nanofibers". World Scientific. 2005.
- [96] Oliveira, J.; et al. "Effect of solvent on the physical and morphological properties of poly (Lactic Acid) nanofibers obtained by solution blow spinning". *J Eng Fiber Fabr.* Vol. 9 (4), pp. 117-125, 2014.
- [97] Chai, M.; Isa, I. "The Oleic Acid Composition Effect on the Carboxymethyl Cellulose Based Biopolymer Electrolyte". *JCPT.* Vol. 3, pp. 1-4, 2013.

- [98] Cuiffo, M.; et al. "Impact of the Fused Deposition (FDM) Printing Process on Polylactic Acid (PLA) Chemistry and Structure". *Appl Sci*. Vol. 7(6), pp. 579, 2017.
- [99] Tobar, E.; Blanch, G.; Ruiz, M.; Sanchez, S. "Encapsulation and isomerization of curcumin with cyclodextrins characterized by electronic and vibrational spectroscopy". *Vibrational Spectroscopy*. Vol. 62, pp. 292-298, 2012.
- [100] Espinach, F.; et al. "Composites from poly(lactic acid) and bleached chemical fibres: Thermal properties". *Compos B Eng*. Vol. 134 (1), pp. 169-176, 2018.
- [101] Nalbandi, A. "Kinetics of thermal degradation of polylactic acid under N₂ atmosphere". *Iran Polym J*. Vol. 10 (6), pp. 371-376, 2001.
- [102] Raj, S.; Shankaran, D. "Curcumin based biocompatible nanofibers for lead ion detection". *Sensor Actuat B: Chem*. Vol. 226, pp. 318-325, 2016.
- [103] Duhoranimana, E.; 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.
- [104] Gregorova, A. "Application of Differential Scanning Calorimetry to the Characterization of Biopolymers". INTECH Open Access Publisher, 2013.
- [105] Siqueira, E.; Botaro, V.; Novack, K. "Thermal and mechanical properties of films prepared with purified and unpurified carboxymethylcellulose (CMC)". 2014.
- [106] Sanphui, P.; Rajesh, N.; Khandavilli, R.; Nangia, A. "Fast Dissolving Curcumin Cocrystals". *Cryst. Growth Des*. Vol. 11 (9), pp. 4135-4145, 2011.
- [107] Pages, P.; et al. "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. 545, 2010.
- [108] Siepmann, J.; Siepmann, F. "Modeling of diffusion controlled drug delivery". *J. Control. Release*. Vol. 161, pp. 351-362, 2012.
- [109] Siepmann, J.; Gopferich, A. "Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems". *Adv Drug Deliv Rev*. Vol. 48, pp. 229-247, 2001.
- [110] Sackett, C.; Narasimhan, B. "Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery". *Int. J. Pharm*. Vol. 418, pp. 104-114, 2011.
- [111] Kost, J.; Langer, R. "Responsive polymeric delivery systems". *Adv Drug Deliv Rev*. Vol. 64, pp. 327-341, 2012.
- [112] World's Leading Hydrocolloid Solutions Provider. "Carboxymethyl Cellulose (CMC) Book". CP Kelco. Disponible en: <file:///D:/DOCUMENTOS/cellulosecmcbook.pdf>
- [113] Sáez, V.; Hernáez, E.; Sanz, L. "Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros". *Revista Iberoamericana de Polímeros*. Vol. 5. 2004.
- [114] Costa, P.; Sousa, J. "Modeling and comparison of dissolution profiles". *Eur J Pharm Sci*. Vol. 13, pp. 123-133, 2001.

ANEXOS

MODELOS MATEMATICOS PLA-Cur pH= 7.4

➤ Orden Cero

	a	b	r²
1%	5.678E+000	6.065E+001	8.646E-001
3%	3.414E+000	4.384E+001	7.778E-001
5%	3.08E+000	2.846E+001	8.487E-001

➤ Higuchi

	K_H	a	b	r²
1%	6.442E+0001	5.000E-001	4.165E+000	8.434E-001
3%	4.473E+0001	5.000E-001	3.800E+000	6.880E-001
5%	3.125E+0001	5.000E-001	3.442E+000	9.123E-001

➤ Korsmeyer-Peppas

	K_{KP}	a	b	r²
1%	3.221E+0001	2.143E-001	3.472E+000	9.579E-001
3%	4.790E+0001	1.697E-001	3.870E+000	9.372E-001
5%	6.785E+0001	1.892E-001	4.217E+000	9.498E-001

➤ Primer Orden

	a	b	r²
1%	1.767E-002	1.411E+000	7.885E-001
3%	1.629E-002	1.329E+000	7.256E-001
5%	2.310E-002	1.209E+000	7.601E-001

MODELOS MATEMATICOS CMC/PLA-Cur pH= 7.4

➤ Orden Cero

	a	b	r²
1%	9.354E-001	-3.431E-001	8.917E-001
3%	3.687E-001	3.506E+000	8.612E-001
5%	7.364E-001	5.099E+000	8.263E-001

➤ Higuchi

	K_H	a	b	r²
1%	2.352E+0000	5.000E-001	8.554E-001	1.451E-001

3%	2.352E+0000	5.000E-001	8.554E-001	1.451E-001
5%	2.352E+0000	5.000E-001	8.554E-001	1.451E-001

➤ Korsmeyer-Peppas

	K_{KP}	a	b	r²
1%	2.685E+0000	5.158E-001	9.878E-001	9.785E-001
3%	4.297E+0000	1.562E-001	1.458E+000	8.884E-001
5%	6.508E+0000	2.173E-001	1.873E+000	8.9683E-001

➤ Primer Orden

	a	b	r²
1%	1.204E-001	-2.425E-001	7.372E-001
3%	5.596E-002	2.222E-001	6.551E-001
5%	5.830E-002	4.678E-001	6.157E-001

MODELOS MATEMATICOS PLA-Cur pH= 5.0

➤ Orden Cero

	a	b	r²
1%	1.553E+000	2.790E+001	6.055E-001
3%	1.452E+000	1.825E+001	5.867E-001
5%	1.237E+000	1.248E+001	6.525E-001

➤ Higuchi

	K_H	a	b	r²
1%	1.897E+0001	5.000E-001	2.943E+000	1.794E-001
3%	1.088E+0001	5.000E-001	2.387E+000	-5.019E-002
5%	8.456E+0000	5.000E-001	2.135E+000	4.222E-002

➤ Korsmeyer-Peppas

	K_{KP}	a	b	r²
1%	1.864E+0001	5.023E-001	2.925E+000	9.164E-001
3%	7.994E+0000	7.448E-001	2.078E+000	9.137E-001
5%	5.099E+0000	8.103E-001	1.630E+000	8.626E-001

➤ Primer Orden

	a	b	r²
1%	1.636E-002	9.301E-001	1.737E-001

3%	1.551E-002	9.185E-001	2.741E-001
5%	2.099E-002	6.981E-001	2.245E-001

MODELOS MATEMATICOS CMC/PLA-Cur pH= 5.0

➤ Orden Cero

	a	b	r²
1%	1.300E-001	3.778E+001	2.429E-001
3%	1.075E-001	2.233E+001	3.422E-001
5%	1.197E-001	4.571E+001	1.792E-001

➤ Higuchi

	K_H	a	b	r²
1%	1.655E+0001	5.000E-001	2.806E+000	3.289E-001
3%	1.139E+0001	5.000E-001	2.433E+000	6.065E-001
5%	2.325E+0001	5.000E-001	3.146E+000	2.297E-001

➤ Korsmeyer-Peppas

	K_{KP}	a	b	r²
1%	1.484E+0001	3.420E-001	2.697E+000	8.142E-001
3%	1.138E+0001	2.956E-001	2.431E+000	8.938E-001
5%	2.804E+0001	2.049E-001	3.334E+000	7.337E-001

➤ Primer Orden

	a	b	r²
1%	1.213E-003	1.206E+000	1.645E-001
3%	1.528E-003	1.051E+000	2.443E-001
5%	1.130E-003	1.244E+000	1.748E-001

➤ DATOS KORSMEYER-PEPPAS PARA LIBERACION MAXIMA

	K_{KP}	a	b	r²
1%	1.225E+0001	7.352E-001	2.506E+000	9.129E-001
3%	1.008E+0001	4.935E-001	2.310E+000	9.424E-001
5%	2.424E+0001	3.675E-001	3.188E+000	7.569E-001

MODELOS MATEMATICOS PLA-Cur pH= 3.6

➤ Orden Cero

	a	b	r²
1%	9.093E-001	3.275E+001	2.906E-001
3%	1.509E+000	2.963E+001	4.311E-001
5%	1.700E+000	3.281E+001	4.969E-001

➤ Higuchi

	K_H	a	b	r²
1%	1.863E+0001	5.000E-001	2.925E+000	1.151E-001
3%	1.418E+0001	5.000E-001	2.651E+000	-2.0587E-001
5%	2.435E+0001	5.000E-001	3.192E+000	4.325E-001

➤ Korsmeyer-Peppas

	K_{KP}	a	b	r²
1%	2.225E+0001	3.860E-001	3.102E+000	9.022E-001
3%	1.188E+0001	7.155E-001	2.475E+000	9.281E-001
5%	1.843E+0001	5.595E-001	2.914E+000	7.599E-001

➤ Primer Orden

	a	b	r²
1%	1.404E-002	9.576E-001	1.327E-001
3%	1.260E-002	1.064E+000	1.995E-001
5%	1.306E-002	1.093E+000	2.529E-001

MODELOS MATEMATICOS CMC/PLA-Cur pH= 3.6

➤ Orden Cero

	a	b	r²
1%	1.771E-001	4.050E+001	3.241E-001
3%	9.929E-002	2.602E+001	3.664E-001
5%	2.374E-001	4.680E+001	3.754E-001

➤ Higuchi

	K_H	a	b	r²
1%	1.641E+0001	5.000E-001	2.798E+000	2.634E-001
3%	1.429E+0001	5.000E-001	2.660E+000	5.618E-001
5%	2.455E+0001	5.000E-001	3.200E+000	6.201E-001

➤ Korsmeyer-Peppas

	K_{kp}	a	b	r²
1%	1.058E+0001	4.7860E-001	2.359E+000	8.337E-001
3%	1.746E+0001	2.063E-001	2.859E+000	9.023E-001
5%	2.337E+0001	2.994E-001	3.151E+000	8.014E-001

➤ Primer Orden

	a	b	r²
1%	1.356E-003	1.221E+000	1.898E-001
3%	1.523E-003	1.069E+000	1.731E-001
5%	1.788E-003	1.199E+000	2.290E-001

➤ DATOS KORSMEYER-PEPPAS HASTA LIBERACION MAXIMA

	K_{kp}	a	b	r²
1%	1.280E+0001	6.637E-001	2.549E+000	9.618E-001
3%	1.619E+0001	3.347E-001	2.784E+000	9.426E-001
5%	1.843E+0001	5.595E-001	2.914E+000	7.599E-001