



CURCUMINA: PROPIEDADES, APLICACIONES Y ESTUDIOS RECIENTES CON SISTEMAS BASADOS EN POLIDIMETILSILOXANO

Abygail Camacho-Ramírez^{1,2}, Antonio Guerra-Contreras^{1*}

¹Departamento de Química, Cuerpo Académico de Química y Tecnología de Silicio, División de Ciencias Naturales y Exactas, campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Gto. 36050.

²Posgrado en Ciencias Químicas, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Gto. 36050.

*Autor correspondiente: ja.guerra@ugto.mx.

Resumen

La curcumina tiene importantes aplicaciones en el área biomédica, sin embargo su uso es limitado debido a su baja solubilidad. Una de las estrategias a este problema es su incorporación a diversos materiales. En esta publicación se darán detalles acerca de los avances recientes de curcumina con sistemas basados en polidimetilsiloxano.

Palabras Clave

Curcumina, Poli(dimetilsiloxano), Polímeros Anfifílicos, Biomedicina.

Abstract

Curcumin has important applications in the biomedical area however its use is limited due to its low solubility. One of the strategies to this problem is the curcumin incorporation into various materials. The publication will provide details on recent advances in curcumin with polydimethylsiloxane-based systems.

Keywords

Curcumin, Poly(dimethylsiloxane), Amphiphilic Polymers, Biomedicine.



1. CURCUMINA

La curcumina (CUR), la demetoxicurcumina (DMC) y la bisdemetoxicurcumina (BDMC) se conocen colectivamente como curcuminoides. Estos curcuminoides de color amarillo (Figura 1) son aislados de los rizomas *Curcuma longa* L. (cúrcuma), una especie de planta perteneciente a la familia Zingiberaceae, que es nativa de Asia Meridional tropical (Naksuriya, 2014). La cúrcuma es una planta conocida por su uso medicinal, que data de hace 4000 años en la cultura védica en la India, donde se usaba como especia culinaria, conservante de alimentos, colorante, y tenía un significado religioso. La *Curcuma longa* tiene en su composición química más del 3% de CUR, 1.4% de DMC y 1.2% de BDMC (Li, 2011).

El nombre de la curcumina dado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC por su siglas en inglés) es (1E, 6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona.

Como características principales, esta molécula tiene una fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$, peso molecular: 368.38 g/mol, punto de fusión: 179–183 °C, y aparece

como polvo de color amarillo-naranja brillante (Payton, 2007). Además de esto, la curcumina tiene una solubilidad variable, es decir, insoluble en agua y éter, soluble en alcoholes y ácido acético glacial, y muy soluble en etanol y ácido acético así como una buena estabilidad en las condiciones de almacenamiento recomendadas (-20 °C). Es un compuesto natural no tóxico muy prometedor, que tiene una amplia gama de aplicaciones biológicas entre las que destacan su uso como antioxidante (Kelkel, 2010), antiinflamatorio (Sandur, 2007), antiproliferativo (Duvoix, 2005) y antiangiogénico (Kunnumakkara, 2008) en el rango de concentración micromolar en varios tipos de células cancerosas. Otras actividades biológicas relacionadas con la curcumina incluyen antirreumático, cicatrización de heridas, antiviral, hepatoprotector y anti-VIH (Sun, 2012).

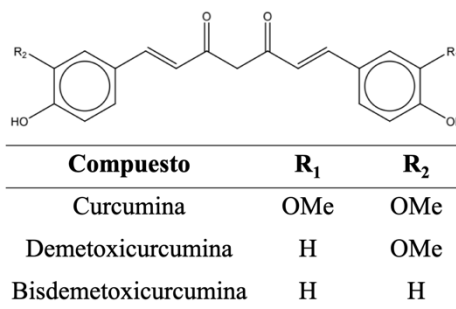


Figura 1. Estructura química de los curcuminoides más comunes



La curcumina tiene dos anillos aromáticos con grupos OH fenólicos conectados por una α -insaturada- β -dicetona (como se observa en la Figura 2). La estructura de β -dicetona se somete a tautomerismo ceto-enol en soluciones (Chignel, 1994). Las contribuciones relativas de los tautómeros ceto y enólicos, así como su forma cis o trans dependen de factores tales como las características del disolvente, la temperatura, la polaridad y la sustitución en la curcumina (Galasso, 2008). Sin embargo, a temperatura ambiente, la forma enólica de dicetonas es en general predominante (Khopde, 2000). La curcumina absorbe en la región visible y presenta fluorescencia con bajo rendimiento. Las propiedades de emisión dependen en gran medida de la polaridad de su entorno (Chignel, 1994). Su fotoquímica, incluidas las reacciones con oxígeno, depende del microambiente específico de la molécula, como los disolventes polares o no polares y próticos o apróticos. La curcumina es altamente soluble en compuestos orgánicos polares, pero es ligeramente soluble en disolventes orgánicos alifáticos o alicíclicos como el hexano y el ciclohexano.

La investigación científica, que abarca más de cuatro décadas, ha confirmado los diversos efectos farmacológicos de la curcumina y ha establecido su capacidad para actuar como un agente quimiopreventivo, así como un agente terapéutico potencial contra varias enfermedades crónicas (Gryniewicz, 2012), (Esatbeyoglu, 2012). Es importante mencionar que la mayoría de los investigadores se han enfocado en los aspectos biológicos, mientras que solo unos cuantos se han interesado en comprender la importancia de la estructura química, la cual otorga a la curcumina su actividad biológica única. La investigación relacionada a la curcumina, se ha convertido en un tema sobresaliente en las principales ramas de la química, incluyendo la química orgánica, inorgánica, física y analítica. En química orgánica, la extracción y síntesis de curcumina y nuevos derivados sintéticos fue el principal foco de investigación. Los químicos inorgánicos han usado sus capacidades de quelación de metales a través del grupo β -diceto para formar nuevas entidades estructurales con actividades bioquímicas modificadas. Los químicos físicos se han centrado en las



propiedades espectroscópicas altamente sensibles de la curcumina para estudiar sus interacciones con sistemas microheterogéneos y biomoléculas. Los químicos analíticos han estado empleando las propiedades espectroscópicas de absorción únicas de la curcumina para identificar y cuantificar elementos traza como, por ejemplo, la estimación del boro, como un producto de color rojo (Ramanjaneyulu, 2007).

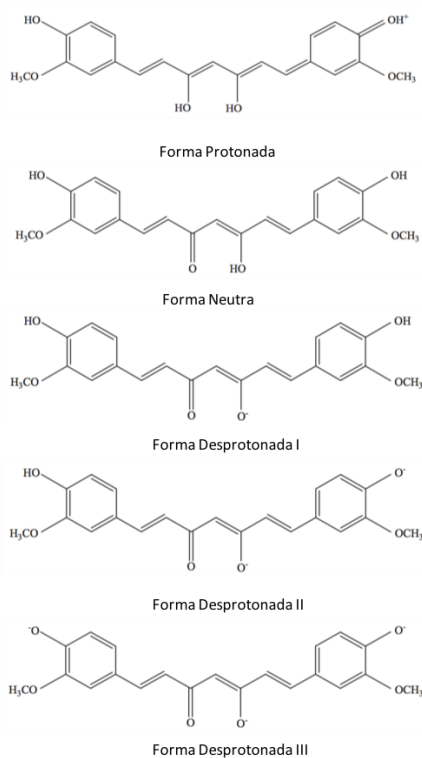


Figura 2. Estructura de curcumina: Protonada, neutra y desprotonada

Diversos estudios han demostrado la amplia gama de aplicaciones de la curcumina y sus efectos positivos

principalmente en el área de la biomedicina. Sin embargo, a pesar de su notable importancia, algunas desventajas limitan el uso clínico de estos polifenoles. Los principales factores limitantes en la utilización de este compuesto vital son su baja solubilidad acuosa, baja biodisponibilidad e inestabilidad frente a la luz ultravioleta (Mahmood, 2015). Adicionalmente, la curcumina sufre degradación química en soluciones acuosas orgánicas y la degradación aumenta a medida que se incrementa el pH, lo cual es un tema central en sus aplicaciones. Sin embargo, estos problemas pueden disminuir significativamente cuando la curcumina se une a lípidos, liposomas, albúminas, ciclodextrina, cucurbiturilo, surfactantes, polímeros y muchos otros sistemas macromoleculares y microheterogéneos (Priyadarsini, 2009).

En este sentido, existe un gran número de reportes en la literatura de diversos materiales basados en curcumina (Mahmood, 2015) siendo la mayoría de ellos compuestos orgánicos tales como: Microesferas huecas de poli(metil metacrilato-co-ácido acrílico) reticulado con curcumina (Yoncheva, 2015),



curcumina-quitosano (Li, 2012), curcumina-alginato (Dey, 2014), curcumina-aislado de proteína de soya (Chen, Li, & Tang, 2015), organogeles de curcumina-pirrol (Park, 2015), entre muchos otros (Tabla 1 en (Mahmood et al., 2015)). También se ha reportado una gran cantidad de reportes utilizando nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) dirigidos a encapsular y mejorar la biodisponibilidad de curcumina (Elbially, 2020). Todos estos sistemas no solo han demostrado una mejor solubilidad en agua sino también una mayor biodisponibilidad de curcumina. En estos sistemas, la curcumina se solubiliza al quedar atrapada en bolsas hidrofóbicas, principalmente a través de interacciones hidrofóbicas. Curiosamente, la fluorescencia de la curcumina se potencia una vez solubilizada en cualquiera de estos sistemas, lo que facilita la estimación de su eficacia de unión.

2. POLI(DIMETILSILOXANO)

En la actualidad, la mayoría de los sistemas de polímeros inorgánicos conocidos se basan en relativamente pocos elementos que caen dentro de la región de

la Tabla Periódica conocida como la serie "Grupo Principal". Estos elementos ocupan los grupos 13, 14, 15 y 16 en la nomenclatura IUPAC e incluyen elementos como silicio, germanio, estaño, fósforo y azufre. De estos, los polímeros basados en silicio han recibido la mayor atención. Esta es la razón por la cual los polímeros que contienen silicio, en especial los polisiloxanos se consideran a detalle en este artículo. Los polímeros de silicio como los polisiloxanos son materiales sintéticos que contienen enlaces silicio-oxígeno en su cadena principal y presentan propiedades fisicoquímicas únicas como flexibilidad elevada, estabilidad química y térmica, resistencia a la corrosión, biocompatibilidad y toxicidad baja, entre otras (ver Tabla 2 en la referencia (Rahimi, 2001)). Desde su introducción en 1943 con la formación de la compañía Dow Corning hasta la actualidad estos polímeros únicos se han vuelto una nueva clase de materiales con un amplio espectro de aplicaciones tanto industriales como en nuestra vida diaria (ver Tabla 3 en la referencia (Rahimi, 2001)). La posibilidad de presentar cualquier arreglo o morfología desde lineal, baja masa molecular o hasta redes



tridimensionales permiten a los polisiloxanos encontrarse en una amplia gama de formas físicas, desde fluidos hasta elastómeros (Mark, 2005).

El miembro más común de la familia de los polisiloxanos es el poli(dimetilsiloxano) (PDMS). Es un polímero lineal que consta de una cadena principal inorgánica integrada por átomos concatenados y alternados de silicio y oxígeno, con grupos metilo laterales en el átomo de silicio ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, unidad de repetición) (Ratner, 2004). No obstante, aunque el PDMS es uno de los polímeros más estudiados, actualmente se siguen desarrollando productos a base de este polisiloxano debido a sus propiedades únicas, que no son fácilmente imitadas por sus homólogos orgánicos (Zamudio-Meléndez, 2017). Una de las características más importantes del PDMS es el enlace siloxano ($-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-\text{O}-\text{Si}-$) ya que da lugar a ciertas propiedades físicas y químicas que son de interés científico. Por ejemplo, el radio atómico del átomo de silicio (1.17 Å) y oxígeno (0.66 Å) difieren considerablemente, proporcionándole a la cadena principal una sección transversal muy irregular, lo cual impacta en la forma en como las

cadena se compactan en el estado amorfo y permite que las cadenas adquieran propiedades excepcionales. Por otro lado, las diferencias entre los ángulos de enlace de Si-O-Si (145°) y O-Si-O (110°) así como la barrera de linealización del ángulo de Si-O-Si (1.3 KJ mol^{-1}) proporcionan una elevada flexibilidad torsional en la cadena del PDMS. Como consecuencia, la temperatura de transición vítrea (T_g) de los polisiloxanos suelen ser muy bajas ($\approx -120^\circ\text{C}$); de tal forma que son amorfos a temperatura ambiente (Jones, 2000). Esta propiedad de flexibilidad puede modificarse mediante la adición de grupos laterales en la cadena del PDMS (Guerra-Contreras, 2017). Por ejemplo, se sabe que el efecto esperado al introducir grupos laterales es causar una torcedura en la columna vertebral del polímero. Sin embargo también se encuentran ejemplos en la literatura donde se ha sugerido que la adición de grupos laterales resulta en la pérdida de la flexibilidad (Villegas, 2010). En este sentido, el PDMS presenta excelentes propiedades que lo han convertido en un material ampliamente utilizado en el área biomédica al ser uno de los materiales más probados desde los años 90 hasta la fecha.



3. SISTEMAS BASADOS EN CURCUMINA – PDMS

Con respecto a materiales basados en silicio, existe una gran cantidad de reportes en la literatura utilizando nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) dirigidos a encapsular y mejorar la biodisponibilidad de curcumina (Zwe-Ling, 2019). Sin embargo, a pesar de las excelentes propiedades de las MSN, en los últimos años se ha buscado ampliar el uso de otros materiales basados en silicio como por ejemplo organosilanos y polisiloxanos los cuales permiten una fácil incorporación de grupos funcionales lo que les confiere extender las propiedades y aplicaciones relacionadas con curcumina. Una de las propuestas actuales es el uso de poli(dimetilsiloxano) (PDMS), debido a que es un material biocompatible y en virtud de sus características y propiedades (ver apartado 2) hacen posible sintetizar sistemas que puedan mejorar la solubilidad de la curcumina, ya sea a través de un enlace covalente o encapsulándola en micelas o vesículas mediante interacciones hidrófobas (Li, 2019; Lu, 2020). De tal forma que a

continuación se hablará de trabajos recientemente publicados que involucran sistemas de PDMS y curcumina para comprender la importancia de ambos compuestos.

En 2017 Feng, H. y col., sintetizaron copolímeros tribloque de poli(2-isopropil-2 oxazolina)-b-poli(dimetil-siloxano)-b-poli(2-isopropil-2-oxazolina) (PISOZ-b-PDMS-b-PISOZ). Por medio de estos copolímeros tribloque prepararon vesículas capaces de transportar curcumina en su interior (Feng, 2017). Reciben el nombre de vesículas porque están bioinspirados en las vesículas celulares (VS), las cuales tienen como función transportar enzimas, proteínas, absorber células alimenticias, almacenar y liberar neurotransmisores, asegurando un transporte seguro y eficiente de las moléculas activas. Los copolímeros tribloque son capaces de formar vesículas y micelas debido al carácter anfifílico que presentan en su estructura, es decir, cuentan con un bloque hidrófilo y un bloque hidrófobo que debido a la diferente solubilidad de los bloques individuales, pueden autoensamblarse en solución acuosa en estructuras vesiculares y micelares (Feng, 2017; Lu, 2020). Los



copolímeros tribloque se sintetizaron a través de una polimerización catiónica por apertura de anillo de 2-isopropiloxazolina con PDMS como macroiniciador de la reacción. Después de una serie de pasos para purificar el producto de reacción, finalmente, obtuvieron PISOZ–b–PDMS–b–PISOZ.

Posteriormente, realizaron la encapsulación de curcumina dentro de las vesículas de PISOZ–b–PDMS–b–PISOZ mediante evaporación de disolvente. Realizaron la caracterización morfológica de las vesículas con y sin curcumina por medio de TEM y SLS. Como se puede observar en la Figura 3 las vesículas de PISOZ–b–PDMS–b–PISOZ presentan una morfología esférica, además un aumento en el radio hidrodinámico (Rh) de 60 nm para las vesículas sin curcumina a 74 nm una vez encapsulada indicó a los autores que la curcumina fue encapsulada eficientemente. Las vesículas de PISOZ–b–PDMS–b–PISOZ lograron encapsular 20% de curcumina, sin embargo, no se realizaron pruebas de biocompatibilidad en alguna línea celular. No obstante, los autores concluyen que probablemente estos copolímeros pueden cargar más cantidad de curcumina en comparación

con otros sistemas debido a su estructura multicomponente.

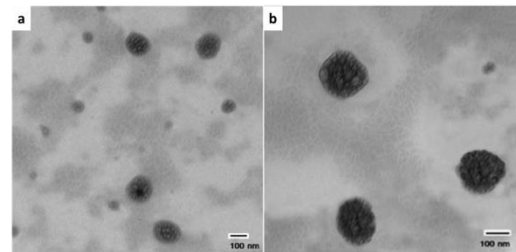


Figura 3. Imágenes de TEM de las vesículas de PISOZ–b–PDMS–b–PISOZ a) sin curcumina y b) con curcumina, escala de 100nm (Feng, 2017).

En 2018 Moquin, A. y col. (Moquin, 2018), diseñaron copolímeros tribloque bioinspirados en vesículas biológicas. Su síntesis se basó en copolímeros de poli(2-metil-2-oxazolina)–b–poli(dimetilsiloxano)–b–poli(2-metil-2-oxazolina) (PMOXA–b–PDMS–b–PMOXA) debido a su estabilidad química y baja toxicidad reportada por otros autores (Nardin, 2000; Kempe, 2010). La síntesis siguió el procedimiento reportado por Feng, H. y col. con la diferencia que la polimerización por apertura de anillos se realizó a partir de 2-metil-2-oxazolina. Corroboraron la síntesis de PMOXA–b–PDMS–b–PMOXA por RMN de ^1H y ^{19}F . Una vez obtenido el copolímero PMOXA–b–PDMS–b–PMOXA diferentes proteínas (CD109, NGF y BDNF) y curcumina se incorporaron en el interior de los



polimersomas. La elección de estos sistemas se enfocó en los beneficios que aportan en la curación de heridas como objetivo principal de la encapsulación de éstos agentes en los polimersomas. En la Figura 4 se muestra una representación de los polimersomas y la encapsulación de curcumina y las proteínas en los bloques del copolímero PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA.

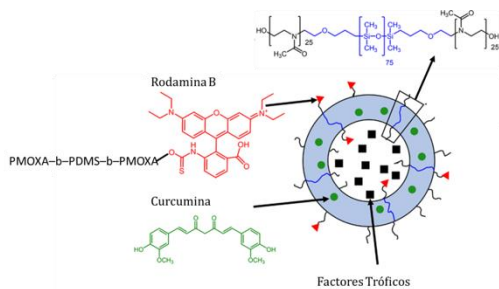


Figura 4. Representación de los polimersomas de PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA, incorporando los factores tróficos (NGF, CD109 o BDNF) o curcumina. Enlace covalente con Rodamina para analizar la formación de los polimersomas y su internalización en las células (Moquin, 2018).

La eficiencia de encapsulación (EE) de la curcumina en los polimersomas PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA fue de 82.3% debido a su naturaleza hidrófoba que comparte con el bloque de PDMS. Los estudios de liberación se evaluaron mediante el método de diálisis. Los estudios mostraron que los copolímeros sostienen la liberación de curcumina durante un tiempo prolongado. Después de

48 horas el 70% de la curcumina encapsulada se retuvo en el tubo de diálisis lo cual indica que está dentro de los polimersomas. Los polímeros PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA fueron probados en cultivos celulares de fibroblastos humanos con y sin curcumina para evaluar su toxicidad sobre las células. Los resultados mostraron que no reducen la viabilidad de las células por lo tanto PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA no es tóxico para esta línea celular. Una prueba interesante fue la evaluación de PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA con curcumina en células macrófagos J774A1, ya que en una lesión los macrófagos la invaden rápidamente, por lo tanto, sería ventajoso aprovechar las propiedades fagocíticas para el suministro de drogas. De tal forma que los autores investigaron el alcance de internalización de PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA con curcumina en los macrófagos. Las imágenes de fluorescencia mostraron que después de 5 minutos los polimersomas cargados con curcumina son internalizados por las células macrófagos J774A1 como se ve en la Figura 5. Estos copolímeros basados en PMOXA-b-PDMS-b-PMOXA son ideales para encapsular curcumina y una variedad de

proteínas, los cuales presentaron excelentes resultados en diferentes líneas celulares, por lo que los autores concluyen que estos sistemas merecen ser estudiados en modelos *in vivo* para evaluar si son superiores a los agentes no incorporados en los polymersomas.

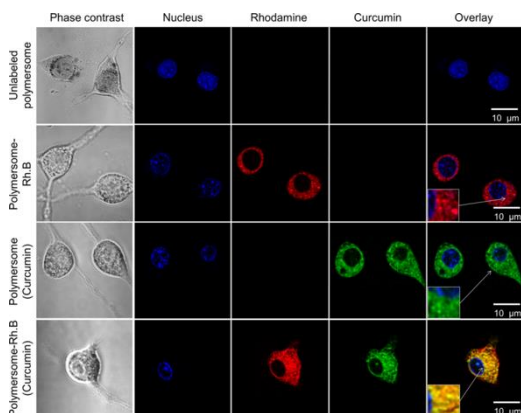


Figura 5. Micrografías fluorescentes de los polímeros una vez internalizados por las células macrófagas. Las células macrófagas J774A.1 fueron fotografiadas usando un microscopio confocal de células vivas. Los núcleos de las células se marcaron con Hoechst 33258 o DRAQ5 (pseudo-color -color azul) y se trataron con polímeros marcados con RhB (polímero-RhB). Las imágenes fueron adquiridas a $t = 5$ min. Barras de escala = 10 μm (Moquin, 2018).

Recientemente, Banerjee, S. L., y col (Banerjee, 2020) publicaron un artículo relacionado sobre la síntesis de hidrogeles a partir de copolímeros tribloque (BCPt). Los BCPT cuentan con un bloque central de PDMS, el cual es capaz de encapsular curcumina a través de interacciones hidrófobas debido a su naturaleza química de ambos. Por otro lado, el bloque hidrófilo (bloque poliswitterionico) ayuda

al polímero a dispersarse rápidamente, así como a aumentar la biodisponibilidad de agentes hidrófobos. La síntesis de los hidrogeles se realizó en 3 pasos y se describe en la figura 6 donde cada una de las estructuras fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C y por espectroscopia de infrarrojo (FTIR).

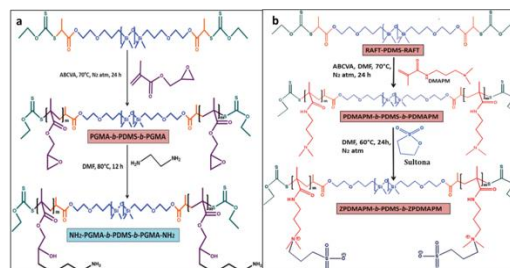


Figura 6. Esquema de reacción general de los copolímeros tribloque de a) $\text{NH}_2\text{PGMA-b-PDMS-b-PGMANH}_2$ y b) $\text{ZPDMAPM-b-PDMS-b-ZPDMAPM}$ (Banerjee, 2020).

Una de las aplicaciones de estos sistemas es el uso de gotas para los ojos, por lo que encapsularon curcumina en el hidrogel A ($\text{NH}_2\text{PGMA-b-PDMS-b-PGMANH}_2 + \text{PEG-ald} + \text{PSWT-PDMS}$) y en los polymersomas de $\text{ZPDMAPM-b-PDMS-b-ZPDMAPM}$ y cuantificaron el tiempo de liberación de la curcumina a un pH de 7.4, pH fisiológico del cuerpo humano. De acuerdo con los resultados, se observó que para el sistema $\text{ZPDMAPM-b-PDMS-b-ZPDMAPM/curcumina}$ la liberación fue mucho más rápida que cuando está



encapsulada en el hidrogel A. La razón de observar una liberación sostenida de la curcumina a través del hidrogel A, es a causa de la estructura de red del hidrogel formado por la reacción de base Schiff entre el $\text{NH}_2\text{PGMA-b-PDMS-b-PGMANH}_2$ y PEG-ald. La red crea una barrera para la curcumina y por lo tanto controla su liberación.

Otra de las pruebas interesantes fue el estudio de la actividad antibacteriana del hidrogel A cargado con curcumina contra *E. coli* (gram negativa) y *S. aureus*. En la Figura 7 se observa una inhibición para ambas bacterias en presencia del hidrogel A cargado con curcumina. Este resultado concuerda con lo reportado en la literatura, ya que la acción antimicrobiana que la curcumina presenta, se debe a la capacidad de inhibición de la proteína FtsZ de las bacterias. Esta proteína es codificada por el gen *fstZ* que es importante para la división celular de las bacterias y por lo tanto la viabilidad de las mismas. De tal forma que cuando la curcumina interrumpe la función de FtsZ inhibe la proliferación bacteriana, lo que da lugar a la propiedad antibacteriana de los hidrogeles A cargados con curcumina.

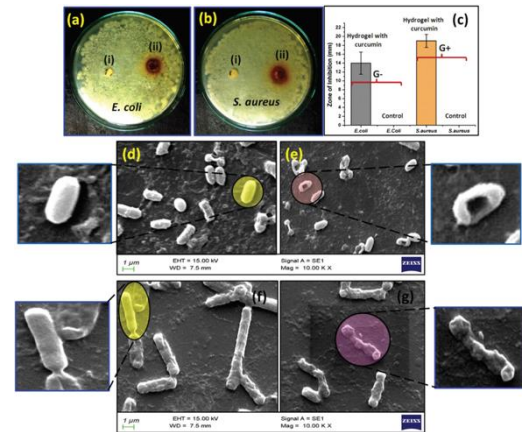


Figura 7. Actividad antimicrobiana del hidrogel A i) sin curcumina y ii) con curcumina contra las bacterias a) *E. coli* (gram negativa) y b) *S. aureus* (Gram positiva); c) cantidad inhibida en mm de las bacterias. Análisis morfológico por FESEM de bacterias d) vivas y e) muertas de *S. aureus* y f) vivas y g) muertas de *E. coli* (Banerjee, 2020).

Con base en los resultados evaluados por los autores respecto a este tipo de hidrogeles inteligentes basados en PDMS con y sin curcumina se considera que se puede marcar una nueva dirección en las aplicaciones terapéuticas de lentes de contacto para curar diferentes enfermedades oculares.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los artículos revisados en esta publicación, el panorama acerca de la importancia de polidimetilsiloxano y curcumina es muy amplio ya que se puede observar cómo las propiedades que ambos presentan juegan un papel importante en la aplicación a la cuál son dirigidos. Por ejemplo, se pudo ver que si bien el PDMS



presenta excelentes propiedades en aplicaciones como lentes de contacto, su carácter hidrófobo así como la facilidad con la que se depositan proteínas en su superficie son limitantes para la aplicación. De tal forma que la modificación de PDMS es importante en este caso para conferirle hidrofiliidad. Desde otra perspectiva, el carácter hidrófobo del PDMS es aprovechado para encapsular moléculas hidrófobas como la curcumina y después liberarla en el sitio de acción. Finalmente, es importante mencionar que la propiedad más atractiva del PDMS en el área biomédica es su biocompatibilidad la cual fue mencionada en los artículos revisados e incluso fue evaluada en algunos de ellos con resultados excelentes.

REFERENCIAS

- Banerjee, S. L., Samanta, S., Sarkar, S., & Singha, N. K. (2020). A self-healable and antifouling hydrogel based on PDMS centered ABA tri-block copolymer polymersomes: a potential material for therapeutic contact lenses. *Journal of Materials Chemistry B*, 8, 226–243. doi: 10.1039/c9tb00949c.
- Bodas, D., Rauch, J., & Khan-malek, C. (2008). Surface modification and aging studies of addition-curing silicone rubbers by oxygen plasma. *European Polymer Journal*, 44, 2130–2139. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2008.04.012.
- Chen, F. P., Li, B. S., & Tang, C. H. (2015). Nanocomplexation of soy protein isolate with curcumin: Influence of ultrasonic treatment. *Food Research International*, 75, 157–165. doi: 10.1016/j.foodres.2015.06.009.
- Chignel, C. et al. (1994). A ". *Photochemistry and Photobiology*, 59(3), 295–302.
- Dey, S., & Sreenivasan, K. (2014). Conjugation of curcumin onto alginate enhances aqueous solubility and stability of curcumin. *Carbohydrate Polymers*, 99, 499–507. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.08.067.
- Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., ... Diederich, M. (2005). Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Letters*. doi: 10.1016/j.canlet.2004.09.041.
- Elbially, N. S., Faisal, S., Fahad, B., & Noorwali, A. (2020). Microporous and Mesoporous Materials Multifunctional curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for cancer chemoprevention and therapy, 291(1), 109540. doi:10.1016/j.micromeso.2019.06.002.
- Esatbeyoglu, T., Huebbe, P., Ernst, I. M. A., Chin, D., Wagner, A. E., & Rimbach, G. (2012). Curcumin-from molecule to biological function. *Angewandte Chemie - International Edition*, 51(22), 5308–5332. doi: 10.1002/anie.201107724.



- Feng, H., & Yu, X. (2017). Synthesis and characterization of PISOZ-PDMS-PISOZ triblock polymer vesicles. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 54(5), 328–333. doi: 10.1080/10601325.2017.1294459.
- Galasso, V., Kovač, B., Modelli, A., Ottaviani, M. F., & Pichierri, F. (2008). Spectroscopic and theoretical study of the electronic structure of curcumin and related fragment molecules. *Journal of Physical Chemistry A*, 112(11), 2331–2338. doi: 10.1021/jp7108303.
- Gryniewicz, G., & Ślifirski, P. (2012). Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica*, 59(2), 201–212.
- Guerra-Contreras A., Villegas, A., Ramírez-Oliva, E., Cervantes, J. (2017). Characterization and Study of Properties in a Polar Solvent of a Functionalized and Quaternized Poly (dimethylsiloxane-co-methyl hydridosiloxane). *Silicon*, 9, 525–533. doi: 10.1007/s12633-015-9286-7.
- Kelkel, M., Jacob, C., Dicato, M., & Diederich, M. (2010). Potential of the dietary antioxidants resveratrol and curcumin in prevention and treatment of hematologic malignancies. *Molecules*, 15(10), 7035–7074. doi: 10.3390/molecules15107035.
- Kempe, K., Vollrath, A., Schaefer, H. W., Poehlmann, T. G., Biskup, C., Hoogenboom, R., ... Schubert, U. S. (2010). Multifunctional poly(2-oxazoline) nanoparticles for biological applications. *Macromolecular Rapid Communications*, 31(21), 1869–1873. doi: 10.1002/marc.201000283.
- Khopde, S. M., Priyadarsini, K. I., Palit, D. K., & Mukherjee, T. (2000). Effect of solvent on the excited-state photophysical properties of curcumin. *Photochemistry and Photobiology*, 72(5), 625–631. doi: 10.1562/0031-8655(2000)0720625eosote2.0.co2.
- Kunnumakkara, A. B., Anand, P., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Letters*, 269(2), 199–225. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.009.
- Li, C., Tho, C. C., Galaktionova, D., Chen, X., Král, P., & Mirsaidov, U. (2019). Dynamics of amphiphilic block copolymers in an aqueous solution: Direct imaging of micelle formation and nanoparticle encapsulation. *Nanoscale*, 11(5), 2299–2305. doi: 10.1039/c8nr08922a.
- Li, X., Nan, K., Li, L., Zhang, Z., & Chen, H. (2012). In vivo evaluation of curcumin nanoformulation loaded methoxy poly(ethylene glycol)-graft-chitosan composite film for wound healing application. *Carbohydrate Polymers*, 88(1), 84–90. doi: 10.1016/j.carbpol.2011.11.068.
- Lu, A., Petit, E., Jelonek, K., Orchel, A., Kasperczyk, J., Wang, Y., ... Li, S. (2020). Self-assembled micelles prepared from bio-based hydroxypropyl methyl cellulose and polylactide amphiphilic block copolymers for anti-tumor drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.094.



- Mahmood, K., Zia, K. M., Zuber, M., Salman, M., & Anjum, M. N. (2015). Recent developments in curcumin and curcumin based polymeric materials for biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 81, 877–890. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.09.026.
- Mark, J. E., Allcock, H. R., & West, R. (2005). *Inorganic Polymers*, Second Edition.
- Moquin, A., Ji, J., Neibert, K., Winnik, F. M., & Maysinger, D. (2018). Encapsulation and Delivery of Neutrophilic Proteins and Hydrophobic Agents Using PMOXA-PDMS-PMOXA Triblock Polymersomes. *ACS Omega*, 3(10), 13882–13893. doi: 10.1021/acsomega.8b02311.
- Naksuriya, O., Okonogi, S., Schiffelers, R. M., & Hennink, W. E. (2014). Curcumin nanoformulations: A review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials*. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.090.
- Nardin, C., Hirt, T., Leukel, J., & Meier, W. (2000). Polymerized ABA triblock copolymer vesicles. *Langmuir*, 16(3), 1035–1041. doi: 10.1021/la990951u.
- Park, S., & Lee, S. Y. (2015). Significant enhancement of curcumin photoluminescence by a photosensitizing organogel: An optical sensor for pyrrole detection. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 220, 318–325. doi: 10.1016/j.snb.2015.05.078.
- Payton, F., Sandusky, P., & Alworth, W. L. (2007). NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *Journal of Natural Products*, 70(2), 143–146. doi: 10.1021/np060263s.
- Priyadarsini, K. I. (2009). Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 10(2), 81–95. doi: 10.1016/j.jphotochemrev.2009.05.001.
- R.G. Jones, W. Ando, J. C. (Eds. . (2000). *Silicon-Containing Polymers. The Science and Technology of Their Synthesis and Applications* (Vol. 49).
- Rahimi, A., & Shokrolahi, P. (2001). Application of inorganic polymeric materials. *Polysiloxanes. Int. J. Inorg. Mater.*, 3, 843–847.
- Ramanjaneyulu, P. S., Sayi, Y. S., Raman, V. A., & Ramakumar, K. L. (2007). Spectrophotometric determination of boron in nuclear grade uranium compounds with curcumin and studies on effect of HNO₃. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 274(1), 109–114. doi: 10.1007/s10967-006-6913-1.
- Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., & Lemons, J. E. (2004). *Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine*.
- S. Li, W. Yuan, G. Deng, P. Wang, P. Yang, B. B. A. (2011). Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *28 Pharmaceutical Crops*, 2, 28–54.



- Sandur, S. K., Pandey, M. K., Sung, B., Ahn, K. S., Murakami, A., Sethi, G., Aggarwal, B. B. (2007). Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis*, 28(8), 1765–1773. doi: 10.1093/carcin/bgm123.
- Silverman, B. G., Brown, S. L., Bright, R. A., Kaczmarek, R. G., Arrowsmithlowe, J. B., & Kessler, D. A. (1996). Reported Complications of Silicone Gel Breast Implants: An Epidemiologic Review. *Ann Intern Med*, 124(8), 744–756.
- Sun, M., Su, X., Ding, B., He, X., Liu, X., Yu, A., ... Zhai, G. (2012). Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. *Nanomedicine*, 7(7), 1085–1100. doi: 10.2217/nnm.12.80.
- Victor, A., Ribeiro, J., & Araújo, F. S. (2019). Study of PDMS characterization and its applications in biomedicine : A review. *Journal of Mechanical Engineering and Biomechanics*, 4(1), 1–9.
- Villegas, J. A., & Cervantes, J. (2010). Unusual Behavior of Poly(methylhexylsiloxane) Short Chain Molecules in Solution. *J Inorg Organomet Polym Mater.*, 21(1), 157–164. doi: 10.1007/s10904-010-9437-7.
- Yoncheva, K., Kondeva-Burdina, M., Tzankova, V., Petrov, P., Laouani, M., & Halacheva, S. S. (2015). Curcumin delivery from poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) hollow microparticles prevents dopamine-induced toxicity in rat brain synaptosomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 486(1–2), 259–267. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.03.061.
- Zamudio-Meléndez, M., Villegas, A., González-Calderón, A., Meléndez, R., Meléndez-Lira, M., & Cervantes, J. (2017). Study of a Polydimethylsiloxane (PDMS) Elastomer Generated by γ Irradiation: Correlation Between Properties (Thermal and Mechanical) and Structure (Crosslink Density Value). *J Inorg Organomet Polym Mater.*, 27(3), 622–632. doi: 10.1007/s10904-017-0503-2.
- Zwe-Ling Kong , Hsiang-Ping Kuo, Athira Johnson, Li-Cyuan Wu, K. L. B. C. (2019). Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Markedly Enhanced Cytotoxicity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 1–19.