



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas

“Producción de Sistemas de Liberación de Curcumina basados en Nanofibras de Alcohol polivinílico/Quitosano/Ácido hialurónico”

Tesis

Para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas

Presenta:

QFB Aranza Vannesa Torres Trenado

Directora de Tesis:

Dra. Janett Betzabe González Campos

Co-Directora de Tesis:

Dra. Lourdes Mónica Bravo Anaya

(Institut des Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes)

Morelia, Michoacán, febrero, 2024

Agradecimientos

Dedicada al regalo más hermoso que el Universo me ha brindado, mi amada hija Vanya Novaly Torres Trenado. Gracias por compartir el esfuerzo, dedicación y cariño a este proyecto de investigación incluso cuando aún estabas en mi vientre. A tu corta edad me has enseñado tanto y me has dado la fuerza necesaria para superar mis inseguridades y seguir adelante. Eres mi mayor motivación para convertirme en un mejor ser humano, superarme y buscar siempre lo mejor para nuestra familia.

Agradezco infinitamente a mi madre Emma Torres Trenado, por ser mi apoyo y mi sustento de manera incondicional. Por creer en mi en todo momento y por inspirarme con su ejemplo siendo la mujer fuerte, tenaz y capaz de superarse día tras día a la cual admiro profundamente. Sin ti esto no sería posible, gracias mamá por el sacrificio y por creer que llegaría lejos. ¡Lo logramos!.

Con todo cariño, dedico este trabajo a mi hermana Claudia Ivette Aguado Torres, no tengo como pagar tu apoyo y dedicación al cuidado de mi hija. Sin tu ayuda no habría logrado cumplir con todos los compromisos que implicó la realización de este proyecto. Gracias hermana por ser el soporte que tanto bien me ha hecho en los momentos difíciles y por tú grata compañía en los momentos amenos.

Agradezco también a mis directoras, la Doctora Janett Betzabe González Campos, por creer en mí desde el inicio, por sus enseñanzas y las oportunidades que me ha brindado en el ámbito científico. Gracias por inspirarme e impulsarme a desarrollar mi pasión por la investigación científica. A la Doctora Lourdes Mónica Bravo Anaya por su apoyo en materia de ciencia y a nivel tecnológico, por su constante guía, colaboración, por su paciencia y comprensión pero sobre todo, por compartir sus conocimientos de manera integral.

A mis compañeros del laboratorio de Biopolímeros y Materiales por sus enseñanzas, apoyo y sugerencias. Por compartir conmigo sus experiencias, su tiempo y su espacio de trabajo. A todos los que me brindaron apoyo y compartieron su invaluable conocimiento.

Resumen

Debido a sus características fisicoquímicas y estructurales, las nanofibras compuestas por polímeros son de gran interés como vehículos para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, ya que pueden favorecer la farmacocinética y biodistribución del principio activo. Adicionalmente, ofrecen la ventaja de reducir los efectos secundarios a partir de una dosis única, prolongando así la vida útil del principio activo y consecuentemente su efecto terapéutico. En este sentido, la combinación PVA/CTS/HA, resulta potencialmente atractiva para su uso como sistema de liberación de fármacos en forma de colecciones de nanofibras, ya que su microestructura puede promover la liberación dirigida a un sitio específico. Por su parte, la curcumina es un fármaco que presenta gran variedad de actividades biológicas y farmacológicas beneficiosas. No obstante, la aplicación clínica generalizada de este agente eficaz contra el cáncer se ha visto limitada debido a su escasa solubilidad en agua y la mínima biodisponibilidad sistémica. En este trabajo se presenta un estudio para la obtención de un sistema de liberación farmacológica controlada de curcumina basado en nanofibras PVA/CTS/HA de calidad, con la finalidad de mejorar la biodisponibilidad sistémica del principio activo. El objetivo principal es desarrollar un material bifuncional como sistema de liberación controlada de curcumina y como estructura para la cicatrización de heridas.

Palabras clave: Nanofibras, Quitosano, PVA, Ácido Hialurónico y Curcumina.

Abstract

Due to their physicochemical and structural characteristics, nanofibers composed of polymers are of great interest as vehicles for the development of controlled drug release systems, since they can favor the pharmacokinetics and biodistribution of the active ingredient. Additionally, they offer the advantage of reducing side effects from a single dose, thus prolonging the useful life of the active ingredient and consequently its therapeutic effect. In this sense, the PVA/CTS/HA combination is potentially attractive for use as a drug delivery system in the form of nanofiber collections, since its microstructure can promote release directed to a specific site. As for curcumin it's a drug that has a wide variety of beneficial biological and pharmacological activities. However, widespread clinical application of this effective anticancer agent has been limited due to its poor water solubility and minimal systemic bioavailability. In this work, a study is presented to obtain a controlled pharmacological release system for curcumin based on quality PVA/CTS/HA nanofibers, with the aim of improving the systemic bioavailability of the active ingredient. The main objective is to develop a bifunctional material as a controlled release system for curcumin and as a structure for wound healing.

Índice

1. Introducción	9
2. Justificación	15
3. Hipótesis	15
4. Objetivos	16
4.1 Objetivo general	16
4.2 Objetivos específicos	16
5. Marco teórico	17
5.1 Sistemas de liberación de fármacos	17
5.2 Electrohilado para fabricación de sistemas de liberación de fármacos	18
5.3 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras	19
5.3.1 Biopolímeros para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos	21
5.3.1.1 Quitosano (CTS)	21
5.3.1.2 Ácido hialurónico (HA)	25
5.3.2 Alcohol polivinílico (PVA) para el desarrollo de nanofibras basadas en polisacáridos	26
5.3.3 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras PVA/CTS	27
5.3.4 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras PVA/HA	28
5.3.5 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras CTS/HA	29
5.3.6 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras PVA/CTS/HA	30
5.4 Mejora de la biodisponibilidad de la curcumina	30
6. Metodología	32
6.1 Estrategia experimental	32
6.2 Materiales y métodos	33
6.2.1 Reactivos	33
6.2.2 Electrohilado	34
6.2.2.1 Preparación de las disoluciones	34
6.2.2.2 Preparación de mezclas para electrohilado	34
6.2.2.3 Estandarización de los parámetros de electrohilado	35
6.2.2.4 Entrecruzamiento de las colecciones de nanofibras	36
6.2.3 Caracterización	36
6.2.3.1 Análisis microestructural	36
6.2.3.2 Análisis espectroscópico	37
6.2.3.3 Propiedades térmicas	37
6.2.3.4 Reometría	38

6.2.3.5	Conductividad	38
6.2.3.6	pH	38
6.2.3.7	Cinética de liberación	38
7.	Resultados y Discusión	39
7.1	Parámetros de electrohilado	39
7.1.1	Temperatura y humedad relativa ambiente	40
7.1.2	Temperatura controlada y humedad relativa en la cámara del electrohilado	41
7.2	Nanofibras PVA/CTS	43
7.2.1	Entrecruzamiento térmico de las nanofibras PVA/CTS	46
7.3	Nanofibras PVA/CTS/CUR	47
7.3.1	Incorporación directa de la curcumina a la solución polimérica	47
7.3.2	Entrecruzamiento con luz UV de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 a partir de curcumina 12% p/v	51
7.3.3	Inmersión directa de las nanofibras PVA/CTS en la solución de curcumina	54
7.4	Nanofibras PVA/CTS/HA	57
7.4.1	Entrecruzamiento térmico de las nanofibras PVA/CTS/HA	64
7.4.2	Incorporación de la curcumina a la solución polimérica	64
7.4.3	Inmersión directa de las nanofibras PVA/CTS/HA en la solución de curcumina	65
7.5	Análisis espectroscópico de IR	65
7.6	Propiedades térmicas	70
7.6.1	Análisis termogravimétrico (TGA)	70
7.6.2	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	73
7.7	Reometría	75
7.8	Conductividad de las soluciones a electrohilar	84
7.9	pH de las soluciones a electrohilar	86
7.10	Cinética de liberación	87
8.	Conclusiones	91
9.	Bibliografía	94
	Índice de Figuras	99
	Índice de Tablas	104
	Anexos	105

Simbología

PU	Poliuretano
PEO	Oxido de polietileno
PVP	Polivinilpirrolidona
PVA	Alcohol polivinílico
CTS	Quitosano
HA	Ácido hialurónico
CUR	Curcumina
FESEM	Microscopía Electrónica de Barrido de Alta Resolución de Emisión de Campo
FTIR	Infrarrojo transformada de Fourier
TGA	Análisis termogravimétrico
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
DD	Grado de desacetilación
OFX	Ofloxacina
° C	Grados celsius
h	Hora (s)
pH	Potencial de hidrógeno
AS	Ácido salicílico
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
g	Gramos
g/mol	Gramos/mol
%	Porcentaje
p/v	Peso/volumen
AA	Ácido acético
v/v	Volumen/volumen
HFIP	Hexafluoroisopropanol
mL	Mililitro (s)
mm	Milimetro (s)
nm	Nanometro (s)
min	Minuto (s)
mg	Miligramos
ISCR	Institut des Sciences Chimiques de Rennes
UMSNH	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
° C/min	Grados celsius por minuto
mL/min	Mililitros por minuto
UV/Vis	Espectrofotometría de ultra violeta visible
$\lambda_{\text{máx}}$	Longitud de onda con la mayor absorbancia
mg/mL	Miligramos por mililitro

μg	microgramos
D	Diámetro
$^{\circ}$	Grados
~	Aproximadamente
kV	Kilovoltios
cm	Centímetros
mL/h	Mililitros por hora
cm^2	Centímetros al cuadrado
Cu	Cobre
\pm	Más menos
UV	Ultravioleta
M	Concentración molar
#	Número
mS	Milisiemens
$\dot{\gamma}$	Velocidad de corte
μ_{∞}	Viscosidad a velocidad de corte infinita
μ_0	Viscosidad a la velocidad de corte inicial
K	Tiempo de relajación
m	Parámetro relacionado con el grado de adelgazamiento al corte
n	Índice de la ley de potencia
a	Factor adimensional
s^{-1}	Velocidad de corte
cm^{-1}	Número de onda
mPa.s	Milipascales por segundo
R^2	Coefficiente de determinación
$\mu\text{g/mL}$	Microgramos por mililitro
\ln	Logaritmo natural
Mt/M $_{\infty}$	Fracción del fármaco liberado
t	Tiempo
kr	Constante de liberación
mW	Megavatios

1. Introducción

Los sistemas de liberación de fármacos permiten la liberación del principio activo para lograr la respuesta terapéutica deseada. No obstante, los sistemas convencionales, como lo son las tabletas, cápsulas, jarabes y ungüentos, entre otros, presentan baja biodisponibilidad y fluctuaciones en la concentración del fármaco en plasma sanguíneo, impidiendo la liberación sostenida. Por el contrario, en los sistemas de liberación controlada, la concentración del fármaco se mantiene constante en el plasma sanguíneo y en los tejidos durante un período de tiempo prolongado, generalmente 12 horas o más.¹

Los sistemas de liberación controlada se han desarrollado para modificar la vía de administración en beneficio del paciente, mejorar la biodisponibilidad, cambiar el perfil de liberación del fármaco o mejorar una formulación para una nueva presentación y línea de venta.² Existen muchos tipos de vehículos para la administración sostenida de fármacos, como los liposomas, polímeros solubles, microesferas, proteínas conjugadas, hidrogeles, nanopartículas y nanofibras.^{3,4} En particular, los materiales poliméricos en forma de nanopartículas y nanofibras son de gran interés como vehículos para el desarrollo de sistemas de liberación controlada, ya que pueden favorecer la farmacocinética y biodistribución del principio activo.⁵ Actualmente, se ha potencializado el desarrollo de formulaciones de polímeros tipo matriz para la liberación sostenida de principios activos que ofrezcan la ventaja de reducir su toxicidad, aumentando su eficiencia y selectividad a partir de una dosis única, prolongando así su vida útil.^{1,4}

Las nanofibras basadas en polímeros presentan características sobresalientes para ser empleadas como sistemas de liberación de fármacos, ya que poseen una alta relación área superficial/volumen y porosidad, resistencia mecánica superior, flexibilidad y facilidad de modificación de la superficie; haciéndolas atractivas para otras aplicaciones biomédicas, entre ellas la ingeniería de tejidos.⁴⁻⁶ Aunado a esto, sus características estructurales, tales como diámetro, morfología y porosidad, pueden ser moduladas para obtener una amplia gama de perfiles cinéticos para la liberación de fármacos.¹

La incorporación de principios activos en colecciones de nanofibras ha demostrado ser un método eficiente para la administración *in situ* de una amplia gama de fármacos debido a que presentan una alta capacidad de carga, alta eficiencia de encapsulación, la liberación de múltiples fármacos y mejora la solubilidad de los fármacos de forma más rentable.⁷ Adicionalmente, su microestructura mimetiza la estructura y función de la matriz extracelular, lo que promueve la liberación dirigida a un sitio específico.⁸ Dicha microestructura minimiza las desventajas de la perfusión sistémica con el fármaco libre u otro sistema de administración de fármacos, y maximiza la acción del fármaco activo mediante una liberación controlada y sostenida directamente en el sitio de acción.⁶

Para lograr la liberación inmediata del fármaco, las colecciones de nanofibras se fabrican empleando un polímero o mezclas de polímeros adecuados; con alta biocompatibilidad y biodegradabilidad para su óptima asimilación y eliminación del cuerpo humano.¹ Las nanofibras utilizadas en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos son fabricadas comúnmente empleando la técnica de electrohilado, ya que se trata de una metodología sencilla, versátil y económica.^{1,9}

En particular, el empleo de polímeros solubles en agua para el desarrollo de nanofibras como sistema de liberación de fármacos ofrece ventajas adicionales. Las nanofibras poliméricas eliminan la posible toxicidad causada por solventes orgánicos, y representan un paso significativo hacia el electrohilado sin el uso de agentes tóxicos y contaminantes en la elaboración de sistemas de liberación de fármacos de uso humano.⁴

Entre los diversos polímeros solubles en agua que pueden ser usados para este fin, se encuentran el poliuretano (PU), óxido de polietileno (PEO), polivinilpirrolidona (PVP) y el alcohol polivinílico (PVA). El PVA es de gran interés para este proyecto de investigación debido a su biocompatibilidad, alta electrohilabilidad, adhesividad, resistencia, propiedades adecuadas de hinchamiento y mecánicas, no carcinogenicidad y capacidad de formación de películas o fibras.^{4,9}

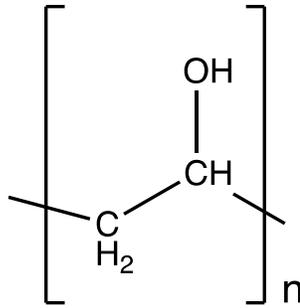


Figura 1. Estructura química del monómero del PVA.

Por otra parte, el quitosano (CTS, por sus siglas en inglés: *chitosan*), es un polímero natural biocompatible, biodegradable, no tóxico, con capacidad antimicrobiana, y puede acelerar el proceso de coagulación.⁷ Debido a la presencia de grupos funcionales -NH₂ y -OH en sus cadenas, el CTS puede ser modificado químicamente, además de estar disponible a gran escala por su proveniencia de desechos de crustáceos.^{6,10} Estas características lo hacen un vector prometedor para la administración de fármacos, no obstante, su electrohilabilidad es muy baja debido a sus características de polielectrolito catiónico.

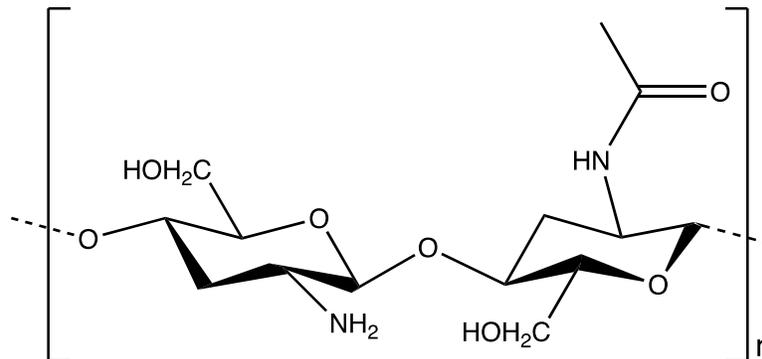


Figura 2. Estructura química del monómero del CTS.

En este sentido, un polielectrolito aniónico utilizado para neutralizar las cargas positivas en los grupos amino del CTS en solución, es el ácido hialurónico (HA por sus siglas en inglés: *hyaluronic acid*).¹¹ El HA es un polisacárido natural y un componente fundamental de la matriz extracelular, el cual se utiliza ampliamente en la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa.¹⁰

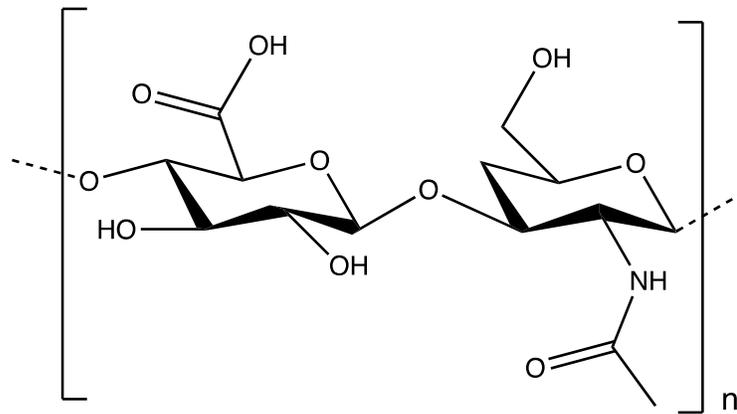


Figura 3. Estructura del monómero del ácido hialurónico.

Investigaciones recientes relacionadas a la producción de nanofibras basadas en CTS se fundamentan en la elaboración de mezclas de CTS con polímeros altamente electrohilables, como el PVA. Los biomateriales compuestos de mezclas de PVA/CTS no son tóxicos, son biocompatibles y fáciles de ajustar para su uso como materiales antimicrobianos. El PVA suele mezclarse con CTS para facilitar su electrohilado y mejorar sus propiedades mecánicas.¹¹

De acuerdo a Cansu et al., las nanofibras de la mezcla PVA/CTS han sido analizadas como sistemas de liberación de analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, ácidos nucleicos, entre otros.⁸ Se ha reportado en la literatura la carga de algunas moléculas en este tipo de nanofibras, como antibióticos (ofloxacino, gentamicina, tetraciclina), factores de crecimiento (hormona del crecimiento), drogas anti-cáncer (curcumina, doxorubicina) y nanovacunas con lisados de células tumorales, por mencionar algunos.^{7,8,12-15}

Por su parte, la mezcla CTS/HA presenta mejor biocompatibilidad, mayor actividad antimicrobiana, mejora la cicatrización de heridas, tiene alta adhesividad celular, es un excelente soporte para la condrogénesis e incrementa la producción de colágeno tipo II.⁸ Bajo condiciones fisiológicas, esta mezcla presenta dualidad funcional, por ejemplo, para el uso de andamios en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos más eficientes.^{7,10,15} Sin embargo, esta combinación presenta propiedades mecánicas bajas, como baja electrohilabilidad y tendencia a la formación de precipitados, las cuales pueden ser mejoradas con la adición de PVA.

Debido a sus propiedades fisicoquímicas, como la elevada conductividad, viscosidad y pH ácido, la combinación PVA/CTS/HA, resulta potencialmente atractiva para su uso como sistema de liberación de fármacos en forma de colecciones de nanofibras. Al momento, solo se ha encontrado un reporte de la producción de nanofibras mediante electrohilado de esta mezcla tricomponente.⁷ De acuerdo a Hosseini et al., la mezcla PVA/CTS/HA en forma de nanofibras es biocompatible y biodegradable, y con base en sus resultados con alta afinidad en el organismo, no tóxica y con capacidad antibacteriana.⁷

Esta mezcla tricomponente ha sido poco estudiada como sistema de liberación de fármacos. Por lo tanto, resulta de gran interés explorar su uso como agente de liberación de fármacos debido a su potencial uso como andamio celular. Se ha demostrado que las nanofibras pueden brindar un mecanismo de liberación sostenida después de una liberación explosiva inicial, y al mismo tiempo son capaces de promover la proliferación celular.⁷

Por otro lado, la curcumina, un fitoquímico polifenólico natural, ha atraído una atención considerable en los últimos años debido a su gran variedad de actividades biológicas y farmacológicas beneficiosas que incluyen actividad antiinflamatoria, anticancerígena, antimicrobiana, antioxidante y para la cicatrización de heridas.¹³ Sin embargo, la aplicación clínica generalizada de este agente relativamente eficaz en el cáncer y otras enfermedades, se ha visto limitada debido a la escasa solubilidad acuosa y, en consecuencia, a la mínima biodisponibilidad sistémica.¹³ Este inconveniente se ha abordado desde el punto de vista de la nanotecnología, incorporando la curcumina en nanofibras PVA/CTS, debido a que los componentes de dimensiones nanométricas pueden pasar más fácilmente a través de la membrana celular e interactuar más rápidamente con los sistemas biológicos.¹³

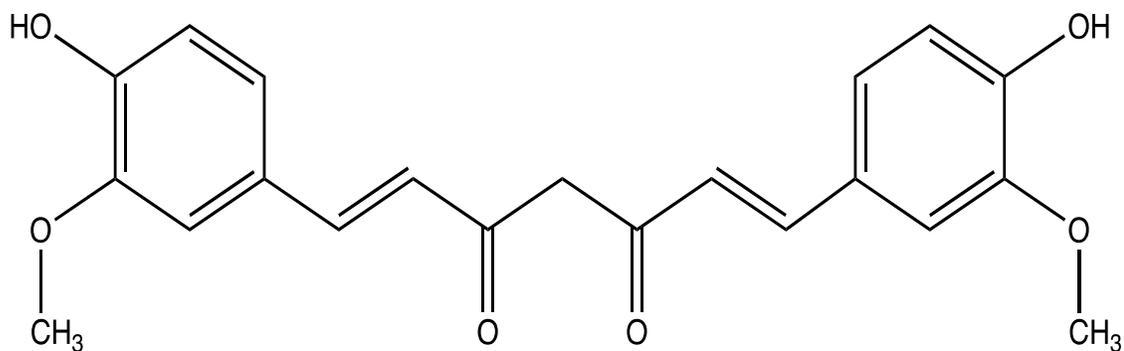


Figura 4. Estructura química de la curcumina.

Partiendo de estos antecedentes, el presente trabajo de tesis de Maestría propone la obtención y caracterización de un sistema de liberación de fármacos tricomponente basado en nanofibras de PVA/CTS/HA, como modelo de liberación de curcumina. El interés en la obtención de este tipo de estructuras reside en la necesidad de desarrollar biomateriales con actividad potencial como sistemas de liberación que transporten y liberen fármacos de manera controlada para disminuir los efectos secundarios, y que podrían a su vez funcionar como andamio celular. La **Figura 5** muestra las diversas aplicaciones biomédicas de las nanofibras.



Figura 5. Aplicaciones biomédicas de las nanofibras.

2. Justificación

Las colecciones de nanofibras han recibido atención considerable como sistemas de administración de fármacos para la liberación controlada y como estructuras para la cicatrización de heridas. Se caracterizan por tener una gran capacidad de carga, alta eficiencia de encapsulación, pueden mejorar la biodisponibilidad de los fármacos y la rentabilidad.

En particular, el sistema PVA/CTS/HA es de gran interés para la generación de sistemas de liberación farmacológica debido a que es una mezcla biocompatible, biodegradable, con alta afinidad celular en el organismo, no es tóxica y presenta actividad antibacteriana.⁷ Sin embargo, al momento solo se tiene un reporte de la producción de nanofibras mediante electrohilado de esta mezcla tricomponente.⁷

La curcumina es un fármaco que regula múltiples vías de señalización intracelulares implicadas en el cáncer.¹⁶ Sin embargo, tiene una baja biodisponibilidad oral debido a su baja solubilidad en agua. Una estrategia para mejorar su solubilidad acuosa y, por lo tanto, su biodisponibilidad oral, es el uso de nanofibras como vehículo.¹⁷

Mediante la optimización de los parámetros de electrohilado y de la solución, será posible obtener nanofibras PVA/CTS/HA de buena calidad cargadas con curcumina con propiedades físicas y mecánicas adecuadas.

Las colecciones de nanofibras PVA/CTS/HA podrán proporcionar una alta capacidad de carga del fármaco con una liberación controlada, además de ser un sistema ideal para promover la proliferación celular. De esta manera, será posible obtener un material bifuncional: un sistema de liberación de fármacos con potencial para el cultivo celular que podría favorecer la cicatrización de heridas.

3. Hipótesis

La combinación PVA/CTS/HA en forma de nanofibras proveerá una gran capacidad de carga y liberación controlada de curcumina mejorando su biodisponibilidad. Esto se logrará mediante la optimización de los parámetros de electrohilado y de la mezcla

tricomponente, para obtener nanofibras uniformes con propiedades físicas y mecánicas adecuadas. El PVA reforzará las propiedades mecánicas de la colección de nanofibras, ya que la mezcla CTS/HA se caracteriza por poseer propiedades mecánicas pobres por su alta viscosidad y naturaleza iónica.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Obtener un modelo de liberación controlada de curcumina a partir de la mezcla PVA/CTS/HA, mediante la degradación de la matriz polimérica.

4.2 Objetivos específicos

- 4.2.1 Estandarizar los parámetros de electrohilado y de la proporción de mezcla PVA/CTS/HA, para la obtención de colecciones de nanofibras tricomponente de buena calidad microestructural.
- 4.2.2 Establecer las condiciones adecuadas para la carga de la curcumina en la mezcla tricomponente, sin afectar la calidad microestructural.
- 4.2.3 Caracterizar las colecciones de nanofibras de PVA/CTS/HA y PVA/CTS/HA cargadas con curcumina mediante Microscopía Electrónica de Barrido de Alta Resolución de Emisión de Campo (FESEM por sus siglas en inglés: *Field Emission Scanning Electron Microscope*), Infrarrojo Transformada de Fourier (FTIR por sus siglas en inglés: *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*), análisis termogravimétrico (TGA por sus siglas en inglés: *Thermal Gravimetric Analysis*) y calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés: *Differential Scanning Calorimetry*).
- 4.2.4 Analizar la cinética de liberación del fármaco *in vitro* y establecer su mecanismo mediante el ajuste a modelos teóricos.

5. Marco teórico

5.1 Sistemas de liberación de fármacos

Actualmente, existe un interés creciente en la fabricación de sistemas de liberación farmacológica controlada a base de polímeros, que sean capaces de proporcionar una administración controlada y sostenida del fármaco en un sitio objetivo para mejorar los efectos terapéuticos.⁸ En estos sistemas, la velocidad de liberación del fármaco está controlada por las propiedades del polímero, aunque existen factores de menor influencia, como el pH del medio dónde se va a liberar.¹

Se han estudiado varios tipos de vehículos para la liberación controlada de fármacos, entre los que se pueden mencionar las microesferas, polímeros solubles, hidrogeles, nanofibras y nanopartículas. Sin embargo, debido a su gran área de superficie específica, los nanotransportadores son sistemas de tamaño submicrónico que ofrecen una mayor carga o dosificación por unidad de volumen. También proporcionan una biodisponibilidad mejorada del fármaco, en el momento y en el lugar en que se necesite (circulan durante períodos mucho más largos que el fármaco de manera individual). Por lo tanto, se puede lograr un mayor transporte intracelular de fármacos con nanotransportadores.³

Entre ellos han destacado las nanofibras poliméricas, debido a que poseen varias ventajas, como su gran área superficial, alta porosidad y una microarquitectura que mimetiza a la matriz extracelular, lo que puede además aprovecharse simultáneamente para el cultivo celular. Las nanofibras poliméricas se han estudiado para la administración de la liberación de diversos fármacos, oxígeno, genes y proteínas.⁴

Las nanofibras pueden producirse mediante auto-ensamblado, separación de fases y electrohilado (*electrospinning* en inglés). La separación de fases se limita a polímeros específicos, se forman dos fases y se requiere la separación de una de ellas, además de que no es posible formar fibras largas continuas,⁹ lo que a su vez limita su aplicación. Por su parte, el auto-ensamblado es un proceso más complejo con el que se obtienen

nanofibras de pequeño diámetro a un alto costo.⁹ En cambio, el electrohilado es una técnica sencilla de bajo costo y muy versátil ya que permite el control del diámetro de las nanofibras, del espesor de la colección de nanofibras resultantes y las soluciones poliméricas a electrohilar pueden cargarse con componentes deseables; en éste caso un fármaco.^{3,9}

5.2 Electrohilado para fabricación de sistemas de liberación de fármacos

El electrohilado se ha convertido en una de las técnicas con mayor potencial para producir nanofibras. A partir de esta técnica, es posible producir una membrana de nanofibras cargada de un fármaco y empleando una solución polimérica como vehículo.⁹ El electrohilado tradicional es el método más simple para la producción de nanofibras. Inicialmente, los polímeros se disuelven directamente en un sistema disolvente antes del electrohilado. Enseguida, la molécula de fármaco disuelta se incorpora junto con los polímeros antes del electrohilado, o se carga después de la producción de nanofibras.⁸ La carga exitosa del fármaco en las nanofibras es la clave para mejorar la liberación sostenida del principio activo.⁴ La configuración estándar de electrohilado esquematizada en la **Figura 6** consta de cuatro componentes principales: una jeringa que contiene la solución polimérica, una aguja, un colector metálico y una fuente de alto voltaje.⁹

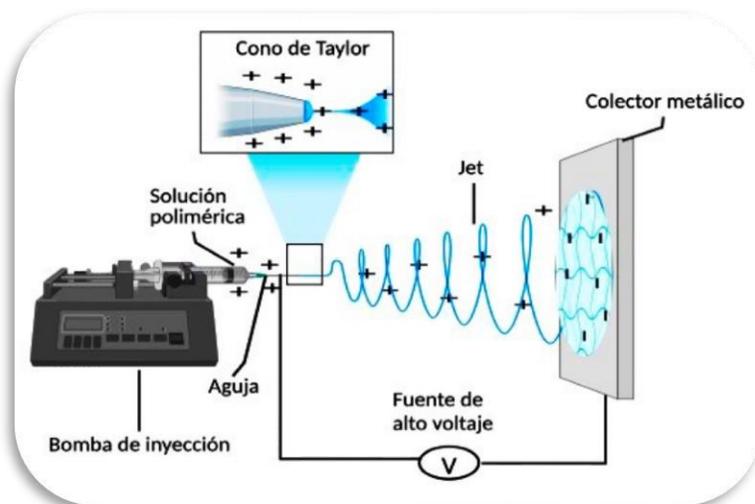


Figura 6. Configuración del equipo de electrohilado.

El proceso inicia cargando una solución polimérica en una jeringa, la cual debe bombearse a través de su aguja metálica. Enseguida se aplica una diferencia de potencial entre la punta de la aguja y el colector metálico. El voltaje aplicado en la punta de la aguja induce un movimiento de carga en el polímero líquido, capaz de estirar la forma de la gota colgante, normalmente una esfera formada por la tensión superficial. Una vez que la repulsión electrostática se vuelve más alta que la tensión superficial, se forma una estructura conocida como cono de Taylor y la iniciación del jet comienza desde la punta del cono. Las dos fuerzas que inducen la formación del cono de Taylor están controladas indirectamente por la velocidad de inyección y el voltaje aplicado.^{6,9}

Si existe suficiente fuerza cohesiva en el polímero líquido, se expulsa un jet estable del cono de Taylor, lo que permite que las cadenas de polímero se estiren entre sí y formen un filamento uniforme. El proceso va acompañado de la evaporación del disolvente durante la trayectoria de la solución desde la punta de la aguja hasta el colector metálico. La deposición de fibras se produce sobre un colector metálico puesto a tierra, generalmente de aluminio, colocado a una distancia optimizada.⁶

5.3 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras

El uso de nanofibras electrohiladas en la administración de fármacos se ha incrementado exponencialmente en los últimos años debido a sus propiedades, que incluyen una gran área superficial fácil de modificar, alta porosidad, tamaño de poro pequeño, elevada fuerza mecánica y flexibilidad. La producción de una membrana de nanofibras cargada de un fármaco es posible mediante electrohilado utilizando una solución polimérica conteniendo al fármaco.⁹

Las nanofibras son estructuras muy adecuadas para la curación de heridas ya que, previenen la penetración del patógeno en el entorno de la herida y proporcionan suficiente intercambio gaseoso, absorción de secreciones de heridas y liberación controlada de fármacos en el sitio dañado. Las nanofibras pueden transportar diferentes tipos de fármacos; el sistema resultante proporciona la liberación sostenida del principio activo, logrando así concentraciones sostenidas del agente en la sangre.⁷

Los biopolímeros han atraído un interés considerable para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos, debido a que son biocompatibles, biodegradables, no tóxicos, renovables y se procesan en condiciones suaves. La biocompatibilidad y biodegradabilidad de las nanofibras basadas en biopolímeros favorecen su uso potencial en diversas aplicaciones, como el campo de los biosensores, liberación de fármacos, implantes, cosméticos, ingeniería de tejidos y andamios celulares, entre otras.

Las nanofibras presentan similitudes con la matriz extracelular, lo que permite el desarrollo, diferenciación y proliferación celular.⁹ Las nanofibras son degradadas *in vivo*, enzimática o no enzimáticamente, pueden metabolizarse y excretarse a través de las vías fisiológicas normales.¹⁸

Las nanofibras presentan una gran capacidad para ser cargadas con diversos fármacos, debido a su alta porosidad y fácil funcionalización. Actualmente, varios tipos de moléculas incluyendo el ADN, ARN, antibióticos, fármacos contra el cáncer (doxorubicina, curcumina), antivirales, proteínas, entre otros, han sido incorporados a nanofibras.^{7,9,19}

La **Figura 7** presenta algunos ejemplos de las micrografías obtenidas de nanofibras a partir de polímeros previo a ser cargadas con diversos medicamentos.

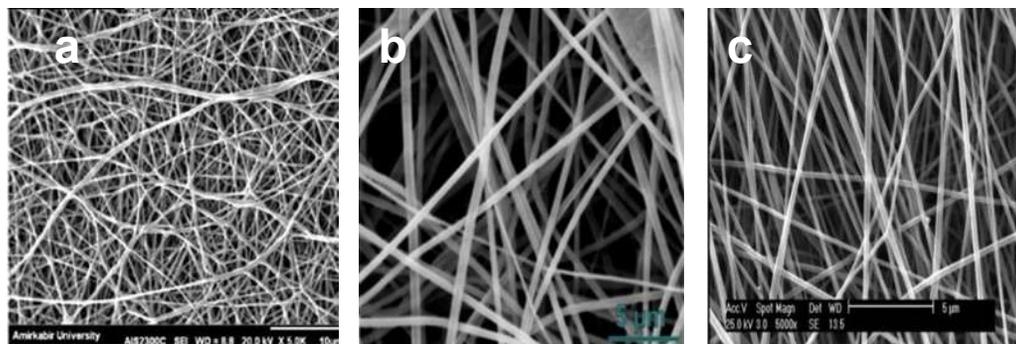


Figura 7. Nanofibras de polímeros a) PVA/CS/HA entrecruzadas con glutaraldehído,⁷ b) PVA/Dextran⁴ y c) PVA.²⁰

Las nanofibras mostradas en la imagen 7a fueron cargadas posteriormente con hormona del crecimiento,⁷ b) las nanofibras mostradas en la imagen 7b posteriormente fueron cargadas con ciprofloxacino,⁴ c) PVA.²⁰

5.3.1 Biopolímeros para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos

En la literatura existen muchos biopolímeros que han sido evaluados para el desarrollo de sistemas de liberación farmacológica, entre ellos los polisacáridos como el CTS, el alginato y el ácido hialurónico. Tomando ventaja de su inherente biodegradabilidad y biocompatibilidad, y la ventaja adicional de que pueden ser combinados con polímeros sintéticos, los polisacáridos han sido ampliamente estudiados para aplicaciones biomédicas.²¹

En particular, las nanoformulaciones basadas en polisacáridos han sido desarrolladas para lograr la administración de fármacos en un entorno biológico complejo. Los nanotransportadores favorecen la liberación farmacológica citoespecífica. En consecuencia evitan la liberación prematura del fármaco en la sangre, y una depuración renal insuficiente. De esta manera, ofrecen una biodistribución más eficiente, mejoran la penetración intracelular e incrementan estabilidad de biomoléculas.²¹

5.3.1.1 Quitosano (CTS)

El CTS es un derivado desacetilado de la quitina, el segundo polímero natural más común después de la celulosa. La quitina es el componente principal de los exoesqueletos de crustáceos, como cangrejos, langostas, camarones e insectos, la rádula de moluscos, las escamas de peces y lisanfibios, así como las paredes celulares de hongos.²²

La quitina es un carbohidrato polimérico que consta de una estructura lineal de monómero principal de β -(1→4)-*N*-acetil-*D*-glucosamina (**Figura 8a**), y el CTS es un carbohidrato polimérico que consta de una estructura lineal de β (1→4)-*D*-glucosamina (**Figura 8b**).²²

La quitina y el CTS son copolímeros aleatorios lineales de (1→4)-2-acetamido-2-desoxi- β -*D*-glucano (unidades acetiladas) y (1→4)-2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucano (unidades desacetiladas) (**Figura 8c**).²² La **Figura 8** esquematiza las estructuras químicas de la quitina, el CTS y la estructura de la quitina o CTS comercial.

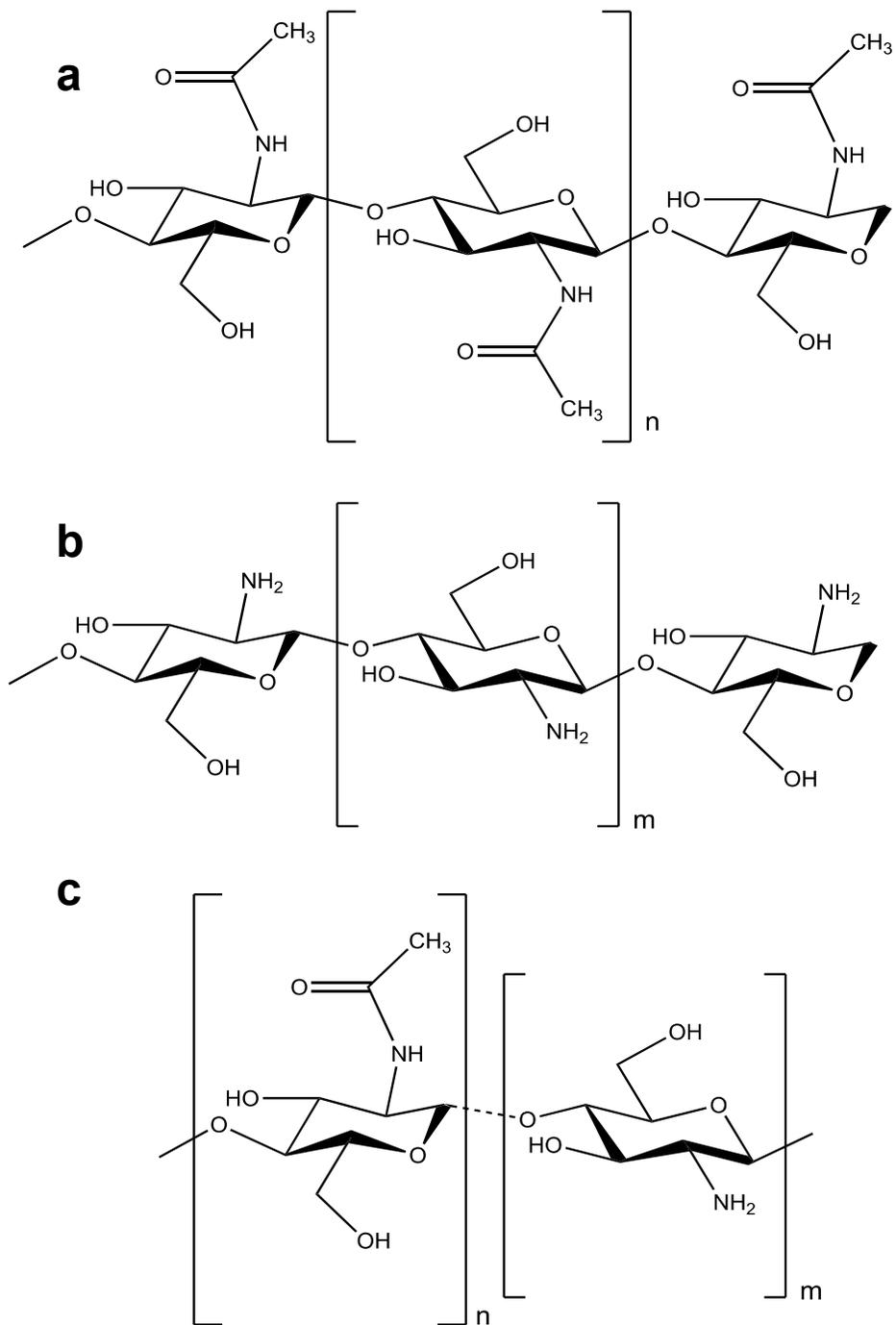
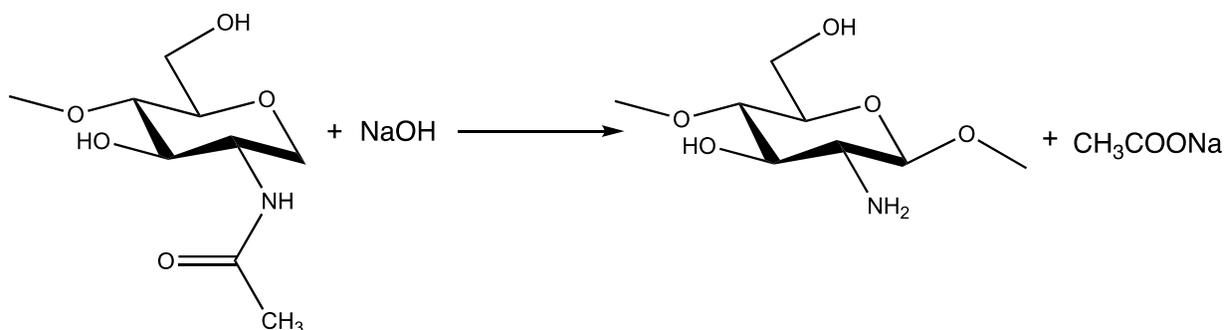


Figura 8. Estructura química a) quitina completamente acetilada, b) CTS completamente desacetilado y c) quitina o CTS comercial.

La quitina y el CTS se distinguen por el contenido de grupos amino (o unidades desacetiladas). Sin embargo, actualmente no existen criterios cuantitativos generalmente aceptados. En algunos casos, este límite condicional se puede trazar según el grado de desacetilación (DD), que es inferior al 50% para la quitina y más del 50% para el CTS.²²

El CTS se puede obtener a partir de quitina químicamente o mediante el uso de preparaciones enzimáticas. Desde un punto de vista químico, se pueden utilizar tanto ácidos como álcalis para desacetilar la quitina. Sin embargo, la desacetilación alcalina se utiliza con más frecuencia ya que los enlaces glicosídicos son sensibles a pH ácido, en el que se destruyen. La producción de CTS se basa en la reacción de desacetilación de la quitina (la reacción de hidrólisis de grupos acetamida), seguida por la escisión del grupo acetilo de la unidad estructural de la quitina con la formación de un grupo amino.²² La reacción de desacetilación se muestra en el **Esquema 1**.¹⁴



Esquema 1. Reacción de *N*-desacetilación de la quitina.

La quitina se trata con una solución concentrada de NaOH a alta temperatura durante varias horas. Como resultado, el CTS se forma como un residuo insoluble con un grado de desacetilación de hasta ~80-90%. El grado de desacetilación del CTS resultante puede alcanzar el 90%.²²

El CTS es un polisacárido biológico y catiónico, considerado un nanomaterial prometedor con amplias aplicaciones médicas. Es un polisacárido lineal con grupos amino nativos cargados positivamente. Consiste en dos unidades estructurales: *N*-acetil-*D*-glucosamina (GlcNAc) y *D*-glucosamina (GlcN) unidas por enlaces β-(1→4) distribuidas de manera aleatoria.¹⁴ Las unidades estructurales que conforman al monómero del CTS se representan en la **Figura 9**.

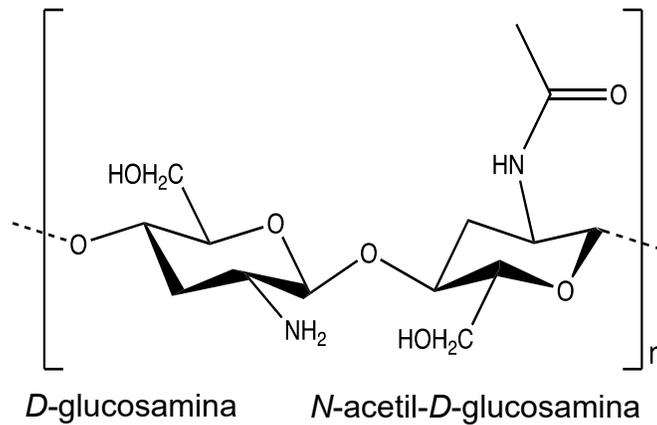


Figura 9. Unidades estructurales del CTS.

El polisacárido pseudo-natural puede ser degradado por enzimas internas, lisozimas y quitosanasas, resultando en oligosacáridos y monosacáridos, los cuales son subsecuentemente absorbidos por el cuerpo humano.^{10,14}

El CTS es biocompatible, biodegradable en el cuerpo humano, cuenta con una baja toxicidad, es soluble en condiciones ácidas (en función de su carga), es bioactivo y presenta propiedades de mucoadhesión.^{10,14} Sus cadenas poliméricas contienen múltiples grupos amino e hidroxilo libres, los cuales pueden emplearse como sitios activos.¹⁴

Por lo tanto, el CTS presenta versatilidad para la construcción de nanomateriales, como nanogeles, nanoesferas y nanofibras. Los nanomateriales han sido ampliamente estudiados en la administración de fármacos por vía oral, intravenosa y tópica. De la misma manera, se ha estudiado su impacto en la administración de fármacos/genes/vacunas, la ingeniería de tejidos, la curación de heridas y en la industria cosmética.¹⁴

Recientemente, se han desarrollado nuevos nanomateriales a partir de CTS, con aplicaciones en la administración dirigida de fármacos en función de diversas características. Una de ellas es la biocompatibilidad y la capacidad de servir como sitios de reacción con otros compuestos bioactivos, protegiendo las moléculas inestables de los ácidos gástricos fuertes y la respuesta del flujo sanguíneo. Otra característica es la capacidad de adherirse a los tejidos de la mucosa para mejorar la absorción de

fármacos específicos. Finalmente, cuenta con la facilidad de interactuar con biomacromoléculas aniónicas como el ADN por acción electrostática, logrando, por ejemplo una administración dirigida al colon.¹⁴

5.3.1.2 Ácido hialurónico (HA)

El ácido hialurónico es un polisacárido que consiste en unidades de *N*-acetil-*D*-glucosamina conectadas con unidades de ácido *D*-glucurónico a través de enlaces glucosídicos β -1,4 y β -1,3 alternados. Tiene diferentes grupos hidroxilo, carboxilo y acetamida, que pueden ser utilizados para modificaciones químicas en la superficie del HA.²³ Las unidades estructurales que conforma el HA, se representa en la **Figura 10**.

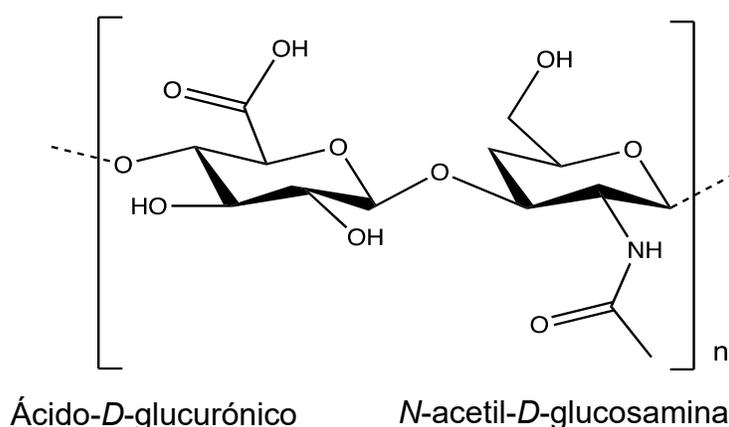


Figura 10. Unidades estructurales del monómero del ácido hialurónico.

Dicho polisacárido se encuentra ampliamente distribuido en órganos humanos, como el ojo (humor vítreo), el cartílago o la piel.²³ El HA es uno de los principales componentes de la membrana extracelular nativa, es ampliamente utilizado en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa.¹⁰ El ácido hialurónico induce la proliferación, migración, adhesión y liberación de queratinocitos y promueve la liberación de fibroblastos.⁷

Las propiedades fisicoquímicas del HA, incluyen su biodegradabilidad, biocompatibilidad, degradación oxidativa y viscoelasticidad, y lo convierten en un biopolímero muy atractivo para una amplia gama de aplicaciones en productos farmacéuticos, médicos, textiles y cosméticos.²³

El electrohilado del HA puro representa un gran desafío, ya que es un polielectrolito con alta conductividad y tensión superficial. La fuerza repulsiva entre los polianiones, elevada viscosidad en solución acuosa y su fuerte dependencia de la concentración, son factores clave que complican la electrohilabilidad del HA.²³

5.3.2 Alcohol polivinílico (PVA) para el desarrollo de nanofibras basadas en polisacáridos

El PVA es un polímero sintético semi-cristalino biodegradable, inocuo y biocompatible; características que lo convierten en un polímero adecuado para aplicaciones farmacéuticas, biomédicas y cosméticas. Estructuralmente, presenta algunas características que lo convierten en un excelente candidato para síntesis de biomateriales.^{12,24} La **Figura 11**, muestra la estructura química del monómero del PVA.

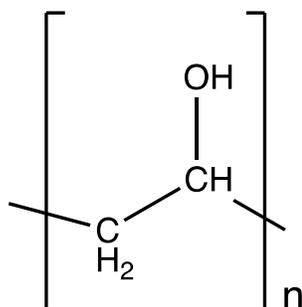


Figura 11. Estructura química del monómero del PVA.

Es un material no tóxico, no cancerígeno, fácil de procesar, bioadhesivo y altamente electrihilable.²⁴ Es un polímero hidrofílico y semi-cristalino soluble en agua. Ha sido ampliamente investigado para diversas aplicaciones como en apósitos para heridas y para la liberación de fármacos, gracias a su buena flexibilidad y no-toxicidad.⁴

Debido a su alto grado de hinchamiento en agua y en fluidos biológicos, así como a su naturaleza elástica, el PVA es capaz de simular tejido natural y puede ser fácilmente aceptado por el cuerpo.²⁴ Por lo tanto, ha atraído gran atención como soporte de andamios para ingeniería de tejidos y aplicaciones biomédicas. Debido a sus características fisicoquímicas y a su alta electrohilabilidad, es ampliamente usado para

el desarrollo de sistemas de liberación farmacológica basados en nanofibras. Al ser adicionado a soluciones de polisacáridos, el PVA favorece la fabricación de nanofibras electrohiladas, además de otorgar propiedades mecánicas mejoradas.²¹

Las nanoestructuras a base de PVA han sido utilizadas como núcleos de discos intervertebrales y cartílago auricular artificial; para vehículos de entrega de fármacos, solo o en combinación con otros polímeros, y para obtener perfiles de liberación deseables: como la liberación sostenida y controlada de principios activos.²⁴

En particular, el CTS y el HA son componentes cuya electrohilabilidad es muy baja, pero a su vez, son de gran interés para el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras electrohiladas. Una de las estrategias más utilizadas para lograr este objetivo es adicionar a sus disoluciones PVA con la finalidad de favorecer el proceso de electrohilado, mejorando además sus propiedades mecánicas.

5.3.3 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras PVA/CTS

La elevada viscosidad del CTS en solución, dificulta la producción de nanofibras. Sin embargo, el electrohilado de CTS y sus derivados es factible mediante la adición de un polímero altamente electrohilable y flexible como el PVA. La incorporación de PVA permite la fabricación de nanofibras de CTS homogéneas.^{12,13}

Las nanofibras electrohiladas PVA/CTS han sido empleadas para obtener sistemas de liberación de fármacos modelo. Mirzaeei et al. reportaron la fabricación de una matriz ocular a base de nanofibras electrohiladas de PVA/CTS para mejorar el tiempo de residencia ocular de ofloxacina (OFX) y proporcionar un patrón de liberación sostenida al cubrir las nanofibras hidrofílicas de PVA/CTS con un polímero acrílico e hidrofóbico denominado Eudragit RL 100 (utilizado como recubrimiento de formas farmacéuticas) en capas para el tratamiento de conjuntivitis.¹²

Estudios *in vitro* mostraron la eficacia antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* de la OFX cargada en las nanofibras. Por su parte, los estudios *in vivo* comprobaron un patrón de liberación sostenida, al aplicar el la matriz ocular en conejos y un área bajo la curva para las nanofibras, de 9 a 20 veces mayor en comparación con la solución de OFX.¹²

Por su parte, Cui et al. reportaron la fabricación de nanofibras entrecruzadas de PVA/CTS como modelo de liberación de ampicilina sódica, reduciendo la velocidad y el efecto de liberación explosiva del fármaco.²⁵

La incorporación de fármacos a nanofibras de PVA/CTS pretende mejorar significativamente la eficacia terapéutica de la película de colecciones de nanofibras.¹⁴ Las nanofibras de PVA/CTS se disuelven inmediatamente al contacto con agua y forman una sustancia similar a la de un material gelatinoso, que proporciona una liberación inmediata del fármaco utilizado. Por lo tanto, la preparación de la estera de nanofibras insoluble en agua es deseable y posible mediante el entrecruzamiento de los grupos hidroxilo de PVA con los grupos amino del CTS, utilizando agentes químicos como el glutaraldehído (agente de entrecruzamiento).¹²

El peso molecular del CTS y la proporción de PVA con respecto al CTS, presentan efectos sobre la morfología de las nanofibras electrohiladas. La eficiencia de adsorción y la liberación del fármaco se ve beneficiada empleando CTS de medio peso molecular, produciendo un efecto de liberación prolongada. Con esto se elimina la necesidad de una dosificación repetida del medicamento y mejora la recuperación del paciente.¹²

5.3.4 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras PVA/HA

El PVA y el HA poseen características similares para aplicaciones en la administración de fármacos. Los sistemas basados en la mezcla PVA/HA son prometedores, con propiedades mejoradas para la administración de fármacos.²⁶

El HA se ha empleado en la síntesis de nuevos biomateriales basados en PVA, produciendo nuevos y mejorados sistemas en la administración de fármacos con una mayor biocompatibilidad.²⁴ El sistema PVA/HA, preparado con diferentes proporciones de ambos componentes, es un candidato potencial para los sistemas de liberación de fármacos, que deben investigarse más a fondo.²⁶

Valachová et al. reportaron los efectos terapéuticos de nanofibras PVA/HA y su aplicación para el diseño de apósitos para heridas, al ser cargadas con diversas moléculas. Al cargar las nanofibras con *L*-arginina, observaron una mejor cicatrización de heridas y la liberación sostenida del aminoácido mostró un alto nivel antibacteriano

contra *Klebsiella pneumoniae*. Por otro lado, al cargarlas con nanopartículas de plata, mostraron propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que protegen a las células del efecto destructivo de los niveles elevados de las especies reactivas de oxígeno, facilitando la cicatrización de heridas. Al cargarlas con óxido de zinc, resultaron eficaces contra *Staphylococcus aureus* al ser inoculadas en heridas de rata.¹⁵

Los fármacos en conjunto con una solución polimérica forman un pro-fármaco mediante la unión covalente del fármaco al HA. Tras la administración del fármaco, el enlace covalente se rompe en el sitio objetivo. El HA modificado en mezcla con otro polímero produce materiales que pueden usarse en sitios de heridas para la liberación controlada de productos terapéuticos.²⁶

5.3.5 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras CTS/HA

La utilidad de las nanofibras de CTS puro se ha visto limitada, debido al uso de soluciones ácidas altamente concentradas, para llevar a cabo el electrohilado. El empleo de solventes orgánicos, disminuye considerablemente la biocompatibilidad y eficacia del nanomaterial final.²⁷

Las nanofibras de la mezcla CTS/HA en condiciones fisiológicas tienen aplicaciones biomédicas, como andamios en ingeniería de tejidos y sistemas de administración de fármacos más eficientes.¹⁰ Sin embargo las nanofibras de esta composición son hidrofílicas, por lo que requieren de un proceso de entrecruzamiento para mejorar su estabilidad.¹⁰

El entrecruzamiento térmico a 120° C durante 4 h resultó efectivo, ya que otorgó estabilidad a las nanofibras CTS/HA. Se redujo la solubilidad de las nanofibras en medio acuoso (a pH >7) y disminuyó el grado de hinchamiento de las mismas, lo que permite aprovechar las propiedades específicas de los dos polímeros biológicos CTS y HA.¹⁰

Figuroa et al. fabricaron nanofibras de tipo núcleo-envoltura (*core-sheath*) de CTS/HA en combinación con otros componentes, para promover la cicatrización de heridas. El núcleo contenía nanofibras de CTS/zein (proteína del maíz biocompatible y electrohilable) cargado con ácido salicílico (AS) y la envoltura nanofibras HA/policaprolactona. La membrana de tipo bicapa mostró una lenta degradación, el AS

presentó una liberación de tipo ráfaga inicial, seguida de una liberación sostenida, evitando la formación de biopelículas sobre el sitio de herida. Además, mejoró la migración, adhesión y proliferación celular, y se observó un efecto sinérgico entre el CTS y el AS en cuanto a su actividad microbiana durante al menos 5 días.²⁸

5.3.6 Sistemas de liberación de fármacos basados en nanofibras PVA/CTS/HA

Hossein et al. reportaron la producción de nanofibras PVA/CTS/HA cargadas con hormona del crecimiento para su aplicación en apósitos para heridas. Los autores indican que el material proporciona un suministro sostenido de la hormona, lo que provoca el aumento del grosor de la piel, la acumulación de colágeno en la herida y la granulación del tejido, dando como resultado la generación de fibroblastos.⁷

Debido a la biocompatibilidad, biodegradabilidad, naturaleza no-inmunológica y no-toxicidad del PVA, el CTS y el HA han sido utilizados para preparar nanofibras mediante la técnica de electrohilado.⁷

La interacción electrostática entre los grupos amino del CTS y los grupos carboxílicos cargados negativamente del HA es comúnmente utilizada. El CTS se disuelve rápidamente en medio ácido durante la cicatrización de heridas. Sin embargo, la vida media del CTS puede ser prolongada y es posible estabilizar su estructura mediante el entrecruzamiento con HA. El PVA actúa como barrera y disminuye las interacciones electrostáticas.⁷

Es importante mencionar que, a la fecha y a nuestro conocimiento, éste es el único reporte de la fabricación de nanofibras a partir de la mezcla tricomponente PVA/CTS/HA.

5.4 Mejora de la biodisponibilidad de la curcumina

La curcumina es un fitoquímico polifenólico natural extraído de los rizomas de la cúrcuma.¹³ La **Figura 12**, representa la estructura química del principio activo.

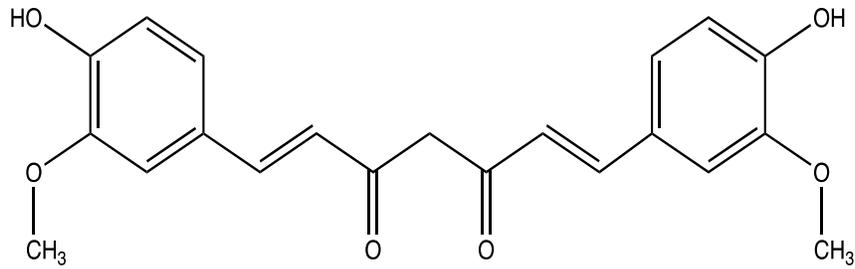


Figura 12. Estructura química de la curcumina.

Entre la gran variedad de beneficios biológicos y actividades farmacéuticas que aporta la curcumina, se encuentran sus propiedades anti-oxidantes, antiinflamatorias, anti-VIH, anti-carcinogénicas y su posible aplicación en la cicatrización de heridas, entre otras.^{13,17} La **Figura 13**, esquematiza algunos de los beneficios que aporta la curcumina, en acuerdo con lo reportado en la literatura.¹⁷



Figura 13. Beneficios y actividad farmacológica de la curcumina.

Van H. et al. reportaron que una dosis de 12 g de curcumina por día es segura, de acuerdo a ensayos clínicos en animales y humanos. Sin embargo, su aplicación ha sido limitada a causa de su baja solubilidad, que conlleva a una mínima biodisponibilidad

sistémica.¹⁷ Por lo tanto, al incorporar curcumina a las nanofibras de PVA/CTS, es posible mejorar tanto la biodisponibilidad del fármaco como la eficacia terapéutica de la colección de nanofibras.¹³

De acuerdo con investigaciones previas, la curcumina ha sido cargada en nanofibras PVA/CTS mediante la técnica de inmersión directa, con la intención de mejorar la eficacia terapéutica del fármaco.¹³

Recientes investigaciones se fundamentan en la producción nanofibras PVA/CTS/HA funcionalizadas con nanopartículas de montmorillonita, un mineral ampliamente utilizado en el diseño de vendajes para heridas. Las nanofibras PVA/CTS/HA-Montmorillonita pretenden mejorar la administración de la curcumina, utilizando el composito en la elaboración de parches utilizados para la cicatrización de heridas.¹⁹

6. Metodología

La metodología se desarrolló mediante tres etapas. Primeramente se estandarizó del proceso de electrohilado y los parámetros involucrados en el mismo. Posteriormente se caracterizaron las soluciones utilizadas para electrohilar, así como las nanofibras obtenidas. Para concluir, se realizaron ensayos de cinética de liberación *in vitro* y el ajuste a modelos teóricos. Las etapas de la metodología se abordan a detalle en la **Figura 14** de la estrategia experimental.

6.1 Estrategia experimental

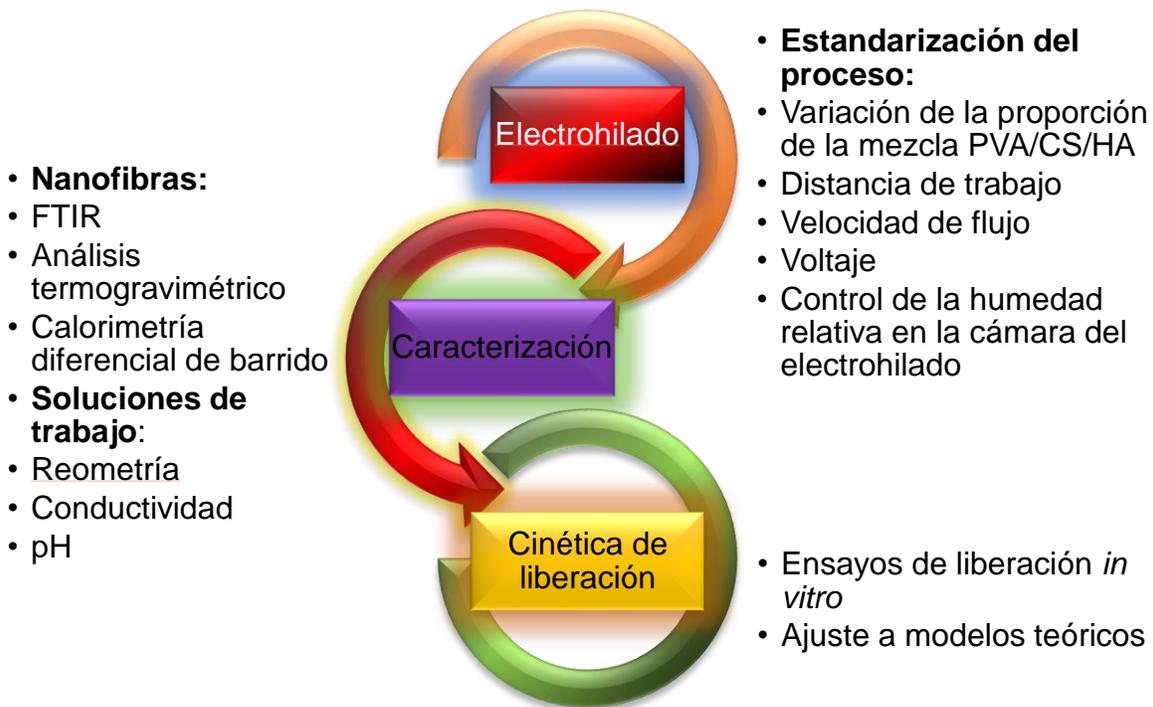


Figura 14. Desarrollo de las etapas de la estrategia experimental.

6.2 Materiales y métodos

6.2.1 Reactivos

- Ácido acético glacial de J. T. Baker con peso molecular de 60.05 g/mol, CAS:64-19-7.
- Quitosano de Sigma Aldrich, medio peso molecular, CAS: 9012-76-4.
- Alcohol polivinílico 99+% hidrolizado de Sigma Aldrich con peso molecular de 89,000-98,000 g/mol, CAS: 9002-89-5.
- Sal sódica de ácido hialurónico de *Streptococcus equi* con peso molecular 8,000-15,000 g/mol, CAS: 9067-32-7.
- Curcumina de Sigma Aldrich con peso molecular de 368.39 g/mol, CAS: 458-37-7.
- Etanol absoluto de Sigma Aldrich con peso molecular de 46.07 g/mol, CAS: 64-17-5.

6.2.2 Electrohilado

6.2.2.1 Preparación de las disoluciones

- CTS 4% p/v, CTS 8% p/v y CTS_{AA} 3% p/v

Se disolvió la cantidad correspondiente de CTS bajo agitación magnética a 60 °C durante 4 h en una disolución acuosa de ácido acético al 80% v/v, para obtener las disoluciones de CTS al 4% y 8% p/v.

- PVA 8% p/v y 20% p/v

Disolviendo la cantidad correspondiente de PVA en agua destilada, se prepararon las disoluciones de PVA al 8% y 20 % p/v, en estufa a 90 °C durante 12 h.

- HA 0.5% p/v

Se preparó una disolución acuosa de HA 0.5% p/v en agua destilada, en la cual se disolvió la cantidad correspondiente de ácido hialurónico bajo agitación magnética durante 2 horas.

- Curcumina 1, 2, 3, 5, 12 y 15 % p/v

Se prepararon cuatro disoluciones de curcumina en etanol absoluto, diluyendo las cantidades correspondientes de curcumina para obtener disoluciones al 1, 2, 3, 5, 12 y 15 % p/v de curcumina. Las soluciones se dejaron bajo agitación constante 12 h hasta obtener una solución estable. Las soluciones de curcumina son almacenaron a temperatura ambiente y en frascos ámbar, para evitar la posible degradación del principio activo.

6.2.2.2 Preparación de mezclas para electrohilado

La obtención de nanofibras se realizó empleando la proporción PVA/CTS/HA 2:1:1 v/v de la mezcla, a partir de las disoluciones previamente detalladas.

Inicialmente, se elaboraron las soluciones de polímero puro: PVA 8% p/v, CTS 4% p/v y HA 0.5% p/v, las cuales se mezclaron en proporción 2:1:1 v/v para obtener la solución para electrohilado descrita en el ensayo 1 (ver **Tabla 6.1**). Posteriormente, se incrementó la concentración de la solución de PVA 20% p/v y se mantuvo constante la

concentración de las soluciones CTS 4% p/v y HA 0.5% p/v. De la mezcla de estas soluciones se obtuvo la solución para electrohilado descrita en el ensayo 2. Adicionalmente, se mantuvo el incremento en la concentración de la solución de PVA 20% p/v, se incrementó la concentración de la solución de CTS 8% p/v y se mantuvo constante la concentración de la solución HA 0.5% p/v, para la obtención de la solución para electrohilado descrita en el ensayo 3.

La concentración de los polímeros en cada solución final, utilizada para electrohilar en proporción volumétrica 2:1:1 se enlista en la **Tabla 6.1**. Las soluciones se obtuvieron bajo agitación magnética durante intervalos de 24 a 72 h, a temperatura ambiente, previo al proceso de electrohilado.

Tabla. 6.1 Concentración de los componentes de las soluciones de trabajo.

Ensayo de la solución para electrohilado	PVA (% p/v)	CTS (% p/v)	HA (% p/v)
1	4	1	0.1
2	10	1	0.1
3	10	2	0.1

Adicionalmente, se prepararon mezclas PVA/CTS (2:1 v/v, 1.5:1 v/v y 1:1 v/v), PVA/HA, PVA/CTS_(HFIP:AA) 1.5:1 v/v y PVA/CTS/CUR en proporciones volumétricas 2:1:1, 1.5:1:1 y 1:1:1, para realizar comparaciones de las microestructuras obtenidas y de los parámetros de electrohilado de la mezcla tricomponente.

6.2.2.3 Estandarización de los parámetros de electrohilado

La producción de nanofibras a partir de las mezclas detalladas en el apartado anterior, se llevó a cabo en un equipo de electrohilado NaBond Technologies®, conectado a una bomba de inyección con regulación de velocidad de flujo (modelo LEGATO 2000) y a un colector de placa fijo. Se emplearon jeringas de plástico de 10 y 5 mL provistas con agujas de electrohilado de calibre #6, #8 y #9 (23G, diámetro interno 0.33 mm), dependiendo de la viscosidad de la solución para electrohilar.

Los parámetros de electrohilado a estandarizar, para todas las mezclas mencionadas anteriormente fueron los siguientes: velocidad de inyección, temperatura controlada (temperatura programada 40°C), distancia de trabajo (aguja-colector), voltaje y tiempo de electrohilado.

Adicionalmente, se incorporó al equipo de electrohilado un higrómetro con termómetro, para monitorear la temperatura y humedad relativa al interior de la cámara del electrohilado, para monitorear estos parámetros. De la misma manera, se registraron la temperatura y humedad relativa ambiente, debido a que la cámara del electrohilado no se encuentra aislada.

6.2.2.4 Entrecruzamiento de las colecciones de nanofibras

Se realizó un proceso de entrecruzamiento debido a que las colecciones de nanofibras obtenidas presentaron una alta solubilidad en agua. Por lo tanto, para estabilizar las colecciones de nanofibras de tipo PVA/CTS/HA 2:1:1, y otorgarles una mayor resistencia a medios acuosos, se llevó a cabo un tratamiento térmico a 140°C durante 40 min, y posteriormente se realizó la carga de curcumina.

Materiales PVA/CTS/HA cargados con curcumina

La curcumina se cargó a las nanofibras previamente entrecruzadas, mediante la inmersión directa de 30 mg de nanofibras poliméricas en 30 mL de soluciones de curcumina preparadas al 1, 2 y 15% p/v, durante 24 h.

6.2.3 Caracterización

6.2.3.1 Análisis microestructural

La microestructura de las nanofibras obtenidas se analizó mediante FESEM, empleando un microscopio de alta resolución JEOL JSM 7600F del Instituto de Investigaciones en Metalurgia y Materiales de la UMSNH. La medición de los diámetros de las nanofibras a partir de las micrografías obtenidas se realizó mediante el software Image J. El cálculo del diámetro promedio de las nanofibras se realizó con el software

de hojas de cálculo Microsoft Excel. Los histogramas de distribución de diámetros de las nanofibras se realizaron mediante el software OriginLab 2023b.

6.2.3.2 Análisis espectroscópico

El análisis de posibles interacciones químicas entre las nanofibras obtenidas y el fármaco, se realizó mediante espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier, usando la técnica de Reflectancia Total Atenuada en un espectrofotómetro Nicolet iS10 de Thermo Scientific. Las gráficas correspondientes a los análisis con FTIR, se elaboraron implementando el software OriginLab 2023b.

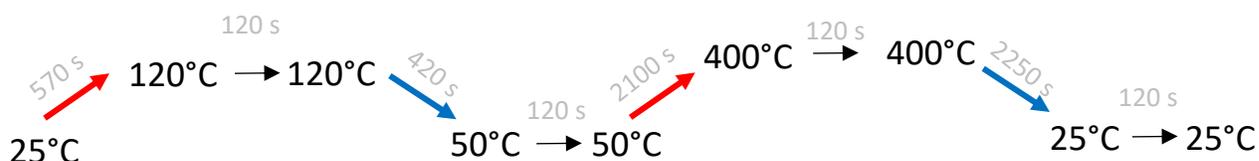
6.2.3.3 Propiedades térmicas

6.2.3.3.1 Análisis termogravimétrico (TGA)

La estabilidad térmica de las nanofibras y del CTS en polvo se determinó mediante análisis termogravimétrico. Los termogramas se obtuvieron empleando un Analizador Termogravimétrico Equipo TGA/DSC 1 Stare System del *Institut des Sciences Chimiques de Rennes* (ISCR), en Francia. Las mediciones se realizaron a una temperatura de barrido entre 25 – 500 °C y a una velocidad de barrido de 10 °C/min. El procesamiento de datos y la elaboración de gráficas se llevaron a cabo mediante el software OriginLab 2023b.

6.2.3.3.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Las propiedades térmicas de las nanofibras, necesarias para determinar y conocer su comportamiento ante el incremento de la temperatura, el calor y los procesos térmicos, se analizó mediante termogramas obtenidos en un calorímetro diferencial de barrido DSC 1 Stare System de METTLER TOLEDO, del *Institut des Sciences Chimiques de Rennes* (ISCR), en Francia. Instrumento bajo atmósfera dinámica de argón (50 mL/min). Las mediciones se llevaron a cabo a una velocidad de barrido de 10 °C/min, a una temperatura de barrido entre 25 – 400 °C. Se realizaron dos ciclos de barrido consecutivos para cada muestra. El procesamiento de datos y la elaboración de gráficas se llevaron a cabo mediante el software STARE.



6.2.3.4 Reometría

La viscosidad de las mezclas en función de la velocidad de corte se determinó usando un reómetro Anton PAAR (Physica MCR 301). Se utilizaron dos geometrías para las mediciones: la primera serie fue analizada con una geometría rugosa de cono y plato (D: 49.982 mm y un ángulo 2°), la segunda serie fue analizada con una geometría de cono y plato (D: 40 mm y un ángulo 2°) a una temperatura de 25°C. Las mediciones se llevaron a cabo en el *Institut de Physique Rennes*, en Francia (ISCR).

El procesamiento de los datos de viscosidad y modelado se llevó a cabo mediante el software OriginLab 2023b.

6.2.3.5 Conductividad

Las mediciones de conductividad iónica se llevaron a cabo a temperatura ambiente (~25°C) utilizando un conductímetro Orion Star A212 de la marca Thermo Scientific.

6.2.3.6 pH

Las determinaciones de pH se realizaron a temperatura ambiente (~25 °C) utilizando tiras reactivas multi-test de la marca Whatman.

6.2.3.7 Cinética de liberación

Las pruebas de liberación *in vitro* de curcumina se llevaron a cabo mediante dos metodologías. Sumergiendo la colección de nanofibras cargadas con curcumina en forma de discos, en etanol (pH 7) absoluto con agitación durante periodos de 12 – 24 h a pH controlado a temperatura ambiente.

Se realizó otro ensayo para simular las condiciones del organismo humano, se introdujo en una membrana la nanofibra PVA/CTS/HA/CUR, posteriormente se sumergió en una solución de buffer de fosfatos (pH 7) a la cual se le agregó 2% v/v de etanol. El proceso se mantuvo bajo agitación constante a temperatura de 37 °C.

La cantidad liberada de curcumina se midió en un intervalo de tiempo fijo mediante espectrofotometría de ultra violeta visible (UV-Vis), monitoreando el pico de absorción máximo UV-Vis de la curcumina en aproximadamente $\lambda_{\text{máx}} = 425 \text{ nm}$.¹⁷ Se empleó un espectrofotómetro UV-Vis Thermo Scientific Genesys 10S. Las concentraciones fueron determinadas mediante el uso de una curva de calibración con concentraciones conocidas (100 μg , 70 μg , 50 μg , 20 μg , 10 μg , 5 μg y 1 μg) empleando el medio de liberación utilizado en los ensayos de cinética como solvente de la curcumina.

Se preparó una solución de curcumina a una concentración de 1mg/mL utilizando etanol absoluto como solvente, a partir de la cual se realizaron las diluciones correspondientes para obtener las soluciones de concentración conocida. Cada solución se midió mediante espectrofotometría UV-visible a la $\lambda_{\text{máx}}$ de la curcumina. Las gráficas de la curva de calibración y los ensayos de cinética de liberación, se elaboraron mediante el Software Origin lab. El ajuste a modelos teóricos se realizó mediante el software KinetDS.

7. Resultados y Discusión

7.1 Parámetros de electrohilado

Con la finalidad de estandarizar la proporción de la mezcla para electrohilado y para la obtención de nanofibras de buena calidad, se prepararon una serie de soluciones con diferente proporción en la mezcla PVA/CTS (**Tabla 7.1**). El electrohilado se llevó a cabo manteniendo el voltaje, flujo de inyección, distancia aguja-colector y tiempo de trabajo constantes, monitoreando además la temperatura y humedad ambiente, debido a que la cámara del equipo empleado no se encuentra aislada. Los valores empleados

de cada uno de los parámetros de electrohilado, para cada una de las proporciones ensayadas, se muestran en la **Tabla 7.1**. Las imágenes representativas de las soluciones PVA/CTS utilizadas para electrohilar, se localizan en el Anexo I.

7.1.1 Temperatura y humedad relativa ambiente

La **Tabla 7.1** muestra los parámetros de electrohilado utilizados para la obtención de nanofibras PVA/CTS a diferentes proporciones, manteniendo el voltaje, flujo y distancia de trabajo constantes. La temperatura y humedad relativa ambiente también se reportan.

Tabla 7.1. Parámetros de electrohilado para diferentes proporciones de las soluciones poliméricas PVA/CTS ensayadas.

Proporción PVA/CTS (v/v)	2:1	1.5:1	1:1
Voltaje (kV)	12	12	12
Distancia (cm)	17	17	17
Flujo (mL/h)	0.5	0.5	0.5
Temperatura (°C)	21	18	15
Humedad relativa (%)	66	74	95
Tiempo (h)	3	3	3

Macroscópicamente, las colecciones de nanofibras de todas las soluciones presentaron deposición de gotículas en la superficie. El análisis microestructural realizado mediante FESEM confirmó la deposición de micro y nanopartículas a partir de las tres soluciones con diferente proporción de los polímeros, tal y como se muestra en la **Figura 7.1**.

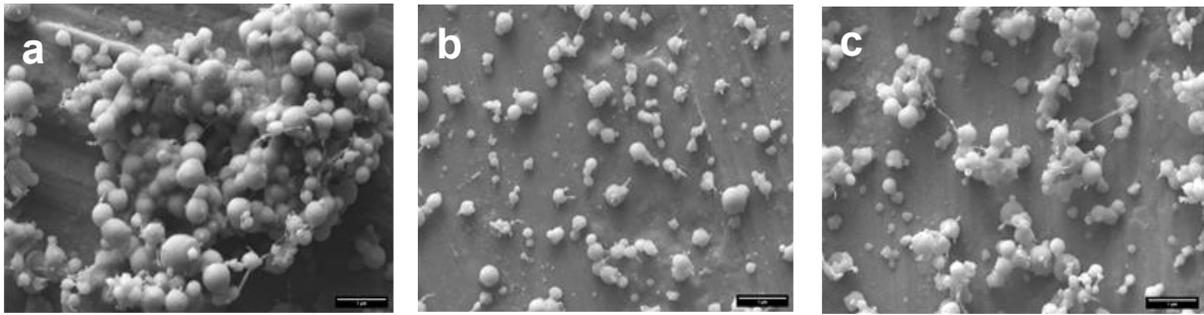


Figura 7.1 Microestructura del depósito de electrohilado de la solución PVA/CTS proporción a) 2:1 v/v, b) 1.5:1 y c) 1:1 v/v.

Durante el proceso de electrohilado de las soluciones descritas anteriormente, se observó un jet inestable, por lo que se estableció la hipótesis de un posible efecto negativo de la humedad y temperatura ambiente sobre el proceso de electrohilado. Tal y como se observa en la **Tabla 7.1**, la humedad relativa ambiente al momento de electrohilar fue muy alta entre el 66 – 95%, lo que posiblemente no permitió la formación de nanofibras. Se estableció la hipótesis de que una menor tasa de evaporación del solvente impide la deposición de las nanofibras en el colector, depositando gotículas de solvente. Por lo tanto, para abatir el porcentaje de humedad ambiente en la cámara de electrohilado, se decidió aumentar la temperatura del equipo a 40 °C.

7.1.2 Temperatura controlada y humedad relativa en la cámara del electrohilado

Para verificar la hipótesis antes expuesta, se realizó el electrohilado de las soluciones PVA/CTS, en las proporciones antes mencionadas, con un aumento en la temperatura de la cámara de electrohilado. Se programó la temperatura en la cámara a 40 °C con respecto a la temperatura ambiente en que se electrohilo sin lograr la obtención de nanofibra entre 15 – 21 °C.

Inicialmente se utilizó un colector de acero cubierto con papel aluminio. Sin embargo, las nanofibras presentaron una alta adhesión al papel aluminio, impidiendo el desprendimiento de la colección de nanofibras. Utilizando el colector de aluminio demoró entre 48 – 72 h, la obtención de nanofibras que macroscópicamente presentaban un espesor adecuado para su desprendimiento, sin embargo no fue

posible el desprendimiento de la colección en su totalidad. Por lo tanto, se estableció la hipótesis adicional de que, al depositar las nanofibras directamente en el colector de acero inoxidable, se reduciría considerablemente el tiempo de electrohilado y se desprendería más fácilmente la nanofibra, al presentar una menor adhesión de la colección de nanofibras con el acero inoxidable (ver Anexo II).

Partiendo de estas dos hipótesis, se empleó el colector de acero inoxidable y se programó la temperatura en la cámara de electrohilado a 40 °C, manteniendo constantes el voltaje, el flujo de inyección, la distancia y el tiempo de trabajo durante el proceso.

El aumento de la temperatura disminuyó considerablemente la humedad relativa dentro del equipo, en comparación con la humedad relativa del ambiente registrada durante los experimentos, tal y como se muestra en el registro de la **Tabla 7.2**.

Asimismo, se realizó el electrohilado de soluciones utilizadas como referencia para la obtención de nanofibras de PVA puro y PVA/HA 2:1, ajustando el voltaje, el flujo de inyección y la distancia de trabajo. Se mantuvo la temperatura programada en la cámara del electrohilado a 40 °C. Los parámetros utilizados en este proceso se presentan en la **Tabla 7.2**.

Tabla. 7.2 Parámetros de electrohilado a temperatura y humedad controlada durante el proceso.

Proporción de los polímeros en solución	PVA/CTS 2:1	PVA/CTS 1.5:1	PVA/CTS 1:1	PVA/CTS HFIP:AA 1.5:1	PVA PURO	PVA/HA 2:1
Voltaje (kV)	12	12	12	12	14	12
Distancia (cm)	17	17	17	17.5	16	18
Flujo (ml/h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5
Temperatura ambiente (°C)	16-35	15-29	16-35	24-28	25-28	13
Temperatura del equipo (°C)	20-29	28-35	20-29	28-22	28-34	40
Humedad relativa ambiente (%)	57-16	80-26	57-16	48-32	24-28	45-30
Humedad en el equipo (%)	20-35	45-23	20-35	26-23	30-36	31-29
Tiempo (h)	12	18	23	11	4	3

Área del colector cm²	Cu 14.5	Acero 20.8	Cu 14.5	Cu 14.5	Cu 14.5	Al 29.6
---	---------	---------------	---------	---------	------------	------------

Adicionalmente, se preparó la solución PVA/CTS_{HFIP}:AA 1.5:1 v/v, partiendo de la mezcla de las solución CTS_{HFIP}:CTS_{AA}, con la finalidad de analizar la estabilidad de estas mezclas en medio acuoso y evitar el entrecruzamiento.

El análisis mediante FESEM a 20,000X de las nanofibras PVA/HA 2:1 (**Figura 7.2 a**), evidenció una microestructura muy variable, con defectos y nanofibras fraccionadas. Se utilizó una concentración muy baja (0.2 % p/v) de HA en la solución polimérica, sin embargo, es evidente que este parámetro impacta la baja electrohilabilidad del ácido hialurónico en la calidad de las nanofibras, ya que carecen de una estructura definida y presentan una amplia distribución de diámetro. El diámetro promedio de las nanofibras resultantes es de 147.60 ± 41.33 nm (**Figura 7.2 b**). De acuerdo con Xu et al., el diámetro promedio medido de las colecciones de nanofibras obtenidas a partir de la solución PVA/HA corresponde con los rangos característicos entre 173 - 257nm publicados en su investigación.²⁹

Con base en los resultados del análisis microestructural de las nanofibras PVA/HA, se excluyó la obtención y caracterización de naofibras de esta composición.

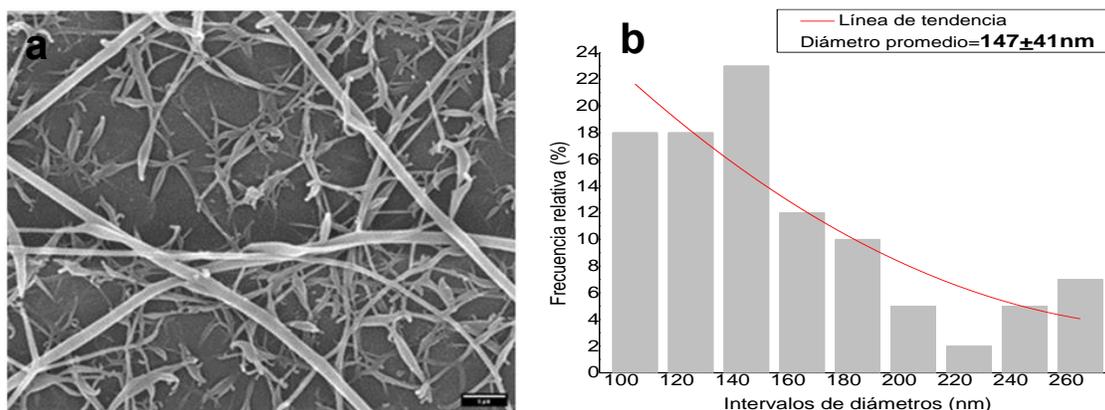


Figura 7.2 a) Microestructura y b) histogramas de distribución de las nanofibras electrohiladas: PVA/HA 2:1.

7.2 Nanofibras PVA/CTS

Los parámetros estandarizados para la obtención de las nanofibras PVA/CTS se enlistan en la **Tabla 7.2**. El análisis estructural mediante FESEM a 20,000X de las colecciones de nanofibras obtenidas a partir del cambio descrito anteriormente, permitió verificar la hipótesis propuesta, ya que la disminución de la humedad a valores menores a 50% dentro del equipo de electrohilado favoreció la formación de nanofibras.

Tanto las nanofibras de PVA/CTS, como las obtenidas a partir de la solución de referencia PVA puro, presentaron elevada calidad microestructural y escasa cantidad de defectos, tal y como muestra la **Figura 7.3**. Los parámetros estandarizados para el electrohilado de la solución de PVA, se muestran en la **Tabla 7.2**.

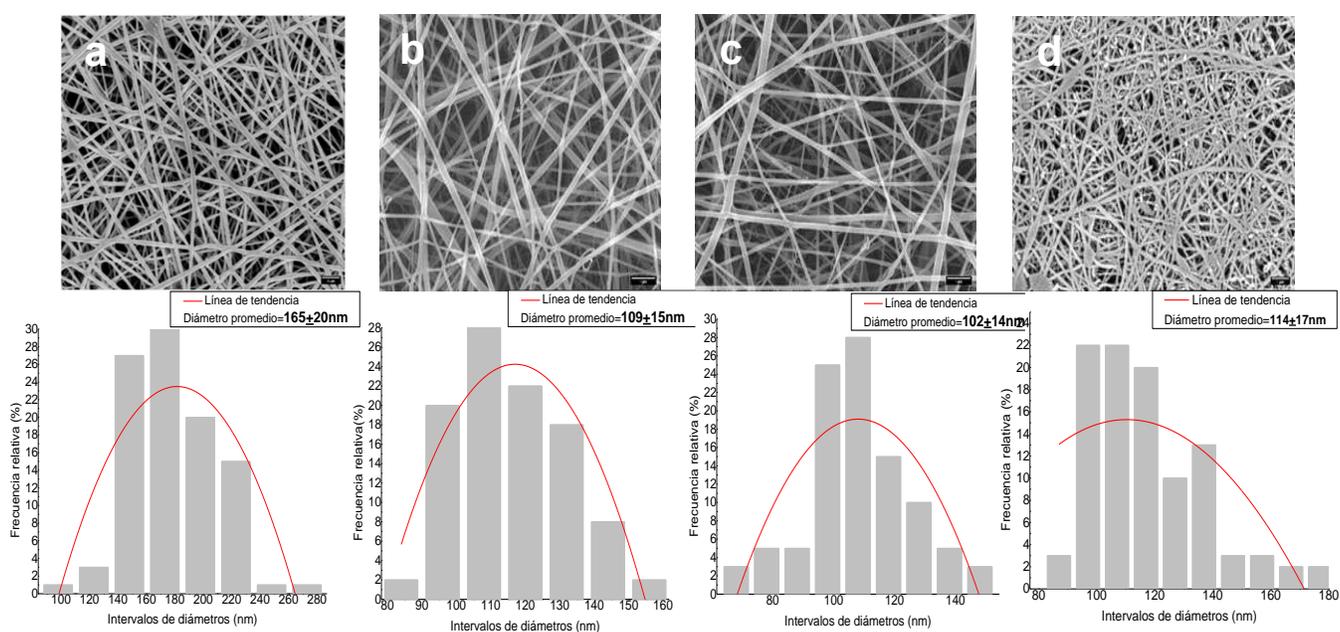


Figura 7.3 Microestructura e histogramas de distribución de las nanofibras electrohiladas a) PVA puro, b) PVA/CTS 2:1, c) PVA/CTS 1.5:1 y d) PVA/CTS 1:1.

Evidentemente, debido a la alta electrohilabilidad del PVA, la cantidad de defectos es mucho menor al aumentar la proporción de este polímero en la mezcla. No obstante, debido a la complejidad de electrohilado que presenta el CTS, la calidad microestructural de todas las colecciones es muy buena.

Se verificó la hipótesis expuesta anteriormente, por lo que se redujo considerablemente el tiempo de electrohilado de 48-72 h al utilizar el film de aluminio, a 12 h de electrohilado al depositar la colección de nanofibras directamente en el colector de acero inoxidable.

La microestructura de las nanofibras obtenidas a partir de la solución PVA/CTS 2:1 muestra menor cantidad de defectos en comparación con las otras proporciones (**Figura 7.3b**). El diámetro promedio calculado de las nanofibras PVA/CTS se encuentra entre los 102, 109 y 114 nm (**Figuras 7.3b, 7.3c y 7.3d**), lo que se encuentra en buen acuerdo con los intervalos reportados 123 ± 23 nm en investigaciones previas para nanofibras fabricadas a partir de la combinación PVA/CTS.¹²

De acuerdo con el análisis reométrico, la solución de PVA presenta una elevada viscosidad, por lo que se decidió disminuir la distancia de trabajo durante el proceso e incrementar el voltaje. El diámetro promedio de esta colección es de 165.29 ± 20.14 nm (**Figura 7.3a**), en buen acuerdo el diámetro promedio de 167 nm reportado Nadem et al.²⁰

Por su parte, las nanofibras PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1, mostraron menor calidad microestructural y una gran cantidad de defectos (ver **Figura 7.4a**). Se probó la estabilidad en agua destilada de esta colección de nanofibras, sumergiéndola en agua destilada durante 12 h. La colección de nanofibras pierde su color blanco y se torna transparente al entrar en contacto con el agua. El análisis mediante FESEM a 20,000X, mostró que la colección pierde la microestructura, formando una película en la superficie, tal y como se muestra en **Figura 7.4c**.

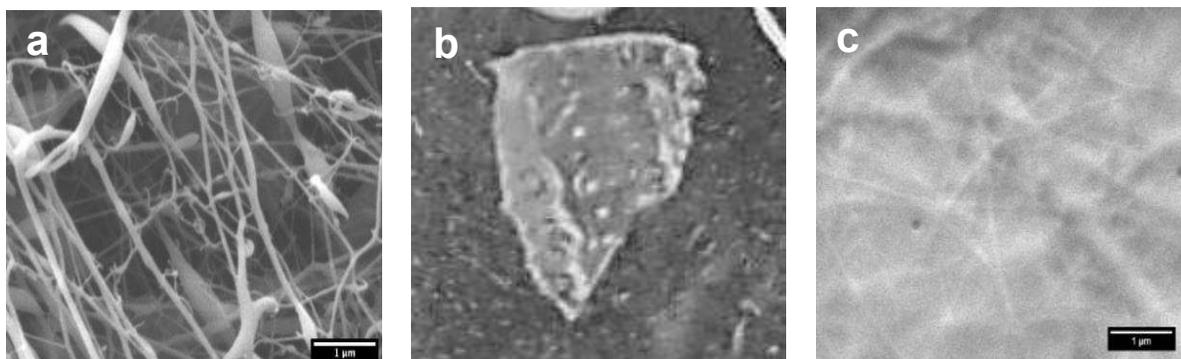


Figura 7.4 Nanofibras PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1 v/v: a) microestructura, b) macroestructura transparente y c) pérdida de la microestructura.

En base a los resultados anteriores, macroscópicamente las nanofibras PVA/CTS_{HFIP:AA} presentan tolerancia al contacto con el agua, de acuerdo con lo reportado por Pérez-Nava et al.³⁰ Sin embargo, las nanofibras pierden sus

características microestructurales, las micrografías muestran la formación de una película en la superficie de las nanofibras. Lo que indica que alguno de los polímeros del material final, mantiene su naturaleza hidrofílica, posiblemente el PVA. La pérdida de la calidad microestructural de las nanofibras, se extrapone a la pérdida de las propiedades benéficas de las mismas, como la gran capacidad de carga, la porosidad y la facilidad de interacción con células diana.

7.2.1 Entrecruzamiento térmico de las nanofibras PVA/CTS

Como se mencionó anteriormente, las colecciones de nanofibras son altamente solubles en agua, y por lo tanto, muy inestables en medio acuoso. Por esta razón, se realizó el entrecruzamiento de las nanofibras PVA/CTS a 140°C a tres diferentes tiempos: 10 min, 30 min y 4 h.

El análisis microestructural mediante FESEM a 20,000X de las colecciones de nanofibras PVA/CTS 2:1, obtenidas a partir del entrecruzamiento, evidenció un incremento del diámetro promedio de 66 ± 13 nm a 75 ± 15 nm al realizar el entrecruzamiento térmico durante 10 min, tal como muestra la **Figura 7.5a** y **7.5b**.

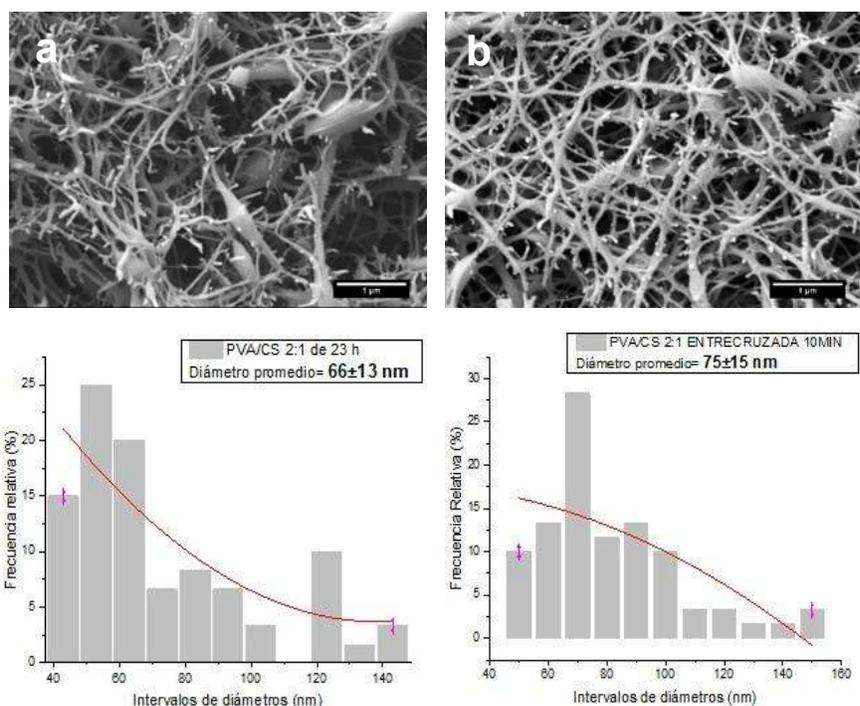


Figura 7.5 Microestructura e histogramas de las nanofibras PVA/CTS proporción 2:1 v/v a) 23 h de electrohilado y b) 23 h de electrohilado con entrecruzamiento térmico durante 10 min.

Al incrementar considerablemente el tiempo del entrecruzamiento térmico a 4 h, se observó la pérdida de la microestructura, en buen acuerdo con el análisis mediante FESEM a 20,000X, tal y como muestra la **Figura 7.6a** y **7.6b**.

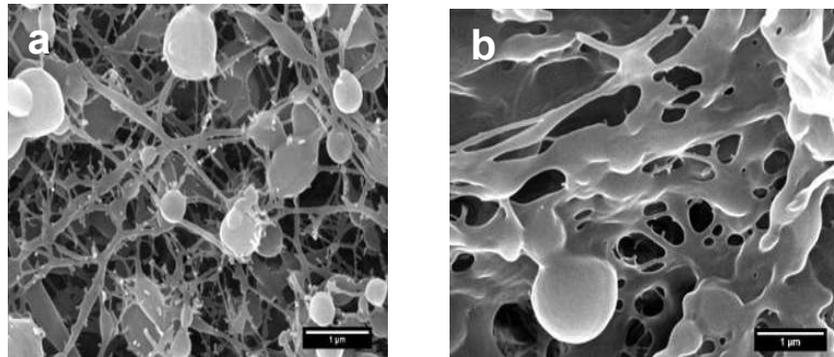


Figura 7.6 Microestructura: a) nanofibras PVA/CTS 2:1 v/v y b) posterior al entrecruzamiento térmico durante 4 h.

Se demostró la estabilidad de las nanofibras PVA/CTS 1.5:1, previamente entrecruzadas a 140°C durante 30 min, al sumergirlas en agua destilada durante 12 h. La colección de nanofibras pierde su color blanco y se torna transparente al entrar en contacto con el agua, perdiendo estabilidad estructural. Al retirar el exceso de agua se evidencia su gelificación, lo que es indicativo de la pérdida de la microestructura en forma de nanofibras.

Por lo tanto, la pérdida de la microestructura de las nanofibras PVA/CTS indica una naturaleza hidrofílica. Al perder la calidad microestructural, se pierden las propiedades de la nanofibras, como la porosidad, facilidad de penetración y propiedades mecánicas deseables para la formulación de sistemas de liberación controlada de fármacos.

7.3 Nanofibras PVA/CTS/CUR

7.3.1 Incorporación directa de la curcumina a la solución polimérica

Se solubilizó la curcumina en etanol absoluto a dos concentraciones: 3% p/v y 12% p/v. Enseguida, se incorporó la solución de curcumina a la solución polimérica PVA/CS/CUR en las proporciones volumétricas 2:1:1, 1.5:1:1 y 1:1:1, para llevar a cabo el proceso de electrohilado. Las soluciones de trabajo presentaron el color ocre-anaranjado característico de la curcumina.

Las soluciones con la curcumina cargada (preparadas a partir de incorporación de la solución de curcumina 3% p/v), mantuvieron una viscosidad similar a la de las soluciones PVA/CTS ensayadas con anterioridad. De acuerdo con en esa similitud, se mantuvo constante la distancia de trabajo durante el electrohilado de las soluciones cargadas con el fármaco.

Por su parte, la viscosidad de las soluciones cargadas con las soluciones de mayor concentración de curcumina (preparadas a partir de la solución de curcumina 12% p/v), disminuyó ligeramente, por lo que, basado en esta hipótesis, se incrementó la distancia de trabajo durante el proceso de electrohilado.

La **Tabla 7.3** muestra los parámetros de electrohilado utilizados para la obtención de nanofibras PVA/CTS/CUR.

El voltaje y flujo de inyección se mantuvieron constantes. La temperatura y humedad relativa ambiente también se reportan en esta tabla.

Tabla. 7.3 Parámetros de electrohilado nanofibras PVA/CTS/CUR.

Proporción PVA/CTS/CUR	2:1:1 CUR 3%	1.5:1:1 CUR 3%	1:1:1 CUR 3%	1:1:1 CUR 12%	1:1:1 CUR 12%
Voltaje (kV)	12	12	12	12	12
Distancia (cm)	17	17	17	19	19
Flujo (ml/h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Temperatura ambiente (°C)	19	14	11	17-32	25-28
Temperatura en el equipo (°C)	40	40	40	28-33	24-28
Humedad relativa ambiente (%)	58	64	77	76-25	35-30
Humedad relativa en el equipo (%)	40	31	33	43-27	28-25
Tiempo (h)	3	3	3	8	4
Área del colector metálico (cm ²)	Aluminio 29.6	Aluminio 29.6	Aluminio 29.6	Acero 20.8	Cu 14.5

El análisis microestructural de las nanofibras, realizado mediante FESEM a 20,000X, evidenció la formación de nanofibras con una baja cantidad de defectos en todas las proporciones PVA/CTS/CUR electrohiladas, tal y como se muestra en las **Figura 7.7a a 7.7d**.

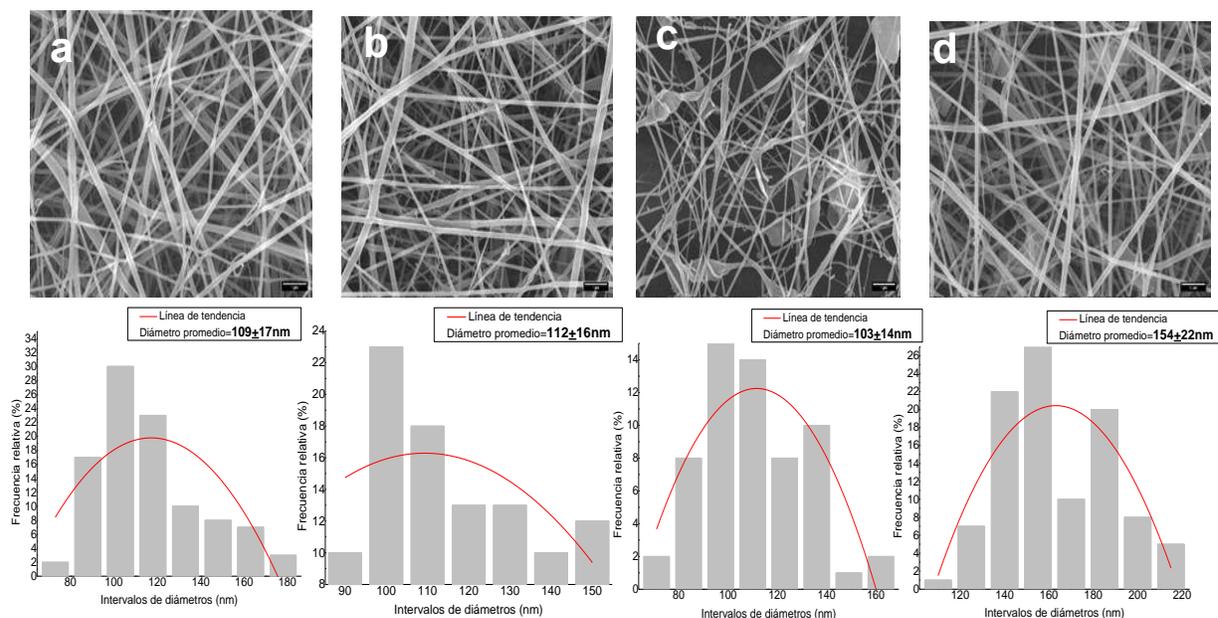


Figura 7.7 Microestructura e histogramas de distribución de las nanofibras PVA/CTS/CUR a) 2:1:1 (CUR 3%), b) 1.5:1:1 (CUR 3%), c) 1:1:1 (CUR 3%) y d) 1:1:1 (CUR 12%).

Las nanofibras PVA/CTS/CUR 2:1:1 mostraron una elevada calidad microestructural y baja cantidad de defectos, posiblemente debido a la mayor concentración de PVA.

El diámetro promedio de estas nanofibras PVA/CTS/CUR (colectadas sobre el papel aluminio) entre 109-154 nm, se aproxima al obtenido en nanofibras PVA/CTS sin curcumina. Por lo tanto, la incorporación directa del fármaco a la solución para electrohilar PVA/CTS/CUR no influye de manera considerable en los parámetros de electrohilado y el diámetro promedio de las fibras.

Las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1, presentan menor calidad microestructural, mayor cantidad de defectos y una amplia distribución de diámetros, a razón de la disminución de la concentración de PVA en la solución. Consecuentemente, el aumento

de la concentración de curcumina y CTS, disminuye la electrohilabilidad de la solución de trabajo.

De acuerdo con Sedghi et al., los diámetros de las colecciones de nanofibras obtenidas a partir de las soluciones PVA/CTS/CUR, en las proporciones y concentraciones antes mencionadas, corresponden a los intervalos $(98 - 154 \pm 27 \text{ nm})$ registrados en su investigación.³¹

Con la intención de obtener nanofibras PVA/CTS/CUR con un espesor adecuado para su desprendimiento del colector metálico y posterior caracterización, se utilizaron colectores de acero y cobre. Se disminuyó el tiempo de electrohilado a 8 h utilizando el colector de acero y 4 h en colector de cobre.

El análisis microestructural de las nanofibras, realizado a 20,000X evidenció en ambos casos la formación de nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 con una baja cantidad de defectos y una elevada calidad microestructural, independientemente del tiempo de electrohilado (ver **Figuras 7.8a y b**).

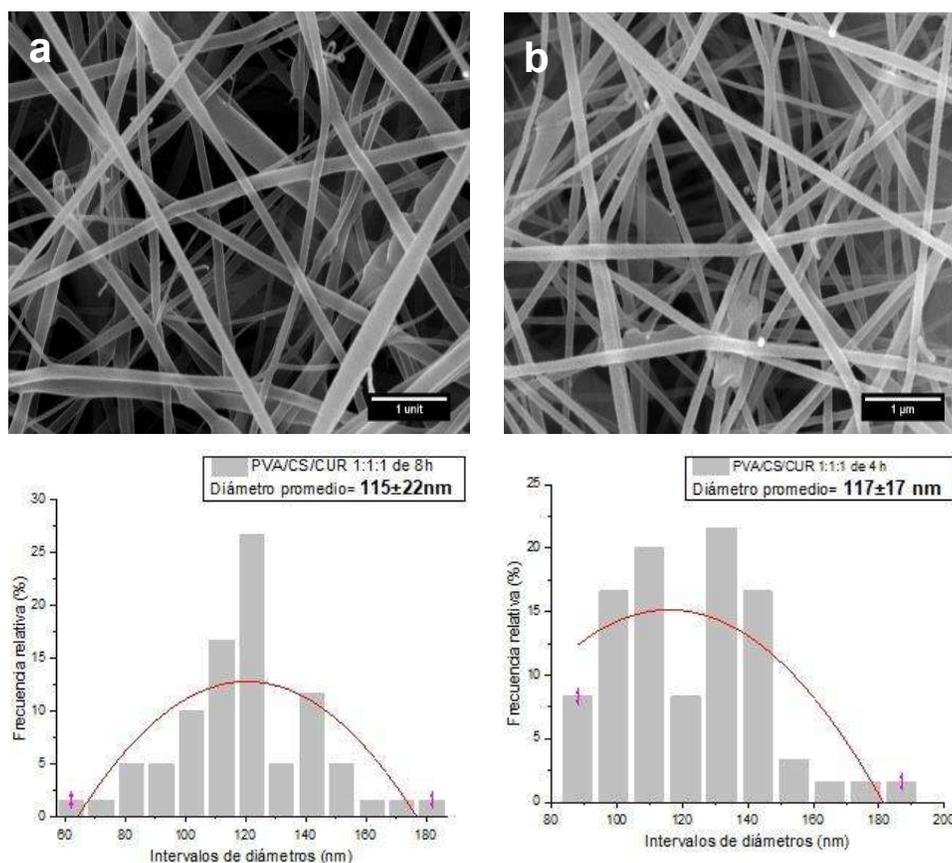


Figura 7.8 Microestructura de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1: a) colector de acero y b) colector de cobre.

Independientemente del colector utilizado, ambas colecciones de nanofibras presentan elevada calidad microestructural. Los histogramas de distribución muestran, una amplia distribución de diámetros de las nanofibras depositadas en el colector de acero y una distribución de diámetros más estrecha al electrohilar con el colector de cobre. La distribución de los diámetros, es un parámetro indicativo de la uniformidad en el tamaño de las nanofibras que conforman cada colección electrohilada.

Por lo tanto, el colector de cobre y la reducción del área superficial del mismo, disminuye el tiempo de trabajo a la mitad del tiempo que demora la producción de nanofibras en el colector de acero. La optimización del tiempo de electrohilado, permite obtener nanofibras con espesor adecuado, para lograr el desprendimiento en su totalidad del colector. Adicionalmente implementar colectores de cobre, permite la obtención de nanofibras con una microestructura homogénea respecto a la forma y tamaño de las nanofibras que la conforman.

7.3.2 Entrecruzamiento con luz UV de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 a partir de curcumina 12% p/v

Se analizó el entrecruzamiento de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 mediante exposición a radiación UV con longitud de onda corta (254 nm) y larga (365 nm), durante periodos de tiempo de entre 4 y 24 h. En este caso, se optó por el uso de la radiación UV para el entrecruzamiento, debido al riesgo de degradación de la curcumina por la exposición a alta temperatura durante el entrecruzamiento térmico.³² En contraste con lo reportado en la literatura, posterior al entrecruzamiento con radiación UV las nanofibras, no presentaron estabilidad al contacto con medios acuosos.³²

El análisis microestructural de las nanofibras, estudiado mediante FESEM a 20,000X, de las colecciones de nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 expuestas a radiación UV durante 4 h empleando una longitud de onda corta a 254 nm, mostró que se mantiene la calidad microestructural, tal y como muestra en las **Figuras 7.9a** y **b**. Se

observó que la exposición a la radiación UV induce un aumento del diámetro promedio de $117 \pm 17\text{nm}$ a $147 \pm 22\text{ nm}$ (**Figuras 7.9a y b**).

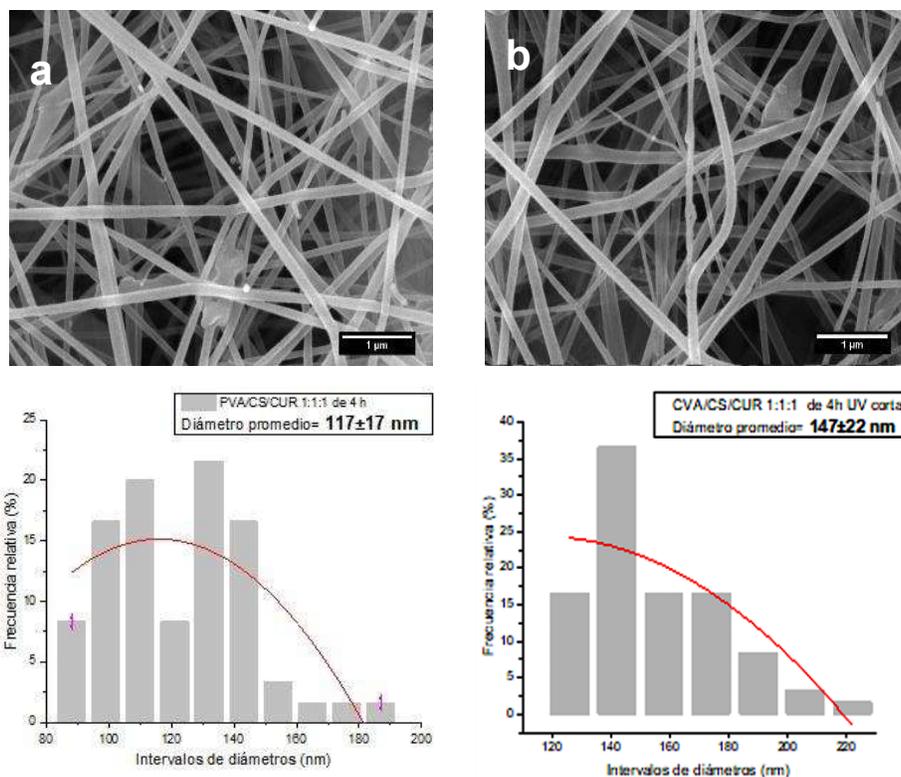


Figura 7.9 Microestructura e histogramas de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1: a) sin entrecruzamiento y b) entrecruzamiento con UV corta durante 4 h.

Por su parte, el análisis microscópico de las nanofibras a 20,000X, después del entrecruzamiento con radiación UV-Vis, con un tiempo de exposición de 24 h, evidenció que la exposición a radiación UV con longitud de onda corta mantiene la calidad microestructural y aumenta considerablemente el diámetro promedio de las nanofibras de $115 \pm 22\text{ nm}$ a $128 \pm 24\text{ nm}$. Por su parte, la exposición a radiación UV con longitud de onda larga a 365 nm, mantiene la calidad microestructural y no incrementa considerablemente el diámetro promedio de las nanofibras. Por lo tanto, el tratamiento con luz UV con longitud de onda larga no induce cambios significativos en las características microestructurales de las nanofibras y en consecuencia el entrecruzamiento carece de efectividad, tal y como muestra la **Figura 7.10**.

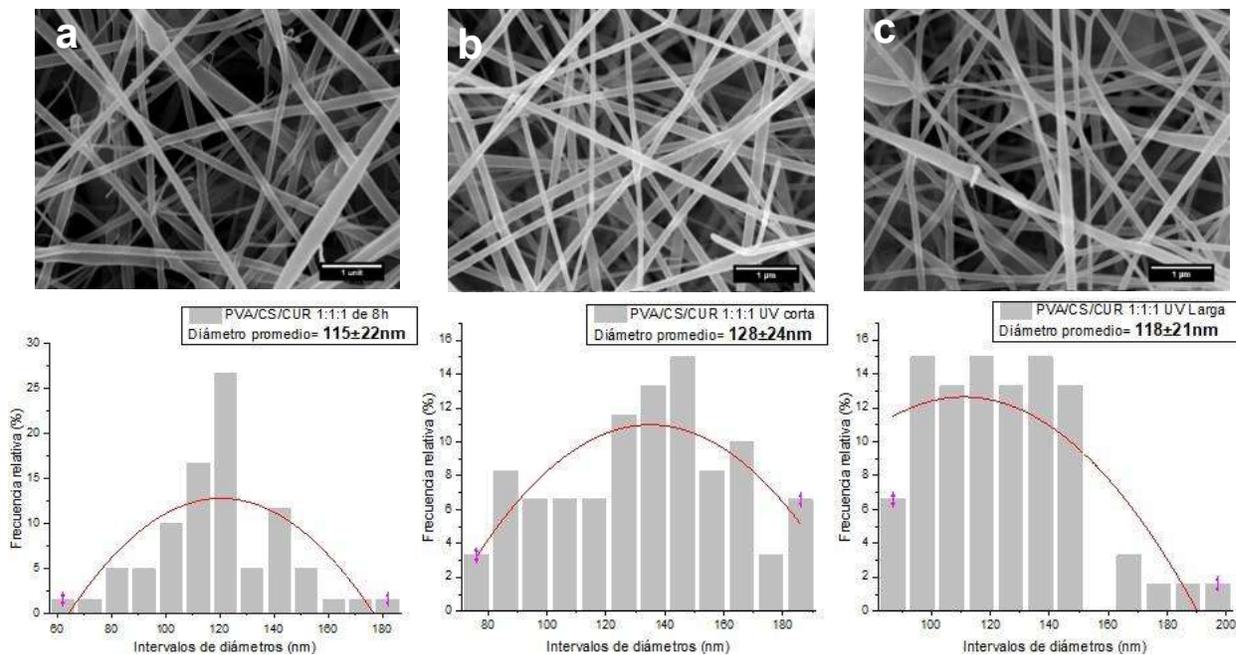


Figura 7.10 Microestructura e histogramas de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1: a) sin exposición a radiación UV, b) con exposición a radiación UV de onda corta y c) con exposición a radiación UV de onda larga.

Los diámetros promedio calculados entre 115 – 128 nm, de las colecciones de nanofibras obtenidas a partir de las soluciones PVA/CTS/CUR 1:1:1, antes y después de la exposición a radiación UV, son consistentes con los intervalos promedio entre 100 – 154 nm reportados por Sedghi et al., para nanofibras de esta composición.¹⁸

Se probó la estabilidad en medio acuoso de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 previamente entrecruzadas con radiación UV, sumergiéndolas en agua destilada en periodos de 12 y 24 h. Macroscópicamente, la colección de nanofibras mantiene su color característico y dimensiones después de la prueba.

El análisis microscópico de las nanofibras a 10,000X, evidenció que las nanofibras pierden la calidad microestructural independientemente de la longitud de onda utilizada, y del periodo de tiempo en que se mantuvieron sumergidas en agua, tal y como se observa en las **Figuras 7.11a** y **7.11d**. Esto muestra que las condiciones de exposición mediante radiación UV no inducen el entrecruzamiento de las nanofibras. En contraste con lo que reporta la literatura, las nanofibras PVA/CTS cargadas con curcumina no

presentaron estabilidad al contacto con el agua destilada, debido a que se modificó la estabilidad y calidad de la microestructura.³²

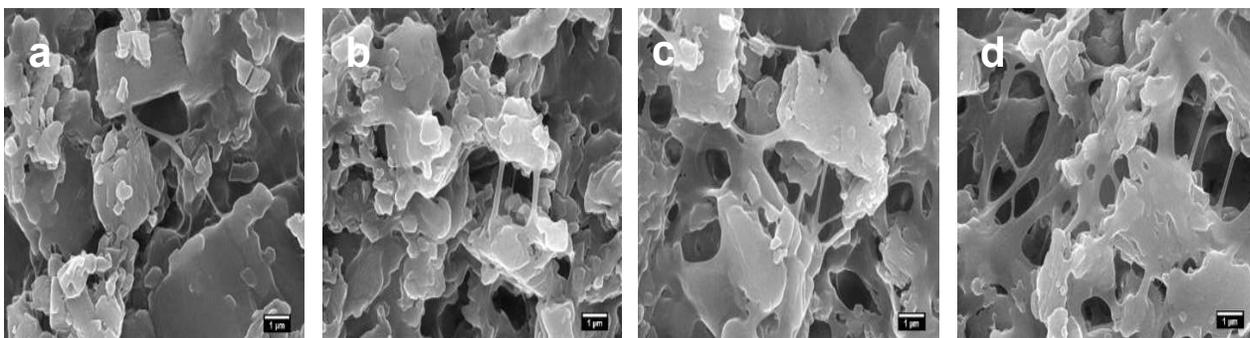


Figura 7.11 Pérdida de la microestructura de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 expuestas a radiación UV-Vis a) de onda corta con prueba de solubilidad 12 h, b) de onda corta 254 nm con prueba de solubilidad 24 h, c) de onda larga 365 nm con prueba de solubilidad 12 h y d) de onda larga con prueba de solubilidad 24 h.

7.3.3 Inmersión directa de las nanofibras PVA/CTS en la solución de curcumina

Debido a que el entrecruzamiento de las nanofibras cargadas con curcumina durante el proceso de electrohilado, empleando radiación UV-Vis, no resultó efectivo, y que el entrecruzamiento térmico no es una alternativa debido a la posible degradación térmica de la curcumina, se optó por cargar la curcumina por inmersión de las nanofibras previamente entrecruzadas térmicamente en una solución de curcumina en etanol.

La carga de curcumina por inmersión se llevó a cabo en las nanofibras PVA/CTS 2:1, y PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1, las cuales fueron previamente entrecruzadas térmicamente. Se sumergieron 30 mg de nanofibras en 30 mL de la solución de curcumina 0.1 M durante 24 h. Posteriormente, se retiraron de la solución y se secaron a temperatura ambiente durante 24 h.

Macroscópicamente, las colecciones de nanofibras cargadas por inmersión se observan más rígidas y frágiles comparadas con las nanofibras obtenidas de la carga directa del fármaco en la solución de trabajo. Posterior al tiempo de secado, es evidente

la pérdida de la solución de curcumina que queda depositada en la caja Petri que contiene las nanofibras, tal y como se muestra en la **Figura 7.12**.

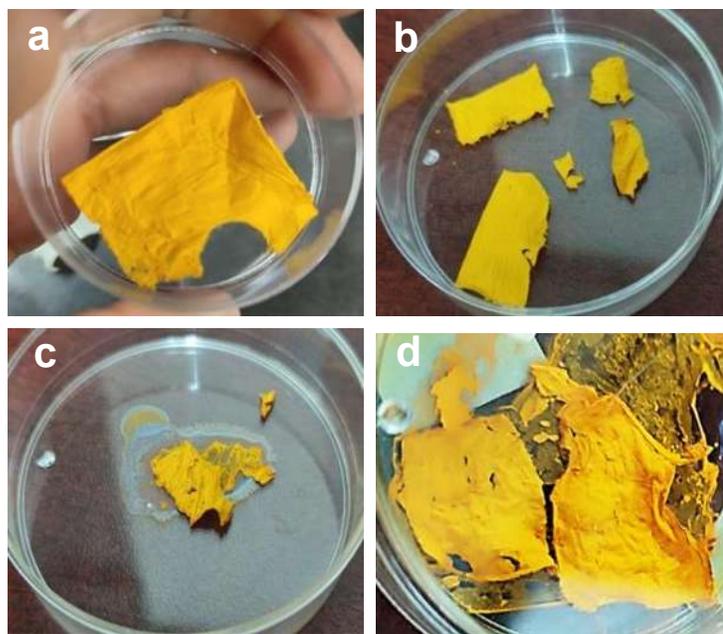


Figura 7.12 Apariencia macroscópica de las nanofibras PVA/CTS/CUR a) proporción 1:1:1 incorporada en la solución de trabajo y en colector de cobre, b) proporción 1:1:1 incorporada en la solución de trabajo y en colector de acero, c) PVA/CTS 2:1 con entrecruzamiento térmico y cargada por inmersión; y d) PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1 de 11 h cargada por inmersión.

Se realizó el análisis microscópico a 20,000X de las nanofibras PVA/CTS 2:1 con entrecruzamiento térmico y cargadas por inmersión. Se evidenció una calidad microestructural baja, con gran cantidad de defectos y fibras fragmentadas. Las nanofibras posterior al entrecruzamiento presentaron un diámetro promedio de 75 ± 15 nm, el cual disminuyó a 49 ± 10 nm al cargar la curcumina por inmersión, tal y como se muestra en las **Figura 7.13a** y **b**.

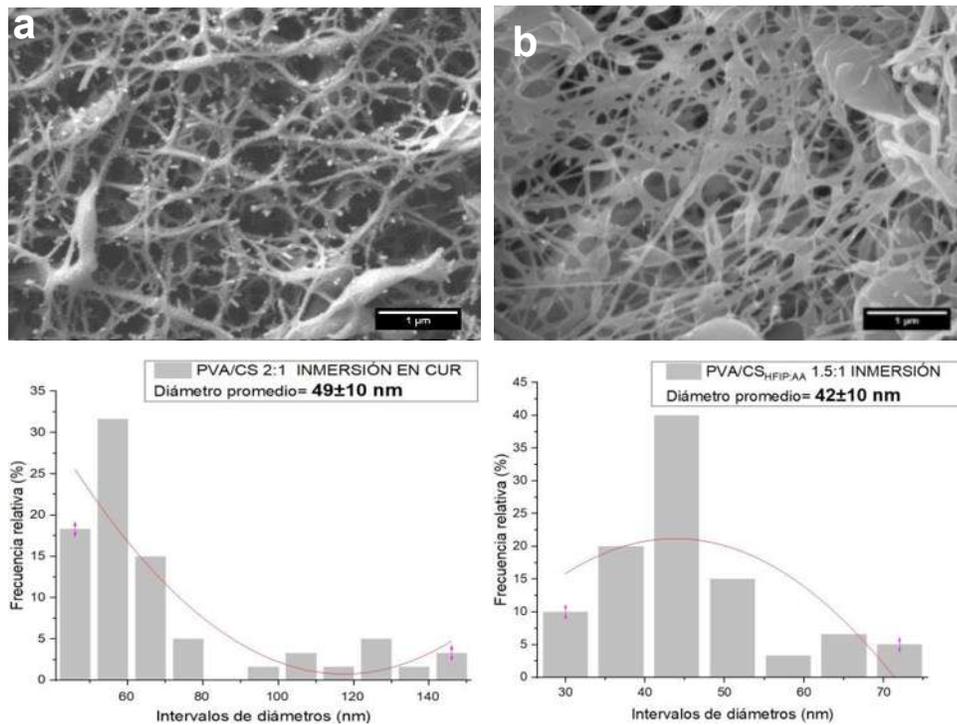


Figura 7.13 Microestructura e histogramas de las nanofibras a) PVA/CTS 2:1 entrecruzadas y cargadas por inmersión, b) PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1 cargadas por inmersión.

Se mostró la estabilidad de las nanofibras PVA/CTS_{HFIP:AA} cargadas por inmersión, al sumergirlas en agua destilada, durante periodos de 12 h y 24 h. El análisis de las nanofibras, realizado mediante FESEM a 5,000X, mostró la pérdida de la microestructura, independientemente del tiempo empleado, en la prueba de solubilidad, tal y como se muestra en las **Figuras 7.14a y b**.

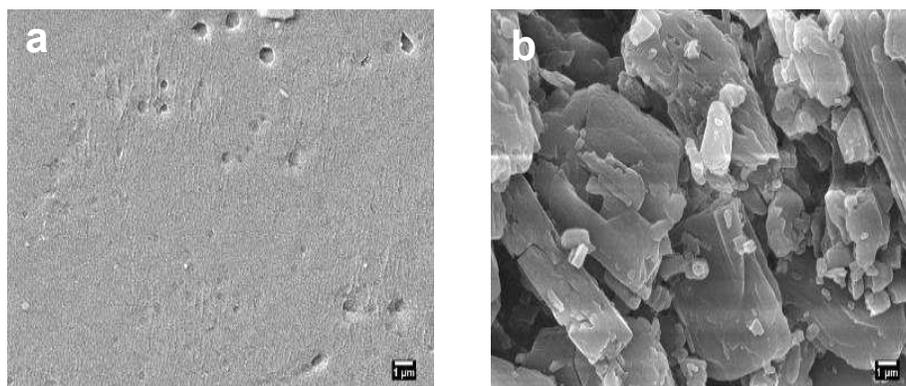


Figura 7.14 Pérdida de la microestructura PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1 cargadas por inmersión a) prueba de solubilidad durante 12 h y b) prueba de solubilidad durante 24 h.

En las Figura 7.14 b, se observa la deposición de manera aleatoria de pequeños cristales en la muestra, de acuerdo con la literatura son característicos de la curcumina.³³

7.4 Nanofibras PVA/CTS/HA

Se prepararon soluciones en la misma proporción volumétrica de la mezcla PVA/HA/CTS 2:1:1, variando la concentración de los polímeros en cada una de las soluciones de trabajo (ver **Tabla 6.1**), con la finalidad de estandarizar este parámetro para la obtención de nanofibras de buena calidad y espesor adecuado que permita el desprendimiento de la colección de nanofibras del colector metálico.

El electrohilado se llevó a cabo variando los parámetros de procesamiento: aguja #8, el voltaje, flujo de inyección, distancia aguja-colector, y tiempo de trabajo, programando la temperatura de la cámara del electrohilado a 40°C, monitoreando además la temperatura y humedad ambiente; se emplearon colectores de acero y cobre de diferente área. La **Tabla 7.4** muestra los parámetros de electrohilado utilizados para la obtención de nanofibras PVA/HA/CTS 2:1:1 v/v. Se mantuvo constante la concentración de ácido hialurónico, es decir 0.1% p/v, en cada una de las soluciones de trabajo.

Tabla. 7.4 Parámetros de electrohilado de la mezcla PVA/HA/CTS 2:1:1 v/v.

# Ensayo	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
(%p/v)PVA	4	4	4	4	4	4	10	10
CTS	1	1	1	1	1	1	1	2
HA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Voltaje (kV)	19	19	20	19	19	21	22	22
Distancia (cm)	15	15	17.5	17.5	20	23	23	20
Flujo (ml/h)	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8
Temperatura ambiente (°C)	16-29	11-29	14-28	22-27	12-28	26-15	18-30	17-31
Humedad relativa ambiente (%)	53-25	63-15	55-17	55-22	76-26	80-30	62-18	85-17
Temperatura en la cámara (°C)	24-29	19-29	21-28	23-28	19-29	23-36	28-31	26-31
Humedad relativa en la cámara (%)	32-23	36-18	25-16	35-23	44-29	47-29	35-17	49-22
Tiempo (h)	12	16	9	6	19	12	4	14
Área del colector metálico (cm ²)	Cu 14.5	Cu 14.5	Cu 14.5	Cu 14.5	Cu 14.5	Cu 14.5	Acero 20.8	Acero 20.8

Macroscópicamente, las colecciones presentaron características diferentes a las nanofibras PVA/CTS y PVA/CTS/CUR. Se observó una mayor fragilidad y facilidad para pulverizarse al tacto, como fue el caso del ensayo #2: al tratar de desprender la fibra del colector, se pulverizó en su totalidad, la fragilidad del material se observa en la **Figura 7.15a**.

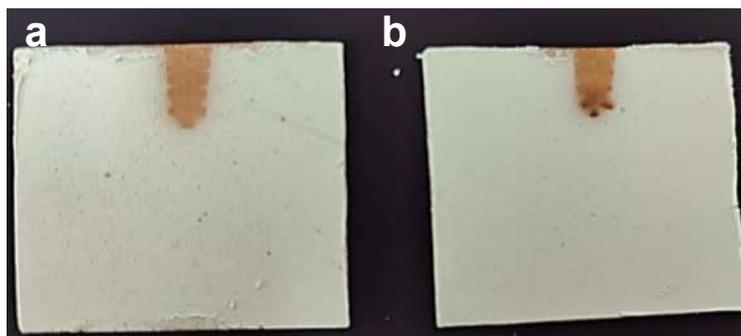


Figura 7.15 Apariencia macroscópica de las colecciones obtenidas de los ensayos PVA/HA/CTS 2:1:1: a) #2 y b) #3.

Bajo las condiciones de los ensayos #1, #3, #4, #5 y #6 de la **Tabla 6.2** se determinó que no es posible obtener colecciones en forma de nanofibras, ya que, tal y como se muestra en las **Figuras 7.16a**, obtenidas mediante FESEM a 10,000X, se origina la formación de micro y nanoesferas, lo que indica que el *jet* no se formó adecuadamente.

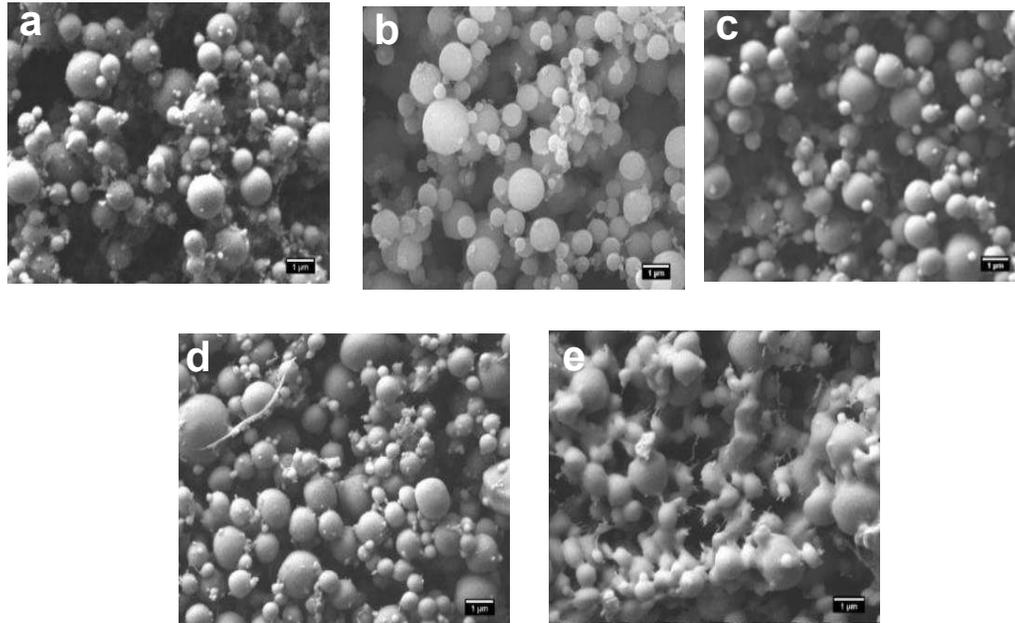


Figura 7.16 Análisis microscópico de los ensayos a) #1, b) #3, c) #4, d) #5 y e) #6.

Mediante este análisis, se mostró en el ensayo #6 una mayor integración de los componentes, aún sin la formación de nanofibras, por lo que se incrementó la concentración del PVA de 4% p/v a 10% p/v en la solución de trabajo. También se cambió el colector de cobre por un colector de acero, manteniendo constantes el resto de los parámetros de procesamiento. A partir de esta modificación y mediante el análisis FESEM a 10,000X, fue posible verificar la formación de nanofibras PVA/CTS/HA 2:1:1 con elevada calidad microestructural y una escasa cantidad de perlas y defectos. Se determinó una distribución de diámetros estrecha y un diámetro promedio de 137 ± 31 nm, tal y como muestran las **Figuras 7.17a y b**.

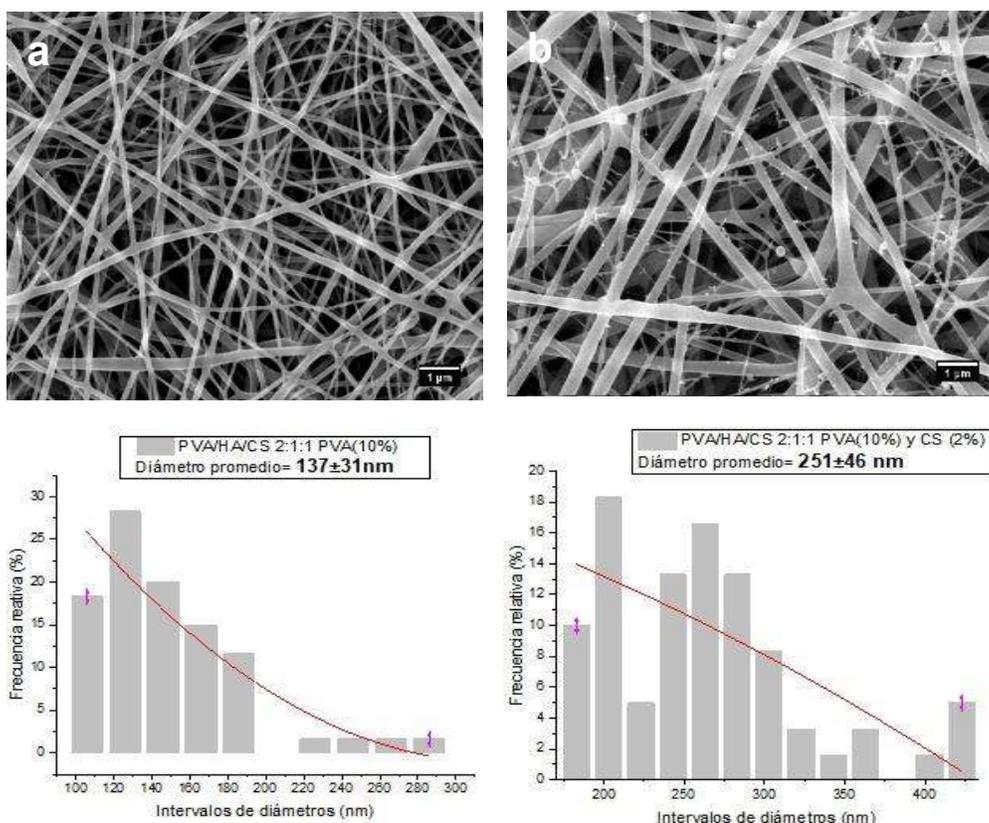


Figura 7.17 Microestructura e histogramas de distribución diámetro de las nanofibras PVA/HA/CTS 2:1:1 a) PVA 10%, HA 0.1%, CTS 1% y b) PVA 10%, HA 0.1%, CTS 2%.

Hasta el momento, no se tiene conocimiento de reportes previos en la literatura, sobre la producción de nanofibras PVA/CTS/HA obtenidas en colector de cobre. En consecuencia no se han descrito las características microestructurales y diámetro promedio de las mismas (ver **Figura 7.17a**).

Se observó que, al incrementar la concentración de CTS en la solución de trabajo, se dificulta su manejo a causa del incremento en la viscosidad de la solución. Por ello, se modificó la distancia de trabajo, la cual fue de 23 cm para el ensayo #7 y se disminuyó a 20 cm en el último ensayo, manteniendo constantes el resto de los parámetros. El análisis microscópico evidenció una elevada calidad microestructural, escasa cantidad de defectos y una amplia distribución de diámetros, con un diámetro promedio de 251 ± 46 nm, en buen acuerdo con investigaciones previas, que reportan

un diámetro promedio de 261 ± 17 nm para nanofibras de esta composición (ver **Figura 7.17b**).⁸

Se utilizaron colectores de acero y de cobre, reduciendo el área de deposición considerablemente, con la finalidad de disminuir el tiempo de electrohilado para la obtención de nanofibras de buena calidad y espesor adecuado para desprender la colección de nanofibras del colector (ver Anexo II).

Debido a la elevada conductividad (~ 2.5 mS) de la solución PVA/CTS/HA durante el electrohilado, se presentó un retorno de voltaje desde la fuente de voltaje de la cámara del electrohilado hacia la bomba de inyección, lo que dificultaba su procesamiento e incluso incrementaba el riesgo de descarga eléctrica durante la manipulación de la solución. En este sentido, se modificó el dispositivo utilizado para inyectar la solución polimérica durante el electrohilado.

Se utilizó una jeringa de plástico de 5 mL con agua desionizada, la cual se conectó a una manguera, ésta a su vez se conectó a un pistón construido mediante la unión de dos jeringas de 5 mL cada una, el pistón fue provisto de un aguja metálica #9 (ver **Figura 7.18a**). El uso del pistón, aportó dos ventajas: primeramente la solución polimérica se mantuvo a la temperatura del interior de la cámara de electrohilado (~ 40 °C) y en segundo lugar, se facilitó la inyección de la solución polimérica mediante la presión hidráulica ejercida por el agua desionizada en el dispositivo. Adicionalmente el uso del pistón hidráulico disminuye notablemente la pérdida del volumen de la solución en comparación con el dispositivo de inyección convencional. El dispositivo de inyección de configuración convencional consta de una jeringa de plástico de 10 mL conectada a un manguera y ésta a su vez conectada a la aguja metálica #6 (ver **Figura 7.18b**). La diferencia entre los dispositivos utilizados para la inyección de la solución polimérica y los calibres de las agujas utilizadas se representan en el Anexo III.

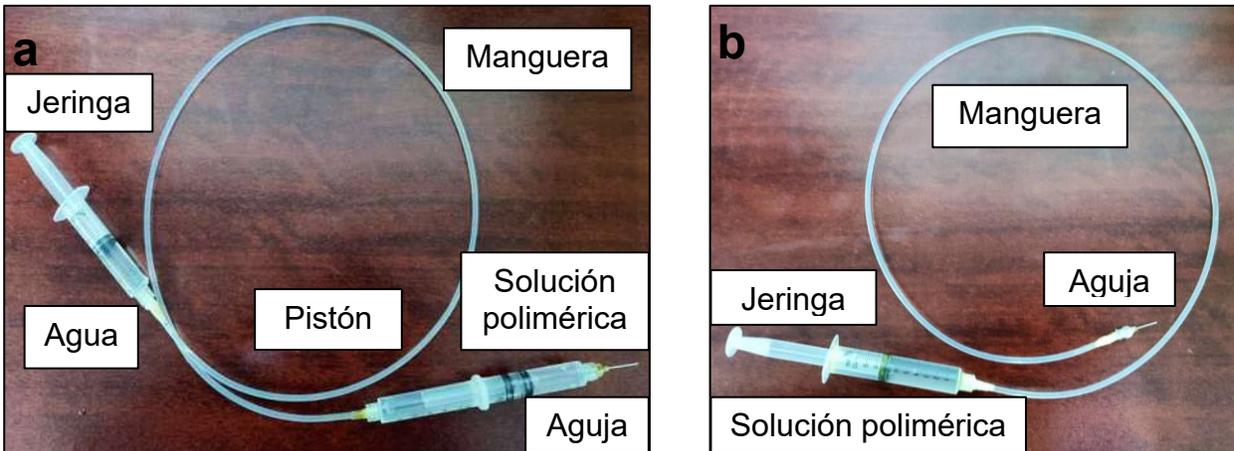


Figura 7.18 Dispositivos para inyección de la solución polimérica a) pistón hidráulico y b) jeringa de 10 mL.

La **Tabla 7.5** presenta los parámetros de electrohilado utilizados para la obtención de nanofibras PVA/CTS/HA en diferentes colectores, manteniendo el voltaje, flujo y distancia de trabajo constantes.

Tabla. 7.5 Parámetros de electrohilado de la mezcla PVA/CTS/HA 2:1:1 v/v.

Parámetros electrohilado	Colector de acero 5 cm ²	Colector de cobre 7.4 cm ²	Colector de cobre 7.4 cm ²
Voltaje (kV)	22	22	22
Distancia (cm)	18.5	18.5	18.5
Flujo de inyección (mL/h)	1	1	1
Temperatura ambiente (°C)	16-35	14-23	23-22
Humedad relativa amb (%)	57-16	59-62	29-26
Temperatura eq. (°C)	20-29	29-34	30-33
Humedad relativa eq. (%)	20-35	46-31	35-29
Tiempo (h)	10	3	4

Mediante el análisis FESEM a 10,000X de las nanofibras, fue posible verificar la formación de nanofibras en el colector de acero, con elevada calidad microestructural, escasa cantidad de perlas y defectos, tal y como muestra las **Figura 7.19a** y **b**.

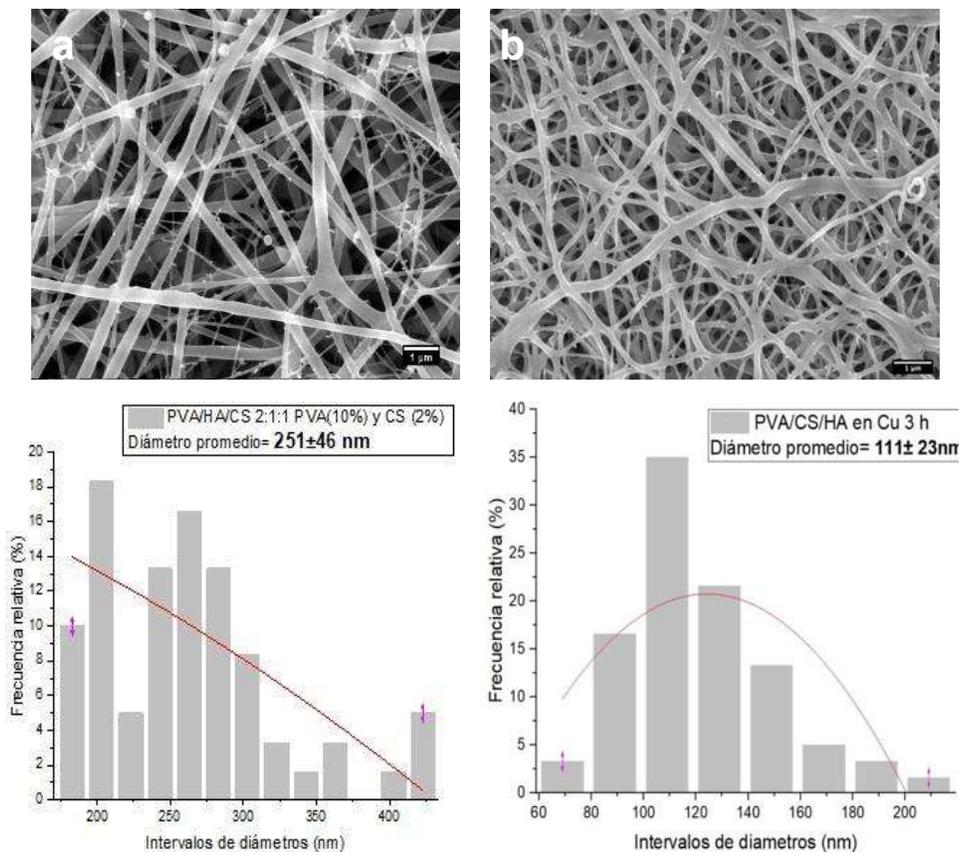


Figura 7.19 Microestructura e histograma de distribución diámetro de las nanofibras PVA/HA/CTS: a) obtenidas en el colector de acero y b) obtenidas en el colector de cobre.

Las nanofibras PVA/CTS/HA 2:1:1, obtenidas en el colector de cobre, fueron analizadas mediante FESEM a 10,000X y presentaron mayor calidad microestructural y una amplia distribución de diámetros, con un diámetro promedio de 111 ± 23 nm, (ver **Figuras 7.19a y b**).

7.4.1 Entrecruzamiento térmico de las nanofibras PVA/CTS/HA

Se observó que el entrecruzamiento de las nanofibras PVA/CTS/HA 2:1:1 mejora las características microestructurales y otorga mayor resistencia a medios acuosos. Las colecciones de nanofibras PVA/CTS/HA obtenidas en el colector de acero fueron sometidas a entrecruzamiento térmico a 140 °C durante 4 h. Enseguida, se evaluó su estabilidad al contacto con el agua, sumergiéndolas durante 8 h en este medio. El análisis microestructural FESEM a 10,000X mostró que se mantiene la microestructura de las nanofibras después de su inmersión en agua, con una distribución más estrecha de diámetros y un incremento del diámetro promedio de 251 ± 46 nm a 262 ± 37 nm, con respecto a las nanofibras obtenidas previo al tratamiento térmico (ver **Figura 7.20**). El entrecruzamiento térmico resultó efectivo para nanofibras de esta composición.

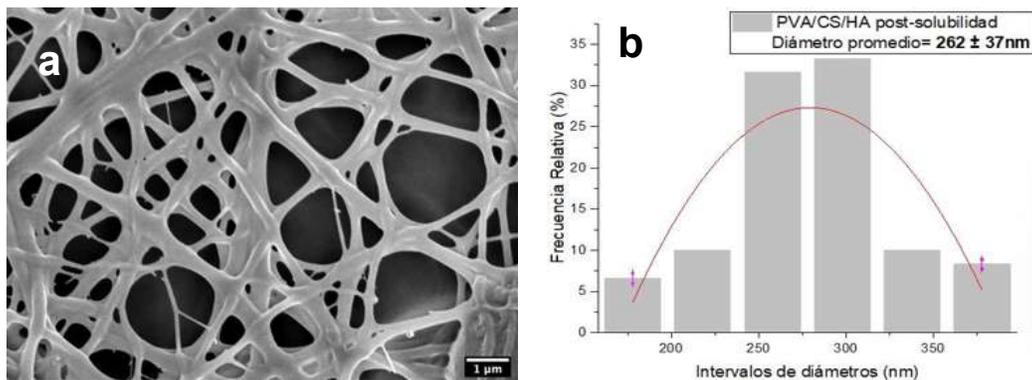


Figura 7.20 a) Microestructura y b) histogramas, de las nanofibras PVA/CTS/HA obtenidas en el colector de acero, sometidas a entrecruzamiento térmico y posterior evaluación de su estabilidad en agua destilada durante 8 h.

7.4.2 Incorporación de la curcumina a la solución polimérica

Al incorporar la solución de curcumina al 15% p/v a la solución polimérica PVA/CTS/HA/CUR 2:1:1:1 (PVA 10% p/v, CTS 2% p/v, HA 0.1% p/v y CUR 3% p/v) para su electrohilado, se observó un incremento considerable en la viscosidad de la solución. Después de 12 h se observó la gelificación de la solución, por lo tanto, no fue

posible llevar a cabo el proceso de electrohilado para la obtención de nanofibras de esta composición

7.4.3 Inmersión directa de las nanofibras PVA/CTS/HA en la solución de curcumina

Las nanofibras PVA/CTS/HA 2:1:1, obtenidas en el colector de cobre, se sometieron a un entrecruzamiento térmico a la temperatura de 140 °C durante 4 h, seguido del cargado de la curcumina por inmersión en una solución al 2% p/v, durante 24 h. La calidad de la microestructura se mantuvo tras realizar la carga de la curcumina. Al evaluar su estabilidad en agua destilada en periodos de 8 - 48 h, fue evidente que la calidad de la microestructura permaneció estable, demostrando la efectividad del entrecruzamiento térmico para nanofibras PVA/CTS/HA cargadas por inmersión con curcumina, tal y como se observa en las **Figuras 7.21a y b**.

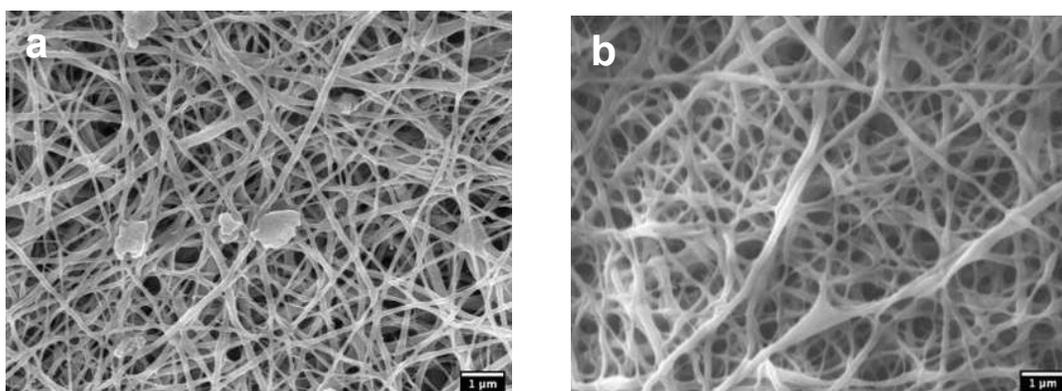


Figura 7.21 Microestructura de las nanofibras PVA/CTS/HA cargadas con curcumina v/v a) Posterior a la prueba de solubilidad durante 48 h y b) Posterior a la prueba de solubilidad durante 8 h.

7.5 Análisis espectroscópico de IR

Los espectros FTIR de las colecciones de nanofibras PVA/CTS 2:1:1, 1.5:1 y 1:1:1 se muestran en la **Figura 7.22**.

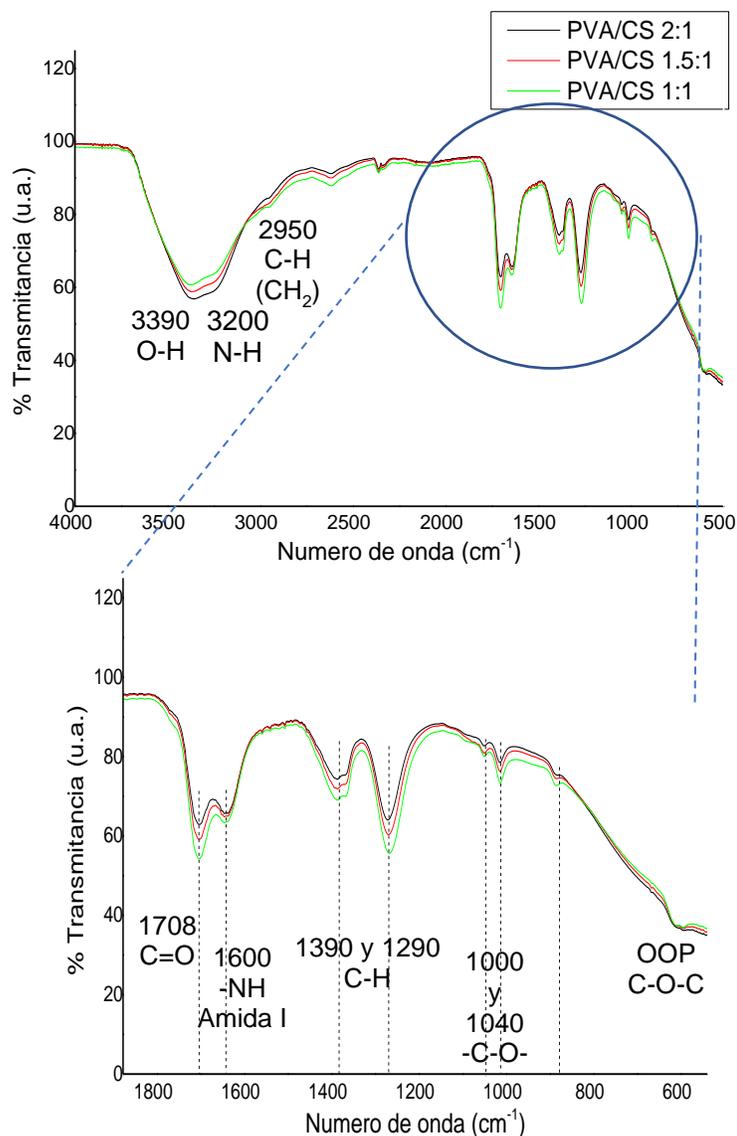


Figura 7.22 Espectro FTIR de las nanofibras PVA/CTS 2:1, 1.5:1 y 1:1.

La vibraciones en las bandas 3390 y 3200 cm^{-1} corresponden al estiramiento de los grupos O-H y amino primarios N-H, respectivamente, característicos del PVA y del CS.¹¹ La vibración en 2950 cm^{-1} corresponde al estiramiento asimétrico del enlace C-H (CH_2) característica del PVA.²¹ En la banda correspondiendo a los 1708 cm^{-1} se observa la vibración asociada con la tensión del enlace C=O de la parte acetilada del CTS,²² mientras que la vibración en 1708 cm^{-1} es característica de los estiramientos del grupo carbonilo C=O de la amida secundaria (amida I),²³ causado por la desacetilación parcial, y la flexión N-H en 1600 cm^{-1} de los grupos amino primarios ($-\text{NH}_2$)

respectivamente.²⁴ Estas vibraciones aumentan su intensidad de acuerdo con la proporción de CTS en las nanofibras. Las vibraciones en 1390 cm^{-1} y en 1290 cm^{-1} representan la flexión del enlace C-H del grupo CH_2OH del CTS, que pueden formar puentes de hidrógeno con los grupos OH del PVA.^{8,25} Las vibraciones en 1000 cm^{-1} y 1040 cm^{-1} corresponden a estiramientos -C-O tanto del PVA como del CTS.²⁶ En 900 cm^{-1} y 600 cm^{-1} se observan vibraciones fuera del plano características del estiramiento del enlace glucosídico C-O-C del anillo del CTS.^{22,27}

El espectro FTIR de la **Figura 7.23** muestra los espectros de las colecciones de nanofibras PVA/CTS en diferentes proporciones, y de las colecciones cargadas con curcumina, PVA/CTS/CUR 2:1:1, a partir de la solución de curcumina 3% p/v, y PVA/CTS/CUR 1:1:1, a partir de la solución de curcumina 12% p/v.

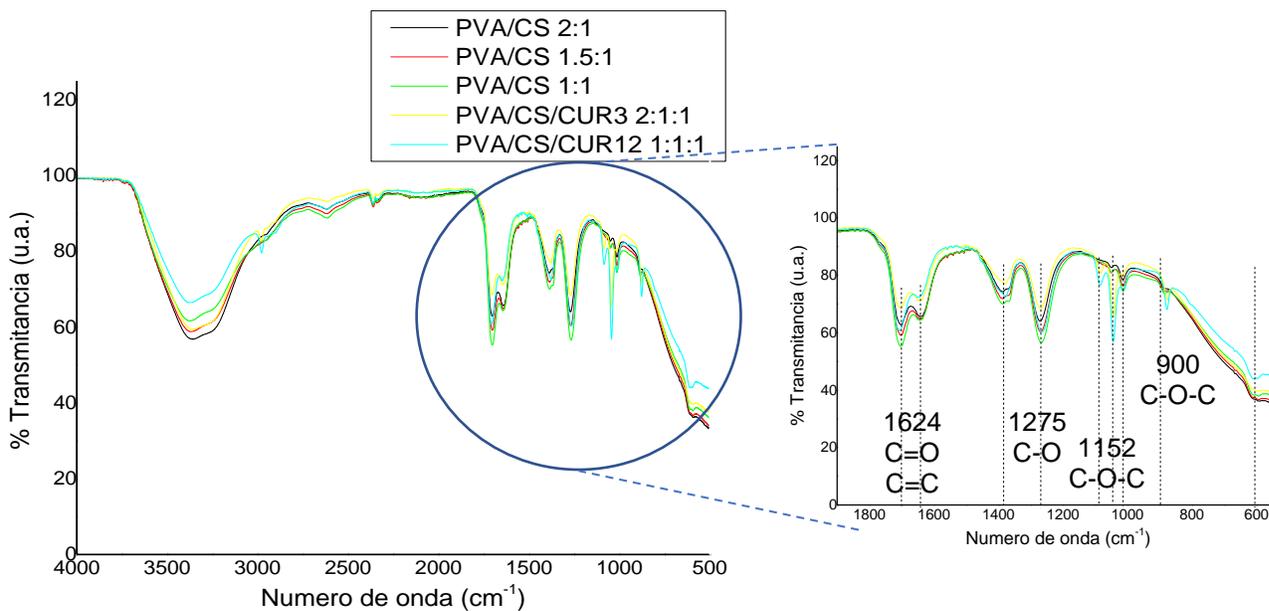


Figura 7.23 Espectro FTIR de las nanofibras PVA/CTS 2:1, 1.5:1 y 1:1 comparación con PVA/CTS/CUR 2:1:1 a partir de curcumina 3% p/v y PVA/CTS/CUR 1:1:1 a partir de curcumina 12% p/v.

Las vibraciones características de la curcumina se encuentran en: 1591 cm^{-1} , atribuida al -OH fenólico, 1506 cm^{-1} correspondiente al anillo del benceno, 1624 cm^{-1}

originada por una mezcla de vibraciones de los grupos C=O y C=C, 1275 y 1152 cm^{-1} debido a estiramientos vibracionales de aromático C-O y C-O-C, respectivamente.¹⁸ Esta última vibración se observa de mayor intensidad, e incluso por encima de las vibraciones de estiramientos -C-O; tanto del PVA como del CTS.²⁶ De la misma manera, la vibración en 900 cm^{-1} de mayor intensidad corresponde a los estiramientos del enlace C-O-C.²⁸

Se observa que, al incrementar la concentración de curcumina en la solución PVA/CTS/CUR 1:1:1, las vibraciones de estiramiento del grupo O-H en 3390 cm^{-1} , así como las de estiramiento de los grupos amino primarios N-H en 3200 cm^{-1} ,¹¹ y de estiramiento del grupo amida en 1600 cm^{-1} , disminuyen su intensidad. De manera similar, disminuye la intensidad las vibraciones en 1390 cm^{-1} y 1290 cm^{-1} de flexión C-H del grupo CH₂OH del CTS, que pueden formar puentes de hidrógeno con los grupos OH del PVA o incluso de la curcumina.

Es evidente que la intensidad de las vibraciones disminuye al incrementar la concentración de curcumina en las nanofibras debido a que la disponibilidad de los grupos funcionales presentes en el CTS y el PVA disminuye, ya que se encuentran formando interacciones por puente de hidrógeno con el fármaco.²⁴ Esto en buen acuerdo con lo reportado por Cay et al, para nanofibras PVA/CTS.²⁴

El espectro FTIR de la **Figura 7.24** muestra los espectros de las nanofibras PVA/CTS/HA con entrecruzamiento térmico y de las PVA/CTS/HA cargadas con CUR.

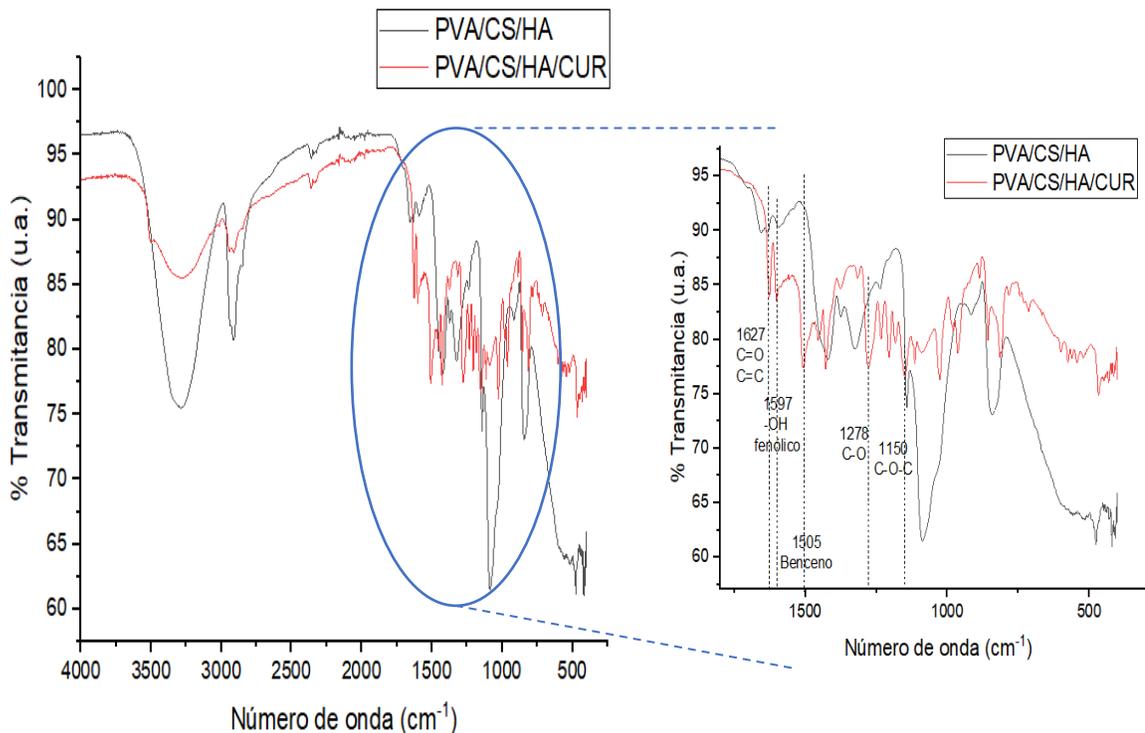


Figura 7.24 Espectro FTIR de las nanofibras PVA/CTS/HA y PVA/CTS/HA/CUR.

Al cargar la curcumina en las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1, las vibraciones de estiramiento del grupo O-H en 3390 cm^{-1} , así como las de estiramiento de los grupos amino primarios N-H en 3200 cm^{-1} y de estiramiento del grupo amida en 1600 cm^{-1} , disminuyen su intensidad. De manera similar, disminuye la intensidad las vibraciones en 1390 cm^{-1} y 1290 cm^{-1} de flexión C-H del grupo CH_2OH del CTS, que pueden formar puentes de hidrógeno con los grupos OH del PVA y de la curcumina.

La intensidad de las vibraciones disminuye al cargar la curcumina en las nanofibras debido a que la disponibilidad de los grupos funcionales presentes en el CTS y el PVA disminuye, ya que se encuentran formando interacciones por puente de hidrógeno con el fármaco.²⁴

Se observan las vibraciones características de la curcumina en: 1597 cm^{-1} , atribuida al -OH fenólico, 1505 cm^{-1} correspondiente al anillo del benceno, 1627 cm^{-1} originada por una mezcla de vibraciones de los grupos C=O y C=C, 1278 y 1150 cm^{-1} debido a

estiramientos vibracionales de aromático C-O y C-O-C, de acuerdo con lo que reporta García et al.¹⁸ Esta última vibración se observa de menor intensidad, en el espectro de las nanofibras PVA/CTS/HA/CUR.²⁶

7.6 Propiedades térmicas

7.6.1 Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis de TGA del CTS en polvo se muestra en la curva negra de la **Figura 7.24**. Se observa alrededor de 60 °C una primera pérdida de peso de un 7.9% respecto del peso total de la muestra, la cual está relacionada con la eliminación de agua ligada, debido a que el CTS es higroscópico. La descomposición térmica del polímero se presenta alrededor de los 300 °C.²⁹ En buen acuerdo con los reportes de Nirmala et al., que relacionan la descomposición térmica del CTS en polvo alrededor de los 270°C.²⁹

El termograma del PVA (**Figura 7.25**) presenta también tres eventos térmicos; el primero en 50 °C, relacionado a la pérdida de humedad absorbida del ambiente³⁰. En este caso, se observa que el PVA es menos higroscópico que el CTS, ya que la pérdida de peso es de un 3.8% con respecto a la masa total de la muestra. La degradación térmica del PVA se observa en dos etapas, la primera en 275 °C y la segunda arriba de 400 °C, se observan pérdidas de peso importantes del orden del 75% del peso total de la muestra.³¹ La pérdida de peso entre 270–290 °C se atribuye a la descomposición de la cadena lateral del PVA,³¹ mientras que entre 350 y 500 °C se lleva a cabo la descomposición de la cadena principal del PVA.³¹

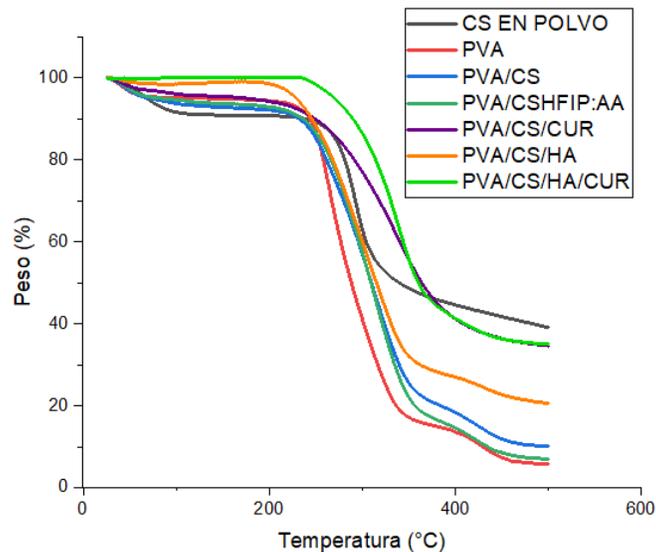


Figura 7.25 Termogramas de TGA de TGA color negro para CTS en polvo, rojo para nanofibras PVA, azul para nanofibras PVA/CTS 2:1, verde para nanofibras PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1, morado para nanofibras PVA/CTS/CUR, naranja para nanofibras PVA/CTS/HA y verde claro para nanofibras PVA/CTS/HA/CUR .

Por su parte, el termograma de las nanofibras de PVA/CTS 2:1 muestra también tres etapas de degradación: la pérdida del agua contenida dentro de las nanofibras a 55 °C con una pérdida de peso del 4%, la segunda etapa en ~ 230 °C, la cual involucra la degradación por escisión de cadena y reacciones de descomposición; con una pérdida del 69% del peso total, y la descomposición del residuo en la tercera etapa a 350 °C.²⁴ Los datos coinciden con lo reportado por Cay et al.²⁴ Se observa que, el porcentaje de pérdida de agua ligada en las nanofibras compuestas PVA/CTS es mucho menor, debido a la menor absorción de humedad del ambiente. Esto se debe a que la interacción por puentes de hidrógeno entre el CTS y el PVA (anteriormente observado por FTIR), genera menor disponibilidad para interactuar con el agua.

El análisis de TGA de las nanofibras PVA/CTSHFIP:AA (ver **Figura 7.25**), muestra un comportamiento similar a la muestra descrita anteriormente, con tres eventos térmicos: la pérdida de humedad a los 80 °C, representando una pérdida de un 3% de su masa total, un segundo evento entre 240-300 °C, con una pérdida de un 73% del total de su masa a consecuencia de la despolimerización, y una tercera pérdida de peso arriba de los 400°C atribuida a la descomposición de la cadena lateral. Se observa que el

comportamiento térmico de la mezcla no se ve afectado al utilizar el sistema de solventes HFIP:AA, de acuerdo con lo reportado por Pérez-Nava et al.³²

Por su parte, el termograma de la muestra PVA/CTS/CUR 1:1:1 (a partir de curcumina 12% p/v), mostrado en la **Figura 7.24**, evidencia que la incorporación de curcumina origina un comportamiento térmico diferente al de la mezcla PVA/CTS sin curcumina. Es evidente la mayor pérdida de peso a partir de los 260 °C, en buen acuerdo con lo reportado por Masek et al.,³³ quienes indican que la curcumina comercial es térmicamente estable en el análisis TGA entre 0 - 260 °C. Por lo tanto, sus propiedades no cambiarán durante su procesamiento a temperaturas elevadas.

Se observa además que esta colección de nanofibras presenta una mayor estabilidad térmica respecto de las nanofibras sin curcumina, ya que la degradación térmica se presenta arriba de los 300°C.³³ Estos resultados sugieren la posibilidad de realizar el entrecruzamiento térmico de nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1, manteniendo la estabilidad del fármaco.

El análisis de TGA de las nanofibras PVA/CTS/HA (ver **Figura 7.25**), muestra un comportamiento con cuatro eventos térmicos: la pérdida de humedad a los 70 °C, representando una pérdida de un 2% de su masa total atribuido a pérdida de agua; un segundo evento a los 198 °C, atribuido al HA, lo que demuestra la presencia de HA en las nanofibras de acuerdo con la literatura la degradación térmica del polímero en nanofibras HA/CTS se da entre 180-300 °C.³⁴ Las pérdidas de masa a los 355 y los 400 °C corresponde a las reacciones de degradación térmica del CTS.

Por su parte las nanofibras PVA/CTS/HA/CUR, mostró una descomposición térmica de tres estados de descomposición térmica. Los 190 °C corresponde a la degradación del HA. El segundo evento térmico se observa a los 280 °C que se relaciona con la temperatura de descomposición de la curcumina de acuerdo con reportes previos en la literatura.³⁵ Los eventos térmicos observados por encima de los 370 °C se atribuyen a reacciones de descomposición del CTS.

Con base en el análisis termogravimétrico de las nanofibras mencionadas, las nanofibras PVA/CTS/HA cargadas con curcumina presentan un incremento de la estabilidad térmica y la presencia de los tres polímeros en su composición.

La **Tabla 7.6** muestra la relación de la pérdida de peso y las temperaturas correspondientes, para las nanofibras analizadas.

Tabla 7.6 Relación entre la temperatura y la pérdida de peso.

Nanofibras	Temperatura (°C)	Pérdida de peso (%)
PVA	50	3.8
	275	2
	400	74.8
PVA/CTS 2:1	55	4
	230	69
	350	5.1
PVA/CTS _{HFIP:AA}	80	3
	240 – 300	73
	>400	11
PVA/CTS/CUR12 1:1:1	260	5
	300	53
PVA/CTS/HA 2:1:1	70	2.2
	198	66.8
	355	5.6
	423	4.4
PVA/CTS/HA/CUR	190	6.8
	280	46.3
	370	11.7

7.6.2 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El comportamiento térmico de las nanofibras de PVA puro, PVA/CTS 2:1, PVA/CTS/CUR 1:1:1 v/v y del CTS en polvo, fueron analizadas mediante calorimetría diferencial de barrido. Los termogramas de DSC se muestran en la **Figura 7.26**.

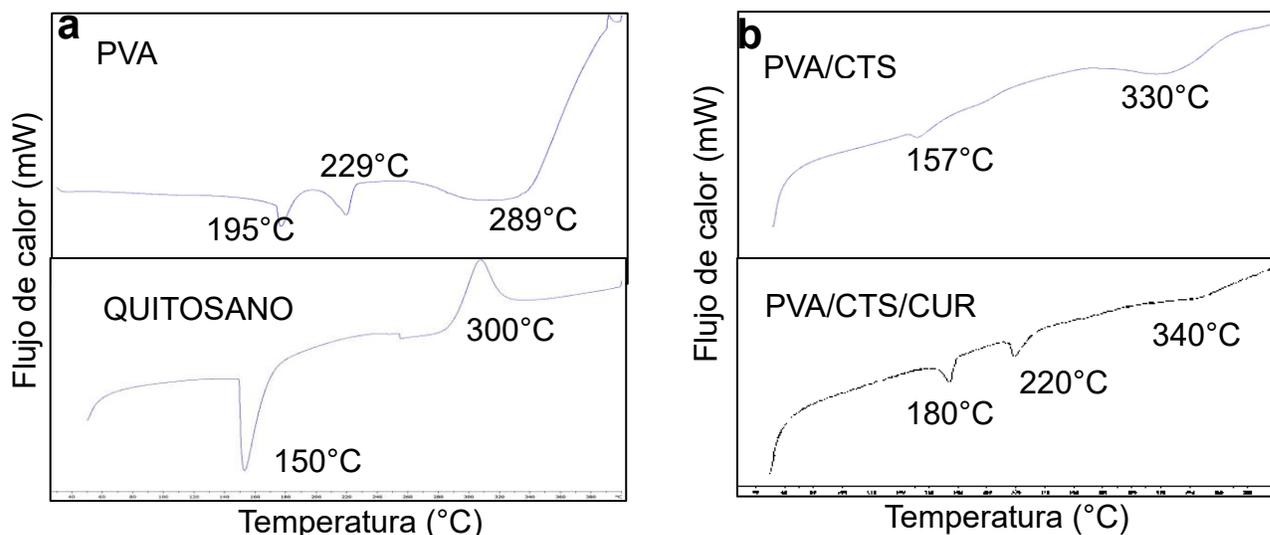


Figura 7.26 Termogramas de DSC: a) nanofibras PVA (superior) y CTS en polvo (inferior); y b) nanofibras PVA/CTS 2:1 (superior) y nanofibras PVA/CTS/CUR12 1:1:1 (inferior).

El termograma de DSC de las nanofibras de PVA puro mostró el primer evento térmico en 195°C, atribuido a la temperatura de fusión de la forma amorfa del PVA, el evento térmico en 229°C corresponde a la fusión de los dominios cristalinos, en buen acuerdo con lo reportado por Pérez-Nava et al., (226°C), y la degradación térmica del PVA se produce a 289.77 °C.³⁶

El termograma de DSC del CTS mostró el comportamiento típico de un polisacárido, con dos estados de degradación distintivos: Un evento endotérmico entre 66 - 106°C.³⁷ El primer evento térmico a 150°C corresponde a reacciones de escisión de las cadenas laterales y a 300°C corresponde a reacciones de descomposición de la cadena principal del CTS.

Mientras que las nanofibras de PVA/CTS 2:1 mostraron un evento térmico a 157°C, que corresponde a reacciones de escisión de las cadenas laterales del CTS, y en 330°C se observa la degradación de la nanofibra. De este comportamiento, es posible inferir que la mezcla de polímeros PVA y CTS en forma de nanofibras presenta una fuerte

interacción entre las estructuras poliméricas, lo que origina una mayor estabilidad térmica.

Por su parte, el termograma de las nanofibras PVA/CTS/CUR mostró un evento endotérmico a 180 °C, atribuido a la temperatura de fusión de la curcumina, de acuerdo con lo reportado por Sun et al.³⁸ El evento térmico en 220°C es asociado a la fusión de los dominios cristalinos del PVA. Mientras que en 340°C se presenta la descomposición del CTS. Las nanofibras de esta composición incrementaron notablemente su estabilidad térmica.

7.7 Reometría

Las soluciones poliméricas empleadas durante el proceso de electrohilado presentan un comportamiento de un fluido no-Newtoniano o pseudoplástico,²² lo que indica que la viscosidad de las soluciones depende del tiempo y de la velocidad de corte aplicada. En los perfiles de viscosidad obtenidos se observa que la viscosidad aparente disminuye con la velocidad de corte.

La dependencia de la viscosidad en función de la velocidad de corte para las soluciones de trabajo fue ajustada utilizando los modelos de Cross y Carreau-Yasuda, en los perfiles obtenidos, utilizando velocidades ascendentes y descendentes. El modelo Cross, descrito en la ecuación 1, puede describir el comportamiento de dispersiones, polímeros fundidos y soluciones poliméricas. Sin embargo, debido a que es una ecuación empírica, el modelo puede o no ser apropiado para todos los sistemas.

$$\frac{\mu - \mu_{\infty}}{\mu_0 - \mu_{\infty}} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^m} \quad (1)$$

En donde $\dot{\gamma}$ es la velocidad de corte, μ_{∞} es la viscosidad a velocidad de corte infinita, μ_0 es la viscosidad a la velocidad de corte inicial, K es el tiempo de relajación y m es un parámetro relacionado con el grado de adelgazamiento al corte.

El modelo de Carreau-Yasuda, descrito en la ecuación 2, toma en cuenta las mesetas Newtonianas y se adapta a una amplia gama de velocidades de corte.

$$\frac{\mu - \mu_{\infty}}{\mu_0 - \mu_{\infty}} = [1 + (K\dot{\gamma})^a]^{\frac{n-1}{a}} \quad (2)$$

En donde μ_0 es la viscosidad a velocidad de corte cero, μ_{∞} es la viscosidad a velocidad de corte infinita, K es la constante de tiempo y n es el índice de la ley de potencia. El parámetro a describe la transición entre la meseta newtoniana y la región de la ley de potencia.

En la **Figura 7.27** se muestran los valores experimentales obtenidos para la medición ascendente de la viscosidad en función de la velocidad de corte de la solución PVA/CTS 2:1 v/v, y sus respectivos ajustes con los modelos matemáticos antes mencionados, representados matemáticamente por las ecuaciones 1 y 2. De acuerdo con estos resultados, la solución PVA/CTS 2:1 v/v presenta una elevada viscosidad en estado de reposo y al aumentar la velocidad de corte la viscosidad disminuye considerablemente, De acuerdo con la literatura, la viscosidad depende de la concentración de CTS en la solución.²⁵ Sin embargo, en la solución PVA/CTS 2:1 v/v es mayor la concentración de PVA.

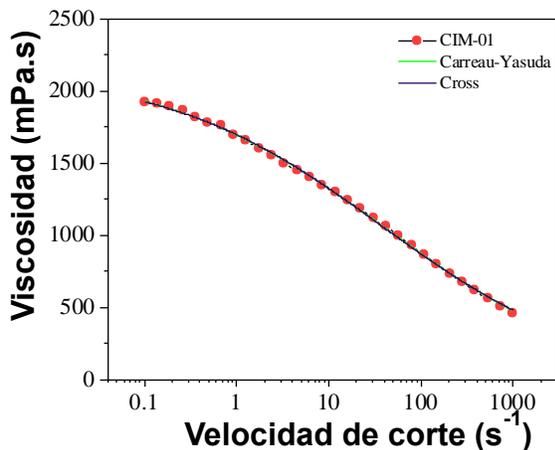


Figura 7.27 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS 2:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: rojo Carreau-Yasuda y amarillo Cross.

Los valores experimentales obtenidos para la medición ascendente de la viscosidad en función de la velocidad de corte, y los ajustes con los modelos para la solución PVA/CTS proporción 1.5:1 v/v, se muestran en las **Figuras 7.28**.

De acuerdo con la literatura una mayor concentración de CTS, se relaciona con un incremento considerable de la viscosidad²⁵ de la solución PVA/CTS 1.5:1 v/v. De igual manera la viscosidad disminuye al incrementar los valores de la velocidad de corte.

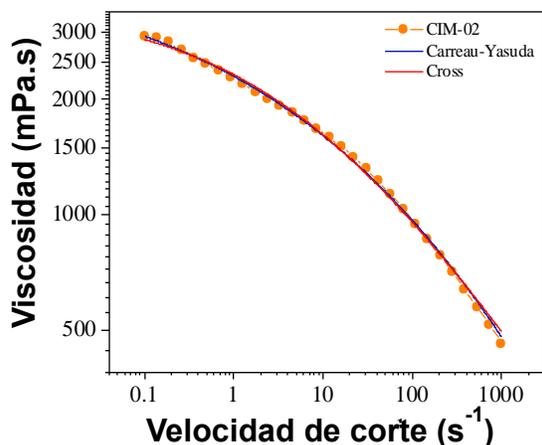


Figura 7.28 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS 1.5:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: morado Carreau-Yasuda y cian Cross.

La **Figura 7.29** muestra los valores experimentales obtenidos para la medición ascendente de la viscosidad en función de la velocidad de corte y sus respectivos ajustes con los modelos matemáticos para la solución PVA/CTS proporción 1:1 v/v.

La solución PVA/CTS 1:1 v/v presenta una mayor concentración de CTS con respecto a las soluciones analizadas anteriormente y en consecuencia presenta una mayor viscosidad, de acuerdo con los reportes de Cui et al.²⁵

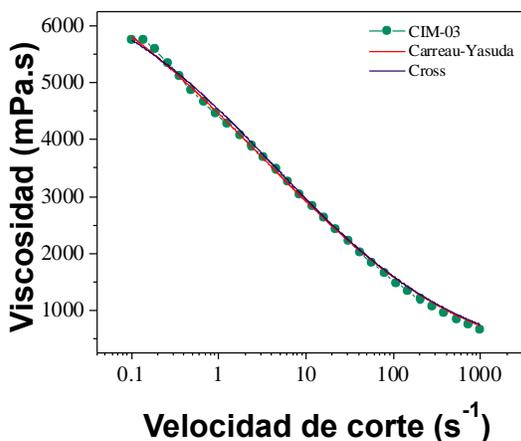


Figura 7.29 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS 1:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: rojo Carreau-Yasuda y azul Cross.

Las soluciones de PVA/CTS en todas las proporciones ensayadas, presentaron un comportamiento de tipo pseudoplástico, caracterizado por una disminución de la viscosidad a medida que la velocidad de corte aumenta. Al aumentar la concentración

de CTS en la solución PVA/CTS se observa un incremento considerable en la viscosidad de la misma.

Los valores experimentales obtenidos para la medición ascendente de la viscosidad en función de la velocidad de corte, y los ajustes con los modelos mencionados para la solución PVA/CTS/CUR proporción 1.5:1:1 v/v (obtenida a partir de la solución de curcumina 3%p/v), se muestran en las **Figura 7.30**.

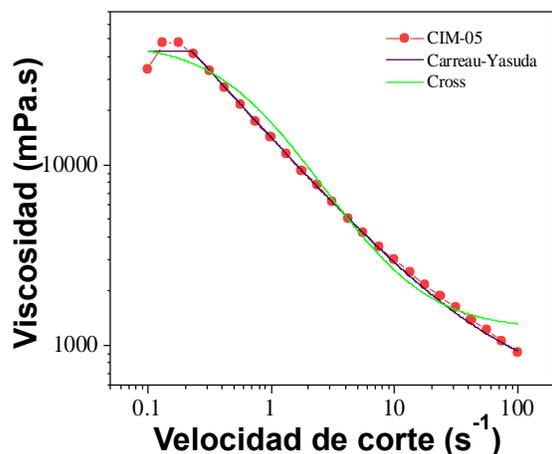


Figura 7.30 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS/CUR 1.5:1:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: color vino Carreau-Yasuda y amarillo Cross.

De acuerdo con los ajustes realizados con el modelo de Cross, se observa que el ajuste de los datos no es muy preciso a altas velocidades de corte. Además, de acuerdo con los resultados tabulados en las **Tablas 7.7** y **7.8**, es posible identificar que el ajuste con el modelo Cross obtiene un menor coeficiente de determinación si se compara con el coeficiente de determinación obtenido para los ajustes realizados con el modelo Carreau-Yasuda. Sin embargo, el resultado obtenido del análisis reométrico de la solución PVA/CTS/CUR, presenta un artefacto y no fue verificado. Por lo que la interpretación del mismo carece de fiabilidad.

La **Tabla 7.7** resume los valores resultantes de los ajustes realizados con el modelo de Cross para la evolución de la viscosidad en función de la velocidad de corte para mediciones ascendentes.

Tabla 7.7 Parámetros obtenidos para el ajuste realizado con el modelo Cross para la evolución de la viscosidad en función de la velocidad de corte ascendente para las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR.

Solución	μ_0	μ_∞	k	m	R^2
----------	---------	--------------	---	---	-------

	Viscosidad de corte cero (Pa.s)	Viscosidad de corte cero (Pa.s)	Constante de tiempo (s)	Índice de la ley de potencia	Coefficiente de determinación
PVA/CS 2:1 v/v	2138.74344 ± 32.63754	0 ± 70.208354	0.02715 ± 0.00358	0.37433 ± 0.02095	0.99923
PVA/CS 1.5:1 v/v	3722.3543 ± 228.02129	0 ± 144.07717	0.23021 ± 0.05252	0.33671 ± 0.03958	0.99749
PVA/CS 1:1 v/v	7154.07166 ± 213.45422	0 ± 118.0085	0.26659 ± 0.02971	0.39656 ± 0.02249	0.99907
PVA/CS/CUR 1.5:1:1 v/v	82482.33986 ± 1319.5506	1435.99741 ± 50.16031	4.69504 ± 0.14138	1.07434 ± 0.01106	0.99700

La **Tabla 7.8** resume los valores resultantes de los ajustes realizados con el modelo de Carreau-Yasuda para la evolución de la viscosidad en función de la velocidad de corte para mediciones ascendentes.

Tabla 7.8 Parámetros obtenidos para el ajuste realizado con el modelo Carreau-Yasuda para la evolución de la viscosidad en función de la velocidad de corte ascendente para las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR.

Solución	μ_0 Viscosidad de corte cero (Pa.s)	μ_∞ Viscosidad de corte cero (Pa.s)	k Constante de tiempo (s)	n Índice de la ley de potencia	a Factor adimensional	R^2 Coeficiente de determinación
PVA/CS 2:1 v/v	2181.929 ± 81.92133	0 ± 381.77649	0.01084 ± 0.04992	0.56101 ± 0.53688	0.3396 ± 0.07803	0.99943
PVA/CS 1.5:1 v/v	3996.92274 ± 964.9298	0 ± 696.94488	0.05469 ± 0.66521	0.5881 ± 0.89738	0.27711 ± 0.21714	0.99804
PVA/CS 1:1 v/v	7600.59333 ± 726.28854	0 ± 425.00017	0.0999 ± 0.36046	0.53492 ± 0.34686	0.33471 ± 0.1047	0.99933
PVA/CS/CUR 1.5:1:1 v/v	47797.72297 ± 89.09688	646.16449 ± 38.16854	5.07541 ± 0.01838	0.22905 ± 0.00337	14.2204 ± 1.36514	0.99997

Con los ajustes realizados con el modelo Carreau-Yasuda para los datos obtenidos de la viscosidad en función de la velocidad de corte ascendente de las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR en las proporciones anteriormente mencionadas, es posible

comprobar que el modelo Carreau-Yasuda resulta óptimo para describir el comportamiento de las soluciones analizadas.

Para evaluar la eficiencia de los modelos Cross y Carreau-Yasuda, se realizó la comparación del coeficiente estadístico de determinación (R^2) obtenido para ambos modelos, obteniendo que el modelo de Carreau-Yasuda es más preciso para describir el comportamiento de las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR.

La **Figura 7.31** muestra una comparación de los valores experimentales obtenidos para la medición ascendente de la viscosidad de las soluciones PVA/CTS en las proporciones antes analizadas.

De acuerdo con el análisis comparativo de las soluciones PVA/CTS en las diferentes proporciones, se observa que el incremento de la proporción de CTS se relaciona con el incremento de la viscosidad de la solución al encontrarse en estado de reposo. Todas las soluciones ensayadas presentan comportamiento de tipo pseudoplástico, ya que al aumentar la velocidad de corte disminuye la viscosidad de las soluciones, es decir, la viscosidad es un parámetro inversamente proporcional a la velocidad de corte aplicada durante el análisis reométrico.

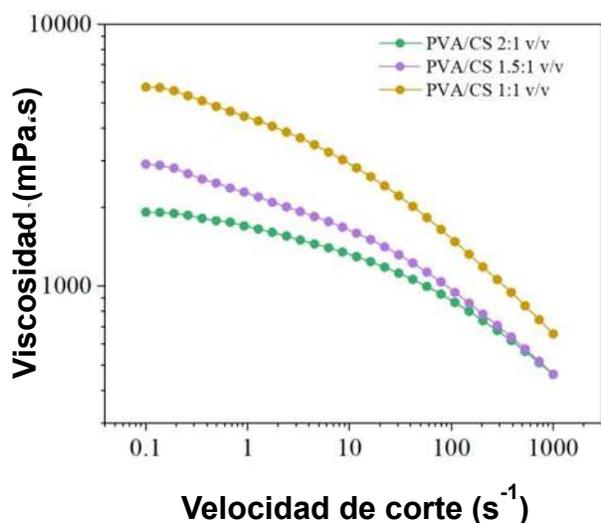


Figura 7.31 Viscosidad en función de la velocidad de corte para las soluciones: color verde PVA/CTS 2:1, lila PVA/CTS 1.5:1 y dorado PVA/CTS 1:1. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes.

Adicionalmente, se realizó la medición de la viscosidad de la solución PVA/CTS/HA proporción 2:1:1 v/v, PVA/CTS_{HFIP:AA} y soluciones de CTS y PVA por separado, conteniendo la misma cantidad de solventes que en las soluciones PVA/CTS en las proporciones anteriormente analizadas.

La **Tabla 7.9** muestra las concentraciones de polímero en cada solución, tomando como base los solventes totales de las soluciones PVA/CTS.

Tabla. 7.9 Concentraciones de polímero en las soluciones para análisis de viscosidad.

Solución	CTS (%p/v)	PVA (%p/v)	HA (%p/v)	Solución base
PVA/HA/CTS 2:1:1 v/v	1	4	0.1	NA
PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 v/v	0.5	4.8	NA	NA
CTS	1.3	NA	NA	PVA/CTS 2:1
PVA	NA	5.3	NA	PVA/CTS 2:1
CTS	1.6	NA	NA	PVA/CTS 1.5:1
PVA	NA	4.8	NA	PVA/CTS 1.5:1
CTS	2	NA	NA	PVA/CTS 1:1
PVA	NA	4	NA	PVA/CTS 1:1

La **Figura 7.32** muestra los valores experimentales obtenidos para las mediciones ascendente del esfuerzo cortante en función de la velocidad de corte para las soluciones enlistadas en la **Tabla 6.11**. Las soluciones de PVA, a las diferentes concentraciones presentaron el comportamiento de un fluido Newtoniano en casi toda la gama de velocidades de corte. El resto de las muestras, en presencia de CTS, presentan una meseta Newtoniana, seguida por un comportamiento reo-fluidificantes, en el que se presenta una ligera disminución de su viscosidad a medida que aumenta la velocidad de corte.

La variación de la viscosidad, en función de la velocidad de corte, de las soluciones de PVA, permanece constante a una velocidad de corte cero (**Figura 7.33**), lo que describe a los fluidos Newtonianos que varían su viscosidad solamente en respuesta a cambios de temperatura o presión.

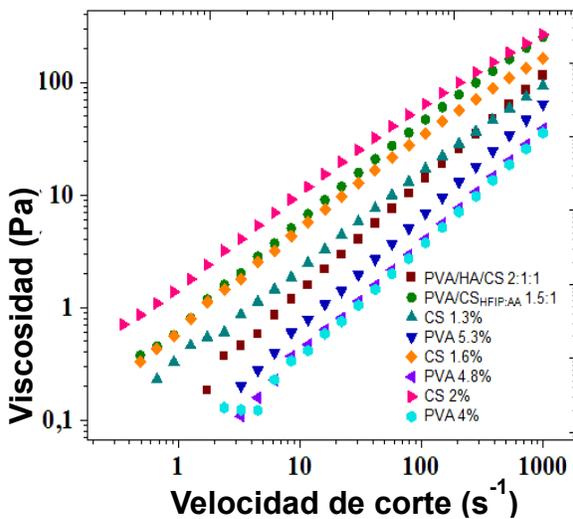
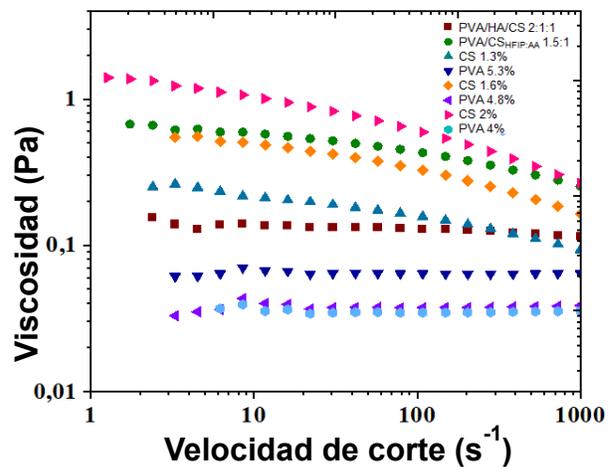


Figura 7.33 Viscosidad en función de la velocidad de corte cero para las soluciones: color café PVA/HA/CTS 2:1:1, verde PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1, gris CTS 1.3%, azul marino PVA 5.3%, naranja CTS 1.6%, morado PVA 4.8%, rosa CTS 2% y azul claro PVA 4%.

Figura 7.32 Viscosidad en función de la velocidad de corte para las soluciones: color café PVA/HA/CTS 2:1:1, verde PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1, gris CTS 1.3%, azul marino PVA 5.3%, naranja CTS 1.6%, morado PVA 4.8%, rosa CTS 2% y azul claro PVA 4%. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes.



Con base en los resultados obtenidos del análisis de viscosidad de las soluciones antes mencionadas, es evidente la elevada viscosidad de las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR en todas las proporciones analizadas.

La viscosidad de las mezclas PVA/CTS aumenta al incrementar la concentración de CTS, y por lo tanto, se modifica su comportamiento a fluido pseudoplástico como muestran los reogramas de las mezclas PVA/CTS (**Figura 7.31**) en las proporciones analizadas.

La formación de las nanofibras depende de la concentración de los polímeros en solución y de la viscosidad.²² Las nanofibras obtenidas a partir de una mayor concentración de PVA, con respecto a la concentración de CTS (PVA/CTS 2:1),

presentan mayor calidad microestructural. Las soluciones presentan una viscosidad considerablemente mayor conforme aumenta la velocidad de corte, de acuerdo a la **Figura 7.32**. El comportamiento de las soluciones PVA/CTS de tipo pseudoplástico, se relaciona con la facilidad de la gota para vencer la tensión superficial, formar el cono de Taylor y alargarse para la formación de un jet estable, y en consecuencia para la adecuada deposición de nanofibras en el colector.²² Las fibras con alta flexibilidad tienden a formar mejores estructuras de red debido a las interacciones entre fibras.²²

En contraste, la solución que presenta mayor concentración de CTS (PVA/CTS 1:1) presenta, de acuerdo con la **Figura 7.31**, un comportamiento de tipo pseudoplástico y una disminución en la viscosidad al aumentar la velocidad de corte. Esto se refleja en una menor calidad microestructural de las fibras, como consecuencia de la mayor resistencia que opone la solución a la deformación inicial de la gota y dificultad para la formación del cono de Taylor.²²

De acuerdo con Cardoso et al.,²² las soluciones que presentan alta resistencia a la deformación inicial requieren de la aplicación de un campo eléctrico (kV) más elevado para la formación de un jet estable. Sin embargo, la diferencia en las concentraciones de los polímeros no es significativa entre una solución y otra, por lo tanto, se mantuvo el voltaje constante (12 kV) durante el electrohilado de las soluciones PVA/CTS en todas las proporciones.

La solución PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1 presentó un comportamiento Newtoniano, al igual que la solución PVA/CTS/HA 2:1:1, por lo que requieren la aplicación de un voltaje más elevado durante el procesamiento.

La variación de la viscosidad, en función de la velocidad de corte, de la solución de PVA 20% p/v, permanece constante a una velocidad de corte cero, lo que describe a los fluidos Newtonianos que varían su viscosidad solamente en respuesta a cambios de temperatura o presión. De acuerdo con el reograma mostrado en la **Figura 7.34**.

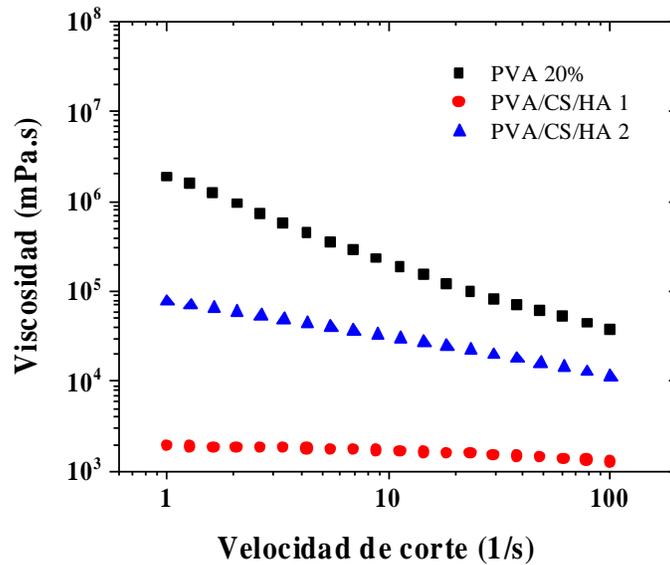


Figura 7.34 Reograma de las soluciones: a) color naranja PVA 20%, b) color amarillo PVA/CTS/HA1 (CTS 1%) y c) color azul PVA/CS/HA2 (CS 2%).

Las nanofibras PVA/CTS/HA obtenidas a partir de una mayor concentración de PVA (10% v/v) con respecto a la concentración de CTS (1%) presentaron mayor calidad microestructural, debido a que disminuye la viscosidad considerablemente conforme aumenta la velocidad de corte (**Figura 7.34**). Las fibras con alta flexibilidad tienden a formar mejores estructuras de red debido a las interacciones entre fibras.³⁹

Las soluciones PVA/CTS/HA mostraron un comportamiento de tipo Newtoniano, por lo que requieren la aplicación de un voltaje más elevado durante el procesamiento.

7.8 Conductividad de las soluciones a electrohilar

Se realizó la determinación de la conductividad eléctrica de las soluciones de trabajo por triplicado. Los resultados se presentan en la **Tabla 7.10**. Asimismo, se midió la conductividad de la solución estándar marca OHAUS, como referencia. Las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (~25 °C).

Tabla 7.10 Conductividad de las soluciones de trabajo. *Menor concentración de PVA (4%) y CTS (1%), ** Incremento de la concentración de PVA (10%) y ***Mayor concentración PVA (10%) y CTS (2%).

Solución	Conductividad (mS)	Desviación estandar
Estándar	0.02	0.008
Curcumina 3% p/v	0.03	0.016
Curcumina 12% p/v	0.03	0.012
PVA 8% p/v	0.40	0.016
HA 0.5% p/v	0.71	0.024
HA 1% p/v	1.59	0.063
PVA/CTS 2:1 v/v	1.68	0.043
PVA/CTS 1.5:1 v/v	1.54	0.020
PVA/CTS 1:1 v/v	1.55	0.029
PVA/CTS/CUR3, 2:1:1 v/v	0.78	0.033
PVA/CTS/CUR3, 1.5:1:1 v/v	0.77	0.012
PVA/CTS/CUR3, 1:1:1 v/v	0.73	0.032
PVA/CTS/CUR12, 2:1:1 v/v	0.79	0.016
PVA/CTS/CUR12, 1.5:1:1 v/v	0.77	0.016
PVA/CTS/CUR12, 1:1:1 v/v	0.72	0.037
*PVA/CTS/HA 2:1:1v/v	2.46	0.046
PVA/CTS _{HFIP:AA} 1.5:1 v/v	0.43	0.020
CTS 1.3% p/v	2.39	0.050
PVA 5.3% p/v	0.75	0.024
CTS 1.6% p/v	2.39	0.045
PVA 4.8% p/v	0.89	0.044
CTS 2% p/v	2.45	0.049
PVA 4% p/v	1.06	0.073
**PVA/HA/CTS 2:1:1v/v	2.41	0.052
***PVA/HA/CTS 2:1:1v/v	2.34	0.021
PVA/HA/CTS/CUR 2:1:1:1 v/v	1.26	0.008

El CTS tiene capacidad iónica a causa de su naturaleza polielectrolítica, por lo tanto, aumenta considerablemente la conductividad de la solución al entrar en contacto con soluciones de menor conductividad como PVA y curcumina, el incremento dependerá significativamente de la concentración de CTS. En congruencia con los argumentos de Cardoso et al.,²² la influencia del PVA reduce considerablemente la conductividad de las soluciones.

El análisis comparativo mostró que, en la solución 2% p/v de CTS puro y en la solución PVA/HA/CTS con CS 2%, debido al alto contenido de PVA (10% p/v), se crean más interacciones por puente de hidrogeno entre el PVA y el CTS, disminuyendo los grupos funcionales responsables de la conductividad eléctrica.²²

7.9 pH de las soluciones a electrohilar

La determinación de pH se ha realizado en las soluciones que se enlistan en la **Tabla 7.11**.

Tabla 7.11 Determinación de pH de las soluciones.

Solución	pH
PVA/CTS 2:1 v/v	3
PVA/CTS 1.5:1 v/v	3
PVA/CTS 1:1 v/v	3
PVA/CTS/CUR3, 2:1:1 v/v	3
PVA/CTS/CUR3, 1.5:1:1 v/v	3
PVA/CTS/CUR3, 1:1:1 v/v	3
PVA/CTS/CUR12, 2:1:1 v/v	3
PVA/CTS/CUR12, 1.5:1:1 v/v	3
PVA/CTS/CUR12, 1:1:1 v/v	3
*PVA/HA/CTS 2:1:1v/v	2
PVA/CTS _{HFIP:AA} 1.5:1 v/v	3
CTS 1.3% p/v	2
PVA 5.3% p/v	1
CTS 1.6% p/v	2

PVA 4.8% p/v	1
CTS 2% p/v	2
PVA 4% p/v	1
**PVA/HA/CTS 2:1:1v/v	2
***PVA/HA/CTS 2:1:1v/v	2
PVA/HA/CTS/CUR 2:1:1:1 v/v	2

7.10 Cinética de liberación

Se elaboró la curva de calibración partiendo de soluciones de curcumina en etanol absoluto, a concentraciones conocidas, las cuales se enlistan en la **Tabla 7.12**.

Tabla 7.12 Soluciones de curcumina de concentración conocida elaboradas para la curva de calibración.

No. De solución	Concnetración de curcumina (µg/mL)
1	100
2	70
3	50
4	20
5	10
6	5
7	1

Se determinó la absorbancia de las soluciones de curcumina de concentración conocida (1 a 100 $\mu\text{g/mL}$), a una longitud de onda de 425 nm, permitiendo trazar la curva de calibración que se muestra en la **Figura 7.35**.

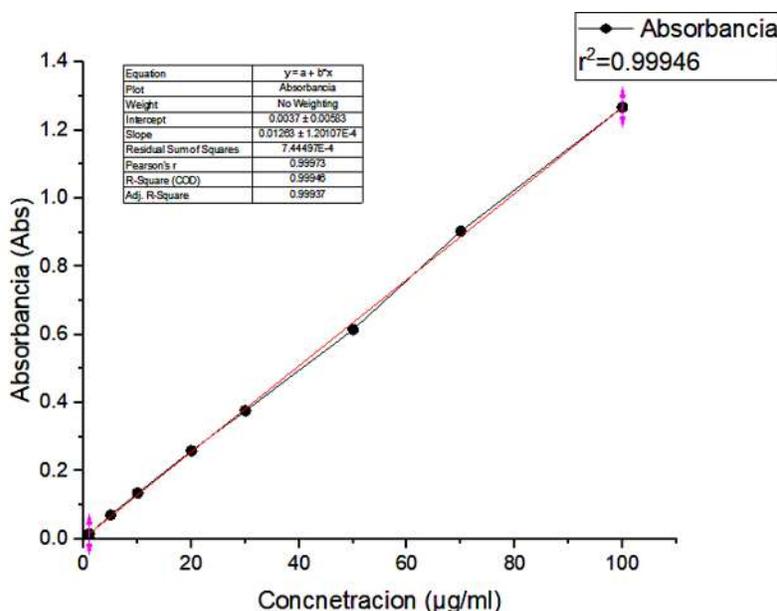


Figura 7.35 Curva de calibración de curcumina en etanol absoluto, mediciones realizadas a $\lambda_{\text{máx}} = 425\text{nm}$ del principio activo.

Los perfiles de liberación de la curcumina, se obtuvieron al sumergir las nanofibras PVA/CTS/HA en 3 mL de etanol absoluto bajo agitación constante y a temperatura ambiente. Se tomaron alícuotas periódicamente del medio de liberación, se midió la absorbancia a la $\lambda_{\text{máx}}$ y posteriormente se reincorporó el contenido de cada alícuota al medio de liberación.

Para determinar la concentración de curcumina, se utilizó una curva de calibración con concentraciones de 1 a 100 $\mu\text{g/mL}$. Se realizaron dos ensayos de cinética de liberación de la curcumina a partir de las nanofibras PVA/CTS/HA 2:1:1 v/v, en los cuales se utilizó etanol absoluto ($\text{pH}=7$) como medio de liberación. Los resultados se muestran en la **Figura 7.36** en donde se observó que la liberación general se puede dividir en dos etapas: una liberación rápida en la primera hora y una liberación lenta después de 1.5 h.

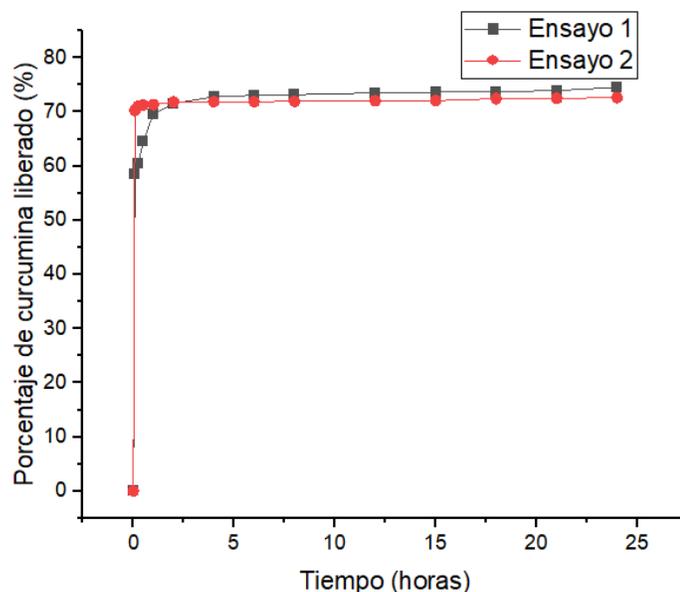


Figura 7.36 Perfiles de cinética de liberación de curcumina de las nanofibras PVA/CTS/HA/CUR, se muestra el perfil 1 en color negro y el perfil 2 en color rojo.

Durante la primer etapa, se observó una liberación de tipo ráfaga, en esta etapa se liberó la curcumina depositada en la superficie de las nanofibras y por lo tanto, la velocidad de liberación dependió de la desorción de la curcumina.¹³

Después de 1.5 h, la velocidad de liberación se volvió lenta y fue casi constante hasta las 24 horas (cinética de liberación del fármaco de orden cero).¹³ La tasa de liberación depende principalmente de la interacción entre las nanofibras tricomponente y la curcumina.

Se realizó otro perfil de cinética de liberación modificando el medio de liberación y algunas condiciones de procesamiento. Con la intención de simular en el medio de liberación, se utilizó una solución (20 mL) buffer de fosfatos (pH=7) y se agregó 2% v/v de etanol absoluto (solución Buffer-Etanol) para favorecer la solubilidad de la curcumina en el medio de liberación. Utilizando la solución Buffer-Etanol se elaboraron soluciones de curcumina de concentración conocida, las concentraciones mencionadas en la **Tabla 7.12**.

Se determinó la absorbancia de las soluciones de curcumina de concentraciones entre 1 y 100 $\mu\text{g/mL}$, a una longitud de onda de 425 nm, permitiendo trazar la curva de calibración que se muestra en la **Figura 7.37**.

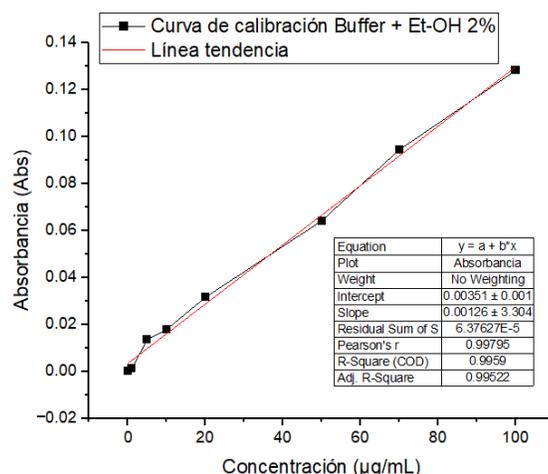


Figura 7.37 Curva de calibración de curcumina utilizando la solución Buffer – Etanol, mediciones realizadas a $\lambda_{\text{máx}} = 425\text{nm}$ del principio activo.

La colección de nanofibras PVA/CTS/HA cargada con curcumina se introdujo en una membrana con la intención de simular el pasó de la curcumina a través de una barrera física para su liberación en el organismo humano. Posteriormente se sumergió la membrana con las nanofibras en la solución Buffer-Etanol, bajo agitación constante a una temperatura de 37 °C.

El perfil de liberación de la curcumina se obtuvo a partir de alícuotas tomadas periódicamente del medio de liberación, a las cuales se les midió la absorbancia a la $\lambda_{\text{máx}}$ de la curcumina. Posterior a cada medición, se desechó la alícuota y se recuperó el volumen del medio de liberación con solución Buffer-Etanol fresca (a temperatura

ambiente). De esta manera, se graficó la cinética de liberación de concentración acumulada, mostrada en la **Figura 7.38**.

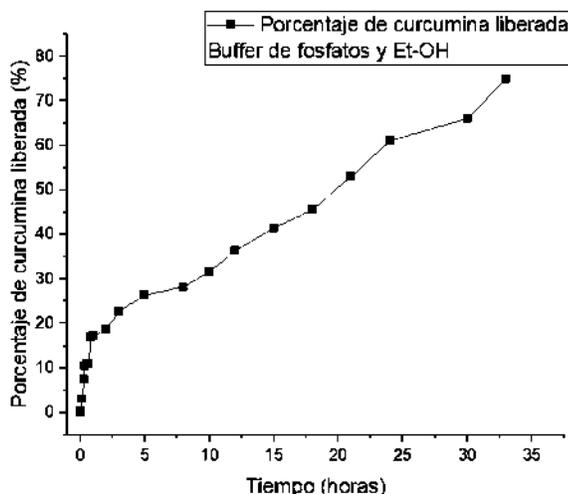


Figura 7.38 Cinética de liberación con concentración acumulada en solución Buffer-Etanol, mediciones realizadas a $\lambda_{\text{máx}} = 425\text{nm}$ del principio activo.

8. Conclusiones

Mediante la estandarización de los parámetros involucrados en las soluciones de PVA/CTS, PVA/CTS/CUR y PVA/HA/CTS para el electrohilado, entre los cuáles se incluye la conductividad, pH, viscosidad y los solventes utilizados. La estandarización de los parámetros de procesamiento, incluidos el voltaje, velocidad de flujo, distancia aguja-colector, el diámetro de la aguja e incluso el tipo de colector metálico y el tamaño de este, fue posible obtener nanofibras con elevada calidad microestructural.

Las nanofibras presentaron una escasa cantidad de defectos y de perlas, así como una amplia distribución de diámetros entre 100 – 400nm, que indica uniformidad morfológica de la estructura de las colecciones de nanofibras.

Para la producción de nanofibras PVA/CTS, PVA/CTS/CUR y PVA/HA/CTS, se identificó que el uso de colectores compuestos de diferente metal (acero inoxidable y cobre), así como el tamaño de estos, afectan de manera considerable la calidad microestructural de las nanofibras.

La elección de solventes (ácido acético o HFIP) para la preparación de la disolución de CTS puro, afectan de manera considerable la calidad microestructural de las nanofibras producidas a partir de la mezcla PVA/CTS. Al emplear el sistema de solventes HFIP:AA para la disolución de CTS puro, se obtuvieron nanofibras PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 con escasa calidad microestructural, empleando un colector de cobre. Las nanofibras PVA/CTSHFIP:AA perdieron su estabilidad en medio acuoso, razón por la cual se descartó la utilización de esta solución.

Se encontró solvente más adecuado para disolver el CTS puro fue el ácido acético 80% v/v en solución acuosa. La solución PVA/CTS 1.5:1 generó nanofibras de elevada calidad microestructural y con escasa cantidad de perlas o defectos, empleando un colector de acero inoxidable. Se identificó que las nanofibras de esta composición son solubles en agua, por lo que se sometieron a un entrecruzamiento térmico. Sin embargo, al contacto con el agua destilada, se tornaron transparentes perdiendo estabilidad estructural, y al retirar el exceso de agua, se evidenció su gelificación, mostrando la pérdida de la microestructura en forma de nanofibras.

Para la producción de nanofibras PVA/HA/CTS, se estandarizaron tanto los parámetros de electrohilado como la concentración de los polímeros en la solución, obteniendo nanofibras de elevada calidad microestructural y escasa cantidad de defectos a partir de una concentración p/v: PVA 10%, HA 0.1% y CTS 2%.

Las nanofibras PVA/CTS/HA obtenidas en el colector de cobre de menor área presentaron elevada calidad microestructural. Se identificó que implementar colectores de cobre reduce el tiempo de electrohilado para obtener nanofibras con suficiente espesor para desprenderlas del colector durante 3 – 4 h. Es importante mencionar que, a la fecha, en la literatura no existen reportes del uso de colectores de cobre para el proceso de electrohilado.

La carga de la curcumina directa en la solución de trabajo PVA/CTS/CUR generó una mayor calidad microestructural de las nanofibras, al comparar la microestructura con las nanofibras PVA/CTS cargadas por inmersión, las cuales presentaron una mayor cantidad de defectos y menor calidad microestructural.

La exposición de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 (con elevada calidad microestructural), a radiación UV de onda corta y onda larga durante 4, 12 y 24 h, induce

un incremento del diámetro promedio de las nanofibras. Sin embargo, ninguno de los ensayos le otorgó a las nanofibras estabilidad al contacto con el agua, lo que indica que no se llevó a cabo un entrecruzamiento.

Las nanofibras PVA/CTS/HA son solubles en agua, por lo que se sometieron a entrecruzamiento térmico. El tratamiento térmico a 140°C por 40 min resultó un método de entrecruzamiento efectivo, otorgando mayor estabilidad a las nanofibras al contacto con el agua.

La carga de la curcumina mediante inmersión directa de las nanofibras PVA/CTS/HA previamente entrecruzadas, mantiene la calidad de la microestructura de las nanofibras. El entrecruzamiento térmico mantuvo la estabilidad de las nanofibras PVA/CTS/HA/CUR al contacto con medios acuosos.

Los espectros FTIR de las soluciones PVA/CTS evidencian la presencia de interacciones por puentes de hidrógeno entre los grupos -NH₂ del CTS y -OH del PVA. Mientras que el espectro de la solución PVA/CTS/CUR12 1:1:1 (con una mayor concentración de curcumina), evidenció una disminución en la intensidad de las vibraciones antes mencionadas, lo que demuestra que las interacciones de ambos polímeros con el fármaco son, de igual manera por puentes de hidrógeno.

El análisis termogravimétrico de las nanofibras de PVA puro, PVA/CTS 2:1, PVA/CTS_{HFP:AA} 1.5:1 y PVA/CTS/CUR12 1:1:1 evidenció una mayor estabilidad térmica al incorporar la curcumina al sistema, lo que sugiere que posiblemente las nanofibras cargadas con curcumina pueden someterse a tratamiento térmico para su posible entrecruzamiento, sin alterar la estabilidad del fármaco.

El análisis mediante calorimetría diferencial de barrido de las nanofibras de PVA puro, PVA/CTS 2:1 y PVA/CTS/CUR 1:1:1, así como el análisis de CTS en polvo evidenció un desplazamiento de la estabilidad térmica del PVA de acuerdo a la concentración en la que se encuentra presente en las nanofibras. Mientras que las nanofibras que contienen mayor concentración de CTS PVA/CTS/CUR 1:1:1 presentaron mayor estabilidad térmica.

Por su parte, el análisis de las propiedades reológicas de las soluciones de PVA puro evidenció un comportamiento Newtoniano, mientras que, para el CTS y las

mezclas PVA/CTS, la viscosidad aumenta al incrementar la concentración de CTS; presentando un comportamiento pseudoplástico.

Las soluciones de PVA puro, PVA/CTS_{HFIP:AA} 1.5:1, PVA/CTS/HA1 y PVA/CTS/HA2 mostraron un comportamiento característico de un fluido no-Newtoniano. La viscosidad aumenta al incrementar la concentración de CTS en la solución; hecho que se extrapola a la utilización de un voltaje mayor e incluso la utilización de una aguja de mayor calibre.

La formación de las nanofibras depende de la concentración de los polímeros en solución y de la viscosidad. Las nanofibras de mejor calidad microestructural se obtuvieron a partir de una mayor concentración de PVA con respecto a la concentración de CTS (PVA/CTS/HA1), ya que la viscosidad disminuye considerablemente, en comparación con las nanofibras obtenidas a partir de la solución con mayor concentración de CTS (PVA/CTS/HA2).

La conductividad de las soluciones incrementó al aumentar la concentración de CTS, mientras que la influencia del PVA redujo considerablemente este parámetro. Cuando la conductividad eléctrica de la solución es menor, aumentar la velocidad de flujo de inyección y/o el voltaje favorece el electrohilado.

El pH de las soluciones empleadas para electrohilar se mantuvo entre 2 - 3, pH adecuado para mantener las propiedades del CTS.

Los perfiles de liberación cinética de la curcumina a partir de las nanofibras PVA/CTS/HA mostraron una liberación controlada de la curcumina

9. Bibliografía

1. Shivakalyani Adepu and Seeram Ramakrishna. Controlled Drug Delivery Systems : Current Status and Future Directions. *Molecules* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 19];26(19):1–45. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
2. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educacion Quimica* [Internet]. 2016;27(4):286–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.07.002>
3. Priya James H, John R, Alex A, Anoop KR. Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2014;4(2):120–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2014.02.005>

4. Moydeen AM, Ali Padusha MS, Aboelfetoh EF, Al-Deyab SS, El-Newehy MH. Fabrication of electrospun poly(vinyl alcohol)/dextran nanofibers via emulsion process as drug delivery system: Kinetics and in vitro release study. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;116:1250–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.130>
5. Olusanya TOB, Ahmad RRH, Ibegbu DM, Smith JR, Elkordy AA. Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs. *Molecules* [Internet]. 2018;23(4). Available from: doi:10.3390/molecules23040907
6. Luraghi A, Peri F, Moroni L. Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2021;334:463–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033>
7. Hosseini H, Shahraky MK, Amani A, Landi FS. Electrospinning of polyvinyl alcohol/chitosan/hyaluronic acid nanofiber containing growth hormone and its release investigations. *Polym Adv Technol* [Internet]. 2021;32(2):574–81. Available from: DOI: 10.1002/pat.5111
8. Ulker Turan C, Guvenilir Y. Electrospun poly(ω -pentadecalactone-co- ϵ -caprolactone)/gelatin/chitosan ternary nanofibers with antibacterial activity for treatment of skin infections. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2022;170. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106113>
9. Pant B, Park M, Park SJ. Drug delivery applications of core-sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: A review. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019;11(7). Available from: doi:10.3390/pharmaceutics11070305
10. Garcia C, Armando JF, Martínez S, Bossard F, Garcia C, Armando JF, et al. Production of Chitosan / Hyaluronan Complex Nanofibers . Characterization and Physical Properties as a Function of the Composition. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2020;12:2004. Available from: doi:10.3390/polym12092004
11. Liu Q, Ouyang WC, Zhou XH, Jin T, Wu ZW. Antibacterial Activity and Drug Loading of Moxifloxacin-Loaded Poly(Vinyl Alcohol)/Chitosan Electrospun Nanofibers. *Front Mater* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 19];8:1–9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.643>
12. Mirzaeei S, Taghe S, Asare-Addo K, Nokhodchi A. Polyvinyl Alcohol/Chitosan Single-Layered and Polyvinyl Alcohol/Chitosan/Eudragit RL100 Multi-layered Electrospun Nanofibers as an Ocular Matrix for the Controlled Release of Ofloxacin: an In Vitro and In Vivo Evaluation. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2021;22(170). Available from: DOI: 10.1208/s12249-021-02051-5
13. Hong D. BT, MN, KT, NN,. Electrospun Chitosan/Pva Nanofibers for Drug Delivery. *Vietnam J Sci Technol* [Internet]. 2018;54(4B):185. Available from: DOI: 10.15625/2525-2518/54/4B/12040
14. Li J, Cai C, Li J, Li J, Li J, Sun T, et al. Chitosan-based nanomaterials for drug delivery. *Molecules* [Internet]. 2018;23(10):1–26. Available from: doi:10.3390/molecules23102661
15. Valachová K, El Meligy MA, Šoltés L. Hyaluronic acid and chitosan-based electrospun wound dressings: Problems and solutions. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022;206:74–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.117>

16. Wang Y, Yu J, Cui R, Lin J, Ding X. Curcumin in Treating Breast Cancer: A Review. *J Lab Autom* [Internet]. 2016;21(6):723–31. Available from: <https://doi.org/10.1177/2211068216655524>
17. Van Nong H, Hung LX, Thang PN, Chinh VD, Vu L Van, Dung PT, et al. Fabrication and vibration characterization of curcumin extracted from turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes of the northern Vietnam. *Springerplus* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 19];5(1). Available from: doi: 10.1186/s40064-016-2812-2
18. García MC. Drug delivery systems based on nonimmunogenic biopolymers. *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems: Beyond Polyethylene Glycol* [Internet]. 2018;317–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101750-0.00012-X>
19. Sayyar Z, Hosseini Z, Beheshtizadeh N. Developing curcumin loaded-magnetic montmorillonite nanoparticles/polyvinyl alcohol/hyaluronic acid/chitosan nanofiber mats as a wound dressing. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2024 Mar 1;93:105408. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224724000765>
20. Nadem S, Ziyadi H, Hekmati M, Baghali M. Cross-linked poly(vinyl alcohol) nanofibers as drug carrier of clindamycin. *Polymer Bulletin* [Internet]. 2020;77(11):5615–29. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00289-019-03027-z>
21. Zhang X, Tang K, Zheng X. Electrospinning and Crosslinking of COL/PVA Nanofiber-microsphere Containing Salicylic Acid for Drug Delivery. *J Bionic Eng* [Internet]. 2016;13(1):143–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1672-6529\(14\)60168-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1672-6529(14)60168-2)
22. Novikov VY, Derkach SR, Konovalova IN, Dolgopyatova N V., Kuchina YA. Mechanism of Heterogeneous Alkaline Deacetylation of Chitin: A Review. *Polymers* 2023, Vol 15, Page 1729 [Internet]. 2023 Mar 30 [cited 2024 Feb 11];15(7):1729. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/15/7/1729/htm>
23. Abdel-Mohsen AM, Pavliňák D, Čileková M, Lepcio P, Abdel-Rahman RM, Jančář J. Electrospinning of hyaluronan/polyvinyl alcohol in presence of in-situ silver nanoparticles: Preparation and characterization. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019;139:730–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.205>
24. D Agostino, A. Semi-interpenetrated Hydrogels Composed of PVA and Hyaluronan or Chondroitin Sulphate: Chemico-Physical and Biological Characterization. *J Biotechnol Biomater* [Internet]. 2012;02(03). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-952X.1000140>
25. Cui Z, Zheng Z, Lin L, Si J, Wang Q, Peng X, et al. Electrospinning and crosslinking of polyvinyl alcohol/chitosan composite nanofiber for transdermal drug delivery. *Advances in Polymer Technology* [Internet]. 2018;37(6):1917–28. Available from: DOI: 10.1002/adv.21850
26. Kodavaty J, Deshpande AP. Mechanical and swelling properties of poly (vinyl alcohol) and hyaluronic acid gels used in biomaterial systems - A comparative study. *Def Sci J* [Internet]. 2014;64(3):222–9. Available from: DOI: 10.14429/dsj.64.7320
27. Sun J, Perry SL, Schiffman JD. Electrospinning Nanofibers from Chitosan/Hyaluronic Acid Complex Coacervates. *Biomacromolecules* [Internet]. 2019;20(11):4191–8. Available from: DOI: 10.1021/acs.biomac.9b01072

28. Figueira DR, Miguel SP, de Sá KD, Correia IJ. Production and characterization of polycaprolactone- hyaluronic acid/chitosan- zein electrospun bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2016 Dec 1;93:1100–10. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.09.080>
29. Xu H, Wu Z, Zhao D, Liang H, Yuan H, Wang C. Preparation and characterization of electrospun nanofibers-based facial mask containing hyaluronic acid as a moisturizing component and huangshui polysaccharide as an antioxidant component. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022 Aug 1;214:212–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.047>
30. Pérez-Nava A, Reyes-Mercado E, González-Campos JB. Production of chitosan nanofibers using the HFIP/acetic acid mixture as electrospinning solvent. *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*. 2022;173(February).
31. Sedghi R, Shaabani A. Electrospun biocompatible core/shell polymer-free core structure nanofibers with superior antimicrobial potency against multi drug resistance organisms. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2016;101:151–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2016.08.060>
32. Khan MN, Arafat MT, Rashid TU, Haque P, Rahman MM. Chitosan-Stabilized CuO Nanostructure-Functionalized UV-Crosslinked PVA/Chitosan Electrospun Membrane as Enhanced Wound Dressing. *ACS Appl Bio Mater* [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 16];7(2):961–76. Available from: <https://doi.org/10.1021/acscabm.3c00958>
33. Briskey D, Sax A, Mallard AR, Rao A. Increased bioavailability of curcumin using a novel dispersion technology system (LipiSpense®). *Eur J Nutr* [Internet]. 2019 Aug 1;58(5):2087–97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1766-2>
34. Bazmandeh AZ, Mirzaei E, Ghasemi Y, Kouhbanani MAJ. Hyaluronic acid coated electrospun chitosan-based nanofibers prepared by simultaneous stabilizing and coating. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Feb 19];138:403–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.107>
35. Masek A, Chrzescijanska E, Zaborski M. Characteristics of curcumin using cyclic voltammetry, UV-vis, fluorescence and thermogravimetric analysis. *Electrochim Acta* [Internet]. 2013;107:441–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2013.06.037>
36. Pérez-Nava A, Espino-Saldaña AE, Pereida-Jaramillo E, Hernández-Vargas J, Martínez-Torres A, Vázquez-Lepe MO, et al. Surface collagen functionalization of electrospun poly(vinyl alcohol) scaffold for tissue engineering. *Process Biochemistry* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Feb 19];126:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.12.022>
37. Ramasamy P, Subhapradha N, Shanmugam V, Shanmugam A. Extraction, characterization and antioxidant property of chitosan from cuttlebone *Sepia kobeensis* (Hoyle 1885). *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 19];64:202–12. Available from: DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.12.008 · Source: PubMed
38. Sun XZ, Williams GR, Hou XX, Zhu LM. Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 10];94(1):147–53. Available from: doi: 10.1016/j.carbpol.2012.12.064

39. Mata GC da, Morais MS, Oliveira WP de, Aguiar ML. Composition Effects on the Morphology of PVA/Chitosan Electrospun Nanofibers. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 19];14(22):4856. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym14224856>
40. Shah JC, Deshpande A. Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 19];2(4):302–209. Available from: <https://www.wjpsonline.com/index.php/wjps/article/view/kinetic-modeling-comparison-invivo-dissolution-profiles>

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura química del monómero del PVA	10
Figura 2. Estructura química del monómero del quitosano.....	10
Figura 3. Estructura del monómero del ácido hialurónico.....	11
Figura 4. Estructura química de la curcumina.....	13
Figura 5. Aplicaciones biomédicas de las nanofibras.....	13
Figura 6. Configuración del equipo de electrohilado.....	17
Figura 7. Nanofibras de polímeros a) PVA/CS/HA entrecruzadas con glutaraldehído ⁷ , b) PVA/Dextran ⁴ y c) PVA ²⁰	19
Figura 8. Estructura química a) quitina completamente acetilada, b) CTS completamente desacetilado y c) quitina o CTS comercial.....	21
Esquema 1. Reacción de N-desacetilación de la quitina.....	22
Figura 9. Unidades estructurales del CTS.....	23
Figura 10. Unidades estructurales del monómero del ácido hialurónico.....	24
Figura 11. Estructura química del monómero del PVA.....	25
Figura 12. Estructura química de la curcumina.....	30
Figura 13. Beneficios y actividad farmacológica de la curcumina.....	30
Figura 14. Desarrollo de las etapas de la estrategia experimental.....	32
Figura 7.1 Microestructura del depósito de electrohilado de la solución PVA/CTS proporción a) 2:1 v/v, b) 1.5:1 y c) 1:1 v/v.....	39
Figura 7.2 a) Microestructura y b) histogramas de distribución de las nanofibras electrohiladas: PVA/HA 2:1.....	42
Figura 7.3 Microestructura e histogramas de distribución de las nanofibras electrohiladas a) PVA puro, b) PVA/CTS 2:1, c) PVA/CTS 1.5:1 y d) PVA/CTS 1:1.....	43
Figura 7.4 Nanofibras PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 v/v: a) microestructura, b) macroestructura transparente y c) pérdida de la microestructura.....	44
Figura 7.5 Microestructura e histogramas de las nanofibras PVA/CTS proporción 2:1 v/v a) 23 h de electrohilado y b) 23 h de electrohilado con entrecruzamiento térmico durante 10 min.....	45

Figura 7.6 Microestructura: a) nanofibras PVA/CTS 2:1 v/v y b) posterior al entrecruzamiento térmico durante 4 h.....	46
Figura 7.7 Microestructura e histogramas de distribución de las nanofibras PVA/CTS/CUR a) 2:1:1 (CUR 3%), b) 1.5:1:1 (CUR 3%), c) 1:1:1 (CUR 3%) y d) 1:1:1 (CUR 12%).....	48
Figura 7.8 Microestructura de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1: a) colector de acero y b) colector de cobre.....	49
Figura 7.9 Microestructura e histogramas de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1: a) sin entrecruzamiento y b) entrecruzamiento con UV corta durante 4 h.....	51
Figura 7.10 Microestructura e histogramas de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1: a) sin exposición a radiación UV, b) con exposición a radiación UV de onda corta y c) con exposición a radiación UV de onda larga.....	52
Figura 7.11 Pérdida de la microestructura de las nanofibras PVA/CTS/CUR 1:1:1 expuestas a radiación UV-Vis a) de onda corta con prueba de solubilidad 12 h, b) de onda corta 254 nm con prueba de solubilidad 24 h, c) de onda larga 365 nm con prueba de solubilidad 12 h y d) de onda larga con prueba de solubilidad 24 h.....	53
Figura 7.12 Apariencia macroscópica de las nanofibras PVA/CTS/CUR a) proporción 1:1:1 incorporada en la solución de trabajo y en colector de cobre, b) proporción 1:1:1 incorporada en la solución de trabajo y en colector de acero, c) PVA/CTS 2:1 con entrecruzamiento térmico y cargada por inmersión; y d) PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 de 11 h cargada por inmersión.....	54
Figura 7.13 Microestructura e histogramas de las nanofibras a) PVA/CTS 2:1 entrecruzadas y cargadas por inmersión, b) PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 cargadas por inmersión.....	55
Figura 7.14 Pérdida de la microestructura PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 cargadas por inmersión a) prueba de solubilidad durante 12 h y b) prueba de solubilidad durante 24 h.....	55
Figura 7.15 Apariencia macroscópica de las colecciones obtenidas de los ensayos PVA/HA/CTS 2:1:1: a) #2 y b) #3.....	57

Figura 7.16 Análisis microscópico de los ensayos a) #1, b) #3, c) #4, d) #5 y e) #6.....	58
Figura 7.17 Microestructura e histogramas de distribución diámetro de las nanofibras PVA/HA/CTS 2:1:1 a) PVA 10%, HA 0.1%, CTS 1% y b) PVA 10%, HA 0.1%, CTS 2%.....	59
Figura 7.18 Dispositivos para inyección de la solución polimérica a) pistón hidráulico y b) jeringa de 10 mL.....	61
Figura 7.19 Microestructura e histograma de distribución diámetro de las nanofibras PVA/HA/CTS: a) obtenidas en el colector de acero y b) obtenidas en el colector de cobre.....	62
Figura 7.20 a) Microestructura y b) histogramas, de las nanofibras PVA/CTS/HA obtenidas en el colector de acero, sometidas a entrecruzamiento térmico y posterior evaluación de su estabilidad en agua destilada durante 8 h.....	63
Figura 7.21 Microestructura de las nanofibras PVA/CTS/HA cargadas con curcumina v/v a) Posterior a la prueba de solubilidad durante 48 h y b) Posterior a la prueba de solubilidad durante 8 h.....	64
Figura 7.22 Espectro FTIR de las nanofibras PVA/CTS 2:1, 1.5:1 y 1:1.....	65
Figura 7.23 Espectro FTIR de las nanofibras PVA/CTS 2:1, 1.5:1 y 1:1 comparación con PVA/CTS/CUR 2:1:1 a partir de curcumina 3% p/v y PVA/CTS/CUR 1:1:1 a partir de curcumina 12% p/v.....	66
Figura 7.24 Espectro FTIR de las nanofibras PVA/CTS/HA y PVA/CTS/HA/CUR.....	68
Figura 7.25 Termogramas de TGA y derivadas de TGA color negro para CTS en polvo, rojo para nanofibras PVA, verde para nanofibras PVA/CTS 2:1, azul para nanofibras PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1 y cian nanofibras PVA/CTS/CUR12 1:1:1.....	70
Figura 7.26 Termogramas de DSC: a) nanofibras PVA (superior) y CTS en polvo (inferior); y b) nanofibras PVA/CTS 2:1 (superior) y nanofibras PVA/CTS/CUR12 1:1:1 (inferior).	73
Figura 7.27 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS 2:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas	

continuas representan los siguientes ajustes: rojo Carreau-Yasuda y amarillo Cross.....	75
Figura 7.28 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS 1.5:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: morado Carreau-Yasuda y cian Cross.....	76
Figura 7.29 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS 1:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: rojo Carreau-Yasuda y azul Cross.....	76
Figura 7.30 Viscosidad en función de la velocidad de corte para la solución PVA/CTS/CUR 1.5:1:1 v/v. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes. Las líneas continuas representan los siguientes ajustes: color vino Carreau-Yasuda y amarillo Cross.....	77
Figura 7.31 Viscosidad en función de la velocidad de corte para las soluciones: color verde PVA/CTS 2:1, lila PVA/CTS 1.5:1 y dorado PVA/CTS 1:1. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes.....	79
Figura 7.32 Viscosidad en función de la velocidad de corte para las soluciones: color café PVA/HA/CTS 2:1:1, verde PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1, gris CTS 1.3%, azul marino PVA 5.3%, naranja CTS 1.6%, morado PVA 4.8%, rosa CTS 2% y azul claro PVA 4%. La medición se llevó a cabo a velocidades de corte ascendentes.....	81
Figura 7.33 Viscosidad en función de la velocidad de corte cero para las soluciones: color café PVA/HA/CTS 2:1:1, verde PVA/CTSHFIP:AA 1.5:1, gris CTS 1.3%, azul marino PVA 5.3%, naranja CTS 1.6%, morado PVA 4.8%, rosa CTS 2% y azul claro PVA 4%.....	81
Figura 7.34 Reograma de las soluciones: a) color naranja PVA 20%, b) color amarillo PVA/CTS/HA1 (CTS 1%) y c) color azul PVA/CS/HA2 (CS 2%).....	83
Figura 7.35 Curva de calibración de curcumina en etanol absoluto, mediciones realizadas a $\lambda_{\text{máx}}= 425\text{nm}$ del principio activo.....	87

Figura 7.36 Perfiles de cinética de liberación de curcumina de las nanofibras PVA/CTS/HA/CUR, se muestra el perfil 1 en color negro y el perfil 2 en color rojo.....	88
Figura 7.37 Curva de calibración de curcumina utilizando la solución Buffer – Etanol, mediciones realizadas a $\lambda_{\text{máx}}= 425\text{nm}$ del principio activo.....	91
Figura 7.38 Cinética de liberación con concentración acumulada en solución Buffer-Etanol, mediciones realizadas a $\lambda_{\text{máx}}= 425\text{nm}$ del principio activo.....	92

Índice de Tablas

Tabla. 6.1 Concentración de los componentes de las soluciones de trabajo.....	34
Tabla 7.1. Parámetros de electrohilado para diferentes proporciones de las soluciones poliméricas PVA/CTS ensayadas... Tabla. 6.1 Concentración de los componentes de las soluciones de trabajo.....	39
Tabla. 7.2 Parámetros de electrohilado a temperatura y humedad controlada durante el proceso.....	41
Tabla. 7.3 Parámetros de electrohilado nanofibras PVA/CTS/CUR.....	47
Tabla. 7.4 Parámetros de electrohilado de la mezcla PVA/HA/CTS 2:1:1 v/v.....	56
Tabla. 7.5 Parámetros de electrohilado de la mezcla PVA/CTS/HA 2:1:1 v/v.....	61
Tabla 7.6 Relación entre la temperatura y la pérdida de peso.....	72
Tabla 7.7 Parámetros obtenidos para el ajuste realizado con el modelo Cross para la evolución de la viscosidad en función de la velocidad de corte ascendente para las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR.....	77
Tabla 7.8 Parámetros obtenidos para el ajuste realizado con el modelo Carreau-Yasuda para la evolución de la viscosidad en función de la velocidad de corte ascendente para las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR.....	78
Tabla. 7.9 Concentraciones de polímero en las soluciones para análisis de viscosidad.....	80
Tabla 7.10 Conductividad de las soluciones de trabajo. *Menor concentración de PVA (4%) y CTS (1%), ** Incremento de la concentración de PVA (10%) y ***Mayor concentración PVA (10%) y CTS (2%).....	84
Tabla 7.11 Determinación de pH de las soluciones.....	85
Tabla 7.12 Soluciones de curcumina de concentración conocida elaboradas para la curva de calibración.....	86

Anexos

Anexo I

En esta sección se muestran las imágenes representativas de las soluciones utilizadas para electrohilar.



Figura A1-1. Soluciones PVA/CTS en proporciones volumétricas 2:1, 1.5:1 y 1:1.



Figura A1-2. Soluciones PVA/CTS/CUR obtenidas a partir de la solución de curcumina 3 % p/v.



Figura A1-3. Soluciones PVA/CTS/CUR obtenidas a partir de la solución de curcumina 12 % p/v.

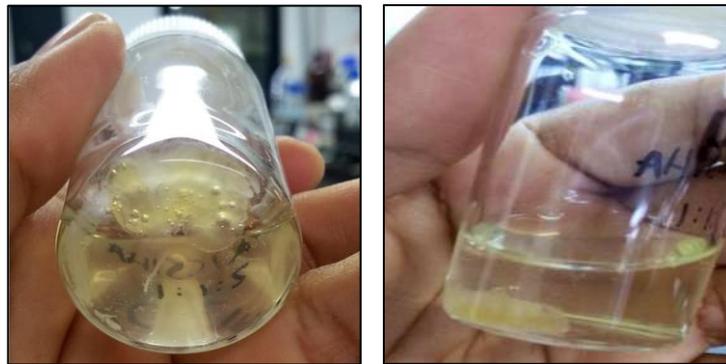


Figura A1-4. Solución PVA/CTS/HA y la formación de un precipitado.

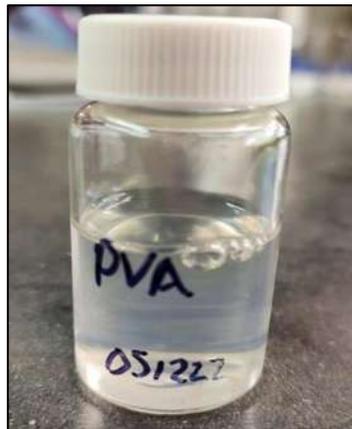


Figura A1-5. Solución PVA 8 % p/v.

Algunas de las caracterizaciones realizadas a las soluciones para electrohilar, se muestran a continuación.

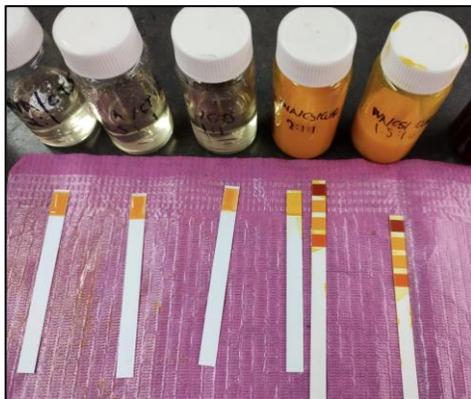


Figura A1-6. Determinación de pH con tira reactiva, de las soluciones PVA/CTS y PVA/CTS/CUR.



Figura A1-7. Determinación de la conductividad, de las solución PVA/CTS/HA.



Figura A1-8. Determinación de las propiedades reométricas de las soluciones poliméricas.

Las series de diluciones realizadas a partir de la solución madre, con la finalidad de elaborar las curvas de calibración correspondientes, se muestran a continuación.

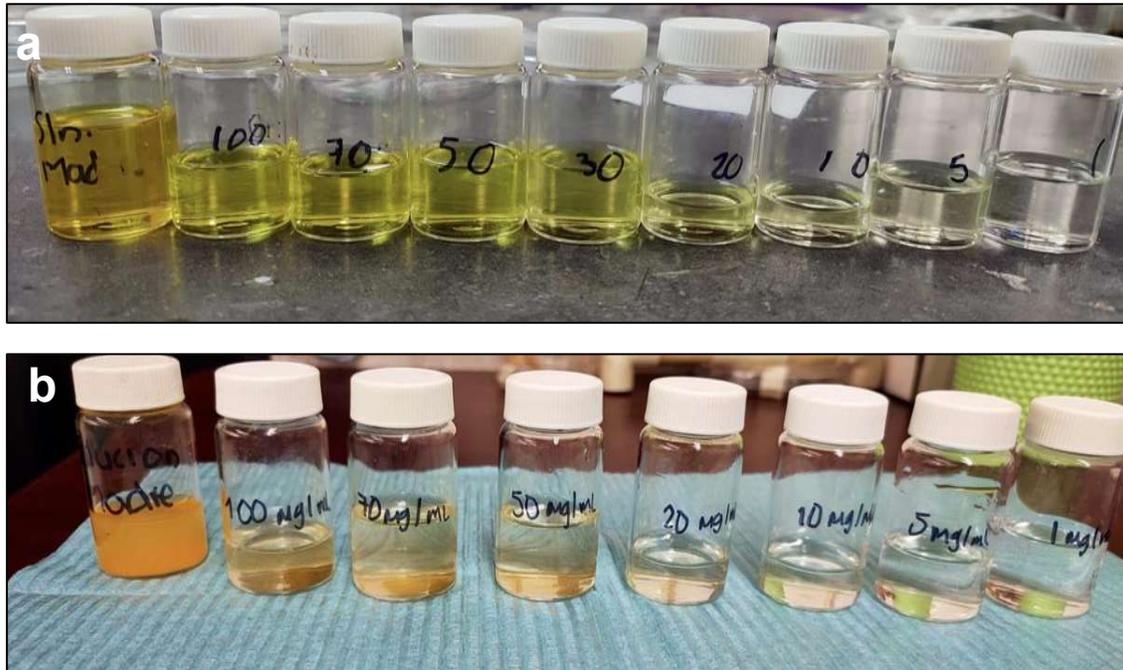


Figura A1-9. Soluciones preparadas para realizar la curva de calibración a) medio de liberación etanol y b) medio de liberación Buffer - Etanol.

Anexo II

En esta sección se muestran las imágenes representativas de los colectores metálicos utilizados para electrohilar.



Figura A2-1. Colector de acero cubierto con aluminio con nanofibras PVA/CTS/CUR.

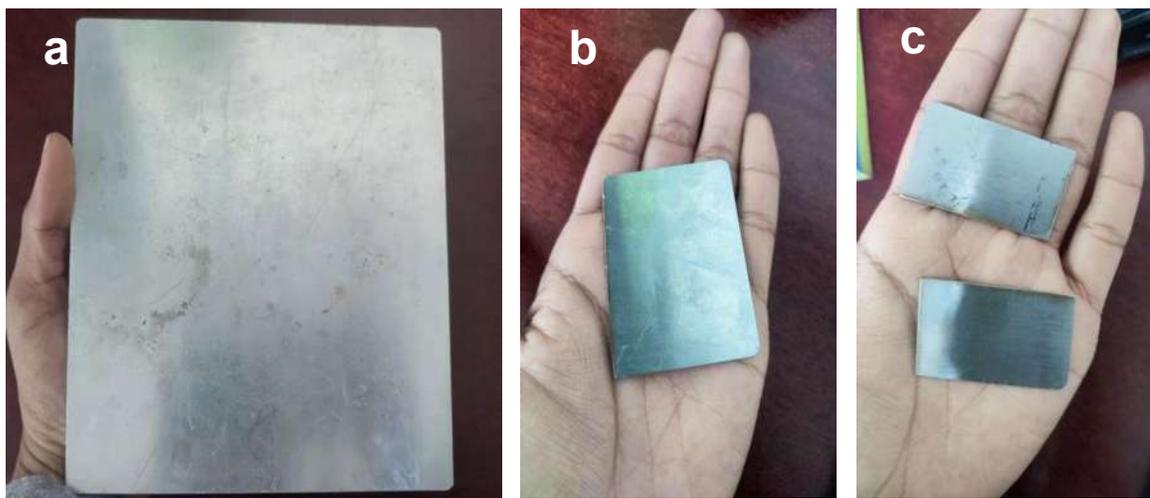


Figura A2-2. Colector de acero inoxidable con área superficial a) 216 cm², b) 20.8 cm² y c) 5 cm².

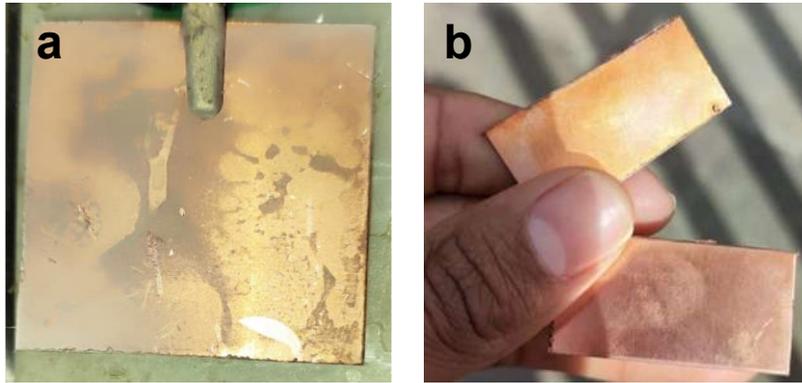


Figura A2-3. Colector de cobre con área superficial a) 14.5 cm^2 y b) 7.4 cm^2 .

Anexo III

En esta sección se muestran las imágenes representativas de los dispositivos de inyección de la solución polimérica, utilizados durante el electrohilado.

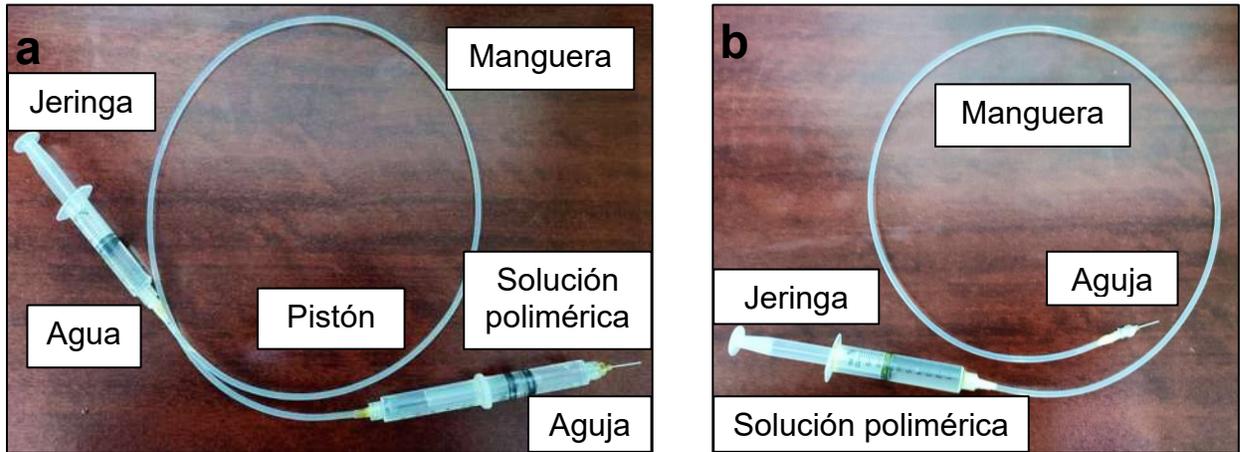


Figura A3-1. Dispositivos de inyección de la solución polimérica a) pistón hidráulico y b) configuración convencional con jeringa.



Figura A3-2. Diferencia de tamaño entre las jeringas utilizadas de acuerdo al dispositivo de inyección de la solución polimérica a) jeringas de 5 y 10 mL y b) pistón elaborado mediante la unión de 2 jeringas de 5 mL.

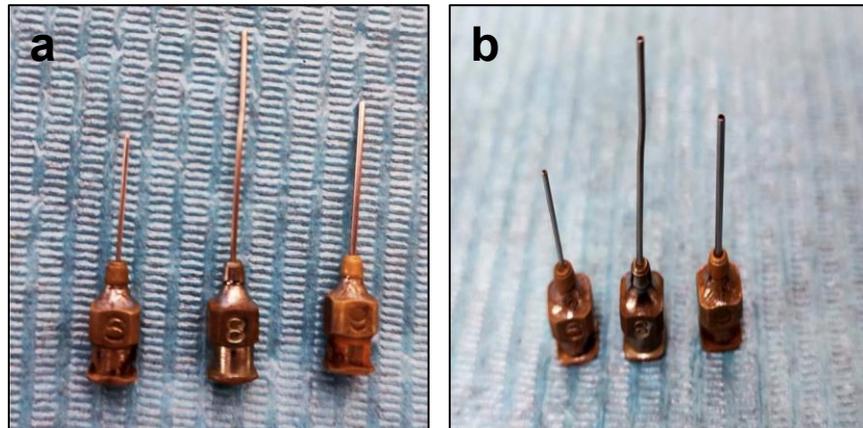


Figura A3-3. Aguja metálica para electrohilar a) agujas #6, #8 y #9 b) apreciación de los diferentes diámetros de las agujas.