

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales

PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE FIBRAS
POLIMÉRICAS DE ACETATO DE CELULOSA Y POLI(VINIL
PIRROLIDONA) POR DISTINTOS SISTEMAS DE
ELECTROHILADO

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRO EN CIENCIA DE MATERIALES

presenta

I.Q. Alma Leticia Nájera Luna

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

A mi padre.

*Por ser para mí un ejemplo de perseverancia e
impulsarme en realizar mis estudios posgrado.*

AGRADECIMIENTOS

- A mi asesora, Dra. María Mónica Castillo Ortega, por su enseñanza, valiosos consejos, atenciones, apoyo, amistad y sobre todo por preocuparse siempre por mi bienestar.
- Al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales de la Universidad de Sonora, por permitirme llevar a cabo mis estudios de Maestría en Ciencia de Materiales.
- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo económico otorgado dentro del Programa de Becas Nacionales así como dentro del Proyecto CB-2008/105003.
- A mis sinodales, Dr. Heriberto Grijalva, Dra. Dora Rodríguez, Dr. Carmelo Encinas y Dr. Jorge Romero, por sus consejos y su cooperación en la revisión de este trabajo de tesis.
- Al Dr. Manuel Pérez, Dr. Pedro Herrera (CICY), Dra. Lorena Armenta, Dra. Silvia Burruel y al M.C. Eduardo Larios, por contribuir en la caracterización de los materiales.
- A la Dra. Teresa del Castillo, por brindarme su amistad, apoyarme al momento de tomar decisiones y colaborar en la revisión de mi trabajo de tesis.
- Especialmente al Dr. Francisco Rodríguez, por sus múltiples colaboraciones para la realización de este trabajo de tesis, pero principalmente por su

paciencia y su entusiasmo desinteresado, lo cual nos ha llevado a ser grandes compañeros y amigos.

- A mis papás Jesús Nájera y Alma Leticia Luna, a mis hermanas Marcia Karen y Kenia Irai, que me ha dado todo su amor, comprensión, confianza y motivación para salir adelante cada día. Por tenerme paciencia en aquellos momentos estresantes y sobre todo por colaborar y apoyarme para construir de mis metas e ilusiones una realidad.
- A mi familia y amigos, por mostrar siempre interés en cada logro realizado.
- Finalmente quiero agradecer a mi novio y amigo Hugo Ricardo Lizárraga Montes, por hacer de cada día una alegría, por su apoyo, entusiasmo y optimismo, los cuales lo han hecho ser parte de cada uno de mis logros. Gracias por ser la fuente de inspiración en mi deseo de proseguir con mis estudios de posgrado y sobre todo por brindarme su amor incondicional.

INDICE

LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABLAS.....	v
OBJETIVOS.....	vi
RESUMEN.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	10
Proceso de electrohilado.....	10
Descripción del proceso.....	10
Variables en el proceso.....	15
Voltaje aplicado.....	15
Velocidad de flujo.....	18
Distancia entre la aguja y el colector.....	18
Variables de la solución polimérica.....	19
Concentración de la solución polimérica.....	21
Volatilidad del solvente.....	23
Conductividad.....	23
Tipos de sistemas en el proceso.....	25
Propiedades de las fibras.....	28
Aplicaciones.....	29
Filtración.....	29
Manufactura textil.....	30
Proceso de catalización.....	31
Ingeniería de tejidos.....	31
Liberación controlada de fármacos.....	32
Sistemas poliméricos.....	41
Acetato de celulosa.....	41
Polivinilpirrolidona.....	43
Materiales compuestos.....	45
Fármacos.....	45
Teofilina.....	45
Amoxicilina.....	48
Técnicas de caracterización.....	50
Microscopio electrónico de barrido.....	50
Microscopio electrónico de transmisión.....	53
Análisis térmico.....	55
Termogravimetría (TGA).....	55
Análisis térmico diferencial (DTA).....	55
Ensayo de propiedades mecánicas.....	57
Espectroscopia de infrarrojo.....	61
Espectroscopia ultra violeta- visible.....	63
EXPERIMENTAL.....	66
Materiales.....	66
Preparación de membranas fibrosas poliméricas.....	67
Hinchamiento de las membranas fibrosas poliméricas en soluciones de amoxicilina y teofilina.....	68

Efecto del pH de la solución sobre las cinéticas de liberación controlada de fármacos.....	68
Caracterización.....	69
Microscopia electrónica de barrido.....	69
Microscopia electrónica de transmisión.....	69
Propiedades mecánicas.....	70
Análisis térmico.....	70
Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier.....	70
Espectroscopia ultra violeta-visible.....	70
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	72
Condiciones óptimas de preparación utilizando aguja sencilla.....	72
Microscopia electrónica de barrido.....	72
Propiedades mecánicas y análisis térmico.....	77
Condiciones óptimas de preparación utilizando agujas lado a lado.....	81
Microscopia electrónica de barrido.....	84
Propiedades mecánicas y análisis térmico.....	84
Condiciones óptimas de preparación utilizando agujas colocadas coaxialmente.....	93
Microscopia electrónica de barrido.....	95
Microscopia electrónica de transmisión.....	99
Propiedades mecánicas y análisis térmico.....	99
Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier.....	102
Cinéticas de liberación de teofilina.....	107
Curva de calibración.....	107
Efecto del pH sobre la cinética de liberación de teofilina.....	107
Cinéticas de liberación de amoxicilina.....	115
Curva de calibración.....	115
Efecto del pH sobre la cinética de liberación de amoxicilina.....	115
CONCLUSIONES.....	125
RECOMENDACIONES.....	127
REFERENCIAS.....	128
ANEXOS.....	135

LISTA DE FIGURAS

1	Representación esquemática del sistema de electrohilado.....	11
2	Fotografía de un menisco de alcohol polivinílico en solución acuosa, mostrando el cono de Taylor en la producción de la fibra por la técnica de electrohilado.....	13
3	Comportamiento en la formación del cono de Taylor conforme el aumento de voltaje aplicado.....	16
4	Efecto del aumento de la concentración de la solución polimérica sobre los diámetros de las fibras.....	22
5	(A) Esquema de configuración de aguja lado a lado y (B) esquema de configuración de las agujas coaxiales.....	26
6	Síntesis del acetato de celulosa.....	42
7	Polimerización del vinil- pirrolidona.....	44
8	Estructura química de la teofilina (1,3 dimetilxantina).....	47
9	Estructura química de la amoxicilina.....	49
10	Diagrama del microscopio electrónico de barrido.....	52
11	Esquema de los principales componentes de un microscopio electrónico de transmisión.....	54
12	Diagrama de un equipo para termogravimetría.....	56
13	Diagrama del equipo para el análisis térmico diferencial y de barrido.....	58
14	Representación esquemática de un ensayo de tensión a velocidad constante.....	59
15	Vibraciones en un grupo de átomos (+ y -, se refieren a vibraciones perpendiculares al plano del papel).....	62
16	Representación esquemática de un espectrofotómetro ultravioleta-visible.....	65
17	Fotografía de la secuencia de las fibras obtenidas al variar sistemáticamente las condiciones de preparación.....	74
18	Microfotografía de una membrana fibrosa de AC, 1500x.....	75
19	Microfotografía de una membrana fibrosa de PVP, 1500x.....	76
20	Termogramas de las membranas fibrosas de (a) AC y (b) PVP.....	80
21	Esquema del sistema de aguja lado a lado.....	83
22	Membrana fibrosa compuesta de PVP en el centro y AC en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.....	85
23	Membrana fibrosa compuesta de AC en el centro y PVP en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.....	86
24	Termogramas de las membranas fibrosas compuestas de AC/PVP, (a) antes y (b) después de lavarlas en agua.....	90
25	Termogramas de las membranas fibrosas compuestas PVP/AC, (a) antes y (b) después de lavarlas con agua.....	91
26	Esquema del sistema de agujas colocadas coaxialmente utilizado para obtener nanotubos de AC.....	96
27	Membrana fibrosa compuesta de PVP en el centro y AC en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.....	97
28	Membrana fibrosa compuesta de AC en el centro y PVP en la superficie, (a)	

	antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.....	98
29	Microfotografías de TEM de la membrana fibrosa compuesta de AC en el centro y PVP en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado.....	100
30	Termogramas de las membranas de AC/PVP/AC, PVP/AC/PVP, PVP y AC...	103
31	Espectros de FTIR de: (a) AC, (b) PVP, (c) AC/PVP/AC y (d) AC/PVP/AC después de ser lavada con agua.....	105
32	Curva de calibración de teofilina en solución acuosa.....	108
33	Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP obtenida por el sistema de aguja lado a lado.....	109
34	Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP lavada obtenida por el sistema de aguja lado a lado.....	111
35	Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.....	112
36	Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC lavada obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.....	114
37	Curva de calibración de amoxicilina en solución acuosa.....	116
38	Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP obtenida por el sistema de aguja lado a lado.....	117
39	Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP lavada obtenida por el sistema de aguja lado a lado..	119
40	Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.....	120
41	Fórmula estructural de la amoxicilina en (a) pH 3 y (b) pH 7,2.....	122
42	Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC lavada obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.....	123

LISTA DE TABLAS

1	Polímeros utilizados en el proceso de electrohilado y sus aplicaciones.....	3
2	Problemas y necesidades en sistemas de liberación controlada de fármacos.....	7
3	Efecto que producen las variables de electrohilado en la morfología de las fibras.....	20
4	Condiciones óptimas para la obtención de membranas fibrosas de AC y PVP.....	73
5	Propiedades mecánicas de membranas obtenidas por el sistema de aguja sencilla.....	78
6	Valores de Tg determinados por DTA de membranas obtenidas con el sistema de aguja lado a lado.....	79
7	Condiciones óptimas para la obtención de membranas fibrosas utilizando el sistema de agujas lado a lado.....	82
8	Propiedades mecánicas de membranas obtenidas por el sistema de aguja lado a lado.....	87
9	Valores de Tg determinados por DTA de membranas obtenidas con el sistema de aguja lado a lado.....	89
10	Condiciones óptimas para la obtención de membranas fibrosas utilizando el sistema de agujas colocadas coaxialmente.....	94
11	Propiedades mecánicas de membranas lavadas y sin lavar obtenidas por el sistema de aguja coaxial.....	101
12	Valores de Tg determinados por DTA de membranas lavadas y sin lavar obtenidas por el sistema de aguja coaxial.....	104

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo consiste en preparar membranas de acetato de celulosa (AC) y poli (vinil pirrolidona) (PVP) utilizando la técnica de electrohilado, su caracterización morfológica, mecánica y térmica; así como su evaluación en la liberación controlada de teofilina y amoxicilina.

Encaminados a lograr lo anterior, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Obtener las condiciones óptimas en cada uno de los arreglos para la preparación de las membranas fibrosas de AC, PVP y sus mezclas, por la técnica de electrohilado.
- Obtener nanotubos de acetato de celulosa mediante la eliminación de el PVP interno de las membranas fibrosas, obtenidas por medio del sistema coaxial AC/PVP/AC.
- Llevar a cabo la caracterización morfológica, mecánica y térmica de cada una de las membranas fibrosas.
- Estudiar el efecto del pH en el medio de liberación con las membranas fibrosas, a pH 3 y 7.2, por medio de espectroscopia ultravioleta- visible.
- Obtener las cinéticas de liberación controlada, a pH 3 y 7.2, para amoxicilina y teofilina.

RESUMEN

Durante los últimos 10 años, el proceso de electrohilado ha ganado una amplia atención como una técnica de procesamiento de polímeros para la aplicación potencial en la administración de fármacos.

Este renovado interés se puede atribuir a que es relativamente fácil de usar, así como la adaptabilidad y la capacidad para fabricar fibras con diámetros de tamaño que van de micrómetros a nanómetros. Diversos materiales pueden ser procesados por esta técnica incluyendo: materiales biodegradables, no degradables y de origen natural. Las fibras pueden ser orientadas al azar, dando el control de las propiedades mecánicas, siendo así una técnica con múltiples ventajas. Por lo cual puede tomarse en consideración en el desarrollo de nuevos tipos de materiales utilizados en liberación controlada de fármacos.

En este trabajo se presenta la preparación de membranas fibrosas de acetato de celulosa (AC) y poli (vinil pirrolidona) (PVP) utilizando el método de electrohilado con un sistema coaxial y la posterior obtención de nanotubos de AC por eliminación de el PVP. Las membranas y nanotubos fueron caracterizados morfológicamente, mecánicamente y térmicamente; así como su evaluación en la liberación controlada de teofilina y amoxicilina, fármacos empleados en medicina.

Se encontraron las condiciones óptimas para preparar membranas fibrosas de AC y PVP, utilizando una aguja sencilla (arreglo I). Las fibras de AC presentaron una morfología similar a listones, mientras que las de PVP mostraron una forma cilíndrica.

Después el trabajo se dirigió al arreglo de aguja lado a lado (arreglo II). Se encontraron las condiciones óptimas para preparar membranas fibrosas compuestas de

AC y PVP. Las fibras compuestas de AC y PVP presentaron una morfología cilíndrica uniforme con diámetros del orden de micrómetros.

También se realizó un nuevo arreglo en el cual se colocó una aguja dentro de otra, arreglo coaxial (arreglo III). Se encontraron las condiciones óptimas para preparar membranas fibrosas con AC (por fuera) y PVP (por dentro). Las mismas presentaron una morfología cilíndrica uniforme.

Lo siguiente que se realizó fue obtener nanotubos de AC, las fibras obtenidas con el arreglo coaxial fueron lavadas para lograr disolver el PVP en agua y de esta manera saliera el PVP que se encontraba dentro de las fibras anteriormente. Estas fibras presentaron una morfología en forma de tubos con diámetros en el orden de nanómetros.

Se prosiguió con la caracterización térmica y mecánica de cada una de las membranas fibrosas obtenidas con los distintos arreglos.

Finalmente se evaluaron las membranas fibrosas poliméricas en liberación controlada de fármacos, utilizando teofilina y amoxicilina.

Se realizó un primer estudio del efecto que presentaron las membranas fibrosas al pH, el cual se llevó a cabo por medio de espectroscopia ultravioleta- visible mostrando sensibilidad hacia los cambios de pH 3 y 7.2, de los cuales se obtuvieron cinéticas de liberación con comportamientos aceptables (utilizando dosis para un día).

Basados en los resultados anteriores se sugiere una posible aplicación en sistemas de liberación controlada de fármacos.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen muchas desventajas asociadas al empleo de determinados fármacos. Esto se debe a que los fármacos pueden alcanzar intervalos terapéuticos, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, por lo cual pueda causar efectos secundarios negativos; siendo la función del fármaco prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades y padecimientos.

Para resolver estos problemas que se presentan en la administración de fármacos, la liberación controlada de fármacos se ha plantado como una alternativa viable y con enorme impacto para eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo así, una concentración terapéutica del fármaco que sea estable y controlable en el organismo. Tratando de alcanzar una cinética de liberación de orden cero, en donde la velocidad de reacción es independiente de la concentración o bien en la cual no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo, asegurándose de que el fármaco sea liberado en el lugar requerido y al mismo tiempo se mantenga inactivo en cualquier otro lugar del organismo.

Algunos materiales utilizados para tratar de solucionar estos problemas son los geles basados en polímeros, los cuales consisten de una red tridimensional constituida de elementos básicos interconectados de alguna forma e hinchados en un disolvente, sin embargo tienen algunos inconvenientes, como su inestabilidad a ciertos cambios físicos (pH, temperatura, etc.), así como su fácil degradación, los cuales son de mucha importancia en la liberación controlada de fármacos [1,2].

Un tipo de gel estudiado actualmente en el Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales son los hidrogeles, los cuales son redes poliméricas tridimensionales de alto peso molecular y de carácter hidrófilo, capaces de absorber

grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Estas redes son insolubles debido a la presencia de entrecruzamientos químicos o físicos, los cuales proveen a la red una estructura definida físicamente [3]. Se caracterizan por su sensibilidad ante cambios ambientales tales como pH, temperatura, campos electromagnéticos, fuerza iónica, entre otros, mostrando cambios rápidos de hinchamiento. Con base en estas propiedades, los hidrogeles poliméricos han sido objeto de estudio con aplicaciones en los campos de medicina (como lo es la liberación controlada de fármacos). En particular la mayoría de los trabajos de investigación han estado centrados en el efecto de pH y temperatura, debido a la importancia de estas variables en sistemas fisiológicos, biológicos y químicos [4].

Otra alternativa muy atractiva y que en los últimos ha cobrado gran auge, es el uso de membranas poliméricas fibrosas, obtenidas por la técnica de electrohilado. Estos materiales presentan múltiples ventajas y particularmente comparten con los hidrogeles la propiedad de hinchamiento.

La técnica de electrohilado es un método muy utilizado en los últimos años, como lo demuestra los trabajos publicados sobre este tema. De acuerdo con una revisión en SciFinderScholar [5], en 1994 sólo se publicaron 2 trabajos, pero desde entonces el número de estas se ha incrementado de forma exponencial conforme transcurre el tiempo. Hasta el año de 2008 había 1278 trabajos de investigación publicados. En estas publicaciones se reporta un gran número de aplicaciones con distintos materiales utilizados, los cuales se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Polímeros utilizados en el proceso de electrohilado y sus aplicaciones.

POLIMEROS	APLICACIONES	REFERENCIA
Nylon	Fibras uniformes ultra finas	6
Poli(<i>estireno-co-anhídrido maleico</i>) (SMA)	Nanofibras de hidrogel	7
Polietilen tereftalato (PET)	Encapsulación	8
Poli (2-acrilamido-2-metil-1-ácido propanol sulfónico) (PAMPS)	Nanofibras helicoidales	9
Poli(dimetilsiloxano) (PDMS)	Encapsulación de organismos vivos	10
Poli(ácido amico) (PAA)	Microfibras	11
Poli (butileno succinato) (PBS)	Fibras ultrafinas biodegradables	12
Policarbonato	Nanofibras	13
Fluoruro de polivinilfenildeno (PVDF)	Sensor de glucose	14
Dióxido de titanio (TiO ₂)	Nanofibras fotocatalizadoras	15
Citrato de hierro	Materiales catalíticos	16

Tabla 1. Continuación.

Poliétileno (PE)	Ingeniería de tejidos, materiales biomédicos, cicatrización de heridas, células musculares lisas y fibroblastos	17,18
Seda	Biomedicina, ingeniería de tejidos	19,20
Carbón	Catalizadores, absorbentes de gases y liberación controlada de compuestos activos	21,22
Poli(metilmetacrilato) (PMMA)	Nanofibras electroconductoras	23-25
Poliacrilonitrilo (PAN)	Micro-nanotubos con empleo potencial para el almacenaje de hidrógeno, adherencia de plaquetas, baterías de litio	26-29
Celulosa	Biomateriales, membranas para la purificación de anticuerpos	30-34
Poli(vinil pirrolidona) (PVP)	Nanofibras, microencapsulación, liberación controlada de medicamentos, sensor químico y biológico	35-40
Poli(vinil alcohol) (PVA)	Ingeniería de tejidos, materiales biomédicos, bactericidas, estudio del efecto de polaridad, dispositivos electrónicos y sensores de gas	41-47
Polianilina (PANI)	Nanofibras electroconductoras, sensores de gas, ingeniería de tejidos	48-55

Tabla 1. Continuación.

Oxido de polietileno (PEO)	Fibras micrométricas, biosensores, microsensores, microelectrónica, óptica, biomedicina, biomateriales, filtros y membranas regeneradoras de seda de gusano	56-63
Acetato de celulosa (AC)	Fibras nanométricas, fibras micrométricas, ingeniería de tejidos biológicos, liberación controlada de medicamentos y bactericidas	64-75
Poli(desamino tirosil tirosina-éster etílico carbonato) poli(DTE carbonato), poli (3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) (PHBV), poli (1-lactida-co-caprolactona) (PLLC), Colageno, Poli (ε-caprolactona)(PCL), Poli (D, L-lactida)(PLA), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli (ácido L-láctico) (PLLA).	Obtención de fibras nanométricas, fibras micrométricas y biomateriales. Ingeniería de tejidos: injertos, articulaciones, cultivo de células vasculares, aditivos para proteínas, tejidos de piel, etc.	76-102

La técnica implica el uso de un alto potencial eléctrico al final de una aguja metálica que contiene una solución polimérica, causando una inestabilidad sobre la superficie de la solución, que al superarse la tensión superficial expulsa un hilo de la solución, depositándose en el colector (electrodo negativo) conectado a tierra. Durante el trayecto de la aguja al colector se evapora el solvente, formando así una membrana fibrosa sobre el colector. En el proceso se deben controlar varios parámetros como son: peso molecular y estructura (ramificada, lineal etc.) del polímero, propiedades de la solución (concentración, viscosidad, etc.), voltaje, velocidad de flujo, distancia entre la aguja y el colector, parámetros ambientales (temperatura, humedad y flujo o corriente de aire en la cámara), condiciones del colector (material, forma, etc.). Las fibras obtenidas tienen diámetros que van de la escala nanométrica a micrométrica [71]. Siendo esta una ventaja entre muchas otras, las cuales han sido reconocidas con anterioridad en diversas publicaciones, por lo cual puede tomarse en consideración en el desarrollo de nuevos tipos de materiales utilizados en liberación controlada de fármacos.

Las membranas fibrosas poliméricas pueden proporcionar nuevos enfoques y soluciones a los problemas asociados a la liberación controlada de fármacos, así como las necesidades en cuanto a los intervalos terapéuticos y ofrecer la flexibilidad para adaptar las propiedades requeridas en esta aplicación. En la Tabla 2 se presentan algunos problemas y necesidades en sistemas de liberación controlada de fármacos.

El objetivo de este trabajo consiste en preparar membranas fibrosas de AC y PVP utilizando la técnica de electrohilado, su caracterización morfológica, mecánica y térmica; así como su evaluación en liberación controlada, utilizando dos fármacos diferentes, los cuales son teofilina y amoxicilina.

Tabla 2. Problemas y necesidades en sistemas de liberación controlada de fármacos.

SISTEMA	PROBLEMAS	NECESIDADES
Oral	La absorción no presenta necesariamente una velocidad de liberación equiparable	Que ejerza control del tránsito gastrointestinal
Ocular	Incompatibilidad del organismo con un cuerpo extraño	-Que sea de fácil aplicación -Sistema de larga duración
Implantes	-Erosionables -Las velocidades de erosión y liberación no son siempre reproducibles	Que ofrezca información química y biológica del implante, velocidad de erosión y compatibilidad.
Transdermal	-Velocidad de transporte inadecuada (efectos de acumulación) -Incompatibilidad (irritación)	Acción intensificadora

Adaptado de la fuente: [1]

Encaminados a lograr lo anterior, lo primero que se planteó fue obtener de manera sistemática las condiciones óptimas para preparar membranas fibrosas de AC, sin embargo debido a la dificultad de obtener membranas uniformes se propuso el PVP, ya que la facilidad para obtener fibras de este material ha sido muy reportada con anterioridad. Lo siguiente que se realizó fue proponer un arreglo en el cual se colocaran lado a lado una aguja de mayor longitud a otra con menor longitud por medio de una manguera, las cuales contendrían la solución de PVP, en la de mayor longitud y en la de menor longitud la solución de AC. De esta manera las fibras de PVP saldrían primero y arrastrarían a las de AC. Con lo que surgió la idea de que podrían estarse obteniendo fibras en las cuales el AC se encontraba por fuera y el PVP por dentro. Siguiendo con esta idea de obtener fibras en las cuales el AC se encontrara por fuera y el PVP por dentro, se realizo un nuevo arreglo en el cual se colocó una aguja de menor diámetro en el interior de una aguja con mayor diámetro (llamado arreglo coaxial) siendo conectada la de menor diámetro a la jeringa que contenía la solución de PVP y la de mayor diámetro a la jeringa que contenía la solución de AC, obteniéndose de esta forma las fibras deseadas.

Tomando en cuenta la propiedad de solubilidad del PVP en agua, lo siguiente que se propuso fue obtener nanotubos de AC, por lo que las fibras obtenidas fueran lavadas para lograr disolverlo y de esta manera saliera el PVP que se encontraba dentro de las fibras anteriormente.

Continuando con la realización de este trabajo, se prosiguió con la caracterización morfológica por microscopia electrónica de barrido (SEM) y microscopia electrónica de transmisión (TEM), propiedades mecánicas y térmicas de cada una de las membranas fibrosas obtenidas con los distintos arreglos.

Finalmente se incluye una evaluación de las membranas fibrosas poliméricas en la liberación controlada de fármacos, utilizando teofilina y amoxicilina, haciendo un primer estudio del efecto que presentan las membranas fibrosas cargadas con los fármacos al pH, midiendo la absorvancia de cada uno de los fármacos por medio de espectroscopia ultravioleta- visible.

ANTECEDENTES

Proceso de electrohilado

Descripción del proceso

El proceso de electrohilado utiliza fuerzas electrostáticas para generar fibras poliméricas. Al aplicar un campo electrostático de alto voltaje, las gotas de polímero son sometidas a una inestabilidad, formándose fibras al ser superada la tensión superficial de la gota de solución polimérica. Una serie de parámetros deben ser optimizados con el fin de generar fibras en lugar de gotas. El aparato de electrohilado típico puede ser utilizado para formar las fibras en función de parámetros, tales como la distancia entre la aguja y el colector y el voltaje aplicado. En recientes trabajos se ha estudiado con mayor profundidad los parámetros o variables del proceso, lo cual ha resultado en la elaboración de nanofibras con diámetros en el rango de 100 nm a 500 nm, la posibilidad de la fabricación de nanofibras ha causado un resurgimiento del interés en el proceso de electrohilado debido a las aplicaciones potenciales de las mismas en filtración, manufactura de textiles y materiales biológicos con usos como andamios para tejidos, así como en la encapsulación y liberación de medicamentos.

El equipo típico de electrohilado consiste en un tubo capilar o aguja, a través del cual el líquido es sometido a un campo de alto voltaje con polaridad positiva o negativa por una fuente de alto voltaje y un colector conectado a tierra, el cual se muestra en la Figura 1. Por medio de una bomba inyectora la solución polimérica se hace pasar a través del capilar formando una gota colgante en la punta. Un electrodo de la fuente de

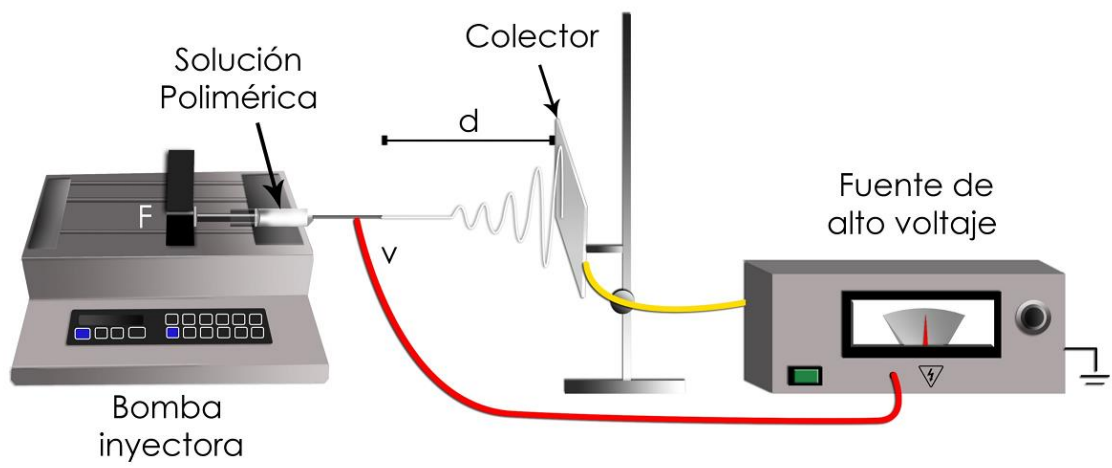


Figura 1. Representación esquemática del sistema de electrohilado.

alto voltaje es conectado a la aguja o capilar. Al aplicar el alto voltaje, la solución se carga, lo que provoca un aumento de la intensidad del campo eléctrico por lo que las fuerzas de repulsión entre las cargas iguales presentes en el líquido y las fuerzas de atracción entre las cargas opuestas del líquido y el colector, generen fuerzas de tensión sobre el líquido, alargando la caída de la gota colgante en la punta del capilar. La intensidad de campo eléctrico se incrementa hasta que alcance el equilibrio entre las fuerzas electrostáticas, lo que provoca un valor de la tensión superficial en el líquido que conduce a la formación del cono de Taylor, el cual se puede observar en la Figura 2. Si el voltaje aplicado se continúa incrementando producirá un chorro de fibras acelerado desde el vértice del cono hacia el colector, que está conectado a tierra. Mientras que el chorro de la fibra es dirigido hacia el colector se somete a una inestabilidad en la solución polimérica, lo que aumenta el tiempo de tránsito en la longitud del camino al colector y ayuda en el adelgazamiento de las fibras y a la evaporación de los disolventes. Yarin ha sugerido que esta inestabilidad se debe a la repulsión entre las cargas que se encuentran en la solución polimérica [104]. Doshi y Reneker tenían la hipótesis de que aumenta la densidad de carga conforme el chorro de fibra va adelgazando, incrementando dramáticamente la repulsión de carga radial que hace que el chorro de fibra se divida en una serie de pequeñas fibras [105]. Sin embargo, en estudios más recientes y gracias a la fotografía de alta velocidad se obtuvo la imagen de la zona inestable del chorro de la fibra, revelando una inestabilidad que hace que la única fibra sea doblada y gire rápidamente dando la impresión de que la fibra está dividida en muchas fibras pequeñas [106,107].

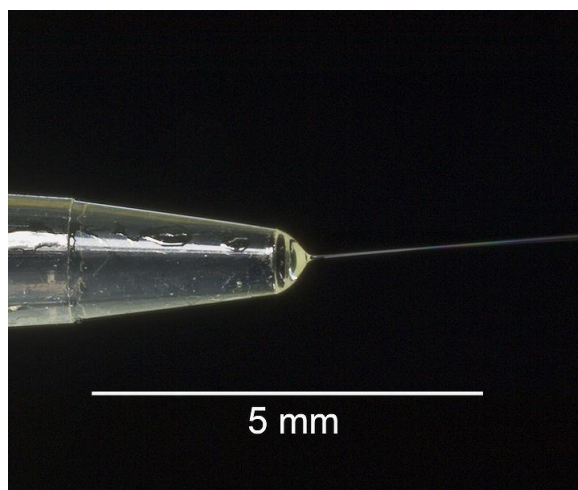


Figura 2. Fotografía de un menisco de alcohol polivinílico en solución acuosa, mostrando el cono de Taylor en la producción de la fibra por la técnica de electrohilado.

Fuente: [103]

Las fibras poliméricas se depositan en un colector conectado a tierra. Dependiendo de la aplicación pueden ser utilizadas diversas configuraciones de colectores, incluyendo una placa fija, carrete con movimiento, en agua o en cualquier otro disolvente, etc. Normalmente, el uso de un colector fijo resultará en la formación de una capa de fibras orientadas al azar. Un carrete con rotación puede ser usado para generar capas con fibras alineadas, jugando la velocidad de rotación un papel importante para determinar el grado de anisotropía. Además, Liu y Hsieh encontraron que tanto la conductividad y la porosidad del colector desempeña un papel importante en la determinación de la densidad de embalaje de las fibras conseguidas [108]. Las fibras de acetato de celulosa se recopilaron mediante una malla de cobre, papel aluminio y agua. Los autores encontraron que los colectores no conductores tienen una estructura más porosa. Su hipótesis es que los colectores conductores son capaces de disipar la carga residual de las fibras, mientras que los colectores no conductores carecen de esta habilidad que causa que las fibras recogidas se repelan entre sí, lo que disminuye la densidad de empaquetamiento. Por lo que concluyeron que los colectores más porosos resultan con una baja densidad de embalaje de las fibras. Por otra parte, la geometría del colector puede ser seleccionado en función de la forma que se solicite, como en forma de hoja o una construcción tubular, etc. Por ejemplo, una malla de cobre de dos dimensiones puede ser utilizada para formar una hoja, mientras que un carrete giratorio puede usarse para formar un andamio tubular. Esta facilidad de uso y adaptabilidad es una de las razones principales de la nueva popularidad de electrohilado.

Variables del proceso

A pesar de que la técnica de electrohilado es relativamente fácil de usar, hay una serie de variables en el procesamiento que pueden afectar significativamente la formación de fibras. Las variables principales en el proceso de electrohilado son, el voltaje aplicado, velocidad de flujo del polímero y la distancia entre la aguja y el colector. Estas variables son de gran importancia ya que pueden influir en la formación de defectos (aglomerados) en las fibras.

Voltaje aplicado

La intensidad del campo eléctrico aplicado controla la formación de fibras con diámetros de varias micras a decenas de nanómetros. La fuerza inferior a la fuerza óptima del campo podría llevar a causar defectos en las fibras o incluso el fracaso en la formación del chorro. Deitzel examinó el poli (óxido de etileno) (PEO) en un sistema de agua y encontró que los aumentos de voltaje aplicado alteran la forma de la superficie en la que el cono de Taylor y el chorro de fibra se formaron [109]. Si el voltaje aplicado es bajo, el cono de Taylor forma en la punta de la gota una pendiente, sin embargo, conforme el voltaje aplicado se incrementa el volumen de la caída disminuye hasta que el cono de Taylor se forma en la punta del capilar, esto se asocia con un aumento de los defectos entre las fibras producidas por electrohilado (Figura 3).

Meechaisue examinó los efectos en la solución con diversas variables de procesamiento, incluyendo intensidad del campo eléctrico aplicado, sobre la morfología de las fibras de poli (desamino tirosil tirosina-éster etílico carbonato) (poli (DTE

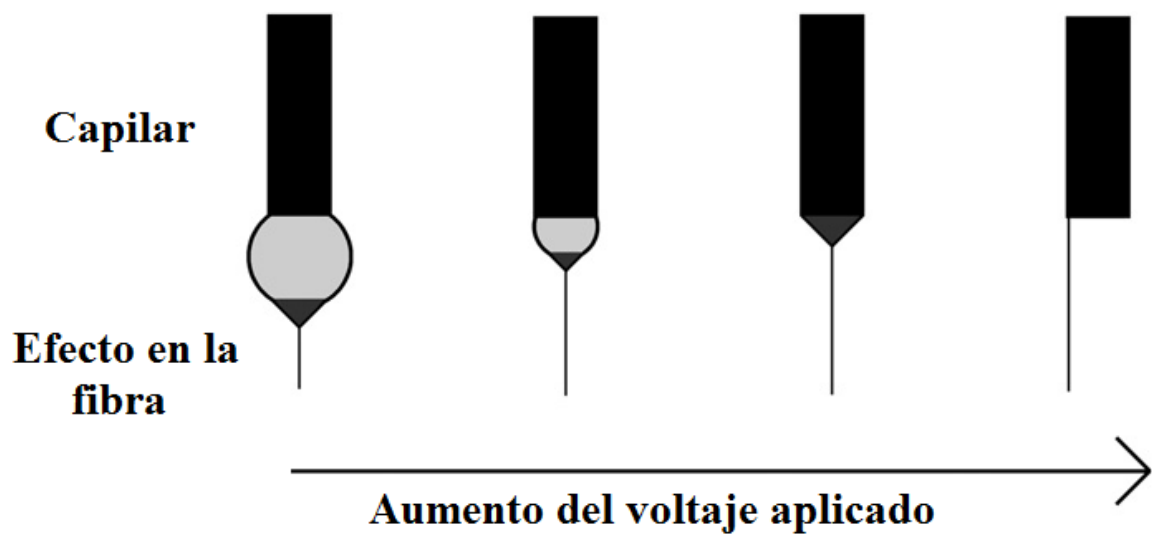


Figura 3. Comportamiento en la formación del cono de Taylor conforme el aumento de voltaje aplicado.

Adaptado de la fuente: [110]

carbonato)) [76]. Los autores examinaron el efecto de variar la fuerza de campo eléctrico aplicado de 10 a 25 kV a 10 cm de distancia entre la aguja y la placa colectora, en dos soluciones de poli (DTE carbonato) con concentraciones de 15 y 20% (p / v). Para la solución de 15% (p / v) de poli (DTE carbonato), los autores observaron principalmente fibras con aglomerados, cuando la fuerza del campo eléctrico aplicado fue inferior a 20 kV, mientras que en su mayoría las fibras lisas se obtuvieron por encima de esta intensidad de campo. El aumento en la intensidad del campo eléctrico de 10 a 15 kV a 10 cm, mostró una disminución de la densidad del aglomerado, al tiempo que aumenta la intensidad de campo desde 20 hasta 25 kV a 10 cm, aumento el diámetro de la fibra media de 1.9 a 2.2 mm. Los autores atribuyen el aumento de diámetro de la fibra con el aumento de la fuerza electrostática. Para la solución de 20% (p / v) de poli (DTE carbonato) se obtuvieron fibras uniformes en todas las intensidades de campo eléctrico. Además, el diámetro promedio de las fibras fue aproximadamente de 2.5 mm a 10 kV y a una distancia entre la aguja y la placa colectora de 10 cm, alrededor de 5.4 mm a 25 kV con la misma distancia, mientras que la densidad de las fibras disminuyó en este mismo rango. Basándonos en el reporte de Deitzel y Meechaisue, es evidente que hay un rango óptimo de intensidad en el voltaje aplicado para una solución polimérica, ya sea demasiado débil o demasiado fuerte el voltaje aplicado, dará lugar a la formación de fibras con distinta calidad.

Velocidad de flujo

La velocidad de flujo de la solución polimérica también tiene un impacto en el tamaño de las fibras y además, puede influir en la porosidad de las fibras, así como su forma.

Como resultado de su trabajo, Taylor reporta que la forma de cono en la punta del capilar no se puede mantener si el flujo de solución polimérica a través de los capilares es insuficiente para reemplazar la solución expulsada en el chorro de fibra [111]. Megelski examinó los efectos del flujo en la estructura de las fibras de poliestireno / tetrahidrofurano (THF) [112]. Demostró que tanto el diámetro de las fibras y aumento del tamaño de los poros incrementa al aumentar la velocidad de flujo. Además, al utilizar altas velocidades de flujo, se observaron importantes cantidades de aglomerados, debido a la incapacidad de las fibras para secarse completamente antes de llegar al colector (al no lograba evaporarse todo el solvente). El no secarse por completo las fibras, conduce a la formación de fibras con morfología similar a listones planos, en comparación con las fibras con una morfología cilíndrica.

Distancia entre la aguja y el colector

Mientras que la distancia entre la punta del capilar o aguja y el colector, juega un papel mucho más pequeño, también puede influir en el tamaño de la fibra por 1 y 2 órdenes de magnitud. Además, esta distancia puede deducir si el resultado final es electrohilado (una sola fibra) o electrospray (la fibra se subdivide en pequeñas fibras rociadas a la vez). Doshi y Reneker encontraron que el diámetro de la fibra disminuyó

con distancias cada vez mayor del cono de Taylor [105]. En otro estudio, Jaeger y colaboradores estudiaron la producción de fibras de PEO en solución de agua y reportaron que el diámetro de las fibras estaba en función de la distancia desde el cono de Taylor [113]. Ellos encontraron que el diámetro del chorro de las fibras disminuyó aproximadamente en orden de magnitud de 2, de 19 a 9 mm, después de recorrer distancias de 1 y 3.5 cm, respectivamente. Además, Megelski y colaboradores fueron capaces de darse cuenta de que la obtención de una morfología con aglomerados en las fibras de poliestireno se debía a la corta distancia entre la punta del capilar y el colector, que puede ser atribuida a la evaporación incompleta del solvente en la fibra polimérica antes de llegar al colector [112].

Variables de la solución polimérica

Además de los parámetros de procesamiento, hay una serie de variables de la solución polimérica que desempeñan un papel importante en la formación y la estructura de las fibras. En orden relativo de importancia en el proceso de electrohilado está la concentración de la solución polimérica, la volatilidad de solvente y la conductividad del solvente. Si bien un número de relaciones generales entre los parámetros de proceso y morfología de las fibras se pueden sacar (Tabla 3), es importante darse cuenta de que la relación exacta será diferente para cada polímero y solvente utilizado en el sistema. Dependiendo de una serie de variables de la solución se obtendrán diferentes resultados. Por lo tanto, es difícil dar relaciones cuantitativas que se pueden aplicar en una amplia gama de polímeros y sistemas de solventes. Aclarado esto, hay tendencias generales que son útiles para determinar las condiciones óptimas para un determinado sistema.

Tabla 3. Efecto que producen las variables de electrohilado en la morfología de las fibras.

Variables	Efecto en la morfología de la fibra
Voltaje aplicado ↑	Diámetro de la fibra ↓ inicialmente, después aumenta (no es monótona).
Velocidad de flujo ↑	Diámetro de la fibra ↑ (si el flujo es demasiado alto se forman aglomerados).
Distancia entre la aguja y el colector ↑	Diámetro de la fibras ↓ (si la distancia es demasiado corta se forman aglomerados).
Concentración de la solución polimérica (viscosidad) ↑	Diámetro de la fibra ↑ (dentro del rango óptimo).
Conductividad de la solución polimérica ↑	Diámetro de la fibra ↓ (distribucion de diámetro amplio).
Volatilidad del solvente ↑	Las fibras presentan una microtextura (se muestran poros en la superficie, aumentando el área superficial).

↑ Alto

↓ Bajo

Adaptado de la fuente: [110]

Concentración de la solución polimérica

La concentración de la solución polimérica determina la capacidad de formar fibras. La concentración de la solución debe ser suficiente para que se produzcan los entrecruzamientos. Sin embargo, la solución no puede ser demasiado diluida o concentrada. La concentración de la solución polimérica influye tanto en la viscosidad como en la tensión superficial de la solución, las cuales son variables muy importantes en el proceso de electrohilado. Si la solución está demasiado diluida, entonces la fibra polimérica se divide en gotas antes de llegar al colector, debido a los efectos de la tensión superficial. Sin embargo, si la solución es muy concentrada, las fibras no se pueden formar debido a su alta viscosidad, lo que hace difícil controlar la velocidad de flujo. Por lo tanto, según Doshi y Reneker, en el caso de las fibras de PEO en agua el rango óptimo concentración de la solución polimérica mientras se mantienen constantes las demás variables, es una concentración a la cual se mantenga una viscosidad entre 800 y 4000 centipoises [105]. En muchos experimentos se ha demostrado que dentro del rango óptimo de concentración de la solución polimérica aumenta el diámetro de la fibra conforme aumenta la concentración de la solución polimérica (Figura 4). Megelski reportó que al aumentar la concentración de poliestireno en THF el diámetro de la fibra aumenta y la distribución de los tamaños de poros disminuye [112]. Deitzel y compañeros encontraron que los diámetros de las fibras obtenidas por la técnica de electrohilado de la solución de PEO en agua, estaban relacionados con la concentración de la solución por una relación de la ley de potencia [109].

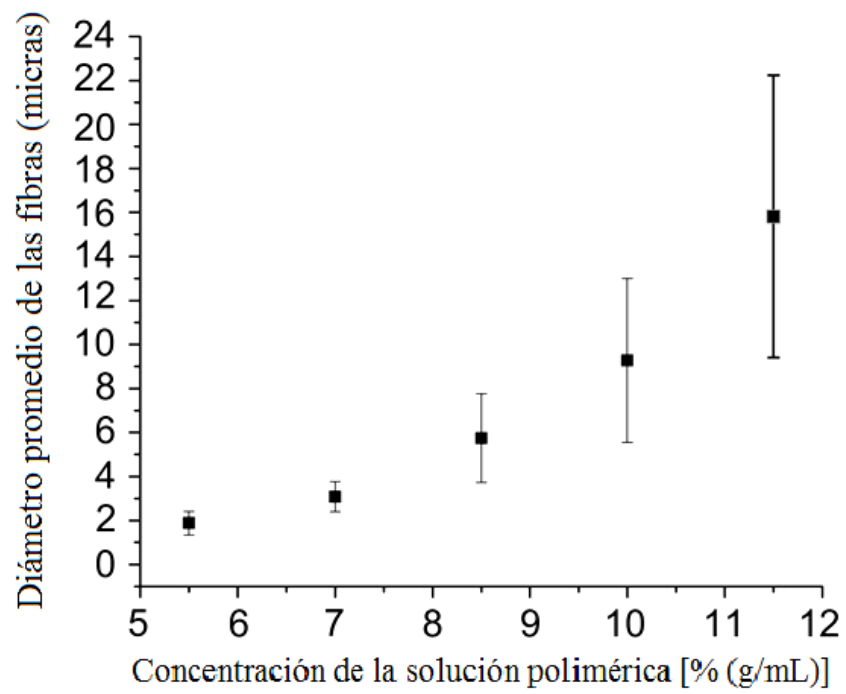


Figura 4. Efecto del aumento de la concentración de la solución polimérica sobre los diámetros de las fibras.

Adaptado de la fuente: [110]

Volatilidad del solvente

La elección del solvente también es crítica en cuanto a si las fibras son capaces de formarse, así como influye en la porosidad de las fibras. Para que la evaporación del solvente sea suficiente para producir fibras entre la punta del capilar y el colector debe ser utilizado un solvente volátil. A medida que el chorro de la solución polimérica viaja hacia el colector ocurre una separación de fases, esto sucede antes de que las fibras poliméricas se depositen en el colector. Megelski y compañeros examinaron las propiedades estructurales de las fibras de poliestireno, las cuales contienen diferentes proporciones de DMF y THF [112]. Soluciones de aproximadamente el 100% de THF (más volátiles) han demostrado una alta densidad de poros, lo que provoca que aumente la superficie de la fibra desde un 20 a 40%, dependiendo del diámetro de las fibras. Soluciones de aproximadamente 100% de DMF (menos volátil) mostraron una pérdida casi completa de la microtextura con la formación de fibras lisas.

Para solventes muy volátiles, la región adyacente a la superficie de la fibra puede ser saturada con el disolvente en la fase en la que se está evaporando. Esto puede obstaculizar la formación de superficie, que a su vez conduce al desarrollo de una morfología de superficie porosa.

Conductividad

La conductividad de la solución polimérica, mientras que juega un papel menor, puede influir en el tamaño de las fibras dentro de 1 a 2 órdenes de magnitud. Las soluciones poliméricas con alta conductividad tendrán una carga de mayor capacidad

que las soluciones de baja conductividad. Así, las soluciones poliméricas altamente conductoras serán sometidas a una mayor fuerza de tracción en la presencia de un campo eléctrico, menor que el de las soluciones con una baja conductividad. Como era de esperar, Baumgarten fue capaz de demostrar que el radio del chorro de la solución polimérica es inversamente proporcional a la raíz cúbica de la conductividad de la solución [114]. Hayati y compañeros fueron capaces de mostrar que las soluciones con alta conductividad eran extremadamente inestables en presencia de campos eléctricos fuertes, lo que condujo a una inestabilidad, así como a una amplia distribución de diámetro [115]. Sin embargo, semiconductores y aislantes líquidos como el aceite de parafina produce fibras relativamente estables. Zhang examinó el efecto de la adición de iones a la solución de PVA en agua en los diámetros de las fibras poliméricas [116], mediante la adición de concentraciones de iones de NaCl (desde 0.05 a 0.2%) a la solución acuosa de PVA, los autores fueron capaces de disminuir el diámetro de la fibra de 214 a 19 nm y de 159 a 21 nm. Los autores atribuyen esta disminución en el diámetro de la fibra al aumento de la carga neta de la densidad de iones de NaCl, la cual aumentó la fuerza eléctrica ejercida sobre la gota de la solución polimérica. Los autores también determinaron el aumento de conductividad de la solución de 1.53 hasta 10.5 mS/cm al aumentar la concentración de NaCl de 0.05 a 0.2%, reforzando aún más sus observaciones. Jiang examinó si la albúmina sérica bovina (BSA) puede ser incorporada directamente en las fibras de dextrano para la posible aplicación en la administración de fármacos [117]. Ellos observaron que la adición de 5% de BSA disminuyó el diámetro de la fibra de aproximadamente 2.5 μ m a 500 nm. Sin embargo, la viscosidad de la solución de dextrano se mantuvo sin cambios por la adición de hasta un 10% de BSA, lo

que indica que la disminución del diámetro de las fibras se debió al incremento de la carga neta en los chorros de la solución polimérica.

Tipos de sistemas en el proceso

Además de ajustar las variables de la solución y del proceso de electrohilado, el tipo de proceso de electrohilado puede influir mucho en el producto resultante. Los procesos de electrohilado pueden clasificarse según la configuración de la boquilla (sola, sola en emulsión, lado a lado y coaxial).

Dependiendo de la aplicación una serie de configuraciones de agujas se han empleado. Tal vez la configuración más simple y más común es la técnica de la aguja sola. En esta configuración una solución polimérica pasa a través de un capilar simple (como el que se muestra en la Figura 1). Esta configuración es muy versátil y se ha utilizado en el caso de soluciones de un solo polímero [118], así como para mezclas de polímeros solubles en un disolvente común [119].

Si bien las mezclas de polímeros trabajadas con la técnica de electrohilado son a menudo deseables para lograr la combinación deseada de propiedades, puede que no sea posible en muchos casos utilizando una aguja, si los polímeros de interés no son solubles en un disolvente común. Por lo tanto, puede ser necesario utilizar una configuración lado a lado. En esta configuración dos soluciones poliméricas por separado, pasan a través de dos diferentes capilares o agujas, que son fijados de lado a lado (Figura 5 (A)). Gupta y Wilkes utilizaron una configuración lado a lado para un sistema de dos componentes de cloruro de polivinilo / poliuretano y cloruro de polivinilo / fluoruro de polivinilideno

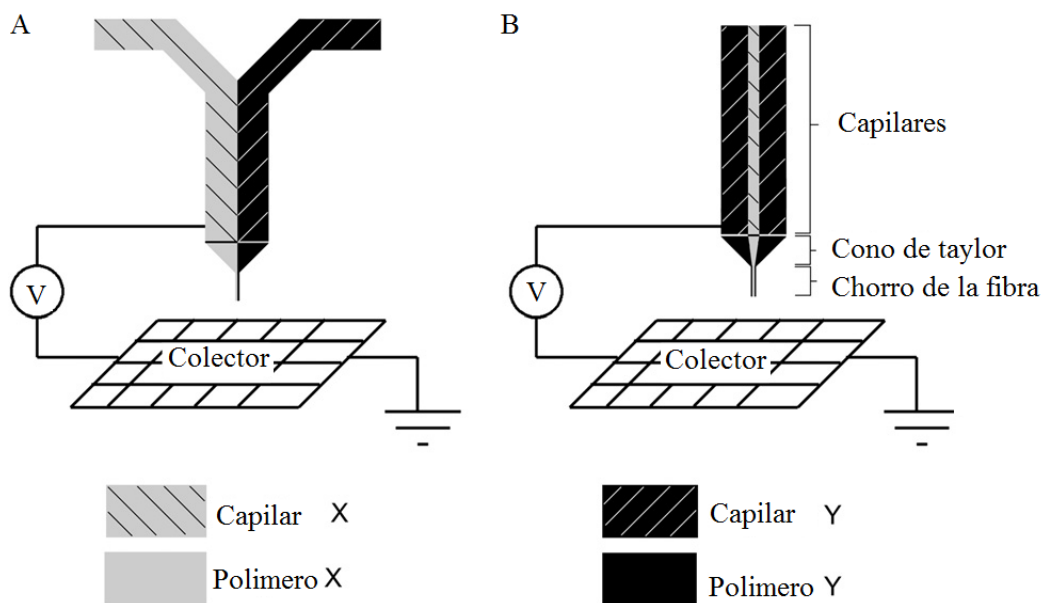


Figura 5. (A) Esquema de configuración de aguja lado a lado y (B) esquema de configuración de las agujas coaxiales.

Adaptado de la fuente: [110]

[120]. Observaron que la conductividad de la solución juega un papel muy importante en la capacidad para formar un chorro de fibra aislada a consecuencia de aplicar un fuerte campo eléctrico en la configuración de lado a lado. La conductividad de la solución de PVC fue significativamente más alta que cualquiera de las otras dos soluciones y por lo tanto se trabajó con dos diferentes conos de Taylor, uno de cada solución, se formaron cuando se someten a un campo eléctrico fuerte. Los autores también demostraron que la relación de los dos componentes varía a lo largo de la longitud de la fibra, lo que atribuyeron a las fluctuaciones del chorro sobre la superficie del cono de Taylor.

Una configuración relativamente nueva es un arreglo coaxial, que permite trabajar con dos soluciones poliméricas diferentes simultáneamente. En esta configuración dos soluciones poliméricas por separado pasan a través de dos agujas diferentes, que son coaxiales con una aguja de diámetro más pequeño dentro de otra aguja de mayor diámetro (Figura 5 (B)). Esta técnica ha recibido un gran interés en los últimos tiempos debido a su potencial uso en aplicaciones de administración de fármacos [121-128]. Utilizando esta configuración coaxial se conduce a lo que se conoce como morfología núcleo-coraza. Gracias a una configuración coaxial, Townsend-Nicholson y Jayasinghe han reportado la encapsulación de células vivas con éxito dentro de fibras de poli (dimetilsiloxano) (PDMS) [124]. Además, las células no mostraron diferencias observables en la morfología celular o la tasa de crecimiento durante el período evaluado (6 días). Si bien los autores han demostrado la viabilidad de la técnica de electrohilado para bio-suspensiones, se necesita desarrollar más trabajos antes de comprobar la verdadera eficacia de esta técnica para aplicaciones en ingeniería de

tejidos, para mantener la viabilidad a largo plazo, así como la evaluación de nutrientes y el transporte de residuos y las características de la degradación.

En una aplicación de administración de fármacos, Zhang y colaboradores encapsularon una proteína, isocianato conjugado con albúmina de suero bovino junto con poli (etilenglicol) (PEG) en poli (ε-caprolactona) (PCL), en el cual las fibras fueron obtenidas por medio de una configuración coaxial [127]. Los autores fueron capaces de demostrar que la morfología utilizando el sistema coaxial fue núcleo-coraza.

Propiedades de las fibras

La capacidad de ajustar el tamaño de la fibra es uno de los puntos importantes de la técnica de electrohilado puesto que las fibras con diámetros en el rango de nanómetros se asemejan mucho a la escala de tamaños de las proteínas fibrosas que se encuentran en la matriz natural extracelular (ECM, por sus siglas en inglés), como el colágeno. Esta capacidad de obtener nanofibras por la técnica de electrohilado, para imitar el ECM es de vital importancia ya que estudios previos han demostrado que tanto la escala de tamaño de la estructura y la topografía juegan un papel importante en la proliferación celular y la adhesión, respectivamente [129-131]. Además, los tejidos fibrosos o bien las nanofibras tienen mayor área superficial disponible para interactuar con las células, que los hacen ideales para la adhesión celular [132,133]. Además, la porosidad de las fibras producidas por electrohilado facilita el transporte de nutrientes. Sin embargo, muchas investigaciones han encontrado limitaciones en cuanto a la infiltración de células en las nanofibras, debido a que los poros son relativamente pequeños asociados con las matrices. Para combatir esto, los investigadores han examinado las limitaciones posibles

para diseñar nanofibras con poros de un tamaño deseado, lo cual ayudaría en la infiltración celular y la formación de vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes los cuales permiten la incorporación de las nanofibras al andamio en el tejido circundante.

Si bien se ha centrado principalmente en la capacidad de cambiar el tamaño de las fibras, hay una serie de propiedades físicas que pueden ser optimizadas y que desempeñan un papel crítico en áreas como lo es la aplicación de administración de medicamentos. Esto incluye el desarrollo de las estructuras con morfología núcleo-coraza, para que potencialmente puedan actuar como depósitos de fármacos, con la capacidad de controlar la liberación inicial, así como proporcionar una liberación sostenida. Las nanofibras tienen el potencial para superar las limitaciones de transferencia de masa, vistas en otros sistemas de polímeros con aplicación en la entrega de fármacos, debido a su alta relación entre superficie-volumen. También, los sistemas de nanofibras pueden permitir una mayor carga de fármaco en comparación con otras técnicas similares. Además de estas propiedades físicas y químicas (incluyendo el tipo de degradación) las propiedades mecánicas también deben tenerse en cuenta al tratar de optimizar el proceso de electrohilado.

Aplicaciones

Filtración

El uso de membranas fibrosas como medio filtrante ha sido ampliamente estudiado con anterioridad. Las fuerzas de van der Waals, son un método importante de

la adherencia entre las fibras y los materiales capturados. Las nanofibras poliméricas se han utilizado en aplicaciones de filtración de aire por más de siete décadas [134]. Debido al diámetro pequeño de las fibras, éstas tienen una mayor eficiencia para materiales de filtración causado por la caída de presión, mismo que es posible con diámetros de las fibras inferiores a 0.5 micras. Dado que las propiedades esenciales de la ropa de protección son un alto transporte de vapor de humedad, el aumento de la transpiración de la tela y una mayor resistencia a químicos tóxicos, las membranas de nanofibras producidas por la técnica de electrohilado son buenos candidatos para estas aplicaciones [135].

Manufactura textil

La mayoría de las patentes de la técnica de electrohilado fueron en aplicaciones de tejidos, una de las dificultades en el manejo de las fibras es que son poco visibles. Sin embargo, el proceso de electrohilado tiene el potencial para producir productos no tejidos mediante la integración de las prendas de fabricación avanzadas con las fibras obtenidas por medio de la técnica de electrohilado. Esto introduciría la multifuncionalidad mediante la mezcla de fibras (utilizando la técnica de electrohilado para combinar diferentes fibras y recubrimientos en formas tridimensionales, tales como prendas de vestir) en combinación con recubrimientos de polímeros [136,137].

Proceso de catalización

Las fibras producidas por electrohilado pueden tener potencial en esta área debido a la gran área superficial que poseen, en la cual fuera posible inmovilizar las enzimas y pueden utilizarse para romper productos químicos tóxicos en el medio ambiente [22].

Ingeniería de tejidos

Las áreas principales dentro de la medicina, en las cuales actualmente se trabaja para comprobar la posible aplicación de las membranas fibrosas obtenidas por la técnica de electrohilado son en órganos artificiales, ingeniería de tejidos, implantes, liberación controlada de fármacos, revestimiento de heridas, textiles médicos, entre otras.

Las fibras ultrafinas obtenidas por la técnica de electrohilado muestran un potencial para la fabricación de materiales compuestos.

La aplicación está limitada por las dificultades para obtener cantidades suficientes o gran escala, en tiempo razonable. Por esta razón las aplicaciones médicas que requieren cantidades relativamente pequeñas de fibras están popularizando la producción de materiales reforzados con fibras obtenidas a partir de la técnica de electrohilado.

La obtención de fibras a partir de la técnica de electrohilado se está comercializando como una fuente efectiva con un costo sustentable, para fabricar vendajes para heridas, implantes médicos y andamios para la producción de tejidos

humanos artificiales. Estos andamios cuentan con las propiedades que tiene una matriz extracelular en el tejido natural. Los polímeros biodegradables, como algunos polímeros, se suelen usar para este propósito. Estas fibras pueden ser cubiertas con colágeno para promover la adhesión celular [138].

En el desarrollo de este trabajo de investigación nos enfocaremos en la posible aplicación de las membranas fibrosas obtenidas por la técnica de electrohilado en la liberación controlada de fármacos, la cual está dentro de estas áreas de la medicina.

Liberación controlada de fármacos

La técnica de electrohilado ofrece flexibilidad en la selección de diferentes tipos de materiales para aplicaciones en administración de medicamentos. Cualquiera de los materiales biodegradables o no biodegradables pueden ser utilizados en la liberación controlada de fármacos a través de la difusión por si sola o de la difusión y la degradación de la matriz. Además, debido a la flexibilidad en la selección de los materiales se pueden utilizar de una serie de medicamentos para ser entregados como: antibióticos, medicamentos contra el cáncer, las proteínas, el ADN, etc. Utilizando las técnicas de electrohilado, diferentes métodos de carga de fármacos puede ser utilizado: revestimientos, incrustado de fármacos y la encapsulación de fármacos (por medio de la configuración coaxial en electrohilado). Estas técnicas pueden usarse para dar un mayor control sobre la cinética de liberación del fármaco.

Existen muchas desventajas asociadas a la farmacocinética de determinados fármacos. Estos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicas, tales como

la solubilidad, coeficiente de partición y carga. En consecuencia, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentre fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva, provocando efectos secundarios en los pacientes. La liberación controlada de fármacos, trata de eliminar o reducir los efectos secundarios, produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo [1].

Los sistemas avanzados de liberación controlada ofrecen un grado significativo de liberación en la elección del lugar de aplicación. Mientras que muchas formulaciones tradicionales deben ser inyectadas o ingeridas, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden ser localizados en cualquier cavidad corporal, de modo que pueden situarse en el organismo, o cerca de la zona enferma, pueden ser empleados o adheridos externamente a la piel gracias a ello han aparecido nuevas rutas de administración de fármacos. Se ha investigado la administración sistemática de medicamentos a través de las membranas nasal (ruta nasal), de las membranas mucosas de la boca (ruta oral), del ojo (ruta oftálmica), de la piel (ruta transdermal), entre otras [1].

En un sistema de liberación controlada, el agente bioactivo es incorporado a un soporte que generalmente es un material polimérico o una combinación de varios. La velocidad de liberación de la sustancia activa desde dicho sistema al medio que la rodea, viene determinada por las propiedades del propio polímero y en menor medida, depende de los factores ambientales, como pueden ser el pH, la temperatura y los fluidos del organismo. Por ello, los sistemas de liberación controlada deben ser capaces de permitir la administración de sustancias bioactivas de forma lenta y continua durante periodos largos de tiempo [1].

La eficacia de un fármaco en una aplicación específica requiere la utilización de concentraciones adecuadas del mismo en dosis diarias lo menos frecuente posibles. Sin embargo, las técnicas convencionales utilizadas generalmente, proporcionan frecuentemente un control muy pobre de las concentraciones de las sustancias y el tiempo de resistencia solo se puede aumentar si se hace lo mismo con la cantidad o la frecuencia de la dosis; ninguno de estos caminos es conveniente porque se puede superar el nivel máximo de toxicidad, ocasionando con ello efectos nocivos para el organismo [1].

En el caso ideal, el objetivo es conducir a la existencia de una concentración uniforme de fármaco, a la utilización de dosis más pequeñas y a lograr la ausencia de efectos secundarios.

Las principales ventajas con las que deben contar los sistemas poliméricos de liberación controlada, considerados desde el punto de vista farmacológico son:

- Los niveles de fármaco se deben mantener de forma continua en el intervalo terapéutico deseado, logrando también ampliarse este periodo en el cual la terapia es efectiva para disminuir así el número de dosis.
- Los efectos no deseables, derivados de un metabolismo rápido o de una dosis excesiva, pueden reducirse e incluso eliminarse mediante una administración local a partir de un sistema polímero-fármaco.
- Los fármacos que presentan “in vivo” tiempos pequeños de vida media pueden protegerse de la degradación. También pueden protegerse los

tejidos corporales sensibles a determinados medicamentos, haciendo a la administración del fármaco menos invasiva.

- El aprovechamiento del fármaco sea más eficaz y por tanto, con un costo inferior. Siendo una opción disminuir la dosis necesaria cuando se trata de un agente activo de alto costo.

El adecuado diseño de un dispositivo de liberación controlada de fármacos, debe de tomar en cuenta las propiedades físicas y mecánicas del polímero, ya que el fallo de estos sistemas a menudo tiene su origen en una inadecuada resistencia mecánica. En este sentido los parámetros más importantes que han de ser considerados son las propiedades elásticas, el grado de hinchamiento, la resistencia a la tracción y a la compresión, la cizalla bajo cargas estáticas y dinámicas, la resistencia al desgarre y a la fatiga. La degradación térmica es de menor importancia debido a las relativamente pequeñas fluctuaciones de temperatura que se dan en el organismo.

Un trabajo reciente ha examinado la posibilidad de utilizar las membranas obtenidas por electrohilado como matrices en liberación controlada trabajando con una serie de medicamentos, incluyendo antibióticos [139-141] y medicamentos contra el cáncer [142-143], así como las proteínas [126,138,144,145] y el ADN [145-147] . A raíz de una cirugía invasiva en una región como la pared abdominal, es común entregar los antibióticos ya sea sistémica o local con el fin de prevenir la infección en el sitio de la cirugía. Aunque la infección es una complicación potencial con cualquier cirugía, una de las principales complicaciones encontradas en la pared abdominal después de la cirugía es la formación de bandas fibrosas que une las superficies por separado en la cavidad peritoneal, conocida como la adhesión abdominal. Además, el trabajo anterior ha

indicado que la formación de adherencias abdominales se puede aumentar por ciertas bacterias [139]. Así, mientras que la técnica más prometedora para la prevención de adhesión después de la cirugía abdominal sigue siendo el empleo de una barrera física para separar el sitio de la lesión de los tejidos adyacentes, la incorporación de los antibióticos también ha mostrado una promesa. Un andamio que es capaz de proporcionar la función de barrera junto con la entrega controlada de una cantidad sustancial de antibióticos podría disminuir la frecuencia y la gravedad después de la cirugía abdominal para la adherencia.

Debido a la capacidad de fabricar andamios que contienen poros en escala de tamaño nanométrico, puede limitar o eliminar la migración celular, así funcionar como soporte en la zona, lo que permite la carga de drogas y la capacidad de superar las limitaciones de transferencia de masa asociada con otros sistemas poliméricos, las matrices obtenidas por electrohilado son capaces de cumplir tanto los requisitos para funcionar como barrera, así como suministro de medicamentos, necesarios para la adherencia abdominal. Bolgen y compañeros analizaron el potencial de las fibras obtenidas por electrohilado de poli (ε-caprolactona) (PCL) cargándolas con un antibiótico comercial (Biteral) para impedir la adherencia después de la cirugía abdominal en un modelo de rata [129]. PCL (13% w / v) en cloroformo / DMF (30:70) fue inicialmente trabajado con la técnica de electrohilado para formar un tejido fibroso, que luego se cargaría con una solución de Biteral. Por lo tanto, la carga de la droga se logró mediante la absorción de la solución Biteral en la membrana fibrosa y las drogas se encontraban sólo en la superficie de las fibras. En estudios de liberación in vitro han demostrado que casi el 80% de la droga fue puesto en libertad después de las primeras 3

horas y que ocurre la completa liberación después de casi 18 h. Los autores sugieren que esta liberación rápida de medicamento es un buen candidato para la mayoría de las infecciones que se producen a las pocas horas después de la cirugía. La adhesión fue examinada luego in vivo, utilizando un modelo de rata con defectos en la pared abdominal. Una muestra blanco, que no contiene ningún andamio se examinó junto con las membranas fibrosas de PCL con y sin antibióticos. Los autores encontraron que tanto la extensión y la tenacidad de las adherencias abdominales se redujo con el antibiótico que contiene la membrana fibrosa de PCL, en comparación con el control y la descarga de las membranas de PCL. Además, el antibiótico que contiene la membrana fibrosa de PCL pareció mejorar y acelerar el proceso de curación en comparación con la muestra blanco y la descarga de la membrana fibrosa de PCL. Sin embargo, los autores observaron que la membrana se degradó mucho más lento que el proceso de cicatrización, lo que indica que deben ser utilizadas fibras con menor diámetro y de menor peso molecular del polímero, con el fin de adaptar el promedio de degradación de la curación in vivo. Por lo tanto, los antibióticos cargados en la membrana tienen aplicaciones potenciales en la reducción de adherencia después de la cirugía abdominal.

Kim y colaboradores examinaron la liberación controlada de un antibiótico hidrofílico (Mefoxin) en membranas de PLGA y PLGA / PEG-b-PLA / PLA (80:15:5 % en peso), utilizando un método para cargar los fármacos diferente al encontrado por Bolgen y compañeros [141]. En lugar de absorber el antibiótico después, Kim realizó la solución polimérica y el antibiótico en DMF antes de preparar las membranas por la técnica de electrohilado, obteniendo los antibióticos incrustados en las fibras. Los autores observaron que la carga de fármacos afectaba a la morfología de las membranas

fibrosas, en comparación con membranas hechas con soluciones que no contenga estupefaciente dando una morfología de aglomerados y fibras que contienen 5% en peso del fármaco, dando una estructura totalmente fibrosa. Además, el diámetro promedio de las fibras disminuyó de 360 a 220 nm (sin fármaco), de 260 a 90 nm (con 5% en peso del fármaco). Los autores atribuyen este cambio en la morfología y en el diámetro de las fibras al aumento de la conductividad de las soluciones que contengan fármacos. Los autores también verificaron que la estructura del fármaco se mantuvo sin cambios por el proceso de electrohilado utilizando UV visible y RMN, lo que demuestra que el antibiótico conservó su bioactividad. Un estudio in-vitro de liberación controlada de fármacos en las mezclas de PLGA /PEG-b-PLA/PLA sugiere que debido a la alta fuerza iónica del fármaco y las interacciones físicas mínimas entre el polímero y el fármaco, la droga es principalmente situada en la superficie de las fibras. Sin embargo, al incorporar el copolímero PEG-b-PLA permite bloquear algunos de los antibióticos hidrofílicos para ser incorporados en las nanofibras poliméricas. Además, las membranas de PLGA y PLGA/ PEG-b-PLA / PLA con un 5% en peso de los antibióticos, han demostrado el 90% de inhibición de estafilococos aureus. Así, los autores demostraron que las membranas cargadas con antibióticos se pueden utilizar para reducir de forma eficaz la infección, sin embargo, una cuidadosa atención debe ser presentada en la composición del polímero, ya que puede afectar a la carga de fármaco y en consecuencia el perfil de liberación.

Una de las mayores áreas de investigación en el campo de la administración de fármacos es la difusión selectiva y controlada de los medicamentos contra el cáncer. Las membranas fibrosas obtenidas por electrohilado tienen la capacidad de superar las

limitaciones en la carga de drogas que se han observado con otros dispositivos de administración de fármacos, tales como micelas y liposomas, actualmente utilizadas para combatir tumores. Xie y Wang también examinaron el tratamiento de los gliomas C6, sin embargo, utilizaron una membrana de PLGA para encapsular los medicamentos contra el cáncer [143], al cambiar las variables fueron capaces de producir fibras que oscilan entre nanómetros a 10 μm de diámetro, se obtuvieron fibras alrededor de 30 nm después de agregar las sales orgánicas, que aumentó la conductividad de la solución. Las imágenes de SEM indicaron que las superficies de las fibras eran porosas y concluyeron que el tamaño de poro está en función al flujo de la solución. Los autores también determinaron que la eficiencia de encapsulación de la carga de Paclitaxel (medicamento utilizado contra el cáncer) en las membranas de PLGA fue más del 90%. En un estudio de liberación del fármaco in vitro se demostró que el Paclitaxel se liberó en un plazo de 61 días. Las nanofibras tuvieron una velocidad más rápida de liberación, aproximadamente el 80% de la droga se liberó durante un período de 61 días en comparación con el 60% de las microfibras probadas anteriormente. Además, las velocidades de liberación para ambos sistemas (nano y micro) fueron casi lineales con respecto a la raíz cuadrada del tiempo, indicativo de la cinética de primer orden. Un estudio de la citotoxicidad in vitro ponen de manifiesto que dependiendo de la carga del fármaco, hasta el 70% de las células del glioma C6 se podían matar o eliminar a las 72 h.

Si bien la administración de fármacos se asocia a menudo con la entrega de los agentes terapéuticos para el tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer, también puede aplicarse a la entrega de agentes bioactivos, como las proteínas y el ADN para aplicaciones de ingeniería de tejidos. Si bien la escala y la morfología de las

nanofibras puede ayudar a la proliferación de células, debido a su aproximación con la matriz extracelular, la capacidad de controlar la entrega espacial y temporal de agentes bioactivos puede aumentar más la capacidad de andamios para promover la adhesión celular, proliferación y diferenciación. Jiang utiliza un método coaxial de electrohilado para la fabricación de fibras biodegradables depositando en el centro PCL y con una proteína en el núcleo de la fibra [126]. Tanto la carga de la proteína y la velocidad de liberación fueron controladas mediante la variación de la velocidad de flujo de la solución. Los autores fueron capaces de variar el período de liberación de 1 semana a aproximadamente 1 mes. Liang examinó la incorporación de ADN en fibras de PLGA [147]. El ADN se condensa en una mezcla de disolventes y es encapsulado en nanopartículas en un copolímero (PLA/PEG/PLA) formando micelas. Las micelas fueron disueltas en una solución de DMF con PLGA y se produjeron membranas fibrosas por la técnica de electrohilado, resultando en la formación de fibras que contienen encapsuladas las nanopartículas de ADN. El ADN se encapsula en el copolímero PLA/PEG/PLA con el fin de protegerlo de la degradación durante el proceso de electrohilado con el copolímero de PLGA. Un estudio de liberación in vitro demostró que aproximadamente el 20% del ADN encapsulado fue liberado después de un período de 7 días. Además, los autores también examinaron la encapsulación de ADN en las fibras PLGA sin formar micelas de protección utilizando el copolímero. Las células MC3T3 demostraron que no había transacción cuando el ADN se encontraba en el sistema de PLGA (sin el copolímero PLA/PEG/PLA). Sin embargo, el PLGA en PLA/PEG/PLA con el ADN demostró una transferencia limitada. Los autores atribuyen la falta de transacción en el sistema sin el copolímero a la degradación del ADN durante el proceso de electrohilado. Este trabajo demuestra la importancia de proteger los

agentes biológicos que se incorporan en las membranas fibrosas obtenidas por electrohilado. Debe tenerse un especial cuidado para asegurar que se mantengan en buen estado los agentes bioactivos.

Existen diversos ejemplos de técnicas de control de la liberación controlada de fármacos: bombas con diferentes velocidades de flujo, polímeros sensibles al pH o a la temperatura, polímeros donde la liberación del fármaco ocurre por difusión, polímeros que liberan el fármaco en respuesta a un estímulo externo del campo magnético o ultrasonidos, estímulos eléctricos o fotoirradiación [148].

Sistemas poliméricos

Acetato de celulosa

El acetato de celulosa es preparado por la reacción de la celulosa natural con ácido anhídrido acético ó ácido acético glacial en la presencia de un catalizador, tal como ácido sulfúrico ó ácido perclórico, como se muestra en la Figura 6. Esto es seguido por una hidrólisis parcial hasta obtener de 2 a 2.5 grupos acetato por unidad $C_6H_{10}O_5$, después de esto el producto es soluble en solventes orgánicos comunes como acetona.

El acetato de celulosa es incoloro, inodoro, no tiene sabor, es resistente y un plástico durable con una densidad de $1.2 - 1.4 \text{ g/cm}^3$, posee una buena resistencia al impacto y puede ser fácilmente manejado y moldeado, por eso es muy usado en la manufactura de artículos en ingeniería [149].

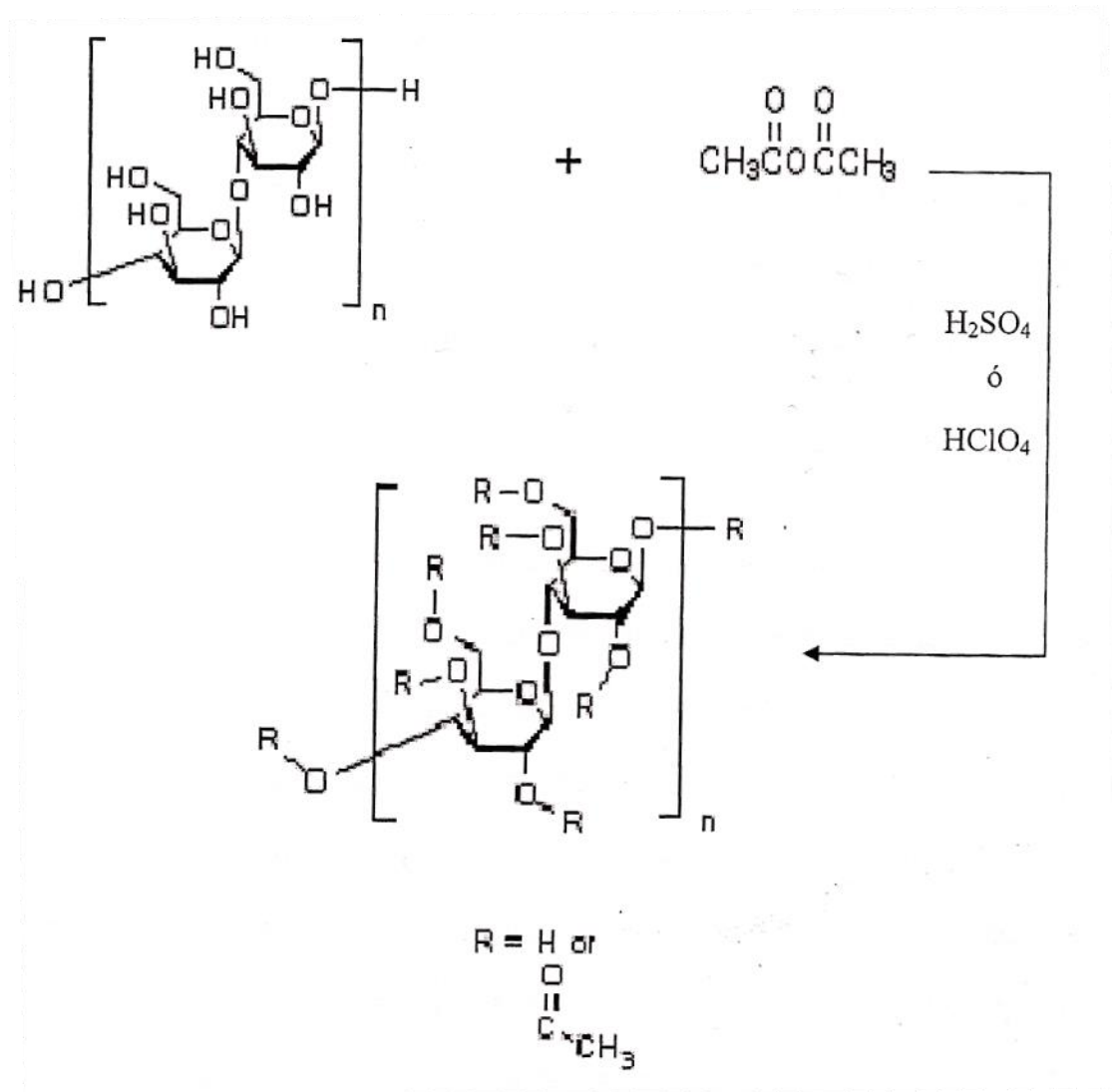


Figura 6. Síntesis del acetato de celulosa.

El acetato de celulosa es un material candidato para producir fibras con diámetros en escala de nanómetros y micrómetros con aplicación en ingeniería de tejidos, bactericida y liberación controlada de fármacos [64-75].

Polivinilpirrolidona

El objetivo de este trabajo consiste en preparar membranas fibrosas de AC utilizando la técnica de electrohilado. Encaminados a lograr lo anterior, lo primero que se planteó fue obtener de manera sistemática las condiciones óptimas para preparar membranas fibrosas de AC, sin embargo debido a la dificultad de obtener membranas uniformes se propuso el PVP, ya que la facilidad para obtener fibras de este material ha sido muy reportado.

El poli (vinil pirrolidona) es un material muy utilizado, para el desarrollo de nano-fibras con aplicaciones en microencapsulación, sensores químicos y biológicos, así como en liberación controlada de fármacos [35-40]. En laboratorios farmacéuticos se utiliza como excipientes de algunos medicamentos.

También fue utilizado para lograr obtener nanotubos de acetato de celulosa para su potencial aplicación en procesos de liberación controlada de fármacos, tomando en cuenta que el PVP es soluble en agua y otros solventes polares.

El monómero es carcinógeno y es extremadamente tóxico para la vida acuática; pero su polímero, PVP, en estado puro es un material no tóxico, en su totalidad, la polimerización para la obtención del PVP se muestra en la Figura 7.

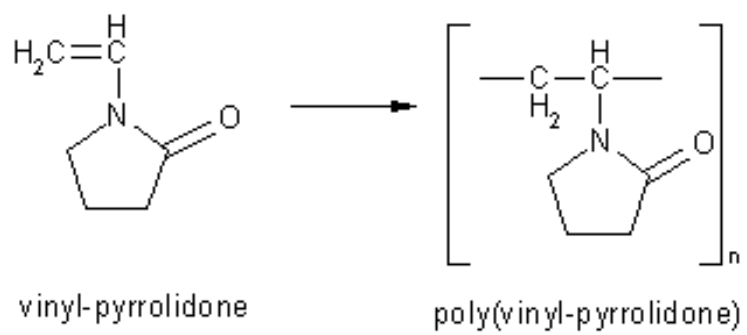


Figura 7. Polimerización del vinil- pirrolidona.

Materiales Compuestos

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, la demanda de materiales procesables con un rango de propiedades deseables incrementa día a día. Una de las técnicas para desarrollar tales materiales es la formulación de materiales compuestos, donde se mezclan materiales compatibles que individualmente poseen propiedades deseables [149].

El término material compuesto surgió en ingeniería cuando dos o más materiales fueron combinados para rectificar cierto defecto de un componente particularmente útil [149].

Entre los polímeros convencionales más estudiados para la preparación de estos materiales tenemos el poli (metil metacrilato), los poliésteres, el poli (vinil alcohol), el poli (vinil cloruro) y los policarbonatos [150].

Fármacos

Teofilina

Uno de los objetivos de este trabajo es realizar la evaluación de las membranas fibrosas poliméricas en liberación controlada de fármacos, utilizando dos fármacos diferentes, siendo el primero la teofilina.

La teofilina es un alcaloide de la familia metilxantina, la misma a la que pertenecen la cafeína y la teobromina. Obteniendo sus características de ser estimulantes

del sistema nervioso central y broncodilatadores, encontrándose naturalmente en el té negro y en el té verde.

Funde a 272 °C. Su nombre químico es: 1,3 dimetilxantina y su estructura química se muestra en la Figura 8.

La teofilina es uno de los fármacos más utilizados en la prevención y tratamiento del asma bronquial y de otras enfermedades asociadas al pulmón, como la bronquitis pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A pesar de sus más de cincuenta años de utilización terapéutica, su exacto mecanismo de acción es aún desconocido. Sus propiedades farmacológicas se han atribuido inicialmente al efecto inhibitor de la enzima fosfodiesterasa, aunque nuevos estudios ponen de manifiesto que dicho efecto es mínimo a concentraciones terapéuticas [151]. Actualmente, las investigaciones se centran en el antagonismo dosis-dependiente teofilina-adenosina como principal mecanismo inductor de broncodilatación y posible responsable de parte de la toxicidad que presenta este fármaco a nivel metabólico [151,152].

Debido a que posee un estrecho margen terapéutico (10 a 20 µg/ml), la teofilina es causa común de sobredosis, tanto por parte del médico como deliberado. La gravedad de las manifestaciones clínicas, relacionada con la cantidad ingerida, viene condicionada además por el tipo de intoxicación presente (intoxicación aguda, crónica o aguda sobre paciente crónico) [152]; así, en el caso de las intoxicaciones crónicas los síntomas se presentan con niveles menores de teofilina y su tasa de mortalidad es mayor en comparación a lo que sucede en una intoxicación aguda [153].

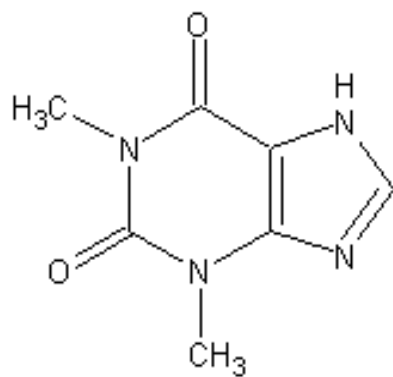


Figura 8. Estructura química de la teofilina (1,3 dimetilxantina).

Por otra parte, la introducción de las formas orales de liberación controlada y su incremento de consumo ha supuesto un menor índice en la intoxicación con este tipo de preparados.

En los medicamentos de liberación controlada de administración peroral, es importante garantizar que la liberación del principio activo, sea independiente del pH, para evitar variaciones significativas en los niveles sanguíneos, que puedan conducir a fallas terapéuticas, o a manifestaciones de toxicidad. Uno de los medicamentos que más se comercializa en formas de liberación controlada es la teofilina, existiendo en el mercado más de una docena de marcas de diversos sistemas de entrega como tabletas, cápsulas con pellets o con microgránulos y en varias concentraciones como 100, 125, 200 y 300 mg [154]. Es por ello que este trabajo se propone la teofilina para estudiar las cinéticas de liberación controlada con respecto al pH.

Amoxicilina

Otro fármaco con el que se trabajó en la evaluación de las membranas fibrosas poliméricas en liberación controlada de fármacos, fue la amoxicilina (su estructura se muestra en la Figura 9).

La amoxicilina es un antibiótico semisintético derivado de la penicilina. Se trata de un amino penicilina. Actúa contra un amplio espectro de microorganismos, tanto Gram positivos como Gram-negativos. Por esto se emplea a menudo como primer remedio en infecciones de diferente gravedad, tanto en medicina humana como también

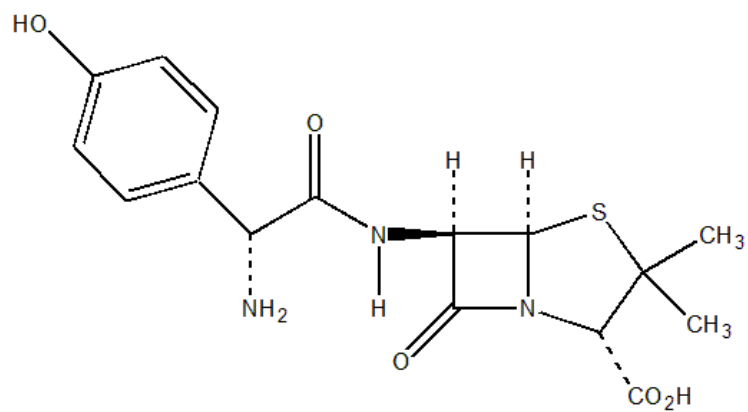


Figura 9. Estructura química de la amoxicilina.

en veterinaria. Se utiliza por vía oral o parenteral, aunque la forma parenteral (intramuscular o intravenosa) no está aprobada en todos los países.

La amoxicilina fue aprobada por primera vez en 1987. Desde entonces se comercializa.

A pesar de su amplio espectro, no es estable frente a beta lactamasas, por lo que no debe usarse frente a infecciones por gérmenes productores de las mismas.

En la actualidad hay preparados comerciales con la adición de ácido clavulánico o sulbactam, que aumentan su estabilidad y amplían su espectro en estos casos, sin embargo hay pacientes con una alta sensibilidad cutánea la cual les provoca severas alergias [155].

Debido a que la sensibilidad cutánea en pacientes con reacciones alérgicas inmediatas a la amoxicilina, es un problema, se ha propuesto estudiar la liberación controlada de amoxicilina para una posible administración por vía oral.

Técnicas de caracterización

Microscopio electrónico de barrido

Continuando con la realización de este trabajo, se prosiguió con la caracterización morfológica por microscopía electrónica de barrido (SEM) y microscopía electrónica de transmisión (TEM), propiedades mecánicas y térmicas de cada una de las membranas fibrosas obtenidas con los distintos arreglos de la técnica de electrohilado, por lo que se presenta como antecedente una breve explicación de cada una de las técnicas.

La idea de la fabricación de un microscopio electrónico fue primeramente sugerida por Knoll M. en 1935 y en 1938 Ardenne Von M. construye el primer microscopio electrónico de barrido cuyo principio se basa en un haz de electrones que focaliza y rastrea la superficie del espécimen de tal manera que los electrones no atraviesan la muestra, si no que son absorbidos por la superficie de la misma, produciendo una emisión secundaria de electrones que son captados por un sistema integrador y transductor de imagen, para hacerla observable en un monitor similar a los empleados en la televisión convencional [156, 157]. Las partes esenciales del microscopio electrónico de barrido se muestran en la Figura 10.

El microscopio electrónico de barrido proporciona información morfológica y topográfica sobre la superficie de los sólidos que son normalmente necesarias para entender el comportamiento de las superficies.

Así, un análisis por microscopía electrónica es a menudo la primera etapa en el estudio de las propiedades de un sólido [158]. Otras técnicas importantes para la caracterización de los sólidos son el análisis térmico, la determinación de las propiedades mecánicas del material, etc.

El primer microscopio electrónico de transmisión fue desarrollado entre 1931 y 1933 por Ernst Ruska y sus colaboradores. La óptica básica de ese primer microscopio electrónico se mantiene hasta nuestros días; los cambios en los microscopios modernos consisten en adicionar más lentes para incrementar el número de aumentos y darle mayor versatilidad. El primer microscopio electrónico de transmisión comercial lo construyó Siemens en 1939 [158].

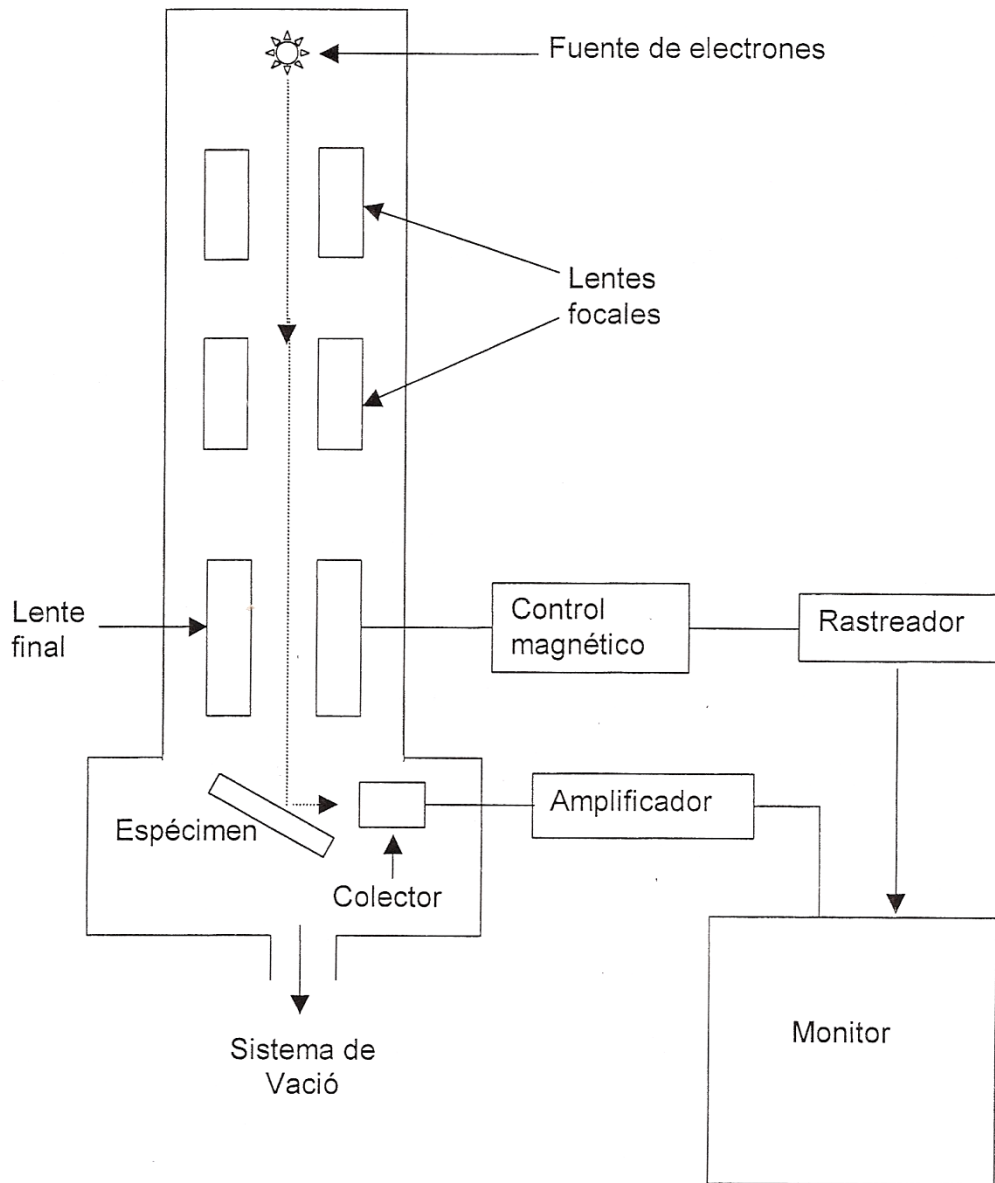


Figura10. Diagrama del microscopio electrónico de barrido.

Fuente: [158]

Microscopio electrónico de transmisión

Un microscopio electrónico de transmisión (TEM, por sus siglas en inglés, o MET, en español) es un microscopio que utiliza un haz de electrones para visualizar un objeto debido a que la potencia amplificadora de un microscopio óptico está limitada por la longitud de onda de la luz visible.

Debido a que los electrones tienen una longitud de onda mucho menor que la de la luz visible, pueden mostrar estructuras mucho más pequeñas.

Las partes principales de un microscopio electrónico (Figura 11) son el cañón de electrones, que emite los electrones que chocan contra el espécimen, creando una imagen aumentada; lentes magnéticas para crear campos que dirigen y enfocan el haz de electrones, ya que las lentes convencionales utilizadas en los microscopios ópticos no funcionan con los electrones; sistema de vacío el cual es una parte muy importante del microscopio electrónico. Debido a que los electrones pueden ser desviados por las moléculas del aire, se debe hacer un vacío casi total en el interior de un microscopio de estas características; placa fotográfica o pantalla fluorescente que se coloca detrás del objeto a visualizar para registrar la imagen aumentada; sistema de registro que muestra la imagen que producen los electrones, que suele ser una computadora.

El microscopio electrónico de transmisión emite un haz de electrones dirigido hacia el objeto que se desea aumentar. Una parte de los electrones rebotan o son absorbidos por el objeto y otros lo atraviesan formando una imagen aumentada de la muestra [158].

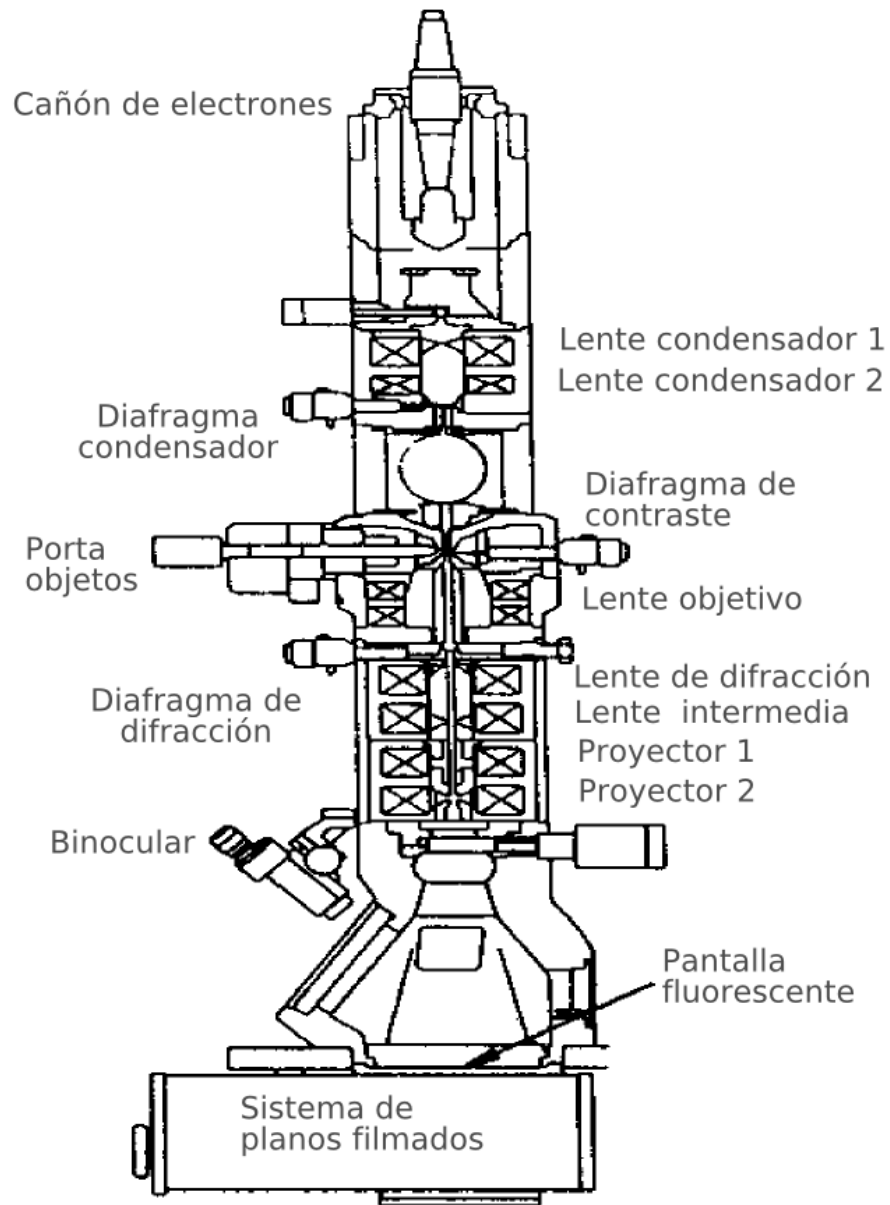


Figura 11. Esquema de los principales componentes de un microscopio electrónico de transmisión.

Análisis térmico

Con el análisis térmico se evalúa un parámetro físico determinado en función de la temperatura; las principales técnicas analíticas son la termogravimetría (TGA) y el análisis térmico diferencial (DTA).

Termogravimetría (TGA)

La termogravimetría (TGA) es una técnica para evaluar el cambio en la masa de una muestra en función de la temperatura. Las medidas pueden efectuarse de dos maneras: isotérmica o dinámica. En el primer caso, la muestra se mantiene a una temperatura y se varía el tiempo y la atmósfera de prueba; en el segundo, la temperatura se va aumentando y se varía la velocidad de calentamiento o el perfil de incremento (generalmente este último es lineal); así mismo es posible cambiar la atmósfera. La técnica se aplica principalmente, para conocer la estabilidad térmica, así como en la determinación de compuestos volátiles y cinéticas de reacción. El equipo consiste fundamentalmente, de un horno programable y una balanza para medir el cambio en la masa, en función del tiempo y la temperatura (Figura 12) [159].

Análisis térmico diferencial (DTA)

El análisis térmico diferencial (DTA) es una técnica en que la temperatura de una muestra, comparada con la de un material térmicamente inerte, se monitorea en el tiempo como función de la temperatura del horno, de la muestra, o del material inerte, a medida que la muestra se calienta o enfría a velocidad constante [159].

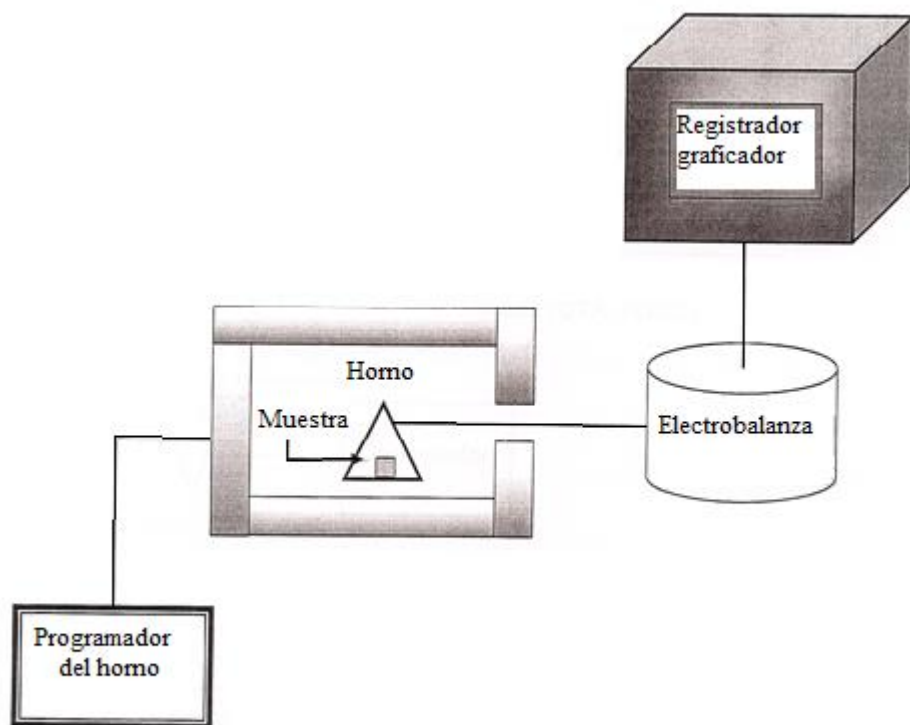


Figura 12. Diagrama de un equipo para termogravimetría.

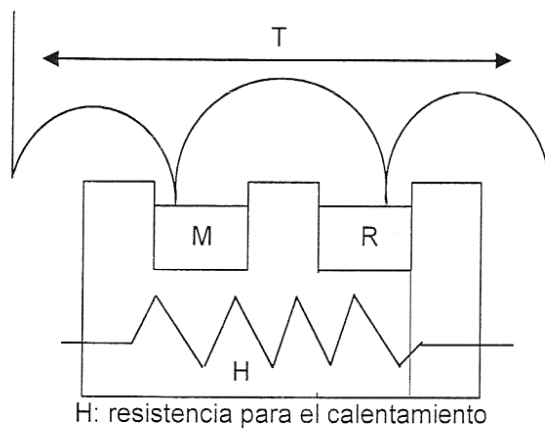
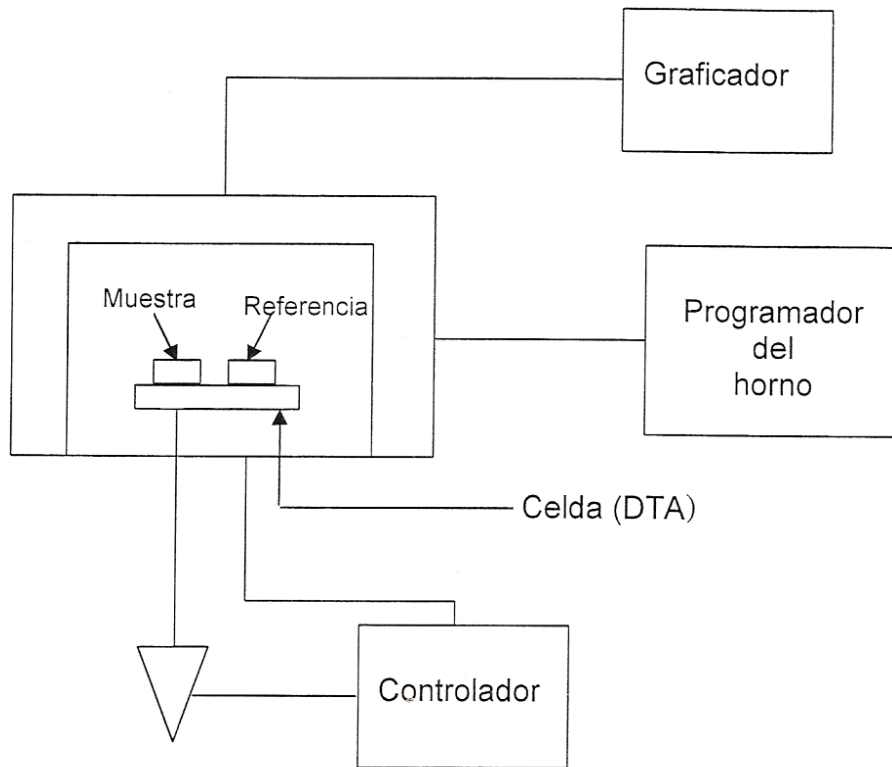
Fuente: [159]

Los resultados que se obtienen en el DTA son cualitativos. En el equipo de DTA el problema lo constituye la proporcionalidad entre las diferencias en temperaturas y energía, ya que la forma en que cambia la conductividad de la muestra no se conoce. En la Figura 13 se muestra el diagrama del equipo de DTA.

Ensayo de propiedades mecánicas

Muchos materiales cuando están en servicio están sujetos a fuerzas o cargas. En tales casos es necesario conocer las características del material para diseñar el instrumento donde va a usarse de tal forma de que los esfuerzos a los que vaya a estar sometido no sean excesivos y el material no se fracture. La respuesta de un sólido a fuerzas internas o externas puede variar considerablemente, dependiendo de la magnitud de estas fuerzas y las características del material. La respuesta de un material a una carga uniaxial es determinada generalmente mediante la realización de pruebas de tensión (Figura 14). En esta prueba un material es generalmente deformado a una velocidad específica y la fuerza requerida para causar la deformación es medida en una celda de carga y la deformación es medida a menudo por un dispositivo llamado extensómetro.

El módulo elástico de un material puede ser medido por un procedimiento semejante, aunque para realizarse requiere de una medición exacta de la extensión ó deformación, desde la tensión elástica lineal [160].



H: resistencia para el calentamiento

Celda DTA

Figura 13. Diagrama del equipo para el análisis térmico diferencial.

Fuente: [169]

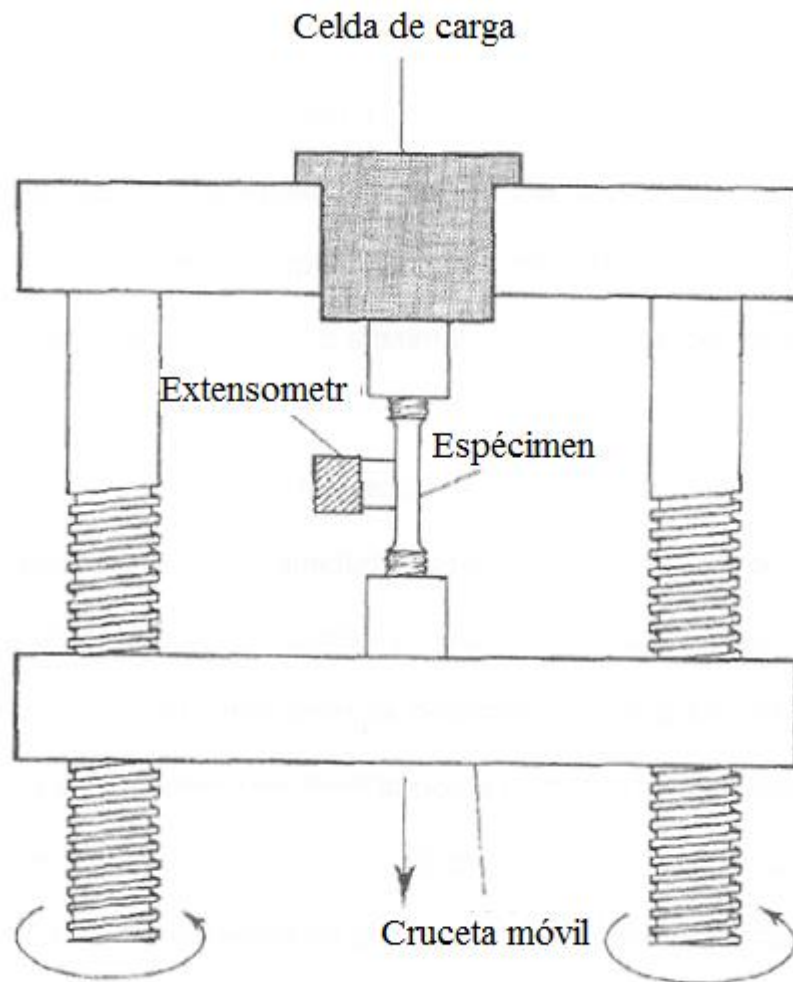


Figura 14. Representación esquemática de un ensayo de tensión a velocidad constante.

Fuente: [160]

La utilidad de estas pruebas para diseños con materiales poliméricos puede ser grandemente acrecentada si se llevan a cabo sobre un amplio intervalo de temperatura y velocidad. En pruebas a carga constante, un espécimen es sujeto a una carga, y la deformación es medida como una función del tiempo. El espécimen de la prueba en un equipo de laboratorio puede ser una película plástica o barra sujeta a una orilla en un soporte rígido, mientras que la carga es aplicada súbitamente en la otra orilla. La elongación puede ser medida a intervalos de tiempo usando un catetómetro o un microscopio ambulante. Las mediciones pueden ser conducidas en una cámara ambiental [161].

Las pruebas a la ruptura son hechas principalmente en tensión, pero también pueden ser hechos experimentos de ruptura en hoja, torsión flexión ó compresión. Los datos de la ruptura proveen información importante para la selección de un polímero que pueda sostener mucha carga por largos periodos [161].

En los experimentos de relajación de la elongación, la muestra es rápidamente extendida una cantidad dada y el esfuerzo requerido para mantener esta deformación constante es medido como una función del tiempo. El esfuerzo requerido para mantener la deformación constante decae con el tiempo. Cuando este esfuerzo es dividido por la deformación constante, la razón resultante es el módulo de relajación, el cual es una función del tiempo y temperatura. El dato de relajación de la deformación provee información útil a cerca de la naturaleza visco elástica de los polímeros [161].

Espectroscopia de infrarrojo

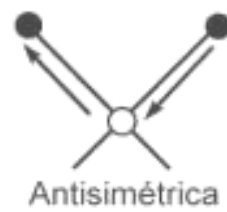
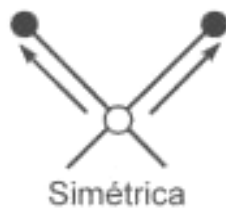
La radiación infrarroja fue descubierta en 1800 por el señor William Hersheld. Pero la investigación de la absorción infrarroja de materiales empezó en 1900, siendo hasta a finales de la segunda guerra mundial cuando fue disponible el primer espectrómetro de infrarrojo. La espectroscopia de infrarrojo es probablemente el método más extensamente estudiado para la investigación de estructuras de polímeros y el análisis de grupos funcionales.

Esta espectroscopia se fundamenta en la absorción de la radiación IR por las moléculas en vibración. Una molécula absorberá la energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía incidente sea igual a la necesaria para que se dé una transición vibracional de la molécula. Es decir, la molécula comienza a vibrar de una manera determinada gracias a la energía que se le suministra mediante luz infrarroja.

Pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones: de tensión y de flexión. Las vibraciones de tensión son cambios en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos. Las vibraciones de flexión están originadas por cambios en el ángulo que forman dos enlaces. En la Figura 15 se representan los diferentes tipos de vibraciones moleculares.

La espectroscopia de infrarrojo puede ser usada para estudiar muestras en estado gaseoso, líquido y sólido dependiendo de los tipos de accesorios empleados [158, 162]. Actualmente existen una multitud de accesorios para la espectroscopia de IR que han logrado extender notablemente el campo de actuación. Si la película es fina, se monta

Vibraciones de tensión



Vibraciones de flexión

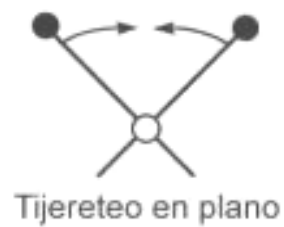
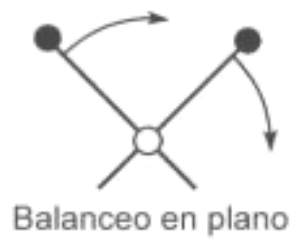


Figura 15. Vibraciones en un grupo de átomos (+ y -, se refieren a vibraciones perpendiculares al plano del papel).

sobre una superficie (recubrimientos, lacas, pinturas, etc., sobre un sustrato) se produce un espectro de transmisión.

Espectroscopia ultra violeta- visible

Finalmente la evaluación del efecto que presentan las membranas fibrosas poliméricas en liberación controlada de fármacos al pH, se realizó por medio de espectroscopia ultravioleta- visible, del cual se presenta un breve antecedente.

La espectroscopia ultravioleta-visible es llamada también espectroscopia de fotones. Utiliza radiaciones electromagnéticas de la región visible, ultravioleta cercana (UV) e infrarroja cercana presentadas en el espectro electromagnético.

La espectroscopia UV-visible se utiliza para identificar algunos grupos funcionales de moléculas y además, para determinar el contenido de una sustancia [162].

Se utiliza de manera general en la determinación cuantitativa de los componentes de soluciones de iones de metales de transición y compuestos orgánicos altamente conjugados [162].

El principio de la espectroscopia ultravioleta-visible involucra la absorción de radiación ultravioleta – visible por una molécula, causando la excitación de un electrón de un estado basal a un estado excitado, liberándose el exceso de energía en forma de calor y está regida por la ley de Beer- Lambert. La longitud de onda (λ) comprende entre 190 y 800 nm.

El espectrofotómetro es un instrumento que permite comparar la radiación absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de soluto y una que contiene una cantidad conocida de la misma sustancia. En la Figura 16 se muestra un espectrofotómetro de ultravioleta- visible.

Todas las sustancias pueden absorber energía radiante. El vidrio, que parece ser completamente transparente, absorbe longitudes de onda que pertenecen al espectro visible; el agua absorbe fuertemente en la región del IR. La absorción de las radiaciones UV, visibles e IR depende de la estructura de las moléculas y es característica para cada sustancia química. El color de las sustancias se debe a que absorben ciertas longitudes de onda de la luz blanca que inciden sobre ellas y sólo dejan pasar a nuestros ojos aquellas longitudes de onda no absorbidas [162].

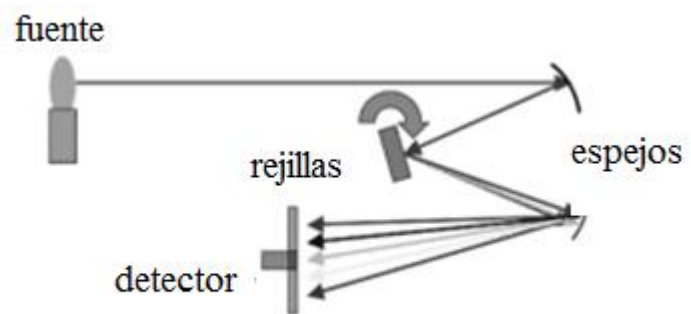


Figura 16. Representación esquemática de un espectrofotómetro ultravioleta-visible.

EXPERIMENTAL

Materiales

Los materiales utilizados en este trabajo se presentan a continuación:

- Acetato de celulosa, $M_n= 50000$, marca Aldrich.
- Poli(vinil pirrolidona), $M_w= 360000$, marca Aldrich.
- Ácido acético glacial, marca Sigma.
- Acetona, marca Aldrich.
- Etanol, marca Meyer.
- Ácido cítrico monohidratado, marca Merck.
- Hidróxido de sodio lentejas, marca Meyer.
- Fosfato de sodio, monobásico, monohidratado, cristal, marca J. T. Baker.
- Fosfato de sodio dibásico, heptahidratado, marca Meyer.
- Amoxicilina, marca Sigma life science.
- Teofilina, anhidra, 99%, marca Sigma life science.

Los reactivos anteriores, a excepción de la amoxicilina, fueron utilizados sin recibir algún tratamiento previo.

Preparación de membranas fibrosas poliméricas

Para la preparación de las membranas fibrosas poliméricas se controlaron 5 variables, las cuales son: la concentración de la solución polimérica, el solvente utilizado, el voltaje aplicado, el flujo de la solución y la distancia entre la aguja y la placa colectora.

Para la obtención de membranas de acetato de celulosa se utilizó como solvente una mezcla de acetona-agua variando la concentración en un intervalo de 5 a 10% en peso, en el caso de las membranas fibrosas de poli (vinil pirrolidona) fue utilizado como solvente una mezcla de etanol-agua, variando la concentración del polímero en el mismo intervalo que para el AC.

Las soluciones poliméricas fueron transferidas en jeringas de plástico de 10 mL de capacidad con agujas de 0.8 mm de diámetro, tanto para el primer arreglo de aguja sencilla, como para el segundo arreglo de agujas lado a lado. Para el tercer arreglo de agujas colocadas coaxialmente, se utilizaron 2 diferentes diámetros de agujas (1.5 mm y 0.8 mm), por medio de agujas especiales de uso forense. Haciendo uso de una bomba para jeringa kdsCientific, se varió la velocidad de flujo en un intervalo de 0.1-5 mL h⁻¹. Una fuente de poder de alto voltaje, marca Spellman, modelo CZE 1000R, se utilizó para aplicar un voltaje a la solución polimérica en un intervalo de 10-30 kV. Por último la distancia entre la aguja y la placa colectora también fue variada en un intervalo de 5 a 20 cm. Se utilizó una placa colectora de aluminio (10 cm x 10 cm).

Hinchamiento de las membranas fibrosas poliméricas en soluciones de amoxicilina y teofilina

Las membranas fibrosas poliméricas se sumergieron en 10 ml de solución acuosa de teofilina a 0.2 M, así como también se trabajó sumergiéndolas en 2 ml de solución acuosa de amoxicilina 1 M, durante 1 hora para obtener la absorción completa de las soluciones de los fármacos, después de haber absorbido por completo la solución del fármaco, las membranas cargadas con los dos diferentes fármacos se congelaron y se sometieron a liofilización por un tiempo de 24 horas, con la finalidad de extraer los disolventes de cada una de las soluciones de los fármacos.

Efecto del pH de la solución sobre las cinéticas de liberación controlada de fármacos

Se obtuvieron valores de absorbencia mediante un espectrofotómetro UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 20), con una longitud de onda de 271.02 nm en el caso de teofilina y 273.19 nm para el caso de amoxicilina, los cuales se interpolaron en una curva de calibración de cada uno de los fármacos previamente elaborada para conocer la cantidad liberada de amoxicilina y teofilina (en mg) en 400 ml de solución buffer, obteniendo las cinéticas de liberación de amoxicilina y teofilina a pH 3 y 7 probadas en las membranas obtenidas con el segundo y tercer arreglo aplicado en la técnica de electrohilado.

Para dibujar las estructuras moleculares se utilizó un software comercial, ChemBioDraw Ultra 11.0 y el programa Advanced Chemistry Development 1994 Inc. ACD/pKa DB, versión 3.0, para obtener los valores de pKa.

Caracterización

Microscopia electrónica de barrido

Obtenidas cada una de las membranas fibrosas se prosiguió a caracterizarlas, evaluando el tamaño promedio de los diámetros de las fibras y las características morfológicas de las membranas fibrosas mediante un microscopio electrónico de barrido JEOL 5410LV. Se realizaron microfotografías de cada membrana obtenida con cada uno de los 3 arreglos. Se utilizó un haz de electrones de 15kv de intensidad a alto vacío y para todas las muestras se recubrieron con una película de oro.

Microscopia electrónica de transmisión

También se evaluaron los diámetros de las fibras y las características morfológicas de las membranas fibrosas mediante un microscopio electrónico de transmisión JEOL JEM-2010F. Se realizaron microfotografías de cada una de las membranas obtenidas con el tercer arreglo, principalmente para observar las fibras huecas de acetato de celulosa. Las microfotografías se obtuvieron colocando las muestras entre dos rejillas de malla de cobre, las cuales cuentan con 50-400 orificios por pulgada para observar los cortes seriados. La evaluación de los diámetros se determinaron por medio de un análisis de imagen utilizando el Software Image Tool [163].

Propiedades mecánicas

Las pruebas de tensión se llevaron a cabo utilizando una máquina de pruebas universal de modelo Minimat, equipada con una célula de carga de 200 N. La velocidad del cabezal fue ajustada a 1 mm/min. Las muestras fueron cortadas de forma rectangular con medidas de 31.75 x 4.76 mm. Antes del ensayo, las muestras fueron acondicionadas a una humedad relativa del 60% y a una temperatura ambiente de 25 °C.

Análisis térmico

Para llevar a cabo el análisis termogravimétrico y análisis térmico diferencial se utilizó un equipo simultaneous DSC-TGA TA instruments modelo SDT 2960. Se tomaron muestras de aproximadamente 6 mg y se calentó hasta 600°C con una velocidad de calentamiento y enfriamiento de 10°C min⁻¹ bajo un flujo de 23 mL min⁻¹ de aire.

Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier

Para la obtención de los espectros de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR) fue utilizado un equipo Perkin- Elmer FTIR espectrofotómetro de espectro GX, aplicando la técnica de pellet de KBr, en el cual las membranas examinadas no tuvieron algún tratamiento previo.

Espectroscopia ultra violeta- visible

Para determinar la concentración de amoxicilina y teofilina en las membranas fibrosas cargadas, se tomaron alícuotas en un intervalo de 10 minutos del medio de liberación, midiendo la absorbencia a una longitud de onda de 271.02 nm en el caso de teofilina y 273.19 nm para el caso de amoxicilina, por medio de un espectrofotómetro

UV-Vis (Perkin Elmer Lambda 20); las cuales fueron interpoladas en base a una curva de calibración obtenida para la solución estándar de cada uno de los fármacos, la línea de tendencia (recta) de las graficas presentaron un factor de correlación adecuado, por lo que se considera que se alcanza un equilibrio cinético en ambos casos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Condiciones óptimas de preparación utilizando aguja sencilla

Utilizando un método sistemático se encontraron las condiciones óptimas de preparación de membranas fibrosas, las cuales son presentadas en la Tabla 4. En la Figura 17 se muestra una fotografía de la secuencia de las fibras obtenidas al variar sistemáticamente las condiciones de preparación.

Tanto para el AC como para el PVP fue encontrada una concentración de la solución de 8 % en peso (P/P). El AC se disolvió en una solución acetona:agua al 80% en volumen (V/V) y el PVP fue disuelto en una solución etanol:agua al 85 % V/V. La velocidad de flujo para el AC fue de 1 mL h⁻¹ y 1.5 mL h⁻¹ en el caso de PVP. Se utilizó un mismo valor de voltaje aplicado y distancia entre la aguja y placa colectora, de 15 kV y 15 cm respectivamente [164].

Microscopia electrónica de barrido

La Figura 18 exhibe la microfotografía de una membrana fibrosa de AC, se puede observar que está compuesta de fibras con morfología uniforme similar a listones. Las membranas fibrosas de PVP (Figura 19) presentan una morfología cilíndrica con diámetros que varían de 1 a 3 μm [164]. El diámetro promedio de las fibras fue determinado mediante análisis de imagen, utilizando el Software Image Tool [163].

Tabla 4. Condiciones óptimas para la obtención de membranas fibrosas de AC y PVP.

Variable	Membranas fibrosas	
	AC	PVP
Concentración del polímero	8 % P/P	8 % P/P
Solvente	acetona:agua 80 % V/V	etanol:agua 85 % V/V
Velocidad de flujo	1 mL h ⁻¹	1.5 mL h ⁻¹
Voltaje aplicado	15 Kv	15 kV
Distancia entre la aguja y placa colectora	15 cm	15 cm

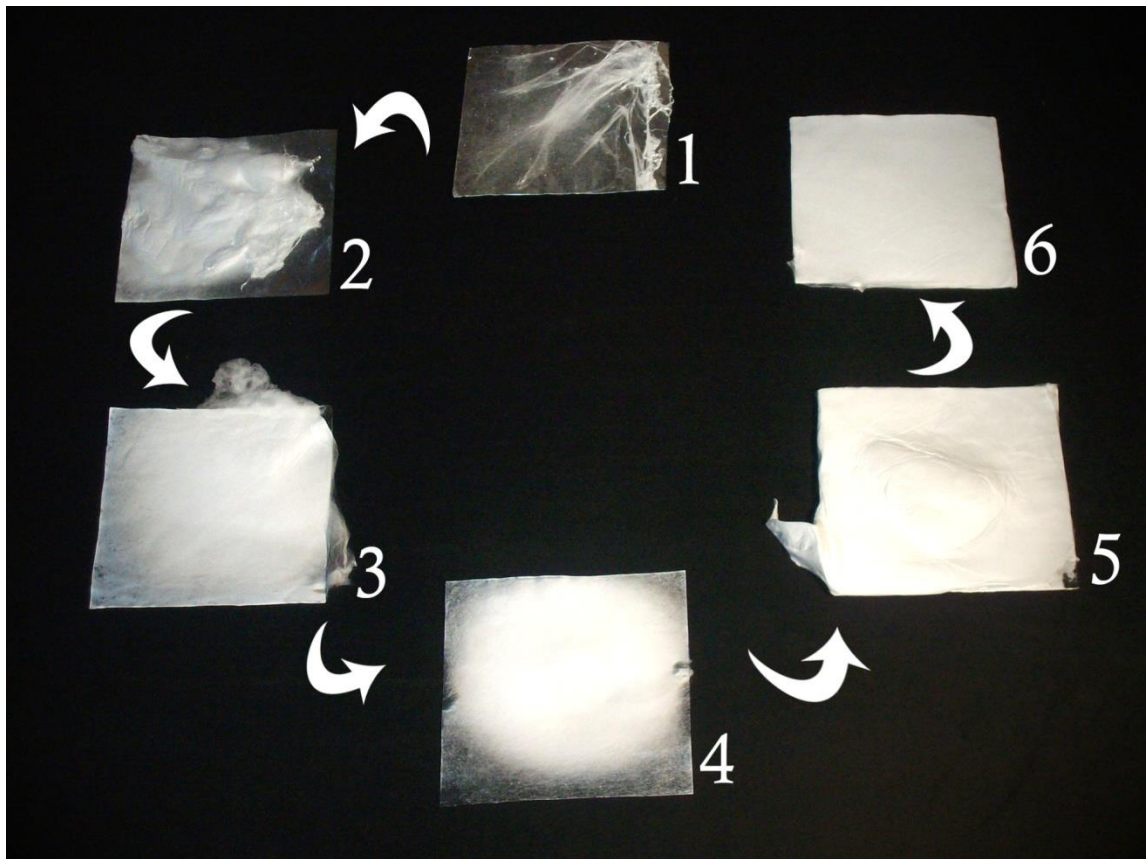


Figura 17. Fotografía de la secuencia de las fibras obtenidas al variar sistemáticamente las condiciones de preparación.

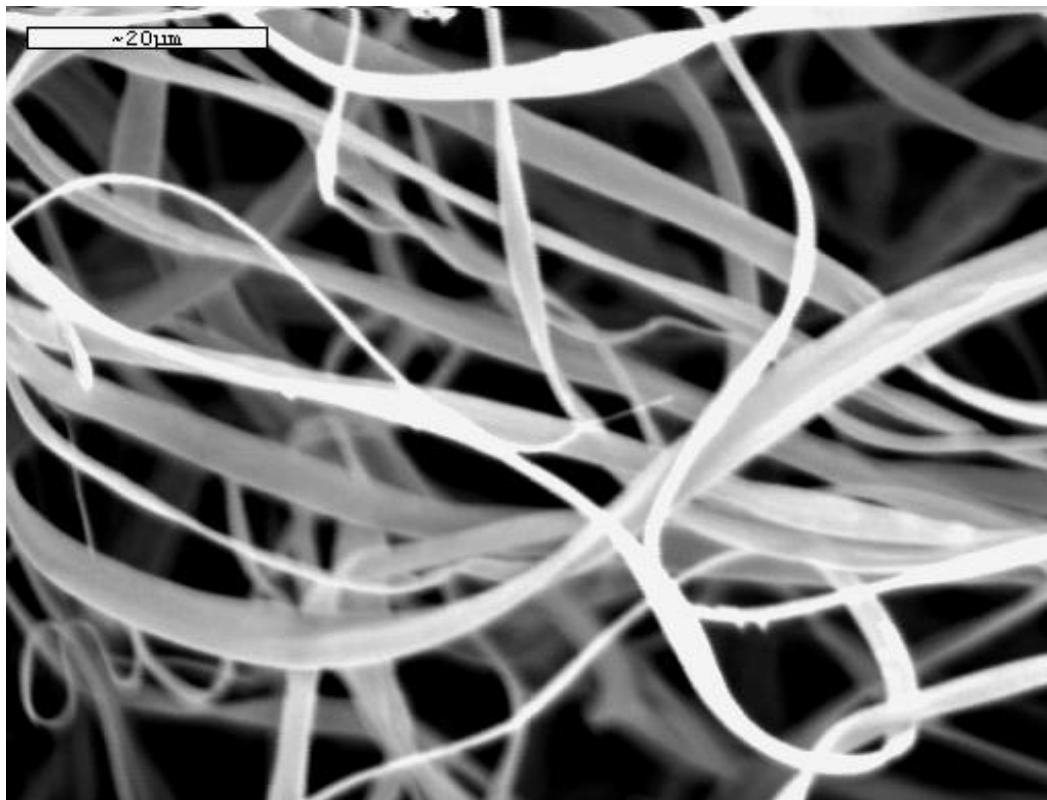


Figura 18. Microfotografía de una membrana fibrosa de AC, 1500x.

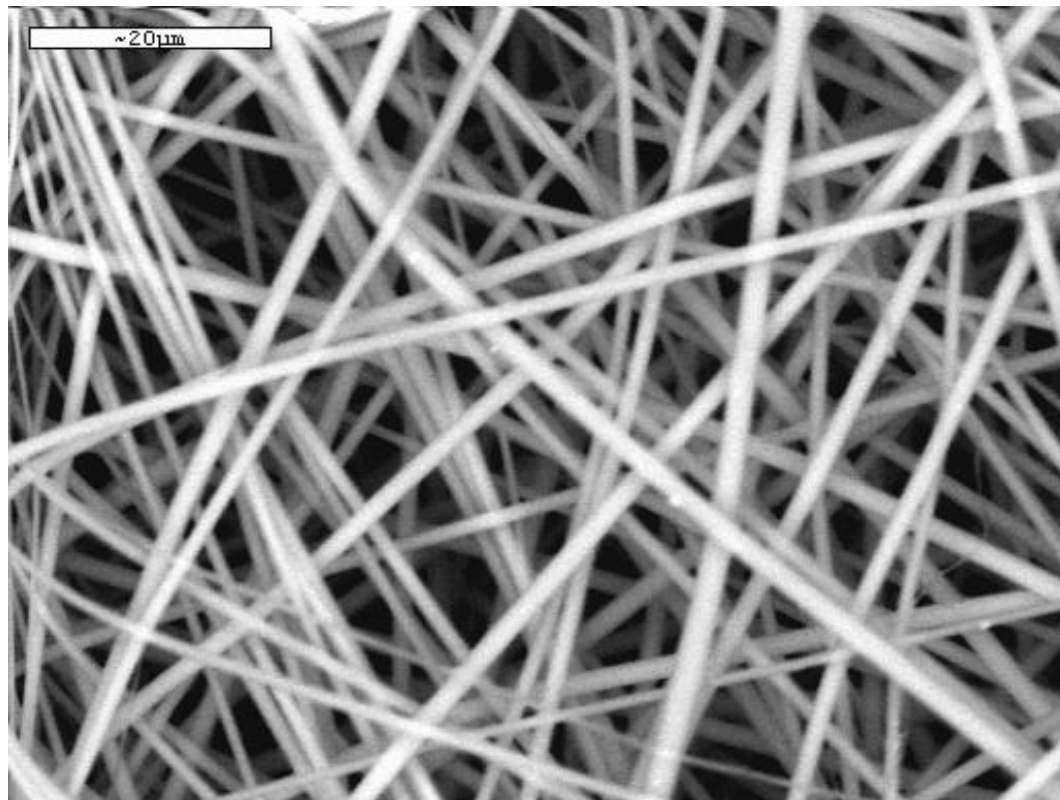


Figura 19. Microfotografía de una membrana fibrosa de PVP, 1500x.

Propiedades mecánicas y análisis térmico

Las propiedades mecánicas de las membranas obtenidas por el sistema de aguja sencilla fueron estudiadas mediante mediciones de esfuerzo a la ruptura (Tabla 5), esto con el fin de compáralos con las membranas en las cuales se utilizaron ambos polímeros.

También se utilizó análisis térmico diferencial, obteniendo el valor de la temperatura de transición vítrea (T_g , por sus siglas en ingles) para cada lote de membrana (Tabla 6).

El análisis de la pérdida de peso en función de la temperatura se llevó a cabo para cada tipo de membrana fibrosa, con el fin de compáralos con las membranas en las cuales se utilizaron ambos polímeros.

La Figura 20 muestra los termogramas de las membranas fibrosas de AC y PVP respectivamente. En ambos casos, la pérdida de peso significativa fue a $100\text{ }^\circ\text{C}$, lo que se atribuye a la pérdida de humedad y al solvente adsorbido en las fibras. La membrana fibrosa de AC mostró una pérdida de peso del 15%, mientras que la membrana fibrosa de PVP mostro una pérdida del 20%, un valor superior, atribuido a la higroscopicidad elevada del PVP. En el caso de la membrana de AC, se mostro una degradación total a los $445\text{ }^\circ\text{C}$, mientras que las membranas fibrosa de PVP mostro una degradación a los $571\text{ }^\circ\text{C}$.

Tabla 5. Propiedades mecánicas de membranas obtenidas por el sistema de aguja sencilla.

Lote	Esfuerzo a la ruptura (MPa)	Elongación a la ruptura (%)
AC	0.016 ± 0.011	14.9 ± 1.4
PVP	2.429 ± 0.204	8.9 ± 3.2

Tabla 6. Valores de Tg determinados por DTA de membranas obtenidas con el sistema de aguja sencilla.

Lote	Tg (°C)
AC	85.44
PVP	205.55

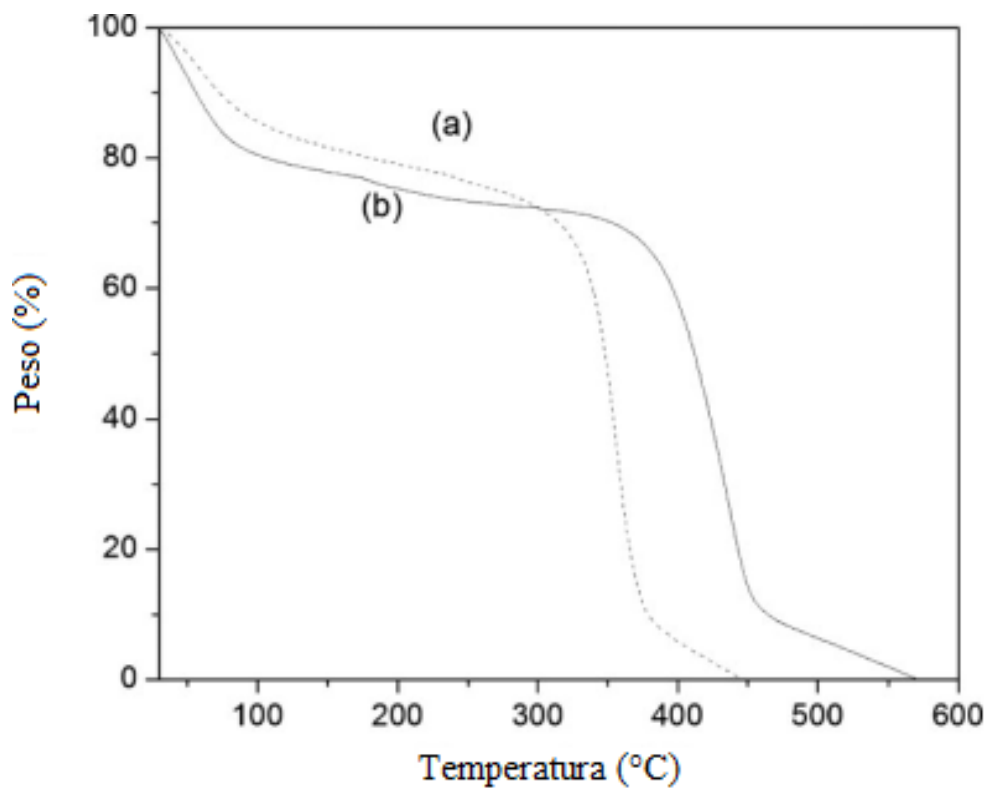


Figura 20. Termogramas de las membranas fibrosas de (a) AC y (b) PVP.

Condiciones óptimas de preparación utilizando aguja lado a lado

Se propuso un segundo arreglo utilizando aguja lado a lado, con el objetivo de obtener nanotubos de AC. Fueron producidas fibras tratando de colocar en la parte central el PVP y en la superficie el AC, para luego lavarlas y disolver el PVP en el agua (tomando en cuenta la solubilidad del PVP en agua) dejando hueco el espacio céntrico de la fibra, obteniendo de esta manera nanotubos de AC.

Utilizando un método sistemático se encontraron las condiciones óptimas de preparación de membranas fibrosas, las cuales son presentadas en la Tabla 7. Tanto para el AC como para el PVP fue encontrada una concentración de la solución de 8 % (P/P). El AC se disolvió en una solución acetona:agua al 80% (V/V) y el PVP fue disuelto en una solución etanol:agua al 85 % V/V. La velocidad de flujo para ambos polímeros fue de 1.5 mL h⁻¹. Se utilizó un mismo valor de voltaje aplicado y distancia entre la aguja y placa colectora, de 15 kV y 15 cm respectivamente [164].

Para este arreglo fueron utilizadas dos jeringas con agujas de diferente longitud. La aguja de mayor longitud se conectó a la jeringa que contenía el polímero que deseábamos se encontrara en el centro de la fibra y la aguja de menor longitud a la jeringa que contiene el polímero que nos interesaba que estuviera en la superficie. Se trató de colocar el PVP por el centro y por la superficie de las fibras para lograr tener una buena comparación, a los que se les llamara AC/PVP y PVP/AC. En la Figura 21 se presenta un esquema del diseño del sistema de aguja lado a lado. Una vez obtenidas las fibras, fueron lavadas durante 4 h, posteriormente se secaron a temperatura ambiente durante 12 h.

Tabla 7. Condiciones óptimas para la obtención de membranas fibrosas utilizando el sistema de agujas lado a lado.

Variable	Membranas fibrosas	
	AC	PVP
Concentración del polímero	8 % P/P	8 % P/P
Solvente	acetona:agua 80 % V/V	etanol:agua 85 % V/V
Velocidad de flujo	1.5 mL h ⁻¹	1.5 mL h ⁻¹
Voltaje aplicado	15 kV	15 kV
Distancia entre la aguja y placa colectora		
AC/PVP	14 cm	15 cm
PVP/AC	15 cm	14 cm

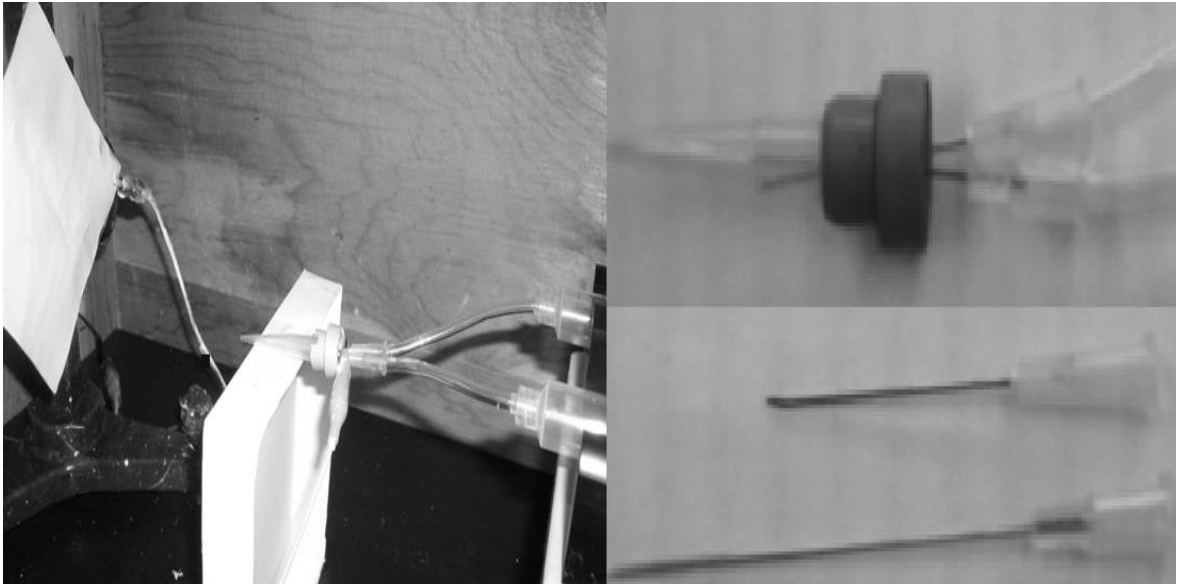


Figura 21. Esquema del sistema de aguja lado a lado.

Microscopia electrónica de barrido

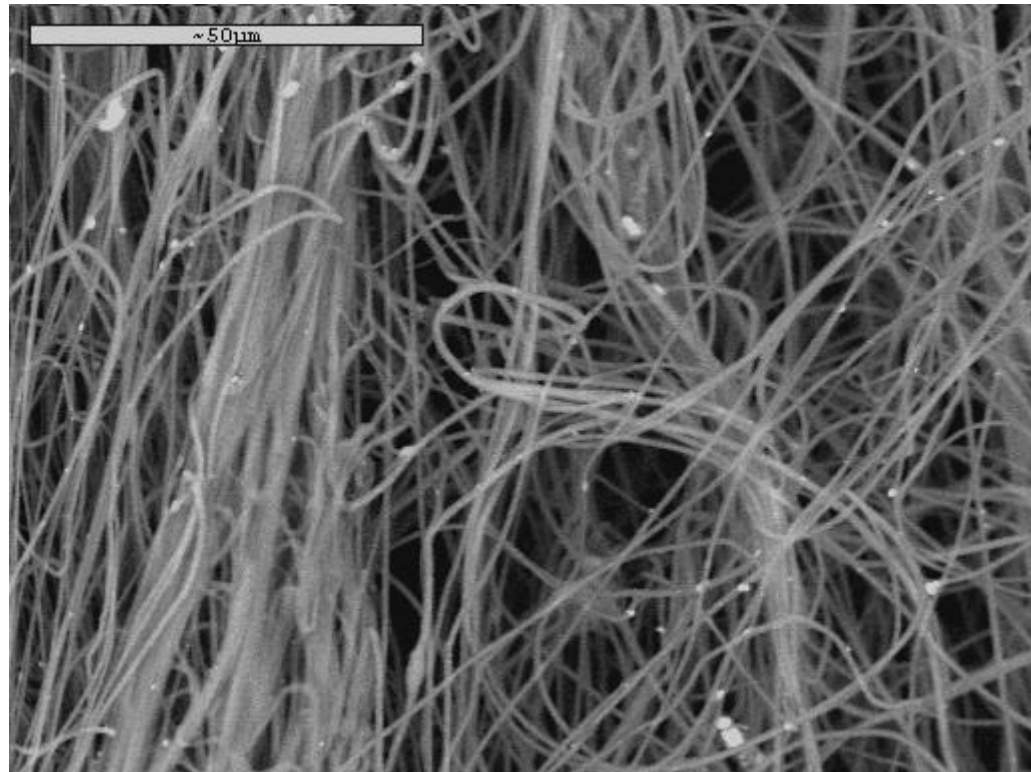
Las microfotografías de las membranas fibrosas obtenidas con el arreglo de aguja lado a lado (PVP por adentro y AC por fuera, PVP/AC) son presentadas en la Figura 22 donde podemos observar en las membranas sin lavar, la existencia de fibras cilíndricas de 0.6 a 2 μm de diámetro y después del lavado se observó una clara disminución en el diámetro de la fibra debida a la difusión del PVP al agua, se realizó un corte transversal de la muestra para tratar de observar si existía hueco el centro de la fibra, pero solo se observaron fibras idénticas a las mostradas en la Figura 22. La Figura 23 presenta una microfotografía de las membranas obtenidas con el sistema de aguja lado a lado (PVP por fuera y AC por dentro AC/PVP), en donde se puede observar para el caso de la membrana sin lavar fibras cilíndricas de diámetro entre 0.8 y 1.15 μm y después del lavado también fue observado una disminución en el diámetro de las mismas, indicando que el PVP es disuelto en el agua [124].

Propiedades mecánicas y análisis térmico

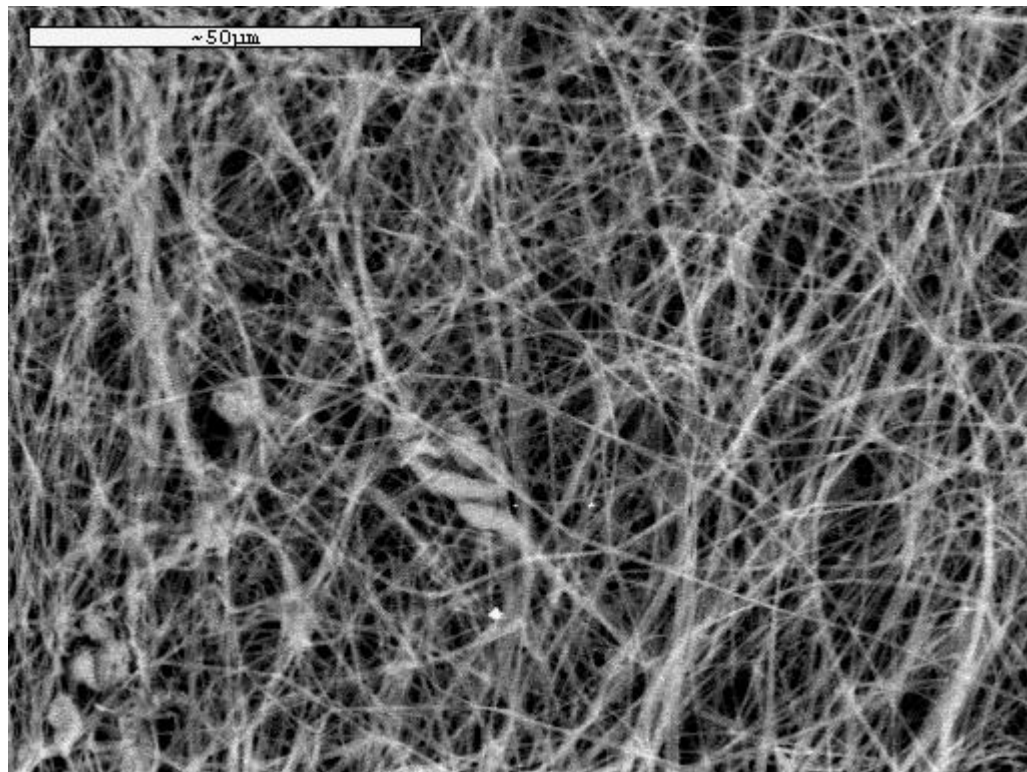
Las propiedades mecánicas de las membranas obtenidas por el sistema de aguja lado a lado fueron estudiadas mediante mediciones de esfuerzo a la ruptura (Tabla 8).

Las membranas fibrosas de PVP/AC muestran un valor más alto de tensión a la rotura (%) y un valor más bajo de tracción (MPa) en comparación con las membranas de AC/PVP.

Estos resultados sugieren que la membrana de PVP/AC tiene mejores propiedades mecánicas debido a una mejor interacción entre ambos componentes.



(a)



(b)

Figura 22. Membrana fibrosa compuesta de PVP en el centro y AC en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.

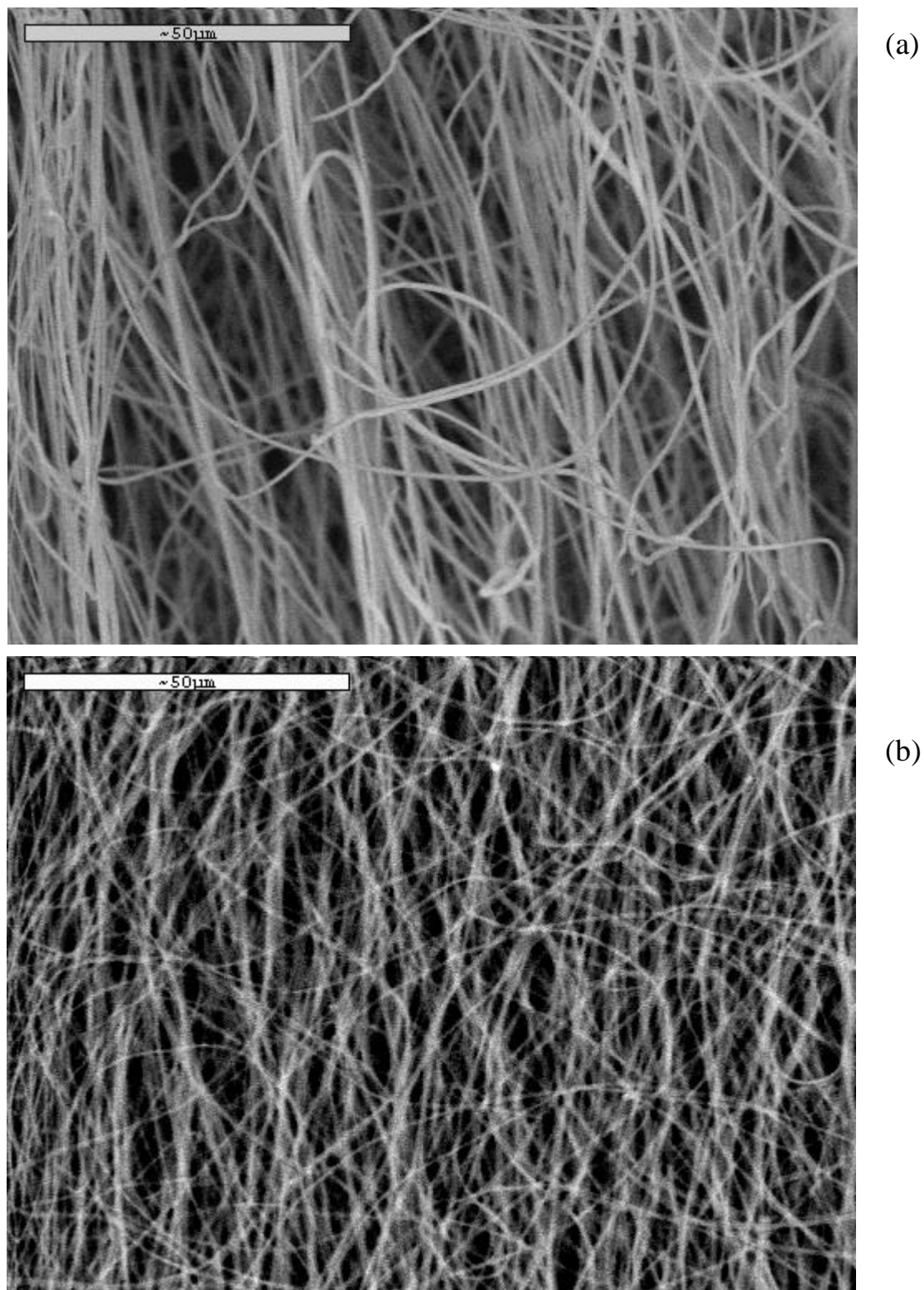


Figura 23. Membrana fibrosa compuesta de AC en el centro y PVP en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.

Tabla 8. Propiedades mecánicas de membranas obtenidas por el sistema de aguja lado a lado.

Lote	Esfuerzo a la ruptura (MPa)	Elongación a la ruptura (%)
AC/PVP	37.084 ± 5.988	3.01 ± 0.39
PVP/AC	17.907 ± 3.36	6.25 ± 0.57

Estos resultados son concordantes con los obtenidos en la TGA. Se utilizó análisis térmico diferencial, obteniendo el valor de la temperatura de transición vítrea para cada lote de membrana (Tabla 9).

Las Figuras 24 y 25 muestran una comparación de la estabilidad térmica de las membranas fibrosas compuestas de AC y PVP, (A) antes y (b) tras el lavado con agua.

En la figura 24 (a) se muestra el termograma de la membrana fibrosa compuesta de AC/PVP, en la cual se observa una pérdida de peso del 2% a 100 ° C atribuido a la pérdida de la humedad y al solvente residual, el cual se trata de un valor intermedio de los observados para las membranas fibrosas de AC puro y PVP puro (ver fig. 20). Por último, la degradación total se observa a los 590 ° C.

El termograma de la membrana fibrosa compuesta, después de un lavado con agua [fig. 24 (b)], se observó la degradación total a 450° C. Esto es un indicio de la ausencia de PVP en la membrana. El termograma de la membrana fibrosa compuesto de PVP/AC, (a) antes de lavar y (b) después del lavado, se muestra en la Figura 25.

Tabla 9. Valores de Tg determinados por DTA de membranas obtenidas con el sistema de aguja lado a lado.

Lote	Tg (°C)
AC/PVP	119.82
PVP/AC	201.17

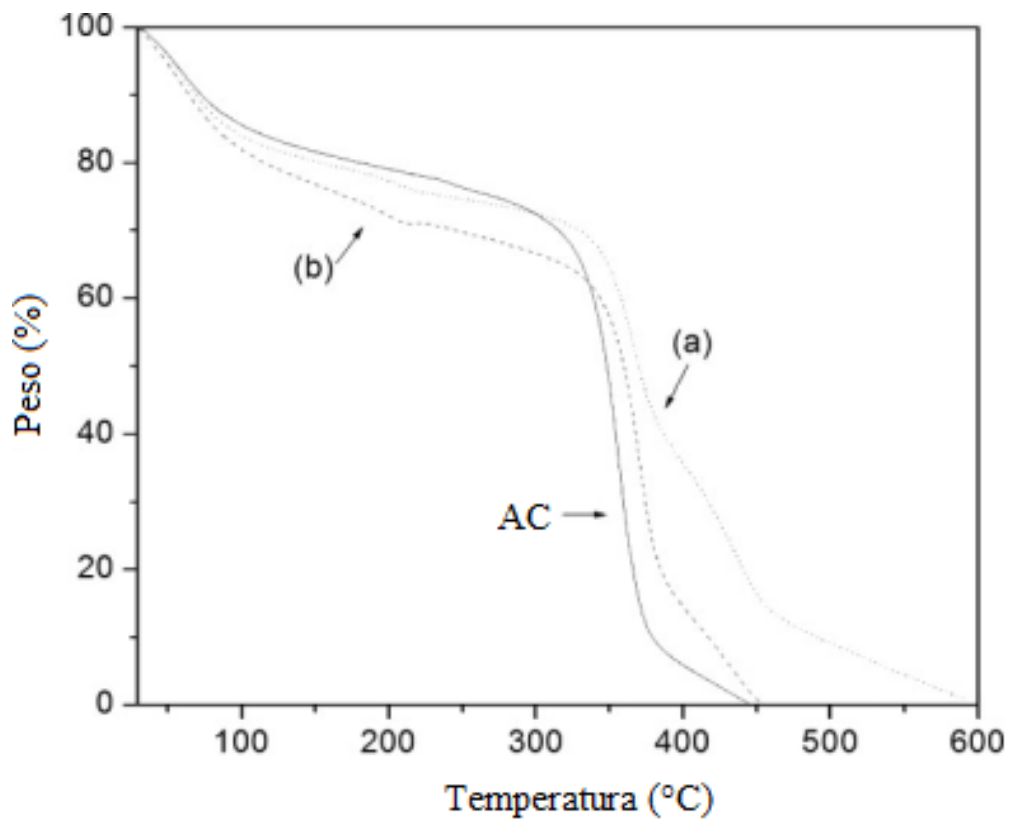


Figura 24. Termogramas de las membranas fibrosas compuestas de AC/PVP, (a) antes y (b) después de lavarlas en agua.

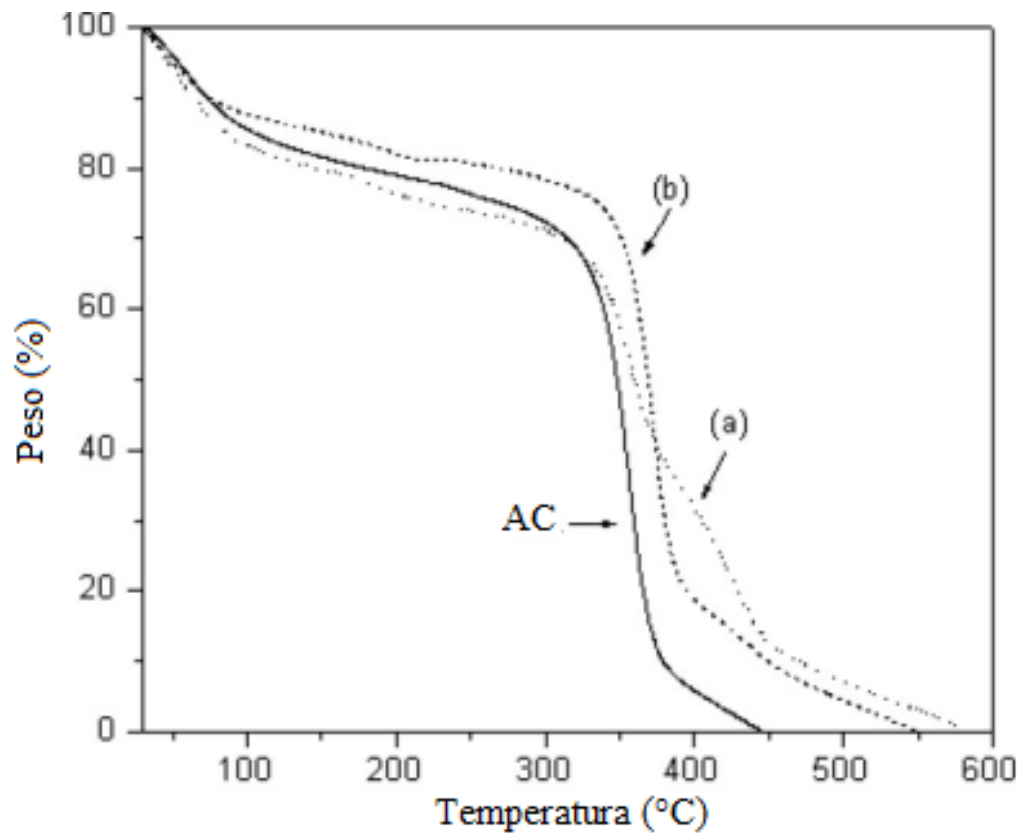


Figura 25. Termogramas de las membranas fibrosas compuestos PVP/AC, (a) antes y (b) después de lavarlas con agua.

En las membranas sin lavar [fig. 25 (a)], se obtuvieron observaciones similares a las mostradas para la membrana fibrosa compuesta de AC/PVP. Por lo tanto, se deduce que es una mezcla de estos dos materiales, AC y PVP. Después de lavar las membranas fibrosas, se observó una disminución en la temperatura de degradación total que se atribuye a la eliminación de PVP en agua. En el caso la membrana fibrosa compuesta AC/PVP, después del lavado, la temperatura de la degradación total tiende al mismo valor observado para las membranas de AC (Fig. 24), lo que indica que el PVP se disuelve en el agua durante el lavado.

La membrana fibrosa compuesta de PVP/AC, presenta mayor estabilidad térmica, con una diferencia de 30 ° C después del lavado con agua [fig. 25 (b)]. También muestra que la temperatura de degradación total está más cerca a la temperatura de degradación de la membrana fibrosa de PVP puro, esto indica que el material puede contener PVP, incluso después del lavado.

Condiciones óptimas de preparación utilizando agujas colocadas coaxialmente

Puesto que con el anterior arreglo no se demostró la obtención de nanotubos AC y para poder asegurarlo, se utilizó un sistema en el cual se colocaron agujas coaxialmente para la obtención de nanotubos de AC para su posible aplicación en liberación controlada de fármacos. Fueron producidas fibras, tratando de colocar en la parte central de las fibras el PVP y en la superficie el AC, para luego lavarlas y disolver el PVP en el agua dejando hueco el espacio céntrico de la fibra (como se había propuesto para las membranas fibrosas obtenidas por medio del sistema de aguja lado a lado) obteniendo de esta manera nanotubos de AC.

De la misma manera que en arreglo anterior se utilizó un método sistemático con lo cual se encontraron las condiciones óptimas de preparación de membranas fibrosas, las cuales son presentadas en la Tabla 10. Tanto para el AC como para el PVP fue encontrada una concentración de solución del 8 % (P/P). El AC se disolvió en una solución acetona:agua al 80% (V/V) y el PVP fue disuelto en una solución etanol:agua al 85 % V/V. La velocidad de flujo para ambos polímeros fue de 0.3 mL h^{-1} . Se utilizó un mismo valor de voltaje aplicado y distancia entre la aguja y placa colectora, de 15 kV y 15 cm respectivamente.

Para realizar el sistema de aguja coaxial fueron utilizadas dos jeringas con agujas de diferente diámetro (0.8 y 1.5 mm), debido a que se deseaba tener una aguja dentro de la otra. La aguja de menor diámetro (0.8 mm) se conectó a la jeringa que contenía el polímero que se deseaba estuviera en el centro de la fibra, la cual era colocada dentro de la aguja de mayor diámetro (1.5 mm), que a su vez estaba conectada a la jeringa que contiene el polímero que nos interesaba se encontrara en la superficie, logrando obtener un arreglo en el cual una aguja quedaba dentro de la otra.

Tabla 10. Condiciones óptimas para la obtención de membranas fibrosas utilizando el sistema de agujas colocadas coaxialmente.

Variable	Membranas fibrosas	
	AC	PVP
Concentración del polímero	8 % P/P	8 % P/P
Solvente	acetona:agua 80 % V/V	etanol:agua 85 % V/V
Velocidad de flujo	0.3 mL h ⁻¹	0.3 mL h ⁻¹
Voltaje aplicado	15 kV	15 kV
Distancia entre la aguja y placa colectora	15 cm	15 cm

Se trató de colocar el PVP por el centro, así como también por la superficie de las fibras para lograr tener una buena comparación, a los que se les llamara AC/PVP/AC y PVP/AC/PVP, del mismo modo en el que se realizó para el arreglo anterior. La Figura 26 esquematiza el diseño del tercer arreglo. Una vez realizados los experimentos antes mencionados las fibras fueron lavadas durante 12 h para asegurar la salida del PVP, ya que al estar en el interior de las fibras consideramos que tendría más dificultad al salir, posteriormente fueron dejadas secar a temperatura ambiente durante 12 h.

Microscopía electrónica de barrido

Las microfotografías de las membranas fibrosas obtenidas con el sistema coaxial AC/PVP/AC son presentadas en la Figura 27 donde podemos observar las membranas sin lavar, la existencia de fibras cilíndricas y después del lavado se observó de forma muy clara unos cilindros aplanados debida a la difusión del PVP al agua. La Figura 28 presenta una microfotografía de PVP/AC/PVP donde se puede observar para el caso de la membrana sin lavar fibras cilíndricas y después del lavado también fue observada una disminución en el diámetro de las mismas, indicando que el PVP es disuelto en el agua.

Ambas figuras muestran la existencia de fibras cilíndricas con valores de diámetros que van desde 0,5 hasta 2 micras. En el caso de las membranas de la AC/PVP/AC lavadas con agua, las fibras muestran una morfología en forma de cinta, lo que sugiere que el PVP que se encontraba dentro de las fibras fue disuelto.

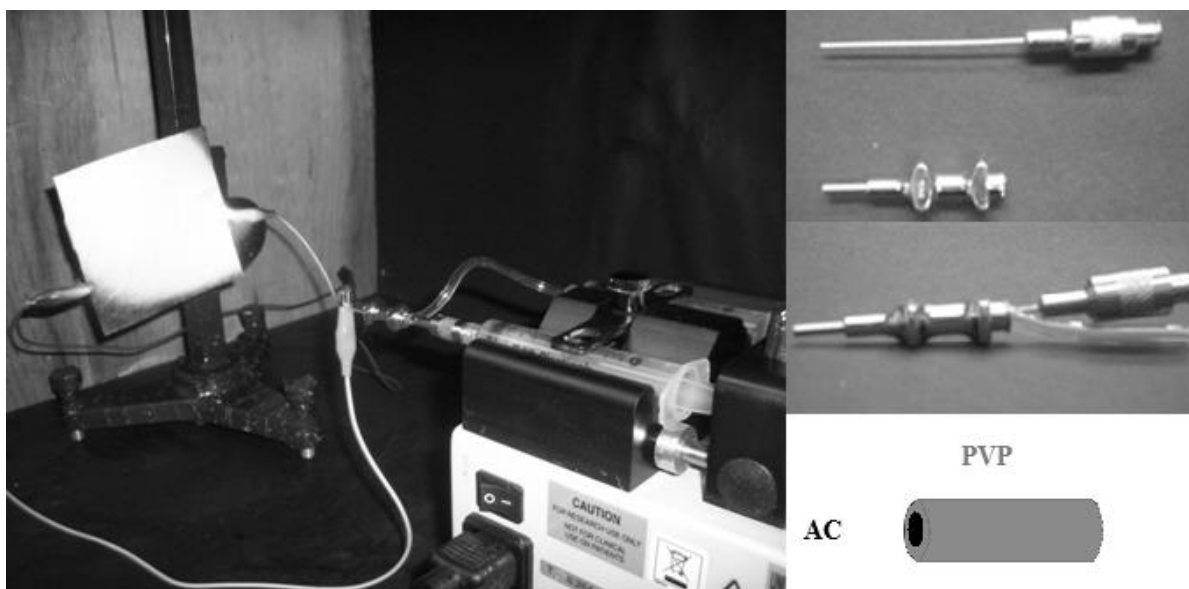
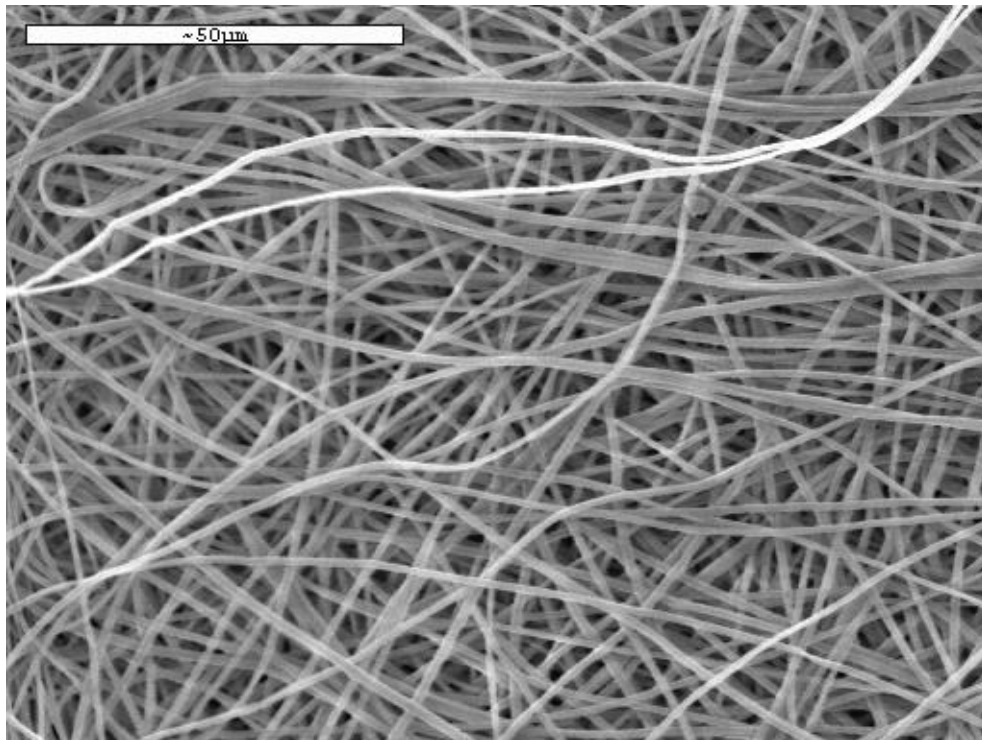
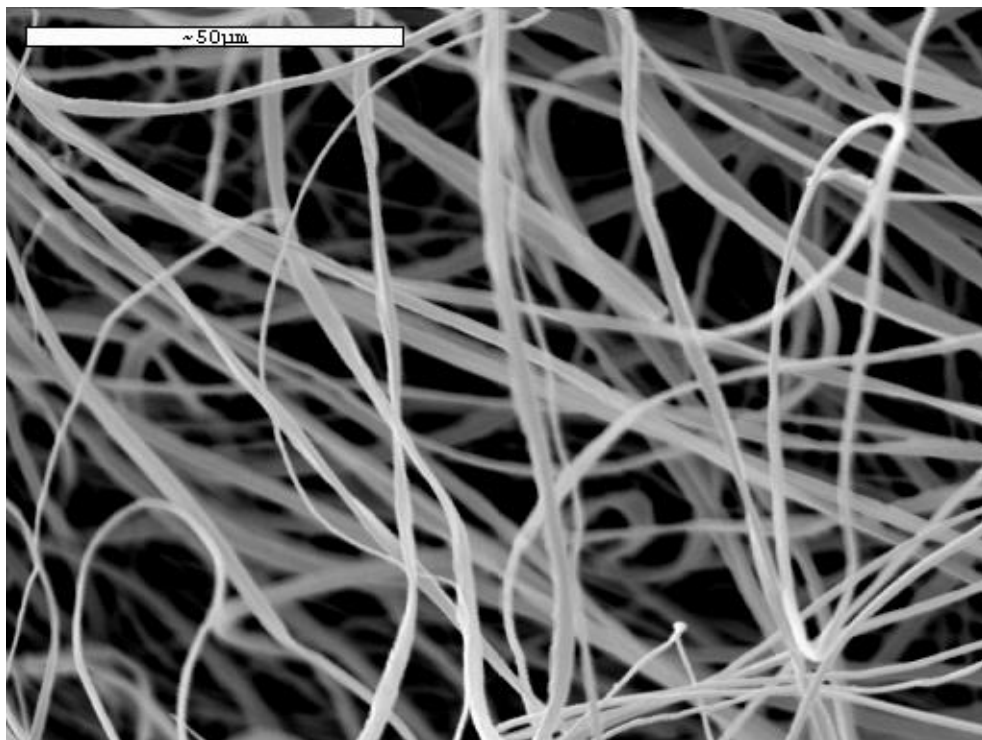


Figura 26. Esquema del sistema de agujas colocadas coaxialmente utilizado para obtener nanotubos de AC.

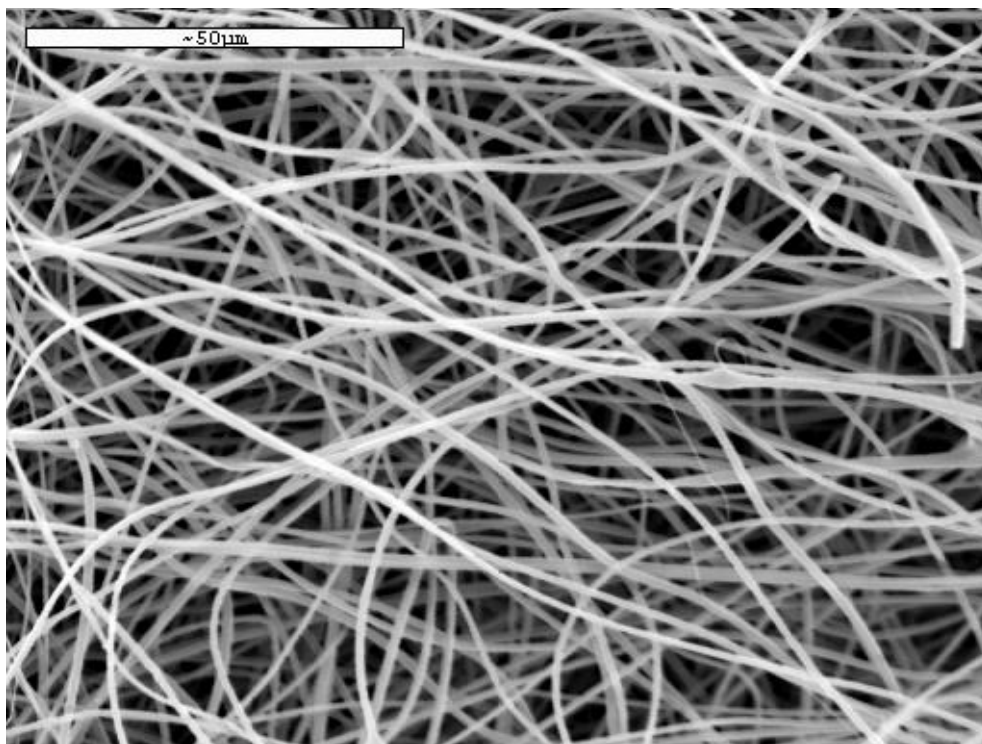


(a)

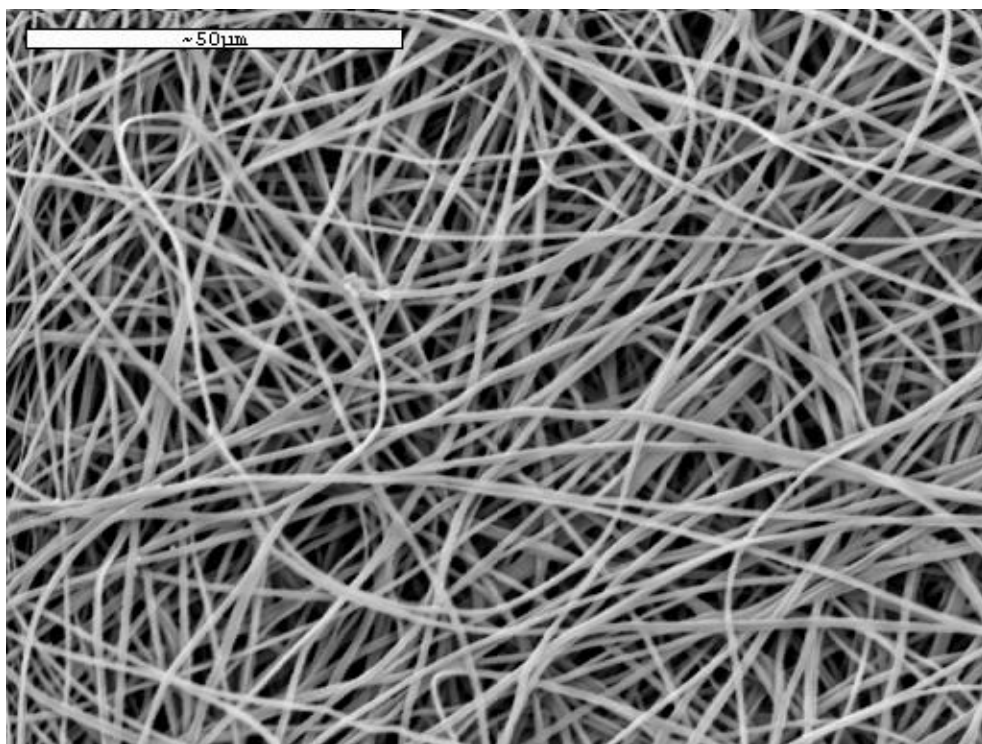


(b)

Figura 27. Membrana fibrosa compuesta de PVP en el centro y AC en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.



(a)



(b)

Figura 28. Membrana fibrosa compuesta de AC en el centro y PVP en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado, 1000x.

Microcopia electrónica de transmisión

También se estudió la morfología de las membranas fibrosas y se evaluaron los diámetros de las fibras mediante un microscopio electrónico de transmisión JEOL JEM-2010F. Se realizaron microfotografías de las membranas AC/PVP/AC obtenidas con el tercer arreglo, principalmente para observar las fibras huecas de acetato de celulosa (después de ser lavadas las membranas de AC/PVP/AC), las cuales se muestran en la Figura 29.

En las microfotografías de las membranas de AC/PVP/AC lavadas se observan nanotubos de AC con diámetros de alrededor de 500 nm, lo cual es coherente con lo que se observa en las microfotografías de SEM.

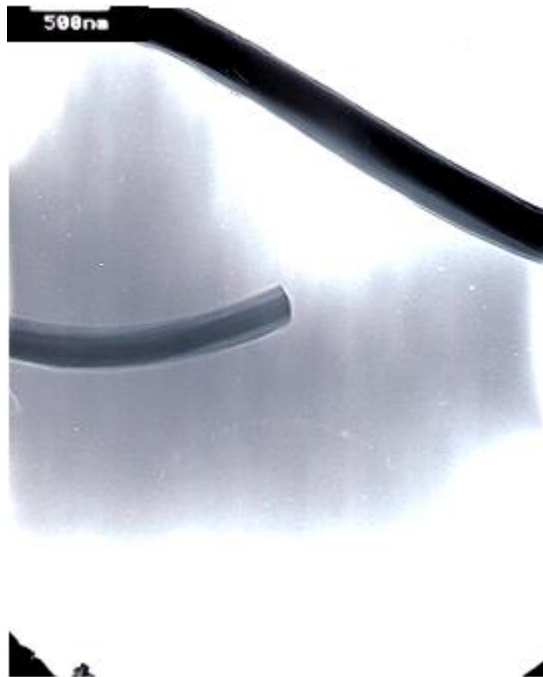
Propiedades mecánicas y análisis térmico

Las propiedades mecánicas de las membranas lavadas y sin lavar obtenidas por medio del sistema de aguja coaxial fueron estudiadas mediante mediciones de esfuerzo a la ruptura (Tabla 11).

Las membranas fibrosas de AC/PVP/AC muestran un valor ligeramente mayor de tensión a la rotura del 130% con respecto a las membranas de PVP puro y su rigidez es mucho menor. Las propiedades mecánicas de las membranas de PVP/AC/PVP se compararon con las de AC/PVP/AC, en donde se puede observar que la tensión a la rotura de la segunda es ligeramente superior, pero la fuerza de tensión es muy similar a la de la membrana de PVP/AC/PVP. Estos resultados sugieren que las membranas de AC/PVP/AC tienen mejores propiedades mecánicas. Las membranas de PVP/AC/PVP son similares a las membranas de PVP, las cuales son altamente higroscópicas, en este



(a)



(b)

Figura 29. Microfotografías de TEM de la membrana fibrosa compuesta de AC en el centro y PVP en la superficie, (a) antes del lavado, (b) después del lavado.

Tabla 11. Propiedades mecánicas de membranas lavadas y sin lavar obtenidas por el sistema de aguja coaxial.

Lote	Esfuerzo a la ruptura (MPa)	Elongación a la ruptura (%)
AC/PVP/AC	0.933 ± 0.246	20.4 ± 0.14
*AC/PVP/AC	0.207 ± 0.124	12.4 ± 0.21
PVP/AC/PVP	1.2261 ± 0.135	18.5 ± 2.7
*PVP/AC/PVP	1.162 ± 0.473	3.8 ± 0.07

*Membranas lavadas.

caso el PVP se encuentra fuera de las fibras, manteniendo contacto directo con la atmósfera lo que permite la adsorción de agua en las fibras y lo cual afecta a sus propiedades mecánicas.

El análisis de la pérdida de peso en función de la temperatura se llevó a cabo para las membranas de AC/PVP/AC y PVP/AC/PVP, la cual se muestra en la Figura 30. En ambos casos, la primera pérdida de peso significativa a 100 °C, la cual se atribuye a la pérdida de humedad y al solvente adsorbido en las fibras. En el caso de las membranas de AC/PVP/AC, se muestra una degradación casi total alrededor de los 600 °C, mientras que las membranas fibrosas de PVP/AC/PVP se degradaron a los 525 °C. Al comparar los resultados de TGA de ambas membranas con las membranas de AC y PVP puros, ambas membranas compuestas, AC/PVP/AC y PVP/AC/PVP, mostraron una mayor estabilidad térmica que las membranas de AC y las de PVP, lo que sugiere la existencia de una interacción entre los componentes de las fibras. También se utilizó análisis térmico diferencial, para la obtención del valor de la temperatura de transición vítrea para cada lote de membrana (Tabla 12).

El valor de Tg para las membranas compuestas de AC/PVP/AC es un valor intermedio entre la Tg de AC y PVP, sugiriendo también una interacción entre los componentes de las fibras.

Espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier

La espectroscopia FTIR de las membranas se realizó con el fin de corroborar la inexistencia de PVP en las membranas de AC/PVP/AC después de lavarlas con agua. En la Figura 31 se muestran los espectros IR de: (a) AC, (b) PVP, (c) AC/PVP/AC y (d)

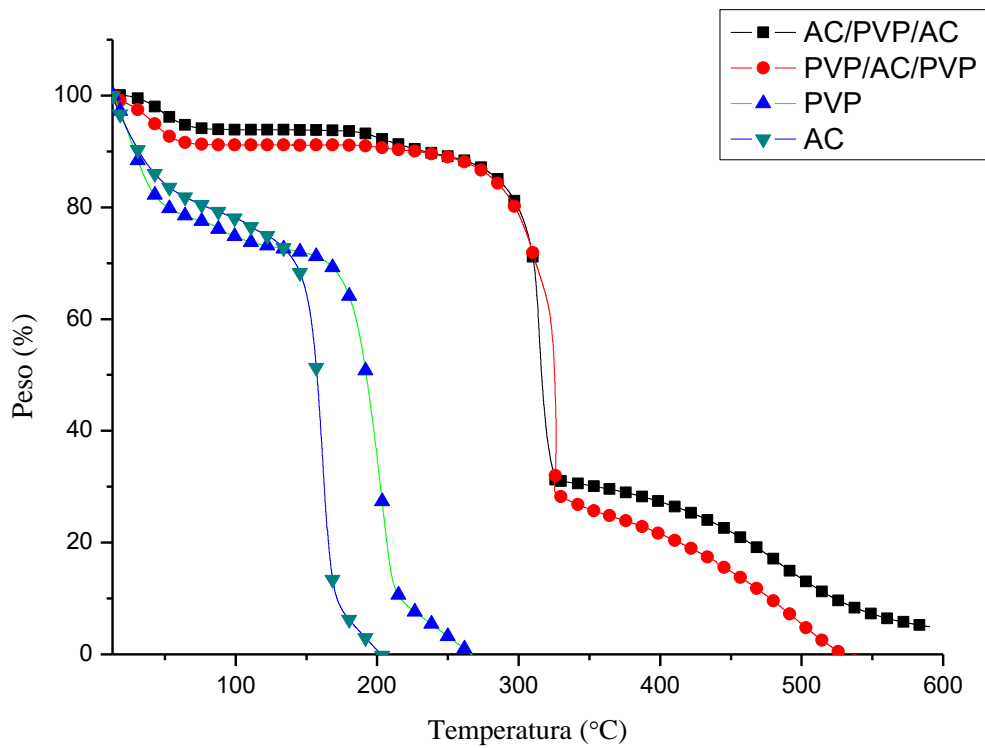


Figura 30. Termogramas de las membranas de AC/PVP/AC, PVP/AC/PVP, PVP y AC.

Tabla 12. Valores de Tg determinados por DTA de membranas lavadas y sin lavar obtenidas por el sistema de aguja coaxial.

Lote	Tg (°C)
AC/PVP/AC	139.99
*AC/PVP/AC	94.05
PVP/AC/PVP	204.68
*PVP/AC/PVP	152.01

*Membranas lavadas.

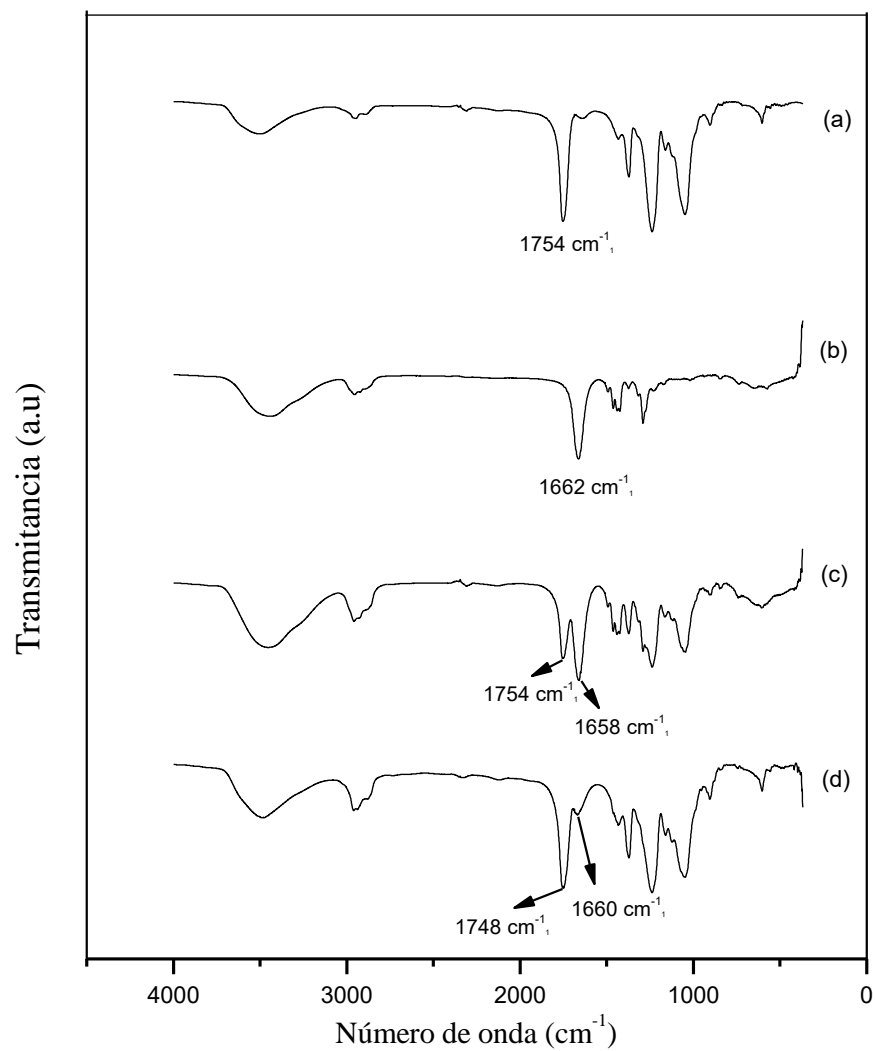


Figura 31. Espectros de FTIR de: (a) AC, (b) PVP, (c) AC/PVP/AC y (d) AC/PVP/AC después de ser lavada con agua.

AC/PVP/AC lavadas con agua. En la Figura 31-a muestran los picos característicos de la membrana de AC, incluyendo el pico del éster alrededor de 1750 cm^{-1} . El espectro de la membrana de PVP (Figura 31-b) muestra los picos característicos de PVP. La banda en 1662 cm^{-1} se atribuye a la vibración de alargamiento del grupo amida ($\text{C} = \text{O}$). El espectro de la membrana de AC/PVP/AC (Figura 31-c) muestra la contribución espectral del AC y los del PVP, que muestra los picos en 1754 cm^{-1} y 1658 cm^{-1} . Como se mencionó antes, cuando la membrana de AC/PVP/AC es lavada en agua, el PVP que estaba dentro de la fibra fue eliminado casi por completo. La figura 31-d muestra los espectros de AC/PVP/AC después de ser lavada con agua, en el cual se muestra el pico correspondiente al AC, mientras que el pico de PVP casi desaparece. Estos resultados son consistentes con micrografías SEM y TEM.

Cinéticas de liberación de teofilina

Curva de calibración

En la Figura 32 se muestra la curva de calibración obtenida para una solución estándar de teofilina, la línea de tendencia (recta) de la grafica presento un factor de correlación de 0.999, siendo este un valor adecuado de correlación. Así, esta curva de calibración es confiable para ser utilizada en la determinación de las cantidades de teofilina liberada durante las cinéticas de liberación.

Efecto del pH sobre la cinética de liberación de teofilina

Para realizar el estudio de liberación de teofilina se seleccionó las membranas fibrosas poliméricas (AC/PVP) obtenidas del arreglo de aguja lado a lado, así como de las obtenidas con el sistema de agujas colocadas coaxialmente (AC/PVP/AC), lavadas y sin lavar.

Las cinéticas de liberación en soluciones buffer con diferentes pH fueron realizadas a pH 3 y pH 7.2 debido a que coincide con los pH del estomago e intestino delgado, respectivamente, que son los lugares del cuerpo humano donde se inicia la liberación del fármaco.

En la Figura 33, se muestra la gráfica de las cinéticas de liberación de teofilina utilizando la membrana fibrosa sin lavar obtenida con el sistema de aguja lado a lado, en donde se observa que la membrana AC/PVP liberó una mayor cantidad de teofilina en solución pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución con pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución a pH 3 se libero una cantidad máxima de 12.65

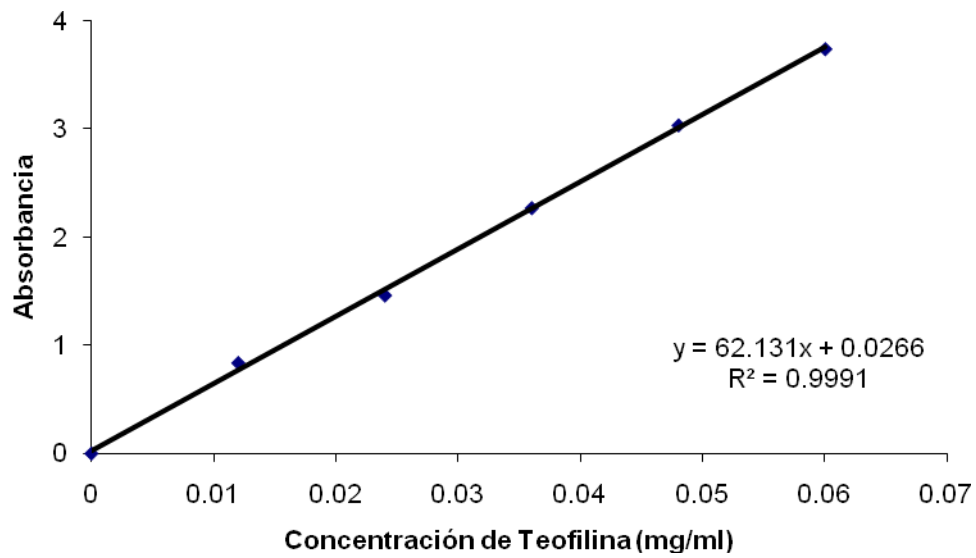


Figura 32. Curva de calibración de teofilina en solución acuosa.

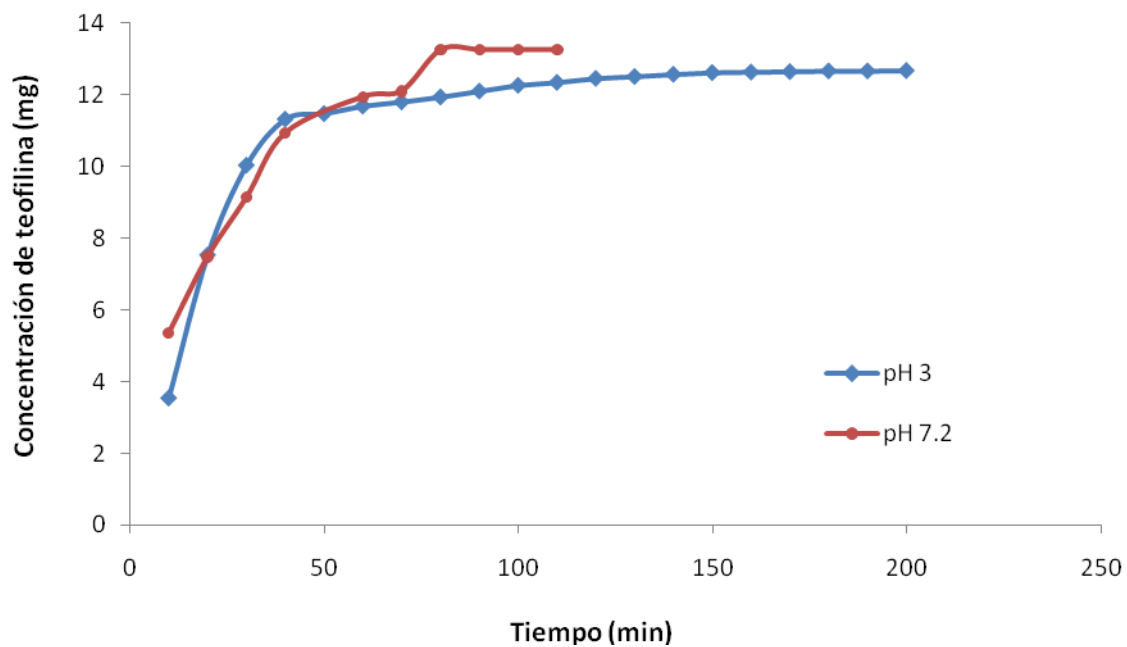


Figura 33. Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP obtenida por el sistema de aguja lado a lado.

mg de teofilina en 180 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de teofilina correspondió a 13.24 mg de teofilina en 80 min, de donde se deduce que esta membrana fibrosa liberó 0.59 mg mas en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

En la Figura 34, se presenta la gráfica de las cinéticas de liberación de teofilina utilizando la membrana fibrosa lavada obtenida con el sistema de aguja lado a lado, en donde se observa que la membrana AC/PVP lavada liberó una mayor cantidad de teofilina en solución pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución con pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución a pH 3 se liberó una cantidad máxima de 9.97 mg de teofilina en 180 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de teofilina correspondió a 12.34 mg de teofilina en 120 min, de donde se deduce que esta membrana fibrosa liberó 2.37 mg mas en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

En la Figura 35, se muestra la gráfica de las cinéticas de liberación de teofilina utilizando la membrana fibrosa sin lavar obtenida con el sistema de aguja lado a coaxial, en donde se observa que la membrana AC/PVP/AC liberó una mayor cantidad de teofilina en solución pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución con pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución de con pH 3 se liberó una cantidad máxima de 17.42 mg de teofilina en 100 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de teofilina correspondió a 25.71 mg de teofilina en 120 min, de donde se deduce que esta membrana fibrosa liberó 8.29 mg mas en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

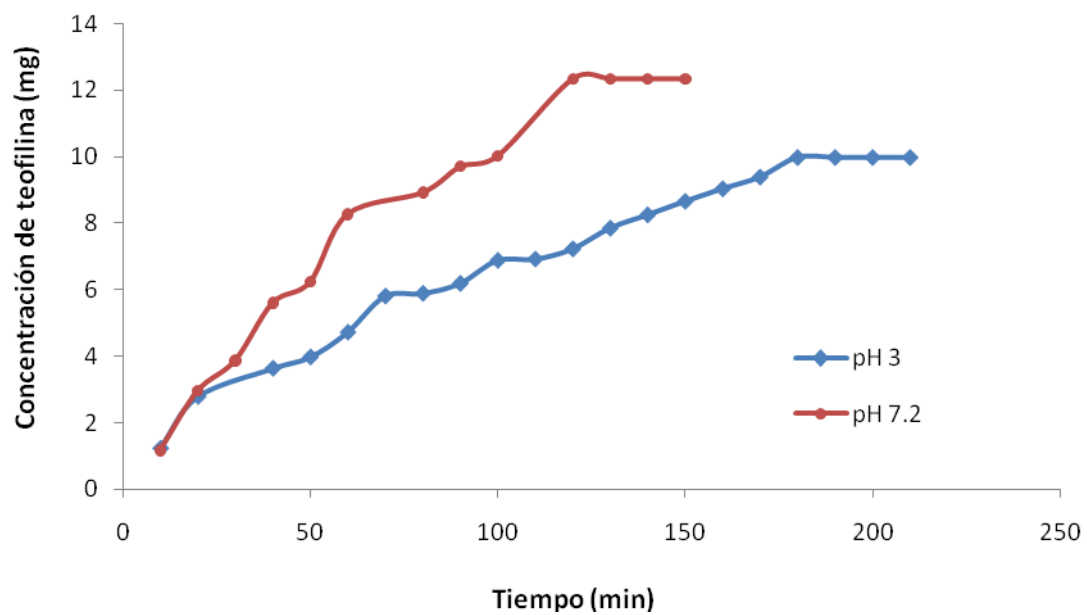


Figura 34. Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP lavada obtenida por el sistema de aguja lado a lado.

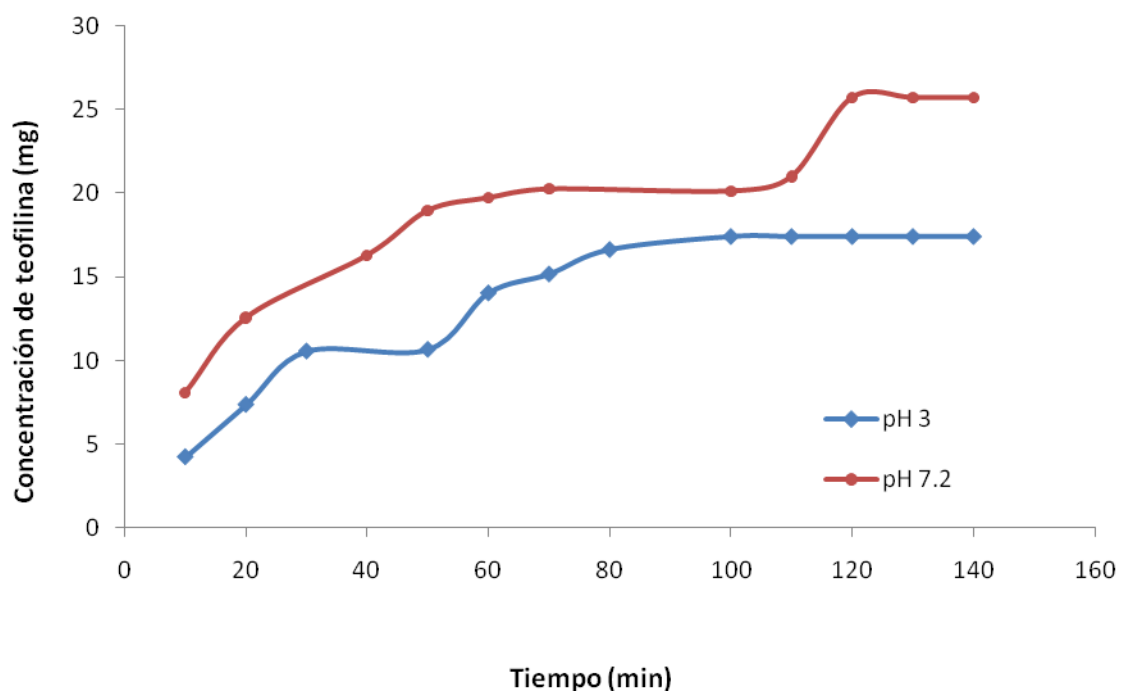


Figura 35. Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.

Finalmente en la Figura 36, se presenta la grafica de las cinéticas de liberación de teofilina utilizando la membrana fibrosa lavada obtenida con el sistema de aguja coaxial, en donde se observa que la membrana AC/PVP/AC lavada liberó una mayor cantidad de teofilina en solución pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución con pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución de con pH 3 se liberó una cantidad máxima de 19.88 mg de teofilina en 100 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de teofilina correspondió a 24.46 mg de teofilina en 100 min, de donde se deduce que esta membrana fibrosa libero 4.58 mg mas en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

Con base a los resultados anteriores, podemos deducir que la liberación de teofilina se incrementó con el tiempo de contacto en el medio de liberación conforme el incremento de pH, para todas las membranas probadas, lo cual favorece la eficiencia del fármaco debido a que en el intestino se encuentra alrededor de un pH de 7.2 y es conveniente que sea en este lugar donde se libere la mayor cantidad del fármaco.

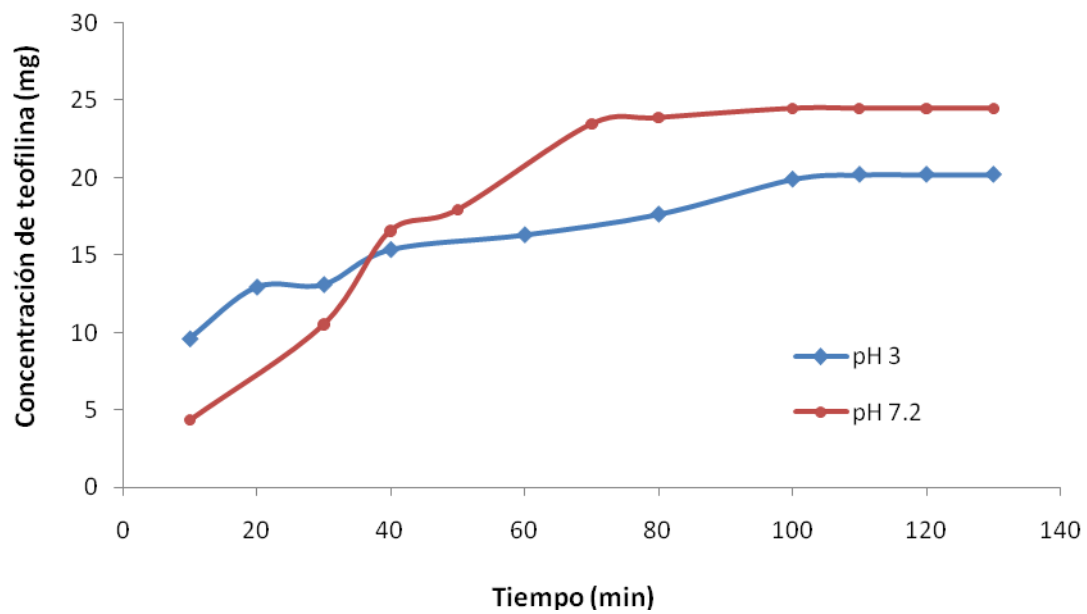


Figura 36. Cinética de liberación de teofilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC lavada obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.

Cinéticas de liberación de amoxicilina

Curva de calibración

En la Figura 37 se muestra la curva de calibración obtenida para una solución estándar de amoxicilina, la línea de tendencia (recta) de la grafica presento un factor de correlación de 0.9952, siendo este un valor adecuado de correlación. Así, esta curva de calibración es confiable para ser utilizada en la determinación de las cantidades de amoxicilina liberada durante las cinéticas de liberación.

Efecto del pH sobre la cinética de liberación de amoxicilina

Para realizar el estudio de liberación de amoxicilina se selecciono las membranas fibrosas poliméricas (AC/PVP) obtenidas del arreglo de aguja lado a lado, así como de las obtenidas con el sistema de agujas colocadas coaxialmente (AC/PVP/AC), lavadas y sin lavar, como se realizó con las cinéticas de liberación de teofilina

En la Figura 38, se muestra la gráfica de las cinéticas de liberación de amoxicilina utilizando la membrana fibrosa sin lavar obtenida con el sistema de aguja lado a lado, en donde se observa que la membrana AC/PVP liberó una mayor cantidad de amoxicilina en solución pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución con pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución a pH 3 se libero una cantidad máxima de 79.92 mg de teofilina en 110 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de amoxicilina correspondió a 148.65 mg de amoxicilina en 170 min, de donde se deduce

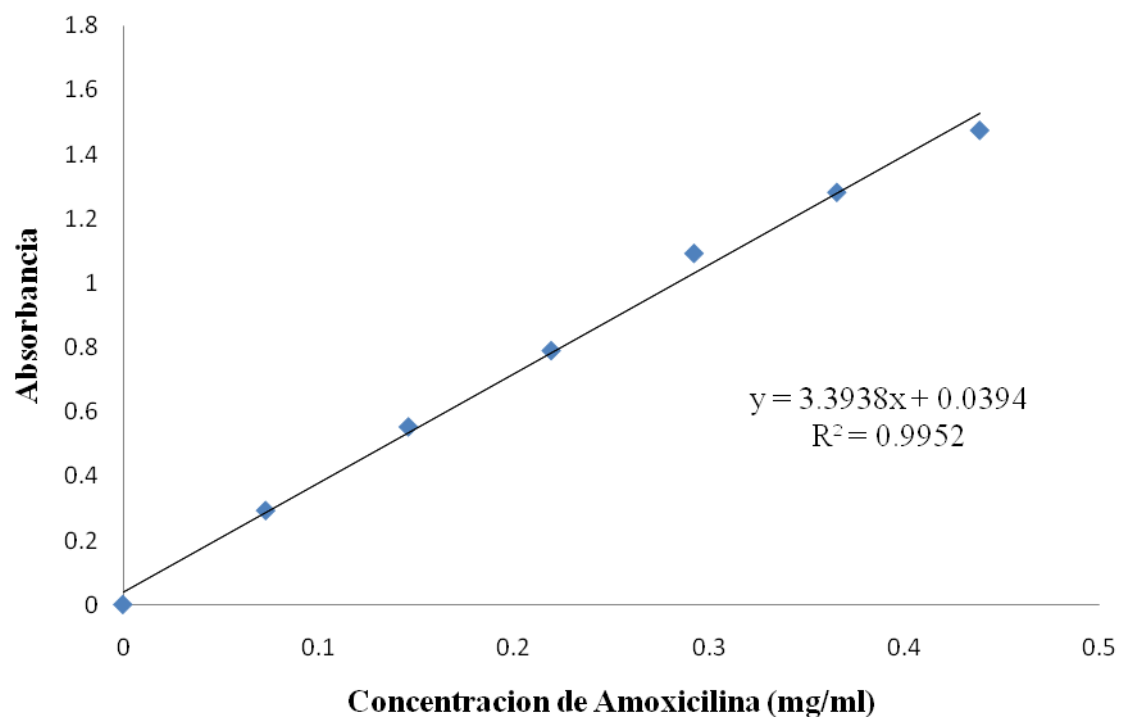


Figura 37. Curva de calibración de amoxicilina en solución acuosa.

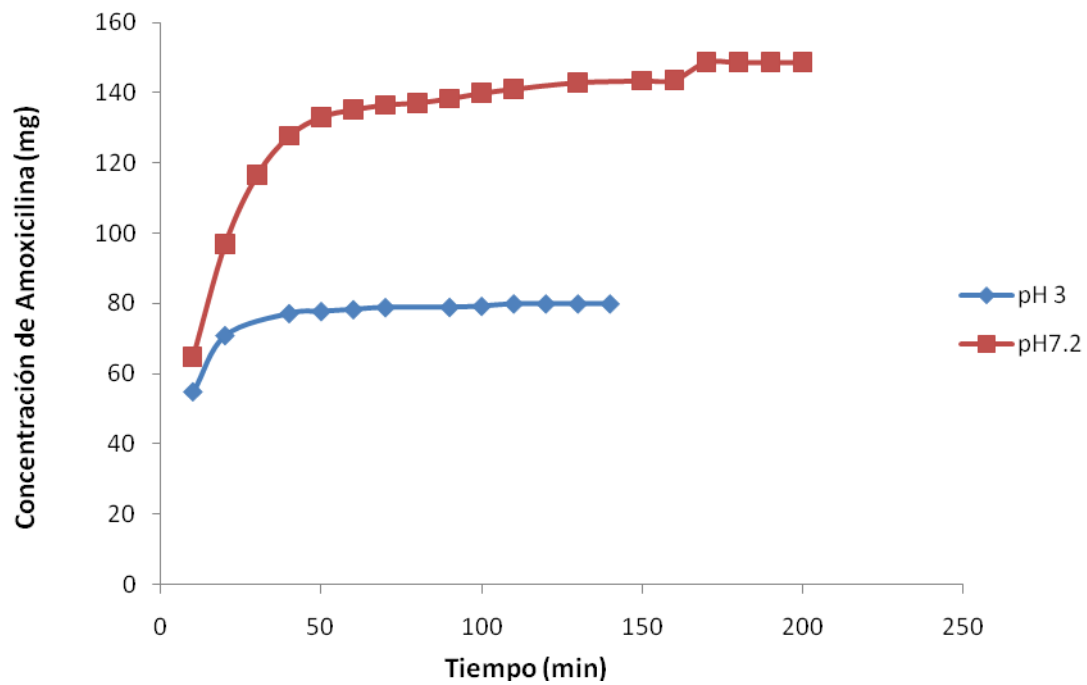


Figura 38. Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP obtenida por el sistema de aguja lado a lado.

que esta membrana fibrosa libero 68.73 mg mas en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

En la Figura 39, se presenta la grafica de las cinéticas de liberación de amoxicilina utilizando la membrana fibrosa lavada obtenida con el sistema de aguja lado a lado, en donde se observa que la membrana AC/PVP lavada liberó una mayor cantidad de amoxicilina en solución pH 3 en comparación a la liberada en la solución con pH 7.2. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución de con pH 3 se liberó una cantidad máxima de 108.81 mg de teofilina en 360 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de teofilina correspondió a 71.76 mg de teofilina en 190 min, de donde se deduce que esta membrana fibrosa liberó 37.05 mg mas en solución de pH 3 en comparación a la de pH 7.2.

En la Figura 40, se muestra la gráfica de las cinéticas de liberación de amoxicilina utilizando la membrana fibrosa sin lavar obtenida con el sistema de aguja coaxial, en donde se observa que la membrana AC/PVP/AC libero una mayor cantidad de amoxicilina en solución pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución con pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución de con pH 3 se liberó una cantidad máxima de 104.29 mg de amoxicilina en 23,040 min (16 días), mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de amoxicilina correspondió a 337.05 mg de amoxicilina en 21,600 min (15 días), de donde se deduce que esta membrana fibrosa liberó 232.76 mg mas en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

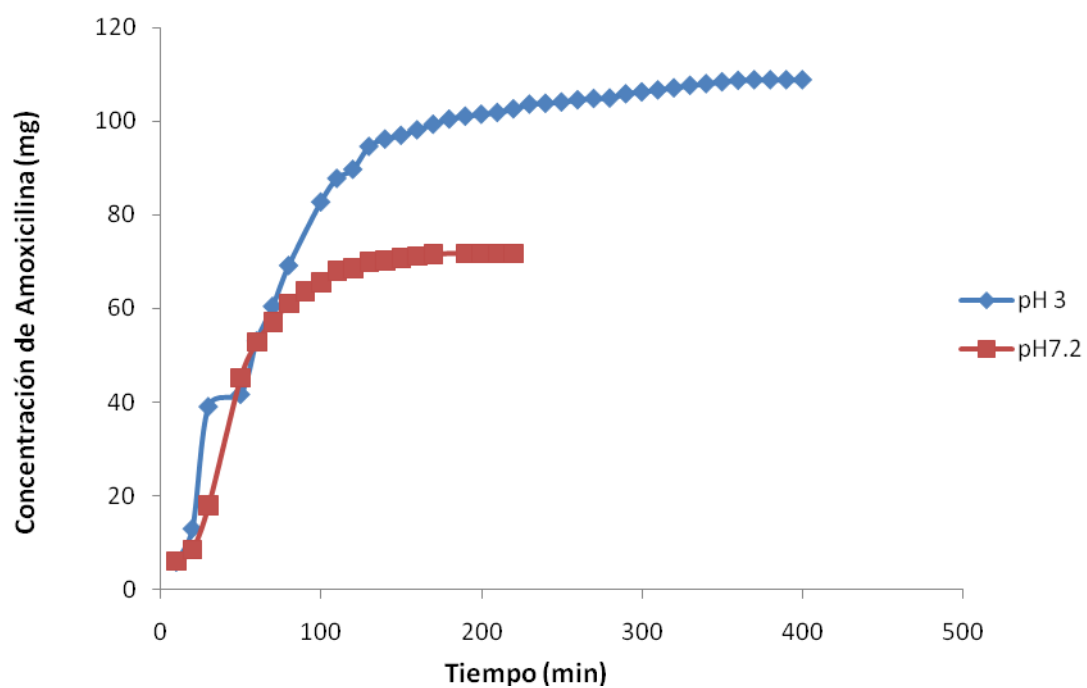


Figura 39. Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP lavada obtenida por el sistema de aguja lado a lado.

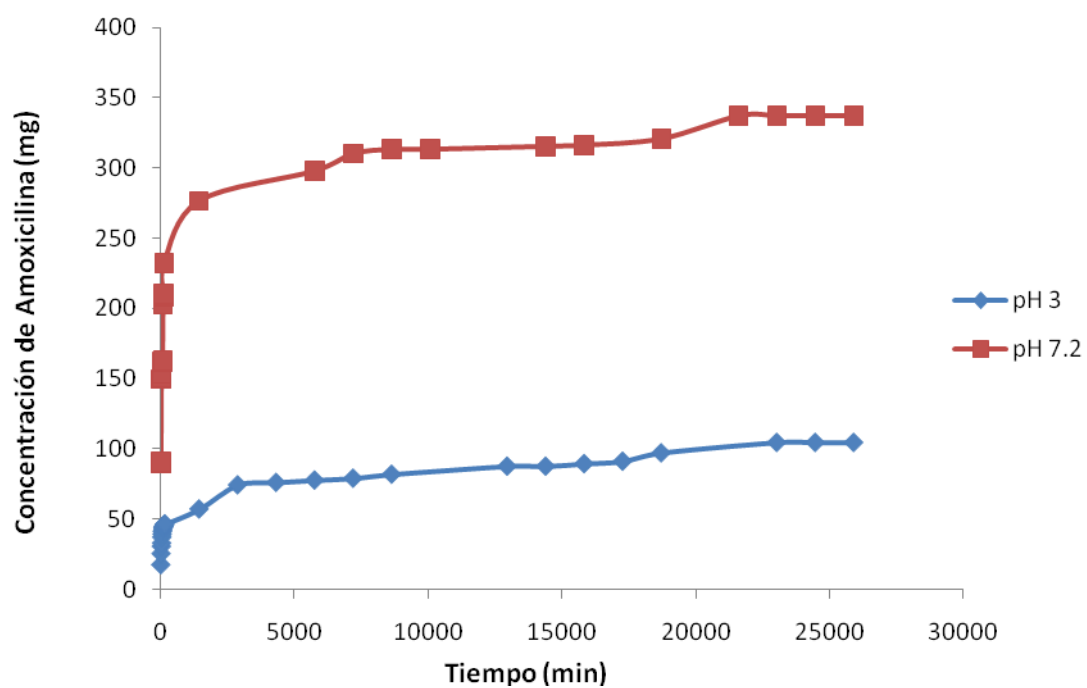


Figura 40. Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.

Este comportamiento puede ser explicado sobre la base de un menor número de interacciones, enlaces de hidrógeno, entre la amoxicilina, el PVP y AC en comparación a un pH de 3,0. A pH 7,2 el grupo hidroxilo del ácido en la amoxicilina no está protonado, como se muestra en las estructuras presentadas en la Figura 41. El número de posibles interacciones entre los componentes del material a un pH de 7,2 es inferior a un pH de 3,0.

Se observó que la liberación de amoxicilina depende en gran medida el valor del pH. Con base en estos resultados obtenidos en los valores de pKa, lo que sugiere que las membranas de AC/PVP/AC podrían ser utilizadas para la administración oral de amoxicilina y en la liberación a pH de 7,2, la cual es tres veces mayor que a pH de 3,0, por lo que se propone aplicarlas en administración de fármacos, a través de parches transdérmicos, debido a los tiempos de liberación que presentan.

Finalmente en la Figura 42, se presenta la gráfica de las cinéticas de liberación de amoxicilina utilizando la membrana fibrosa lavada obtenida con el sistema de aguja coaxial, en donde se observa que la membrana AC/PVP/AC lavada liberó una mayor cantidad de amoxicilina en la solución a pH 7.2 en comparación a la liberada en la solución a pH 3. Cuando se utilizó como medio de liberación una solución a pH 3 se liberó una cantidad máxima de 221.07 mg de amoxicilina en 160 min, mientras que en el medio de liberación correspondiente a la solución buffer de pH 7.2 la cantidad máxima liberada de teofilina correspondió a 291.50 mg de teofilina en 120 min, de donde se deduce que esta membrana fibrosa liberó 70.43 mg más en solución de pH 7.2 en comparación a la de pH 3.

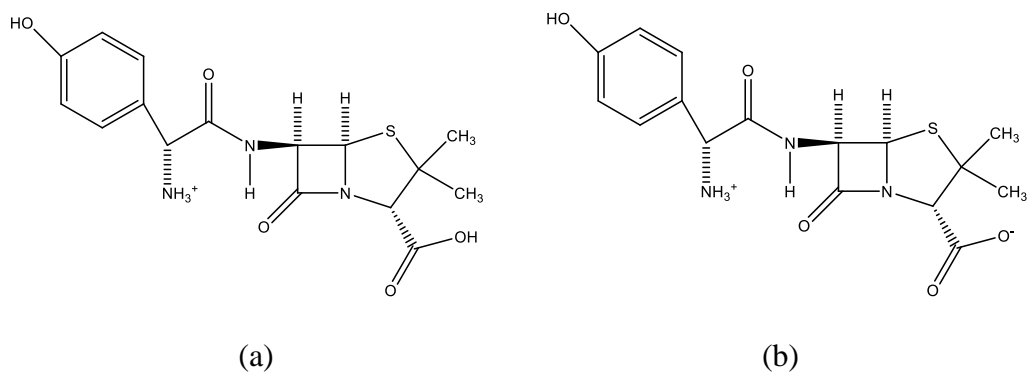


Figura 41. Fórmula estructural de la amoxicilina en (a) pH 3 y (b) pH 7,2.

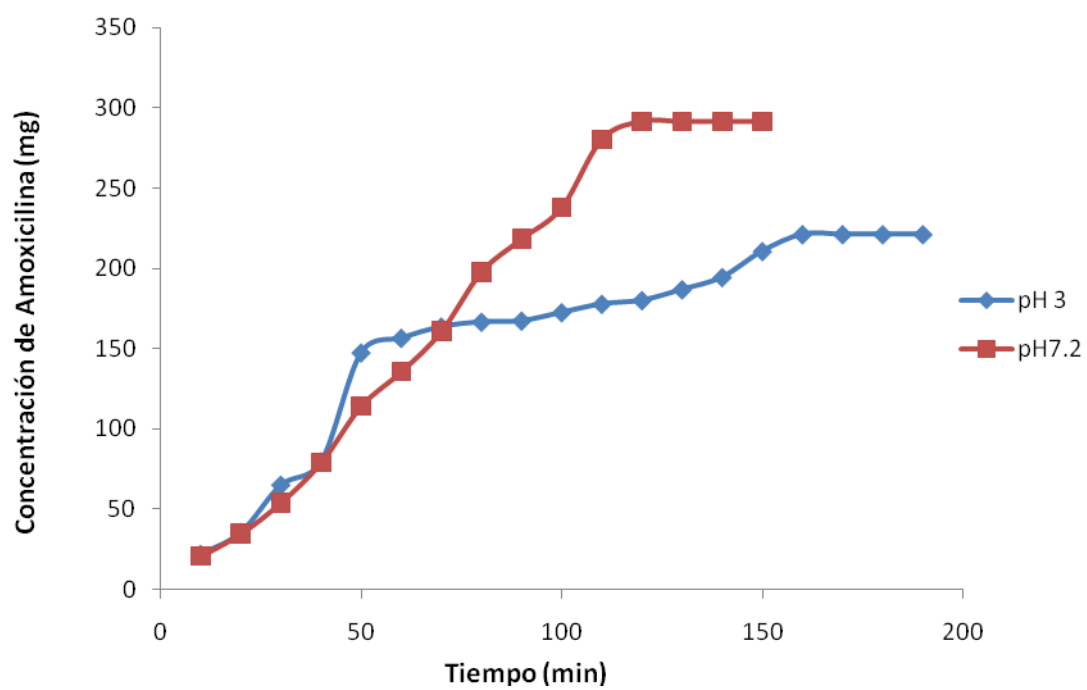


Figura 42. Cinética de liberación de amoxicilina en soluciones buffer de pH 3 y pH 7.2 en la membrana AC/PVP/AC lavada obtenida por el sistema de agujas colocadas coaxialmente.

La liberación de amoxicilina para las membranas de AC/PVP/AC lavadas con agua, se observó que causó la liberación de amoxicilina en períodos muy cortos de tiempo.

Con base a los resultados anteriores, podemos deducir que la liberación de amoxicilina se incrementó con el tiempo de contacto en el medio de liberación conforme el incremento de pH, con excepción de la membrana lavada obtenida con el sistema de aguja lado a lado. Sin embargo, en general se favorece la eficiencia del fármaco debido a que en el intestino se encuentra alrededor de un pH de 7.2 y es conveniente que sea en este lugar donde se libere la mayor cantidad del fármaco.

CONCLUSIONES

Mediante un método sistemático, se determinaron las condiciones óptimas para la obtención de las membranas fibrosas de acetato de celulosa y poli (vinil pirrolidona) con los distintos sistemas utilizados por medio de la técnica de electrohilado. Las membranas de poli (vinil pirrolidona) mostraron una morfología cilíndrica, mientras que las de acetato de celulosa mostraron una morfología similar a listones. Las fibras compuestas de ambos polímeros mostraron la eliminación de poli (vinil pirrolidona) al ser lavadas, cambiando su morfología a un sistema de nanotubos formado únicamente por AC.

Los diámetros de las fibras de AC, PVP y sus mezclas, se obtuvieron en el orden de micrómetros y nanómetros, obteniendo a su vez una membrana con gran área superficial, entre otras ventajas.

La liberación de teofilina se incrementó con el tiempo de contacto de la solución buffer y con el incremento de pH de la solución del medio de liberación; al igual sucedió al probar con amoxicilina en las membranas sin lavar compuestas de AC y PVP obtenidas por los sistemas de aguja lado a lado y agujas colocadas coaxialmente, por lo que mostró ser un buen medio de liberación controlada tanto para teofilina como para amoxicilina, siendo esta última la que dió mejores resultados al liberar una concentración de 337.05 mg en un tiempo de 15 días. Las condiciones óptimas para la obtención de estas membranas fue encontrada una concentración de las soluciones de AC y PVP del 8 % (P/P). El AC se disolvió en una solución acetona:agua al 80% (V/V) y el PVP fue disuelto en una solución etanol:agua al 85 % V/V. La velocidad de flujo

para ambos polímeros fue de 0.3 mL h^{-1} . Se utilizó un mismo valor de voltaje aplicado y distancia entre la aguja y placa colectora, de 15 kV y 15 cm respectivamente.

RECOMENDACIONES

En relación con el presente trabajo de tesis, las líneas de investigación de interés serían:

- Encontrar un molde para cargar las membranas con las soluciones de los fármacos.
- Teniendo un molde, estudiar el efecto de pH y temperatura en las cinéticas de liberación.
- Evaluar los efectos antiparasitarios y toxicológicos.
- Proponer un modelo según el comportamiento que presenten las membranas en la cinética de liberación.
- Estudiar y experimentar, por el método de aguja coaxial, la introducción de diferentes fármacos en el interior de las fibras.
- Recubrir las membranas fibrosas con polímeros conductores, para evaluar su posible aplicación en procesos de separación.
- Estudiar y experimentar, por el método de aguja coaxial, la introducción de diferentes polímeros conductores en el interior de las fibras.

REFERENCIAS

1. V. Sáez, E. Hernández, and L. Sanz Angulo, *Revista Iberoamericana de polímeros*, 4/1, (2003), 21-91.
2. J. Rault, A. Lucas, R. Neffati, and M. M. Pradas, *Macromolecules*, 30, (1997), 7866-7873.
3. N. Santoni, M. Matos, C. Muler-Karger, H. Nicola, M. Sabino, A. Müller, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 9/3, (2008), 326-330.
4. D. García, J. L. Escobedo, N. Bada, J. Casqueda, Estudio de la transición crítica a temperaturas bajas (LCST) en hidrogeles termosensibles de poli(n-isopropil acrilamida-co-N,N-Dimetilacrilamida), *Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería. Memorias V* (2003).
5. SciFinder Scholer 2007, *American Chemical Society*. <https://SciFinder.cas.org>
6. Yan, L., Zhengming, H., Yandong, L. *Eur. Polym. J.* 42 (2006) 1696.
7. Chunyi, T., Shuhai, Y., Haiqing, L. *Polymer* 48 (2007) 4482.
8. Ioannis, S., Chronakis, A., Bengt, H., Lei Y. *Langmuir* 22 (2006) 8960.
9. Min K., Sun, I., Seon J. *Appl. Phys. Lett.* 88 (2006) 223.
10. Townsend-Nicholson, A., Suwan, N. *Biomacromolecules*, 7 (2006) 3364.
11. Chan, K., Yeong-Og, C., Wan-Jin L., Kap-Seung, Y. *Electrochimica Acta* 50 (2004) 883.
12. Eun, H., Seung, S., Ji Ho, Y. *Polymer* 49 (2008) 2387.
13. Jamila, S., Changmo, Sung. *J. Mater. Sci.* 39 (2004) 4605.
14. Manesh, K., Santhosh, P., Gopalan, A., Kwang-Pill L. *Anal. Biochem.* 360 (2007) 189
15. Zhaoyang, L., Darren, D., Peng, G., James, L. *Nano Lett.*, 4 (2007).
16. Sihui, Z., Dairong, C., Xiuling, J., Shusheng, L. *J. Colloid Interf. Sci.* 308 (2007) 265.
17. Travis J., Horst, A., von Recum, *Biomaterials* 29 (2008) 1989.
18. Refaie, K., Layman, J., Watkins, J., Bowlin, G., Matthews, J., Simpson, D., Wnek, G. *Biomaterials* 24 (2003) 907.
19. Byung-Moo, M., Gene, L., So, K., Young, S., Taek, L., Won, P. *Biomaterials* 25 (2004) 1289.
20. Jingxin, Z., Yaopeng, Z., Huili, S., Xuechao, H. *Polymer* 49 (2008) 2880.
21. Ko, F., Gogotsi, Y., Ashraf, A., Naguib, N., Haihui, Y., Guoliang, Y., Li, C., Willis, P. *Adv. Mater.* 14 (2003).
22. McCann, J., Byungkwon, L., Ostermann, R., Rycenga, M., Marquez M., Younan, X. *Nano Lett.* 8 (2007).
23. Bazilevsky, A., Yarin, A., Megaridis, C. *Langmuir.* 22 (2006) 11384.

24. Mao, P., Dasong, L., Lie, S., Ying, C., Qiang, Z., Huijun, W. *Langmuir* 22 (2006) 9368.
25. Hong, D., Jones, W. *Langmuir* 22 (2006) 11384.
26. Zussman, E., Yarin, A., Bazilevsky, A., Avrahami, R., Feldman, M. *Adv. Mater.* 18 (2006) 348.
27. Costolo, M., Lennhoff, J., Pawle, R. E. A. Rietman and A. E. Stevens, *Nanotechnology* 19 (2008), 9.
28. Ai-Fu, C., Xiao-Jun, H., Zhen-Gang, W., Zhi-Kang, X. *Aust. J. Chem.* 61 (2008) 446.
29. Gopalan, A., Padmanabhan, S., Manesh, K., Jin, N., Sang Ho, K., Chul-Gyun, H., Kwang-Pill, L. *J. Membr. Sci.* 325 (2008) 683.
30. Zuwei, M., Kotaki, M., Ramakrishna, S. *J. Membr. Sci.* 265 (2005) 115.
31. Zuwei, M., Ramakrishna, S. *J. Membr. Sci.* 319 (2008) 23.
32. Shanshan, X., Jun, Z., Aihua, H., Junxing, L., Hao, Z., Han, C. *Polymer* 49 (2008) 2911.
33. Frenot, A., Henriksson, M., Walkenström, P. *J. Appl. Polym. Sci.*, 103 (2007) 1473.
34. Son, W., Youk, J. Won Ho, P. *Biomacromolecules.* 5 (2004) 197.
35. Chronakis, I., Grapenson, S., Jakob, A., *Polymer* 47 (2006) 1597.
36. Li, D., McCann, J., Xia, Y. *Small.* 1 (2005) 83-86.
37. Chao, D., Cui, L., Zhang, J., Liu, X., Li, Y., Zhang, W., Ce, W. *Synth. Met.* (2008).
38. McCann, J., Marquez, M., Xia, Y. *Nano Lett.* 12, 2006.
39. Bishop, A., Gouma, P., *Rev. Adv. Mater. Sci.* 10 (2005) 209.
40. Suresh, L., Douglas, W., Frischb, H., Wnek, G. *Polymer.* 46 (2005) 3372.
41. Ignatova, M., Starbova, K., Markova, N., Manolova, N., Rashkov, I. *Carbohydr. Res.* 341 (2006) 2098.
42. Viswanathamurthi, P., Bhattarai, N., Kim, H., Khil, M., Lee, Suh, D. *J. Chem. Phys.* 1 (2004).
43. Kilic, A., Oruc, F., Demir, A. *Text. Res. J.* 78 532.
44. Yong-Tang, J., Gong, J., Xiao-Hua, G., Hark-Yong, K., Jiong, D., Xin-Yuan, S. *Carbohydr. Polym.* 67 (2007) 403.
45. Hong, Y., Li, D., Zheng, J., Zou, G. *Langmuir* 22 (2006) 7331.
46. Smita, E., Buttnerb, U., Sanderson, R. *Polymer* 46 (2005) 2419.
47. Wang, G., Ji, Y., Huang, X., Yang, X., Gouma, P., Dudley, M. *J. Phys. Chem.* 110 (2006) 23777.
48. Gopalan, A., Santhosh, P., Manesh, K., Nho, J., Sang Ho K., Chul-Gyun, H., Kwang-Pill, L. *J. Membr. Sci.* 325 (2008) 683.
49. Pinto, N., Ramos, I., Rojas, R., Wang, P., Johnson, A. *Sensor. Actuat. B* 129 (2008) 621.

50. Shin, M., Yu Jin, K., Sun, I., Sung-Kyoung, K., Haiwon, L., Spinks, G., Kim, S. *Sensor Actuat. B* 134 (2008) 122.
51. Sung-Seen, C., Bo, Y., Hwang, D., Seung, L., Won Ho, P., Jong, P. *Thin Solid Films*.477 (2005) 233.
52. Li, M., Guo, Y., Wei, Y., MacDiarmid, A., Lelkes, P. *Biomaterials*. 27 (2006) 2705.
53. Qiao-Zhen, Y., Min-Min, S., Meng, D., Mang, Wang., Hong-Zheng, C., *Mater. Sci. Enginer*.150 (2008) 70.
54. Rivera, R., Pinto, N., *Physica E* 41 (2009) 423.
55. Zhou, Y., Freitag, M., Hone, J., Staii,C., Johnson, A., Pinto, N., MacDiarmid, *Appl. Phys. Lett.*, 83 (2003) 3800.
56. Kakade, M., Givens, S., Gardner, K., Lee, K., Chase D., Rabolt, J. *J. am. Che. Soc.*129 (2007) 2777.
57. Jin, H., Fridrikh, S., Rutledge, G., Kaplan, D. *Biomacromolecules*. 3 (2002) 1233.
58. Duan, B., Dong, C., Yuan, X., Kangdeyao. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 6 (2004) 797.
59. Bellan, L., Cross, J., Strychalski, E., Moran-Mirabal, J., Craighead, H. *Nano Lett.* 11 (2006) 2526
60. Du, J., Hsieh, J. *Nanotechnology*. 19 (2008) 125707
61. Aussawasathien, D., Dong, J., Dai, L. *Synth. Met.* 154 (2005) 37.
62. Jong-Min, L., Moon, J., Gi-Ra, Y., Chul-Joon, H., Seung-Man, Y. *Langmuir*. 22 (2006) 3445.
63. Kowalczyk, T., Nowicka, A., Elbaum, D., Kowalewski, T. *Biomacromolecule*. 9 (2008) 2087
64. Son, W., Youk, J., Won Ho, P. *Carbohydr. Polymer*. 65 (2006) 430.
65. Dinga, B., Kimura, E., Sato, T., Fujita, S., Shiratori, S. *Polymer*. 45 (2004) 1895.
66. Suwantong, O., Ruktanonchai, U., Supaphol, P. *Polymer*. 49 (2008) 4239.
67. Seong, O., Youk, J., Kyung, D., Yun, O., Won Ho, P., *Mater. Lett.* 62 (2008) 759.
68. Zhang, L., You-Lo, H., *Carbohydr. Polymer*. 71 (2008) 196.
69. Zhanga, L., Menkhausb, T., Fong, H. *J. Membr. Sci.* 319 (2008) 176.
70. Taepaiboon, P., Rungsardthong, U., Supaphol, P. *Eur. J. Pharmac. Biopharm.* 67 (2007) 387.
71. Suwantong, O., Opanasopit, P., Ruktanonchai, U., Supaphol, P. *Polymer* 48 (2007) 7546.
72. Chen, L., Bromberg, L., Hatton, T., Rutledge, G. *Polymer* 49 (2008) 1266.
73. Ding, B., Chunrong, L., Hotta, Y., Kim, J., Kuwaki1, O., Shiratori, S. *Nanotechnology*. 17 (2006) 4332.

74. Young, Y., Hyun, M., Won, L., Taek, L., Won Ho, P. *Carbohydr. Polym.* 75 (2009) 246.
75. Changzhong, C., Linge, W., Yong, H., *Polymer.* 48 (2007) 5202.
76. Meechaisue, C., Dubin, R., Supapho, P., Hoven, V., Kohn, J. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 9 (2006) 1039.
77. Wan, M., Se-Yonh, K., Jiang, Y., Jung, K., Hyeong, K., Kawazoe, N. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 18 (2007) 81.
78. Yabin, Z., Meng, L., Wey, O., Mary, B., Kerm C., *Biomaterials.* 28 (2007) 861.
79. Matthews, J., Wnek, G., Simpson, D., Bowlin, G. *Biomacromolecules.* 3 (2002) 232.
80. Junxing, L., Aihua, H., Zheng, J., Han, C. *Biomacromolecules.* 7(2006) 2243.
81. Zhong, S., Wee, T., Zhu, X., Beuerman, R., Ramakrishna, S., Yue, L. *Biomacromolecules.* 6 (2005) 2998.
82. Yoshimoto, H., Shin, Y., Terai, H., Vacanti, J. *Biomaterials.* 24 (2003) 2077
83. Pham, Q., Sharma, U., Mikos, A. *Biomacromolecules.* 7 (2006) 2796.
84. Vinoy, T., Moncy, V., Chowdhury, S., Sullivan, J., Dean, D., Vohra, Y. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 9 (2006) 969.
85. Li, W., Mauck, R., Cooper, J., Yuan, X., Tuan, R. *J. Biomech.* 40 (2007) 1686.
86. Xu, C., Inai, R., Kotaki, M., Ramakrishna, S. *Biomaterials.* 25 (2004) 877.
87. Peesan, M., Ruijiravanit, R., Supaphol, P. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 5 (2006) 547.
88. Bonzani, I., George, J., Stevens, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 10 (2006) 568.
89. Kwangsok, K., Meiki, Y., Zong, X., Chiu, J., Fang, D., Seo, Y., Hsiao, B., Chu, B., Hadjiargyrou, M. *Biomaterials.* 24 (2003) 4977.
90. Dong, C., Yuan, X., He, M., Yao, K. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 6 (2006) 631.
91. Zhu, X., Cui, W., Li, X., Jin, Y. *Biomacromolecules.* 41 (2008)2299
92. Bashur, C., Dahlgren, L., Goldstein, A. *Biomaterials.* 27 (2006) 5681.
93. Luu, Y., Kim, K., Hsiao, B., Chu, B., Hadjiargyrou, M. *J. Controll. Rel.* 89 (2003) 34.
94. Liang, D., Hsiao, B., Chu, B. *Adv. Drug Deliver Rev.* 59 (2007) 1392.
95. Xie, J., Wang, C. *Pharm Res.* 24 (2006) 1817.
96. Kim, K., Luu, Y., Chang, C., Fang, D., Hsiao, B., Chu, B., Hadjiargyrou, M. *J. Controll. Rel.* 98 (2004) 47.
97. Jiang, H., Fang, D., Hsiao, B., Chu, B., Weillamchen. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 3 (2004) 279.
98. Jiang, H., Fang, D., Hsiao, B., Chu, B., Chen, W. *Biomacromolecules.* 5 (2004) 326.
99. Mo, X., Xu, C., Kotaki, M., Ramakrishna, S. *Biomaterials.* 25 (2004) 1883.
100. Qi, H., Hu, P., Xu, J., Wang, A. *Biomacromolecules.* 7 (2006) 2327.

101. Deng, X., Sui, G., Zhao, M., Chen, G., Yang, X. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 1 (2007) 117.
102. Tsuji, H., Nakano, M., Hashimoto, M., Takashima, K., Katsura, S., Mizuno, A. *Biomacromolecules*. 7 (2006) 3316.
103. Robert Lamberts. Photograph of a meniscus of Polyvinyl Alcohol in aqueous solution showing a fibre drawn from a Taylor Cone by the process of electrospinning. *The New Zealand Institute for Plant and Food Research Ltd.* 29 October 2008.
104. Yarin AL, Koombhongse S, Reneker DH. *J Appl Phys*. 1 (2001) 26-3018.
105. Doshi J, Reneker DH. *J Electrostatics*. 35(1995) 60-151.
106. Warner S, Buer A, Grimler M, Ugbohue S, Rutledge G, Shin M. *Nano fibers. Natl Text Cent Annu Rep.* (1998) 83.
107. Shin YM, Hohman MM, Brenner MP, Rutledge GC. *Appl Phys Lett*. 78 (2001) 51-1149.
108. Liu HQ, Hsieh YL. *J Polym Sci B Polym Phys*. 40(2002) 29-2119.
109. Deitzel JM, Kleinmeyer J, Harris D, Tan NCB. *Polymer*. 42(2001) 72-261.
110. T.J. Sill, H.A. von Recum. *Biomaterials*. 29 (2008) 1989-2006.
111. Taylor G. Electrically driven jets. *Proc Natl Acad Sci London*. 313 (1969) 75-453.
112. Megelski S, Stephens JS, Chase DB, Rabolt JF. *Macromolecules*. 35 (2002) 66-8456.
113. Jaeger R, Bergshoef MM, Battle CMI, Schonherr H, Vancso GJ. *Macromol Symp*. 127 (1998) 50-141.
114. Baumgarten P. *J Colloid Interface Sci*. 36 (1971) 9-71.
115. Hayati I, Bailey AI, Tadros TF. *J Colloid Interface Sci*. 117 (1987) 21-205.
116. Zhang CX, Yuan XY, Wu LL, Han Y, Sheng J. *Eur Poly J*. 41 (2005) 32-423.
117. Jiang H, Fang D, Hsiao BS, Chu B, Chen W. *Biomacromolecules*. 5 (2004) 33-326.
118. Tan EP, Ng SY, Lim CT. *Biomaterials*. 26 (2005) 6-1453.
119. Stitzel J, Liu J, Lee SJ, Komura M, Berry J, Soker S. *Biomaterials*. 27 (2006) 94-1088.
120. Gupta P, Wilkes GL. *Polymer*. 44 (2003) 9-6353.
121. Zhao P, Jiang H, Pan H, Zhu K, Chen W. *J Biomed Mater Res A*. 83 (2007) 82-372.
122. Jiang H, Zhao P, Zhu K. *Macromol Biosci*. 7 (2007) 25-517.
123. Zhang YZ, Wang X, Feng Y, Li J, Lim CT, Ramakrishna S. *Biomacromolecules*. 7 (2006) 57-1049.
124. Townsend-Nicholson A, Jayasinghe SN. *Biomacromolecules*. 7 (2006) 9-3364.
125. McCann JT, Marquez M, Xia Y. *Nano Lett*. 6 (2006) 72-2868.
126. Jiang H, Hu Y, Zhao P, Li Y, Zhu K. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 79(2006) 7-50.

127. Zhang YZ, Venugopal J, Huang ZM, Lim CT, Ramakrishna S. *Biomacromolecules*. 6 (2005) 9-2583.
128. Jiang H, HuY, LiY, Zhao P, Zhu K, ChenW. *J Control Release*. 108 (2005) 43-237.
129. Flemming RG, Murphy CJ, Abrams GA, Goodman SL, Nealey PF. *Biomaterials*. 20 (1999) 88-573.
130. Von Recum A, Shannon C, Cannon C, Long K, van Kooten T, Meyle J. *Tissue Eng*. 2 (1996) 53-241.
131. Green AM, Jansen JA, van der Waerden JP, von Recum AF. *J Biomed Mater Res*. 28 (1994) 53-647.
132. Sharma B, Elisseeff JH. *Ann Biomed Eng*. 32 (2004) 59-148.
133. Liu X, Ma PX. *Ann Biomed Eng*. 32 (2004) 86-477.
134. Filatov, Y. Budyka, A. Kirichenko, V. *Begell House Inc*. 3 (2007) 36-37.
135. Thandavamoorthy Subbiah, G. S. Bhat, R. W. Tock, S. Parameswaran, S. S. Ramkumar. *Journal of Applied Polymer Science*. 96 (2004) 557-569.
136. S. Lee, S.K. Obendorf. *Textile Research Journal*. 77 (2007) 696-702.
137. Yu-jun Zhang, Yu-dong Huang, Feng-fu Li, Lei Wang, Zhen-hao Jin. *Discharges and Electrical Insulation in Vacuum*. 1 (2004) 106-109.
138. Matthews JA, Wnek GE, Simpson DG, Bowlin GL. *Biomacromolecules*. 3 (2002) 8-232.
139. Bolgen N, Vargel I, Korkusuz P, Menciloglu YZ, Piskin E. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 81(2007) 43-530.
140. Huang ZM, He CL, Yang A, Zhang Y, Han XJ, Yin J, et al. *J Biomed Mater Res A*. 77 (2006) 79-169.
141. Kim K, Luu YK, Chang C, Fang D, Hsiao BS, Chu B, et al. *J Control Release*. 98 (2004) 47-56.
142. Xu X, Chen X, Xu X, Lu T, Wang X, Yang L, et al. *J Control Release*. 114 (2006) 16-307.
143. Xie J, Wang CH. *Pharm Res*. 23 (2006) 26-1817.
144. Chew SY, Wen J, Yim EK, Leong KW. *Biomacromolecules*. 6 (2005) 24-2017.
145. Nie H, Wang CH. *J Control Release*. 120 (2007) 21-111.
146. Burger C, Chu B. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 56 (2007) 41-134.
147. Liang D, Luu YK, Kim K, Hsiao BS, Hadjiargyrou M, Chu B. *Nucleic Acids Res*. 33 (2005) 170.
148. J. L. Escobedo, D. M. García, D. Zaldivar y I. Katime, Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polimeros*. 3 (2003) 1-25.
149. Amir, A., Mohammad, F., Zaki, M. *Synth. Met*. 144 (2004) 29-49.
150. Mukut, C., Mukherjee, D. C., Mandal, B. M. *Synth. Met*. 998 (1999) 193-200.
151. Cooling DS. *J Emerg Med*. 11 (1993) 25-415.
152. Heath A, Knudsen K. *Med Toxicol*. 2 (1987) 294-308.

153. Lovejoy FH, Linden CH. *Principios de medicina interna*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. 2 (1994) 39-2816.
154. Ponce D' León, L. F.; Oviedo, L. A.; A. Jean-Marc. *Revista Col. Cienc. Quím. Farm.* 24 (2005) 126-139.
155. M. J. Torres, A. Ariza, J. Fernandez, E. Moreno, J. J. Laguna, M. I. Montañez, A. J. Ruiz-Sanchez, M. Blanca. *John Wiley & Sons A/S Allergy*. 10 (2009) 1398-9995.
156. Hearle, J. W. S., Sparrow, E. *The Use of the Scanning Electron Microscope*. Pergamon press, Canada, 1972.
157. López, R. R., Tsutsumi, V., Frixione, E. *Temas Selectos de Biología Celular, Microscopio Electrónico. SEP/COSNET/CINVESTAD*, México, 1986.
158. Skoog, D. A., Leary, J. J. *Analisis Instrumental*. Cuarta edición, Mac Graw Hill, México, 1999.
159. Sánchez J. *Polymer Synthesis and Characterization*, Academic Press Angulo. *Caracterización Fisicoquímica de Polímeros*. Limusa, México, 1994.
160. Courtney, T. H. *Mechanical Behavior of Materials*, Mc Graw Hill, USA, 2000.
161. Ebewele, R. O. *Polymer Science and Technology*, CRC Press, USA, 1996.
162. Skoog, D. A., Leary, J. J. *Principles of Instrumental Analysis*. 6 (2007) 169-351.
163. UTHSCSA Image Tool versión 3.0. Final. S. Brent Dove.
164. M. M. Castillo-Ortega, J. Romero-García, F. Rodríguez, A. Nájera-Luna and P. J. Herrera-Franco. *Journal of Applied Polymer Science*. 116 (2010) 1873-1878.

ANEXOS

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE TESIS

1. M. M. Castillo-Ortega, J. Romero-García, F. Rodríguez, A. Nájera-Luna and P. J. Herrera-Franco, Fibrous membranes of cellulose acetate and poly(vinyl pyrrolidone) by electrospinning method: preparation and characterization, *Journal of Applied Polymer Science*, 116 (2010) 1873- 1878.
2. M.M. Castillo-Ortega, A. Nájera-Luna, D.E. Rodríguez-Félix, J.C. Encinas, H. Grijalva, F. Rodríguez-Félix, J. Romero, P.J. Herrera-Franco, Preparation, characterization and controlled release of amoxicillin from cellulose acetate and poly(vinyl pyrrolidone) electrospun fibrous membranes, *Journal of Controlled Release*, enviando Junio 2010.