



GOBIERNO DE
MÉXICO



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
EN QUÍMICA APLICADA

Saltillo, Coahuila a 27 de octubre de 2023

Programa de Maestría en Tecnología de Polímeros

Coordinación de Posgrado Presente

Por este conducto nos permitimos informar a esta coordinación que, el documento de tesis preparado por IRENE DANIELA REYES RUIZ titulado Estudio de la degradación de películas poliméricas nanoestructuradas de policaprolactona-óxido de polietileno para su uso en la liberación de Espermidina en condiciones fisiológicas simuladas el cual fue presentado el día 23 de octubre de 2023, ha sido modificado de acuerdo a las observaciones, comentarios y sugerencias, realizadas por el Comité Evaluador asignado. Por tal motivo, avalamos que el documento adjunto corresponde a la versión final del documento de tesis.

Atentamente,

SINODALES

M.C. Gladys de los Santos Villarreal
Presidente

Dra. Rebeca Betancourt Galindo

Secretario

Dra. Abril Fonseca García
Vocal

ASESORES

Dra. Perla García Casillas

Dr. Antonio Serguei Ledezma Pérez



TESIS CON CARACTER ABIERTO

PROGRAMA: MAESTRÍA EN TECNOLOGÍA DE POLÍMEROS

AUTOR: IRENE DANIELA REYES RUIZ FIRMA 

TITULO: Estudio de la degradación de películas poliméricas nanoestructuradas de policaprolactona-óxido de polietileno para su uso en la liberación de Espermidina en condiciones fisiológicas simuladas

ASESORES: Dra. Perla García Casillas FIRMA 

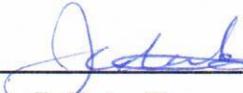
Dr. Antonio Serguei Ledezma Pérez FIRMA 

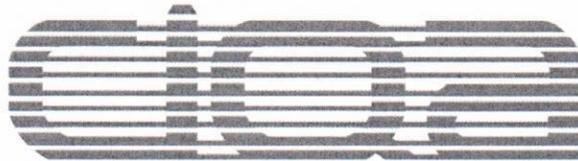
El Centro de Investigación en Química Aplicada clasifica el presente documento de tesis como ABIERTO.

Un documento clasificado como Abierto se expone en los estantes del Centro de Información para su consulta. Dicho documento no puede ser copiado en ninguna modalidad sin autorización por escrito del Titular del Centro de Información o del Director General del CIQA.

Saltillo, Coahuila, a 23 de Octubre de 2023


Sello de la Institución


Dra. Julieta Torres González
Directora General del CIQA



CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA
Programa de Maestría en Tecnología de Polímeros

TESIS

Estudio de la degradación de películas poliméricas nanoestructuradas de policaprolactona-óxido de polietileno para su uso en la liberación de Espermidina en condiciones fisiológicas simuladas

Presentada por:

IRENE DANIELA REYES RUIZ

Para obtener el grado de:

Maestro en Tecnología de Polímeros

Asesorada por:

Dra. Perla García Casillas
Dr. Antonio Serguei Ledezma Pérez

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA APLICADA
Programa de Maestría en Tecnología de Polímeros

TESIS

Estudio de la degradación de películas poliméricas nanoestructuradas de policaprolactona-óxido de polietileno para su uso en la liberación de Espermidina en condiciones fisiológicas simuladas

Presentada por:

IRENE DANIELA REYES RUIZ

Para obtener el grado de:

Maestro en Tecnología de Polímeros

Asesorada por:

Dra. Perla García Casillas
Dr. Antonio Serguei Ledezma Pérez

SINODALES



M.C. Gladys de los Santos Villarreal
Presidente



Dra. Rebeca Betancourt Galindo
Secretario



Dra. Abril Fonseca García
Vocal

DECLARACIÓN

Declaro que la información contenida en la Parte Experimental así como en la Parte de Resultados y Discusiones de este documento y que forman parte de las actividades de investigación y desarrollo realizadas durante el período que se me asignó para llevar a cabo mi trabajo de tesis, será propiedad del Centro de Investigación en Química Aplicada.

Saltillo, Coahuila a 23 de octubre de 2023



IRENE DANIELA REYES RUIZ

Nombre y Firma



Centro de Investigación en Química Aplicada

Tesis de Maestría en Tecnología de Polímeros

**“Estudio de la degradación de películas poliméricas
nanoestructuradas de policaprolactona-óxido de polietileno
para su uso en la liberación de Espermidina en condiciones
fisiológicas simuladas”**

Presenta: Q. Irene Daniela Reyes Ruiz

Asesor: Dra. Perla García Casillas

Co-Asesor: Dr. Antonio Serguei Ledezma Pérez

Departamento de Materiales Avanzados

Octubre de 2023

Saltillo, Coahuila





DEDICATORIA

A Dios por permitirme dar este paso en mi carrera profesional.

A mis padres, mis motores de vida, por quienes cada día intento ser mejor, los amo.

Agradecimientos

Al Centro de Investigación en Química Aplicada por las facilidades brindadas en mis estudios de posgrado y para la elaboración de este trabajo de investigación.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) por el apoyo brindado para llevar a cabo el presente trabajo de investigación a través del Proyecto interno 6709 “Películas nanoestructuradas para liberación de fármacos”.

De manera muy especial a mis Asesores la Dra. Perla García Casillas y el Dr. Antonio Ledezma, gracias por su confianza depositada en mí para la realización de este proyecto, por orientarme en cada paso y compartir conmigo sus conocimientos, que además de ser excelentes investigadores son excelentes seres humanos y me siento muy agradecida de haber podido trabajar con ustedes.

A mis sinodales, la Dra. Rebeca Betancourt, la M.C. Gladys de los Santos y la Dra. Abril Fonseca, por su tiempo dedicado a la revisión de este trabajo de investigación, así como por todos sus comentarios a favor de mejorarlo.

Al apoyo técnico brindado por: la Q.F.B. Miriam Lozano Estrada por el apoyo brindado en la obtención de micrografías SEM, al I.Q. Jesús Alfonso Mercado Silva del Laboratorio Nacional de Materiales Grafénicos por su asesoramiento en los equipos de FTIR y SEM, a la M.C. Carmen Alvarado del laboratorio de microbiología por su apoyo en la realización de este proyecto.

A mis padres por su apoyo y amor eterno, gracias por siempre creer en mí y motivarme a ser mejor, por enseñarme a ser fuerte y no darme por vencida nunca, les estaré agradecida siempre. A mis hermanos y mis pequeños sobrinos Mariel, Julieta y Noah, los llevo en el corazón.

A mis amigos Natalia, Aracely, Ricardo y Diana, haber compartido con ustedes este camino ha sido de las mejores cosas que he vivido, gracias por las risas, el apoyo emocional, su confianza y sobre todo gracias por su amistad, agradecida de coincidir con ustedes.

Resumen

En el presente estudio se generaron películas nanoestructuradas de Policaprolactona (PCL) y Óxido de polietileno (PEO) por la técnica de electrohilado. Estas películas se usaron como modelo de estudio para ser aplicadas en un parche gastrointestinal, capaz de adherirse en una zona del tracto digestivo y de esta manera lograr una liberación unidireccionada de un agente terapéutico, evitando así efectos secundarios y una reducción de tomas.

Mediante el uso de un diseño de experimentos factorial fue posible encontrar los parámetros de procesamiento óptimos para la obtención de las películas, los cuales fueron: flujo 5ml/h, voltaje 20kV, distancia 8cm, 450 rpm y concentración de 5 y 6% para PEO y PCL respectivamente. Haciendo uso de los parámetros seleccionados, se electrohilaron mezclas de PEO:PCL en relaciones 25:75, 50:50 y 75:25 las cuales se usaron como objeto de estudio para conocer el efecto de la relación de polímeros y su diámetro de fibra en pruebas de capacidad de hinchamiento, pérdida de masa y liberación de biomoléculas. Los resultados apuntan que la mezcla en relación 75:25 mostró el mejor desempeño en las pruebas de liberación, obteniendo la mayor concentración de espermidina liberada al final de la cinética, además fue la película que más resistió el entorno fisiológico simulado, obteniendo el mayor peso remanente en las pruebas de degradación, por lo que permitiría al parche continuar con la liberación de espermidina durante un tiempo prolongado. Su capacidad de hinchamiento logró alcanzar porcentajes elevados y el diámetro de fibra permitió una mayor área de contacto con el entorno fisiológico.

Índice de Contenido

1. Introducción.....	2
2. Antecedentes.....	3
2.1. Vías de administración de fármacos	3
2.1.1. Administración de fármacos vía oral	5
2.2. Polímeros mucoadhesivos y parches gastrointestinales.....	8
2.2.1. Óxido de polietileno	9
2.2.2. Policaprolactona	11
2.2.3. Mezcla PCL-PEO	13
2.3. Degradación	15
2.3.1 Degradación hidrolítica	15
2.3.2. Degradación enzimática	17
2.4. Espermidina	18
2.5. Mecanismo de liberación de compuestos	20
2.6. Electrohilado	22
3. Justificación	24
4. Objetivo general	25
4.1 Objetivos específicos	25
5. Hipótesis	25
6. Metodología.....	26
6.1. Preparación de soluciones de Policaprolactona (PCL)- Polietilenglicol (PEO)	26
6.2 Electrohilado de fibras de Policaprolactona (PCL)- Polietilenglicol (PEO)	26
6.3 Caracterización de las películas	28
6.4 Mezclas de PCL: PEO	28
6.5 Cinéticas de hinchamiento	28

6.5 Degradación hidrolítica.....	29
6.5.1. Preparación de fluidos fisiológicos	29
6.6. Liberación de Espermidina	30
7. Resultados y discusión	31
7.1. Obtención de parámetros de procesamiento en electrohilado.....	31
7.2. Mezclas PEO: PCL para la obtención de una película compuesta de fibras poliméricas	35
7.3. Hinchamiento.....	39
7.4. Degradación hidrolítica en fluidos fisiológicos simulados.....	42
7.5. Incorporación y liberación de Espermidina	45
7.6 Condensación de resultados.....	55
8. Conclusiones.....	58
9. Bibliografía.....	60

Índice de figuras

Figura 1. Vías de administración de fármacos	3
Figura 2. Parche gastrointestinal	8
Figura 3. Estructura del óxido de polietileno	10
Figura 4. Estructura de policaprolactona.....	11
Figura 5. Mecanismo de degradación de PCL.....	16
Figura 6. Degradación hidrolítica del PEO	16
Figura 7. Estructura de la espermidina	18
Figura 8. Capacidad de rejuvenecimiento de la espermidina a) efecto en el organismo, b) efecto en órganos específicos (Madeo et al., 2018a).....	19
Figura 9. Mecanismo de liberación de fármacos.....	21
Figura 10. Equipo de electrohilado.....	22
Figura 11. Deposición homogénea de fibras obtenidas en electrohilado	31
Figura 12. Diámetro de fibra vs voltaje.....	35
Figura 13. FTIR mezclas PEO: PCL	37
Figura 14. . Hinchamiento de mezclas de PCL:PEO en agua: a) Hinchamiento en agua 18 kV, b) Hinchamiento en agua a 20 kV	39
Figura 15. . Hinchamiento de mezclas de PCL:PEO en a) fluido gástrico 18 kV, b) Fluido gástrico a 20 kV, c) Fluido intestinal 18 kV y d) Fluido intestinal 20 kV	41
Figura 16. Degradación de mezclas PCL-PEO en fluidos gástrico e intestinal.	43
Figura 17.a) pH en fluido gástrico, b) pH en fluido intestinal.....	44
Figura 18. Espectro FTIR películas PEO:PCL + Espermidina	47
Figura 19. Hinchamiento en a) agua y b) fluido gástrico en películas de PEO:PCL + Espermidina.....	50
Figura 20. Curvas de calibración de espermidina en fluidos intestinal, gástrico y agua.....	50
Figura 21. Cinéticas de liberación de espermidina en a) agua y b) fluido gástrico.....	51
Figura 22. Aplicación del modelo Korsmeyer-Peppas para a) liberación en agua y b) liberación en fluido gástrico	53

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de las vías de administración de fármacos.....	4
Tabla 2. Dispositivos de administración oral de fármacos.	6
Tabla 3. Polímeros mucoadhesivos	8
Tabla 4. Estudios realizados con Oxido de Polietileno en administración de fármacos	10
Tabla 5. Propiedades de PCL	12
Tabla 6. Diseño de experimentos PEO etapa 1	26
Tabla 7. Condiciones finales PEO y PCL	27
Tabla 8. Resultados Diseño de experimentos PEO.	32
Tabla 9. Optimización de las condiciones de electrohilado de PEO	33
Tabla 10. Condiciones finales de procesamiento de PEO y PCL.....	34
Tabla 11. Morfología películas PEO:PCL.....	36
Tabla 12. Comparación de los diámetros de fibra en películas con y sin espermidina	45
Tabla 13. Datos obtenidos de la regresión lineal de las curvas de calibración.....	51
Tabla 14. Datos obtenidos de la regresión lineal del modelo Korsmeyer-Peppas	54
Tabla 15. Clasificación del mecanismo de liberación (Singhvi & Singh, n.d.).....	54
Tabla 16. Resumen de pruebas de hinchamiento en agua	55
Tabla 17. Resumen de pruebas de hinchamiento en fluido gástrico	55
Tabla 18. Resumen de pruebas de degradación.....	56
Tabla 19. Resumen diámetro de fibra.....	56
Tabla 20. Resumen de pruebas de liberación	56
Tabla 21. Resumen final de resultados	57

Esquemas

Esquema 1. Desventajas en administración de fármacos	5
Esquema 2. Degradación en fluidos fisiológicos.....	29
Esquema 3. Liberación en fluidos fisiológicos.....	30
Esquema 4. Puente de hidrógeno hidroxilo-carbonilo	38
Esquema 5. Espermidina atrapada en cadenas de PEO-PCL	48
Esquema 6. Formación de puentes de hidrógeno entre espermidina-PEO-PCL	48

Abreviaturas

PEO: Óxido de polietileno

PCL: Policaprolactona

DCM: Diclorometano

DMF: Dimetilformamida

1. Introducción

La administración de medicamentos vía oral se caracteriza por ser la vía de administración de medicamentos más utilizada gracias a su facilidad de aplicación, sin embargo, pueden presentarse complicaciones en el proceso de absorción del fármaco como la baja distribución, acción retardada, absorción lenta-variable, y en ciertos casos, la degradación del fármaco debido a las condiciones gastrointestinales.

Recientemente, se han desarrollado dispositivos que pueden aumentar la residencia del fármaco en el tracto intestinal y su biodistribución, un ejemplo de estos dispositivos son los parches gastrointestinales a base de polímeros mucoadhesivos. Este tipo de dispositivos mejoran la adherencia a la mucosa intestinal lo cual atrae una serie de ventajas: proporcionan una protección del fármaco, realizan la liberación a una velocidad controlada y poseen propiedades adhesivas que mejoran la entrega, haciéndola específica (Eaimtrakarn et al., 2001).

Los parches gastrointestinales pueden ser desarrollados mediante la técnica de electrohilado. El electrohilado es una técnica de procesamiento de materiales que permite obtener fibras de tamaño nano y micrométrico a la vez que forma películas poliméricas conformadas por estas fibras. Las fibras se generan al aplicar una fuerza electrostática a una solución polimérica, como resultado se obtendrá una película con una alta relación superficie/volumen capaz de albergar mayor cantidad de fármaco e incrementar la interacción con los fluidos biológicos, resultando con mayor bioactividad y liberación (Ahmed et al., 2015). La principal ventaja de las fibras es su alta relación área superficial/volumen, lo que permite albergar mayor cantidad de fármaco.

Este tipo de dispositivos tiene la ventaja de liberar el fármaco de forma unidireccional, esto potencializa la aplicación de esta técnica en el desarrollo de sistemas de liberación ya que se evitan efectos secundarios provocados por los medicamentos.

La bioadhesividad y el perfil de degradación de los polímeros utilizados para la generación del parche, es de suma importancia ya que la relación adecuada entre ellos permitirá que el parche se degrade de manera controlada a medida que el fármaco sea liberado y que éste sea capaz de soportar las condiciones del ambiente gastrointestinal.

2. Antecedentes

2.1. Vías de administración de fármacos

Un sistema de administración de fármacos es una formulación o dispositivo que permitirá la entrada al organismo de una sustancia terapéutica a medida que controla la velocidad, el tiempo y lugar de liberación de la sustancia en el organismo, mejorando de esta manera su eficacia. El fármaco se puede administrar al cuerpo humano por diferentes vías anatómicas. En la Figura 1 se muestra una clasificación de distintos métodos de administración sistémica de fármacos por vías anatómicas (Jain, 2020)

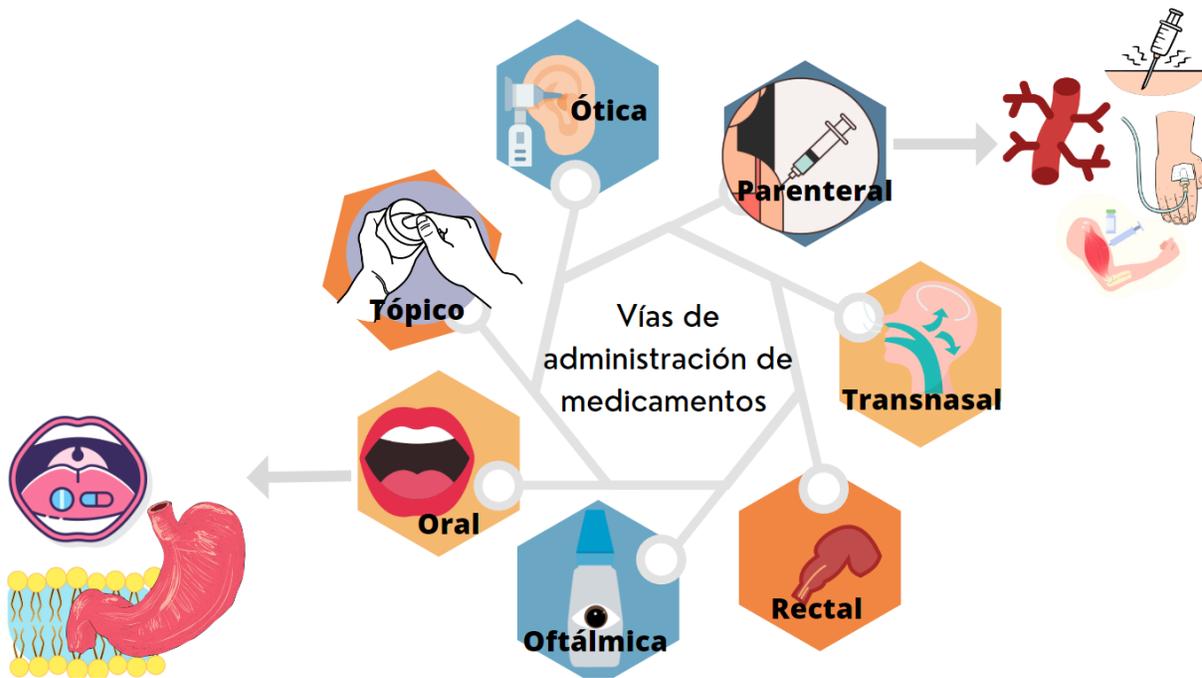


Figura 1. Vías de administración de fármacos

A continuación, en la Tabla 1, se presentan las principales ventajas y desventajas de los sistemas de administración de fármacos, así como algunos de sus ejemplos más comunes (Ding & Li, 2017).

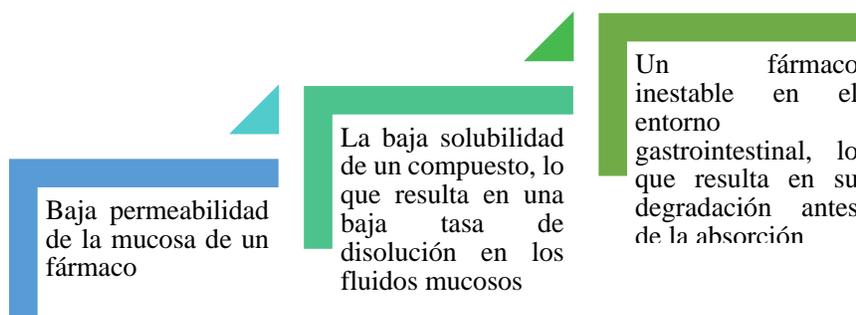
Tabla 1. Resumen de las vías de administración de fármacos

RUTAS DE ADMINISTRACIÓN	EJEMPLOS	VENTAJAS	CONTRAS
INYECCIÓN INTRAVENOSA	Antibióticos para la sepsis	100% biodisponibilidad	Molestia para el paciente, requiere proveedor de atención médica, riesgo de sobredosis o toxicidad, riesgo de infección
INFUSIÓN INTRAVENOSA	Heparina para anticoagulación	100% de biodisponibilidad, control continuo de los niveles plasmáticos	Requiere hospitalización, riesgo de infección.
INYECCIÓN SUBCUTÁNEA		Generalmente alta biodisponibilidad	Malestar al paciente
INYECCIÓN INTRAMUSCULAR	Insulina para la diabetes	Generalmente alta biodisponibilidad	Malestar al paciente
ORAL	Aspirina, acetaminofén, ibuprofeno	Conveniente, autoadministrado	Degradación del fármaco antes de la absorción. Absorción limitada de muchos fármacos.
SUBLINGUAL O BUCAL	Nitroglicerina para la angina	Evita el metabolismo de primer paso en el hígado, Autoadministrado	Limitado a agentes lipofílicos muy potentes.
OFTÁLMICO	Pilocarpina para el glaucoma	Entrega local, Autoadministrado	Molestias para algunos pacientes, Administración frecuente
TÓPICA	Ungüentos antibióticos	Entrega local, Autoadministrado	Limitado a agentes que están activos localmente
INYECCIÓN INTRAARTERIAL	Quimioterapia, en algunos casos.	Control de la entrega vascular a regiones específicas.	Alto riesgo
INYECCIÓN INTRATECAL	Medicamentos para el dolor, en algunos casos.	Entrega directa al cerebro.	Penetración limitada del fármaco en el tejido cerebral. Alto riesgo.
RECTAL		Evita el metabolismo de primer paso en el hígado, Autoadministrado	El malestar conduce a un cumplimiento deficiente en algunos pacientes
TRANSDÉRMICO	Parches de nitroglicerina para la angina	Entrega continua y constante, Autoadministrado	Irritación de la piel, limitada a agentes lipófilos y muy potentes.
VAGINAL	Espermicidas	Autoadministrado	El malestar conduce a un cumplimiento deficiente en algunos pacientes
LIBERACIÓN CONTROLADA DE IMPLANTES	Norplant para anticoncepción	Liberación a largo plazo	Requiere procedimiento quirúrgico

2.1.1. Administración de fármacos vía oral

La administración de medicamentos vía oral se caracteriza por ser la vía de administración de medicamentos preferida gracias a su facilidad de aplicación. La preferencia del paciente, la rentabilidad y la fabricación a gran escala son algunas de las razones por las cuales la administración de medicamentos vía oral es la forma más común de administrar fármacos. Se estima que un 60% de los medicamentos disponibles comercialmente son formulaciones orales y representan alrededor del 90% de la cuota del mercado mundial. Alrededor del 84% de medicamentos se administran por vía oral (Prasad et al., 2017).

Desarrollar una formulación oral representa un desafío, pues existen una serie de factores a considerar en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, como la solubilidad en agua y la permeabilidad de la membrana. La estabilidad química y biológica, el pH. En estos casos, las enzimas metabólicas pueden comprometer la adecuada absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal, además hay que considerar los efectos que pueden llegar a provocar algunos fármacos como irritación y náuseas (Rubbens et al., 2018). En adición, muchos de los medicamentos administrados vía oral no logran una buena respuesta clínica y su biodisponibilidad no es tan buena, esto puede atribuirse a los factores expuestos en el Esquema 1 (Tao & Desai, 2005) :



Esquema 1. Desventajas en administración de fármacos

Sin embargo, la baja biodisponibilidad de los fármacos es debida en mayor parte a factores como la hidrólisis enzimática y baja permeabilidad de la membrana. En las últimas dos décadas se han desarrollado una serie de sistemas de administración oral capaces de actuar como reservorio de fármacos que tengan la capacidad de liberar el activo durante un determinado periodo de tiempo y a una velocidad controlada. Estos sistemas de liberación

sostenida deberían tener la capacidad de permanecer en el sitio de absorción durante el tiempo necesario para garantizar la correcta dosificación del fármaco, la cual puede verse afectada por el tiempo de vaciado gástrico (2-3 horas) (Rathee, 2011) que afecta la eficiencia del fármaco, dentro de estos innovadores sistemas se encuentran la entrega de medicamentos vía oral-transmucosa-gastrointestinal.

Administrar un fármaco por la vía oral y a través de la mucosa que recubre el tracto gastrointestinal mediante dispositivos mucoadhesivos de liberación controlada pueden mejorar la eficacia de la administración transmucosa de un fármaco, inhibiendo la dilución del fármaco en los fluidos corporales y permitiendo la orientación y localización de un fármaco en un sitio específico (Jain, 2020)

Por lo tanto, emplear un sistema de administración de fármacos vía oral que se localice en una región específica del tracto gastrointestinal puede ofrecer numerosas ventajas, en especial para fármacos que requieren un tiempo de absorción corto.

Se han elaborado diversos dispositivos de administración de fármacos vía oral los cuales se mencionan a continuación en la Tabla 2 (Zhang et al., 2013).

Tabla 2. Dispositivos de administración oral de fármacos.

Dispositivo	Acción
Nanopartículas	Protegen el fármaco de la degradación enzimática e hidrolítica en el tracto gastrointestinal, prolongan el tiempo de residencia en el intestino por mucoadhesión y mejoran la absorción y la biodisponibilidad del fármaco
Micelas	Permite la incorporación de fármacos poco solubles en el núcleo hidrofóbico interno, mejorando así su estabilidad y biodisponibilidad

Liposomas	Capaces de encapsular fármacos hidrófilos e hidrófobos
Nanoemulsiones	El tamaño pequeño de las gotas aumenta la interfase entre la gotita lipofílica y el medio acuoso del intestino, como resultado se tiene una distribución amplia y homogénea del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal.
Nanocristales	Mejoran la biodisponibilidad aumentando las tasas de disolución y la velocidad de saturación, además de mejorar la adhesividad a las membranas celulares
Parches	Liberación controlada y unidireccional

2.2. Polímeros mucoadhesivos y parches gastrointestinales

Los parches gastrointestinales mucoadhesivos son sistemas de administración oral de fármacos diseñados para administrar moléculas grandes y pequeñas de manera controlada y pueden estar diseñados de 2 a cuatro capas.

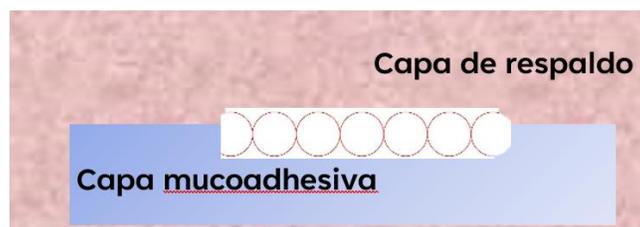


Figura 2. Parche gastrointestinal

Los parches de dos capas (Figura 2) están conformados por una capa mucoadhesiva que incluye el fármaco y se adhiere a la mucosa intestinal mediante interacciones iónicas, puentes de hidrógeno o entrecruzamiento; una segunda capa de respaldo impermeable al agua que logra una liberación unidireccional del fármaco en la mucosa al tiempo que impide el acceso de enzimas evitando así su degradación. Los parches mucoadhesivos se pueden preparar en un tamaño micrométrico y en un rango de tamaño de 50–500 μm para aumentar el área de superficie (Banerjee & Mitragotri, 2017).

Para el desarrollo de la capa mucoadhesiva se ha empleado el uso de polímeros mucoadhesivos, potenciadores de la permeación capaces de mejorar la permeabilidad a través de la membrana intestinal tal como se muestra en la Tabla 3 (Rathee, 2011).

Tabla 3. Polímeros mucoadhesivos

Natural/semisintético	Na alginato	Agarosa	Quitosano
Sintético	Pectina, goma Xantana, alcohol polivinílico, Polialquilenglicoles, Ácido polimetacrílico,	Tragacanto, Carragenan, Poliamidas, Poliéteres vinílicos, PMMA, HPC, Sod. CMC	Gelatina, almidón, policarbonatos, ésteres y halogenuros,

	etilcelulosa, metilcelulosa		metilcelulosa, HPMC
Biocompatible	Ésteres de ácido hialurónico, Acetato de polivinilo, Etilenglicol.		
Biodegradable	Poli(lactidas), Policaprolactonas, Poliortoésteres, Polifosfoésteres, Polifosfacenos, Óxido de polietileno		Poli(lactida-coglicólidos), Polialquilcianoacrilatos, Poli(glicólidos), Polianhídridos, Quitosano,

Los polímeros resistentes a los ácidos, como los polimetacrilatos, los D-aminoácidos y el polietilenglicol (PEG) se pueden usar para prevenir la degradación ácida en el intestino (Banerjee & Mitragotri, 2017).

2.2.1. Óxido de polietileno

El óxido de polietileno se utiliza ampliamente como polímero bioadhesivo debido a sus propiedades, entre las cuales figuran: solubilidad en agua, alta viscosidad, capacidad para formar puentes de hidrógeno y su compatibilidad con otras sustancias bioactivas, además de ser un polímero no iónico y semicristalino (Pawar et al., 2013).

La estructura flexible lineal del óxido de polietileno (PEO) (Figura 3) le permite formar enlaces físicos entrelazados que se interpenetran profundamente en las redes mucosas. La mucoadhesividad del PEO dependerá de su peso molecular, mientras mayor sea el peso molecular mejor será la bioadhesión, por ejemplo, el PEO de masa molecular (Mw) de 20,000 no tiene bioadhesión, a diferencia del PEO de Mw de 4,000,000 tiene muy buena bioadhesión (Apicella et al., 1994).

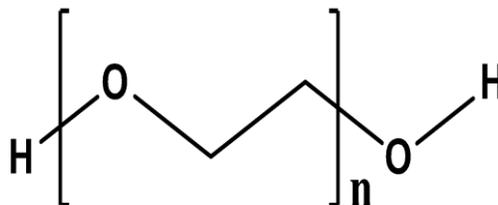


Figura 3. Estructura del óxido de polietileno

A continuación, en la Tabla 4, se presentan algunos estudios realizados en aplicaciones de administración de fármacos empleando óxido de polietileno (Ma et al., 2014).

Tabla 4. Estudios realizados con Oxido de Polietileno en administración de fármacos

Variante de PEO	Estudio	Autor
Un solo grado de PEO o una mezcla de varios grados en diferentes proporciones	La proporción de PEO de alto/bajo peso molecular controlaba la tasa de liberación, y la fracción de polímeros de alto peso molecular dominaba el efecto sobre la tasa de liberación general en comprimidos de PEO mixto	Korner, et al
PEO + ciclodextrina hidrófila (CD)	Se descubrió que la incorporación de CD en una matriz hidrófila basada en PEO destinada a la administración de fármacos poco solubles era una estrategia adecuada para optimizar las características de liberación del sistema manteniendo buenas propiedades bioadhesivas	Cappello, et al
PEO en proporciones variables	Los resultados indicaron que a medida que aumentaba la concentración de polímero en la formulación, también aumentaba el tiempo que tardaba la formulación en pasar a través del tracto GI, es decir, la retención gástrica era una función directa de la	Kapil, et al

	concentración de polímero. La concentración de PEO del 10 al 50 % (p/p) podría emplearse con éxito	
PEO y carbopol (CP)+ clorhidrato de diltiazem	La resistencia mucoadherente de las matrices aumentó con el aumento del contenido de polímero. Los autores concluyeron que la PEO era más mucoadhesiva que la CP. Las matrices que contienen PEO de alto peso molecular tienen un mayor índice de hinchamiento y una mucoadhesión más fuerte que las que contienen CP, ya que la mucoadhesión de los comprimidos dependía de la capacidad de hinchamiento de los polímeros	Verma, et al

2.2.2. Policaprolactona

La policaprolactona (PCL) (Figura 4) es un poliéster biodegradable, semicristalino, alifático, que posee alta tenacidad y buenas propiedades mecánicas y es biocompatible con los tejidos, por lo que tiene aplicaciones en suturas reabsorbibles, andamios en terapia regenerativa y administración de fármacos. Su tasa de degradación es lenta (2-3 años) y puede ser degradado por microorganismos o ser hidrolizado en condiciones fisiológicas (Dwivedi et al., 2020).

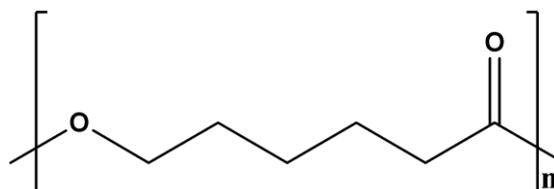


Figura 4. Estructura de policaprolactona

Las propiedades físicas, térmicas y mecánicas de la PCL dependen de su peso molecular y de su grado de cristalinidad, el cual tiende a disminuir al aumentar el peso molecular. En la Tabla 5 se mencionan las propiedades de este polímero (Labet & Thielemans, 2009).

Tabla 5. Propiedades de PCL

Propiedades	Rango
Número de peso molecular promedio ($M_n / \text{g mol}^{-1}$)	530–630 000
Densidad ($\rho / \text{g cm}^{-3}$)	1.071-1.200
Temperatura de transición vítrea ($T_g / ^\circ\text{C}$)	(-65) -(-60)
Temperatura de fusión ($T_m / ^\circ\text{C}$)	56-65
Temperatura de descomposición ($ / ^\circ\text{C}$)	350
Viscosidad inherente ($\eta_{inh} / \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$)	100-130
Viscosidad intrínseca ($\eta / \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$)	0.9
Resistencia a la tracción (σ / MPa)	4-785
Módulo de Young (E / GPa)	0.21-0.44
Alargamiento a la rotura ($\epsilon / \%$)	20-1000

Un ejemplo exitoso del uso de PCL como portador de administración de medicamentos es el implante Capronor® para la administración de medicamentos anticonceptivos durante dos años (Chang et al., 2018).

También se han desarrollado andamios tubulares de poli (ε-caprolactona) electrohilados cargados con aspirina, para ser utilizados como un injerto de administración de fármacos vasculares, se alcanzó una liberación en estado estacionario después de unas 50 h y se comprobó que son capaces de reducir la adhesión/agregación de plaquetas en fibras poliméricas cargadas con aspirina (Del Gaudio et al., 2013).

Damge *et al.*, sintetizaron policaprolactona biodegradable y nanopartículas mezcladas con polímeros acrílicos policationicos no biodegradables para la administración oral de insulina y se examinó *in vivo* su efecto antidiabético; los resultados mostraron un aumento del nivel de insulina sérica con una mejor respuesta glucémica durante un período de tiempo prolongado (Ramanujam et al., 2018).

Choi *et al.*, utilizaron poli(N-isopropilacrilamida)-b-poli(3-caprolactona) como copolímeros de bloque para encapsular clonazepam (fármaco hidrofóbico); la capa de poli(N-isopropilacrilamida) en las superficies de las nanopartículas actúa como una barrera de

difusión adicional para el fármaco encapsulado, lo que da como resultado un perfil de liberación retrasado y también estas barreras ayudan a modular o lograr el patrón de liberación del fármaco deseado (Ramanujam et al., 2018).

2.2.3. Mezcla PCL-PEO

Las mezclas de polímeros permiten combinar las propiedades más deseadas en distintos polímeros de manera que se obtenga una mezcla con propiedades mejoradas, en especial las mezclas inmiscibles son de particular interés ya que frecuentemente brindan propiedades únicas con una arquitectura polimérica especial.

La policaprolactona y el óxido de polietileno son polímeros semicristalinos e inmiscibles. Si bien la mezcla de componentes inmiscibles es un desafío, los copolímeros que consisten en bloques de segmentos de PCL y PEO muestran una estructura altamente asimétrica, estructura lamelar y estructuras esféricas o cilíndricas. La PCL y el PEO son los polímeros más frecuentemente estudiados en electrohilado para aplicaciones en ingeniería de tejidos y administración de fármacos dado sus propiedades biocompatibles y biodegradables (Y.-F. Li et al., 2014).

Los copolímeros de bloques de poliéster-poliéter compuestos por PCL o PLA y poli(etilenglicol) (PEG) han atraído mucha atención ya que ofrecen la posibilidad de variar la proporción de constituyentes hidrofóbicos/hidrofílicos para modular la degradabilidad e hidrofilia de la matriz y la superficie del polímero (Martina & Hutmacher, 2007).

En este estudio, se cargaron con dexametasona (DEX) fibras electrohiladas de PCL, 11,4 % PEO-88,6 % PCL y 23,1 % PEO-76,9 % PCL sin cambiar la morfología. Todas las fibras se encontraron biocompatibles y la encapsulación de DEX podría aliviar la respuesta inflamatoria inducida por LPS (Y.-F. Li et al., 2015).

Al preparar una mezcla de policaprolactona y óxido de polietileno en una solución mixta de DCM-DMF cuando la relación entre cada componente alcanzó un umbral y cuando los parámetros de electrohilado se controlaron delicadamente, se encontró que la interacción de los dos polímeros semicristalinos y el par de solventes/no solventes con los parámetros de procesamiento de electrohilado era fundamental para la formación de la estructura única. Se

encontró que todas las fibras eran biocompatibles con un bajo potencial de inflamación tras la incubación, en comparación con las nanofibras PCL puras; las microfibras entrelazadas únicas indujeron una reacción inflamatoria ligeramente superior (Y.-F. Li et al., 2014).

En otro estudio, se mezclaron PCL/PEO electrohilados y cargadas con doxiciclina (DOXH) mediante la técnica de electrohilado. Los resultados indicaron que PCL/PEO cargado con DOXH al 3,5 % (75:25 p/p) es la membrana más aceptable para proporcionar una liberación prolongada en lugar de una liberación inmediata de DOXH (Eskitoros-Togay et al., 2019).

2.3. Degradación

2.3.1 Degradación hidrolítica

Existen una serie de polímeros que son susceptibles a la hidrólisis, entre ellos se incluyen los ésteres, anhídridos, acetales, carbonatos, amidas, uretanos y fosfatos. Estos polímeros hidrolíticamente degradables poseen en su cadena enlaces químicos hidrolíticamente lábiles y se pueden descomponer sin influencia secundaria. La tasa de degradación y los mecanismos de erosión en la superficie o a granel son características que definirán la capacidad de estos polímeros para funcionar como biomateriales. En administración de fármacos, se puede desear un material que pueda sufrir erosión superficial porque se puede mantener una liberación estable, casi de orden cero, y la cinética de liberación de la carga útil se puede adaptar más fácilmente, mientras que para aplicaciones que requieren una membrana permeable como en la ingeniería de tejidos, los materiales de erosión a granel permitirían la difusión hidrolítica necesaria (Loredo-Treviño et al., 2012).

Degradación hidrolítica de PCL y PEO

El peso molecular, el grado de cristalinidad y las condiciones de degradación son factores que determinarán el tiempo de degradación de la policaprolactona, el cual puede variar de dos a tres años. La degradación en las regiones amorfas ocurre más rápido que en las regiones cristalinas y una vez que las regiones amorfas han sido degradadas, comenzará la etapa de degradación en las zonas cristalinas (Lorenzo A.T., 2003). El mecanismo de degradación ocurre mediante escisión hidrolítica de los grupos éster de su cadena polimérica, como se muestra en el esquema de la figura 5. En un primer paso se debe protonar el oxígeno del carbonilo, para esto el par libre de electrones del oxígeno carbonílico toma un protón del H_3O^+ , posteriormente la molécula de agua hace un ataque nucleofílico al carbono electrofílico y cede sus electrones al oxígeno. En un tercer paso, para desprotonar el oxígeno puede una molécula de agua funcionar como base, tomará un protón y cederá sus electrones al oxígeno. Para continuar, en una cuarta etapa protonamos el oxígeno O-R con una molécula de H_3O^+ para formar un grupo saliente, se forma un alcohol, el cual es un buen grupo saliente, para regenerar el carbonilo el oxígeno cede sus electrones al carbono y el carbono al alcohol y en ese paso se desprende la molécula de alcohol en una quinta etapa del mecanismo, para

finalizar con una molécula de agua actuando como una base y desprotonando el oxígeno del carbonilo, finalmente se obtiene el ácido carboxílico.

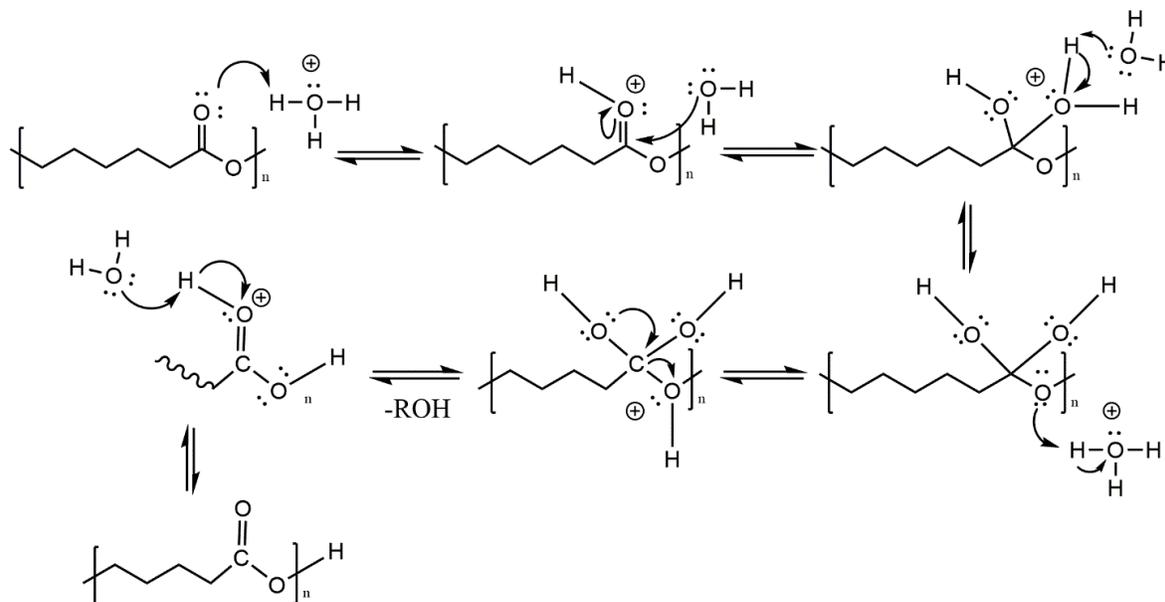


Figura 5. Mecanismo de degradación de PCL

A temperaturas altas, la degradación se dará por escisión de la cadena final mientras que a temperaturas más bajas la degradación es autocatalizada por los ácidos carboxílicos liberados durante la hidrólisis, aunque también las enzimas pueden catalizarla, esto resultará en una descomposición más rápida (Labet & Thielemans, 2009).

Por su parte el PEO también es degradado hidrolíticamente en presencia de un ácido o base (Figura 6), teniendo como producto de la ruptura de los enlaces de éter la formación de etilenglicol y agua (de Sainte Claire, 2009). Al tratarse de un polímero hidrofílico, el PEO acelera la difusión del agua en la muestra, aumentando el contenido de agua en el material a granel y dando como resultado escisiones mejoradas de los enlaces éster, mientras que la liberación de PEO soluble en agua provoca un rápido aumento en la pérdida de peso (Jimenez, 2015).

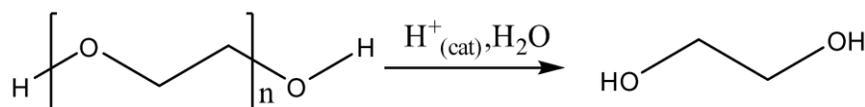


Figura 6. Degradación hidrolítica del PEO

2.3.2. Degradación enzimática

La degradación enzimática se da en polímeros que poseen enlaces que, si bien son sensibles a la hidrólisis, pero necesitan ser catalizados para degradarse significativamente en condiciones fisiológicas. Una gran parte de estos polímeros contienen enlaces éter o amida que cuentan con tasas de degradación hidrolítica mucho más bajas. La degradación enzimática de polímeros por hidrólisis es un proceso de dos pasos: primero, la enzima se une al polímero a través de un dominio hidrofóbico y luego cataliza una descomposición hidrolítica (Lorenzo A.T., 2003).

En condiciones *in vivo* la PCL presenta dos etapas de degradación

- 1) La hidrólisis del polímero para su transformación en una oligocaprolactona (OCL) de bajo peso molecular. Durante la degradación, la cristalinidad aumenta porque OCL tiende a tener una cristalinidad más alta que PCL de alto peso molecular.
- 2) La OCL con peso molecular menor a 3.000 Daltons sufre fagocitosis por fagosomas de macrófagos y células gigantes, seguida de degradación intracelular por esterasas

La velocidad de degradación de la policaprolactona se puede controlar mezclando o copolimerizando con lactonas o glicólidos/lactidas. Wu *et al.*, fabricaron el andamio de biocompuesto poroso compuesto de policaprolactona y fosfato de magnesio y se evaluó su tasa de degradación *in vitro*, los resultados mostraron una tasa de degradación más rápida en comparación con los andamios de policaprolactona pura (Wu et al., 2012).

2.4. Espermidina

Una manera eficaz de administrar fármacos de manera controlada es añadir el agente terapéutico en el vehículo polimérico biodegradable, así este se libera continuamente a medida que el polímero es degradado. La espermidina se ha integrado en redes de polímeros hidrófilos para mejorar la carga y el control de la liberación de los fármacos, mediante la reticulación física (López-Cebral et al., 2014), además ha demostrado actuar como una capa protectora de entornos fisiológicos hostiles mejorando la estabilidad gracias a su resistencia enzimática (Wang et al., 2018).

En las películas compuestas de fibras de PCL-PEO se incorporó espermidina (Figura 7), la cual es una amina bioactiva alifática con dos o más grupos amino que participa en múltiples procesos biológicos.

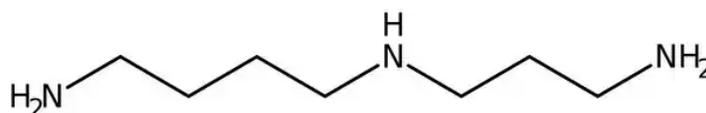


Figura 7. Estructura de la espermidina

De acuerdo con la composición recomendada de una dieta saludable estándar según las Recomendaciones Nutricionales Suecas (SNO), la cantidad diaria recomendada de espermidina se ha estimado en aproximadamente 30 mg para hombres y 25 mg para mujeres; la espermidina es considerada un suplemento alimentario y puede ser obtenida en diferentes fuentes de alimentos, en donde los productos derivados de plantas y hongos representan los más importantes, por ejemplo: el germen de trigo (0,35 mg/g); soja (0,070–0,180 mg/g); hongos selectos (0,060–0,160 mg/g), como eringi (también conocido como hongo trompeta rey); y varios frutos secos y semillas, como piñones (0,060 mg/g) (102). Otra fuente de espermidina son los alimentos derivados de animales que, en comparación con los alimentos derivados de plantas u hongos, estos contienen niveles de espermidina más bajos (Madeo et al., 2020), sin embargo, la espermidina también puede ser sintetizada por células eucariotas superiores, por la microbiota intestinal que también puede sintetizar poliaminas (Madeo et al., 2018a).

La espermidina promueve la autofagia, prolonga la vida útil de las especies de una manera dependiente de la autofagia. La autofagia permite a las células adaptarse al estrés y renovarse,

lo que facilita el rejuvenecimiento de la célula en porciones importantes. Las manipulaciones conductuales, nutricionales, farmacológicas o genéticas que prolongan la longevidad requieren que la autofagia sea eficiente, Por esta razón, la autofagia tiene un gran potencial antienvjecimiento.

La espermidina también puede retrasar la neurodegeneración (Madeo et al., 2018a), también tiene efectos protectores contra el cáncer, las enfermedades metabólicas, las enfermedades cardíacas (Madeo et al., 2018b) y se ha clasificado como un "mimético de la restricción calórica" que tiene amplios efectos que promueven la salud debido a su capacidad para inducir cambios bioquímicos similares a los de la restricción calórica (Madeo et al., 2018a).

La espermidina tiene la capacidad de contrarrestar el reloj general del envejecimiento (figura 8), a través de un efecto global sobre la aptitud celular (8A), o puede tener un impacto sobre múltiples sistemas de órganos involucrados, por ejemplo, en la función cardiovascular, la vigilancia inmune contra el cáncer o la neurodegeneración y, por lo tanto, reducir la incidencia de la edad avanzada y enfermedades relacionadas (8B) (Madeo et al., 2018a).

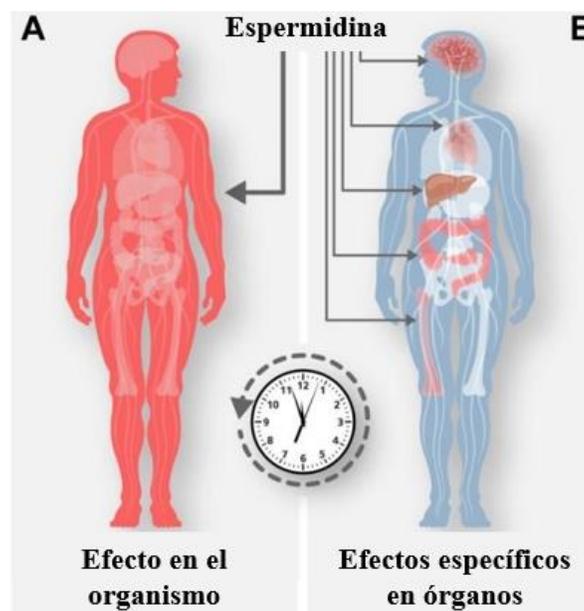


Figura 8. Capacidad de rejuvenecimiento de la espermidina a) efecto en el organismo, b) efecto en órganos específicos (Madeo et al., 2018a)

2.5. Mecanismo de liberación de compuestos

Para mantener los niveles adecuados de un fármaco en el organismo durante un determinado periodo de tiempo se requiere de una liberación sistemática, estudiada por una cinética de liberación controlada por mecanismos de difusión y/o erosión.

Para polímeros biodegradables el mecanismo de difusión y la degradación gobiernan la cinética de elución del fármaco, por lo tanto, la cinética de liberación puede ajustarse con el uso de polímeros biodegradables.

Mediante la escisión del enlace hidrolítico de los polímeros biodegradables, se generan productos de degradación solubles en agua, capaces de disolverse en ambientes acuosos, lo que resulta en la erosión del polímero. La degradación hidrolítica es un proceso que consta de cuatro etapas (Figura 9) (Parikh et al., 2011):

- Etapa 1: difusión de agua
- Etapa 2: los oligómeros con grupos terminales ácidos autocatalizan la reacción de hidrólisis
- Etapa 3: al comienzo de esta etapa se alcanza un peso molecular crítico y los oligómeros comienzan a difundirse fuera del polímero. Las moléculas de agua se difunden en el vacío creado por la eliminación de los oligómeros, lo que a su vez fomenta la difusión de los oligómeros. Durante la tercera etapa, a medida que el fármaco se difunde desde las regiones porosas, se produce una marcada disminución en la masa del polímero y un fuerte aumento en la velocidad de liberación del fármaco.
- Etapa 4: la matriz polimérica se vuelve altamente porosa y la degradación procede de manera homogénea y más lenta

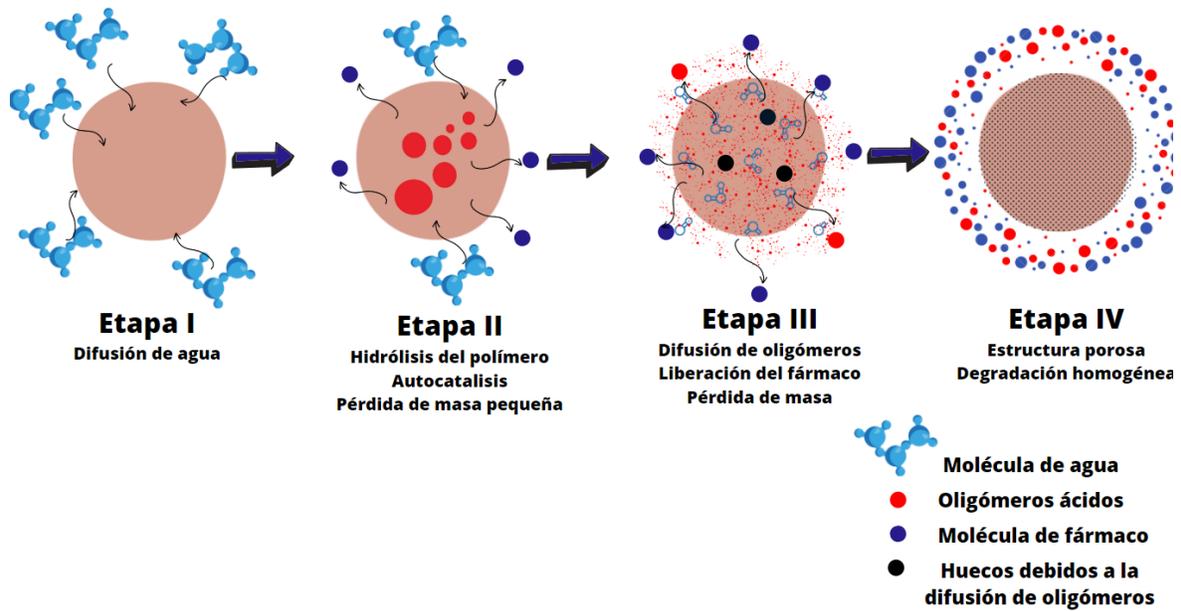


Figura 9. Mecanismo de liberación de fármacos

2.6. Electrohilado

El electrohilado es un método simple, beneficioso y versátil que utiliza fuerzas electrostáticas para producir nanofibras poliméricas a partir de un polímero en solución o fundido. Las fibras obtenidas por este método son de características uniformes, continuas y porosas y con una mayor relación superficie/volumen (Eskitoros-Togay et al., 2019).

El equipo de electrohilado (Figura 10) consta de tres componentes esenciales: una fuente de alto voltaje, una aguja inyectora (p. ej., una punta de pipeta) y un colector conectado a tierra (puede ser una pantalla de metal, una placa o un mandril giratorio) para inyectar carga de una cierta polaridad en una solución de polímero o fundido, que luego se acelera hacia un colector de polaridad opuesta. El electrohilado se desarrolla a temperatura ambiente, condiciones atmosféricas y dentro de cámaras que cuenten con un sistema de ventilación para la eliminación de volátiles (Bhardwaj & Kundu, 2010).

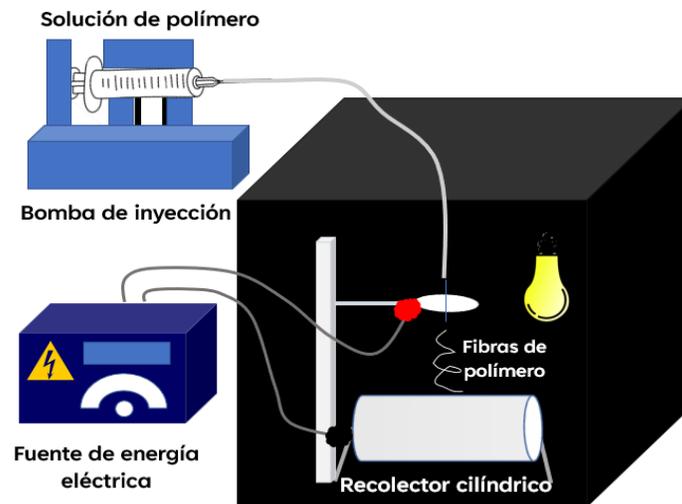


Figura 10. Equipo de electrohilado

La solución de polímero es bombeada hacia la punta de un capilar, a la cual se le aplicará un alto voltaje, generalmente por arriba de 5 kV. A la solución de polímero que se encuentra retenida al final del tubo capilar por tensión superficial, se le aplicará la carga eléctrica. Cuando el campo eléctrico aplicado alcanza un valor crítico, las fuerzas eléctricas repulsivas superan las fuerzas de tensión superficial, de manera que brotará un chorro de la punta de la aguja. Por lo general se hace uso de colectores conectados a tierra para recolectar las fibras obtenidas que se depositan en forma de malla no tejida (Teo & Ramakrishna, 2006).

Existen una serie de parámetros con los cuales se pueden optimizar las propiedades superficiales, mecánicas y físicas de las nanofibras, dentro de estos parámetros podemos mencionar:

- Concentración de la solución polimérica
- Flujo de alimentación
- Viscosidad de la solución
- Conductividad
- Voltaje aplicado
- Distancia de la punta de la aguja al colector

Actualmente el electrohilado es la técnica más favorable para producir andamios 3D y fibras poliméricas ultrafinas y altamente controlables, gracias a su versatilidad y capacidad para procesar varias soluciones de polímeros y sus mezclas, como PCL y óxido de aluminio, proteína de seda de araña recombinante y gelatina, PLA, PLGA, fibroína de seda y poliuretano, etc. Ke et.al obtuvieron membranas nanofibrosas de PCL/gelatina empleando electrohilado y demostraron su potencial significativo para la regeneración ósea. En otro estudio, se produjeron fibras usando mezclas de PCL/PLA para preparar andamios a partir de las estructuras nanofibrosas. Estos andamios mostraron una diferenciación osteogénica mejorada de células madre para la regeneración craneal. La activación de la señalización de BMP 2 en estos andamios mejoró aún más la diferenciación osteogénica (Dwivedi et al., 2020).

3. Justificación

No hay duda de que la vía oral es la más tradicional y probablemente la más compleja vía en la entrega de fármacos. Para las personas que ingieren medicamentos periódicamente tienen efectos adversos gástricos, daño hepático (a largo plazo), entre otros y en algunos casos, el fármaco sufre la degradación debido a las condiciones gástricas. Por lo tanto, la originalidad de esta propuesta es el desarrollo de un parche gástrico nanoestructurado como una nueva alternativa de transporte de medicamentos más eficiente que las actuales. El fármaco se encontrará protegido por el polímero mientras atraviesa el tubo digestivo y, al mismo tiempo, la alta relación superficie/volumen de las fibras permitirá albergar y liberar el fármaco de forma controlada, eficientando la acción terapéutica, incrementando la tasa de absorción y reducción de los efectos adversos. Con este sistema además se pretende disminuir los efectos secundarios y al mismo tiempo evitar la degradación del fármaco debido a las condiciones drásticas del estómago.

4. Objetivo general

Evaluar la degradación de una película polimérica compuesta de fibras de polietilenglicol (PEO) policaprolactona (PCL) capaz de albergar y liberar un fármaco modelo.

4.1 Objetivos específicos

4.2.1. Identificar los parámetros de procesamiento óptimos en el equipo de electrohilado para obtener una película de fibras de Óxido de polietileno y policaprolactona, mediante la generación de un diseño de experimentos factorial.

4.2.2. Comprender la relación óptima de una mezcla PEO-PCL para la obtención de una película compuesta de fibras poliméricas en el equipo de electrohilado.

4.2.3. Obtener una película electrohilada de PCL-PEO-Espermidina.

4.2.4. Analizar la degradación hidrolítica de la película polimérica usando un fluido fisiológico.

4.2.5. Evaluar la liberación del fármaco albergado en las fibras poliméricas *In Vitro*.

5. Hipótesis

Utilizando la técnica de electrohilado, se logrará obtener una película compuesta de fibras de Policaprolactona (PCL)-Óxido de polietileno (PEO) en la relación adecuada que será capaz de liberar un fármaco modelo de manera gradual a medida que la película experimenta un proceso de degradación hidrolítica.

6. Metodología

6.1. Preparación de soluciones de Policaprolactona (PCL)- Polietilenglicol (PEO)

Se prepararon soluciones al 8, 6 y 5% p/v de PEO ($M_w=100,000$) y 6% p/v de PCL ($M_w=80,000$), para lo cual, en una balanza analítica se pesó la cantidad correspondiente de polímero (0.8, 0.6 y 0.5g de PEO y 0.6 de PCL) y se incorporó a una mezcla de 10 mL de diclorometano (DCM) y dimetilformamida (DMF) DCM:DMF, en diferentes relaciones 2:1, 3:1 y 4:1. La solución se mantuvo en agitación magnética constante hasta su disolución completa.

6.2 Electrohilado de fibras de Policaprolactona (PCL)- Polietilenglicol (PEO)

Se utilizaron las soluciones de PEO al 8% p/v del apartado 6.1. para llevar a cabo el diseño de experimentos factorial propuesto en la Tabla 6. Posteriormente se preparó una nueva solución de PEO de concentración 6% p/v y se usó para llevar a cabo la etapa de optimización del diseño de PEO incluido en la Tabla 6.

Tabla 6. Diseño de experimentos PEO etapa 1

#	DCM:DMF	Voltaje (kV)	Distancia (cm)	Flujo(ml/h)
1	2:1	17	8	2
2	3:1	17	8	2
3	2:1	20	8	2
4	3:1	20	8	2
5	2:1	17	9	2
6	3:1	17	9	2
7	2:1	20	9	2
8	3:1	20	9	2
9	2:1	17	8	5
10	3:1	17	8	5

11	2:1	20	8	5
12	3:1	20	8	5
13	2:1	17	9	5
14	3:1	17	9	5
15	2:1	20	9	5
16	3:1	20	9	5
Optimización del diseño				
#	DCM: DMF	Voltaje (kV)	Distancia (cm)	Flujo (ml/h)
1	4:1	15	8	1.5
2	4:1	20	6.5	4.5
3	4:1	15	11	1.5
4	4:1	20	11	2.5

Se prepararon soluciones al 5 y 6% de PEO y PCL respectivamente y se usaron para electrohilar películas usando las condiciones de procesamiento de la Tabla 7.

Tabla 7. Condiciones finales PEO y PCL

	Concentración (%p/v)	DCM:DMF	Voltaje (kV)	Distancia (cm)	Flujo (ml/h)
PEO	5	4:1	20	8	5
PCL	6	4:1	20	8	5

Las soluciones poliméricas se colocaron en una jeringa (SDS, 20 ml) para ser bombeadas al equipo de electrohilado mediante una bomba de inyección. La formación de las fibras inició con la formación del cono de Taylor al aplicar un voltaje variable. Se utilizó un colector rotatorio a una distancia variable, una temperatura de 30 °C y una extracción continua del solvente evaporado.

6.3 Caracterización de las películas

El tamaño, morfología y homogeneidad de las fibras poliméricas se determinó utilizando un microscopio electrónico de barrido JCM 6000 marca JEOL en alto vacío y 15kV. Para la identificación de grupos funcionales se utilizó espectroscopia de Infrarrojo en una configuración de reflectancia total atenuada, en un rango de 4000 a 400 cm^{-1} y 100 scans, empleando un FTIR-ATR modelo Nicolet 5 marca Thermo-Scientific, para determinar si los polímeros sufrieron algún cambio durante su procesado.

6.4 Mezclas de PCL: PEO

A partir de las soluciones poliméricas preparadas en el apartado 6.1, se tomaron las cantidades necesarias para preparar 10 mL de una mezcla de PCL: PEO, a diferentes relaciones: 75:25, 50:50, 25:75, manteniendo la agitación constante hasta la obtención de una mezcla homogénea. Las mezclas obtenidas se electrohilieron siguiendo la metodología de la etapa 6.2.

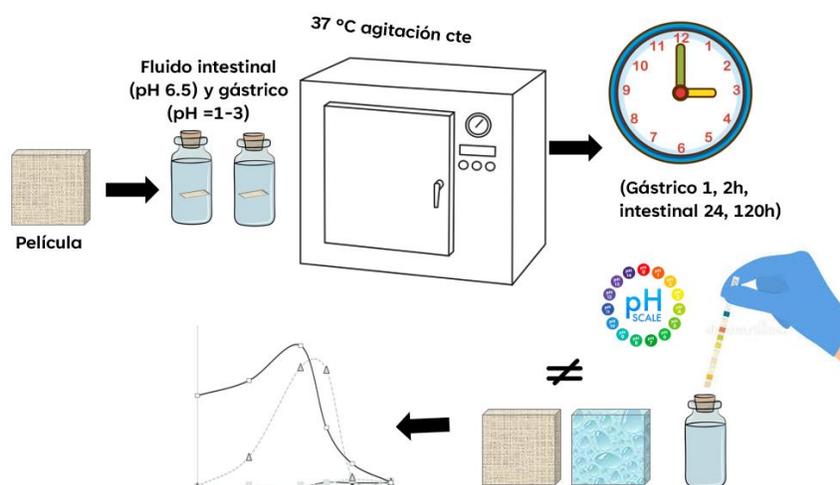
6.5 Cinéticas de hinchamiento

Para llevar a cabo las cinéticas de hinchamiento de las películas, se pesaron en seco secciones de alrededor de 1 cm^2 de área de las películas, las cuales enseguida fueron sumergidos en 10 ml de agua, fluido gástrico y fluido intestinal simulados. Se registró el peso de las películas en intervalos de tiempo de 1 a 2 horas para fluido gástrico, de 24 a 120 h en fluido intestinal y de 1, 2 y 24 h en agua hasta llegar al equilibrio de hinchamiento. Los pesos registrados durante la prueba de hinchamiento se utilizaron para la determinación de la razón de hinchamiento haciendo uso de la siguiente ecuación:

$$H\% = \frac{\text{Peso húmedo} - \text{Peso seco}}{\text{Peso seco}} * 100$$

6.5 Degradación hidrolítica

Se utilizaron las películas obtenidas de las mezclas de PCL y PEO para la degradación en fluidos gástricos e intestinales simulados. Secciones de 1 x 1 cm de las películas fueron sumergidas en 10 ml del fluido fisiológico pH de 1-3 y pH 6.5 y colocadas en una incubadora VWR a una temperatura de 37 °C con agitación constante. Las muestras se monitorearon en intervalos de tiempo de 1 a 2 horas para fluido gástrico y de 24 a 120 h en fluido intestinal, al término del tiempo establecido se midió el pH de la solución y la película se retiró del medio para ser pesada y secada hasta tener peso constante tal como se representa en el Esquema 2.



Esquema 2. Degradación en fluidos fisiológicos

6.5.1. Preparación de fluidos fisiológicos

Fluido gástrico

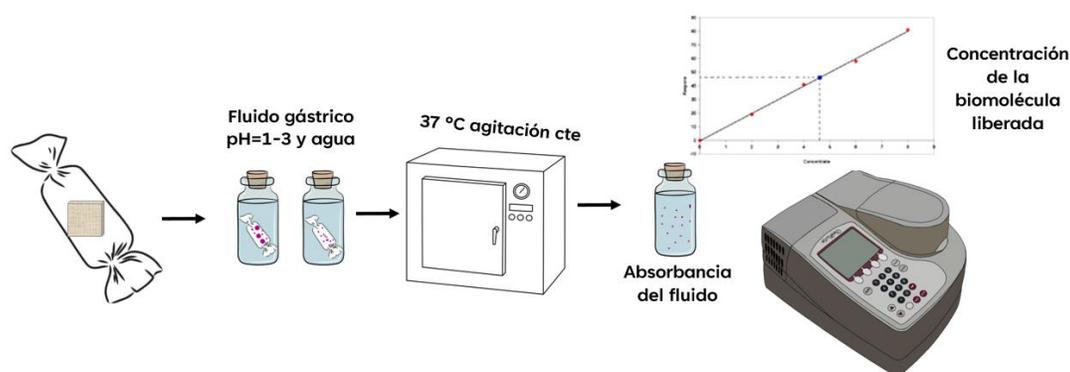
Se disolvieron 2 g de NaCl y 3.2g de pepsina purificada, derivada de la mucosa estomacal porcina en 7 mL de HCl y agua suficiente para obtener 1 L de esta solución, con un pH aproximado de 2.

Fluido intestinal

Se disolvieron 6.8g de fosfato monobásico de potasio en 250 ml de agua, a esta solución se agregaron 77 ml de NaOH 0.2N y 500 ml de agua, después de integrarse perfectamente, se agregaron 10g de pancreatina purificada y se mezcló hasta disolución completa, la solución resultante se aforó a 1 L y se ajustó a pH 6.5 con NaOH 0.2N y HCl 0.2N

6.6. Liberación de Espermidina

Se realizó una curva de calibración a partir de soluciones de concentración conocida (195, 390, 781, 1562, 3125, 6250 y 12500 ppm) del fármaco. A cada solución se le midió la absorbancia por triplicado en un espectrómetro UV-Vis a una longitud de onda de 260 nm. Posteriormente, rectángulos de 1 x 1 cm de las películas poliméricas se colocaron dentro de una membrana de diálisis semipermeable y fueron introducidos en agua y fluido gástrico pH=1-3 incubando a 37 °C con agitación constante. La absorbancia del fluido se determinó en lapsos de 1,2,4,6,8,24, 96 y 120 h y utilizando la curva de calibración se determinó la concentración de la biomolécula liberada.



Esquema 3. Liberación en fluidos fisiológicos

7. Resultados y discusión

7.1. Obtención de parámetros de procesamiento en electrohilado

En la Tabla 8, se muestran los resultados del diseño de experimentos propuesto en el apartado 6.2. Para llevar a cabo este diseño, se mantuvieron como parámetros constantes la concentración del polímero (8%) y la velocidad de rotación del colector (450 rpm); se tomaron a consideración 4 factores, entre ellos se pueden mencionar los siguientes: la relación de disolventes utilizada en la solución de polímero, variando de 2:1 y 3:1 en relación con DCM: DMF; el voltaje variado entre 17 y 20 kV; la distancia entre el colector y la aguja entre 8 y 9 cm y el flujo de inyección con variación entre 2 y 5 ml/h.

Es necesario obtener una película libre de defectos y que se deposite de manera homogénea sobre el aluminio usado para coleccionar las fibras. En la Figura 11 se muestra la manera correcta como se deben depositar las fibras, deben cubrir toda el área marcada por la línea punteada roja, pues esa es la longitud del colector rotatorio del equipo de electrohilado, además la película debe desprenderse de los extremos para ser separada del aluminio sin ser dañada.



Figura 11. Deposición homogénea de fibras obtenidas en electrohilado

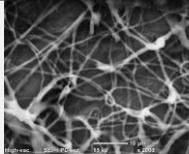
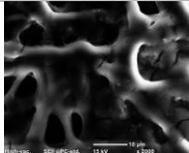
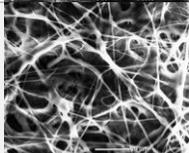
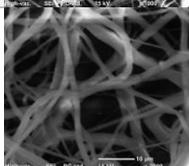
Únicamente los experimentos número 2, 3, 4, 11, 15 y 16 formaron una delgada película sobre el colector, la morfología de las películas presentada en la tabla 8 apunta a que no se obtuvo el electrohilado de fibras esperado, por lo que con este diseño no fue posible encontrar las condiciones óptimas para la obtención de una película compuesta de fibras, pero con los resultados fue posible encontrar un indicio para mejorar las condiciones de procesamiento.

Tabla 8. Resultados Diseño de experimentos PEO.

#	DCM: DMF	Voltaje (kV)	Distancia (cm)	Flujo (mL/h)	Película	Morfología
1	2:1	17	8	2	No	
2	3:1	17	8	2	Si	
3	2:1	20	8	2	Si	
4	3:1	20	8	2	Si	
5	2:1	17	9	2	No	
6	3:1	17	9	2	No	
7	2:1	20	9	2	No	
8	3:1	20	9	2	No	
9	2:1	17	8	5	No	
10	3:1	17	8	5	No	
11	2:1	20	8	5	Si	
12	3:1	20	8	5	No	
13	2:1	17	9	5	No	
14	3:1	17	9	5	No	
15	2:1	20	9	5	Si	
16	3:1	20	9	5	S	

Tomando en cuenta los parámetros de procesamiento de la Tabla 8, se tomó la decisión de disminuir la concentración de la solución de polímero a un 6%, así como también cambiar la relación de solventes a 4:1 DCM:DMF, todo esto con la finalidad de reducir la viscosidad para que la solución polimérica fluyera por el orificio de la aguja sin obstruirla, ya que esto pudo ser la razón principal por la cual no se obtuvo electrohilado en el diseño propuesto. En la Tabla 9, se establecen las nuevas condiciones de procesamiento propuestas para electrohilar PEO. Como podemos notar, la morfología de esta nueva serie de películas mejoró en comparación con las obtenidas en la Tabla 8, pero aún no se logró obtener la morfología de fibras homogéneas y libres de defectos requerida.

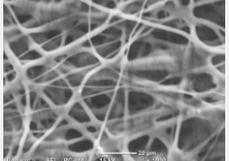
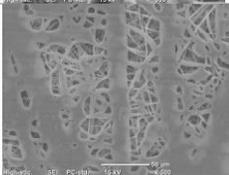
Tabla 9. Optimización de las condiciones de electrohilado de PEO

#	DCM:DMF	Flujo (mL/h)	Voltaje (kV)	Distancia (cm)	Diámetro de fibra (μm)	Desviación Estándar	Morfología
1	4:1	1.5	15	8	1.44	0.92126	
2	4:1	4.5	20	6.5	3.82	2.61286	
3	4:1	1.5	15	11	1.65	1.13318	
4	4:1	2.5	20	11	1.78	0.95659	

Finalmente, se consideraron los parámetros de la Tabla 9 con mejores resultados, para llevar a cabo una prueba final, en donde fue posible obtener una película de PEO con fibras homogéneas y libres de defectos. Por otra parte, se electrohiló una solución de PCL al 6% a las mismas condiciones encontradas para PEO y de igual manera, fue posible obtener una película compuesta de fibras considerablemente más gruesas que las obtenidas en la película de PEO considerando la viscosidad del PCL. Los resultados se muestran en la Tabla 10, en

donde se pueden observar las condiciones de procesamiento utilizadas, el diámetro de la fibra obtenida y la morfología de las películas. Las fibras obtenidas cumplen con la morfología necesaria para continuar con el estudio de mezclas PEO:PCL.

Tabla 10. Condiciones finales de procesamiento de PEO y PCL

	<i>DCM:DMF</i>	<i>Concentración (%p/v)</i>	<i>Flujo (mL/h)</i>	<i>Voltaje (kV)</i>	<i>Distancia (cm)</i>	<i>Diámetro de fibra (μm)</i>	<i>Morfología</i>
<i>PEO</i>	4:1	5	5	20	8	2.73	
<i>PCL</i>	4:1	6	5	20	8	3.71	

7.2. Mezclas PEO: PCL para la obtención de una película compuesta de fibras poliméricas

Una vez que fue posible electrohilar tanto el PCL como el PEO y para continuar con los objetivos de este trabajo, se realizaron mezclas de estos dos polímeros PEO:PCL en las siguientes relaciones 25:75, 50:50 y 75:25 y los parámetros de procesamiento utilizados fueron los expresados en la Tabla 10. Al realizar el electrohilado de fibras a 20 kV fue posible observar un direccionamiento de la fibra hacia una sola sección del colector, por lo que se decidió disminuir el voltaje de electrohilado a 18 kV de manera que las fibras se depositaran de manera homogénea en el colector y para efectos de estudio, observar la diferencia de estos dos voltajes aplicados en las películas.

Algunos autores han afirmado que con el uso de voltajes altos se obtienen fibras con diámetros mayores, ya que los altos voltajes hacen que más fluido se transporte en el chorro que brota del capilar (Duque Sánchez et al., 2014). Tal como se observa en la Figura 12, el diámetro de fibra aumenta conforme aumenta el voltaje aplicado y conforme aumenta el contenido de PEO en las mezclas.

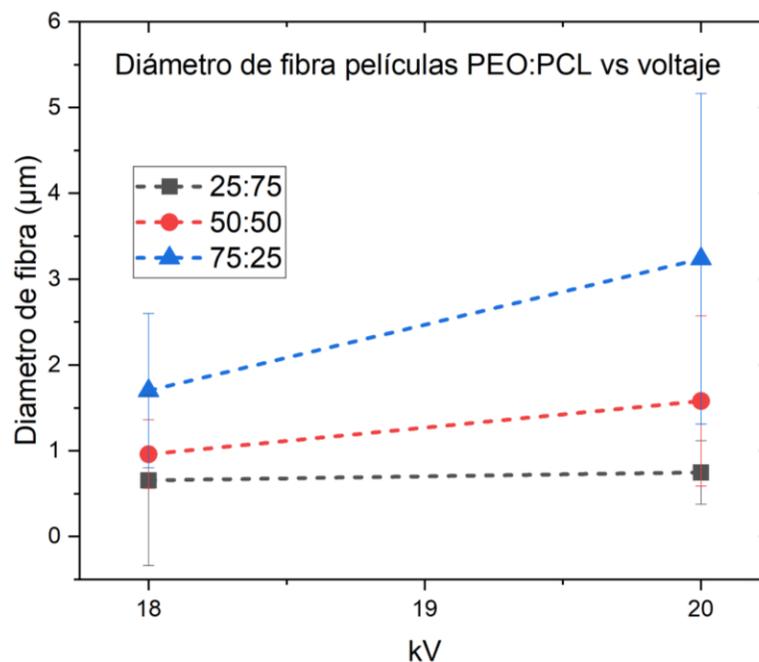


Figura 12. Diámetro de fibra vs voltaje

En la Tabla 11 se presentan los resultados de diámetro de fibra e imágenes SEM correspondientes a las mezclas PEO:PCL, en relación 25:75, 50:50 y 75:25.

Tabla 11. Morfología películas PEO:PCL

PEO:PCL	18kV	Diámetro (µm)	Desviación estándar	20kV	Diámetro (µm)	Desviación Estándar
25:75		0.657	0.99111		0.748	0.36898
50:50		0.96	0.4015		1.58	0.99194
75:25		1.701	0.89851		3.238	1.9253

Las películas obtenidas de mezclas PEO-PCL fueron caracterizadas mediante FTIR para comprobar la interacción de fuerzas de dispersión intermolecular entre el PCL y PEO y confirmar que la estructura de los polímeros se mantenga íntegra después del proceso de electrohilado sin ser afectadas. El grupo hidroxilo (-OH) del PEO permite que se formen enlaces de hidrógeno con otros grupos funcionales, como el grupo éster (-COO-) del PCL. En la figura 13, podemos confirmar la presencia de grupos funcionales: para el PEO a 2867 cm^{-1} se aprecia una banda correspondiente a enlace CH_3CH_2 , mientras que a una longitud de onda de 1239 cm^{-1} encontramos la banda correspondiente al estiramiento del enlace C-OH y en 1106 cm^{-1} se encuentra la banda asignada al enlace C-O-C incrementando su intensidad a medida que el contenido de PEO aumenta. Por su parte para PCL los estiramientos simétricos y asimétricos de los enlaces CH de las cadenas alifáticas del PCL se encuentran en dos bandas a 2867 y 2932 cm^{-1} . Además, encontraremos la banda característica correspondiente al grupo carbonilo C=O alrededor de 1732 cm^{-1} , la cual podemos notar que aumenta su intensidad conforme aumenta el contenido de PCL en las mezclas, y en 1106 cm^{-1} se aprecia la banda correspondiente al modo de flexión C-O-C.

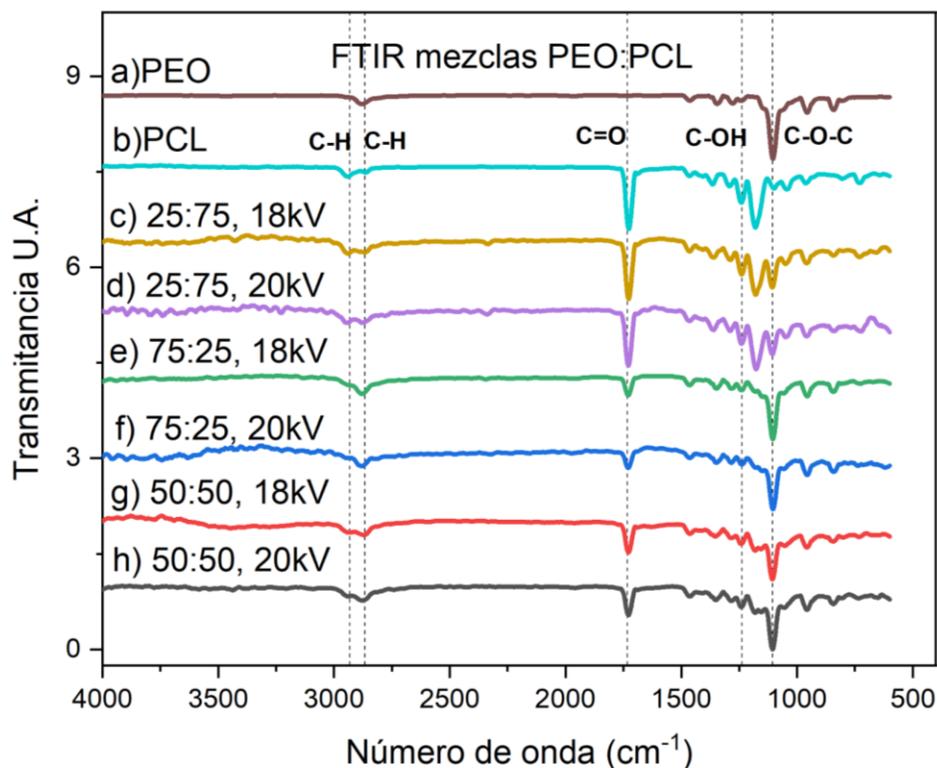
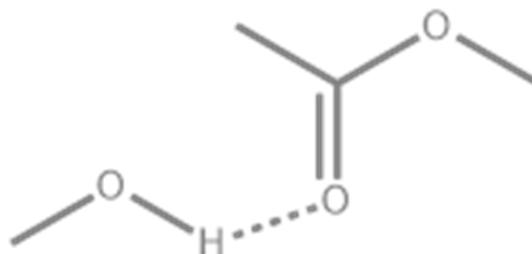


Figura 13. FTIR mezclas PEO: PCL

La miscibilidad hace referencia a la fase amorfa en mezclas; entonces, si en una mezcla de polímeros la cristalinidad es alta, la fracción de la fase amorfa en la mezcla será menor. La mezcla PCL/PEO está catalogada como inmisible (o denominada “parcialmente miscible”) (Lin & Woo, 2006), esto se ha confirmado mediante estudios de DSC previamente realizados, en donde se ha identificado la existencia de dos picos distintos de cristalización completamente separados, esto indicaría que PEO y PCL no son completamente miscibles (Hou et al., 2017; Huang et al., 2017).

En estudios previamente realizados, con un análisis de la composición elemental de la superficie mediante XPS (Y. F. Li et al., 2014) fue posible identificar energías de enlace para las especies C-H, O-C(PEO), O-C(PCL) y O=C-O, presentes en la estructura de PEO y PCL. Tomando como referencia este análisis, en conjunto con los realizados en este proyecto de FTIR, confirmarían que no existe la presencia de señales externas, atribuidas a nuevos enlaces formados químicamente entre los polímeros, lo que nos hace dilucidar que únicamente ocurren interacciones físicas entre ellos.

Los espectros infrarrojo de la Figura 13, muestran que no existen desplazamientos de las bandas, ni tampoco la identificación de nuevos enlaces, lo que indica que no existen interacciones fuertes entre los polímeros (Lorente et al., 2023), sin embargo, se ha demostrado que en las bandas correspondientes al carbonilo, el hidroxilo y el éter se puede detectar interacciones moleculares del tipo puente de hidrógeno causada por la interasociación hidroxilo-carbonilo (Kuo et al., 2002) que se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4. Puente de hidrógeno hidroxilo-carbonilo

Además, también es posible apreciar que la banda correspondiente al grupo C – O – C, característico de PEO, únicamente se encontraba presente en PEO y su intensidad incrementó con una mayor proporción de PEO en las mezclas; de igual manera la banda del carbonilo también existía solamente en PCL, y su intensidad incrementó con una mayor proporción de este polímero. La aparición de estas bandas en las mezclas de ambos polímeros también es un indicativo de interacción entre ellos (Huang et al., 2017).

7.3. Hinchamiento

Como se mencionó anteriormente el mecanismo de liberación de un fármaco pasa por diferentes etapas, la primera de ellas es cuando la película se pone en contacto con una solución acuosa, entonces ocurre una difusión del medio hacia el interior de la película polimérica y la hinchamiento aumentando su volumen, permitiendo de esta manera que el fármaco sea albergado las cadenas de polímeros y posteriormente sea liberado, por esta razón es importante estudiar la capacidad de hinchamiento de las películas. El estudio se realizó, en condiciones gastrointestinales fisiológicas simuladas: agua, fluido gástrico y fluido intestinal.

Cuando las películas se sumergen en agua, esta se difunde entre las fibras ocasionando un hinchamiento de la película, el cual, en este caso, estará relacionado con el diámetro de las fibras de cada mezcla, se espera que las películas con fibras más gruesas tendrán menor capacidad de hinchamiento debido a la poca disponibilidad de volumen libre entre fibras, mientras que las fibras más finas tendrán una mayor área de contacto y albergarán más agua. Esta tendencia se ve marcada en las figuras 14 a) y 14 b) en donde observamos que el porcentaje máximo de hinchamiento se muestra en las primeras 2 horas de contacto y es mayor conforme aumenta el contenido de PCL. Después de las primeras 24 horas de contacto observaremos que el hinchamiento comienza a disminuir drásticamente para las películas electrohiladas a 18 kV y de manera más constante para las películas electrohiladas a 20 kV, esto está justificado tomando en consideración la diferencia entre el grosor de las fibras.

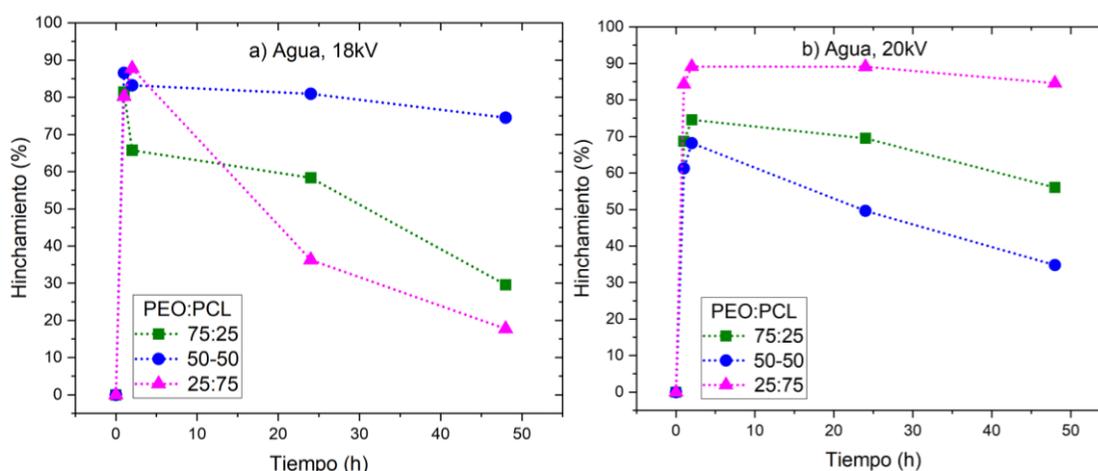


Figura 14. . Hinchamiento de mezclas de PCL:PEO en agua: a) Hinchamiento en agua 18 kV, b) Hinchamiento en agua 20 kV

Las películas pueden tener cambios en el comportamiento de hinchamiento, en respuesta a estímulos externos como el cambio de pH del medio de hinchamiento, el cual provoca una alteración en la ionización de los grupos funcionales libres en la cadena polimérica y con ello un cambio en la capacidad de hinchamiento de la película. Los ácidos carboxílicos incrementan su ionización al aumentar el pH del medio, y por lo tanto se incrementa el número de cargas en la red polimérica, ocasionando de esta manera un aumento de las repulsiones electrostáticas entre las cadenas. Esto produce un incremento en la hidrofilia de la red y, de esta forma, un mayor hinchamiento del material (*Dora Evelia Rodriguez Felix, n.d.*).

Haciendo una comparación entre la capacidad de hinchamiento en condiciones gástricas e intestinales simuladas presentadas en las figuras 15 a), 15 b) y 15 c), 15 d) respectivamente, podemos decir que en términos de capacidad máxima de hinchamiento, esta ocurre en condiciones gástricas y es mayor en las películas electrohiladas a 18kV, ahora bien, en términos de tiempo de contacto con el medio de hinchamiento, las películas tienen un comportamiento de hinchamiento más prolongado en el fluido intestinal en comparación con el fluido gástrico que a partir de las primeras horas comienza a disminuir el porcentaje de hinchamiento, esto está relacionado con el cambio de pH de los fluidos gastrointestinales aumentando de pH=1-3 en fluido gástrico a pH=6.5 en fluido intestinal. Otro comportamiento importante que podemos resaltar es que al aumentar el contenido de PCL en las películas aumenta también la capacidad de hinchamiento de las mismas, este comportamiento se puede observar en los dos fluidos simulados, es un comportamiento similar al que presentan las películas hinchadas en agua pero en este caso los porcentajes de hinchamiento se elevan considerablemente en comparación al hinchamiento en agua, estos cambios en el hinchamiento también podrían estar relacionados con los elementos bioquímicamente activos, tales como enzimas o receptores, presentes en los fluidos gastrointestinales simulados que provocan cambios en la capacidad de hinchamiento de las películas (*Dora Evelia Rodriguez Felix, n.d.*).

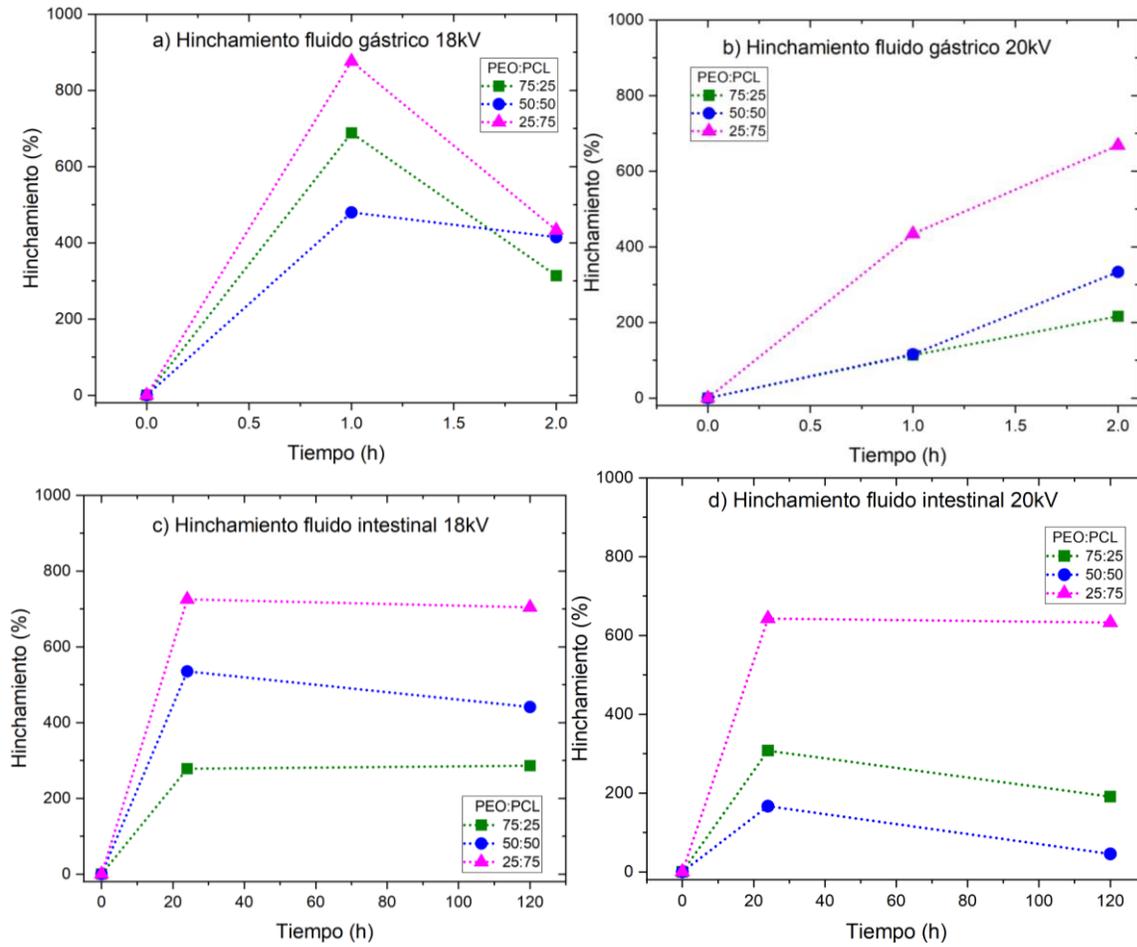


Figura 15. . Hinchamiento de mezclas de PCL:PEO en a) fluido gástrico 18 kV, b) Fluido gástrico a 20 kV, c) Fluido intestinal 18 kV y d) Fluido intestinal 20 kV

7.4. Degradación hidrolítica en fluidos fisiológicos simulados

Siguiendo el proceso de liberación de biomoléculas, una vez que se ha llevado a cabo la difusión de moléculas de agua, prosigue la etapa de hidrólisis de los polímeros y con ello la pérdida de masa de los mismos, que se puede definir como la degradación y es importante estudiarla ya que de ella depende la velocidad de liberación de las biomoléculas. En el diseño de películas de PEO-PCL es importante conocer el comportamiento de hidrólisis para poder elegir la relación adecuada de estos polímeros que resista las condiciones del medio gástrico durante el tiempo de vaciado gástrico (1 a 2 horas) y pueda prolongarse durante el tiempo de vaciado intestinal (120 h).

Existen distintos factores que tienen influencia en la tasa de degradación, en general las acciones que aumenten la penetración del medio de degradación aceleran la tasa de hidrólisis, la absorción del agua es, por lo tanto, un factor crítico. En las películas de PEO-PCL cuando se tiene una mayor área de contacto de las fibras con el medio de degradación aumenta la absorción (como se pudo ver en los estudios de hinchamiento) y se acelera la tasa de hidrólisis, por lo tanto los diámetros de fibra más pequeños tendrán un comportamiento de degradación más acelerado, esto se puede evidenciar en la mezcla de proporciones 75:25 en relación PCL:PEO, como sabemos la tasa de degradación de PCL es más lenta en comparación con la de PEO, esta relación de mezcla en específico, es interesante debido a que se esperaría que por tener PCL en mayor proporción el porcentaje de pérdida de peso debería ser menor respecto a las demás mezclas, pero el comportamiento está justificado resaltando que esta mezcla tiene el diámetro de fibra más pequeño de todos para ambas pruebas de voltaje (18 y 20 kV), en el caso contrario la mezcla 25:75 PCL:PEO con la mayor longitud en diámetros de fibra, es quien muestra las pérdidas de peso menores casi en comparación con el PCL puro, mientras que PEO puro es hidrolizado al contacto con el medio fisiológico, esto directamente relacionado con su tasa de degradación acelerada y alta solubilidad en agua. Por su parte la mezcla en relación 50:50 PCL:PEO exhibe un comportamiento mediado entre las mezclas, lo cual se esperaría que ocurriera de esa manera.

De manera general podemos observar que el mayor porcentaje de pérdida de peso en las películas ocurre en las primeras horas de contacto en fluido gástrico y después de 24 h para fluido intestinal, posterior a esto la pérdida muestra un comportamiento constante. En cuanto

a PCL podemos destacar la tendencia a incrementar pérdida de peso en el medio gástrico y a resistir más en fluido intestinal figura 16 c) y 16 d) dado que a medida que incrementa la acidez del medio de degradación propicia la degradación hidrolítica del polímero.

De los resultados obtenidos, podemos concluir que hasta este punto la mezcla 50:50 es quién muestra una tasa de degradación menos drástica en comparación con las mezclas 75:25 y 25:75 que asemejan más su comportamiento a las tasas de degradación de los polímeros en forma pura, lo que podría hacer a la mezcla 50:50 la más viable para su aplicación.

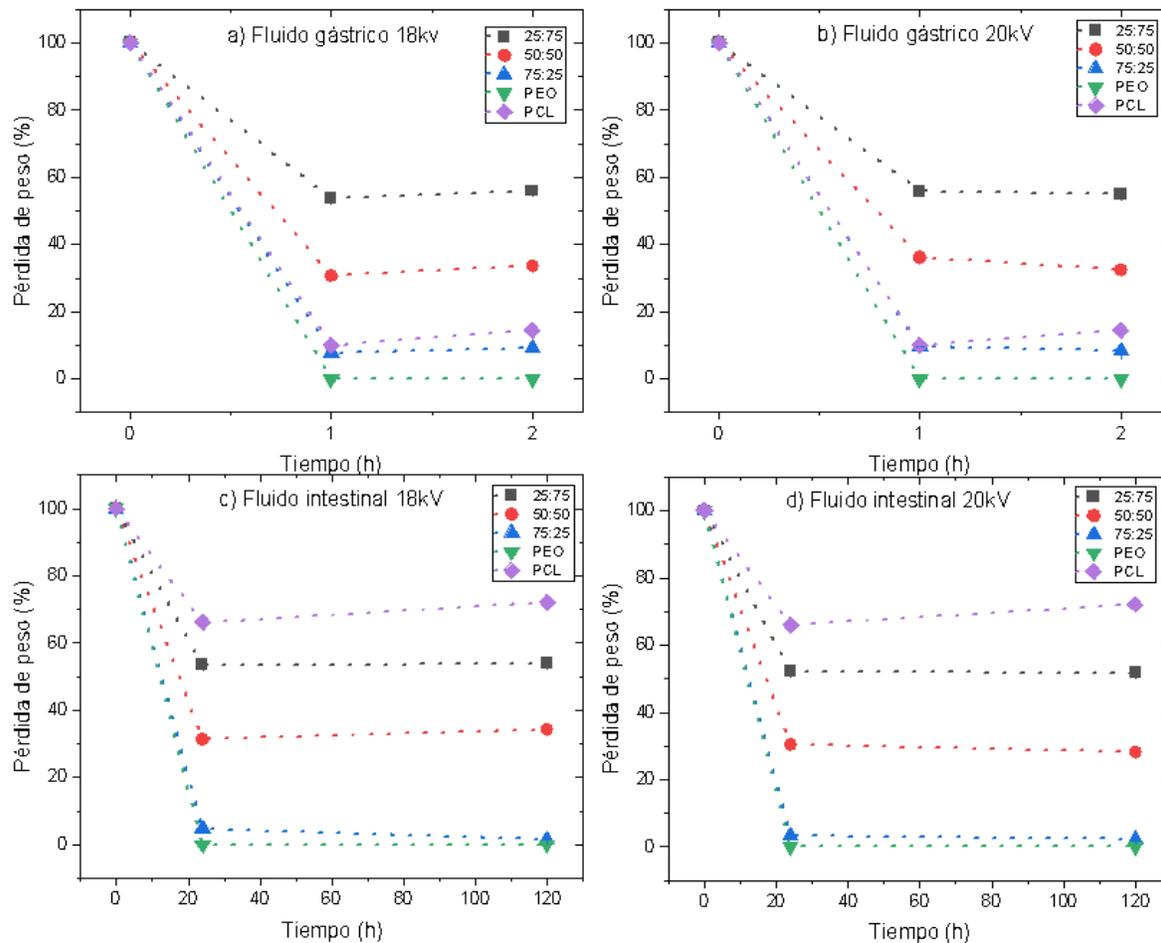


Figura 16. Degradación de mezclas PCL-PEO en fluidos gástrico e intestinal.

Como se mencionó anteriormente, el proceso de degradación de los polímeros se produce por la escisión del enlace éster, esto ocurre en parte por las condiciones fisiológicas de pH ácidas a las que son sometidos, cuando moléculas de agua penetran en el polímero incitan la degradación hidrolítica en masa, la cual es generada por una escisión aleatoria de cadenas. Moléculas de agua se difundirán de manera libre hacia el polímero, lo que ocasionará la hidrólisis de las cadenas dando lugar a la dispersión de oligómeros, gradualmente se producirá la erosión y se logrará un equilibrio en el fenómeno de difusión (Tesis MTP Jessica Jeronimo Nava, n.d.). Finalmente se obtienen ácidos carboxílicos que influyen el medio de degradación ocasionando un decremento en el pH de los fluidos fisiológicos simulados, tal como se muestra en la Figura 17.

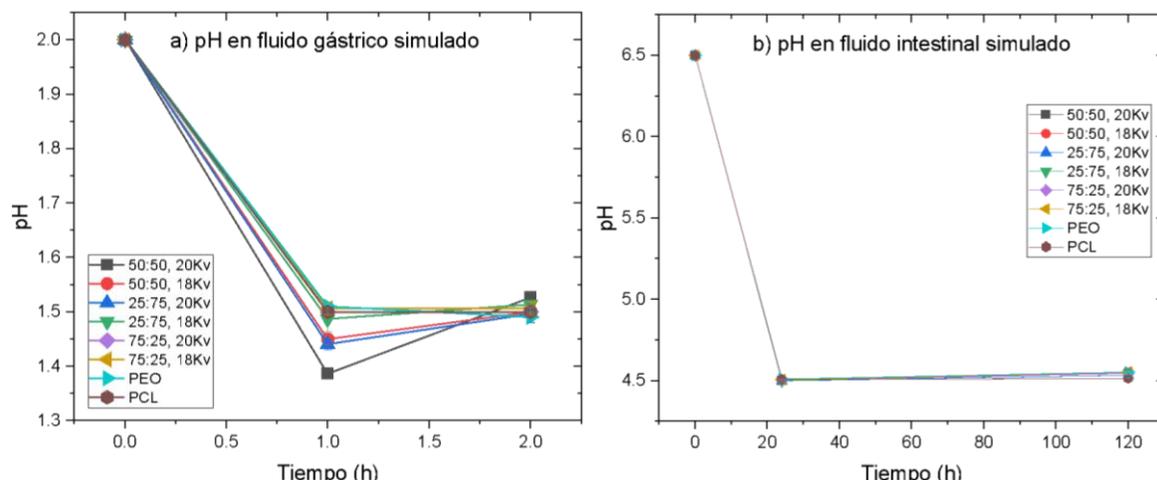
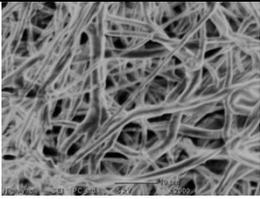
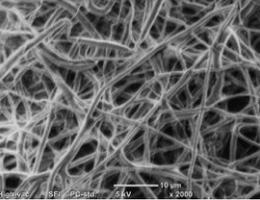
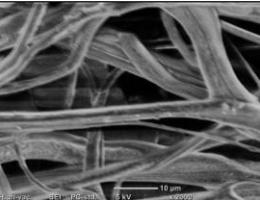


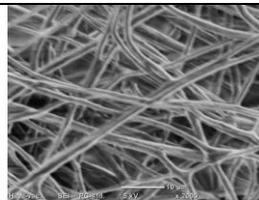
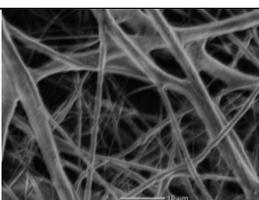
Figura 17.a) pH en fluido gástrico, b) pH en fluido intestinal

7.5. Incorporación y liberación de Espermidina

A las mezclas de PEO:PCL fue incorporado una poliamina denominada comercialmente como espermidina, los resultados de la incorporación de este fármaco se muestran a continuación en las imágenes SEM de la Tabla 12, en donde se hace una comparación de los diámetros de fibra obtenidos en las películas con el fármaco añadido y sin él. Para efectos de este estudio se decidió estudiar la liberación en películas electrohiladas a 18kV, pues en términos de producción de la película y sus resultados se encuentran mejor diseñadas respecto a las electrohiladas a 20 kV. En la Tabla 11 podemos notar que en las películas de PCL y PEO el diámetro de la fibra disminuye con la adición de espermidina, mientras que en las mezclas el efecto es el contrario, aumenta el diámetro de la fibra conforme el contenido de PCL incrementa, este comportamiento podría ser atribuido al cambio en la viscosidad de la solución polimérica por la adición de espermidina, pero aún faltaría comprobar esto mediante estudios de medición de viscosidad.

Tabla 12. Comparación de los diámetros de fibra en películas con y sin espermidina

Polímero	Diámetro de fibra sin/esp.	Diámetro de fibra c/esp.	Desviación Estándar	Imagen SEM c/esp.
PCL	2.73	1.276	0.52062	
PEO	3.71	0.981	0.32798	
PEO:PCL 25:75	0.657	3.471	1.99438	

<p>PEO:PCL 50:50</p>	<p>0.96</p>	<p>1.5</p>	<p>0.62439</p>	
<p>PEO:PCL 75:25</p>	<p>1.699</p>	<p>1.469</p>	<p>1.1773</p>	

Tal como se expuso en la figura 12 del apartado 7.2, en el espectro infrarrojo de la figura se encontraron las señales correspondientes a los polímeros PCL y PEO, así como las fuerzas de dispersión intermolecular que se podrían formar entre ellos. En esta ocasión en la caracterización FTIR presentada en la figura 17, fue posible encontrar señales correspondientes a la espermidina en 3353 cm^{-1} atribuido al estiramiento N-H de una amina secundaria, la flexión N-H en 1566 cm^{-1} , la banda de tensión C-N en 1200 cm^{-1} y el estiramiento en 852 cm^{-1} del enlace N-H, confirmando de esta manera la incorporación del activo en las mezclas de PCL-PEO.

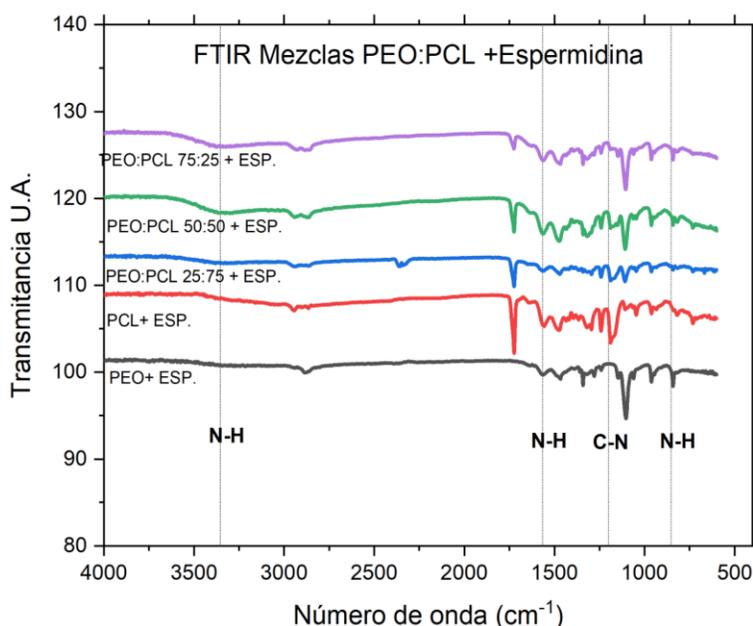
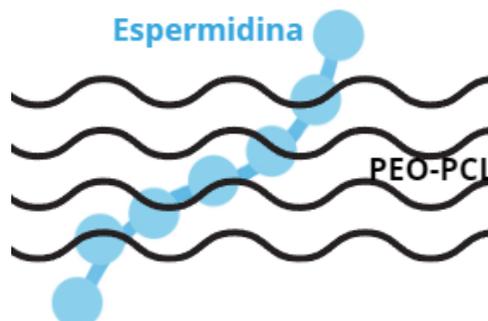


Figura 18. Espectro FTIR películas PEO:PCL + Espermidina

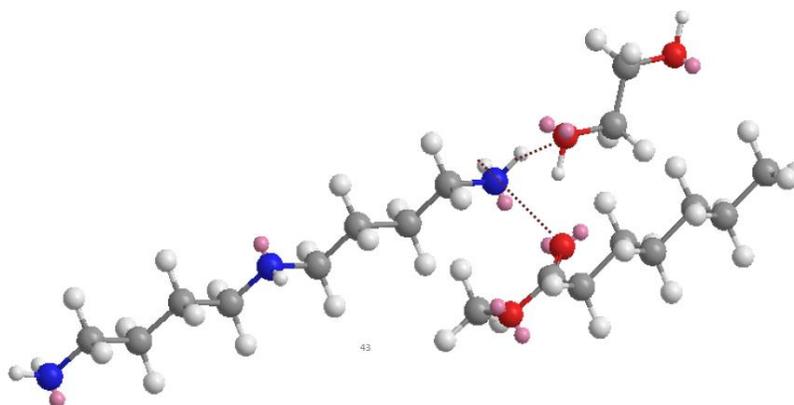
En estudios realizados anteriormente, la espermidina ha sido acoplada a poliésteres mediante síntesis química (Solovskij et al., n.d.; Xiong et al., 2009) , sin embargo, en este trabajo se realizó únicamente mezclas de polímeros, por lo que no encontraremos bandas correspondientes a nuevos enlaces formados entre la espermidina y los polímeros PCL y PEO, sino únicamente las interacciones físicas que se podrían llegar a dar entre ellos. Si bien, aún no es posible dilucidar el mecanismo de interacción entre la mezcla PEO:PCL con la espermidina, podríamos generar una serie de suposiciones a partir de los espectros infrarrojo:

1. La espermidina se encuentra mezclada entre las cadenas de polímeros, sin interactuar con ellos, como se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5. Espermidina atrapada en cadenas de PEO-PCL

2. La interacción se da mediante puentes de hidrógeno formados entre los protones de la amina terminal y el grupo carbonilo de PCL e hidroxilo del PEO (Esquema 6), tal como se muestra en la imagen, esto lo podríamos suponer ya que en el espectro infrarrojo se identificaron bandas para estiramientos N-H que también podrían estar atribuidas a la formación de enlaces de hidrógeno.



Esquema 6. Formación de puentes de hidrógeno entre espermidina-PEO-PCL

Para lograr dilucidar como se lleva a cabo en realidad el mecanismo de interacción entre estas moléculas, sería necesario realizar en el futuro estudios complementarios de RMN para visualizar en que posición se generan los enlaces de hidrógeno, o bien si esto no llega a ocurrir.

En las figuras 19 a) y 19 b) se presentan los gráficos de capacidad de hinchamiento de las películas de PEO:PCL con espermidina añadida, en este caso el estudio se realizó en agua y fluido gástrico únicamente. La difusión de agua provoca el hinchamiento de las películas el cual representa el primer paso del mecanismo de liberación, en las figuras podemos apreciar que el pico más alto de hinchamiento ocurre desde las primeras dos horas en contacto con el medio, posterior a este tiempo, el hinchamiento disminuye para dar lugar a otros eventos de liberación y degradación. Como podemos observar en la figura 19 a) la mezcla 75:25 en relación PEO:PCL es la película que presenta una mayor tendencia a tener los picos más altos de hinchamiento seguido de la mezcla en relación 25:75, haciendo una comparación con las películas sin espermidina los papeles se invierten, es decir, PEO:PCL en relación 25:75 es quien posee la mayor capacidad de hinchamiento y posteriormente PEO:PCL en relación 75:25, de acuerdo con los diámetros de fibra presentados en la Tabla 11, la adición de espermidina estaría provocando una disminución en la longitud del diámetro de fibra de la mezcla 75:25 PEO:PCL sin espermidina y un aumento en el diámetro de la mezcla 25:75, lo que ocasiona un cambio en el área de contacto con el medio de hinchamiento e invierte la capacidad de hinchamiento en estas mezclas. La capacidad de hinchamiento en agua de las películas con espermidina es ligeramente mayor que en las películas sin espermidina, pero considerablemente menor en fluido gástrico, además tienden a deshincharse en porcentajes más bajos en este medio. El comportamiento de hinchamiento de las películas con espermidina en fluido gástrico simulado es comparable al hinchamiento en agua para PEO:PCL en relaciones 25:75 y 75:25, pero en este medio es la mezcla 50:50 quien obtuvo el porcentaje de hinchamiento más alto, lo justificamos exponiendo que de manera visual es la película que se encuentra electrohilada de manera más homogénea. En comparación con el hinchamiento en películas sin espermidina en fluido gástrico, es PEO:PCL en relación 50:50 quien obtuvo la menor capacidad de hinchamiento, aun así, la capacidad de hinchamiento de la mezcla 50:50 de películas sin espermidina es prácticamente del doble de capacidad de las que sí tienen espermidina, considerando que el diámetro de fibra es considerablemente menor en las películas que no tienen espermidina de la mezcla 50:50.

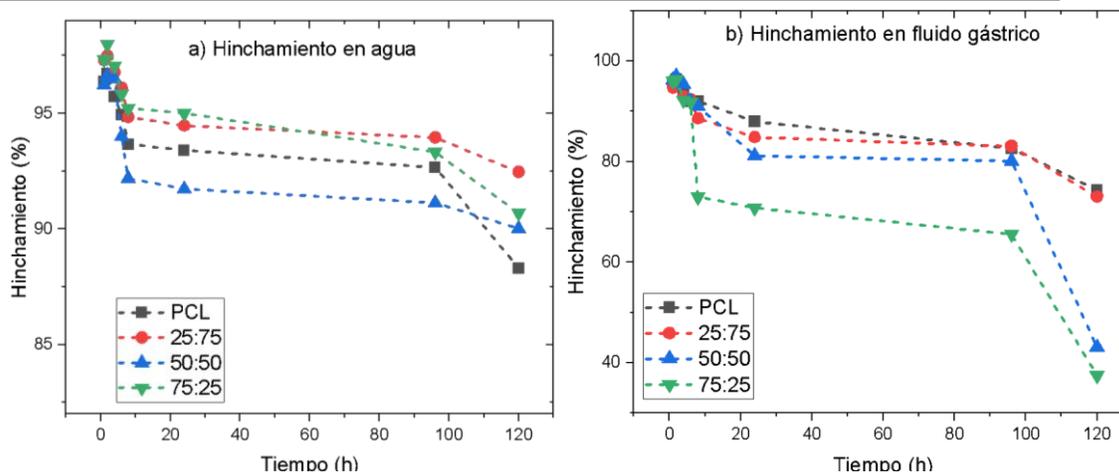


Figura 19. Hinchamiento en a) agua y b) fluido gástrico en películas de PEO:PCL + Espermidina

Para llevar a cabo la liberación de espermidina, se realizaron tres curvas de calibración en tres diferentes medios (figura 20): fluido intestinal, fluido gástrico y agua, para simular las condiciones de liberación en el cuerpo humano, sin embargo los datos obtenidos de espermidina en fluido intestinal no se ajustaron correctamente al modelo lineal, obteniéndose un valor R^2 de 0.0378 (Tabla 13) lo cual fue provocado por la turbidez propia del fluido fisiológico, por lo que se descartó realizar liberación en ese medio y únicamente tomar en consideración las curvas de calibración de espermidina en agua y fluido gástrico que obtuvieron valores de $R^2 > 0.99$, para estudiar la liberación del fármaco en cuestión.

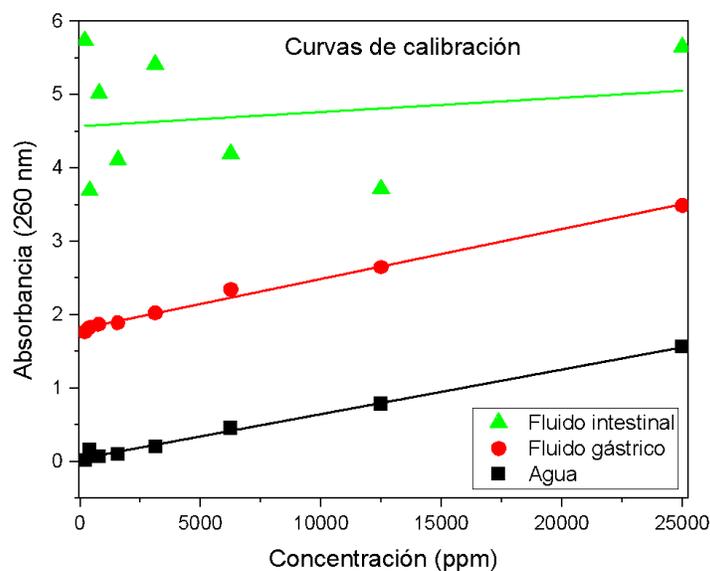


Figura 20. Curvas de calibración de espermidina en fluidos intestinal, gástrico y agua

Tabla 13. Datos obtenidos de la regresión lineal de las curvas de calibración.

Medio	Regresión lineal	R ²
Fluido intestinal	2E-05x - 1.1684	0.0378
Fluido gástrico	7E-05x + 0.0707	0.9932
Agua	6E-05x + 0.0402	0.9929

Haciendo uso de las ecuaciones obtenidas de la regresión lineal de la Tabla 13, obtenidas a partir de las curvas de calibración de los medios fisiológicos, se calcularon las concentraciones del fármaco liberado a diferentes tiempos, los datos obtenidos se condensaron en las Figuras 21 a) y 21 b) en donde se aprecian las cinéticas de liberación de espermidina en las mezclas PEO:PCL en relaciones, 25:75, 50:50 y 75:25, así como también se incluye la cinética de liberación de espermidina en PCL en forma pura.

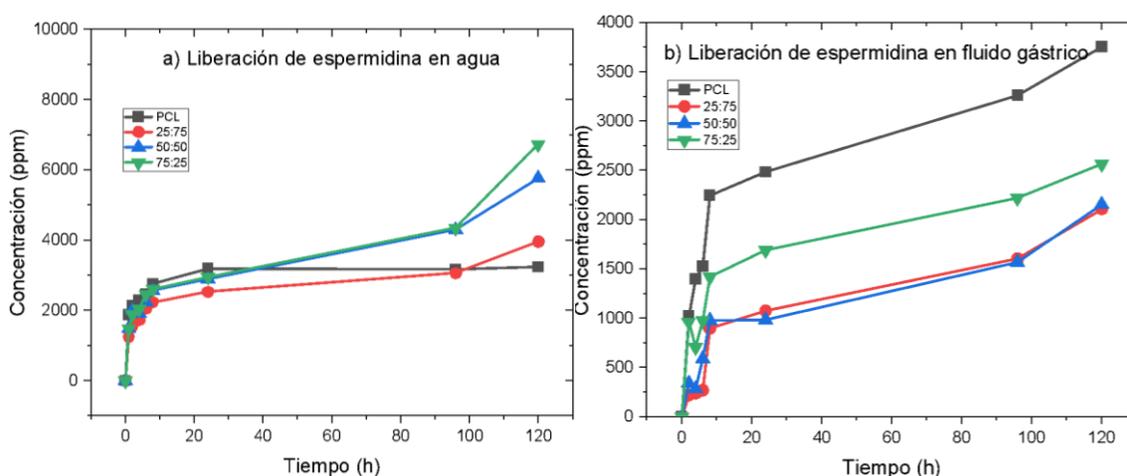


Figura 21. Cinéticas de liberación de espermidina en a) agua y b) fluido gástrico

Para la realización de este ensayo no fue posible estudiar la cinética de liberación de PEO debido a que este polímero de forma pura es altamente soluble en los medios de liberación. Observando la tendencia de los gráficos, podemos resaltar que la mayor concentración de fármaco liberada ocurre durante las primeras horas de la liberación, más específicamente durante la primera hora y hasta 8 horas, es en dónde se puede apreciar un mayor aumento en la concentración de espermidina y posterior a este tiempo la liberación tiende a tener un

comportamiento más constante. De las tres mezclas estudiadas podemos destacar que la mezcla PEO:PCL 75:25 es quien tiene la mayor concentración de fármaco liberado tanto en agua como en fluido gástrico, el diámetro de fibra de esta película es menor ($1.469 \mu\text{m}$) respecto a las mezclas 50:50 y 25:75 (1.5 y $3.471 \mu\text{m}$ respectivamente), en la morfología se puede apreciar la gran cantidad de fibras delgadas que a su vez crean una mayor superficie de contacto con el medio de liberación y permiten que ocurra una mayor cantidad de espermidina liberada, por otra parte la mezcla PEO:PCL 25:75 la película de fibras más gruesas obtenidas de las 3 mezclas de polímeros, es quien libera menor concentración de espermidina al tener menor área de contacto con el fluido fisiológico; la mezcla PEO:PCL 50:50 exhibe una liberación media entre las restantes mezclas y PCL puro mantuvo una cinética de liberación muy similar en ambos medios de liberación.

Los resultados obtenidos de las cinéticas de liberación en fluido gástrico son comparables con los obtenidos en la sección de degradación, en donde pudimos observar que la película con mayor tendencia a resistir el medio fisiológico es la formada por un 75:25 de PEO:PCL, y es quien obtiene la mayor concentración de espermidina liberada, lo que nos hace comprender que el diámetro de fibra adecuado debería estar entre 1 y $1.5 \mu\text{m}$, menor a este valor, la degradación procederá de manera acelerada y mayor a este valor será más lenta en conjunto con la liberación.

Hasta este punto de la investigación se ha estudiado la difusión de agua con el perfil de hinchamiento, la hidrólisis y difusión de oligómeros fuera del polímero, lo que a su vez fomenta que el fármaco se difunda desde las regiones porosas, lo que produce una marcada disminución en la masa del polímero y un fuerte aumento en la velocidad de liberación del fármaco y finalmente la degradación procede de manera homogénea y más lenta, con estos pasos se completa el mecanismo de liberación de fármacos.

Los valores de concentración obtenidos en la cinética de liberación de espermidina en los fluidos fisiológicos se utilizaron para ser empleados en el modelo de liberación Peppas-Korsmeyer, de manera que se pudiese explicar el mecanismo de liberación del fármaco, para ello se hizo uso de la siguiente ecuación que describe la liberación del fármaco de un sistema polimérico:

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

En donde:

M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberado en el momento t

K es la constante de velocidad

n es el exponente de liberación

Se sustituyeron en la ecuación los datos obtenidos a partir de la cinética de liberación. Los resultados de la aplicación del modelo Korsmeyer-Peppas se presentan a continuación en las figuras 22 a) y 22 b) y los datos obtenidos de la regresión lineal se encuentran condensados en la Tabla 14.

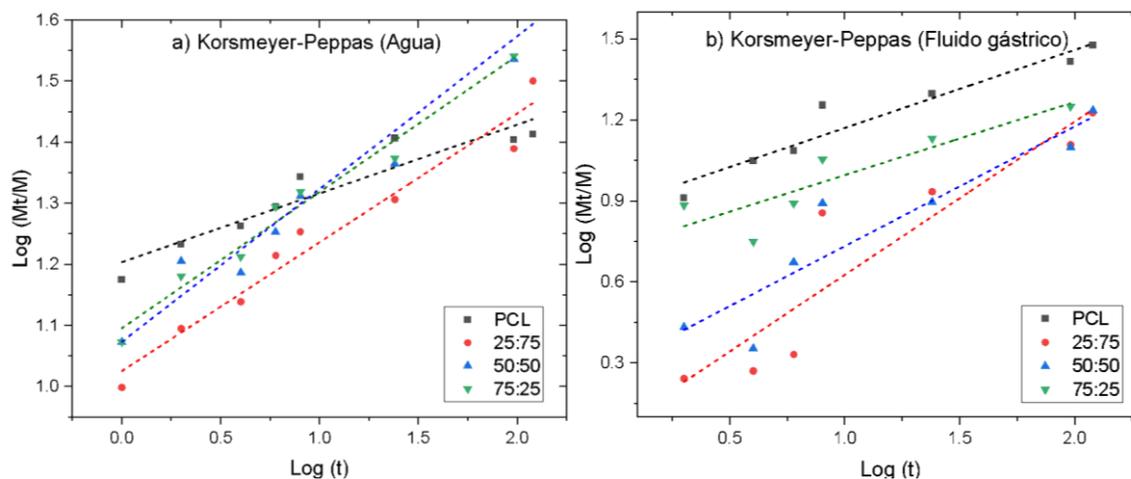


Figura 22. Aplicación del modelo Korsmeyer-Peppas para a) liberación en agua y b) liberación en fluido gástrico

Tabla 14. Datos obtenidos de la regresión lineal del modelo Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer-Peppas en agua			
Película	n	K	R^2
PCL	0.1127	1.2036	0.8984
25:75	0.2111	1.0252	0.9606
50:50	0.2503	1.0733	0.9473
75:25	0.2233	1.0953	0.9767
Korsmeyer-Peppas en fluido gástrico			
PCL	0.2892	0.8817	0.9289
25:75	0.5673	0.0595	0.866
50:50	0.4433	0.2897	0.8621
75:25	0.2709	0.7255	0.7895

El valor del exponente de liberación n puede brindar información sobre el mecanismo de liberación, haciendo uso de la clasificación de la Tabla 15:

Tabla 15. Clasificación del mecanismo de liberación (Singhvi & Singh, n.d.)

<i>Exponente de difusión n</i>	<i>Mecanismo de difusión general</i>
0.45	Difusión fickiana
$0.45 < n < 0.89$	Difusión anómala (no fickiana)
0.89	Caso-II transporte
$n > 0.89$	Super caso-II transporte

De acuerdo con los datos obtenidos en la Tabla para el exponente de liberación n , el mecanismo de liberación de las películas estudiadas se daría mediante difusión fickiana. La base de este modelo es la ley de Fick, que se basa en las siguientes suposiciones (Apeagyei et al., 2015):

- El gradiente de concentración de humedad es el potencial de transferencia de masa a través de una unidad de área de una sección de un material

- La difusión de humedad sigue una absorción de fase libre única, modelo en el que las moléculas de agua no están combinadas con el material absorbente
- La difusión se produce en una sola dirección perpendicular al plano del material absorbente

7.6 Condensación de resultados

En la Tabla 16, se condensan los resultados más relevantes de las pruebas de hinchamiento en agua, obteniendo los valores máximos en la mezcla 25:75 sin espermidina y en la mezcla 75:25 con espermidina.

Tabla 16. Resumen de pruebas de hinchamiento en agua

%Hinchamiento						
Agua	Sin Espermidina			Con espermidina		
PEO: PCL	Máximo	Medio	Mínimo	Máximo	Medio	Mínimo
25:75	87.77%				97.48%	
50:50		83.56%				96.62%
75:25			81.41%	97.98%		

En la tabla 17 se condensan los resultados más relevantes de las pruebas de hinchamiento en fluido gástrico, obteniendo los valores máximos en la mezcla 75:25 sin espermidina y en la mezcla 50:50 con espermidina

Tabla 17. Resumen de pruebas de hinchamiento en fluido gástrico

%Hinchamiento						
Fluido Gástrico	Sin Espermidina			Con espermidina		
PEO: PCL	Máximo	Medio	Mínimo	Máximo	Medio	Mínimo
25:75		688.51%				95.86%
50:50			480.04%	96.96%		
75:25	876.56%				96.35%	

En la tabla 18 se condensan los resultados de las pruebas de Pérdida de masa, obteniendo los valores mínimos de pérdida en la mezcla 75:25 tanto en fluido gástrico como en fluido intestinal.

Tabla 18. Resumen de pruebas de degradación

%Pérdida de masa						
	Fluido Gástrico			Fluido Intestinal		
PEO: PCL	Máximo	Medio	Mínimo	Máximo	Medio	Mínimo
25:75	9.2%			1.48%		
50:50		33.68%			34.20%	
75:25			55.91%			53.75%

En la tabla 19 se condensan los resultados de los diámetros de fibra en mezclas con y sin espermidina, obteniendo los valores mínimos de diámetro en la mezcla 75:25 y máximo en la mezcla 25:75 en películas con espermidina y viceversa en películas sin espermidina.

Tabla 19. Resumen diámetro de fibra

Diámetro de fibra						
	Sin Espermidina			Con Espermidina		
PEO: PCL	Máximo	Medio	Mínimo	Máximo	Medio	Mínimo
25:75			0.657	3.471		
50:50		0.96			1.5	
75:25	1.699					1.469

En la Tabla 20, se muestra que los valores más altos de espermidina liberada ocurrieron en la mezcla 75:25 para ambas pruebas de liberación en agua y fluido gástrico.

Tabla 20. Resumen de pruebas de liberación

Liberación de Espermidina						
	Agua			Fluido gástrico		
PEO: PCL	Máximo	Medio	Mínimo	Máximo	Medio	Mínimo
25:75			3955 ppm			2104 ppm
50:50		5763 ppm			2154 ppm	
75:25	6730 ppm			2563 ppm		

En la Tabla 21, se señala la mezcla cuyos resultados obtenidos en las pruebas realizadas fueron los mejores. La mezcla 75:25 PEO:PCL mostró el mejor desempeño en las pruebas de liberación, obteniendo la mayor concentración de espermidina al final de la prueba, al mismo tiempo que se trata de la película con mayor peso remanente en las pruebas de degradación, por lo que permitiría al parche continuar con la liberación de espermidina durante un tiempo prolongado, al tener porcentajes de hinchamiento elevados y con diámetro de fibra óptimo que permite una mayor área de contacto.

Tabla 21. Resumen final de resultados

Condensación de resultados en pruebas con espermidina							
PEO: PCL	Liberación		Degradación		Hinchamiento		Diámetro C/Espermidina
	Agua	F. G.	F.G.	F. I.	Agua	F. G.	
25:75							
50:50						X	
75:25	X	X	X	X	X		X

8. Conclusiones

Se identificaron los parámetros de procesamiento óptimos en el equipo de electrohilado para obtener una película de fibras de óxido de polietileno y una de policaprolactona. Para ambos la relación de disolventes utilizada en la solución polimérica fue de 4:1 respecto a DCM:DMF, pues se identificó que en conjunto con la concentración seleccionada de los polímeros (5 y 6% para PEO y PCL respectivamente), fue la adecuada para evitar obstrucciones en el capilar del equipo de electrohilado y de esta manera obtener una deposición homogénea de las fibras sobre el colector. Se establecieron flujo, voltaje y distancia de hilado en 5 ml/h, 20 kV y 8 cm respectivamente para ambos polímeros. Se identificó que era necesario un incremento en el flujo de inyección para lograr que la película tuviese el grosor suficiente para desprenderse del colector sin ser alterada, así mismo se identificó que al incrementar el voltaje de electrohilado era posible aumentar el grosor de la fibra y finalmente que la distancia establecida del colector hasta la punta del capilar debería ser adecuada para garantizar la evaporación completa del disolvente y evitar defectos en las películas. Con todo esto en mente se seleccionaron estas condiciones pues fueron las que permitieron la obtención de una película homogénea y libre de defectos.

Se electrohilieron mezclas de PEO:PCL en relaciones 25:75, 50:50 y 75:25, se identificó que el voltaje de hilado inicial (20kV) no fue el adecuado para la obtención de una película homogénea por lo que se optimizó electrohilando a 18 kV.

Los estudios de porcentaje de hinchamiento realizados demostraron que la capacidad de hinchamiento de las películas está directamente relacionado con el diámetro de fibra, a menor diámetro mayor será el hinchamiento y será menor conforme aumenta el diámetro, también se demostró que en la capacidad de hinchamiento influyen factores como el medio de hinchamiento, el pH y el tiempo de contacto.

Los estudios de degradación hidrolítica demostraron que el comportamiento de degradación de las mezclas se relaciona directamente con la superficie de contacto de la película con el medio fisiológico, es decir que en cuanto a las mezclas la tasa de degradación estará definida por el diámetro de las fibras obtenidas y no por la tasa de degradación de los polímeros en forma pura.

La adición de espermidina en las películas causa efectos en la morfología, diámetro de fibra obtenido, capacidad de hinchamiento y degradación de las películas, se prevé que es causa de un cambio en la viscosidad de las soluciones poliméricas, pero aún es necesario confirmar esta teoría.

Al término de la cinética de liberación en agua, es decir después de 120 h se ha liberado lo equivalente a una dosis diaria recomendada de espermidina, es decir 25-30 mg siendo el máximo la mezcla 75:25, seguido por la mezcla 50:50 y por último la mezcla 25:75. El comportamiento en fluido gástrico es el mismo, pero en concentraciones de espermidina liberadas alrededor de 12-15 mg al término de la cinética. El mecanismo de liberación de espermidina está gobernado por difusión fickiana.

La relación óptima de una mezcla PEO-PCL tomando en cuenta todos los estudios realizados es la mezcla 75:25, pues permite llevar a cabo los objetivos de este estudio.

9. Bibliografía

- Apeageyi, A. K., Grenfell, J. R. A., & Airey, G. D. (2015). Application of Fickian and non-Fickian diffusion models to study moisture diffusion in asphalt mastics. *Materials and Structures/Materiaux et Constructions*, 48(5), 1461–1474. <https://doi.org/10.1617/s11527-014-0246-2>
- Apicella, A., Cappello, B., Del Nobile, M. A., La Rotonda, M. I., Mensitieri, G., Nicolais, L., & Seccia, S. (1994). *Poly(ethylene oxide)-Based Delivery Systems* (pp. 111–125). <https://doi.org/10.1021/bk-1994-0545.ch009>
- Banerjee, A., & Mitragotri, S. (2017). Intestinal patch systems for oral drug delivery. *Current Opinion in Pharmacology*, 36, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.005>
- Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. In *Biotechnology Advances* (Vol. 28, Issue 3, pp. 325–347). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>
- Chang, S. H., Lee, H. J., Park, S., Kim, Y., & Jeong, B. (2018). Fast Degradable Polycaprolactone for Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 19(6), 2302–2307. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00266>
- de Sainte Claire, P. (2009). Degradation of PEO in the Solid State: A Theoretical Kinetic Model. *Macromolecules*, 42(10), 3469–3482. <https://doi.org/10.1021/ma802469u>
- Del Gaudio, C., Ercolani, E., Galloni, P., Santilli, F., Baiguera, S., Polizzi, L., & Bianco, A. (2013). Aspirin-loaded electrospun poly(ϵ -caprolactone) tubular scaffolds: potential small-diameter vascular grafts for thrombosis prevention. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 24(2), 523–532. <https://doi.org/10.1007/s10856-012-4803-3>
- Ding, C., & Li, Z. (2017). A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems. In *Materials Science and Engineering C* (Vol. 76, pp. 1440–1453). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.130>
- Dora Evelia Rodriguez Felix. (n.d.).
- Dwivedi, R., Kumar, S., Pandey, R., Mahajan, A., Nandana, D., Katti, D. S., & Mehrotra, D. (2020). Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 10(1), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.10.003>
- Eskitoros-Togay, Ş. M., Bulbul, Y. E., Tort, S., Demirtaş Korkmaz, F., Acartürk, F., & Dilsiz, N. (2019). Fabrication of doxycycline-loaded electrospun PCL/PEO membranes for a potential drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 565, 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.073>
- Hou, L., Zhang, X., Mikael, P. E., Lin, L., Dong, W., Zheng, Y., Simmons, T. J., Zhang, F., & Linhardt, R. J. (2017). Biodegradable and Bioactive PCL–PGS Core–Shell Fibers for Tissue Engineering. *ACS Omega*, 2(10), 6321–6328. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00460>

- Huang, A., Jiang, Y., Napiwocki, B., Mi, H., Peng, X., & Turng, L.-S. (2017). Fabrication of poly(ϵ -caprolactone) tissue engineering scaffolds with fibrillated and interconnected pores utilizing microcellular injection molding and polymer leaching. *RSC Advances*, 7(69), 43432–43444. <https://doi.org/10.1039/C7RA06987A>
- Jain, K. K. (Ed.). (2020). *Drug Delivery Systems* (Vol. 2059). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5>
- Jimenez, A. (2015). *Poly(lactic acid) Science and Technology Processing, Properties, Additives and Applications* (p. 300).
- Kuo, S. W., Lin, C. L., & Chang, F. C. (2002). Phase behavior and hydrogen bonding in ternary polymer blends of phenolic resin/poly(ethylene oxide)/poly(ϵ -caprolactone). *Macromolecules*, 35(1), 278–285. <https://doi.org/10.1021/ma011255f>
- Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chemical Society Reviews*, 38(12), 3484. <https://doi.org/10.1039/b820162p>
- Li, Y. F., Rubert, M., Aslan, H., Yu, Y., Howard, K. A., Dong, M., Besenbacher, F., & Chen, M. (2014). Ultraporous interweaving electrospun microfibers from PCL-PEO binary blends and their inflammatory responses. *Nanoscale*, 6(6), 3392–3402. <https://doi.org/10.1039/c3nr06197c>
- Li, Y.-F., Rubert, M., Aslan, H., Yu, Y., Howard, K. A., Dong, M., Besenbacher, F., & Chen, M. (2014). Ultraporous interweaving electrospun microfibers from PCL-PEO binary blends and their inflammatory responses. *Nanoscale*, 6(6), 3392. <https://doi.org/10.1039/c3nr06197c>
- Li, Y.-F., Rubert, M., Yu, Y., Besenbacher, F., & Chen, M. (2015). Delivery of dexamethasone from electrospun PCL-PEO binary fibers and their effects on inflammation regulation. *RSC Advances*, 5(43), 34166–34172. <https://doi.org/10.1039/C5RA03099D>
- Lin, J. H., & Woo, E. M. (2006). Correlation between interactions, miscibility, and spherulite growth in crystalline/crystalline blends of poly(ethylene oxide) and polyesters. *Polymer*, 47(19), 6826–6835. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2006.07.039>
- López-Cebral, R., Romero-Caamaño, V., Seijo, B., Alvarez-Lorenzo, C., Martín-Pastor, M., Concheiro, Á., Landin, M., & Sanchez, A. (2014). Spermidine cross-linked hydrogels as a controlled release biomimetic approach for cloxacillin. *Molecular Pharmaceutics*, 11(7), 2358–2371. <https://doi.org/10.1021/mp500067z>
- Loredo-Treviño, A., Gutiérrez-Sánchez, G., Rodríguez-Herrera, R., & Aguilar, C. N. (2012). Microbial Enzymes Involved in Polyurethane Biodegradation: A Review. *Journal of Polymers and the Environment*, 20(1), 258–265. <https://doi.org/10.1007/s10924-011-0390-5>
- Lorente, M., González-Gaitano, G., Valero, M., & González-Benito, J. (2023). Solution Blow Spun Poly(ethylene oxide)/Poly- ϵ -caprolactone System: Properties and Dissolution in Water. *ACS Applied Polymer Materials*, 5(8), 6562–6573. <https://doi.org/10.1021/acsapm.3c01109>
- Lorenzo A.T., S. M. A. , M. A. J. (2003). Estudio De La Biodegradación De Una Polimezcla De Poli(E - Caprolactona) Y Almidón De Maiz (Pcl/Alm) Y Su Compatibilización Con Almidón Plástico. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 23(2).

- Ma, L., Deng, L., & Chen, J. (2014). Applications of poly(ethylene oxide) in controlled release tablet systems: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(7), 845–851. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.831438>
- Madeo, F., Eisenberg, T., Pietrocola, F., & Kroemer, G. (2018a). Spermidine in health and disease. In *Science* (Vol. 359, Issue 6374). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aan2788>
- Madeo, F., Eisenberg, T., Pietrocola, F., & Kroemer, G. (2018b). Spermidine in health and disease. In *Science* (Vol. 359, Issue 6374). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aan2788>
- Madeo, F., Hofer, S. J., Pendl, T., Bauer, M. A., Eisenberg, T., Carmona-Gutierrez, D., & Kroemer, G. (2020). *Annual Review of Nutrition Nutritional Aspects of Spermidine*. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-120419>
- Martina, M., & Hutmacher, D. W. (2007). Biodegradable polymers applied in tissue engineering research: a review. *Polymer International*, 56(2), 145–157. <https://doi.org/10.1002/pi.2108>
- Parikh, J. K., Vallabhbai, S., Engineer, C., Parikh, J., & Raval, A. (2011). Review on Hydrolytic Degradation Behavior of Biodegradable Polymers from Controlled Drug Delivery System. In *Trends Biomater. Artif. Organs* (Vol. 25, Issue 2). <http://www.sbaoi.org>
- Pawar, H. V., Tetteh, J., & Boateng, J. S. (2013). Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.08.014>
- Prasad, V., De Jesús, K., & Mailankody, S. (2017). The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(6), 381–390. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.31>
- Ramanujam, R., Sundaram, B., Janarthanan, G., Devendran, E., Venkadasalam, M., & John Milton, M. C. (2018). Biodegradable Polycaprolactone Nanoparticles Based Drug Delivery Systems: A Short Review. *Biosciences, Biotechnology Research Asia*, 15(3), 679–685. <https://doi.org/10.13005/bbra/2676>
- Rathee, P., J. M., G. A., N. A., & H. A. (2011). Gastrointestinal mucoadhesive drug delivery system: A review. *J Pharm Res*, 4(5), 1488–1453.
- Rubbens, J., Mols, R., Brouwers, J., & Augustijns, P. (2018). Exploring gastric drug absorption in fasted and fed state rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 636–641. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.017>
- Solovskij, M. V., Panarin, E. F., Gorbunova, O. P., Korneeva, E. V., Petuhkova, N. A., Michajlova, N. A., & Pavlov, G. M. (n.d.). *Investigation of the formation and properties of water-soluble conjugates of polymer p-nitrophenyl esters with polymer primary amines*.
- Tao, S. L., & Desai, T. A. (2005). Gastrointestinal patch systems for oral drug delivery. *Drug Discovery Today*, 10(13), 909–915. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03489-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03489-6)

- Teo, W. E., & Ramakrishna, S. (2006). A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology*, 17(14). <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/14/R01>
- Tesis MTP Jessica Jeronimo Nava.* (n.d.).
- Wang, D., Liu, Q., Wu, D., He, B., Li, J., Mao, C., Wang, G., & Qian, H. (2018). Isothermal Self-Assembly of Spermidine-DNA Nanostructure Complex as a Functional Platform for Cancer Therapy. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(18), 15504–15516. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b03464>
- Wu, F., Liu, C., O'Neill, B., Wei, J., & Ngothai, Y. (2012). Fabrication and properties of porous scaffold of magnesium phosphate/polycaprolactone biocomposite for bone tissue engineering. *Applied Surface Science*, 258(19), 7589–7595. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.04.094>
- Xiong, X. B., Uludağ, H., & Lavasanifar, A. (2009). Biodegradable amphiphilic poly(ethylene oxide)-block-polyesters with grafted polyamines as supramolecular nanocarriers for efficient siRNA delivery. *Biomaterials*, 30(2), 242–253. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.09.025>
- Zhang, L., Wang, S., Zhang, M., & Sun, J. (2013). Nanocarriers for oral drug delivery. *Journal of Drug Targeting*, 21(6), 515–527. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2013.789033>