

**Evaluación de las características de un hidrogel electroresponsivo basado en dextran y anilina como sistema de liberación controlada de puntos de carbono funcionalizados con curcumina**

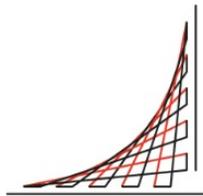
**Nicolás Javier Bonilla Fajardo**

**Trabajo Dirigido**

**Diana Consuelo Rodríguez Burbano, PhD  
Marcela Cristina Múnera Ramírez, PhD**



**Universidad del  
Rosario**



**ESCUELA  
COLOMBIANA  
DE INGENIERÍA  
JULIO GARAVITO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA COLOMBIANA DE INGENIERÍA JULIO GARAVITO  
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA  
BOGOTÁ D.C  
2022**

## Agradecimientos

Agradezco a toda mi familia por apoyarme incondicionalmente en este proceso, por brindarme su amor y compartirme sus enseñanzas que me permitirán llegar a lograr todas las metas que me proponga y ser el profesional que he soñado ser y por el que hemos puesto tanto esfuerzo para que llegue a serlo.

Agradezco a mis amigos Paula, Corin, Laura, Jose, Yosline, Karol y Andrés quienes desde el primer semestre me acompañaron y estuvieron para mi en cada obstáculo que se presentó durante el camino, sin ustedes no habría sido posible llegar hasta aquí y estaré eternamente agradecido con la vida por ponerlos en mi camino.

Agradezco a mis docentes tutoras Diana Consuelo Rodríguez Burbano y Marcela Cristina Múnera Ramírez, quienes me enseñaron y me inspiraron a ser un profesional ético, comprometido y perseverante. Les agradezco por creer en mi trabajo y por apoyarme en cada obstáculo que se presentó en estos meses durante el desarrollo de este proyecto. Debo agradecer a los auxiliares de laboratorio Juan, Hernán y Sonia, por ayudarme en cada trabajo y dificultad que presentaba.

Agradezco a todos los compañeros que conocí y con quienes compartí en el laboratorio Natalia, Stefania, Jessica, Sebastian, Manuela, Michelle, Paola y Carlos que de alguna u otra manera aportaron para que este proyecto saliera adelante. Gracias por compartirme parte de su conocimiento y por hacer de estos meses una época que nunca olvidaré.

Por último, les quiero agradecer a todos los profesores de la Universidad del Rosario y la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito por sus enseñanzas a lo largo de esta carrera. Gracias por su calidad humana, por ser un gran ejemplo de profesionalismo y dedicación durante todos los obstáculos que se presentaron en la pandemia y por esforzarse para formar en mi el mejor Ingeniero Biomédico posible.

## Resumen

Los sistemas de liberación controlada de fármacos permiten mejorar el desempeño de medicamentos al actuar como vehículos de entrega que mejoran su biodistribución y disminuyen los efectos secundarios que estos podrían generar. Estos sistemas se pueden sintetizar a partir de diferentes materiales, aunque en los últimos años el uso de hidrogeles responsivos a diferentes estímulos ha atraído gran interés. Entre estos, los hidrogeles electroresponsivos permiten liberar medicamentos cuando se induce un campo eléctrico sobre estos, sin embargo, el uso de estos como vehículo de entrega ha sido evaluado principalmente para moléculas hidrofílicas. Por esta razón, en este proyecto se evalúa el uso de un hidrogel electroresponsivo para la liberación de curcumina, la cual es un medicamento de baja polaridad al cual se le han atribuido múltiples beneficios, sin embargo, sus propiedades químicas no dificultan su uso. De esta forma, se sintetiza un hidrogel electroresponsivo basado en anilina y dextrano para encapsular una nanoplateforma basada en puntos de carbono dopados con nitrógeno como estrategia de encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas dentro de la matriz polar del hidrogel, mediante la funcionalización de estos con curcumina. Las pruebas de encapsulamiento comparan el almacenamiento de fluoresceína como molécula hidrofílica, puntos de carbono como nanopartícula hidrofílica y la nanoplateforma mencionada anteriormente. Esto permitirá determinar la capacidad de los puntos de carbono para mejorar la interacción de la curcumina con el ambiente hidrofílico del hidrogel. La síntesis del hidrogel electroresponsivo y de los puntos de carbono se realizó de forma satisfactoria como fue confirmado por medio de espectros UV-Vis y FTIR. Para los puntos de carbono se obtuvo un potencial zeta de  $-22$  mV, lo que permitirá la funcionalización de la curcumina en la superficie de estas nanopartículas. Luego de realizar las pruebas de encapsulamiento, se observa que el almacenamiento de la nanoplateforma de curcumina se da a una velocidad menor que los otros agentes. No obstante, los puntos de carbono permiten que esta se encapsule dentro del hidrogel para su futura liberación.

# Índice general

Agradecimientos . . . . .	I
Resumen . . . . .	II
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación . . . . .	1
1.2. Proyecto relacionado . . . . .	2
1.3. Objetivos . . . . .	3
1.3.1. Objetivo general . . . . .	3
1.3.2. Objetivos específicos . . . . .	3
1.4. Contribuciones . . . . .	3
1.5. Organización del documento . . . . .	3
<b>2. ESTADO DEL ARTE</b>	<b>5</b>
2.1. Sistemas de liberación controlada de fármacos . . . . .	6
2.1.1. Clasificación . . . . .	6
2.1.1.1. Por ruta de entrega . . . . .	7
2.1.1.2. Por fuente del biomaterial. . . . .	8
2.1.2. Aplicaciones . . . . .	9
2.2. Hidrogeles . . . . .	10
2.2.1. Clasificación . . . . .	10
2.2.1.1. Por la fuente del polímero base . . . . .	11
2.2.1.2. Por método de entrecruzamiento . . . . .	11
2.2.1.3. Por el estímulo al cual responde el hidrogel . . . . .	12
2.2.2. Estrategias para el encapsulamiento de medicamentos hidrofóbicos en hidrogeles . . . . .	13
2.2.2.1. Encapsulamiento mediante nanoemulsiones . . . . .	13
2.2.2.2. Encapsulamiento mediante el uso de nanopartículas . . . . .	14
2.2.2.3. Encapsulamiento mediante el uso de polímeros hidrofóbicos en la síntesis del hidrogel . . . . .	15
2.3. Puntos de Carbono . . . . .	16
2.3.1. Propiedades . . . . .	17
2.3.1.1. Propiedades electroquímicas . . . . .	17
2.3.1.2. Absorción . . . . .	18
2.3.1.3. Fluorescencia . . . . .	18
2.3.2. Métodos de síntesis . . . . .	18
2.3.3. Aplicaciones . . . . .	19

2.4. Curcumina . . . . .	20
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>22</b>
3.1. Síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo . . . . .	22
3.1.1. Síntesis y caracterización del tetrámero de anilina (AT) . . . . .	23
3.1.2. Síntesis del hidrogel electroresponsivo . . . . .	23
3.2. Síntesis y caracterización de los puntos de carbono funcionalizados con curcumina	23
3.2.1. Síntesis y caracterización de puntos de carbono . . . . .	24
3.2.2. Funcionalización de los puntos de carbono con curcumina . . . . .	24
3.3. Pruebas de encapsulamiento . . . . .	24
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>26</b>
4.1. Síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo . . . . .	26
4.1.1. Síntesis y caracterización del tetrámero de anilina (AT) . . . . .	26
4.1.2. Síntesis del hidrogel electroresponsivo . . . . .	27
4.2. Síntesis de los puntos de carbono funcionalizados con curcumina . . . . .	28
4.2.1. Síntesis y caracterización de puntos de carbono . . . . .	28
4.2.2. Funcionalización de puntos de carbono con curcumina . . . . .	31
4.3. Pruebas de encapsulamiento . . . . .	33
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>36</b>
<b>6. RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>38</b>
<b>ANEXO</b>	<b>47</b>

# Índice de figuras

2.1. Metodología de la investigación llevada a cabo para la revisión de literatura . . .	6
2.2. Encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas en hidrogeles mediante nanoemulsiones. Tomado y modificado de [61] . . . . .	14
2.3. Encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas en hidrogeles utilizando magnetoliposomas. Tomado y modificado de [63] . . . . .	15
2.4. Introducción de polímeros hidrofóbicos en el hidrogel. a) Matriz de PEG entrecruzada con dominios hidrofóbicos de P(BOD), b) Cadenas de PEG y PCL entrecruzadas con P(BOD) y c) interacciones hidrofóbicas entre las cadenas de PCL y los dominios de P(BOD) que causan una compresión del material. Tomado y modificado de [72]. . . . .	16
2.5. Estructura química de la curcumina . . . . .	21
3.1. Diagrama de la metodología utilizada para las pruebas de encapsulamiento del hidrogel . . . . .	22
3.2. Reacción de obtención del tetrámero de anilina . . . . .	23
4.1. Espectro de absorción UV-Vis del AT . . . . .	27
4.2. Espectro FTIR del tetrámero de anilina . . . . .	28
4.3. Espectros de absorción y emisión UV-Vis de los puntos de carbono. El espectro de emisión se toma bajo la excitación de luz UV de 365 nm. . . . .	29
4.4. Espectro FTIR de los puntos de carbono . . . . .	30
4.5. Potencial Z de los PCs . . . . .	31
4.6. Espectro UV-Vis PC-Cur . . . . .	32
4.7. Curva de calibración de a) fluoresceína b) PCs c) PCs-Cur . . . . .	33
4.8. Curva de encapsulamiento del hidrogel . . . . .	34

# Índice de tablas

2.1. Clasificación de los sistemas LCF . . . . .	7
2.2. Clasificación de los hidrogeles . . . . .	11
2.3. Métodos de síntesis de puntos de carbono . . . . .	19

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

En esta sección se presenta el contexto, la motivación y los avances realizados previamente en el marco del macroproyecto "Desarrollo de los componentes de un sistema de liberación controlada de medicamentos basado en un hidrogel electroresponsivo integrado por puntos de carbono funcionalizados con curcumina" del cual hace parte este trabajo. Luego, a partir de estos se plantean los objetivos de este proyecto y cómo la ejecución de este contribuye a la obtención de nuevo conocimiento con respecto al sistema de liberación controlada de fármacos desarrollado durante el macroproyecto.

### 1.1 Motivación

Los sistemas de liberación controlada de fármacos (LCF) son vehículos en los cuales se pueden encapsular, disolver o funcionalizar diferentes medicamentos para su entrega en el organismo [1]. Estos vehículos usualmente cumplen una o varias de las siguientes funciones: mejorar la permeabilidad y la solubilidad de los medicamentos, mejorar la permeabilidad a algunas barreras biológicas mediante la adición de ligandos que permitan la entrega en tejidos de difícil acceso, liberar el medicamento de forma intracelular y suministrar fármacos en sitios específicos mediante el uso de vehículos responsivos a diferentes estímulos en el microambiente celular [1].

Estos vehículos de entrega pueden ser sintetizados a partir de diversos biomateriales inorgánicos como metales, cerámicos, lantánidos y materiales semiconductores, u orgánicos como materiales basados en carbono, biomoléculas o polímeros. Estos últimos, los materiales poliméricos presentan algunas ventajas frente a los otros debido a la diversidad de fuentes de monómeros sintéticos y naturales que han probado su biocompatibilidad al ser utilizados para otras aplicaciones biomédicas, tales como, suturas, tornillos de tejido y membranas para regeneración de tejidos [2], [3]. En particular, esta variedad permite que los sistemas LCF basados en estos materiales tengan diferentes arquitecturas y composiciones que pueden funcionalizarse con diferentes moléculas para mejorar algunas propiedades y funciones del sistema [4].

Entre los materiales poliméricos utilizados en sistemas LCF se destacan los hidrogeles. Estos son materiales altamente hidrofílicos compuestos usualmente por polímeros naturales o sintéticos, que al entrecruzarse por medio de métodos químicos o físicos, tienen la capacidad de almacenar en su interior agua u otras moléculas polares [5], [6]. El interés en estos materia-

les ha aumentado en los últimos años debido a la capacidad de estos de responder a estímulos externos por medio de la adición de agentes de entrecruzamiento o monómeros que se ven afectados por cambios en pH o temperatura, la irradiación con luz o la inducción de campos eléctricos o magnéticos [7], [8]. Entre estos, la introducción de funcionalidades que le den un carácter electroresponsivo al hidrogel ha despertado gran interés; en la actualidad ya se hace uso de la electricidad de forma terapéutica, lo que posibilita su uso como estímulo externo [9]. Para este tipo de hidrogel, el entrecruzamiento de polianilina con polímeros polares como el quitosano y el dextrano, ha sido reportado en múltiples ocasiones con resultados favorables para su uso en sistemas LCF, especialmente para la entrega de moléculas de alta polaridad [10], [11].

No obstante, aproximadamente el 40 % del mercado de fármacos presentan una baja polaridad, lo cual afecta la interacción de estos con las funcionalidades polares de los hidrogeles, dificultando el uso de estos materiales en sistemas LCF para la entrega de estos medicamentos [6]. Por esta razón, se están investigando diferentes alternativas para encapsular estos medicamentos dentro de estos materiales. Entre estas, el uso de nanopartículas funcionalizadas con el medicamento de entrega permitiría la absorción de estos medicamentos en los hidrogeles debido a que las nanopartículas utilizadas podrían contener grupos funcionales que permitirían una mejor interacción entre el hidrogel y el medicamento encapsulado, además de poseer una gran área superficial que posibilitaría la funcionalización de una alta cantidad de medicamento para su entrega [12].

Entre estas nanopartículas se encuentran los puntos de carbono. Estos son materiales basados en carbono y debido a su composición y método de síntesis, es posible que estos posean grupos funcionales que permitan la interacción de estas nanopartículas y la red polimérica y, la de algunos medicamentos hidrofóbicos con el ambiente hidrofílico del hidrogel [13]. Además, también poseen propiedades ópticas que involucran la absorción de fotones en el espectro UV-Visible y la emisión de luz en el espectro visible, fenómeno conocido como fluorescencia [13], [14].

Así, en este proyecto se implementa un protocolo para encapsular y realizar pruebas de liberación de un sistema LCF compuesto por puntos de carbono funcionalizados con curcumina almacenados en un hidrogel electroresponsivo basado en un tetrámero de anilina, como el polímero conductor, entrecruzado con dextrano mediante el uso de diisocianato de hexametileno (HDI) como agente de entrecruzamiento.

## 1.2 Proyecto relacionado

Este proyecto hace parte del macroproyecto "Desarrollo de los componentes de un sistema de liberación controlada de medicamentos basado en un hidrogel electroresponsivo integrado por puntos de carbono funcionalizados con curcumina". Este proyecto ha sido financiado por los fondos concursables de la Universidad del Rosario en la modalidad Capital Semilla y es desarrollado por los integrantes del semillero de investigación en biomateriales para aplicaciones biomédicas SyNERGIA. Dentro del marco de este, previamente se ha realizado la síntesis del hidrogel electroresponsivo basado en un tetrámero de anilina y dextrano, y la obtención de una nanoplataforma basada en puntos de carbono funcionalizados con curcumina

como medicamento de entrega. A partir de estos resultados, en este proyecto se presenta la evaluación del hidrogel electroresponsivo como potencial vehículo para la liberación controlada de los puntos de carbono funcionalizados con curcumina mediante ensayos de encapsulamiento.

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo general**

Evaluar la capacidad de encapsulación de un hidrogel electroresponsivo utilizando una nanoplataforma compuesta por puntos de carbono funcionalizados con curcumina como medicamento de entrega.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

1. Realizar una revisión de literatura de métodos de encapsulamiento de medicamentos hidrofóbicos en hidrogeles
2. Sintetizar los componentes necesarios para realizar el encapsulamiento de puntos de carbono funcionalizados con curcumina en un hidrogel electroresponsivo.
3. Implementar el protocolo seleccionado de la revisión literaria para realizar la encapsulación de nanoplataformas basadas en puntos de carbono funcionalizadas con curcumina en el hidrogel electroresponsivo.

## **1.4 Contribuciones**

Por medio del presente trabajo se presenta una revisión de literatura en las estrategias adaptadas hasta el momento para el encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas en hidrogeles. Luego, a partir de esta, se comprueba la capacidad del hidrogel electroresponsivo desarrollado previamente para encapsular curcumina, como medicamento de baja polaridad, mediante la funcionalización de este con puntos de carbono los cuales son nanopartículas de alta polaridad que permiten mejorar la interacción entre este tipo de medicamentos y la red polimérica e hidrofílica del hidrogel. De esta forma, se compara el desempeño del hidrogel para encapsular varios tipos de moléculas y nanoplataformas de diferente polaridad. Luego de las pruebas, se observa que el hidrogel posee la capacidad de encapsular curcumina funcionalizada en puntos de carbono, aunque a una menor velocidad que moléculas polares como la fluoresceína o nanopartículas polares como puntos de carbono.

## **1.5 Organización del documento**

El presente documento se divide en seis capítulos. En el primero se brinda un contexto acerca de la problemática a resolver, la pregunta de investigación, los resultados obtenidos en avances anteriores de este mismo proyecto y las contribuciones que se realizaron mediante el presente trabajo.

En el segundo capítulo se presenta un marco teórico necesario para entender la investigación que se ha realizado en el área hasta la actualidad y que asentará las bases para comprender el desarrollo del proyecto. Este se subdivide para cubrir los conceptos básicos de sistemas de liberación controlada de fármacos, el uso de hidrogeles y puntos de carbono para esta aplicación, y el uso de curcumina como medicamento de entrega. Además, se presenta una revisión de literatura acerca de las estrategias para encapsular medicamentos hidrofóbicos en hidrogeles, que se encuentra relacionada con la problemática planteada en el primer capítulo.

En el tercer capítulo se detalla la metodología llevada a cabo para la síntesis de cada uno de los componentes del sistema y para la prueba de encapsulamiento de la nanoplataforma dentro del hidrogel electroresponsivo.

En el cuarto capítulo se presentan y se discuten los resultados obtenidos de la síntesis de cada componente, y de las pruebas de encapsulamiento realizadas con moléculas y nanoplataformas de diferente polaridad para probar el uso de puntos de carbono como nanopartícula para mejorar la interacción de medicamentos hidrofóbicos con estructuras hidrofílicas.

En el quinto capítulo se plantean las conclusiones teniendo en cuenta la discusión realizada en el capítulo anterior y los objetivos planteados al inicio del documento. Por último, en el sexto capítulo se presentan las recomendaciones y los posibles trabajos futuros que se podrían realizar a partir de las contribuciones hechas en este proyecto.

## Capítulo 2

# ESTADO DEL ARTE

Se realizó una búsqueda de información para construir un marco teórico dividido en cuatro secciones: sistemas de liberación controlada de fármacos, hidrogeles, puntos de carbono y curcumina. Para esto se utilizaron artículos de investigación, artículos de revisión, capítulos de libros y libros publicados desde el año 2012.

La revisión de literatura se realizó utilizando la metodología PICO. Esta se basa en la formulación de una pregunta de investigación dividiéndola en cuatro componentes: población, la cual se refiere al problema a dirigirse; intervención, la cual se refiere a la técnica o estrategia que se desea revisar, comparación: son las técnicas o estrategias ya utilizadas con las cuales se desea comparar la intervención y resultados: los cuales son los efectos que produce el uso de la intervención.

De esta forma, se adaptan estas cuatro categorías a la búsqueda de estrategias de encapsulamiento de moléculas apolares como se muestra a continuación. Población: encapsulamiento de moléculas apolares en hidrogeles con aplicación en sistemas LCF, Intervención: estrategias de encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas en hidrogeles, Comparación: métodos de encapsulamiento de moléculas hidrofílicas y Resultados: Descripción de los diferentes mecanismos de encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas. El resultado de la investigación se resume en el diagrama de la figura 2.1.

Los criterios de inclusión fueron: artículos de investigación, artículos en inglés, artículos que específicamente describan la forma de encapsulamiento de fármacos hidrofóbicos en el hidrogel, artículos de los últimos 5 años (desde 2017). Los criterios de exclusión fueron: revisiones, capítulos de libro, libros, entre otros, artículos en idiomas diferentes al inglés, artículos de hidrogeles que no encapsulen medicamentos hidrofóbicos o que no describan estrategias para realizar este encapsulamiento, artículos publicados antes del 2017. La ecuación de búsqueda utilizada se presenta a continuación y los resultados de esta revisión son presentados en la siguiente sección.

*hydrogel\* AND (delivery OR release) AND encapsulation AND (hydrophobic OR non-polar OR insoluble) AND drug\**

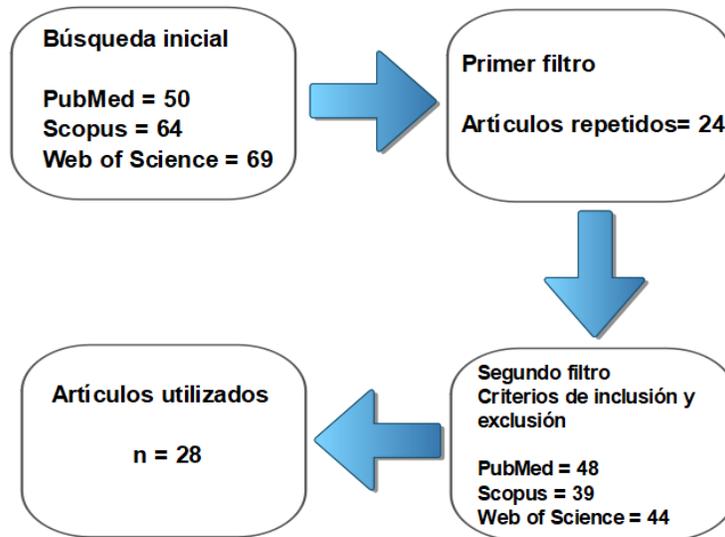


Figura 2.1: Metodología de la investigación llevada a cabo para la revisión de literatura

## 2.1 Sistemas de liberación controlada de fármacos

Los sistemas de liberación controlada de fármacos (LCF) son dispositivos o fórmulas que permiten mejorar la eficacia y la seguridad de los medicamentos mediante el control de la tasa de liberación y su lugar de entrega [15]. Estos sistemas se comienzan a investigar en la década de 1950 con la investigación publicada por Smith Kline & France para la liberación controlada de dextroamfetamina. De esta manera, se inicia la investigación en diferentes formulaciones para lograr entregar el ingrediente farmacéutico activo (API) de diferentes medicaciones de forma que estas puedan tener un efecto terapéutico duradero y así, disminuir la cantidad de dosis necesarias de un medicamento para obtener el efecto deseado [16]. Luego de 1970, además de mejorar la biodistribución y biodisponibilidad de los fármacos, también se comienza a estudiar la posibilidad de dirigir estos medicamentos a sitios específicos en el organismo. De esta forma, se comienza a utilizar materiales en diferentes escalas (macro, micro y nano), modificados con el fin de cumplir con este objetivo [16]. Así, los sistemas LCF que se investigan en la actualidad funcionan para conseguir uno o varios de los siguientes propósitos: mejorar la solubilidad y permeabilidad de los medicamentos, mejorar la permeabilidad de los medicamentos a algunas barreras biológicas del cuerpo con el fin de entregar medicamentos en tejidos de difícil acceso, conseguir la liberación del medicamento de forma intracelular y obtener sistemas responsivos a diferentes microambientes para la liberación en lugares y tiempos específicos [17].

### 2.1.1. Clasificación

Los sistemas LCF se pueden clasificar utilizando criterios como la ruta de entrega del sistema en el organismo o la fuente del biomaterial utilizado como vehículo para la liberación del medicamento. Esta clasificación se detalla en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1: Clasificación de los sistemas LCF

Criterio de clasificación	Clasificación	Subclasificación
<b>Por ruta de entrega</b>	Transmucosal	Nasal
		Ocular
		Gastrointestinal
		Vaginal
	Parenteral	Intravascular
		Intramuscular
		Subcutánea
	Pulmonar	
	Transdermal	
<b>Por fuente del biomaterial</b>	Inorgánico	Puntos cuánticos
		Nanopartículas metálicas
		Nanopartículas cerámicas
		Nanopartículas de lantánidos
	Orgánico	Hidrogeles
		Nanopartículas basadas en biomoléculas
		Nanopartículas poliméricas

#### 2.1.1.1 Por ruta de entrega

Para el criterio de clasificación basado en la ruta de entrega, se encuentran las diferentes formas de administración de fármacos que se estudian para la liberación de medicamentos. Estas rutas de entrega permiten la organización de los sistemas LCF basandose en las diferentes barreras biológicas a las que un vehículo de entrega debe enfrentarse con el fin de realizar la entrega. El estudio de estas diferentes rutas también se da porque cada una posee ventajas y retos diferentes para los sistemas LCF, y la decisión de utilizar una u otra depende de factores como la enfermedad a tratar y los órganos que se vean afectados por esta [15].

La administración de medicamentos por medio de la ruta transmucosal es aquella que se da a través de membranas mucosas localizadas en la cavidad oral, el esófago, el tracto gastrointestinal, la nariz, los ojos, el recto, la vagina y la vejiga [18]. Esta ruta presenta limitaciones para los sistemas LCF debido a la incapacidad de algunos medicamentos de cruzar esta mucosa que rodea la barrera epitelial de los órganos mencionados anteriormente y por los obstáculos que estos deben pasar para llegar a esta barrera en primer lugar también dificultan que se obtenga el efecto deseado del medicamento [18]. Por ejemplo, cuando se suministra el medicamento por vía oral es posible que una gran cantidad de este se pierda cuando cruce por el ambiente ácido del estómago [19]. Sin embargo, esta ruta de administración tiene una alta aceptación por parte los pacientes, por lo cual es necesario seguir investigando en sistemas LCF que puedan superar estos obstáculos.

En cuanto a la ruta parenteral, esta se basa en el suministro de medicamentos mediante métodos invasivos al organismo usando las vías intravasculares, intramusculares o subcutáneas. Esta ruta presenta ventajas en cuanto al rendimiento terapéutico y la biodistribución del medicamento. Sin embargo, esta forma de administración presenta una alta incomodidad

para los pacientes y necesita de personal especializado para utilizarse [20].

La ruta pulmonar y transdermal tienen en común que se utilizan principalmente para entregar medicamentos para enfermedades que se dan en sus respectivos órganos. No obstante, en el caso de la ruta pulmonar, esta presenta dificultades para entregar el medicamento a los alveolos debido a la mucosa de las vías respiratorias que puede atrapar gran cantidad de este fármaco en el camino [21]. En lo que respecta a la vía transdermal, esta posee una tasa de absorción limitada por lo cual todavía se investiga en sistemas LCF que permita mejorar esta característica [22].

### **2.1.1.2 Por fuente del biomaterial.**

La clasificación de sistemas LCF mediante este criterio se puede realizar organizando estos en dos grandes categorías: aquellos que utilizan biomateriales con un origen en compuestos inorgánicos y los que tienen origen en compuestos orgánicos.

En la primera categoría, es posible encontrar sistemas LCF basados en el uso de nanopartículas basadas en metales, cerámicos, semiconductores y lantánidos. Para las primeras, los materiales más usados son el oro y la plata. Este tipo de nanopartículas se han estudiado profundamente debido a que tienen la capacidad de entregar medicamentos mediante la funcionalización de estos en la superficie de las nanopartículas o mediante la encapsulación de estos dentro de nanopartículas huecas [23], [24]. Estas nanopartículas se están investigando principalmente para sistemas LCF relacionados con el tratamiento del cáncer. Esto se debe a que pueden ser usadas para realizar terapias fototérmicas debido a su capacidad de absorber luz del infrarrojo cercano y convertir esta energía en calor, mientras se realiza una liberación de fármacos simultáneamente [24].

Los cerámicos también se investigan ampliamente en este campo, especialmente las nanopartículas de sílica. Estas son de gran interés debido a que sus propiedades químicas como su poca dispersabilidad a la mayoría de solventes, permite que estas sean resistentes a diversos obstáculos que pueda haber durante la administración del fármaco [18], [25]. Entre los cerámicos también se han investigado materiales basados en hidroxiapatita o zirconia, sin embargo, en general los cerámicos tienen dificultades en cuanto a la capacidad de encapsulamiento y al alto costo de producción, lo que dificulta su aplicación [26]. Por último, los sistemas LCF basados en semiconductores cuentan con la capacidad de fluorescer en diferentes longitudes de onda dependiendo de la composición y las propiedades del material. Por último, los lantánidos también tienen propiedades de fotoluminiscencia que podrían ser utilizadas para diversas aplicaciones biomédicas. Estos materiales se investigan principalmente para la obtención de imágenes médicas, sin embargo, en los últimos años se ha comenzado a estudiar la posibilidad de utilizarlos como plataformas teranósticas para monitorear la liberación del medicamento en tiempo real [27], [28].

En cuanto a aquellos vehículos de origen en compuestos orgánicos, entre estos es posible encontrar algunos basados en diferentes biomoléculas como lípidos, ADN o péptidos, y otros basados en polímeros. Para los primeros, el uso de lípidos para la síntesis de liposomas ha sido una de las estrategias con mayor traslación clínica en el área de sistemas LCF [29]. Por

esta razón, hoy en día en el mercado es posible encontrar múltiples medicamentos que utilizan este tipo de nanopartículas para entregar diferentes tipos de fármacos. Estos sistemas se han estudiado durante bastante tiempo y poseen propiedades benéficas para esta aplicación como una alta biodegradabilidad y la posibilidad de funcionalizar diferentes moléculas o polímeros que permitan prolongar su vida de circulación o entregar los medicamentos en sitios específicos [30].

Otras biomoléculas como el ADN y algunos péptidos también se han comenzado a estudiar para su uso como vehículos de entrega de sistemas LCF. En el caso del ADN, este puede plegarse en múltiples formas tridimensionales y utilizarse de esta forma para encapsular medicamentos. Estas estructuras han mostrado una alta absorción celular y son útiles para entregar material genético para uso terapéutico [31]. Con respecto al uso de péptidos en sistemas LCF, estos se pueden organizar de forma que se puedan encapsular o funcionalizar medicamentos en su interior o en su superficie. Además, estos pueden utilizarse de forma terapéutica sin necesidad de entregar un medicamento cuando se utilizan péptidos que tengan una función a nivel fisiológico en el organismo. Estos son naturalmente biocompatibles y biodegradables, sin embargo, aún no se ha estudiado lo suficiente su biocompatibilidad cuando se adaptan como nanomateriales [32].

Como ya se mencionó, aparte de las biomoléculas, los polímeros también son materiales basados en compuestos orgánicos que se utilizan en sistemas LCF. Estos materiales se basan en la unión de varias moléculas orgánicas llamadas monómeros mediante enlaces covalentes, organizadas de forma lineal o ramificada. Estos materiales pueden ser extraídos de una fuente natural como el quitosano, el dextrano o el almidón, biosintéticos como el polihidroxibutirato (PHB) o sintética como el ácido poliláctico (PLA) o el poliuretano [33]. Cuando estos biomateriales se utilizan para sistemas LCF se organizan en diferentes estructuras como nanopartículas poliméricas, dendrímeros, conjugados polímero-fármaco e hidrogeles [2], [34]. Las primeras dos estructuras son sistemas que se basan en la funcionalización o encapsulamiento de fármacos, polipéptidos, proteínas o material genético, para la entrega controlada en tejidos específicos del organismo. Su estructura permite también la adición de moléculas que permiten una mejor interacción con barreras biológicas o tejidos a los cuales se dirige el medicamento. Los conjugados polímero-fármaco son sistemas LCF que se basan en la funcionalización de algunos polímeros con fármacos de molécula pequeña con el fin de proteger el medicamento de algunas enzimas o condiciones que se pueda encontrar en el cuerpo [4]. Por último, los hidrogeles son redes poliméricas hidrofílicas que se han investigado ampliamente en esta área debido a su biocompatibilidad y a la capacidad de estos de responder a estímulos externos por medio de la adición de algunos polímeros, dopantes o agentes de entrecruzamiento que sean sensibles a estos [6], [8]. En este material se basa el sistema propuesto en este documento y por esta razón, se describirán a profundidad en la sección 2.2.

### 2.1.2. Aplicaciones

Los sistemas LCF han sido estudiados para diversos usos biomédicos como la ingeniería de tejidos, la curación de heridas o la liberación de fármacos altamente tóxicos en sitios específicos. En el primero, esta se ha usado debido a la necesidad que requiere este de administrar

factores de crecimiento e incluso células en un tejido en regeneración, puesto que, durante este proceso es necesario que estos se encuentren en niveles específicos en el área donde se esta realizando el crecimiento del tejido [35]. En cuanto a la curación de heridas, algunos materiales poliméricos, como los hidrogeles, tienen la capacidad de adaptarse a la forma del lugar en el que se encuentren. Esto permite crear un ambiente óptimo para la regeneración de este tejido mediante la entrega de factores que promuevan la reconstrucción del tejido y la modulación del sistema inmunitario [36].

En ultima instancia, la liberación controlada de fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, ha permitido reducir significativamente los efectos secundarios de algunos de estos medicamentos y mejorar su biodisponibilidad en el tejido blanco de este [37]. Asimismo, varios tipos de vehículo estan siendo investigados con el fin de poder mejorar la permeabilidad de algunos medicamentos en diferentes barreras biológicas como la barrera hemato-encefálica o la barrera mucosal del sistema gastrointestinal, lo cual permitirá tratar nuevas enfermedades y mejorar la aceptación de los pacientes a la administración de algunos medicamentos [19], [35].

## 2.2 Hidrogeles

Un hidrogel es una red tridimensional de polímeros hidrofílicos que se caracteriza por tener la capacidad de absorber agua en cantidades que van desde 0.1 hasta 1000 veces su volumen total [38], [39]. Estos se sintetizan mediante el entrecruzamiento de polímeros altamente polares utilizando diversos métodos físicos o químicos y estos, al igual que en los sistemas LCF poliméricos, pueden provenir de fuentes naturales o sintéticas. Entre sus propiedades más importantes se encuentran la capacidad de modificar sus propiedades mecánicas y de superficie para usarse en diferentes aplicaciones, y la permeación y la capacidad de hinchamiento, que se relacionan con su potencial aplicación en sistemas LCF [40], [41].

La investigación en estos materiales se inició en la década de 1960 y desde entonces se ha estudiado su potencial uso para aplicaciones biomédicas como en ingeniería de tejidos, apósito para heridas, lentes de contacto y sistemas LCF. Estas aplicaciones han sido posibles debido a la capacidad de este material de sintetizarse en diferentes formas y tamaños. También su estructura hidrofílica le da una mayor resistencia a la degradación debido a su alta interacción con algunos fluidos del cuerpo humano, lo que a la vez mejora su biocompatibilidad [41]. Asimismo, se ha mostrado en muchos estudios la capacidad de estos materiales de responder a diferentes estímulos externos mediante la adición de algunas moléculas o monómeros durante la síntesis que poseen la capacidad de tener este tipo de respuesta. Hoy en día se han estudiado métodos y precursores para sintetizar hidrogeles que permiten la responsividad de estos a cambios en el pH, temperatura, enzimas, luz y campos eléctricos [7], [42], [43].

### 2.2.1. Clasificación

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente se puede clasificar los hidrogeles basandose en tres diferentes criterios: la fuente del polímero, el método de síntesis y el estímulo al cual responde el material, como se detalla en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Clasificación de los hidrogeles

Criterio de clasificación	Clasificación
Por la fuente del polímero base	Natural
	Sintético
Por método de entrecruzamiento	Químico
	Físico
Por estímulo al cual responde el material	Temperatura
	pH
	Luz
	Enzimas
	Campos eléctricos

### 2.2.1.1 Por la fuente del polímero base

Para la clasificación utilizando este criterio, se tiene en cuenta el origen del polímero hidrofílico utilizado durante la síntesis. Este puede ser de origen natural o sintético. Para el primero, usualmente son polímeros que ya forman parte de algunas estructuras dentro del cuerpo humano como ácido hialurónico y el colágeno, dentro de otros animales como el quitosano o la gelatina, o dentro de organismos unicelulares y plantas como el dextrano o el alginato. Estos se caracterizan por tener una alta biocompatibilidad y biodegradabilidad [40]. Sin embargo, estos requieren entrecruzarse con otros polímeros para mejorar o adicionar propiedades al hidrogel como la capacidad de hinchamiento o la responsividad a diversos estímulos.

Con respecto a los polímeros de origen sintético, como el ácido polivinílico, el polietilenglicol o el alcohol polivinílico poseen una baja toxicidad y usualmente también mejores propiedades mecánicas, lo que permitiría una mayor viabilidad del material para algunas aplicaciones [39]. También existen hidrogeles híbridos los cuales utilizan polímeros de diferentes fuentes con el fin de obtener un material que cubra todos los requerimientos de la aplicación para la cual este se va a utilizar [39], [44].

### 2.2.1.2 Por método de entrecruzamiento

Utilizando este criterio, es posible clasificar los hidrogeles en dos grupos, aquellos que se entrecruzan químicamente y los que lo hacen físicamente. Los que se entrecruzan químicamente, son aquellos que forman enlaces covalentes entre cadenas de polímeros para formar el material. Estos enlaces usualmente se realizan por medio de grupos funcionales como carboxilos o aminas. Esta formación de enlaces covalentes se induce por diferentes métodos como la irradiación con luz ultravioleta, el uso de agentes de entrecruzamiento o por métodos de polimerización como el método de radicales libres [38], [40].

En cuanto a aquellos que se entrecruzan por métodos físicos, se encuentran los que forman el material por medio de interacciones no covalentes como por fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas [38]. Estos hidrogeles son usualmente llamados reversibles debido a que cuando estos entran en contacto con un medio que cambie características como su carga o pH, pueden degradarse por la pérdida de las interacciones que permiten

su entrecruzamiento. No obstante, sobre estos hidrogeles no se tiene tanto control sobre su estructura, lo cual dificultaría su uso para aplicaciones que requieran conocer y modificar la matriz del material [40].

### 2.2.1.3 Por el estímulo al cual responde el hidrogel

Aunque no todos los hidrogeles responden a estímulos externos, aquellos que si lo hacen son altamente relevantes para el uso de estos en sistemas LCF, por esta razón, es necesario utilizar este criterio para su clasificación. Algunos de los estímulos para los cuales se han reportado investigaciones son temperatura, pH, luz, actividad enzimática y campos eléctricos.

Los hidrogeles responsivos a la temperatura se basan en el uso de polímeros sensibles a este tipo de estímulo durante el entrecruzamiento del hidrogel. Su mecanismo de respuesta se basa en la deshidratación del polímero, lo cual causa que no sea posible generar puentes de hidrógeno entre el medio y el polímero, lo que simultáneamente crea un ambiente hidrofóbico al interior del hidrogel que provoca la repulsión de las moléculas polares fuera del hidrogel [45]. Estos polímeros usualmente tienen esta transición a una temperatura entre 32°C y 35°C. Sin embargo, el entrecruzamiento con otros polímeros permiten aumentar esta temperatura a niveles mayores a los de la temperatura corporal humana [46], [47].

Los hidrogeles responsivos al pH poseen moléculas entrecruzadas dentro de su estructura que pueden modificar la capacidad de hinchamiento y retención de agua del hidrogel dependiendo de la acidez del ambiente. El uso de este estímulo ha atraído interés porque para lograr una liberación intracelular de un fármaco, estos pueden ser absorbidos dentro de endosomas, los cuales inducen un ambiente ácido en la molécula o el agente que se encuentre contenido [48], [49]. Las moléculas que proveen este tipo de responsividad poseen grupos funcionales como carboxilos y aminas que sean sensibles a la protonación provocando una atracción o repulsión de moléculas polares según el pH en el que se encuentren [50].

En cuanto a los hidrogeles fotoreponsivos utilizan moléculas sensibles usualmente a la luz que al irradiarse pueden fotodegradarse, fotoisomerizarse o fotodimerizarse. El primero es un proceso irreversible que provoca la pérdida de la estructura y las propiedades del hidrogel y lo que causa que en sistemas LCF estos liberen en medicamento después de la acción de este estímulo [51], [52]. Los otros dos mecanismos son reversibles mediante la irradiación de luz en dos diferentes longitudes de onda. Esto permite conservar la estructura y algunas propiedades del material, lo que para la aplicación en sistemas LCF permite una entrega del medicamento de forma periódica [51], [53].

Los hidrogeles con capacidad de degradarse mediante la acción de enzimas se han estudiado debido a la presencia de este tipo de proteínas en el cuerpo que podrían ser útiles durante la administración de medicamentos mediante sistemas LCF. Las enzimas que más se han estudiado para esta aplicación son las proteasas y las glucosidasas [54]-[56]. El primero se estudia debido a la sobreexpresión de estas bajo algunas enfermedades y usualmente se utiliza para degradar sistemas LCF compuestos por diferentes polímeros entrecruzados mediante el uso de dominios peptídicos que pudiesen ser captados por este tipo de enzimas. Con respecto a las glucosidasas, estas permiten la degradación de los hidrogeles cuando se utilizan ciertos

polisacáridos junto con polímeros en el entrecruzamiento del material [54].

Finalmente, los hidrogeles electroresponsivos se basan en el uso de polímeros de origen natural o sintético entre cruzados con polímeros conductores. Cuando se induce un campo eléctrico sobre estos materiales, este provoca un movimiento de electrones a lo largo del polímero, lo cual provoca que cambie la magnitud de la fuerza de atracción/repulsión entre los polímeros y el medio en el que se encuentre, y entre las cadenas poliméricas que forman la red tridimensional del hidrogel [9], [57]. Esto aplicado a sistemas LCF permite la retención o la repulsión de los medicamentos al interior de este, permitiendo así su entrega en lugares específicos en frecuencias y tasas controlables [9], [58]. Este tipo de hidrogel es el que se sintetizará para el sistema LCF de este proyecto, a partir de un tetrámero de anilina que actuará como polímero conductor y dextrano que se entrecruzarán con este polímero para formar la red tridimensional del hidrogel. El tetrámero de anilina se ha evaluado previamente como polímero conductor en sistemas LCF basados en hidrogeles electroresponsivos [10] y el entrecruzamiento de este con dextrano y su evaluación como vehículo de liberación controlada de fármacos también ha sido reportada [11]. Sin embargo, estos únicamente han evaluado su potencial como vehículo en sistemas LCF con moléculas polares. Por esta razón, en el proyecto actual se evalúa el uso de este hidrogel para la liberación de moléculas hidrofóbicas y esta se compara con la liberación de moléculas hidrofílicas, para la cual se utiliza fluoresceína como modelo de molécula pequeña de alta polaridad.

### **2.2.2. Estrategias para el encapsulamiento de medicamentos hidrofóbicos en hidrogeles**

Uno de los obstáculos que enfrentan los hidrogeles es el encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas. Esto se debe a que los polímeros utilizados para el entrecruzamiento de estos hidrogeles son altamente polares, lo cual limita su interacción con agentes de baja o mediana polaridad. Por esta razón, en los últimos años se ha investigado en diferentes estrategias que permitirían el uso de estos materiales como vehículos para sistemas LCF. Las tres técnicas más reportadas se describen en las secciones 2.2.2.1 a 2.2.2.3.

#### **2.2.2.1 Encapsulamiento mediante nanoemulsiones**

El encapsulamiento mediante nanoemulsiones se basa en la dispersión de los medicamentos hidrofóbicos en un solvente apolar que contenga un surfactante, que luego se mezcla con una fase acuosa y se sonica de forma que la fase hidrofóbica se disperse en partes de tamaño nanométrico. Luego, esta mezcla se vierte en una solución del polímero hidrofóbico para después realizar la gelación mediante la inmersión de este en una solución salina (gelación iónica) [59]. Así, se puede encapsular moléculas hidrofóbicas en hidrogeles sin necesidad de utilizar polímeros o agentes entrecruzantes diferentes que puedan afectar la estructura del material.

Este método se ha reportado principalmente para el encapsulamiento de moléculas como la curcumina y en hidrogeles basados en polímeros como el quitosano, el alginato, la gelatina y el óxido de polietileno [59]. No obstante, este método limita las modificaciones de las propiedades del material luego de la formación del hidrogel debido al proceso de polimerización que se utiliza. Por ende, las propiedades de estos dependen ampliamente de las características

propias del polímero que se utilice como precursor y del método de síntesis, por ejemplo, la gelación iónica permite sintetizar hidrogeles responsivos al pH [60].

En esta estrategia de síntesis también se podría incluir el uso de polímeros que en soluciones concentradas presentan alta viscosidad. Este es el caso, por ejemplo, del acetato de polivinilo (PVA). Del uso de este polímero, se ha reportado la posibilidad de encapsular medicamentos hidrofóbicos mediante la mezcla de una dispersión de estos fármacos en un aceite de silicona, que luego se puede mezclar con la solución viscosa de PVA y, debido a la alta adsorción que presenta este polímero hacia superficies hidrofóbicas, es posible encapsular este tipo de moléculas dentro de un hidrogel de este material, ver Figura 2.2 [61].

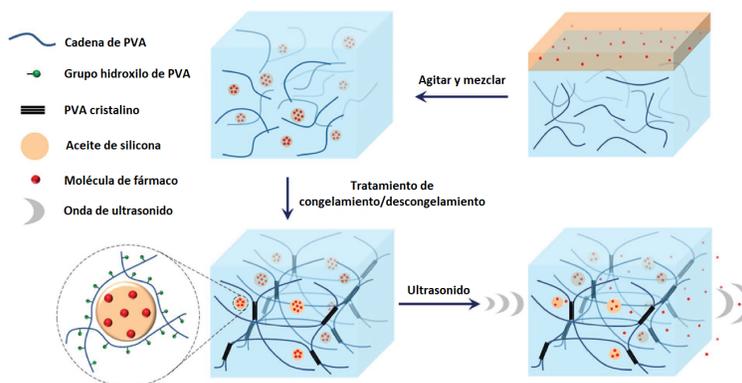


Figura 2.2: Encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas en hidrogeles mediante nanoemulsiones. Tomado y modificado de [61]

### 2.2.2.2 Encapsulamiento mediante el uso de nanopartículas

En la literatura se ha reportado el uso de diversos tipos de nanopartículas con superficies polares que permiten la funcionalización o la encapsulación de moléculas hidrofóbicas, de forma que luego estas se puedan absorber en un hidrogel para ser liberadas en un tiempo o lugar específico. Este tipo de estrategia tiene algunas ventajas como la posibilidad de utilizar las propiedades específicas de las nanopartículas para generar otro tipo de efecto terapéutico o diagnóstico en el sistema LCF.

Como parte de esta estrategia de encapsulamiento de medicamentos hidrofóbicos es posible encontrar reportes en los cuales se utilizan liposomas o micelas como vehículo de encapsulamiento de este tipo de fármacos. Las micelas que se han estudiado, se basan en polisorbato u otros surfactantes que por sus propiedades anfifílicas pueden encapsular los medicamentos mediante interacciones hidrofóbicas en una nanopartícula con un centro de este tipo y una superficie polar [62]. Los liposomas también se han utilizado para este tipo de encapsulamiento y utiliza también de moléculas anfifílicas durante la síntesis. En cuanto a este tipo de nanopartícula, también se ha investigado en la posibilidad de encapsular en estas nanopartículas magnéticas (de menor tamaño) junto con el medicamento con el fin de que estas puedan ser útiles en su liberación, como se muestra en la Figura 2.3 [63].

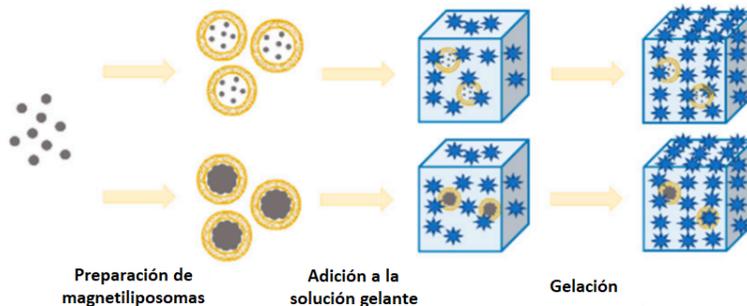


Figura 2.3: Encapsulamiento de moléculas hidrofóbicas en hidrogeles utilizando magnetoliposomas. Tomado y modificado de [63]

También se ha reportado ampliamente el uso de nanopartículas poliméricas de diversos orígenes y métodos de polimerización que se usan para encapsular moléculas hidrofóbicas. Entre estos métodos varias publicaciones sintetizan polímeros con propiedades anfífilas mediante la unión de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos [64]. Este proceso permite obtener estructuras que en un medio polar se comportan de forma similar a las micelas y pueden encapsular fármacos hidrofóbicos en su interior. Entre los polímeros usados como precursores para este método se encuentran usualmente el polietilenglicol (PEG) y la policaprolactona (PCL), con propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas, respectivamente [65], [66]. Otras publicaciones muestran el uso de polímeros extraídos de organismos como bacterias o biopolímeros sintéticos como los polímeros tipo elastina (ELP) utilizados con este mismo fin [67], [68].

Por último, para este tipo de estrategia también se han comenzado a utilizar nanopartículas cerámicas las cuales según su morfología pueden crear ambientes anfífilos mediante la funcionalización de moléculas que permitan brindar este tipo de propiedades. Este es el caso de la montmorillonita, la cual se ha usado para crear este tipo de ambientes mediante la conjugación con moléculas hidrofóbicas orgánicas y la organización por capas del material, que permite crear ambientes propicios para la encapsulación de fármacos poco solubles en el agua, para luego ser contenidos en un hidrogel para su transporte y aplicación [69].

### 2.2.2.3 Encapsulamiento mediante el uso de polímeros hidrofóbicos en la síntesis del hidrogel

Para el encapsulamiento mediante el uso de polímeros hidrofóbicos en la síntesis del hidrogel se suelen utilizar diferentes polímeros o agentes de entrecruzamiento que brinden la posibilidad de encapsular medicamentos hidrofóbicos mediante enlaces covalentes o interacciones hidrofóbicas. El uso de esta estrategia suele modificar las propiedades mecánicas de material, lo cual podría ser relevante dependiendo de la ruta de entrega del sistema LCF.

Una de las moléculas más investigadas para esta aplicación son las ciclodextrinas. Estas tienen la capacidad de actuar como agente de entrecruzamiento durante la síntesis del material, y debido a su estructura, esta presenta propiedades anfífilas lo cual permite la encapsulación de moléculas poco solubles en agua en su interior, y afecta poco la arquitectura y las propiedades del hidrogel [70]-[72]. En los artículos revisados fue posible observar el uso de

de hidroxietil celulosa y quitosano como polímeros precursores para esta aplicación, y mentol o curcumina como medicamentos de entrega [73], [74].

En la literatura también se encontraron investigaciones en las cuales se sintetizan hidrogeles utilizando como precursores polímeros sintéticos anfífilicos. Por medio de este método los polímeros se apilan y se unen mediante interacciones no covalentes [75]. De esta forma, si se disuelve el medicamento hidrofóbico en el medio durante la reacción, este va a interactuar con las partes poco polares de los precursores lo cual va a permitir encapsular estas moléculas dentro del hidrogel mediante interacciones hidrofóbicas [76], [77]. Para este método, también se ha reportado el uso de glucolípidos como precursores debido a sus propiedades anfífilicas similares a los polímeros precursores que se utilizan habitualmente [78].

Finalmente, la estrategia más utilizada para la encapsulación de medicamentos hidrofóbicos en hidrogeles es la síntesis de estos materiales utilizando polímeros naturales o sintéticos, parcialmente o completamente hidrofóbicos [79], [80]. Esto permite crear pequeños espacios dentro del hidrogel donde los fármacos de este tipo podrían encapsularse o funcionalizarse por medio de enlaces covalentes. De este tipo de encapsulamiento, se ha reportado suficientemente el uso de polietilenglicol diacrilato (PEGDA), polietilenglicol dimetacrilato (PEGDMA), fibroína de seda y policaprolactona (PCL). En la Figura 2.4, se muestra la preparación y la compresión de un hidrogel basado en cadenas hidrofílicas de PEG, cadenas hidrofóbicas de PCL y un agente entrecruzante hidrofóbico de P(BOD) [56], [81]. Estos presentan partes en su estructura que pueden ser parcialmente afines a moléculas hidrofóbicas [82], [83]. También se ha estudiado la modificación de polímeros precursores como el alginato con alguno grupos funcionales, con el fin de formar enlaces covalentes con el fármaco [84].

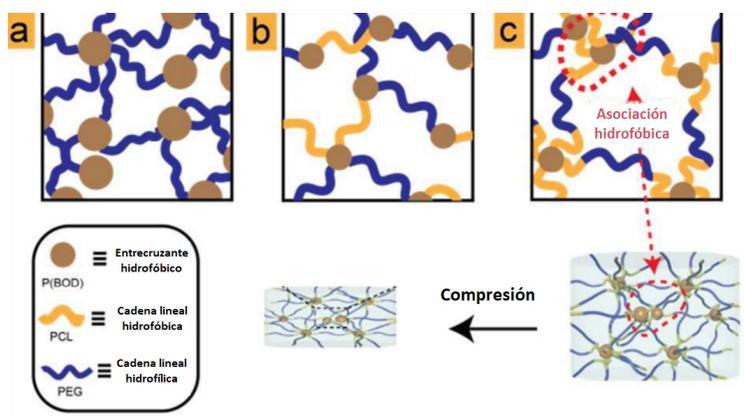


Figura 2.4: Introducción de polímeros hidrofóbicos en el hidrogel. a) Matriz de PEG entrecruzada con dominios hidrofóbicos de P(BOD), b) Cadenas de PEG y PCL entrecruzadas con P(BOD) y c) interacciones hidrofóbicas entre las cadenas de PCL y los dominios de P(BOD) que causan una compresión del material. Tomado y modificado de [72].

### 2.3 Puntos de Carbono

Como se observó en la última sección, existen múltiples estrategias para encapsular moléculas de baja o mediana polaridad en hidrogeles. Sin embargo, también existen estrategias

basadas en nanomateriales que permitirían modificar la solubilidad del medicamento y por tanto, permitirían mantener una alta eficacia del medicamento luego de ser liberado [85]. Para esta aplicación se han comenzado a utilizar puntos de carbono, los cuales por su composición y características de superficie pueden mejorar estas propiedades del fármaco [13].

Los puntos de carbono (PCs) son nanomateriales basados en carbono que se componen de múltiples átomos de carbono usualmente con hibridaciones  $sp^2$  y  $sp^3$ , lo cual crea sistemas con enlaces dobles conjugados con enlaces simples, lo que disminuye la energía entre los orbitales y permite la absorción y la emisión de luz en el espectro UV-Vis [86]. Estas partículas se reportaron por primera vez en el año 2004 y se comenzaron a estudiar con el fin de reemplazar los puntos cuánticos basados en materiales semiconductores, especialmente en aplicaciones biomédicas. Esto se debe a que los puntos de carbono han mostrado una mejor biocompatibilidad, tienen procesos de síntesis más sencillos y económicos y no requieren del uso de metales pesados para generar luminiscencia [87], [88].

Los PCs se pueden obtener en diferentes morfologías: en forma de disco y en una forma cuasi-esférica. Los PCs en forma de disco se obtienen cuando en la reacción se superponen capas de grafeno enlazadas mediante algunos dopantes como nitrógeno u oxígeno [89]. Los PCs en forma cuasi-esférica es la forma más común de obtención y se compone de un núcleo de carbono cristalino y una capa de carbono amorfa con los diferentes dopantes expresándose en forma de grupos funcionales en la superficie de la nanopartícula. Estos últimos le permiten funcionalizarse con diferentes medicamentos para ser utilizados dentro de un sistema LCF, mejorar la solubilidad y modificar las propiedades de la fotoluminiscencia presentada por el material [90].

### **2.3.1. Propiedades**

Los puntos de carbono poseen propiedades químicas, eléctricas y ópticas, que al ser utilizados en sistemas LCF, permiten mejorar la biodistribución de los fármacos, obtener plataformas teranósticas e incrementar la solubilidad de algunos medicamentos. Dado, que el sistema LCF que se plantea en este proyecto desea obtener estas mejoras en la entrega de curcumina (medicamento que se discutirá en la siguiente sección), a continuación se describen las propiedades más importantes de estas nanopartículas.

#### **2.3.1.1 Propiedades electroquímicas**

Los PCs poseen una mayor conductividad cuando se les compara con otros materiales basados en carbono. Esto se debe a que presentan una mejor transferabilidad en sus cargas debido a la dopación con heteroátomos como nitrógeno, oxígeno, boro, entre otros. Por esta razón, pueden ser utilizados como electrocatalizadores en reacciones de este tipo. Asimismo, debido a la alta relación área superficial: volumen, estos al tener diversos grupos funcionales en la superficie, tienen una alta capacidad para modificar su superficie con diferentes fines [89].

### 2.3.1.2 Absorción

La absorción de fotones luz dentro del espectro UV-Vis se da por la transición  $\pi - \pi^*$  de los enlaces dobles entre átomos de carbono de los anillos aromáticos que se forman dentro del núcleo de carbono del PC y por la transición  $n - \pi^*$  de los enlaces entre los átomos de carbono, y entre estos y los heteroátomos dopantes del nanomaterial. Estas transiciones para estos elementos usualmente se encuentran entre los 250nm y los 400nm las cuales son longitudes de onda dentro del espectro UV, lo que permite que cuando los electrones pasen de nuevo al estado de reposo emitan luz en el espectro visual, es decir, permite que los PCs exhiban fluorescencia [91].

### 2.3.1.3 Fluorescencia

La fluorescencia de los PCs se da debido a la disipación de energía en forma de radiación electromagnética de los electrones luego de absorber fotones por medio de la irradiación de luz UV. Esta usualmente se da en longitudes de onda mayores a la onda de excitación debido a la disipación de energía no radiativa que se da por la transición de los electrones desde el estado vibracional alto a otros estados vibracionales, por la cual se pierde poca energía. La longitud de onda de esta emisión se puede modificar utilizando diferentes dopantes. Esto se debe a que la inclusión de estos cambia la estructura y por tanto, las condiciones de transición de los orbitales moleculares, de forma que la emisión se da en luz con longitudes de onda diferentes [91].

En PCs se han reportado dos tipos de fluorescencia. Aquella que depende de la longitud de onda de la luz de excitación y otra que es independiente de esta. La independencia de la longitud de onda se explica con el mecanismo mencionado anteriormente [90]. Sin embargo, para explicar la dependencia de longitud de onda de la luz de la fluorescencia, algunos autores creen que se debe a la posibilidad de que dentro del núcleo de carbono del PC se encuentren diferentes fluoróforos que hayan conservado sus propiedades fotoluminiscentes y por esta razón, el PC puede excitarse y fluorescer con luz de diferentes longitudes de onda [92].

La fluorescencia de los PCs presenta ventajas con respecto a la presentada por otros fluoróforos o por los puntos cuánticos. Una de estas ventajas es que la emisión de estos no presenta fotoblanqueo lo cual permite que se irradie la muestra continuamente durante un largo tiempo y evita dificultades en el almacenamiento de los PCs [91].

### 2.3.2. Métodos de síntesis

Como se observa en la Tabla 2.3, los PCs se pueden sintetizar mediante dos métodos: '*Top-Down*' y '*Bottom-Up*'. La primera se basa en la síntesis de PCs utilizando como precursores otras estructuras de carbono como nanotubos de carbono o grafeno. Para este método se usan técnicas como métodos ultrasónicos, por oxidación electroquímica, ablación láser y arco eléctrico. Estas técnicas permiten fragmentar estos compuestos de carbono en nanopartículas y se caracterizan por ser métodos amigables con el medio ambiente [86].

Tabla 2.3: Métodos de síntesis de puntos de carbono

Ruta de síntesis	Técnica	Precursor
'Top-Down'	Ablación láser	Compuestos basados en carbono como grafeno, grafito o nanotubos de este material
	Arco eléctrico	
	Oxidación electroquímica	
	Métodos ultrasónicos	
'Bottom-Up'	Método solvotermal	Moléculas orgánicas pequeñas, o polímeros naturales y sintéticos
	Metodo de descomposición térmica	
	Método por microondas	

Los métodos '*Bottom-Up*' se basan en la síntesis de PCs utilizando moléculas pequeñas mediante la polimerización y la carbonización de estas formando el núcleo de anillos aromáticos que permiten la generación de fluorescencia. Para esta se utilizan métodos como la síntesis solvotermal, por microondas o descomposición térmica [86]. Estos permiten una producción económica de estas nanopartículas, utilizando métodos sencillos que requieren poca instrumentación y con los cuales se pueden controlar las propiedades de los productos [89].

El método solvotermal se basa en la disolución de precursores de pequeñas moléculas como el ácido cítrico y la urea, o grandes moléculas como proteínas o polisacáridos en un solvente. Luego, este se sitúa en un recipiente y se realiza la reacción a altas temperaturas y presiones, lo que permite formar diferentes compuestos orgánicos entre los que se encuentran los PCs [93]. El método de descomposición térmica se basa en la carbonización o la pirolisis de los precursores a temperaturas altas. Este permite la modificación de la composición y las propiedades de los PCs, debido al control que se tiene de diferentes variables.

El método de síntesis por microondas permite la formación de los PCs mediante la descomposición de los precursores debido a la radiación electromagnética de ondas con una longitud entre 1mm y 1m. Este método permite una obtención rápida de estas nanopartículas con propiedades y composición modificable según los tiempos y precursores de síntesis [89].

### 2.3.3. Aplicaciones

Los PCs tienen aplicaciones reportadas en el campo de la electrónica, la energía y la medicina. En este último, se ha estudiado específicamente la capacidad de estos para la obtención de biomágenes, biosensores, nanoplataformas para terapias fotodinámicas y fototérmicas y en sistemas LCF.

La obtención de biomágenes utilizando este método es posible debido a la capacidad de fluorescencia en diferentes longitudes de onda que pueden tener los PCs. Además, la obtención de imágenes por fluorescencia tiene varias ventajas frente a las técnicas de obtención de imágenes utilizadas en la actualidad [94]. Esto se debe a que la fluorescencia permite obtener imágenes de forma inmediata sin necesidad de utilizar equipos altamente especializados o costosos que requieran un alto procesamiento de datos. Para esto también ha sido útil la biocompatibilidad que ha sido probada para diferentes nanopartículas de este tipo, puesto que, se podría utilizar de forma sencilla para obtener bioimágenes en organismos de forma *in*

*vitro* e *in vivo* [87].

En cuanto al uso de PCs como biosensores, estos se han estudiado principalmente para detectar iones metálicos, cambios en el ambiente en cuanto a pH y temperatura, diferentes biomoléculas y microorganismos. Esto se ha logrado debido a que los iones metálicos atenúan la intensidad de la emisión de los PCs porque la interacción de estos con los PCs modifica las condiciones de excitación y relajación de los electrones, aumentando la cantidad de energía que se disipa de otras formas diferentes a la irradiación de luz. En cuanto a la detección de cambios en el pH, estos se dan por la interacción de los agentes ácidos con el PC, mostrando una mayor fluorescencia en pH menores a 7 [95].

Con respecto al uso de PCs en la detección de biomoléculas, es posible debido a la capacidad de funcionalizar diferentes moléculas o receptores que tengan una alta afinidad con la biomolécula que se desea detectar [95]. Así, se pueden evaluar los resultados dependiendo de la fluorescencia que presenta la muestra luego de ser dispersada en el medio en el cual se desea detectar una biomolécula específica. Asimismo, en relación a la detección de microorganismos, el mecanismo de sensado utilizando estos nanomateriales es similar al mencionado previamente, la diferencia radica en que los PCs se funcionalizan con moléculas que permitan la endocitosis por parte del organismo, lo que no permitiría observar la fluorescencia de los PCs en caso de que se encuentre este microorganismo en el medio [96].

Estos se han utilizado también para realizar terapias fototermales y fotodinámicas, debido a que su estructura de carbono podría aumentar su temperatura si durante la síntesis se utilizan los precursores necesarios y se irradia la nanopartícula con una luz de la longitud de onda en el espectro infrarrojo necesaria para provocar este efecto [88]. También, se podría realizar terapia fotodinámica al generar especies reactivas de oxígeno cuando se irradian células malignas con luz de una determinada longitud de onda emitida por los puntos de carbono por medio de la fluorescencia [97].

Finalmente, los sistemas LCF basados en PCs utilizan la posibilidad de realizar enlaces covalentes en la superficie del PC, para funcionalizar medicamentos directamente con la nanopartícula o a través de moléculas que sean sensibles a responder a diferentes estímulos [91]. Estas nanopartículas permiten también la funcionalización de moléculas hidrofóbicas, lo cual permitiría mejorar la biocompatibilidad, la biodisponibilidad y entregar este tipo de medicamentos en sitios específicos previniendo así efectos secundarios del fármaco debido a esta característica química. Asimismo, estos permiten funcionalizar varias moléculas a la vez, lo cual es útil para enlazar receptores o moléculas afines a un tipo de célula o tejido específico con el fin de mejorar el efecto terapéutico de estos medicamentos en el organismo [89].

## 2.4 Curcumina

La curcumina es molécula que se extrae de la Curcuma (*curcuma longa*) de la cual se han sabido las posibles aplicaciones medicinales por siglos. Esta molécula en los últimos años ha tomado interés dentro de la comunidad científica debido a la posibilidad que tiene de usarse para el tratamiento contra el cáncer, puesto que, se ha probado la existencia de propiedades quimioterapéuticas y quimiopreventivas de esta [98]. Hasta el momento, es posible encontrar

estudios de la acción de esta molécula en tratamientos contra el cáncer de mama, de colon, de pulmón, de prostata, de páncreas y de estómago [99]-[102]. Además de mostrar algunas propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras [98].

En la figura 2.5 se observa la molécula de la curcumina. Esta se clasifica como un polifenol y se caracteriza por su baja solubilidad en el agua, lo que causa dificultades en su administración en el organismo, por lo cual es necesario encontrar soluciones mediante los sistemas LCF para mejorar el rendimiento terapéutico de esta [98]. En la actualidad se han estudiado liposomas, nanopartículas poliméricas y micro y nanoemulsiones para encapsular estas moléculas y mejorar su biodisponibilidad y biodistribución [103], [104]. Sin embargo, algunos estudios describen la posibilidad de utilizar estos vehículos para realizar diferentes tratamientos simultáneamente. Entre estas se encuentra la terapia fotodinámica que como se mencionó antes se puede realizar mediante la fluorescencia de los PCs, que también se podrían usar como agente teranóstico, permitiendo la monitorización del vehículo de entrega en tiempo real [105].

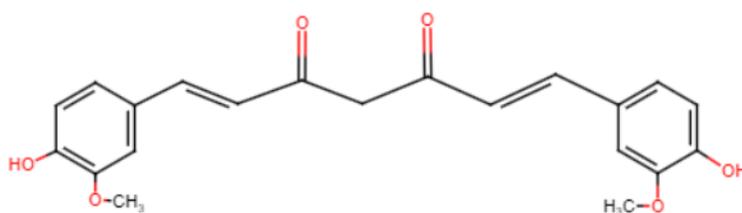


Figura 2.5: Estructura química de la curcumina

## Capítulo 3

# METODOLOGÍA

Como se detalla en la Figura 3.1, en esta sección se describe el procedimiento llevado a cabo para la síntesis y caracterización de cada componente del sistema LCF desarrollado para este proyecto. Luego, se realiza la evaluación del hidrogel electroresponsivo como potencial vehículo del sistema mediante la realización de pruebas de encapsulamiento de fluoresceína, como modelo de molécula pequeña de alta polaridad, de los puntos de carbono y de estas nanopartículas funcionalizadas con curcumina.

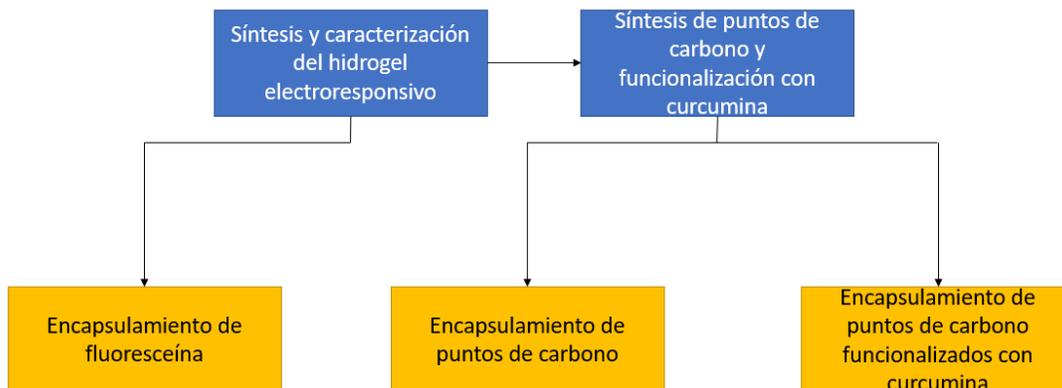


Figura 3.1: Diagrama de la metodología utilizada para las pruebas de encapsulamiento del hidrogel

### 3.1 Síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo

El proceso de síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo se divide en dos partes. La primera es la síntesis y caracterización del tetrámero de anilina el cual permitirá la conductividad del hidrogel y electroresponsividad del hidrogel, y la segunda, es el entrecruzamiento de este con dextrano para formar la red hidrofílica del material.

### 3.1.1. Síntesis y caracterización del tetrámero de anilina (AT)

El AT se sintetizó a partir de los procesos de síntesis de diferentes polímeros de anilina sintetizados para esta aplicación previamente [10], [11]. Este se forma por la reacción entre los grupos amina de la N-fenil-p-fenilendiamina, ver Figura 3.2. Para obtener esta reacción se disuelven 460,9 mg de N-fenil-p-fenilendiamina en 37,5 ml de acetona, 25 mililitros de ácido clorhídrico (HCl) y 25 ml de agua destilada. La mezcla se coloca en un baño con hielo para a 0°C bajo agitación magnética. Después, 5 ml de persulfato de amonio  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  1 M se dejan gotear sobre la mezcla anterior. Se deja reaccionar bajo agitación magnética por 4 horas monitoreando la temperatura periódicamente. Posteriormente, se filtra el producto al vacío y se lava con 5 ml de HCl y se agrega hidróxido de amonio  $(\text{NH}_4\text{OH})$  hasta neutralizar. Finalmente, se deja secar al vacío por 15 horas a 50°C.

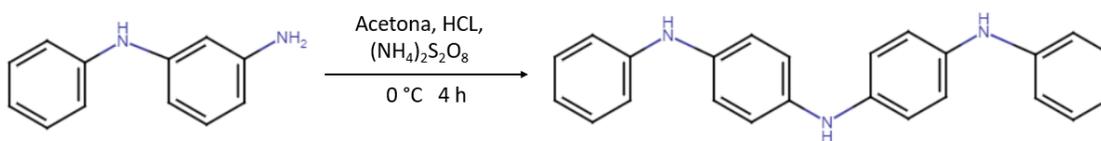


Figura 3.2: Reacción de obtención del tetrámero de anilina

Para caracterizar el tetrámero de anilina se tomaron espectros de absorción UV-Vis en un espectrofotómetro Flame (Ocean Optics, Reino Unido). Para esto se realizó la disolución de este en dimetilsulfóxido (DMSO), con una concentración de 0,005 mg/ml. También se tomaron espectros FTIR en un espectrómetro Nicolet iS5 (ThermoScientific, EEUU). Estos permitirán determinar la presencia de los anillos aromáticos, la organización de los sustituyentes de estos y las aminas características de la anilina.

### 3.1.2. Síntesis del hidrogel electroresponsivo

El hidrogel electroresponsivo se sintetiza mediante un método reportado anteriormente [11], el cual se basa en el entrecruzamiento entre el tetrámero de anilina y el dextrano mediante el uso de diisocianato de hexametileno (HDI) como agente de entrecruzamiento. Para esto, se realiza una solución de 202,5 mg de dextrano (DEX) en 2,5 ml de DMSO, 62  $\mu\text{l}$  de HDI y 25,5  $\mu\text{l}$  de octanato de estaño. Luego, se añaden 20,2 mg de AT y se sitúa la mezcla en un balón aforado de 50 ml y se deja reaccionar la mezcla a 80°C durante 8 horas.

El hidrogel se caracteriza mediante espectros FTIR tomados en un espectrómetro Nicolet iS5 de ThermoScientific.

## 3.2 Síntesis y caracterización de los puntos de carbono funcionalizados con curcumina

La síntesis y la caracterización de los puntos de carbono funcionalizados con curcumina se realizan en dos etapas. En la primera, se sintetizarán y caracterizarán los puntos de carbono, y en la segunda, se realizará la funcionalización de estos con curcumina.

### 3.2.1. Síntesis y caracterización de puntos de carbono

La síntesis de puntos de carbono se realizó utilizando el procedimiento reportado por [106]. Los PCs se sintetizaron mediante el método solvotermal a partir de una solución de 1 g de urea y 1 g de ácido cítrico en 15 ml de formamida. Luego, la mezcla se coloca en una autoclave y se dejó reaccionar por 12 horas a 160°C. Después, el producto obtenido se centrifugó a 4000 rpm por 20 minutos y posteriormente el sobrenadante se centrifugó a 10000 rpm por 10 minutos, dos veces. Luego, se mezcló el sobrenadante obtenido de esta mezcla con agua milipore en una proporción 1:1. Esta mezcla se utilizó para realizar la separación de los productos obtenidos de la reacción usando columnas de cromatografía para este proceso. Para estas se utilizó una mezcla de dimetilformamida y agua milipore en una proporción 1:1 como disolvente y los puntos de carbono se seleccionaron utilizando una lámpara de luz ultravioleta de 365 nm de longitud de onda. Después se secan el solvente restante a 100°C por 12 horas en un horno. Posteriormente, se dispersan estos puntos en agua destilada y se lavan agregándoles 5 ml de etanol y centrifugándolos a 9000 rpm por 15 minutos. Este proceso se repite con el sobrenadante 2 veces más, una de estas con etanol, y otra con acetona. Finalmente se dejan secar en un horno por 12 horas a una temperatura de 100°C.

La caracterización se realiza mediante la toma de espectros de absorción UV-Vis de la dispersión de estas nanopartículas en agua destilada utilizando un espectrómetro UV-Vis Flame de Ocean Optics, espectros FTIR de los puntos de carbono secos en un espectrómetro FTIR Nicolet iS5 de ThermoScientific y una prueba de potencial zeta.

### 3.2.2. Funcionalización de los puntos de carbono con curcumina

La funcionalización de puntos de carbono se realiza por medio de la adsorción de la curcumina en la superficie de los puntos de carbono debido a las interacciones electrostáticas entre la superficie negativamente cargada de los PCs y la molécula de curcumina positivamente cargada. Para esto, se disuelve curcumina en 5 ml de etanol en diferentes concentraciones (0.05 mg/ml, 0.5 mg/ml, 5 mg/ml y 12.5 mg/ml) y 6.25 mg de puntos de carbono en 7.5 ml agua destilada. Posteriormente, la mezcla de estas soluciones se deja en agitación magnética por 48 horas y al finalizar, se centrifugan y se realiza diálisis con agua destilada por 72 horas, realizando cambios de agua cada 12 horas. Finalmente, el producto obtenido se caracteriza utilizando espectrometría UV-Vis.

## 3.3 Pruebas de encapsulamiento

Las pruebas de encapsulamiento se realizan utilizando fluoresceína como referencia debido a su tamaño y a su carácter hidrofílico. Para esta, primero se realiza una curva de calibración de la fluoresceína en PBS. En esta, se tomaron los espectros de absorción de soluciones de diferentes concentraciones de fluoresceína en PBS (0.001 mg/ml, 0.002 mg/ml, 0.004 mg/ml, 0.006 mg/ml, 0.008 mg/ml y 0.01 mg/ml) con el fin de encontrar una equivalencia lineal entre ambas magnitudes (absorbancia y concentración de fluoresceína). Luego, se selecciona una concentración dentro de esta curva y se realiza la solución con el fin de sumergir el hidrogel en esta. Así, se toman espectros de absorción del medio en la cual se encuentra el hidrogel cada hora, por 7 horas. Esto permite determinar la capacidad del hidrogel de encapsular esta molécula, puesto que, se espera que por medio de procesos de difusión esta ingrese dentro

del hidrogel hasta que llegue a un equilibrio en la concentración de la molécula en el medio externo y al interior del material. Este proceso se repite con los puntos de carbono y los puntos de carbono funcionalizados con curcumina con el fin de comparar la capacidad del hidrogel de encapsular estos tres agentes.

## Capítulo 4

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presentan los resultados de la síntesis y caracterización de los componentes del sistema LCF planteado durante el proyecto. Posteriormente, se detallan los resultados de las pruebas de encapsulamiento y liberación de los diferentes agentes usados.

### 4.1 Síntesis y caracterización del hidrogel electroresponsivo

En esta sección se detallan los resultados de la síntesis y caracterización del tetrámero conductor de anilina y del hidrogel entrecruzado.

#### 4.1.1. Síntesis y caracterización del tetrámero de anilina (AT)

En la figura 4.1 se encuentra el espectro de absorción UV-Vis del AT. En esta se observan claramente dos bandas absorción. La primera banda con máximo en 320 nm se relaciona con las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  del anillo aromático que compone el AT. La segunda banda con máximo en 600 nm de longitud de onda se atribuye a la absorción de los electrones que se encuentran entre las diferentes estructuras de la anilina, como en su forma de anillo benzoico o en forma de quinona. Esta es importante porque de esta transición de electrones que se da debido a la absorción de luz en el espectro visible, es la misma que se da bajo un campo eléctrico y por tanto, es la transición responsable de la conductividad del polímero y de la electroresponsividad del hidrogel.

En la figura 4.2.a, se observan los resultados para la caracterización del AT mediante FTIR. En este espectro, es posible observar bandas de absorción entre 1480  $\text{cm}^{-1}$  y 1600  $\text{cm}^{-1}$ , entre 2900  $\text{cm}^{-1}$  y 3500  $\text{cm}^{-1}$ , y entre 800  $\text{cm}^{-1}$  y 1400  $\text{cm}^{-1}$ . Para el primer rango, es posible relacionar esta absorción a la vibración de los enlaces dobles de los anillos aromáticos de la anilina. Para el segundo y el tercero, es posible relacionar esta absorción a los diferentes enlaces de las aminas de la anilina.

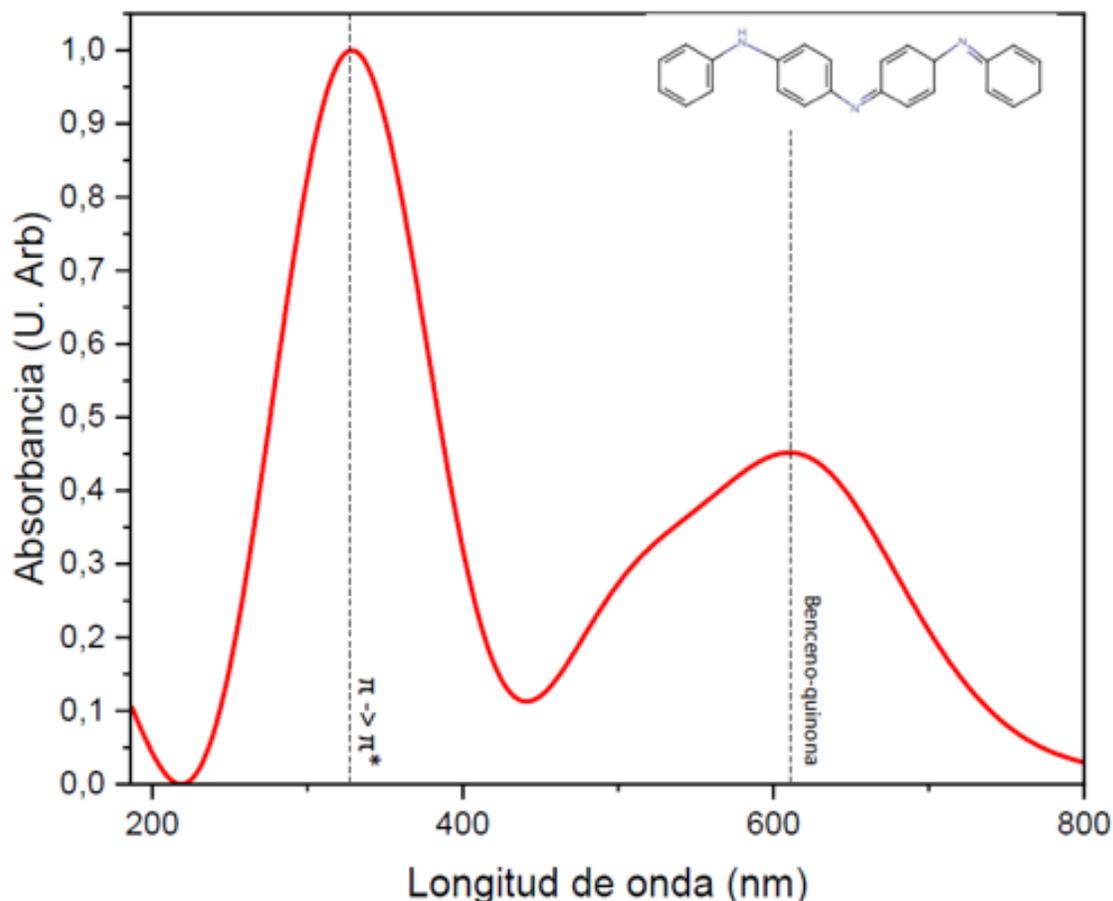


Figura 4.1: Espectro de absorción UV-Vis del AT

La presencia de estos dos componentes es relevante para el entrecruzamiento y funcionamiento del hidrogel. Esto debido a que el HDI que se utiliza como agente entrecruzante, debe enlazarse con las aminas del tetrámero y con los grupos hidroxilo del dextrano para formar la red tridimensional del material. En cuanto a los anillos aromáticos, estos son los que van a permitir la conductividad al realizar la transición de electrones entre los grupos amina estos anillos, que van a cambiar la distribución de sus enlaces debido a la presencia de un campo eléctrico inducido.

#### 4.1.2. Síntesis del hidrogel electroresponsivo

En la figura 4.2.b, se observa el espectro FTIR del hidrogel electroresponsivo. Este permite comprobar el entrecruzamiento del dextrano con el AT mediante la disminución de la transmitancia en dos bandas específicas. La primera se encuentra entre  $950\text{ cm}^{-1}$  y  $1400\text{ cm}^{-1}$ , aquí se detallan las vibraciones relacionadas con el enlace glucídico del DEX. También se observan 2 bandas entre  $2500\text{ cm}^{-1}$  y  $3500\text{ cm}^{-1}$ . Estas se relacionan con las vibraciones de los enlaces C-H en las hibridaciones específicas que se encuentran en el DEX, también se observa una banda relacionada al grupo hidroxilo del DEX y al agua destilada en la cual se encontraba

hinchado el hidrogel en el momento de realizar la prueba.

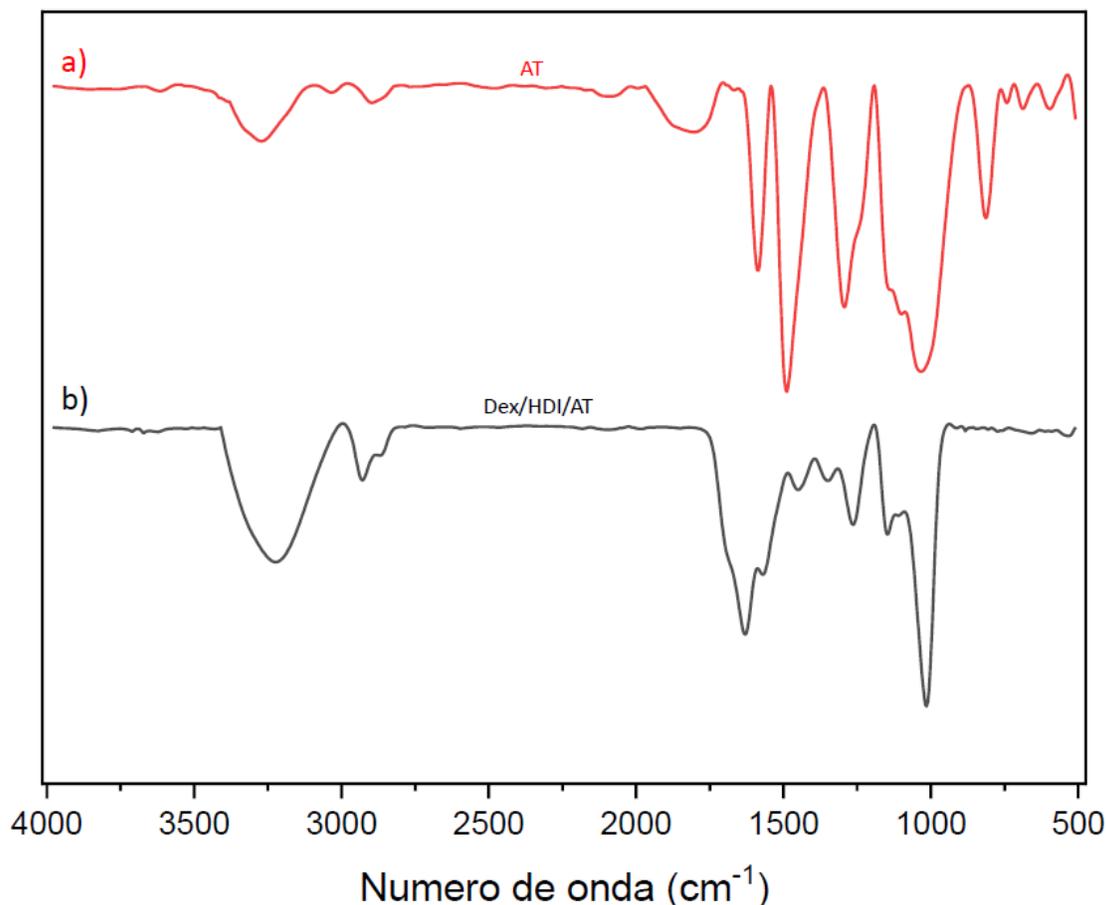


Figura 4.2: Espectro FTIR del tetrámero de anilina

## 4.2 Síntesis de los puntos de carbono funcionalizados con curcumina

### 4.2.1. Síntesis y caracterización de puntos de carbono

En el espectro de absorción UV-Vis presentado en la figura 4.3, es posible detallar la presencia de dos bandas de absorción encontradas en el rango de 200 nm a 400 nm. La banda con máximo en 250 nm de longitud de onda, se atribuye a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  de los anillos aromáticos encontrados dentro del núcleo carbonizado del punto de carbono. La segunda banda con máximo en 340 nm, se relaciona con las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$ . Esta se da debido a la presencia de enlaces C-O y C-N de los grupos hidroxilo y los grupos amina que se encuentran en la superficie de la nanopartícula y contienen átomos presentes en los precursores. También se observa el espectro de emisión que permite determinar un máximo en 530 nm. Estos puntos de carbono permiten observar fluorescencia en longitudes de onda mayores a 500 nm, debido a que la dopación con nitrógeno que se realiza, disminuye la proporción de energía que liberan estas nanopartículas mediante la irradiación de luz cuando sus electrones pasan de un estado

excitado a un estado de reposo [107], [108].

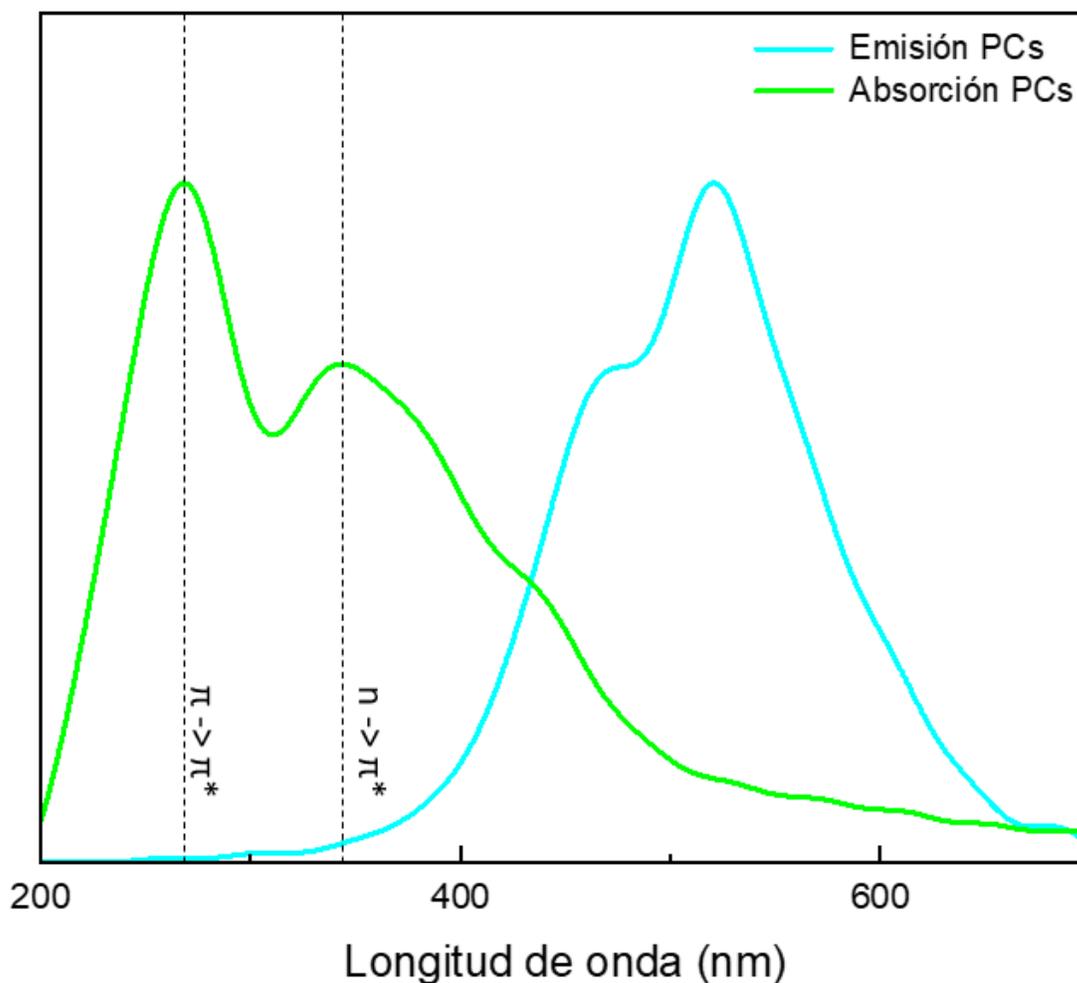


Figura 4.3: Espectros de absorción y emisión UV-Vis de los puntos de carbono. El espectro de emisión se toma bajo la excitación de luz UV de 365 nm.

En el espectro FTIR de la figura 4.4 es posible observar las bandas de absorción relacionadas a los enlaces presentes en la superficie de los PCs. En esta, se observa una banda entre  $1500\text{ cm}^{-1}$  y  $1800\text{ cm}^{-1}$  provocado por la presencia de enlaces dobles de carbono de los anillos aromáticos del punto de carbono. Asimismo, también es posible observar picos más pequeños entre  $3000\text{ cm}^{-1}$  y  $3500\text{ cm}^{-1}$  relacionados a la presencia de heteroátomos y grupos funcionales en la superficie de la nanopartícula como aminas y carboxilos.

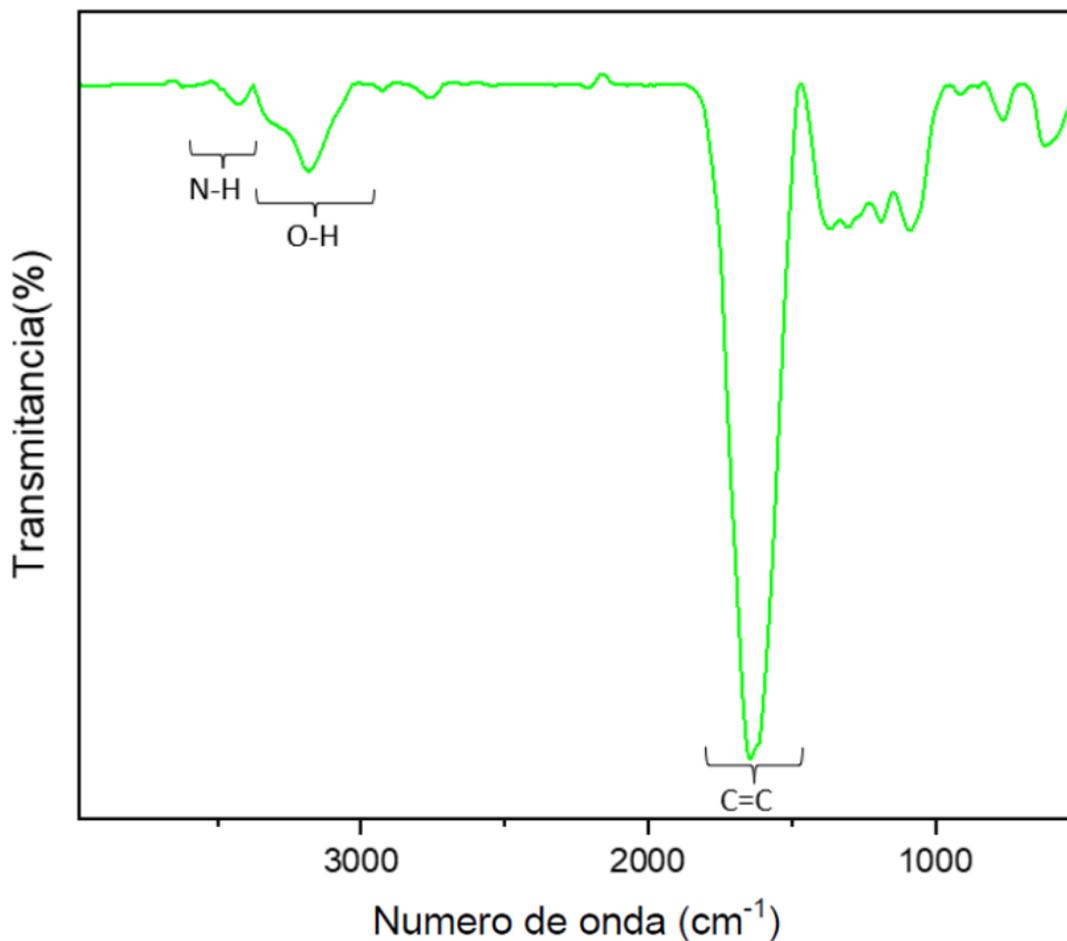


Figura 4.4: Espectro FTIR de los puntos de carbono

Los resultados de la medición de potencial zeta se observa en la figura 4.5. En esta se observa que existe una mayor proporción de partículas con un potencial negativo cercano a -22 mV. Esta polaridad se debe a los grupos funcionales que poseen los puntos de carbono en la superficie, los cuales poseen átomos de nitrógeno y oxígeno que disminuyen el potencial de las nanopartículas. Este resultado es importante porque a diferencia de los PCs, la curcumina no posee tantos grupos funcionales o átomos que disminuyan su potencial, lo que causa que su potencial sea positivo. Esta diferencia de potenciales permitirá funcionalizar los PCs con esta molécula mediante la adsorción de la curcumina a su superficie mediante interacciones electrostáticas.

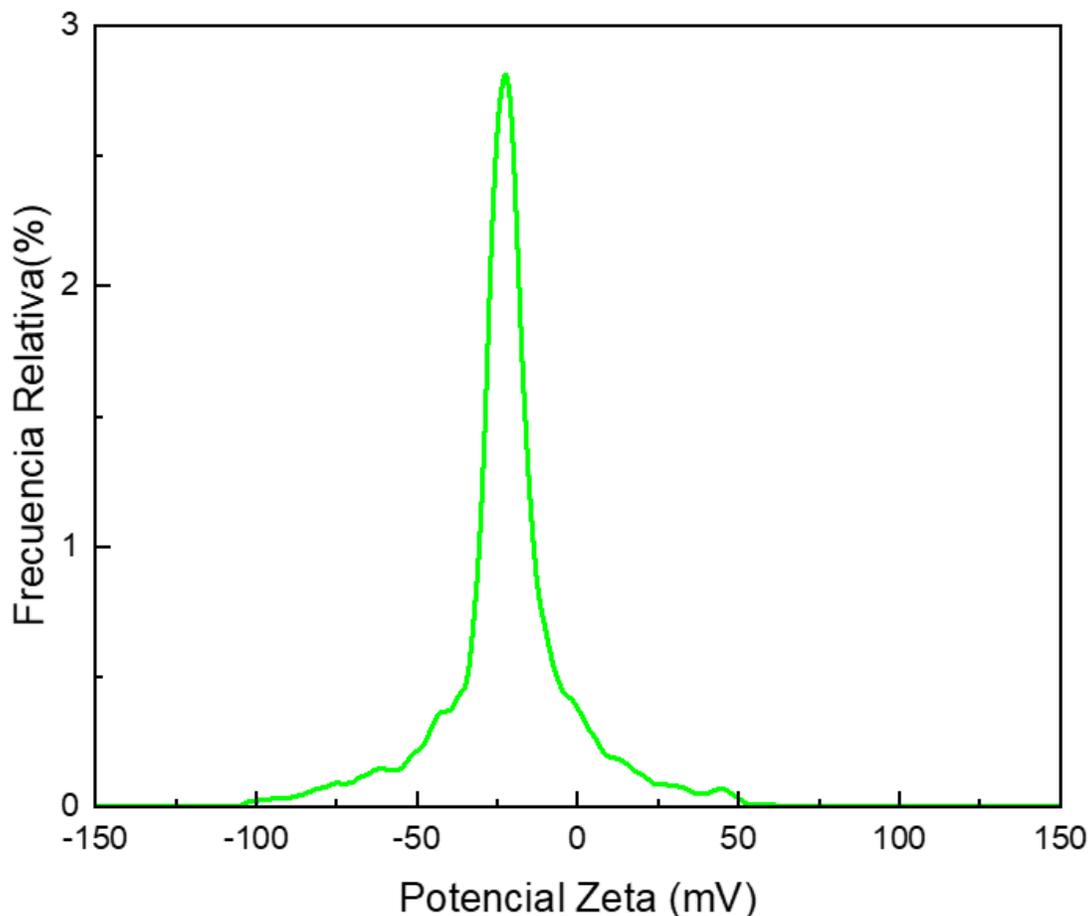


Figura 4.5: Potencial Z de los PCs

#### 4.2.2. Funcionalización de puntos de carbono con curcumina

La funcionalización de la curcumina con los puntos de carbono se probó utilizando diferentes concentraciones de curcumina: 0.01 mg/ml, 0.1 mg/ml, 1mg/ml y 5 mg/ml, además de una muestra de control donde solo se agregaron puntos de carbono. Como se observa en los espectros de la Figura 4.6, se obtuvieron 3 bandas principales de absorción. La primera con un máximo en 260 nm se presenta en la curcumina y en los PCs, sin embargo, en la curcumina este es un pico débil que se le atribuye a las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  de los sustituyentes de los ciclos aromáticos de la curcumina y en los PCs se relaciona a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  de los anillos aromáticos que forma el carbono. Esta banda en el caso de la curcumina puede verse dividido en dos picos, uno con máximo 260 nm y otro en 300 nm, pero se atribuyen a la misma transición. En la siguiente banda, con máximo en 340 nm, se atribuye la absorción a las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  de los enlaces entre el carbono, y el nitrógeno y el oxígeno que se encuentran en la superficie de los PCs. Finalmente, en la tercera banda, con un máximo en 430 nm, es posible observar la absorción relacionada a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  de los anillos aromáticos y el sistema conjugado de esta molécula. Esta transición, a pesar de requerir alta

energía para su realización, se ve afectada al dispersar esta molécula en un medio polar. Esto se da debido a que las interacciones electrostáticas entre el solvente y los cromóforos polares de la curcumina, estabilizan los estados excitados  $\pi^*$  disminuyendo así la energía en la cual se realiza esta transición [109], [110].

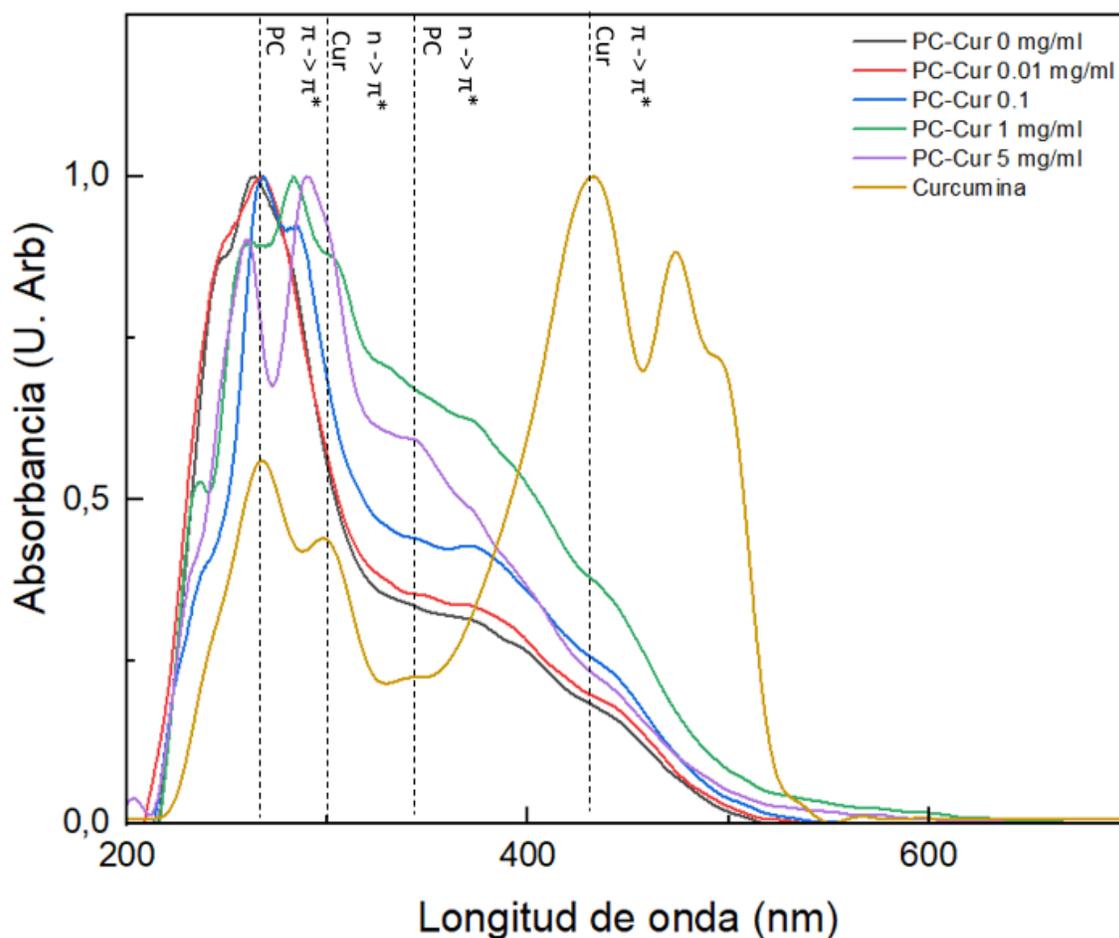


Figura 4.6: Espectro UV-Vis PC-Cur

Al analizar los espectros UV-Vis de los PCs-Cur, es posible observar que la absorción de la banda con máximo en 300 nm tiene una relación directa con la concentración de curcumina durante la reacción, y a pesar de que esto pueda significar una mayor funcionalización de la curcumina con los PCs, esto también puede deberse a residuos de curcumina que se mantuvieron en la muestra luego del proceso de purificación. Por esta razón, a pesar de que los espectros de absorción UV-vis permiten observar la funcionalización, no debe ser el único criterio para determinar cual fue la mejor reacción llevada a cabo. Durante la reacción, también se observó que las reacciones con concentraciones de 1 mg/ml y 5 mg/ml saturaban el medio y cuando la mezcla no se encontraba bajo agitación magnética, se mantenía la homogeneidad de la reacción pero se precipitaba una alta cantidad de curcumina, de manera que, estas no

son las reacciones mas eficientes para lograr la funcionalización. Así, teniendo en cuenta los espectros UV-Vis y la eficiencia de la reacción llevada a cabo, es posible observar que la mejor funcionalización se da bajo una concentración de curcumina de 0.1 mg/ml, puesto que, presenta las bandas características de la curcumina y los PCs en los espectros, y además, en la reacción se observa la formación de una mezcla homogénea con una baja cantidad de curcumina residual al finalizar el proceso.

### 4.3 Pruebas de encapsulamiento

Para realizar la prueba de encapsulamiento, primero fue necesario realizar la curva de calibración para los tres agentes con los cuales se iba a realizar la prueba (fluoresceína, PCs y PCs-Cur). En la figura 4.7 se observan las curvas de calibración realizadas para los tres agentes con un coeficiente de determinación mayor a 0,98. Estas curvas permitieron encontrar una relación lineal entre la absorbancia y la concentración para convertir la absorbancia de cada muestra tomada durante el encapsulamiento a la masa de moléculas o nanopartículas almacenadas en el hidrogel.

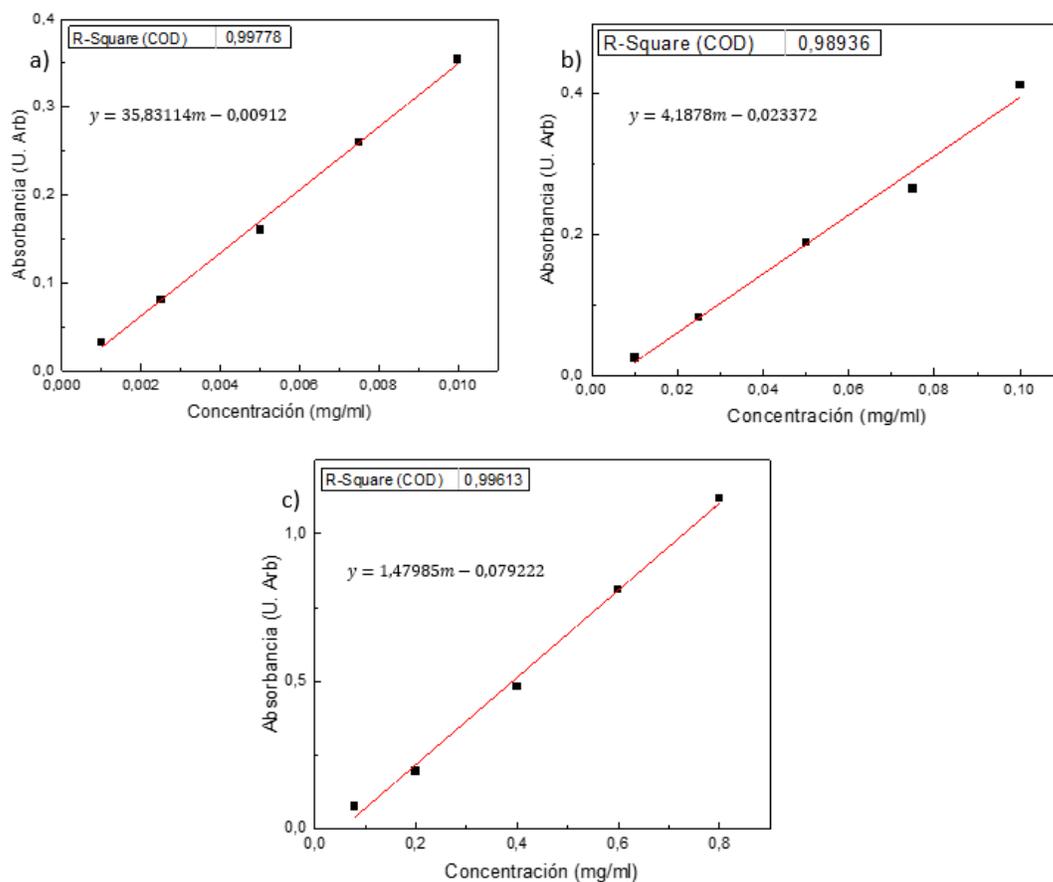


Figura 4.7: Curva de calibración de a) fluoresceína b) PCs c) PCs-Cur

Los resultados finales de la prueba de encapsulamiento se observan en la Figura 4.8. Estos

permiten observar la diferencia en el encapsulamiento de los tres agentes. En estos es posible observar que la fluoresceína se encapsula a una mayor velocidad y al final el hidrogel muestra una mayor capacidad para almacenar fluoresceína que las otras nanopartículas. Entre las nanoplateformas encapsuladas fue posible observar que aquellas que no se encuentran funcionalizadas con curcumina encapsulan a una mayor velocidad que aquellas que si lo estan. Estos resultados se deben al mecanismo por medio del cual se realiza el encapsulamiento, puesto que el proceso de difusión que se lleva a cabo entre el medio y el hidrogel puede verse afectado por diversos factores. Por ejemplo, es posible que la velocidad y la capacidad de almacenamiento del hidrogel para nanoplateformas se vea afectado por la formación de aglomerados que por sus características físicas no contribuyan al encapsulamiento de este agente. También es posible que en el caso de los PCs-Cur, el cambio de polaridad debido a la funcionalización haya disminuido la interacción de estas nanopartículas con la red polimérica del hidrogel aunque siguen manteniendo un carácter mayormente polar.

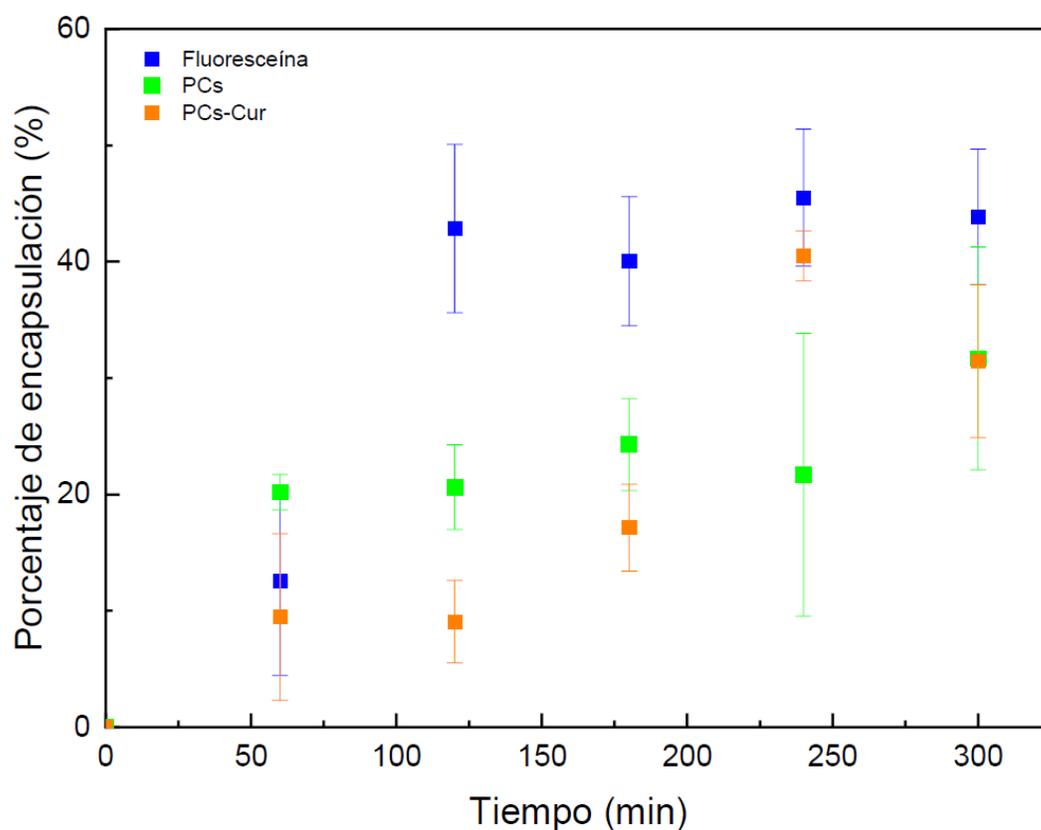


Figura 4.8: Curva de encapsulamiento del hidrogel

Así, es posible observar como el hidrogel tiene la capacidad de encapsular la nanoplateforma funcionalizada, confirmando el efecto que tienen los puntos de carbono para mejorar la interacción de moléculas hidrofóbicas con el ambiente hidrofílico del hidrogel. Además, se debe mencionar que la anilina también posee una polaridad mediana, por lo cual, el AT puede haber contribuido también a la absorción y retención de esta nanoplateforma dentro del hidrogel.

Acerca de los resultados también se debe mencionar que se observan datos atípicos para el encapsulamiento de las nanoplataformas, específicamente en los últimos dos datos de cada prueba. Esto se atribuye a la forma en la cual se realizó el experimento, puesto que, el proceso de difusión se realizó mediante el intercambio de DMSO por estos agentes dispersados en PBS. Esto indujo al medio a dividirse en dos fases por la diferencia de polaridad entre ambos solventes y causó que la absorción del medio que se intercambiaba con el hidrogel dependiera de la zona del recipiente de la cual se tomara la muestra. De esta forma, a medida de que se tomaban alícuotas la concentración del agente dependía de que tan mezcladas estaban ambas fases en el momento de la toma de datos o de la cantidad de medio tomada de cada fase, lo que era más difícil de percibir con el pasar del tiempo y con cada toma.

## Capítulo 5

# CONCLUSIONES

La revisión de literatura permitió identificar tres estrategias principales mediante las cuales es posible encapsular medicamentos hidrofóbicos en una red polimérica hidrofílica: encapsulamiento mediante nanoemulsiones, encapsulamiento mediante el uso de nanopartículas y encapsulamiento mediante el uso de polímeros hidrofóbicos en la síntesis del hidrogel. A partir de esto, dado que la curcumina es una molécula de baja polaridad, se utiliza el encapsulamiento mediante nanopartículas a través de la funcionalización de esta molécula a la superficie de puntos de carbono dopados con nitrógeno lo que permite la obtención de una nanoplataforma con una superficie principalmente polar para mejorar la interacción del medicamento con el ambiente hidrofílico del hidrogel. Además, se utiliza polianilina como polímero conductor la cual posee mediana polaridad y por tanto, favorece el encapsulamiento de moléculas de baja polaridad dentro del material.

Para realizar las pruebas se sintetizaron y caracterizaron los componentes del sistema LCF propuesto. Para esto se realizó la síntesis del tetrámero de anilina y se caracterizaron los grupos funcionales que permitirían el entrecruzamiento con el dextrano. Asimismo, se realizó la síntesis de puntos de carbono dopados con nitrógeno y su respectiva funcionalización con curcumina. Para este procedimiento, se comprobó la presencia de grupos amina e hidroxilo en la superficie de las nanopartículas, lo que permitiría tener una superficie polar y un potencial electrostático negativo. Esto último, permite funcionalizar la curcumina a la nanopartícula mediante adsorción debido a que esta molécula posee un potencial electrostático positivo.

Finalmente, se realiza la prueba de encapsulamiento en la cual los resultados permiten observar la capacidad del hidrogel para encapsular moléculas y nanopartículas hidrofílicas, y medicamentos hidrofóbicos mediante el uso de PCs que permitan una mejor interacción del medicamento con el medio polar. Los resultados muestran los diferentes perfiles de encapsulación, sin embargo, existe un margen de mejora en la toma de la prueba relacionado con el mantenimiento de un medio homogéneo para que los datos mantengan tendencias claras a lo largo del tiempo.

## Capítulo 6

# RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

Es necesario realizar las pruebas de liberación del hidrogel para comprobar el efecto electro-responsivo de este en la entrega de medicamentos. Esta debería hacer basandose en protocolos existentes para la inducción de un campo electrico en el hidrogel que permita los cambios físicos y químicos que este requiere para la liberación del medicamento de forma activa. Para esto, es necesario realizar la caracterización eléctrica del hidrogel con el fin de conocer el voltaje y la corriente necesarias para realizar la liberación.

Luego de finalizar con las pruebas de funcionamiento del hidrogel, es necesario realizar las pruebas de liberación y citotoxicidad de la nanoplataforma a nivel celular *in vitro*. Para esto es necesario realizar un montaje para la inducción de un campo eléctrico de forma esteril y con valores de corriente y voltaje aptos para aplicarlos en un medio celular. Esto con el objetivo de comparar el desempeño de la curcumina en líneas celulares cancerosas cuando esta se encuentra funcionalizada con puntos de carbono y en su forma natural.

Finalmente, a largo plazo deben realizarse pruebas de liberación y citotoxicidad del sistema LCF completo a nivel *in vivo*. El objetivo de estas pruebas debe ser caracterizar la diferencia en la farmacocinética de la curcumina cuando se aplica directamente y cuando se encuentra dentro del sistema LCF. Deben realizarse protocolos para aplicar el potencial eléctrico a la especie que se esté estudiando de forma que sea compatible con su vida y que simultáneamente provea suficiente potencia para liberar el medicamento del sistema LCF.

# Bibliografía

- [1] J. Li, Y. Qiao y Z. Wu, «Nanosystem trends in drug delivery using quality-by-design concept,» en, *Journal of Controlled Release*, vol. 256, págs. 9-18, jun. de 2017, ISSN: 01683659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.04.019.
- [2] B. Begines, T. Ortiz, M. Pérez-Aranda et al., «Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects,» en, *Nanomaterials*, vol. 10, n.º 7, pág. 1403, jul. de 2020. DOI: 10.3390/nano10071403.
- [3] R. Song, M. Murphy, C. Li, K. Ting, C. Soo y Z. Zheng, «Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications,» English, *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 12, págs. 3117-3145, sep. de 2018. DOI: 10.2147/DDDT.S165440.
- [4] I. Ekladios, Y. L. Colson y M. W. Grinstaff, «Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects,» en, *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 18, n.º 4, págs. 273-294, abr. de 2019, ISSN: 1474-1784. DOI: 10.1038/s41573-018-0005-0.
- [5] M. Vigata, C. Meinert, D. W. Hutmacher y N. Bock, «Hydrogels as Drug Delivery Systems: A Review of Current Characterization and Evaluation Techniques,» en, *Pharmaceutics*, vol. 12, n.º 12, pág. 1188, dic. de 2020, ISSN: 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121188.
- [6] R. Narayanaswamy y V. P. Torchilin, «Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery,» en, *Molecules*, vol. 24, n.º 3, pág. 603, ene. de 2019, ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules24030603.
- [7] C. A. Dreiss, «Hydrogel design strategies for drug delivery,» en, *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, vol. 48, págs. 1-17, ago. de 2020, ISSN: 13590294. DOI: 10.1016/j.cocis.2020.02.001.
- [8] A. Onaciu, R. A. Munteanu, A. I. Moldovan, C. S. Moldovan e I. Berindan-Neagoe, «Hydrogels Based Drug Delivery Synthesis, Characterization and Administration,» en, *Pharmaceutics*, vol. 11, n.º 9, pág. 432, sep. de 2019, ISSN: 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090432.
- [9] J. Kolosnjaj-Tabi, L. Gibot, I. Fourquaux, M. Golzio y M.-P. Rols, «Electric field-responsive nanoparticles and electric fields: physical, chemical, biological mechanisms and therapeutic prospects,» en, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Physically-triggered nanosystems for therapy and diagnosis, vol. 138, págs. 56-67, ene. de 2019, ISSN: 0169-409X. DOI: 10.1016/j.addr.2018.10.017.

- [10] B. Guo, A. Finne-Wistrand y A.-C. Albertsson, «Facile Synthesis of Degradable and Electrically Conductive Polysaccharide Hydrogels,» *Biomacromolecules*, vol. 12, n.º 7, págs. 2601-2609, jul. de 2011, ISSN: 1525-7797. DOI: 10.1021/bm200389t.
- [11] J. Qu, Y. Liang, M. Shi, B. Guo, Y. Gao y Z. Yin, «Biocompatible conductive hydrogels based on dextran and aniline trimer as electro-responsive drug delivery system for localized drug release,» en, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 140, págs. 255-264, nov. de 2019, ISSN: 01418130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.120.
- [12] E. Larrañeta, S. Stewart, M. Ervine, R. Al-Kasasbeh y R. F. Donnelly, «Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications,» en, *Journal of Functional Biomaterials*, vol. 9, n.º 1, pág. 13, mar. de 2018, ISSN: 2079-4983. DOI: 10.3390/jfb9010013.
- [13] Y. Kuang, J. Zhang, M. Xiong et al., «A Novel Nanosystem Realizing Curcumin Delivery Based on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Carbon Dots Nanocomposite for Alzheimer's Disease Therapy,» *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8, pág. 1335, 2020, ISSN: 2296-4185. DOI: 10.3389/fbioe.2020.614906.
- [14] S. Sharifi, N. Fathi, M. Y. Memar et al., «Anti-microbial activity of curcumin nanoformulations: New trends and future perspectives,» en, *Phytotherapy Research*, vol. 34, n.º 8, págs. 1926-1946, 2020, ISSN: 1099-1573. DOI: 10.1002/ptr.6658.
- [15] K. K. Jain, «An Overview of Drug Delivery Systems,» en, en *Drug Delivery Systems*, ép. Methods in Molecular Biology, K. K. Jain, ed., New York, NY: Springer, 2020, págs. 1-54, ISBN: 978-1-4939-9798-5. DOI: 10.1007/978-1-4939-9798-5\_1.
- [16] K. Park, «Controlled drug delivery systems: Past forward and future back,» en, *Journal of Controlled Release*, 30th Anniversary Special Issue, vol. 190, págs. 3-8, sep. de 2014, ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.054.
- [17] J. Li, Y. Qiao y Z. Wu, «Nanosystem trends in drug delivery using quality-by-design concept,» en, *Journal of Controlled Release*, vol. 256, págs. 9-18, jun. de 2017, ISSN: 01683659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.04.019.
- [18] T. M. M. Ways, K. W. Ng, W. M. Lau y V. V. Khutoryanskiy, «Silica Nanoparticles in Transmucosal Drug Delivery,» en, *Pharmaceutics*, vol. 12, n.º 8, pág. 751, ago. de 2020, ISSN: 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080751.
- [19] J.-H. Kang, J.-Y. Hwang, J.-W. Seo, H.-S. Kim y U. S. Shin, «Small intestine- and colon-specific smart oral drug delivery system with controlled release characteristic,» en, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 91, págs. 247-254, oct. de 2018, ISSN: 09284931. DOI: 10.1016/j.msec.2018.05.052.
- [20] L. P. Kolluru, P. Atre y S. A. A. Rizvi, «Characterization and Applications of Colloidal Systems as Versatile Drug Delivery Carriers for Parenteral Formulations,» en, *Pharmaceutics*, vol. 14, n.º 2, pág. 108, feb. de 2021, ISSN: 1424-8247. DOI: 10.3390/ph14020108.
- [21] Q. Liu, J. Guan, L. Qin, X. Zhang y S. Mao, «Physicochemical properties affecting the fate of nanoparticles in pulmonary drug delivery,» en, *Drug Discovery Today*, vol. 25, n.º 1, págs. 150-159, ene. de 2020, ISSN: 13596446. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.09.023.

- [22] P. Carter, B. Narasimhan y Q. Wang, «Biocompatible nanoparticles and vesicular systems in transdermal drug delivery for various skin diseases,» en, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 555, págs. 49-62, ene. de 2019, ISSN: 03785173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.11.032.
- [23] V. Chandrakala, V. Aruna y G. Angajala, «Review on metal nanoparticles as nano-carriers: current challenges and perspectives in drug delivery systems,» en, *Emergent Materials*, ene. de 2022, ISSN: 2522-574X. DOI: 10.1007/s42247-021-00335-x.
- [24] Neha Desai, M. Momin, T. Khan, S. Gharat, R. S. Ningthoujam y A. Omri, «Metallic nanoparticles as drug delivery system for the treatment of cancer,» *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 18, n.º 9, págs. 1261-1290, sep. de 2021, ISSN: 1742-5247. DOI: 10.1080/17425247.2021.1912008.
- [25] Y. Wang, Q. Zhao, N. Han et al., «Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications,» en, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 11, n.º 2, págs. 313-327, feb. de 2015, ISSN: 1549-9634. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.014.
- [26] S. Zang, S. Chang, M. B. Shahzad, X. Sun, X. Jiang y H. Yang, «Ceramics-based Drug Delivery System: A Review and Outlook,» en, *Reviews on Advanced Materials Science*, vol. 58, n.º 1, págs. 82-97, ene. de 2019, ISSN: 1605-8127. DOI: 10.1515/rams-2019-0010.
- [27] C. T. Matea, T. Mocan, F. Tabaran et al., «Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications,» English, *International Journal of Nanomedicine*, vol. 12, págs. 5421-5431, jul. de 2017. DOI: 10.2147/IJN.S138624.
- [28] Y.-Q. Liu, L.-Y. Qin, H.-J. Li et al., «Application of lanthanide-doped upconversion nanoparticles for cancer treatment: a review,» *Nanomedicine*, vol. 16, n.º 24, págs. 2207-2242, oct. de 2021, ISSN: 1743-5889. DOI: 10.2217/nnm-2021-0214.
- [29] U. Bulbake, S. Doppalapudi, N. Kommineni y W. Khan, «Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review,» en, *Pharmaceutics*, vol. 9, n.º 2, pág. 12, jun. de 2017, ISSN: 1999-4923. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
- [30] G. Bozzuto y A. Molinari, «Liposomes as nanomedical devices,» English, *International Journal of Nanomedicine*, vol. 10, n.º 1, págs. 975-999, feb. de 2015. DOI: 10.2147/IJN.S68861.
- [31] N. C. Seeman y H. F. Sleiman, «DNA nanotechnology,» en, *Nature Reviews Materials*, vol. 3, n.º 1, págs. 1-23, nov. de 2017, ISSN: 2058-8437. DOI: 10.1038/natrevmats.2017.68.
- [32] J. Yang, H.-W. An y H. Wang, «Self-Assembled Peptide Drug Delivery Systems,» *ACS Applied Bio Materials*, vol. 4, n.º 1, págs. 24-46, ene. de 2021. DOI: 10.1021/acsbm.0c00707.
- [33] J. Han, D. Zhao, D. Li, X. Wang, Z. Jin y K. Zhao, «Polymer-Based Nanomaterials and Applications for Vaccines and Drugs,» en, *Polymers*, vol. 10, n.º 1, pág. 31, ene. de 2018, ISSN: 2073-4360. DOI: 10.3390/polym10010031.
- [34] Y. K. Sung y S. W. Kim, «Recent advances in polymeric drug delivery systems,» *Biomaterials Research*, vol. 24, n.º 1, pág. 12, jun. de 2020, ISSN: 2055-7124. DOI: 10.1186/s40824-020-00190-7.

- [35] E. Garbayo, S. Pascual-Gil, C. Rodríguez-Nogales, L. Saludas, A. Estella-Hermoso de Mendoza y M. J. Blanco-Prieto, «Nanomedicine and drug delivery systems in cancer and regenerative medicine,» en, *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, vol. 12, n.º 5, e1637, 2020, ISSN: 1939-0041. DOI: 10.1002/wnan.1637.
- [36] S. Saghazadeh, C. Rinoldi, M. Schot et al., «Drug delivery systems and materials for wound healing applications,» en, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Skin-Associated Drug Delivery, vol. 127, págs. 138-166, mar. de 2018, ISSN: 0169-409X. DOI: 10.1016/j.addr.2018.04.008.
- [37] G. Liu, L. Yang, G. Chen et al., «A Review on Drug Delivery System for Tumor Therapy,» *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, pág. 2294, 2021, ISSN: 1663-9812. DOI: 10.3389/fphar.2021.735446.
- [38] L. R. Feksa, E. A. Troian, C. D. Muller, F. Viegas, A. B. Machado y V. C. Rech, «Chapter 11 - Hydrogels for biomedical applications,» en, en *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs*, A. M. Grumezescu, ed., William Andrew Publishing, ene. de 2018, págs. 403-438, ISBN: 978-0-12-813665-2. DOI: 10.1016/B978-0-12-813665-2.00011-9.
- [39] J. M. Yang, O. S. Olanrele, X. Zhang y C. C. Hsu, «Fabrication of Hydrogel Materials for Biomedical Applications,» en, en *Novel Biomaterials for Regenerative Medicine*, ép. Advances in Experimental Medicine and Biology, H. J. Chun, K. Park, C.-H. Kim y G. Khang, eds., Singapore: Springer, 2018, págs. 197-224, ISBN: 9789811309472. DOI: 10.1007/978-981-13-0947-2\_12.
- [40] N. Gull, S. M. Khan, A. Islam y M. T. Z. Butt, «Hydrogels used for Biomedical Applications,» en, en *Bio Monomers for Green Polymeric Composite Materials*, John Wiley & Sons, Ltd, 2019, págs. 175-199, ISBN: 978-1-119-30171-4. DOI: 10.1002/9781119301714.ch9.
- [41] M. Sirousazar, M. Forough, K. Farhadi, Y. Shaabani y R. Molaei, «Hydrogels: Properties, Preparation, Characterization and Biomedical, Applications in Tissue Engineering, Drug, Delivery and Wound Care,» en, en *Advanced Healthcare Materials*, John Wiley & Sons, Ltd, 2014, págs. 295-357, ISBN: 978-1-118-77420-5. DOI: 10.1002/9781118774205.ch9.
- [42] A. F. Sepulveda, R. Borges, J. Marchi y D. R. de Araujo, «Biomedical Applications of Stimuli-Responsive Hydrogels,» en, en *Green Nanoparticles: Synthesis and Biomedical Applications*, ép. Nanotechnology in the Life Sciences, J. K. Patra, L. F. Fraceto, G. Das y E. V. R. Campos, eds., Cham: Springer International Publishing, 2020, págs. 1-20, ISBN: 978-3-030-39246-8. DOI: 10.1007/978-3-030-39246-8\_1.
- [43] I. Gholamali, «Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels for Biomedical Applications: a Review,» en, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, vol. 7, n.º 1, págs. 91-114, mar. de 2021, ISSN: 2364-4141. DOI: 10.1007/s40883-019-00134-1.
- [44] L. L. Palmese, R. K. Thapa, M. O. Sullivan y K. L. Kiick, «Hybrid hydrogels for biomedical applications,» en, *Current Opinion in Chemical Engineering*, Materials engineering: bio-derived/bio-inspired materials Separations Engineering: advances in

- adsorption, vol. 24, págs. 143-157, jun. de 2019, ISSN: 2211-3398. DOI: 10.1016/j.coche.2019.02.010.
- [45] A. K. Teotia, H. Sami y A. Kumar, «1 - Thermo-responsive polymers: structure and design of smart materials,» en, en *Switchable and Responsive Surfaces and Materials for Biomedical Applications*, Z. Zhang, ed., Oxford: Woodhead Publishing, ene. de 2015, págs. 3-43, ISBN: 978-0-85709-713-2. DOI: 10.1016/B978-0-85709-713-2.00001-8.
- [46] F. Farjadian, S. Rezaeifard, M. Naeimi et al., «Temperature and pH-responsive nano-hydrogel drug delivery system based on lysine-modified poly (vinylcaprolactam),» English, *International Journal of Nanomedicine*, vol. 14, págs. 6901-6915, ago. de 2019. DOI: 10.2147/IJN.S214467. (visitado 05-01-2022).
- [47] L. Wang, X. Shi y J. Wang, «A temperature-responsive supramolecular hydrogel: preparation, gel-gel transition and molecular aggregation,» en, *Soft Matter*, vol. 14, n.º 16, págs. 3090-3095, abr. de 2018, ISSN: 1744-6848. DOI: 10.1039/C8SM00220G.
- [48] L. Liu, Z. Xu, Y. Liu et al., «Facile synthesis of calcium carbonate/polyacrylic acid hydrogels for pH-responsive delivery of cytarabine,» en, *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 25, n.º 11, pág. 101344, nov. de 2021, ISSN: 13196103. DOI: 10.1016/j.jscs.2021.101344.
- [49] M. Suhail, J.-Y. Liu, W.-C. Hsieh, Y.-W. Lin, M. Usman Minhas y P.-C. Wu, «Designing of pH-responsive ketorolac tromethamine loaded hydrogels of alginic acid: Characterization, in-vitro and in-vivo evaluation,» en, *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 15, n.º 2, pág. 103590, feb. de 2022, ISSN: 18785352. DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103590.
- [50] S. Bazban-Shotorbani, M. M. Hasani-Sadrabadi, A. Karkhaneh et al., «Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications,» en, *Journal of Controlled Release*, vol. 253, págs. 46-63, mayo de 2017, ISSN: 0168-3659. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.02.021.
- [51] W. Ji, Q. Wu, X. Han et al., «Photosensitive hydrogels: from structure, mechanisms, design to bioapplications,» en, *Science China Life Sciences*, vol. 63, n.º 12, págs. 1813-1828, dic. de 2020, ISSN: 1869-1889. DOI: 10.1007/s11427-019-1710-8.
- [52] Q. Wei, J. Bai, H. Wang et al., «Photo-induced programmable degradation of carboxymethyl chitosan-based hydrogels,» en, *Carbohydrate Polymers*, vol. 256, pág. 117609, mar. de 2021, ISSN: 01448617. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117609.
- [53] Y. Kim, D. Jeong, V. V. Shinde, Y. Hu, C. Kim y S. Jung, «Azobenzene-grafted carboxymethyl cellulose hydrogels with photo-switchable, reduction-responsive and self-healing properties for a controlled drug release system,» en, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 163, págs. 824-832, nov. de 2020, ISSN: 01418130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.071.
- [54] R. Liu, Z. Shi, J. Sun y Z. Li, «Enzyme responsive supramolecular hydrogels assembled from nonionic peptide amphiphiles,» en, *Science China Chemistry*, vol. 61, n.º 10, págs. 1314-1319, oct. de 2018, ISSN: 1869-1870. DOI: 10.1007/s11426-018-9282-4.
- [55] R. Chandrawati, «Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery,» en, *Experimental Biology and Medicine*, vol. 241, n.º 9, págs. 972-979, mayo de 2016, ISSN: 1535-3702. DOI: 10.1177/1535370216647186.

- [56] B. A. Kumar y R. R. Nayak, «Supramolecular phenoxy-alkyl maleate-based hydrogels and their enzyme/pH-responsive curcumin release,» en, *New Journal of Chemistry*, vol. 43, n.º 14, págs. 5559-5567, abr. de 2019, ISSN: 1369-9261. DOI: 10.1039/C8NJ05796F.
- [57] S. Oktay y N. Alemdar, «Electrically controlled release of 5-fluorouracil from conductive gelatin methacryloyl-based hydrogels,» en, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 136, n.º 1, pág. 46914, 2019, ISSN: 1097-4628. DOI: 10.1002/app.46914.
- [58] I. Carayon, A. Gaubert, Y. Mousli y B. Philippe, «Electro-responsive hydrogels: macromolecular and supramolecular approaches in the biomedical field,» en, *Biomaterials Science*, vol. 8, n.º 20, págs. 5589-5600, oct. de 2020, ISSN: 2047-4849. DOI: 10.1039/D0BM01268H.
- [59] P. Kour, S. Afzal, A. Gani et al., «Effect of nanoemulsion-loaded hybrid biopolymeric hydrogel beads on the release kinetics, antioxidant potential and antibacterial activity of encapsulated curcumin,» en, *Food Chemistry*, vol. 376, pág. 131925, mayo de 2022, ISSN: 0308-8146. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.131925.
- [60] W. Xu, L. Huang, W. Jin et al., «Encapsulation and release behavior of curcumin based on nanoemulsions-filled alginate hydrogel beads,» en, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 134, págs. 210-215, ago. de 2019, ISSN: 0141-8130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.200.
- [61] G. Li, Y. Wang, S. Wang y J. Jiang, «A Tough Composite Hydrogel can Controllably Deliver Hydrophobic Drugs under Ultrasound,» en, *Macromolecular Materials and Engineering*, vol. 303, n.º 3, pág. 1700483, 2018, ISSN: 1439-2054. DOI: 10.1002/mame.201700483.
- [62] M. Ahmadi, T. Madrakian y S. Ghavami, «Preparation and Characterization of Simvastatin Nanocapsules: Encapsulation of Hydrophobic Drugs in Calcium Alginate,» en, *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, vol. 2125, págs. 47-56, 2020, ISSN: 1940-6029. DOI: 10.1007/7651\_2018\_191.
- [63] S. R. S. Veloso, R. G. D. Andrade, B. C. Ribeiro et al., «Magnetoliposomes Incorporated in Peptide-Based Hydrogels: Towards Development of Magnetolipogels,» en, *Nanomaterials*, vol. 10, n.º 9, pág. 1702, sep. de 2020, ISSN: 2079-4991. DOI: 10.3390/nano10091702.
- [64] J. d. Matos Fonseca, S. d. Fátima Medeiros, G. M. Alves, D. M. d. Santos, S. P. Campana-Filho y A. M. d. Santos, «Chitosan microparticles embedded with multi-responsive poly(N-vinylcaprolactam-co-itaconic acid-co-ethylene-glycol dimethacrylate)-based hydrogel nanoparticles as a new carrier for delivery of hydrophobic drugs,» en, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 175, págs. 73-83, mar. de 2019, ISSN: 0927-7765. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.042.
- [65] B. K. Wilson, P. J. Sinko y R. K. Prud'homme, «Encapsulation and Controlled Release of a Camptothecin Prodrug from Nanocarriers and Microgels: Tuning Release Rate with Nanocarrier Excipient Composition,» *Molecular Pharmaceutics*, vol. 18, n.º 3, págs. 1093-1101, mar. de 2021, ISSN: 1543-8384. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01012.

- [66] D. Gu, S. Tan, A. J. O'Connor y G. G. Qiao, «On-Demand Cascade Release of Hydrophobic Chemotherapeutics from a Multicomponent Hydrogel System,» *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 4, n.º 5, págs. 1696-1707, mayo de 2018. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.8b00166.
- [67] H. Wang, A. Paul, D. Nguyen, A. Enejder y S. C. Heilshorn, «Tunable Control of Hydrogel Microstructure by Kinetic Competition between Self-Assembly and Cross-linking of Elastin-like Proteins,» *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 10, n.º 26, págs. 21 808-21 815, jul. de 2018, ISSN: 1944-8244. DOI: 10.1021/acsami.8b02461.
- [68] H. Yan, X. Chen, M. Feng et al., «Entrapment of bacterial cellulose nanocrystals stabilized Pickering emulsions droplets in alginate beads for hydrophobic drug delivery,» en, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 177, págs. 112-120, mayo de 2019, ISSN: 0927-7765. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.057.
- [69] H. Yan, X. Chen, C. Bao et al., «Synthesis and assessment of CTAB and NPE modified organo-montmorillonite for the fabrication of organo-montmorillonite/alginate based hydrophobic pharmaceutical controlled-release formulation,» en, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 191, pág. 110983, jul. de 2020, ISSN: 0927-7765. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110983.
- [70] J. Xu, H. Wang, L. Jiang et al., «Preparation of Cellulose Hydrogel Dressing with Evenly Dispersed Hydrophobic Drugs by Hydrogen Bonding and Encapsulation Methods,» en, *Macromolecular Materials and Engineering*, vol. 306, n.º 10, pág. 2 100 286, 2021, ISSN: 1439-2054. DOI: 10.1002/mame.202100286.
- [71] S. Han, T. Wang, L. Yang y B. Li, «Building a bio-based hydrogel via electrostatic and host-guest interactions for realizing dual-controlled release mechanism,» en, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 105, págs. 377-384, dic. de 2017, ISSN: 0141-8130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.049.
- [72] D. Gu, S. Tan, C. Xu, A. J. O'Connor y G. G. Qiao, «Engineering tough, highly compressible, biodegradable hydrogels by tuning the network architecture,» en, *Chemical Communications*, vol. 53, n.º 50, págs. 6756-6759, jun. de 2017, ISSN: 1364-548X. DOI: 10.1039/C7CC02811C.
- [73] N. Sun, T. Wang y X. Yan, «Synthesis and investigation of a self-assembled hydrogel based on hydroxyethyl cellulose and its in vitro ibuprofen drug release characteristics,» en, *RSC Advances*, vol. 7, n.º 16, págs. 9500-9511, ene. de 2017, ISSN: 2046-2069. DOI: 10.1039/C6RA25355E.
- [74] G. Shao, S. Wang, H. Zhao et al., «Tunable arrangement of hydrogel and cyclodextrin-based metal organic frameworks suitable for drug encapsulation and release,» en, *Carbohydrate Polymers*, vol. 278, pág. 118915, feb. de 2022, ISSN: 01448617. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118915.
- [75] R. Laurano y M. Boffito, «Thermosensitive Micellar Hydrogels as Vehicles to Deliver Drugs With Different Wettability,» *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8, 2020, ISSN: 2296-4185.
- [76] L. Wang, X. Shi, J. Zhang, Y. Zhu y J. Wang, «Self-assembled pH-responsive supramolecular hydrogel for hydrophobic drug delivery,» en, *RSC Advances*, vol. 8, n.º 55, págs. 31 581-31 587, sep. de 2018, ISSN: 2046-2069. DOI: 10.1039/C8RA06064A.

- [77] L. Wang, X. Shi, Y. Wu, J. Zhang, Y. Zhu y J. Wang, «A multifunctional supramolecular hydrogel: preparation, properties and molecular assembly,» en, *Soft Matter*, vol. 14, n.º 4, págs. 566-573, ene. de 2018, ISSN: 1744-6848. DOI: 10.1039/C7SM02358H.
- [78] K. P. C. Sekhar, D. K. Swain, S. A. Holey, S. Bojja y R. R. Nayak, «Unsaturation and Polar Head Effect on Gelation, Bioactive Release, and Cr/Cu Removal Ability of Glycolipids,» *Langmuir*, vol. 36, n.º 12, págs. 3080-3088, mar. de 2020, ISSN: 0743-7463. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c00349.
- [79] T. M. Caputo, A. Aliberti, A. M. Cusano, M. Ruvo, A. Cutolo y A. Cusano, «Stimuli-responsive hybrid microgels for controlled drug delivery: Sorafenib as a model drug,» en, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 138, n.º 14, pág. 50147, 2021, ISSN: 1097-4628. DOI: 10.1002/app.50147.
- [80] D. A. Ossipov, M. Lüchow y M. Malkoch, «Differentiating Co-Delivery of Bisphosphonate and Simvastatin by Self-Healing Hyaluronan Hydrogel Formed by Orthogonal “Clicks”: An In-Vitro Assessment,» en, *Polymers*, vol. 13, n.º 13, pág. 2106, ene. de 2021, ISSN: 2073-4360. DOI: 10.3390/polym13132106.
- [81] P. Ning, S. Lü, X. Bai et al., «High encapsulation and localized delivery of curcumin from an injectable hydrogel,» en, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 83, págs. 121-129, feb. de 2018, ISSN: 0928-4931. DOI: 10.1016/j.msec.2017.11.022.
- [82] B. G. de Carvalho, T. B. Taketa, B. B. M. Garcia, S. W. Han y L. G. de la Torre, «Hybrid microgels produced via droplet microfluidics for sustainable delivery of hydrophobic and hydrophilic model nanocarriers,» en, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 118, pág. 111467, ene. de 2021, ISSN: 0928-4931. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111467.
- [83] S. M. Ibrahim, T. Y. Yin y M. Misran, «Arabic Gum Grafted PEGDMA Hydrogels: Synthesis, Physico-Chemical Characterization and In-vitro Release of Hydrophobic Drug,» en, *Macromolecular Research*, vol. 28, n.º 1, págs. 1220-1231, dic. de 2020, ISSN: 2092-7673. DOI: 10.1007/s13233-020-8166-1.
- [84] Y. Ye, X. Zhang, X. Deng, L. Hao y W. Wang, «Modification of Alginate Hydrogel Films for Delivering Hydrophobic Kaempferol,» en, *Journal of Nanomaterials*, vol. 2019, e9170732, mar. de 2019, ISSN: 1687-4110. DOI: 10.1155/2019/9170732.
- [85] Y. Chen, Y. Lu, R. J. Lee y G. Xiang, «Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications,» English, *International Journal of Nanomedicine*, vol. 15, págs. 3099-3120, mayo de 2020. DOI: 10.2147/IJN.S210320. (visitado 06-01-2022).
- [86] S. Sagbas y N. Sahiner, «22 - Carbon dots: preparation, properties, and application,» en, en *Nanocarbon and its Composites*, ép. Woodhead Publishing Series in Composites Science and Engineering, A. Khan, M. Jawaid, Inamuddin y A. M. Asiri, eds., Woodhead Publishing, ene. de 2019, págs. 651-676, ISBN: 978-0-08-102509-3. DOI: 10.1016/B978-0-08-102509-3.00022-5.
- [87] K. O. Boakye-Yiadom, S. Kesse, Y. Opoku-Damoah et al., «Carbon dots: Applications in bioimaging and theranostics,» en, *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 564, págs. 308-317, jun. de 2019, ISSN: 03785173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.055.

- [88] B. D. Mansuriya y Z. Altintas, «Carbon Dots: Classification, Properties, Synthesis, Characterization, and Applications in Health Care—An Updated Review (2018–2021),» en, *Nanomaterials*, vol. 11, n.º 10, pág. 2525, oct. de 2021. DOI: 10.3390/nano11102525.
- [89] M. Jorns y D. Pappas, «A Review of Fluorescent Carbon Dots, Their Synthesis, Physical and Chemical Characteristics, and Applications,» en, *Nanomaterials*, vol. 11, n.º 6, pág. 1448, jun. de 2021. DOI: 10.3390/nano11061448.
- [90] P. Koutsogiannis, E. Thomou, H. Stamatis, D. Gournis y P. Rudolf, «Advances in fluorescent carbon dots for biomedical applications,» *Advances in Physics: X*, vol. 5, n.º 1, pág. 1758592, ene. de 2020, ISSN: null. DOI: 10.1080/23746149.2020.1758592.
- [91] R. M. El-Shabasy, M. Farouk Elsadek, B. Mohamed Ahmed, M. Fawzy Farahat, K. N. Mosleh y M. M. Taher, «Recent Developments in Carbon Quantum Dots: Properties, Fabrication Techniques, and Bio-Applications,» en, *Processes*, vol. 9, n.º 2, pág. 388, feb. de 2021. DOI: 10.3390/pr9020388.
- [92] S. Anwar, H. Ding, M. Xu et al., «Recent Advances in Synthesis, Optical Properties, and Biomedical Applications of Carbon Dots,» *ACS Applied Bio Materials*, vol. 2, n.º 6, págs. 2317-2338, jun. de 2019. DOI: 10.1021/acsubm.9b00112.
- [93] B. Zhi, X. Yao, Y. Cui, G. Orr y C. L. Haynes, «Synthesis, applications and potential photoluminescence mechanism of spectrally tunable carbon dots,» en, *Nanoscale*, vol. 11, n.º 43, págs. 20411-20428, nov. de 2019, ISSN: 2040-3372. DOI: 10.1039/C9NR05028K.
- [94] J. Du, N. Xu, J. Fan, W. Sun y X. Peng, «Carbon Dots for In Vivo Bioimaging and Theranostics,» en, *Small*, vol. 15, n.º 32, pág. 1805087, 2019, ISSN: 1613-6829. DOI: 10.1002/smll.201805087.
- [95] X. Lin, M. Xiong, J. Zhang et al., «Carbon dots based on natural resources: Synthesis and applications in sensors,» en, *Microchemical Journal*, vol. 160, pág. 105604, ene. de 2021, ISSN: 0026265X. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105604.
- [96] K. K. Chan, S. H. K. Yap y K.-T. Yong, «Biogreen Synthesis of Carbon Dots for Biotechnology and Nanomedicine Applications,» en, *Nano-Micro Letters*, vol. 10, n.º 4, pág. 72, oct. de 2018, ISSN: 2150-5551. DOI: 10.1007/s40820-018-0223-3.
- [97] Y. Park, Y. Kim, H. Chang, S. Won, H. Kim y W. Kwon, «Biocompatible nitrogen-doped carbon dots: synthesis, characterization, and application,» en, *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 8, n.º 39, págs. 8935-8951, oct. de 2020, ISSN: 2050-7518. DOI: 10.1039/D0TB01334J.
- [98] M. U. Nessa y F. Huq, «8 - Curcumin in cancer prevention and therapy,» en, en *Functional Foods in Cancer Prevention and Therapy*, Y. Kabir, ed., Academic Press, ene. de 2020, págs. 137-158, ISBN: 978-0-12-816151-7. DOI: 10.1016/B978-0-12-816151-7.00008-9.
- [99] G. P. Nagaraju, L. Benton, S. R. Bethi, M. Shoji y B. F. El-Rayes, «Curcumin analogs: Their roles in pancreatic cancer growth and metastasis,» en, *International Journal of Cancer*, vol. 145, n.º 1, págs. 10-19, 2019, ISSN: 1097-0215. DOI: 10.1002/ijc.31867.

- [100] T. Hassanalilou, S. Ghavamzadeh y L. Khalili, «Curcumin and Gastric Cancer: a Review on Mechanisms of Action,» en, *Journal of Gastrointestinal Cancer*, vol. 50, n.º 2, págs. 185-192, jun. de 2019, ISSN: 1941-6636. DOI: 10.1007/s12029-018-00186-6.
- [101] Z. Mbese, V. Khwaza y B. A. Aderibigbe, «Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers,» en, *Molecules*, vol. 24, n.º 23, pág. 4386, ene. de 2019. DOI: 10.3390/molecules24234386.
- [102] M. Ashrafzadeh, M. Najafi, P. Makvandi, A. Zarrabi, T. Farkhondeh y S. Samarghandian, «Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy,» en, *Journal of Cellular Physiology*, vol. 235, n.º 12, págs. 9241-9268, 2020, ISSN: 1097-4652. DOI: 10.1002/jcp.29819.
- [103] R. Carolina Alves, R. Perosa Fernandes, B. Fonseca-Santos, F. Damiani Victorelli y M. Chorilli, «A Critical Review of the Properties and Analytical Methods for the Determination of Curcumin in Biological and Pharmaceutical Matrices,» *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, vol. 49, n.º 2, págs. 138-149, mar. de 2019, ISSN: 1040-8347. DOI: 10.1080/10408347.2018.1489216.
- [104] F. d. S. Feltrin, T. Agner, C. Sayer y L. M. F. Lona, «Curcumin encapsulation in functional PLGA nanoparticles: A promising strategy for cancer therapies,» en, *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 300, pág. 102582, feb. de 2022, ISSN: 00018686. DOI: 10.1016/j.cis.2021.102582.
- [105] L. Xie, X. Ji, Q. Zhang e Y. Wei, «Curcumin combined with photodynamic therapy, promising therapies for the treatment of cancer,» en, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 146, pág. 112567, feb. de 2022, ISSN: 07533322. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112567.
- [106] L. C. Vargas Buitrago, «Síntesis de una nanoplataforma basada en puntos de carbono funcionalizados con curcumina,» Repositorio Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito, inf. téc., 2021.
- [107] N. Wang, X. Li, X. Yang, Z. Tian, W. Bian y W. Jia, «Nitrogen-doped carbon dots as a probe for the detection of Cu<sup>2+</sup> and its cellular imaging,» en, *Journal of Chemical Research*, vol. 43, n.º 11-12, págs. 507-515, nov. de 2019, ISSN: 1747-5198. DOI: 10.1177/1747519819875046. (visitado 06-05-2022).
- [108] F. Du, J. Li, Y. Hua et al., «Multicolor Nitrogen-Doped Carbon Dots for Live Cell Imaging,» *Journal of Biomedical Nanotechnology*, vol. 11, n.º 5, págs. 780-788, mayo de 2015. DOI: 10.1166/jbn.2015.2008.
- [109] M. A. Subhan, K. Alam, M. S. Rahaman, M. A. Rahman y R. Awal, «Synthesis and Characterization of Metal Complexes Containing Curcumin (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) and Study of their Anti-microbial Activities and DNA-binding Properties,» en, *Journal of Scientific Research*, vol. 6, n.º 1, págs. 97-109, 2014, ISSN: 2070-0245. DOI: 10.3329/jsr.v6i1.15381. (visitado 05-05-2022).
- [110] H.-J. Kim, D. J. Kim, S. N. Karthick, K. V. Hemalatha y C. J. Raj, «Curcumin Dye Extracted from *Curcuma longa* L. Used as Sensitizers for Efficient Dye-Sensitized Solar Cells,» en, *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol. 8, pág. 9, 2013.