

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS E INGENIERIA



Nanofibras de Rápida Disolución por Electrohilado que Contengan Citrato de Sildenafil, para el Posible Tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar Crónica

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Bioingeniero Erick José Torres Martínez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez

CO - DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

TIJUANA, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO, AGOSTO 2017

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS E INGENIERIA
POSGRADO EN MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS

Nanofibras de Rápida Disolución por Electrohilado que Contengan Citrato de Sildenafil, para el Tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar Crónica
TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Bioingeniero Erick José Torres Martínez

Aprobada por:

Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez
Director de tesis

Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Co - Director de tesis

Dra. Ana Leticia Iglesias
Sinodal

Dra. Aracely Serrano Medina
Sinodal

Dedicatoria

A mis Padres

Por su infinita paciencia y apoyo durante todos estos años

Por aguantar mis ideas y nunca limitarme en lo que quiera realizar

Agradecimientos

Les doy gracias a mis padres, sin ellos no hubiera podido llegar hasta aquí, siempre estuvieron para todas mis ideas y sueños disparatados que se me ocurrían a cada momento; A mi madre por siempre creer que era muy listo aun cuando yo no lo sienta, darme risas y preocuparse siempre por mi bienestar. A mi padre que por más conflictos que tengamos, me ha ayudado a salir adelante.

A mi hermana por aguantarme al igual yo a ella en esta carrera, y ser mi compañera de vida, darme risas y buenos momentos. Puede que uno que otro coraje, pero siempre estuvo en esos momentos cruciales.

A Tamhara por siempre estar al pendiente desde antes de si quiera entrar al posgrado y animarme a entrar, por esas risas, penas, peleas, alegrías, tristezas, momentos, dudas, memorias y consejos... Qué lo más importante es que, como todo, aun cuando no tenemos los mejores de los días, buscamos la manera de salir adelante y apoyarnos el uno al otro, y con eso crecer de manera profesional y como persona.

A mis amigos del Kiosco: Edgar, Héctor, Marcelo, Juan Arturo, Alexander, Ulises, Ernesto y Harry. Todas aquellas risas y momentos que aún seguimos compartiendo espero que sigan y que nuestra amistad perdure con los años, al igual que el apoyo mutuo en las buenas y en las malas, tal y como ha perdurado hasta ahora.

A mis compañeros del posgrado: Ayla, Kenia, Paola, Carolina, Analy, Agustín y Héctor; Por ser buenos amigos, muy animados, traer risas e historias, al igual que conocimientos y aprendizaje, sin ustedes no hubiera sabido cómo utilizar muchos de los equipos.

A Alan y Rodolfo, sin ustedes jamás habría podido si quiera iniciar este proyecto, sin ustedes y sin su conocimiento del electrohilado, esto me hubiese sido más tardado y tal vez imposible. Al igual que han traído demasiadas risas y amistad a mi vida.

A mis directores de tesis: Al Dr. Luis Villarreal por confiar en mí capacidad para ser su primer alumno de maestría, por su apoyo y su trabajo, por tenerme paciencia con todo y no solo ser mi director, si no también mi hermano y mi amigo durante todos estos años. Por todas sus enseñanzas durante la carrera y el posgrado, ya sean de vida o conocimiento científico, por no juzgarme por mis locas ideas e idear nuevas formas de trabajar; Al Dr. José Cornejo, por su amabilidad y apoyos, por dejarme trabajar de su laboratorio y darme la oportunidad de tener un proyecto para poder seguir y abrirme las puertas al posgrado, porque gracias a usted y a sus alumnos a los que de nuevo agradezco su paciencia y consejos, aprendí a utilizar dispositivos, programas y nuevos procedimientos que me han ayudado crecer mucho en estos dos maravillosos años.

A mis sinodales. Dra. Ana Iglesias y Dra. Aracely Serrano, por su disponibilidad, consejos, tiempo, apoyo y más risas en este transcurso de tiempo.

A la Universidad Autónoma de Baja California, por hacerme sentir orgulloso de ser su estudiante y darme la oportunidad de realizar este posgrado. ¡Qué vivan los cimarrones!

Al Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C. En el Laboratorio de Materiales del Dr. José Manuel Cervantes Uc, sin su ayuda y amabilidad no hubiese podido realizar algunas de mis pruebas, muchísimas gracias.

Al Instituto de Investigación en Materiales, al Dr. Ricardo Vera, por ayudarme y abrir sus puertas durante mi estancia y compartir sus recursos poder obtener los resultados en una cantidad limitada de tiempo, también a Erick Robles por ayudarme en el laboratorio y ser un buen amigo, aun en el poco tiempo que estuve, fue muy divertido, también agradezco a la Dra. Eriseth Morales y Dr. Omar Novelo por su ayuda en el desarrollo de los análisis de caracterización.

Por último, al CONACyT, por su apoyo económico ya que, sin él, esto podría no haberse realizado o retrasado.

Si... Me es importante las risas, dan alegría al ser.

A todos ustedes, muchas gracias, sin su apoyo, tiempo, risas y esfuerzos, esto no hubiese podido ser posible.

Lista de Figuras

Figura 1. Comparación de un corazón normal a un corazón afectado por hipertensión arterial pulmonar	19
Figura 2. Esquema general de la disposición y procesos de electrohilado convencional.	30
Figura 3. Algunos tipos de colectores utilizados en la técnica de electrohilado: a) Colector de placa; b) Colector de disco; c) Colector rotatorio; d) Colector de rejilla; e) Colector de un electrodo más / Campo eléctrico auxiliar.	35
Figura 4. Estructura química del poli (vinil alcohol) (PVAL).....	37
Figura 5. Estructura de la poli (vinil pirrolidona) (PVP).....	42
Figura 6. Estructura de 1- [4-etoxi-3- (6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-5-il) sulfonil fenil] -4- metilpiperazina (Citrato de Sildenafil).....	46
Figura 7. Concentraciones plasmáticas medias de sildenafil en voluntarios sanos. [49].....	48
Figura 8. Componentes a utilizar en el proceso de electrohilado	62
Figura 9. Interacciones propuestas entre el citrato de sildenafil con el PVAL al ser disueltos en la solución anteriormente mencionada.	63
Figura 10. Interacciones propuestas entre el citrato de sildenafil con el PVP ..	64
Figura 11. Espectro de IR de poli (vinil alcohol)	70
Figura 12. Espectro de IR de poli (vinil pirrolidona).....	71
Figura 13. Fotografía SEM de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100 (10,000 x de amplitud).	73
Figura 14. Fotografía SEM de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 25 mg (5,000 x de amplitud).....	74
Figura 15. Fotografía SEM de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 50 mg (5,000 x de amplitud).....	74
Figura 16. Fotografía SEM de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 100 mg (5,000 x de amplitud).....	75
Figura 17. Fotografía de SEM de poli (vinil pirrolidona) (2, 500 x de amplitud).76	
Figura 18. Fotografía SEM de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 25 mg (5, 000 x de amplitud).....	77
Figura 19. Fotografía SEM de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 50 mg (500 x de amplitud).....	77
Figura 20. Fotografía SEM de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 100 mg (5,000 x de amplitud).....	78
Figura 21. TGA de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100.....	79
Figura 22. DSC de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100.....	79
Figura 23. TGA de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; Citrato de sildenafil: 25 mg	80
Figura 24. DSC de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 25 mg	81
Figura 25. TGA de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 50 mg	82
Figura 26. DSC de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 50 mg	82
Figura 27. TGA de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 100 mg	83
Figura 28. DSC de PVAL-H ₂ O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 100 mg	83
Figura 29. TGA de PVP-EtOH/DMF	84
Figura 30. DSC de PVP-EtOH/DMF	84
Figura 31. TGA de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 25 mg.....	85
Figura 32. DSC de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 25 mg	86
Figura 33. GA de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 50 mg.....	87
Figura 34. DSC de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 50 mg	87

Figura 35. TGA de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 100 mg.....	88
Figura 36. DSC de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 100 mg.....	88
Figura 37. Absorción del citrato de sildenafil en espectrofotometría de UV-Vis	89
Figura 38. Curva de calibración del citrato de sildenafil	90
Figura 39. Absorción del PVAL de UV-Vis	90
Figura 40. Curva de calibración del PVAL.....	91
Figura 41. Absorción de la poli (vinil pirrolidona) en espectrofotometría de UV-Vis	91
Figura 42. Curva de calibración de la poli (vinil pirrolidona)	92

Lista de Tablas

Tabla 1: Fármacos específicos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	15
Tabla 2. Mezclas y concentraciones de sildenafil cargado en nanofibras de PVAL	61
Tabla 3. Mezclas y concentraciones de sildenafil cargado en nanofibras de PVP	62
Tabla 4. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVAL cargadas con sildenafil.	73
Tabla 5. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVP cargadas con sildenafil.	76
Tabla 6. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVAL.	93
Tabla 7. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVP	95
Tabla 8. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVAL y PVP.	98
Tabla 9. Pruebas de liberación in vitro en las fibras de PVAL con fármaco	99
Tabla 10. Pruebas de liberación in vitro en las fibras de PVP con fármaco. ...	101

Lista de Abreviaturas

HAP	Hipertensión arterial pulmonar
CS	Citrato de sildenafil
UV-Vis	Espectroscopia ultravioleta-visible
SEM	Microscopía electrónica de barrido SEM (por sus siglas en inglés <i>Scanning Electron Microscope</i>)
FTIR	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (por sus siglas en inglés <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
TGA	Análisis termogravimétrico (por sus siglas en inglés <i>Thermogravimetric Analysis</i>)
DSC	Calorimetría diferencial de barrido (por sus siglas en inglés <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
kV	Kilovoltio
DMF	N,N-dimetilformamida
PVAL	Poli (vinil alcohol)
PVP	Poli (vinil pirrolidona)
p/v	Peso sobre volumen
v/v	Volumen sobre volumen

Tabla de contenidos

Dedicatoria	1
Agradecimientos.....	2
Lista de Figuras.....	5
Lista de Tablas	7
Lista de Abreviaturas.....	8
Resumen.....	11
I. Planteamiento del problema.....	12
II. Antecedentes	19
2.1. Hipertensión Arterial Pulmonar.	19
2.1.1. Causas de la hipertensión pulmonar:	20
2.1.2. Síntomas:	21
2.2. Tratamientos disponibles para la hipertensión arterial pulmonar en México.	23
2.2.1. Epoprostenol.	23
2.2.2. Treprostinil.	23
2.2.3. Iloprost.	24
2.2.4. Bosentán.	24
2.2.5. Ambrisentan.	24
2.2.6. Óxido nítrico.	25
2.2.7. Sildenafil.....	25
2.2.8. Tadalafil.....	25
2.3. Opciones quirúrgicas (cirugía):	26
2.3.1. Tromboendarectomía Pulmonar.....	26
2.3.2. Trasplante de pulmón, bilateral de pulmón o corazón-pulmón.....	26
2.3.3. Septostomía Atrial.	26
2.4. Electrohilado	28
2.4.1. Parámetros del electrohilado.....	32
III. Objetivo general	55
3.1 Objetivos específicos.	55
IV. Hipótesis.	55
V. Metodología	56
5.1. Materiales	58
5.2. Preparación de nanofibras de PVAL y PVP.....	58
5.2.1. Selección de parámetros en las soluciones	58
5.2.2. Técnicas para incorporación del fármaco.....	63
5.3. Identificación de nanofibras de PVAL y PVP	64

5.3.1. Microscopia de Barrido (SEM).....	64
5.3.2. Determinación del diámetro promedio de las fibras	64
5.3.3. Porcentaje de porosidad en el área de los andamios.....	65
5.3.4. Caracterización química de los andamios.....	65
5.3.5. Estrategia de explotación de los resultados y de la propiedad intelectual.....	68
VI. Resultados y Discusiones	69
6.1. Evaluación de incorporación sildenafil	69
6.2. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras poliméricas.....	72
6.2.1. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras de PVAL	72
6.2.2. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras de PVP	75
6.3. Análisis termogravimétrico (TGA) y Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	78
6.3.1. Poli(vinil alcohol):	78
6.3.2. Poli(vinil pirrolidona):	83
6.4. Espectroscopia ultravioleta-visible	88
6.4.1. Citrato de Sildenafil	89
6.4.2. Poli (vinil alcohol) (PVAL).....	90
6.4.3. Poli (vinil pirrolidona) (PVP):	91
6.5. Estudios de tiempo de humectación y procesos de disolución.	92
6.5.1. Poli (vinil alcohol) (PVAL).....	92
6.5.2. Poli vinil pirrolidona) (PVP):.....	95
6.6. Liberación In vitro.	98
6.7. Conclusiones	103
6.8. Trabajo a futuro	103
VII. Referencias.....	105
VIII. Anexos	112
8.1. Anexo I: Cronograma.....	112
8.2. Anexo II: Presupuesto, disponibilidad de infraestructura y reactivos. ...	113
8.3 Anexo III: Cronograma de actividades del proyecto de FOSSIS	114

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares e insuficiencia renal, que son importantes causas de mortalidad en México. En tan solo seis años, entre 2000 y 2006, la prevalencia de HTA incrementó 19.7% hasta afectar a uno de cada tres adultos mexicanos (31.6%). Se ha evidenciado un aumento de sustancias que cierran las arterias (vasoconstrictoras) como la endotelina o tromboxano y al mismo tiempo una disminución en las que abren las arterias (vasodilatadores), como prostaciclina y óxido nítrico. Los fármacos para el tratamiento de la HAP tienen un costo muy elevado (dependiendo de las variaciones en el mercado), lo cual es una limitante en nuestro país. En México existen únicamente tres medicamentos aprobados para HAP: Ilioprost (Ventavis®), Bosentan (Tracleer®), Tadalafil (Cialis®) y uno disponible: Sildenafil (Viagra®), que este último será estudiado. El optimizar la absorción y eficacia del fármaco sildenafil es el principal objetivo de esta investigación. Por lo tanto, este proyecto tiene como propósito sintetizar y caracterizar nanofibras por electrohilado que contengan sildenafil de rápida disolución para el tratamiento de hipertensión pulmonar crónica. Para lograr esto se cargó citrato de sildenafil en nanofibras de poli(vinil alcohol) (PVAL) y poli(vinil pirrolidona) (PVP) (estos polímeros funcionarían como nanotransportadores). Se sintetizaron estas nanofibras a través de la técnica de electrohilado. Se realizó el cargado del fármaco mezclándolo en las disoluciones poliméricas. Después se caracterizó químicamente las nanofibras de PVAL y PVP modificadas, para el análisis de grupos funcionales, así como la integridad de la composición química de las nanofibras y de la unión de las nanofibras y el fármaco, se realizó el FTIR y UV, para la caracterización fisicoquímica. Referente a la estabilidad térmica se utilizó el DSC y TGA. Para el análisis de la superficie de las nanofibras, diámetro promedio de fibras y porcentaje de porosidad de la membrana se utilizó estudios con SEM. Finalmente, se realizaron estudios de degradación de las nanofibras y estudios de liberación de fármaco. Los resultados de la investigación servirán como base para estudios posteriores, evaluando la biocompatibilidad en cultivos celulares y utilizando modelos experimentales para evaluar la efectividad del sistema en animales pequeños, con el objetivo de que los datos sean útiles para su transferencia a pruebas clínicas.

I. Planteamiento del problema

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación usual en lo que son las cardiopatías congénitas (CC). Se sabe que las CC son las malformaciones más frecuentes al nacimiento con una prevalencia que va de 6 a 8 por cada 1,000 recién nacidos vivos. En nuestro país se calcula que cada año nacen de 12,000 a 16,000 niños con algún tipo de malformación cardíaca. En los pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha aumenta lo que es la presión pulmonar, por lo que puede provocar un incremento en las resistencias pulmonares y desencadenar una disfunción endotelial y exista una remodelación vascular, esto puede conllevar a alteraciones en los mediadores vasoactivos, que a su vez provocan vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación, apoptosis celular y fibrosis. Como resultado, existe un aumento progresivo en lo que son las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho. Si no se trata esto, ocurre que el flujo sanguíneo se invierte y se desarrolla el síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de HAP consecutiva a CC [1].

La HAP puede llegar a afectar a todas las edades, pero en niños, se define como una enfermedad crónica, rápidamente progresiva y mortal, ya que no existe un tratamiento específico que ayude a los infantes a mejorar los síntomas de manera segura y eficaz debido a que se ha estudiado con mayor razón en adultos y no es una enfermedad tan frecuente, y menos en infantes. Es necesaria la detección temprana de la lesión cardíaca y su reparación total, ya que de esta forma se lograría prevenir los cambios definitivos de la alteración vascular y pulmonar. Al nacer o durante el primer año de vida, es posible identificar la CC y por ende estar alertas a los signos de HAP durante los análisis de rutina del infante, pero desafortunadamente es común que no se diagnostique a tiempo e incluso se confunda con asma u otras patologías, y hasta que se puede apreciar la manifestación de cianosis (labios morados), es cuando los padres o el responsable del infante lleva a revisión a este. Cuando los menores se ven afectados por esta enfermedad, es aún más grave, ya que se comporta de manera más agresiva y progresa más rápido que en los adultos. El no tratar en específico la HAP idiopática, puede tener un pronóstico fatal, con una supervivencia media en los niños de solo nueve meses. El espectro de la HAP

en los infantes es variado y complejo, especialmente por la asociación a síndromes genéticos, como el Down o el de Turner [2].

Por el momento no existe cura para la enfermedad, los tratamientos solo van dirigidos a:

- Aumentar la supervivencia
- Disminuir los síntomas
- Mejorar la tolerancia al esfuerzo
- Mejorar la calidad de vida

Para qué el médico elija el tratamiento del paciente tiene que tener en cuenta lo siguiente:

- Edad
- Condición general
- Gravedad de la enfermedad
- Fase de la enfermedad
- Resistencia y reacción a los tratamientos, procedimientos o terapias propuestas
- Posibilidades del paciente con respecto al desarrollo de la afección
- Opinión y / o preferencias del paciente.
- Combinación de uno más tratamientos para la enfermedad

Aunque no se sabe qué es lo que ocasiona en específico la HAP, existen algunas teorías que indican un desbalance entre sustancias que normalmente nuestro organismo produce. Se ha evidenciado un aumento de sustancias que cierran las arterias (vasoconstrictoras) como la endotelina o tromboxano y al mismo tiempo una disminución en las que abren las arterias (vasodilatadores), como prostaciclina y óxido nítrico [3], [4].

En base a esta evidencia, se han generado varias líneas de tratamiento específico para HAP:

1. Análogos de prostaciclina
2. Bloqueadores de endotelina
3. Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (una enzima encargada de metabolizar productos provenientes del óxido nítrico).
4. Anticoagulantes
5. Diuréticos
6. Oxígeno terapia
7. Bloqueadores de canales de calcio

A continuación, se muestra una tabla del coste mensual de algunos tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar, así como sus dosis y algunas precauciones o efectos secundarios:

Tabla 1: Fármacos específicos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Coste	Precauciones/efectos secundarios
Ambrisentán	Oral	M: 100 mg/24 h	Mensual (2008) EUR: 2,485 USD: 3,655 MXN: 40,553	Edemas periféricos
Bosentán	Oral	Inicio: 62.5 mg/12 h	Mensual (2008) EUR: 2,485 USD: 3,655 MXN: 40,553	Elevación transaminasas hepáticas, Requiere de seguimiento mensual
Epoprostenol	Intravenosa	Inicio: 2 ng/kg/min M: 20-40 ng/kg/min	Mensual (2008) EUR: 22,800 a USD: 33,534 MXN: 372,073	Asepsia vía central, Rebote, Cefalea, dolor mandibular, diarrea, exantema
Iloprost	Inhalada	M: 15-45 mg/24 h ^b	Mensual (2008) EUR: 4,584 USD: 6,742 MXN: 74,806	Tos irritativa, Cefalea
Óxido Nítrico^c	Inhalado	M: 1-80 ppm durante 1 a 2 hrs	Por hora (2010) EUR: 5,212 USD: 3,930 MXN: 49,637	Dolor de cabeza, mareo, Sequedad en la garganta, dificultades al respirar después del tratamiento
Sildenafil	Oral	Inicio: 20 mg/8 h	Mensual (2008) EUR: 462 USD: 680 MXN: 7540	Cefalea, dispepsia, no usar con nitratos
Treprostinil	Subcutánea	Inicio: 2 ng/kg/min	Mensual (2008) EUR: 4,584 USD: 6,742 MXN: 74,806	Dolor e inflamación mandibular, diarrea, exantema

M: Mantenimiento

a: Dosis de 30 ng/kg/min en una persona de 65 kg de peso.

b: Dosis dispensada por el nebulizador en la boquilla [5].

c: [6]

Si bien, ya existen tratamientos para la HAP y no se presentan tantos problemas al administrarlo en adultos. Pero en el caso de que un menor se encuentre enfermo, el encargado a administrar el medicamento se enfrenta a las consecuencias en varios frentes. Por un lado, la propia enfermedad del infante, que requiere de su atención y estar alerta, y por otro lado más que nada la necesidad, y a veces incluso la administración del fármaco que el pediatra recetó se dificulta aún más para los mismos menores. Para los niños también supone un doble problema: por un lado, se encuentran en estrés debido a la enfermedad y la aflicción por la que han pasado y por otro lado el tener que ingerir o que el tratamiento sea administrado de forma intravenosa, las cuales al infante psicológicamente les causa estrés, y no es que los infantes tengan otra sensación gustativa, se sabe de antemano que pueden ser realmente desagradables, por lo que no se puede extrañar en absoluto que cuando el menor al ver un adulto aparecer con algún utensilio en la mano, huya a esconderse, se disgusten, se enfaden o puedan llegar a ser hasta agresivos por su sentido de impotencia hacia la situación. También tenemos que tener en cuenta que un menor con hipertensión arterial pulmonar puede llegar a tener lo que es una dificultad al alimentarse, vómitos, irritabilidad, cansancio, disnea de esfuerzo, dolor torácico, retraso en el desarrollo pondero-estatural, taquicardia, taquipnea, síndrome convulsivo e incluso muerte. Usualmente el objetivo del médico es disminuir lo que son las crisis de hipertensión pulmonar, pero también el objetivo tanto como el médico, como los familiares del paciente es la comodidad y la tranquilidad del paciente [3], [7], [8].

A continuación, se describen con detalle algunos de los problemas y recomendaciones para una dosificación al infante que menciona la Organización Mundial de la Salud (OMS):

- Una dosificación incorrecta causa toxicidad a corto plazo o fallo del tratamiento. Por ejemplo, una dosis estándar diaria de fenobarbital de 15 mg/kg posiblemente será inadecuada para un recién nacido con convulsiones, a menudo es necesaria una dosis de carga superior de 20 mg/kg y se puede considerar más que suficiente una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg.

- La no disponibilidad de formulaciones pediátricas adecuadas obliga a los prestadores de atención sanitaria a recurrir a administrar comprimidos machacados, disueltos en sustancias disolventes o administrar el polvo contenido en la cápsula. Por consiguiente, estas formulaciones son administradas sin ninguna información respecto a su biodisponibilidad, eficacia y toxicidad.
- No siempre se dispone de formulaciones con concentraciones adecuadas para la administración a neonatos, bebés y niños pequeños. Por tanto, las formulaciones de adultos tienen que disolverse o administrarse en volúmenes minúsculos por un periodo de tiempo. Esto conduce a errores de administración (goteos intravenosos cayendo rápido, errores en el cálculo de dosificación y dilución), especialmente en circunstancias que requieren una actuación urgente (como en unidades de urgencias, unidades de prematuros y unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales).
- Las presentaciones inadecuadas y una falta de conocimiento entre padres y cuidadores sobre los métodos que hay que utilizar para la prevención de daños, accidentes y envenenamiento conducen a un envenenamiento accidental en bebés y niños pequeños.
- Los adolescentes pueden ingerir medicamentos con intenciones suicidas o pueden experimentar problemas de salud por el uso de fármacos de abuso.
- Los medicamentos pueden interactuar con medicamentos tradicionales y remedios a base de hierbas.
- Los medicamentos pueden ocasionar problemas de seguridad a largo plazo. Por ejemplo, el etanercept puede aumentar la susceptibilidad a la tuberculosis, el uso continuado de corticoides inhalados en la primera infancia aumenta el riesgo de retraso del crecimiento y/o osteoporosis.
- En programas de salud pública de países pobres en recursos, la comorbilidad o malnutrición puede exacerbar la toxicidad. La deshidratación está asociada con frecuencia al fallo renal inducido por el ibuprofeno y la malnutrición con hepatotoxicidad por paracetamol.

- Las diferencias culturales pueden conducir a un malentendido en las instrucciones de uso de los medicamentos, en especial la información incluida en el prospecto y la información que fomenta el uso racional de medicamentos.
- Un simple procedimiento de disolución no estéril de polvos para administración oral puede ser un riesgo para la estabilidad del medicamento o incluso para su seguridad. Algunos medicamentos de uso oral tienen que ser disueltos en agua antes de su ingestión. Es importante recordar a los prestadores de cuidados sanitarios que el agua debe ser pura y filtrada, y que después de la disolución, el producto tiene una fecha estricta de caducidad. Esta recomendación es básica especialmente en países en vías de desarrollo [8].

Como se puede leer en lo anterior, existen muchos problemas con respecto a la HAP, su avance, su administración al igual que la dificultad en el caso de los menores, los errores que puede un mayor al querer administrar el medicamento, debido a la falta de una dosis establecida y su estudio de esta. En este trabajo se propone crear una forma alternativa para administrar citrato de sildenafil a infantes con HAP.

II. Antecedentes

2.1. Hipertensión Arterial Pulmonar.

La hipertensión arterial-pulmonar (HAP) es una presión arterial anormalmente alta en las arterias de los pulmones, lo cual hace que el lado derecho del corazón se esfuerce más de lo normal. Es decir, es una insuficiencia cardíaca congestiva que, por la incapacidad del corazón derecho, se encuentra relacionada con cambios estructurales de las arterias pulmonares, las cuales dan como resultado una serie de señales celulares que se traducen en hipertrofia arterial, con incremento del tono vascular y de la presión arterial pulmonar, cuando las pequeñas arterias (vasos sanguíneos) de los pulmones se estrechan, no pueden transportar mucha sangre. En el momento que esto sucede, la presión se acumula, lo cual se denomina hipertensión pulmonar. La HAP se caracteriza por una presión media de la arteria pulmonar (MPAP) > 25 mmHg en reposo, con una presión capilar pulmonar < 15 mmHg. Puede ser de origen primario o secundario, y el pronóstico dependerá de la causa que la origina y de la respuesta al tratamiento [9].

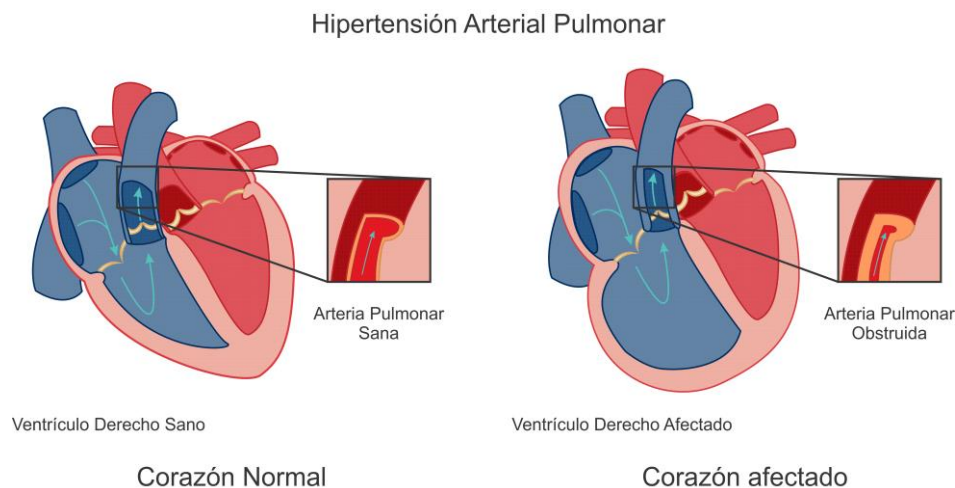


Figura 1. Comparación de un corazón normal a un corazón afectado por hipertensión arterial pulmonar

El corazón necesita trabajar más fuertemente para forzar la circulación de la sangre a través de los vasos en contra de esta presión. Con el tiempo, esto provoca que el lado derecho del corazón se vuelva más grande. Esta afección se denomina insuficiencia cardíaca del lado derecho del corazón o *cor pulmonale*, lo cual es una afección que causa insuficiencia del lado derecho del

corazón. La hipertensión arterial prolongada en las arterias pulmonares y en el ventrículo derecho del corazón puede provocar esta enfermedad [10].

2.1.1. Causas de la hipertensión pulmonar:

Algunas de las principales causas de la hipertensión pulmonar son las siguientes:

- Enfermedades autoinmunitarias que dañan los pulmones, como la esclerodermia o la artritis reumatoidea
- Anomalías congénitas del corazón
- Coágulos sanguíneos en el pulmón (embolia pulmonar)
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad de las válvulas del corazón
- Infección por VIH
- Idiopática
- Niveles bajos de oxígeno en la sangre durante un largo tiempo (crónico)
- Enfermedad pulmonar, como EPOC o fibrosis pulmonar
- Medicamentos (por ejemplo, ciertos fármacos para adelgazar)
- Apnea obstructiva del sueño [10].

En nuestro caso, HAP idiopática (significa que la causa de una enfermedad no se conoce) es infrecuente y afecta más a las mujeres que a los hombres. En países como EE.UU., Israel o Francia se documenta una prevalencia de 1-2 casos por millón de habitantes, con una relación mujer: hombre de 1.7. El registro sobre hipertensión pulmonar de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. describió una mayor predominancia en pacientes de origen negro (12.3%) y una edad media de presentación de 34.5 años. Sin embargo, este comportamiento epidemiológico varía de acuerdo a la etiología. En la HAP familiar se presenta en 14:100 casos y en la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, hasta en un 30% de los casos, especialmente en pacientes con esclerodermia. La enfermedad pulmonar crónica desarrolla hipertensión pulmonar en menos del 15% de los casos, especialmente aquellos con hipoxemia; las enfermedades cardiovasculares congénitas pueden desarrollar hipertensión pulmonar hasta en

el 30% de los casos, con mayor frecuencia en aquellos con defectos del septum ventricular [9].

La sintomatología con frecuencia, como la dificultad para respirar o el mareo leve durante la actividad es el primer síntoma. Es posible que se presente frecuencia cardíaca rápida (palpitaciones). Con el tiempo, los síntomas ocurren con actividad más ligera o incluso estando en reposo [9], [10].

2.1.2. Síntomas:

Los principales síntomas en la hipertensión arterial pulmonar son:

- Hinchazón de las piernas y los tobillos
- Coloración azulada de los labios o la piel (cianosis)
- Presión o dolor torácico, generalmente en la parte frontal del pecho
- Episodios de vértigo o desmayo
- Fatiga
- Aumento del tamaño del abdomen
- Debilidad.

Las personas con hipertensión pulmonar a menudo tienen síntomas que aparecen y desaparecen. Ellos informan que tienen días buenos y malos. El proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar tiene como objetivo demostrar la presencia de la misma. La historia clínica nos permite evaluar el antecedente de enfermedad cardiovascular, pulmonar o aquellas entidades con influencia directa sobre la enfermedad. La evaluación radiográfica, el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) orientan sobre su presencia y el efecto sobre estructuras vasculares y cardiovasculares. Para clasificar y determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar, los complementos diagnósticos se dividen en estudios básicos, como las pruebas de función pulmonar, el grama ventilatorio/perfusorio, los exámenes de laboratorio (citometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, estudios serológicos) y las pruebas de caminata de 6 min, y estudios confirmatorios de la etiología, como la ecocardiografía transesofágica, la tomografía pulmonar (helicoidal y de alta resolución), la angiografía pulmonar, la polisomnografía y la biopsia

pulmonar. El cateterismo cardiaco derecho (CCD) es el estándar de oro para el estudio de la hipertensión pulmonar, realiza una lectura directa de las presiones vasculares pulmonares y se complementa con el test de reactividad vascular pulmonar [11].

La HAP idiopática sin tratamiento tiene una supervivencia media de 2.8 años desde el momento de diagnóstico, y solo del 35% de los pacientes a los cinco años de seguimiento. Sin embargo, actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento que han incrementado la respuesta y, por ende, el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaciclina e inhibidores de endotelina ha modificado la calidad de vida de los pacientes, y ha mejorado y/o disminuido el deterioro en la clase funcional. Por otro lado, en presencia de hipertensión pulmonar asociada a otras enfermedades, la supervivencia está directamente relacionada con la enfermedad de base y su progresión [9], [10].

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una de las complicaciones más temidas en las CC; la exposición crónica de la vasculatura pulmonar a un mayor flujo como acontece en las cardiopatías con lesión pretricuspidéa como la comunicación interauricular, o cortocircuitos asociados a una mayor presión como ocurre en las malformaciones posttricuspidéas dan como resultado la remodelación del lecho vascular lo que condiciona un incremento de las resistencias vasculares pulmonares hasta que finalmente se establece el síndrome de Eisenmenger que representa la forma más avanzada de la hipertensión pulmonar. En 1897, el Dr. Víctor Eisenmenger refirió el caso de un hombre de 32 años que presentaba cianosis y disnea desde la niñez y que fallece por un episodio masivo de hemoptisis. Los hallazgos de la autopsia fueron: la presencia de un gran defecto en el tabique interventricular, hipertrofia marcada del ventrículo derecho y ateromatosis de las arterias pulmonares. Tiempo después este síndrome fue definido y caracterizado por Paul Wood en 1958 como: «. . .*aquella hipertensión pulmonar a nivel sistémico debida a resistencias vasculares pulmonares elevadas con un flujo bidireccional o reverso a través de un defecto septal*». Este síndrome es un trastorno generalizado que condiciona alteraciones en la sangre, endocrinas, de la cinética de las bilirrubinas, afecta a

los riñones, huesos, pulmones, lechos vasculares sistémicos y coronarios, y al sistema nervioso central. Dependiendo de la edad de corrección de la CC, aun en aquellos pacientes en los que se logra una reparación total, existe un riesgo potencial de desarrollar HAP [1].

2.2. Tratamientos disponibles para la hipertensión arterial pulmonar en México.

Ninguno de los tratamientos hasta el momento cura la hipertensión pulmonar, pero si ayudan a reducir los síntomas y retrasar el progreso de deterioro, mejorando la calidad de vida de los pacientes, algunos de los tratamientos actuales son:

2.2.1. Epoprostenol.

El epoprostenol, el cual requiere una infusión continua a través de un catéter venoso central y una bomba de infusión, es una prostaciclina sintética. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el epoprostenol en 1995 para su uso como tratamiento intravenoso continuo para pacientes con síntomas moderados (Clase III) y severos (Clase IV) (clases asignadas por la OMS) e hipertensión pulmonar primaria que no responde adecuadamente a la terapia convencional. Las revisiones posteriores de etiquetas incluyeron la adición de pacientes con HAP relacionada con esclerodermia (2000) y todos los pacientes con HAP (grupo 1 de PH) independientemente de la etiología para mejorar la capacidad de ejercicio (2011) [3], [12], [13].

2.2.2. Treprostinil.

El Treprostinil es un análogo de prostaciclina administrado como una infusión subcutánea o intravenosa continua (Remodulin) o por inhalación (Tyvaso). La FDA y Health Canada aprobaron treprostinil por vía subcutánea en el 2002 para el alivio de los síntomas asociados con el ejercicio en pacientes con HAP en las clases funcionales II a IV de la New York Heart Association (NYHA) (síntomas leves a severos). Treprostinil se lanzó posteriormente en la mayor parte de Europa, Canadá y otras regiones. El dolor y las reacciones en el lugar de la

infusión son los acontecimientos adversos más comunes con treprostinil subcutáneo; Estos eventos se reportan en más del 80% de los pacientes, pero disminuyen con el tiempo en muchos casos [3], [12], [13].

2.2.3. Iloprost.

Iloprost es un análogo de la prostaciclina aprobado inicialmente como una forma de aerosol en la UE y Australia (en 2003) en los pacientes con HAP idiopática y el estado funcional de clase III, y en Estados Unidos (en 2004) en los pacientes con HAP y funcional de clase III (moderada) o síntomas de clase IV (grave). Iloprost fue lanzado más tarde en otras regiones. Iloprost es generalmente bien tolerado, aunque una limitación importante es su vida media corta eliminación (20-25 min), con la dosificación recomendada de seis a nueve veces al día. Los efectos adversos más frecuentes son tos, dolor de cabeza y rubor [3], [12], [13].

2.2.4. Bosentán.

El Bosentan es un antagonista del receptor de endotelina dual (ET-1A / B) que fue aprobado inicialmente por la FDA en 2001 para mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir la tasa de empeoramiento clínico en pacientes con HAP en la OMS clases funcionales III y IV. Debido a riesgo de toxicidad, bosentan está disponible en los Estados Unidos sólo a través de un programa de distribución restringida que monitorea valores de las enzimas de función hepática y el estado de embarazo sobre una base mensual. Aprobaciones posteriores se han dado en más de 50 regiones [3], [12], [13].

2.2.5. Ambrisentan.

Ambrisentan es un antagonista selectivo de los receptores ETA, aprobado en los Estados Unidos en 2007. El fármaco se indicó como tratamiento de una vez al día para pacientes con HAP y síntomas funcionales clase II (leve) o III (moderados) de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico. Ambrisentan fue aprobado más tarde para su uso en Canadá (2008), Unión Europea (UE) (2008), Nueva Zelanda (2009), Australia (2009) y Japón (2010). En 2011, la FDA eliminó el requisito de monitoreo mensual de los valores de la función hepática con ambrisentan como resultado

de datos adicionales que no informaron un aumento significativo de la toxicidad hepática en comparación con los pacientes con HAP que no recibieron ERA. Como resultado, el ambrisentan requiere una distribución restringida únicamente para el monitoreo del embarazo en mujeres en edad fértil debido al riesgo de teratogenicidad relacionada con el fármaco [3], [12], [13].

2.2.6. Óxido nítrico.

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador pulmonar que puede ser rápidamente suministrado al pulmón por inhalación. El óxido nítrico (INOmax) para la inhalación fue aprobado por la FDA en 1999 para neonatos a corto y largo plazo (mayores de 34 semanas de gestación) con insuficiencia respiratoria hipóxica y PPHN. En 2001, se obtuvo la aprobación en la UE y posteriormente se amplió para incluir a los pacientes con HP peri- y postoperatoria en conjunción con la cirugía cardíaca [3], [12], [13].

2.2.7. Sildenafil.

El sildenafil es un inhibidor oral de la PDE-5 inicialmente desarrollado y comercializado para la disfunción eréctil (nombre comercial Viagra). El sildenafil (Revatio nombre comercial) fue aprobado en 2005 para el tratamiento tres veces al día para la HAP por la Agencia de Medicamentos de la FDA y europea (EMA). Aprobaciones posteriores se han producido en más de 50 países. En los Estados Unidos, el sildenafil está indicado para pacientes con HAP, independientemente de la clase funcional. En la UE, el uso de sildenafil se limita a la población predominante estudiado en el ensayo pivotal de fase 3: pacientes con HAP que es ya sea idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo en clase funcional II (leve) o III (moderado). El sildenafil también está aprobado como una inyección intravenosa para los pacientes que están temporalmente incapaces de tomar sildenafil oral y en la UE como una suspensión oral para el tratamiento de los pacientes con HAP edad 1 a 17 años [3], [12], [13].

2.2.8. Tadalafil.

En la Tadalafil es también un inhibidor oral de la PDE-5, aprobada en 2009 en los Estados Unidos y la Unión Europea (Canadá y Japón en el 2010) como una

terapia de una vez al día para mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP. En la etiqueta de la UE especifica el uso en los pacientes con leve a moderada clase funcional, lo que refleja la población del estudio pivotal de fase 3 predominante [3], [12], [13].

2.3. Opciones quirúrgicas (cirugía):

2.3.1. Tromboendarectomía Pulmonar.

Cuando la HP es secundaria a tromboembolismo pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones) esta técnica puede ser utilizada para remover los trombos. La supervivencia es de 80% a los cinco años. Desalojamiento de los trombos, algunos pacientes no son candidatos para la cirugía. Está considerada como cirugía de "Alto Riesgo" [14].

2.3.2. Trasplante de pulmón, bilateral de pulmón o corazón-pulmón.

Es un procedimiento reservado como etapa final para aquellos pacientes a quienes fallan todos los tratamientos, siendo el menos complicado el trasplante simple de pulmón. Un trasplante puede salvar una vida, pero la donación de órganos es muy limitada. Esta es una opción, especialmente para personas jóvenes que padecen HP Idiopática. Riesgos: rechazo del órgano trasplantado, infecciones graves, mayor probabilidad de desarrollar cáncer, todas debidas a que el paciente debe tomar de por vida medicamentos inmunosupresores (que suprimen las defensas del organismo) para evitar el rechazo del (los) órgano (s) trasplantado (s) [3], [12], [13].

2.3.3. Septostomía Atrial.

Se hace un agujero entre la parte superior de las aurículas del corazón, permitiendo que la sangre sea bombeada al resto del cuerpo sin pasar primero a través de los pulmones, disminuyendo el estrés en el corazón, pero reduce enormemente la cantidad de oxígeno que es enviada al cuerpo. Indicación: pacientes con HP grave en clase funcional III-IV, con síncope recurrente o insuficiencia cardíaca derecha, refractarios a tratamiento médico [3], [12], [13].

Como se ha leído antes, la hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad poco frecuente. Debido a que los síntomas son inespecíficos, la enfermedad a menudo se diagnostica en sus etapas posteriores. La historia natural de la hipertensión arterial pulmonar es generalmente progresiva y fatal.

En 1998, en el Simposio Mundial de la hipertensión pulmonar primaria, los científicos clínicos de todo el mundo se reunieron para revisar y discutir el futuro de la hipertensión arterial pulmonar. Reunir a expertos de diversas disciplinas proporciona la oportunidad de una mejor comprensión de la patología, biopatología, factores de riesgo, la genética, el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar [15].

Se han logrado avances notables en el campo de la hipertensión arterial pulmonar en las últimas décadas. La patología está mejor definida y los avances significativos se han producido en la comprensión de los mecanismos patobiológicos. Los factores de riesgo han sido identificados y la genética se ha caracterizado. Los avances tecnológicos nos permiten un diagnóstico precoz, así como una mejor evaluación de la gravedad de la enfermedad. A pesar de la imposibilidad de curar realmente la hipertensión arterial pulmonar, los avances terapéuticos en las últimas dos décadas se han traducido en mejoras significativas en el resultado para los niños con diversas formas de hipertensión arterial pulmonar.

Hasta hace poco el diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria era prácticamente una sentencia de muerte. Esto fue particularmente cierto para los niños, en los que la supervivencia media fue inferior a un año. Este panorama sombrío para los niños en comparación con los adultos fue dado a conocer por los datos de los institutos nacionales de registro de salud en la hipertensión pulmonar primaria. En este registro, la mediana de supervivencia para todos los 194 pacientes fue de 2.8 años, mientras que fue de sólo 10 meses para los niños. Durante las últimas décadas ha habido un progreso significativo en el campo de la hipertensión pulmonar [16].

Los avances tecnológicos también han permitido un mejor diagnóstico y evaluación de la gravedad de la enfermedad con el tratamiento disponible que mejora la calidad de vida y la supervivencia. Sin embargo, la extrapolación de los adultos a los niños no es directa durante al menos varias razones:

- 1) La vida útil esperada de los niños es más larga
- 2) Los niños pueden tener una circulación pulmonar más reactiva, elevando la perspectiva de una mayor capacidad de respuestas vasodilatadoras y mejores resultados terapéuticos
- 3) A pesar de los estudios clínicos y patológicos que sugieren una mayor reactividad vascular en niños, antes del advenimiento de la terapia anti proliferativa vasodilatadora a largo plazo, la historia natural se mantuvo significativamente peor para los niños en comparación con pacientes adultos [17].

2.4. Electrohilado

La técnica de electrohilado, que fue inventado hace unos 100 años y ha atraído más atención en los últimos años debido a sus posibles aplicaciones biomédicas. Las fibras electrohiladas con un área de alta relación de superficie a volumen y las estructuras que imitan la matriz extracelular (ECM) han mostrado un gran potencial en la ingeniería de tejidos y la administración de fármacos [18].

La técnica de electrohilado ha sido usada como un método eficiente y accesible para la fabricación de nanofibras con una gran variedad de aplicaciones como lo son los campos de la farmacéutica y medicina, con más razón en la regeneración de tejidos. Tales aplicaciones podrían ser: apósito para heridas, filtración, sistema de administración de fármacos o andamios de ingeniería de tejidos [19], [20].

La técnica de electrohilado es un proceso muy simple y versátil por el cual nanofibras de polímeros con diámetros que van desde unos pocos nanómetros a varios micrómetros se pueden producir impulsando una solución polimérica o una fusión y cargando electrostáticamente a esta. Se han hecho progresos significativos en este proceso a lo largo de los últimos años y el electrohilado ha

avanzado en sus aplicaciones en muchos campos, incluyendo la farmacéutica. Las nanofibras electrohiladas muestran un gran potencial para el desarrollo de muchos tipos de sistemas de administración de fármacos nuevos (SAF o DDS por sus siglas en inglés), debido a sus características especiales, su utilidad y eficacia. El estado actual de las nanofibras electrohiladas basadas en sistemas de administración de fármacos se centra en la preparación las nanofibras cargadas con el fármaco de polímeros farmacéuticos y biodegradables, y diferentes tipos de sistemas de administración de fármacos. Sin embargo, hay más oportunidades para ser explotadas en el proceso de electrohilado [21], [22].

Con el objeto de desarrollar fibras electrohiladas para estas aplicaciones, se han utilizado diferentes materiales biocompatibles para fabricar fibras con diferentes estructuras y morfologías, tales como fibras individuales con diferente composición y estructura (mezclado de fibras y fibras compuestas de núcleo-corteza) y conjuntos de fibras (haces de fibras, membranas y andamios) [23].

La base fundamental del electrohilado es la aplicación de un campo eléctrico fuerte (alrededor de los kilovoltios). Una solución de polímero o una solución fundida, es alojada en una jeringa y esta a su vez en una bomba de infusión. Cuando se aplica un alto voltaje, la gota que cuelga de la solución polimérica se tornará altamente electrificada y las cargas inducidas se distribuirán uniformemente sobre la superficie. La gota líquida se deformará en un objeto cónico conocido como el “cono de Taylor”, esto es debido al campo electrostático presente [22] (Figura 2).

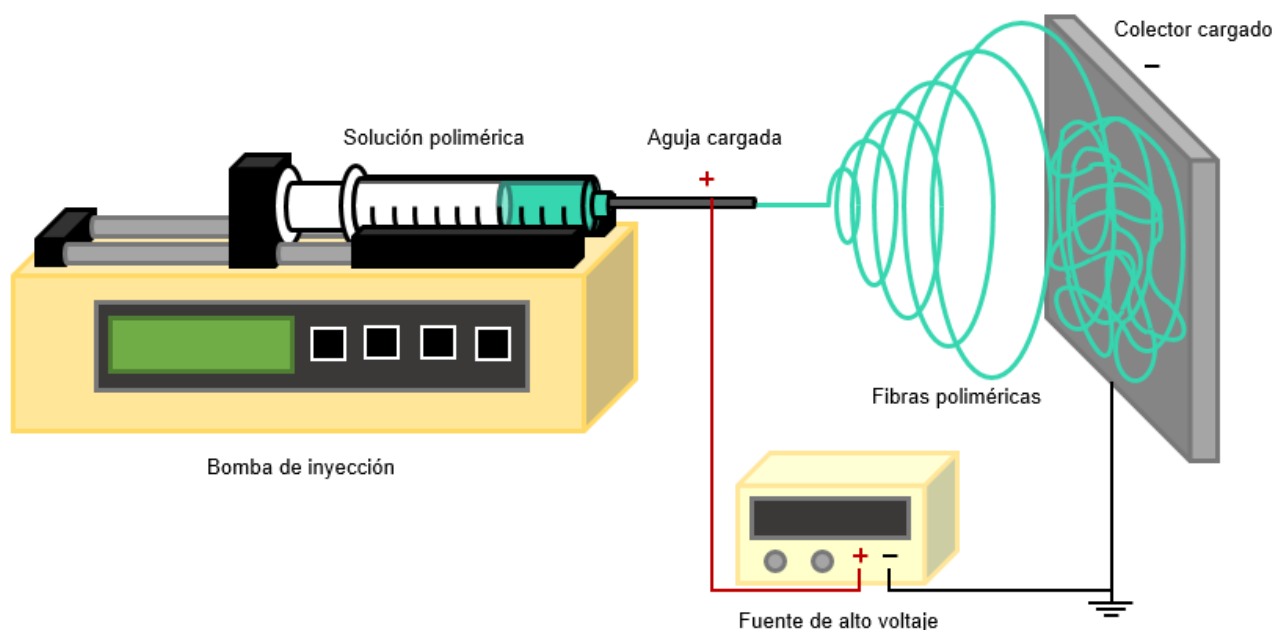


Figura 2. Esquema general de la disposición y procesos de electrohilado convencional.

Cuando el voltaje sobrepasa un valor umbral, la fuerza eléctrica supera la tensión superficial de la gota y entonces uno o varios chorros cargados de la solución son expulsados desde la punta de la gota dependiendo de la intensidad del campo eléctrico presente. A medida que el chorro se desplaza hacia un colector de metal (usualmente en aluminio), el disolvente se evapora y se forma un andamio polimérico no tejido sobre el colector (o como se le conocen también: nanofibras).

Los efectos de varios parámetros del proceso, tales como: la intensidad del campo eléctrico aplicada, el caudal, las propiedades de la solución (concentración, viscosidad, conductividad, tensión superficial, homogeneidad), la distancia entre la jeringa y el colector, los parámetros ambientales (temperatura, humedad y flujo de aire) se han explorado con gran detalle para diferentes materiales poliméricos [24].

La instalación básica para el electrohilado es tan simple que ya se ha establecido en muchos laboratorios de investigación. Principalmente, la mayoría de los arreglos que se utilizaron para electrohilado de una solución de polímero o un fundido de un solo polímero. Sin embargo, una variedad de polímeros no puede ser electrohilados en fibras usando la configuración básica. Con el fin de ampliar

la universalidad del electrohilado y adaptar la estructura de las fibras resultantes, se han hecho muchos esfuerzos en la modificación de equipos de electrohilado. Según la literatura, la mayor parte de la modificación se basa en la jeringa y el colector. Existen varios sistemas de electrohilado, incluyendo co-electrohilado, electrohilado lado a lado, electrohilado multi-canal, electrohilado coaxial, electrohilado de emulsión y métodos que no utilizan o requieren de agujas o jeringas (rodillos, reservorios, placas, cilindros, esferas rotatorias). El emplear diferentes técnicas, abre las posibilidades de incorporar moléculas bioactivas tales como fármacos, proteínas y ADN. El método principal que se utilizará en el trabajo, será de una sola solución de polímero [25].

Las nanofibras poliméricas poseen propiedades únicas tales como área superficial alta en relación al volumen y una alta porosidad con diversos tamaños de poro. Muchos tipos de polímeros naturales y sintéticos han sido electrohilados para aplicaciones biomédicas tales como el colágeno, quitosano, fibroína de seda, poli (ácido láctico), entre otros [26]. El surgimiento reciente de la nanotecnología nos ha dado la oportunidad de desarrollar diversas aplicaciones con nanomateriales. Al depositar nanopartículas en las superficies de otros materiales pueden resultar en la modificación en las propiedades del material para diversas aplicaciones, como lo es cambiar su comportamiento hidrófilo o hidrofóbico, su rendimiento anti-reflectante o su actividad catalítica. Por otra parte, las nanopartículas depositadas en superficies pueden establecer puntos de contacto químicos funcionales. En la industria farmacéutica existe un gran interés en materiales nanoactivos que interactúen con sistemas biológicos [27].

La técnica de electrohilado proporciona un enfoque sencillo y versátil para la fabricación de nuevos andamios de biocompuestos nanofibrosos con propiedades estructurales, mecánicas y biológicas aptas para la regeneración de tejido óseo, al igual que la administración de fármacos de rápida disolución. Mediante una cuidadosa selección de los materiales y sus condiciones de preparación, la eficiencia de la encapsulación que uno desea, así como la conservación de la bioactividad de los agentes terapéuticos pueden ser obtenibles [28].

Las nanoestructuras elaboradas que fueron cargadas con fármacos pueden ser aplicadas a través de diferentes métodos, tales como la implantación, inyección, y la administración tópica u oral para una amplia gama del tratamiento de enfermedades. Aprovechando el reciente desarrollo en las técnicas electrohidrodinámicas, pueden entregar de manera controlada e individual múltiples medicamentos [29].

2.4.1. Parámetros del electrohilado

Los parámetros de trabajo son muy importantes para entender la naturaleza del electrohilado, y también lo que es la conversión de soluciones de polímeros en nanofibras a través de esta técnica. A continuación, se presentan algunos factores que pueden afectar al electrohilado.

2.4.1.1. Parámetros de la solución

2.4.1.1.1. Concentración

Las concentraciones de solución de polímero juegan un papel importante en la formación de la fibra durante el proceso de electrohilado. Cuatro concentraciones deben tenerse en cuenta:

1. A medida que la concentración es muy baja, se obtienen micropartículas poliméricas (o nanopartículas). En este momento, electrospray se produce en lugar de electrohilado, debido a la baja viscosidad y las tensiones superficiales altas de la solución.
2. A medida que la concentración es poco más alta, se obtiene una mezcla de los granos y fibras.
3. Cuando la concentración es adecuada, nanofibras lisas se pueden obtener.
4. Si la concentración es muy alta, se pueden observar micro cintas en forma de hélice [20], [30].

2.4.1.1.2. Peso molecular

El peso molecular del polímero también tiene un efecto importante en las morfologías de fibras electrohiladas. En principio, el peso molecular refleja el enredo de las cadenas de polímero en las soluciones, debido a la viscosidad de

la solución. Mantener la concentración fija, reducir el peso molecular del polímero tiende a formar perlas en lugar de fibra lisa. Un aumento del peso molecular, se obtendrá de fibra lisa. Aumentando aún más el peso molecular, se pueden obtener micro cintas. También es importante tener en cuenta que el peso molecular demasiado alto favorece la formación de micro cintas incluso con una baja concentración. También puede encontrarse que a medida que el peso molecular es muy alto, algunas fibras estampadas pueden obtenerse también a baja concentración. Sin embargo, también es importante señalar que el peso molecular no siempre es esencial para electrohilado si existen suficientes interacciones intermoleculares de los oligómeros [20], [30].

2.4.1.1.3. Viscosidad

La viscosidad de la solución es la clave fundamental en la determinación de la morfología de la fibra. Se ha demostrado que las fibras continuas y lisas no se pueden obtener en una viscosidad muy baja, mientras que una viscosidad muy elevada puede resultar en el endurecimiento de expulsión de chorros de solución, es decir, hay un requisito de viscosidad adecuada para electrohilado. Generalmente, la viscosidad de la solución se puede ajustar mediante el ajuste de la concentración de polímero de la solución; De este modo, diferentes productos pueden ser obtenidos [20], [30].

2.4.1.1.4. Tensión superficial

La tensión superficial, así como la composición del disolvente de la solución, es un factor bastante importante en el electrohilado. Diferentes disolventes pueden contribuir a diferentes tensiones superficiales. Con una concentración fija y reduciendo la tensión superficial de la solución, las fibras abultadas pueden ser convertidas en fibras lisas. La tensión superficial y la viscosidad de la solución pueden ser ajustadas cambiando la relación de la masa de la mezcla de disolventes. Básicamente, la tensión superficial determina los límites superior e inferior del electrohilado si se fijan todas las demás condiciones [20], [30].

2.4.1.1.5. Conductividad / Superficie densidad de carga

La conductividad de la solución se determina principalmente por el tipo de polímero, tipo de disolvente, y una sal opcional. Por lo general, los polímeros

naturales son generalmente polielectrolíticos en la naturaleza, en el que los iones aumentan la carga de la capacidad de la expulsión de polímero que lleva, y someter a una mayor tensión en el campo eléctrico, puede resultar en una formación de fibras pobre en contraste con su homólogo sintético, Además, la conductividad eléctrica de la solución se puede ajustar mediante la adición de sales iónicas como KH_2PO_4 y NaCl . Con la ayuda de sales iónicas, se pueden obtener nanofibras con un pequeño diámetro. También una alta conductividad de la solución se puede lograr mediante el uso de ácido orgánico como disolvente [20], [30].

2.4.1.2. Parámetros en el proceso

2.4.1.2.1. Voltaje

Dentro del proceso del electrohilado, el voltaje aplicado es el factor crucial. Si el voltaje aplicado es mayor que la tensión umbral, chorros cargados pueden ser expulsados del cono de Taylor. Sin embargo, el efecto de los voltajes aplicados en el diámetro de las fibras electrohiladas puede ser un poco controversial. Los voltajes más altos pueden facilitar la formación de fibras de gran diámetro. Así como voltajes más altos pueden aumentar la fuerza de repulsión electrostática cargada en el chorro, lo que favorece el estrechamiento del diámetro de la fibra. Además de estos fenómenos, un voltaje más alto ofrece una mayor probabilidad de formación de perlas. Por lo tanto, se puede decir que la tensión influye en el diámetro de la fibra, pero puede variar con la concentración de la solución de polímero y de la distancia entre la punta y el colector [20], [30].

2.4.1.2.2. Velocidad de flujo

La velocidad de flujo de la solución de polímero dentro de la jeringa es otro parámetro importante para el proceso. En general, una menor velocidad de flujo es más recomendable ya que la solución de polímero tendrá suficiente tiempo para que se polarice. Si el flujo es muy alto, se formará fibras abultadas con un diámetro grueso en lugar de fibras lisas con un diámetro delgado, esto debido a que existe un tiempo de secado cortó antes de llegar al colector y bajo las fuerzas de estiramiento [20], [30].

2.4.1.2.3. Colectores

Durante el proceso de electrohilado, los colectores generalmente actúan como un sustrato conductor para recoger las fibras cargadas. En general, el papel de aluminio se utiliza como un colector, pero es difícil de transferir las nanofibras recogidas a otros sustratos para diversas aplicaciones al igual que existen casos que se requieren arquitecturas bien alineadas o altamente ordenadas para aplicaciones ampliadas. Debido a la necesidad de transferir las fibras, han sido desarrollados diversos colectores para su uso, por ejemplo, los colectores de cilindro giratorio, de disco o un electrodo / campo eléctrico auxiliar (figura 2). Las fibras de polímero alineadas en su mayoría son útiles en la ingeniería de tejidos por lo que no serán descritos a detalle, ya que en este trabajo se requiere más de un entrecruzamiento.

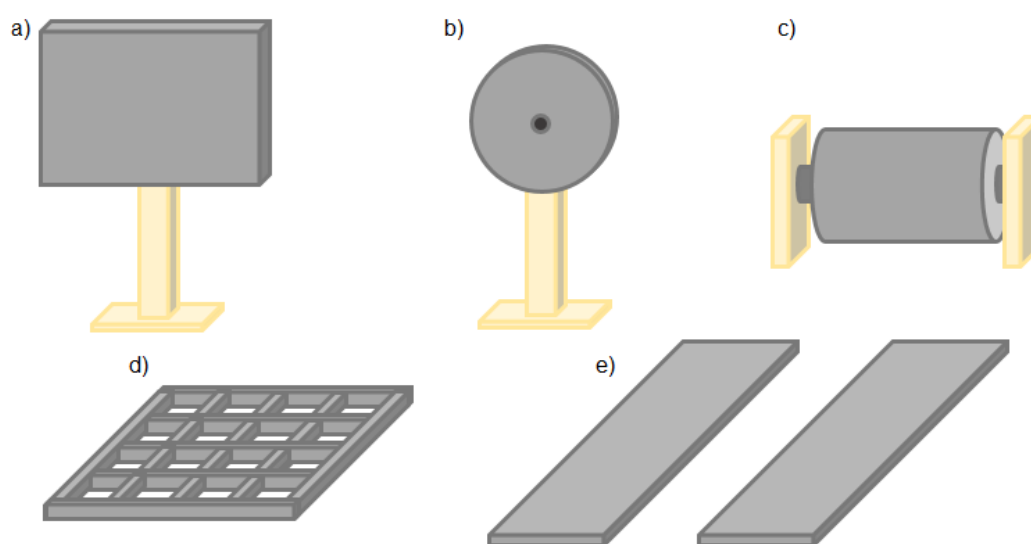


Figura 3. Algunos tipos de colectores utilizados en la técnica de electrohilado: a) Colector de placa; b) Colector de disco; c) Colector rotatorio; d) Colector de rejilla; e) Colector de un electrodo más / Campo eléctrico auxiliar.

2.4.1.2.4. Distancia (H) entre el colector y la punta de la jeringa

Se ha demostrado que la distancia (H) entre el colector y la punta de la jeringa también puede afectar el diámetro de la fibra y sus morfologías. En pocas palabras, si la distancia es demasiado corta, la fibra no tiene tiempo suficiente para solidificar antes de llegar al colector, mientras que, si la distancia es demasiado larga, se pueden obtener fibras abultadas. Un aspecto físico

importante de las fibras electrohiladas es la sequedad del disolvente, por lo que se recomienda una distancia óptima [20], [30].

2.4.1.3. Parámetros ambientales

Hay parámetros ambientales también pueden afectar a los diámetros de las fibras y morfologías, tales como la humedad, la temperatura. Aumentar la temperatura favorece fibras con un diámetro más delgado, por lo que existe una relación inversa entre la viscosidad de la solución y la temperatura [20], [30].

En cuanto a la humedad, baja humedad puede secar el disolvente totalmente y aumentar la velocidad de la evaporación del disolvente. Por el contrario, una alta humedad dará lugar al engrosamiento del diámetro de la fibra debido a que las cargas en el chorro pueden ser neutralizadas y las fuerzas de estiramiento se vuelven pequeñas [20], [30].

2.4.1.4 Polímeros a utilizar

En el electrohilado se utilizado diversos materiales acarreadores, incluyendo polímeros naturales y sintéticos (biodegradables y no degradables) y una mezcla de ambos, por lo que ha sido tema de investigación para la administración de fármacos, ya sea de manera inmediata o controlada. El comportamiento de liberación del fármaco se determina mediante la difusión y degradación del fármaco portador. Las técnicas de electrohilado anteriormente mencionadas se utilizan para controlar el estado de distribución del fármaco en las fibras y así mejorar la cinética de liberación del fármaco [31].

Los polímeros, especialmente los polímeros biodegradables, son especialmente atractivos en la administración de fármacos mediante el electrohilado debido a la facilidad con la que se podría administrar ciertos fármacos. Polímeros tales como poli (ϵ -caprolactona) (PCL), poli (vinil alcohol) (PVAL), poli (vinil pirrolidona) (PVP) y copolímeros tales como el quitosano, han sido ampliamente investigados para fabricar fibras con propiedades deseadas para la ingeniería de

tejidos y aplicaciones de administración de fármacos. A continuación, se enlistan de los polímeros seleccionados para este trabajo y algunas de sus propiedades:

2.4.1.4.1. Poli (vinil alcohol) (PVAL)

El poli (vinil alcohol) (PVAL) es un polímero semicristalino altamente hidrofílico, no tóxico, biocompatible y con excelentes propiedades tales como resistencia, solubilidad en agua, permeabilidad a los gases, y características térmicas adecuadas (figura 3). El PVAL está disponible en una variedad de grados de hidrólisis (DH) porque se deriva del proceso de hidrólisis (o alcoholólisis) del poli (acetato de vinilo) (PVAc). Por consiguiente, las propiedades del PVAL se ven afectadas por los grados de hidrólisis. En los últimos años, la técnica de electrohilado se ha vuelto de gran interés con respecto al PVAL, no sólo porque se puede producir fibras de polímero con diámetros en el intervalo de nanómetros a unos pocos micrómetros utilizando soluciones de polímero o fusiones, sino también porque tiene la ventaja de ser un simple, método convencional con el cual una amplia gama de estructuras porosas se puede producir, además de ser baratos en comparación con los métodos convencionales [32].

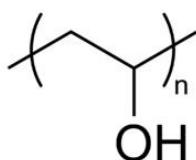


Figura 4. Estructura química del Poli (vinil alcohol) (PVAL)

El electrohilado del PVAL se ha estudiado ampliamente para la preparación de filtros ultrafinos de separación, fibras biodegradables, y fibras inorgánicas. La disolución del PVAL depende de la naturaleza del disolvente, la temperatura, y el grado de hidrólisis en el polímero. Dependiendo de las características reológicas de la solución, el electrohilado de esta producir una variedad de estructuras, incluyendo principalmente: perlas, fibras con perlas y fibras [33].

Varios parámetros de la solución que afectan a la morfología y diámetro de las fibras de PVAL electrohiladas, tales como la concentración de la solución, el peso molecular, pH, sal, y moléculas de tensioactivo, etc., se han investigado

previamente. Sin embargo, el efecto del grado de hidrólisis sobre la morfología y el diámetro de las fibras de PVAL electrohiladas ha sido la menos estudiada. Además, el de PVAL forma excelentes nanofibras a través de electrohilado, pero sus aplicaciones están limitadas por su alta hidrofiliidad, a través del cual se disuelve inmediatamente después del contacto con agua. Por lo tanto, las fibras de PVAL se han modificado ya sea por una sustancia química o un entrecruzado físico para mejorar sus propiedades mecánicas y resistencia al agua [34].

El poli (vinil alcohol) (PVAL) es un polímero de gran interés debido a muchas de sus características deseables, específicamente para diversas aplicaciones farmacéuticas y biomédicas [35]. El PVAL tiene propiedades únicas como un polímero hidrofílico biodegradable. Este absorbe agua y se hincha fácilmente, pero la inflamación es inhibida por las sales. Sus propiedades físico-químicas dependen de su grado de hidrólisis. La solubilidad del PVAL en agua aumenta a medida que su grado de hidrólisis aumenta. En uno de los documentos de los que se consultó, las fibras de los autores contenían ketoprofeno, las cuales fueron hechas con PVAL parcial y totalmente hidrolizado, estas fueron desarrolladas como sistemas de administración de fármacos. Por otra parte, las fibras de PVAL electrohilado fueron estabilizadas contra la desintegración en agua mediante un tratamiento con alcohol, tal como lo es el metanol. Sus resultados mostraron que tras el tratamiento de PVAL electrohilado con el alcohol, la liberación acelerada fue eliminada [36].

En otro trabajo, se lograron electrohilar nanofibras de poli (vinil alcohol) cargadas con meloxicam como un sistema de administración transdérmica de fármacos. Las cantidades de meloxicam cargadas en la solución de PVAL de base (10% p / v) fueron de 2,5, 5, 10 y 20% en peso, basado en el peso seco de PVAL (% en peso). Los diámetros promedio de estas fibras variaron 121 a 185 nm. En todas las concentraciones de meloxicam cargadas en las fibras hiladas de PVAL, se obtuvo una nanodispersión amorfa de meloxicam con PVAL. Tanto el grado de hinchamiento como la pérdida de peso de las esteras de PVAL electrohiladas fueron mayores que unas películas de PVAL que los autores hicieron sin más procesamiento. El flujo de permeación de la piel del meloxicam permeado del PVAL que se hiló cargado con meloxicam fue significativamente más alto que a

partir de las películas PVAL cargado con meloxicam sin mayor procesamiento, y aumento al incrementar el contenido meloxicam en el PVAL hilado cargado [37].

Otro ejemplo de PVAL electrohilado puede ser la preparación de sistemas de liberación de fármacos de rápida disolución por electrohilado utilizando PVAL como polímero formador de filamentos y vehículo de fármaco. La cafeína y la riboflavina fueron utilizadas como fármacos modelo. Se les estudió por microscopía electrónica de barrido (SEM), infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) y difracción de rayos X para investigar las propiedades fisicoquímicas de las nanofibras electrohiladas. Las imágenes de SEM mostraron que las nanofibras preparadas a partir de soluciones acuosas de PVAL/fármaco por medio del electrohilado poseían una morfología ultrafina con un diámetro medio en el intervalo de 260-370 nm. Las pruebas farmacológicas demostraron que las fibras de PVAL/cafeína y PVAL/riboflavina nanofibras tenían casi el mismo tiempo de disolución (aproximadamente 1.5 seg.) y tiempo de humectación (aproximadamente 4,5 seg.). Las mediciones de la liberación indicaron que los fármacos se pueden liberar de una manera acelerada (cafeína en una extensión de 100% y riboflavina hasta una extensión de 40% en 60 seg.) [38].

En otro artículo, se incorporó succinato de sumatriptán, naproxeno y su sal en sus membranas a través del proceso de electrohilado, en este caso el autor añadió sumatriptán, solo y junto a la vez. Este es un fármaco eficaz para terminar o aliviar la intensidad de la migraña. Se probó la liberación de naproxeno y sumatriptán del PVAL. El polímero proporcionó una liberación de naproxeno y succinato de sumatriptán acelerada. Más del 90% del fármaco liberable se disolvió en la fase aceptora en 10 min. La microscopía electrónica de barrido aprobó una buena homogeneidad de diámetro y forma de las nanofibras. Las nanofibras mostraron una liberación rápida y la velocidad de la solución se incrementó varias veces utilizando las nanofibras como portador de fármaco en comparación con las soluciones de fármaco. El fármaco liberado penetró posteriormente a través de la mucosa sublingual como restos no ionizados. Las nanofibras preparadas resultaron muy flexibles y mecánicamente resistentes. Con su capacidad de carga de fármaco de hasta 40% de masa de membrana,

las cuales podrían ser muy ventajosos para la formulación de sistemas de administración de fármacos sublinguales [39].

En un estudio de cargado de múltiples fármacos, se prepararon nanofibras de PVAL con éxito mediante el proceso de electrohilado y se desarrollaron como portadores de fármacos para un sistema de administración transdérmica de fármacos. Cuatro tipos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos con diferentes propiedades de solubilidad en agua, es decir, salicilato sódico (libremente soluble en agua), diclofenaco sódico (escasamente soluble en agua), naproxeno (NAP) e indometacina (IND) (ambos insolubles en agua), fueron seleccionados como fármacos modelo. El aspecto morfológico de las fibras electrohiladas de PVAL de cargadas con fármacos dependía de la naturaleza de los fármacos modelo. Los resultados de resonancia magnética nuclear de ^1H confirmaron que el proceso de electrohilado no afectó la integridad química de los fármacos. Las propiedades térmicas de las esteras de PVAL electrohiladas cargadas con fármaco se analizaron por calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico. El peso molecular de los fármacos modelo desempeñó un papel importante tanto en sus tasas como en la cantidad total de fármacos liberados de las fibras de PVAL de electrohiladas cargadas con fármaco, preparadas, disminuyendo la velocidad y la cantidad total de los fármacos liberados con el aumento del peso molecular de los fármacos. Por último, las fibras de PVAL electrohiladas cargadas con fármaco exhibieron características de liberación mucho mejores de los fármacos modelo que las películas cargadas con fármaco [40].

El PVAL no solo se ha electrohilado solo, si bien, ha sido utilizado en conjunto a otros polímeros, ya sea para mejorar las propiedades de este, o del otro polímero, esto por tener una alta biocompatibilidad y biodegradabilidad en el cuerpo humano. Un ejemplo conocido es el quitosano, los autores prepararon nanofibras de solución de PVAL, quitosano y gelatina, y se caracterizaron evaluando la morfología de las nanofibras y esponjas, el entrecruzamiento de las fibras, las propiedades mecánicas y térmicas y finalmente la citocompatibilidad usando células madre mesenquimales (KP-hMSCs) [41].

Los resultados muestran que las esteras tienen un excelente potencial para aplicaciones relacionadas con la ingeniería de tejidos. Se informó de que la mejor proporción de relación en peso de quitosano: gelatina: PVAL era de 2:2:4 que produjo diámetros de fibra de alrededor de 150 nm. Los resultados en los termogramas indicaron una buena homogeneidad de la estera de nanofibras. Por último, las esteras presentan un buen comportamiento biocompatibilidad [41].

Por otro lado, se han desarrollado nanofibras electrohiladas, estas medicadas para la liberación controlada de fármacos, especialmente la liberación del fármaco directamente al sitio de la lesión para acelerar la cicatrización de heridas. Las nanofibras de poli (vinil alcohol) (PVAL), poli (acetato de vinilo) (PVAc), en una mezcla 50:50 de los materiales compuestos, cargados con ciprofloxacina HCl (CipHCl), se prepararon con éxito por primera vez por la técnica de electrohilado. La morfología y el diámetro promedio de las nanofibras electrohiladas se investigaron por microscopía electrónica de barrido. Los estudios de difracción de rayos X indicaron una distribución amorfa del fármaco dentro de la mezcla de nanofibras. La introducción del medicamento en las soluciones poliméricas disminuyó significativamente las viscosidades de la solución, así como el diámetro de nanofibras. En las evaluaciones de liberación de fármaco *in vitro* mostraron que tanto el tipo de polímero y la cantidad de fármaco cargado afectaron enormemente el grado de hinchamiento, la pérdida de peso, y la descarga inicial junto con la tasa de liberación del fármaco. La mezcla de PVAL y PVAc demostró ser un método útil y conveniente para el electrohilado con el fin de controlar la velocidad y el período de liberación del fármaco en aplicaciones para la cicatrización de heridas. Además, el espesor de la mezcla de las esteras de nanofibras influenció fuertemente en la liberación inicial y la tasa de liberación del fármaco [42].

Si bien, como se ha visto, el PVAL tiene potencial para la administración inmediata, controlada, regeneración de tejidos, o una o más de uno de los anteriormente mencionados, debido a su biocompatibilidad, no toxicidad no inerte y no carcinogenicidad.

2.4.1.4.2. Poli(vinil pirrolidona) (PVP)

La poli(vinil pirrolidona) (PVP) es un polímero sintético importante que se reportó por primera vez en una patente hace casi 60 años, con buenas propiedades de complejación y adhesión, excelente compatibilidad fisiológica, baja toxicidad química y solubilidad razonable en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Por lo tanto, es ampliamente utilizado en muchas industrias tales como productos farmacéuticos, cosméticos, bebidas, adhesivos, detergentes, pinturas, electrónica y materiales de ingeniería biológica [43].

Las series que existen de PVP se usan ampliamente como excipientes y son particularmente adecuadas para la preparación de dispersiones sólidas para mejorar las velocidades de disolución de fármacos solubles en agua en las tecnologías farmacéuticas tradicionales. La capacidad de engrosamiento de PVP depende de su peso molecular, y varios grados se puede distinguir los cuales se identifican con un valor K, lo que se refería con las series, que significa peso molecular promedio estimado a partir de valores de viscosidad relativa [44].

Por otro lado, la poli(vinilpirrolidona) (PVP), también llamado comúnmente poli(vidona) o povidona, es un polímero soluble en agua que se obtiene a partir del monómero N-vinil pirrolidona (figura 5).

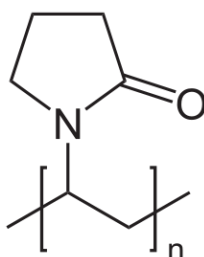


Figura 5. Estructura de la poli (vinil pirrolidona) (PVP)

La PVP fue inicialmente utilizada como un expansor del plasma sanguíneo y más tarde en una amplia variedad de aplicaciones en medicina, farmacia, cosmética y producción industrial. La PVP es soluble en agua y otros solventes polares. Una vez seco es un polvo escamoso claro, que absorbe fácilmente hasta un 40% de su peso en agua de la atmósfera. En solución, tiene excelentes propiedades

humectantes y forma fácilmente películas. Esto hace que sea bueno como un revestimiento o un aditivo para pinturas. El PVP constituye un polímero ramificado. Se utiliza como aglutinante en muchos comprimidos farmacéuticos, simplemente, este, pasa a través del cuerpo cuando se toma por vía oral [45]. El PVP también se utiliza como adhesivo y aglutinante en tabletas, y como enmascarador de sabor en soluciones orales y comprimidos masticables [44].

Entre los estudios reportados con este polímero podemos encontrar el desarrollo de nanocompuestos estructurales de múltiples componentes en forma de nanofibras de núcleo-coraza utilizando la técnica de electrohilado coaxial para la rápida disolución de quercetina, un fármaco poco soluble en agua. Bajo las condiciones seleccionadas, nanofibras de núcleo-coraza con sulfato de quercetina y dodecil sulfato de sodio (SDS) distribuidos en la parte de núcleo y la envoltura de nanofibras, respectivamente, se generaron con éxito, y el contenido de fármaco en el nanofibras fue capaz de ser controlado simplemente a través de la manipulación de los caudales de fluido del núcleo. Los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la difracción de rayos X (XRD) comprobaron que la quercetina y el SDS fueron bien distribuidos en la matriz de poli(vinil pirrolidona) (PVP) en un estado amorfo, debido a las interacciones preferidas de segundo orden. En los estudios de disolución *in vitro* mostraron que el núcleo y envoltura en las esteras compuestas de nanofibras podrían desintegrarse rápidamente para liberar la quercetina en un 1 min. Dicho estudio proporciona un ejemplo del diseño sistemático, la preparación, caracterización y aplicación de un nuevo tipo de nanocompuesto estructural como un sistema de administración de fármacos de desintegración rápida [46].

En dos trabajos de los mismos autores, se electrohilieron fibras ultrafinas cargadas con ibuprofeno como ingrediente farmacéutico activo y poli (vinil pirrolidona) K30 como polímero para la formación de estos filamentos, ya sea como dispersiones sólidas o como una forma física amorfa. En su primer artículo, sus resultados de la calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X y las observaciones morfológicas demostraron que el ibuprofeno se distribuía en las fibras ultrafinas en forma de dispersiones nanosólidas. Los resultados de la espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier ilustran que las

interacciones principales entre PVP e ibuprofeno fueron mediadas por enlaces de hidrógeno. Los ensayos farmacotécnicos mostraron que las membranas de administración rápida de fármacos de disolución con diferentes contenidos de fármacos presentaron casi los mismos tiempos de humectación y desintegración, aproximadamente 15 y 8 seg., respectivamente, pero con diferencias significativas en la disolución del fármaco debido al estado físico diferente del fármaco y a los diferentes mecanismos controlados por liberación de fármaco. 84.9% y 58.7% de ibuprofeno se liberó en los primeros 20 seg., para las membranas de administración rápida de fármacos de disolución con una relación de fármaco a PVP de 1: 4 y 1: 2, respectivamente [21], [47].

En una investigación, los autores después de una serie de experimentos de optimización, se prepararon dos series de fibras electrohiladas de poli(vinil pirrolidona) (PVP) con un sistema de disolvente acetona/dimetil acetamida para la indometacina y griselfulvina. Un conjunto de fibras contenía varias cargas de este fármaco, conocidas por formar vidrios estables, se lograron cargas de fármacos de hasta un 33% p/p. Los datos de microscopía electrónica mostraron que las fibras comprendían en gran medida cilindros lisos y uniformes, con evidencia de gotas de disolvente en algunas muestras. En todos los casos, se encontró que el fármaco existía en estado físico amorfo en las fibras sobre la base de las mediciones de difracción de rayos X y de calorimetría diferencial de barrido (DSC). La temperatura modulada DSC mostró que la relación entre la temperatura de transición vítrea (T_g) de una formulación. La presencia de fuerzas intermoleculares significativas se confirmó adicionalmente mediante espectroscopia IR. Se encontró que la forma amorfa del fármaco era estable después del almacenamiento de las fibras durante 8 meses en un desecador (humedad relativa <25%). Finalmente, se estudió el rendimiento funcional de las fibras; En todos los casos, las fibras cargadas de fármacos liberaron su carga de fármaco muy rápidamente, ofreciendo una disolución acelerada sobre el fármaco puro [48].

Finalmente, se han producido mediante la técnica de electrohilado nanofibras de poli(vinil pirrolidona) (PVP) que contienen loratadina. Después de preparar las muestras, las evaluaciones se llevaron a cabo utilizando microscopía electrónica

de barrido (SEM), espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) y calorimetría de barrido diferencial (DSC). También se realizaron ensayos de disolución y determinación del tiempo de desaparición. Se observó que la reducción de la concentración de polímero, la reducción de la velocidad de alimentación y el aumento de la tensión aplicada a la solución polimérica hasta una cantidad adecuada permitieron la posibilidad de crear nanofibras con un diámetro menor y con una mayor uniformidad. Sus resultados mostraron que el diámetro de la fibra y la cantidad de loratadina afectaron la liberación del fármaco y el tiempo de desaparición de las nanofibras. Comprobaron que cuanto menor sea el diámetro de la fibra y la cantidad de medicamento, más rápida será la solubilidad y el tiempo de liberación de las nanofibras [49].

2.4.1.5 Fármaco a utilizar

2.4.1.4.3.1. Citrato de Sildenafil

El Sildenafil fue sintetizado en la década de los 80's. En un principio se estudió su aplicación en hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica; posteriormente se demostraron sus efectos sobre la PDE5 a nivel del cuerpo cavernoso con incremento de la función eréctil. El citrato de sildenafil por vía oral se patentó en 1996 y en marzo de 1998 fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos para disfunción eréctil [50].

2.4.1.4.3.1.1. Farmacodinamia

La inhibición de PDE5 incrementa los efectos vasodilatadores del NO en la PAH y previene la degradación de monofosfato de cGMP, esto promueve la relajación vascular del músculo liso e incrementa el flujo sanguíneo. La fórmula química del citrato de sildenafil es 1- [4-etoxi-3- (6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-5-il) sulfonil fenil] -4- metilpiperazina (figura 6). Es un polvo blanco cristalino con una solubilidad en agua de 3.5 mg/ml y un peso molecular de 666.7 gr/mol.

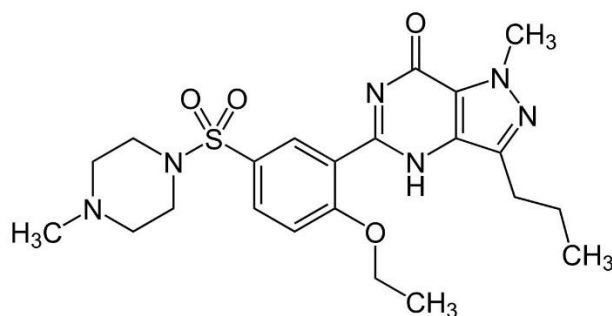


Figura 6. Estructura de 1- [4-etoxi-3- (6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo [4,3-d] pirimidin-5-il) sulfonil fenil] -4- metilpiperazina (Citrato de Sildenafil)

Estudios *in vitro* demostraron que el sildenafil tiene alta selectividad para PDE5 de aproximadamente 4,000 veces en comparación con fosfodiesterasa 3 (PDE3, esta última involucrada en el control de la contractilidad cardíaca [50]. Sildenafil tiene variados efectos farmacológicos en los diferentes sistemas:

2.4.1.4.3.1.1.1. Hematológicos

La inhibición de PDE5 por sildenafil incrementa la actividad antiagregante de las plaquetas secundarias a NO y la inhibición en la formación de trombo [50].

2.4.1.4.3.1.1.2. Hemodinámicos

Produce vasodilatación arterial-venosa *in vivo*, con disminución de la presión arterial en posición supina hasta 8 mmHg aproximadamente 1-2 hr después de su administración, con desaparición de dicho efecto aproximado a las 8 hr. Produce disminución de la presión arterial pulmonar (mPAP), la presión auricular derecha (RAP), la resistencia vascular pulmonar (PVR). En voluntarios jóvenes, puede producir disminución del gasto cardíaco (CO) e índice cardíaco (CI) secundario a los cambios hemodinámicos vasculares, efecto que puede ser equilibrado; no así en el paciente anciano o con factores de riesgo. En pacientes con PAH, al reducir la PVR y la poscarga, incrementa el CO y mejora la función ventricular. Su efecto sobre la circulación pulmonar es secundario a la expresión de la PDE5 a nivel pulmonar. Cuando se administra por vía oral, tiene un efecto vasodilatador pulmonar potente y selectivo con eficacia similar al NO inhalado en la reducción de la mPAP y PVR [50].

2.4.1.4.3.1.1.3. Pulmonares

A dosis mayores de 225 mg/día, incrementa los cortocircuitos intrapulmonares, lo que resulta en hipoxemia. Este tiene como efecto secundario una respuesta eréctil, produce incremento de los niveles de NO en el cuerpo cavernoso, con relajación de músculo liso e incremento del flujo sanguíneo e incremento de la respuesta eréctil [50].

2.4.1.4.3.1.1.4. Visión

Produce alteraciones en la discriminación de colores (azul/verde), ya que existe leve efecto inhibitorio sobre fosfodiesterasa 6 (PDE6), que está involucrada en la fototransducción a nivel de la retina [50].

2.4.1.4.3.1.2. Farmacocinética

2.4.1.4.3.1.2.1. Absorción y distribución

El sildenafil cuenta con rápida absorción, alcanza una concentración plasmática máxima a los 60 min., con una biodisponibilidad del 40%, y se retrasa por los alimentos ricos en grasas hasta en 1 hr. Sildenafil y su metabolito principal N-desmetil sildenafil se unen a proteínas plasmáticas en 96%, cuentan con volumen de distribución de 105 L [50].

2.4.1.4.3.1.2.2. Metabolismo y excreción

Su metabolismo se lleva a cabo a nivel hepático a través del CYP3A4 en sus dos isoformas CYP3A4 principalmente y en menor medida CYP2C9. El metabolito N-desmetil sildenafil tiene un perfil de actividad similar al compuesto original, y con una potencia *in vivo* aproximadamente del 30%, las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el metabolito es aproximadamente el 40% de las observadas con sildenafil, por lo que cuenta con el 20% del efecto farmacológico del compuesto base. La eliminación es menor en ancianos, antecedente de insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve-moderada, uso concomitante de inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina, cimetidina) y antiácidos (hidróxido de magnesio y aluminio). Presenta una vida media aproximada de 4 hrs y su eliminación se realiza en un 80% heces y 13% orina. Vida media de eliminación de 3 a 5 h (figura 6) [50].

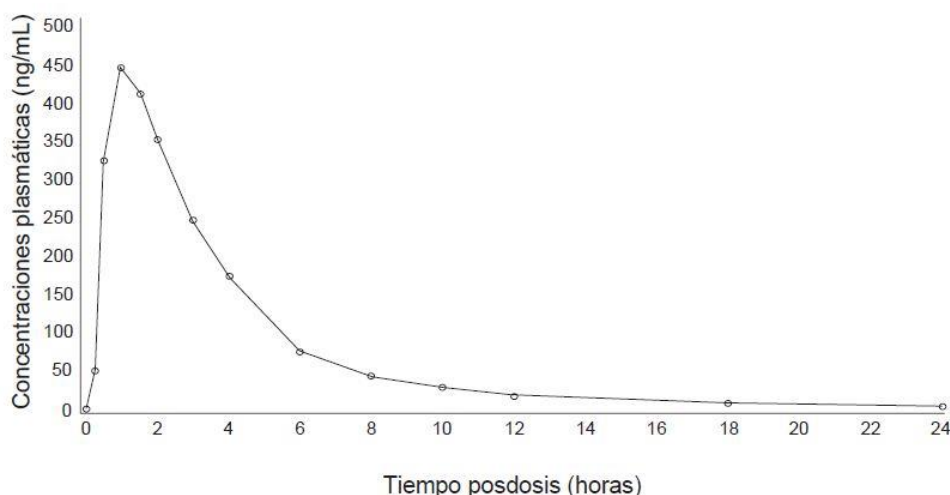


Figura 7. Concentraciones plasmáticas medias de sildenafil en voluntarios sanos. [49]

2.4.1.4.3.1.2.3. Fármaco seleccionado vs alternativas

Sabemos que el óxido nítrico inhalado o una vía intravenosa continua con infusión de epoprostenol se utiliza comúnmente para tratar la hipertensión pulmonar, pero ambas opciones son caras y difíciles de usar. Varios informes de casos y pequeños estudios clínicos han demostrado la eficacia de sildenafil en lactantes y niños con hipertensión pulmonar. Por lo que tenemos como opción al sildenafil, que como se mencionó antes, es un inhibidor selectivo de guanosina-monofosfato cíclico fosfodiesterasa específica-5, que está presente en la vasculatura pulmonar, mejorando de este modo la vasodilatación mediada por óxido nítrico y la disminución de la resistencia vascular pulmonar [51].

En un estudio aleatorizado, a ciegas, controlado con placebo y un estudio en adultos con hipertensión pulmonar primaria encontró que los pacientes que tomaron sildenafil tuvieron mejoras sustanciales en el índice cardíaco, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (disnea y fatiga) en comparación con el grupo placebo. El citrato de sildenafil es actualmente disponible como 25, 50, y 100 mg en comprimidos; ninguna suspensión está disponible para administración oral. Una forma de dosificación líquida permitiría la administración de dosis individuales, basado en el peso corporal, a los bebés y niños pequeños, que no pueden tragar los comprimidos. En ausencia de una preparación líquida disponible comercialmente, el comprimido debe ser molido en un polvo, el cual debe mezclarse en un vehículo apropiado justo antes de la administración a

pacientes por enfermeras o cuidadores. Este enfoque es tedioso y consume mucho tiempo y puede estar asociada con la administración de dosis incorrectas [51].

También una de las alternativas al tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar es el uso de óxido nítrico en infantes. El problema de utilizar este óxido es el rebote en la hipertensión pulmonar (HTP), la cual puede complicar el desapego de óxido nítrico (NO), y se encuentra en parte relacionada con el agotamiento transitorio intrínseco del monofosfato de guanosina cíclica. El rebote se caracteriza por aumento de la presión arterial pulmonar (PA), la inestabilidad cardiopulmonar, y en algunos casos, la necesidad de continuar el NO más allá del periodo de uso previsto [52].

Existe evidencia anecdótica de que el sildenafil, puede prevenir la recurrencia de rebote. En estudio reportados, se investigó el papel del sildenafil en la prevención de rebote (un aumento de la presión de la PA de 20% o más, o el fracaso de suspender NO) en pacientes en los que no se habían hecho intentos previos para dejar de depender de NO. Para esto, treinta bebés y niños ventilados, que recibieron 10 ppm o mayores inhalaban NO, fueron asignados al azar para recibir una dosis de 0,4 mg / kg de sildenafil, o placebo, una hora antes de la interrupción NO. Veintinueve pacientes completaron el estudio. Las presiones de la PA y los gases sanguíneos se midieron antes del estudio de la droga, y una hora y cuatro horas después de parar NO [53], [54].

Se ha reportado que ha habido rebotes en los experimentos que se produjeron en 10 de 14 pacientes tratados con placebo, y 0 de 15 pacientes con sildenafil ($p < 0,001$). La presión arterial se incrementó en 25% en los pacientes tratados con placebo, y un 1% en los pacientes con sildenafil ($p < 0,001$). Cuatro pacientes con placebo no se les pudo quitar el NO debido a la inestabilidad cardiovascular que era grave, mientras que todos los pacientes sildenafil se les fue removido ($p = 0,042$). La duración de la ventilación tras el estudio fue de 98 hrs para los pacientes tratados con placebo y de 28.2 hrs para los pacientes sildenafil ($p = 0,024$). Los investigadores llegaron a la conclusión, que una sola dosis de sildenafil impidió recuperarse después de la retirada de NO, y redujo la duración

de la ventilación mecánica. La profilaxis con sildenafil se debe considerar al remover a los pacientes de NO inhalado [55].

Las guías para el tratamiento de la hipertensión pulmonar hacen hincapié en la importancia de un diagnóstico preciso y derivación temprana a un centro especializado. La hipertensión pulmonar grave se caracteriza por una amplia remodelación de la vasculatura pulmonar, con los consiguientes cambios hipertróficos deletéreos en el ventrículo derecho. Antes del advenimiento de la terapia de la prostaciclina, el pronóstico en la infancia era desolador, con una supervivencia media de 10 meses. La infusión de prostaciclina intravenosa reduce los síntomas y la mortalidad, y en combinación con el tratamiento de la hipoxemia con el oxígeno es actualmente el tratamiento estándar. El tratamiento con infusiones intravenosas continuas es particularmente difícil en la infancia y plagado de complicaciones potenciales, por lo tanto, un tratamiento oral eficaz sería particularmente atractivo [56].

Hasta hace poco, la terapia oral efectiva se ha limitado a agentes relativamente no selectivos tales como nifedipina. Esto sólo es útil en pacientes que responden de forma aguda a la prueba vasodilatadora a cateterismo cardíaco ($> 20\%$ caída de la presión arterial pulmonar media sin una caída del gasto cardíaco). Esto se logra en aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes. El sildenafil es un agente más selectivo, que relaja el músculo liso vascular pulmonar mediante la inhibición de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) de unión, cGMP fosfodiesterasa específica, que se concentra en los pulmones [55].

Se ha demostrado, que el aumento de la resistencia vascular pulmonar en muchas formas de hipertensión pulmonar (HTP) se asocia con disfunción endotelial pulmonar (PED), definido como el fracaso del endotelio pulmonar para producir cantidades adecuadas de óxido nítrico endógeno (NO). Esto también se ha demostrado en los niños con cardiopatía congénita antes de la operación, y es amplificada por circulación extracorpórea (CEC) de la cirugía en el niño postoperatorio. Por estas razones, la administración de óxido nítrico inhalado exógeno se ha convertido en parte de la evaluación preoperatoria de los pacientes sometidos a la evaluación formal de la reactividad vascular pulmonar

durante la cateterización cardíaca antes del tratamiento, y como un tratamiento para la hipertensión pulmonar postoperatoria [57].

El NO inhalado tiene algunas desventajas, sin embargo, algunos pacientes no responden a la inhalación de óxido nítrico. Alternativamente, los pacientes con una terapia a largo plazo de NO pueden desarrollar una severo y potencialmente un mortal rebote de la hipertensión pulmonar en la retirada de óxido nítrico. Recientemente, se ha demostrado que mediante la mejora de la vía NO-arginina, es decir, al proporcionar el sustrato para la producción de NO (L-arginina) y la estimulación de la enzima responsable de la formación de NO (sustancia P), que casi no hay PED en pacientes preoperatorios, y que es posible restaurar la función vasodilatadora endotelial pulmonar en un alto grado en la mayoría de los pacientes postoperatorios. La guanosina-monofosfato cíclica (c-GMP) se produce por la interacción del NO con la adenilato guanidina, y es un mensajero final para relajación del músculo liso vascular. Se metaboliza por una fosfodiesterasa (PDE 5) que es la PDE predominante en el pulmón normal, y que puede ser aumentada en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, y después de un bypass cardiopulmonar, causando un aumento del recambio de cGMP. Por consiguiente, la inhibición de la PDE5 es, un paso lógico para aumentar la biodisponibilidad de cGMP y por lo tanto apoyar la vasodilatación endógena. Estudios previos en modelos animales con hipertensión pulmonar utilizando los inhibidores de la PDE-5 zaprinast o roliprime han confirmado esto como un enfoque válido, pero los datos son menos robustos en los seres humanos tratados con dipiridamol oral, intravenosa y enoximona. Esto es porque tanto el dipiridamol y la enoximona tienen una baja selectividad para la PDE5 presente en los pulmones, y su acción se complica por importantes efectos sistémicos vasodilatador. La preparación intravenosa de sildenafil hace que sea el único inhibidor de la PDE5 valorable disponible hasta el momento. Sin embargo, además de los informes anecdóticos de unos pocos pacientes, no hay datos disponibles sistemáticas sobre los efectos de sildenafil en la circulación pulmonar en los niños. Por lo tanto, en este estudio, se compararon los efectos del óxido nítrico inhalado con los efectos del sildenafil intravenosa, así como una posible acción sinérgica de su combinación, tanto en niños pre y postoperatorias con cardiopatía congénita [57].

En otro estudio, se evaluó la seguridad, eficacia y farmacocinética del sildenafil oral en una serie de casos de niños con hipertensión pulmonar. Tres niños, uno con hipertensión pulmonar primaria (paciente 1) y dos con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita (pacientes 2 y 3) se inscribieron. El sildenafil se inició a 0,5 mg / kg cada 4 hrs y la dosis se incrementó a 1 y después a 2 mg/kg/dosis. Los pacientes fueron evaluados al inicio y luego mensualmente durante un total de 6 visitas. Todos los pacientes reportaron una mayor capacidad de ejercicio con una mejoría en la clase funcional de la New York Heart Association. La distancia recorrida durante la prueba de 6 min aumentó en un 74% (paciente 1), 75% (paciente 2) y 25% (paciente 3) y oxihemoglobina saturaciones aumentó de 79%, 97% y 80% a 93%, 100% y 93%, respectivamente. No hubo efectos secundarios y ninguna caída en la presión arterial sistémica. El sildenafil en los niveles plasmáticos después de una hora a una dosis de 0.5, 1 y 2 mg/kg fueron 109 ± 87 , 150 ± 62 y 368 ± 200 ng/ml, respectivamente. Estos niveles cayeron a 211 ± 106 ng/ml después de tres hrs de la dosis de 2 mg/kg. El trabajo concluye que terapia con sildenafil a medio plazo mejora la saturación de la oxihemoglobina y la tolerancia al ejercicio en niños con hipertensión pulmonar, sin efectos secundarios. La media de los niveles plasmáticos después de una hora a las dosis de 0.5 a 2 mg/kg son similares a las concentraciones plasmáticas máximas reportados en adultos que reciben dosis dentro del rango terapéutico. El uso de sildenafil en los niños parece ser seguro y puede ser beneficioso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar [58].

La hipertensión pulmonar puede presentar un reto formidable en el manejo de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las estrategias para reducir el tono vascular pulmonar son el objetivo de enriquecer el músculo liso vascular de los niveles de adenosín monofosfato cíclico a través de agonistas beta (isoproterenol) o con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo III (milrinona). Por otra parte, el aumento de monofosfato cíclico guanina (cGMP) con vasodilatadores nitrosos (nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, óxido nítrico inhalado [NO]) también reduce el tono vascular pulmonar. A pesar de que NO inhalado es extremadamente eficaz en la reducción de la presión media de la arteria

pulmonar (PAPm) en pacientes cardíacos, su aplicación ha sido limitada debido a que debe ser administrado a través de un circuito cerrado a causa de la inhalación de subproductos tóxicos. Además, la retirada de la terapia NO inhalado puede conducir a la hipertensión pulmonar de rebote peligroso [59].

El sildenafil impide la degradación del cGMP y se ha demostrado ser tan eficaz como NO inhalado en el entorno de la hipertensión pulmonar primaria y la fibrosis pulmonar. Sin embargo, el sildenafil no requiere un sistema de entrega inhalado y no causa rebote a la hipertensión pulmonar. Además, sus efectos se han notado a durar por lo menos tres hrs sin afectar la presión arterial sistémica. Se ha demostrado una formulación intravenosa de un análogo de sildenafil, UK 343-664, muestra una reducción sostenida de la hipertensión pulmonar en un modelo porcino de la hipertensión pulmonar. La creciente evidencia ha demostrado que el sildenafil es un vasodilatador pulmonar eficaz tanto para niños y adultos con hipertensión pulmonar primaria. Se presenta nuestra experiencia inicial con el uso de sildenafil como tratamiento adyuvante para la hipertensión pulmonar postoperatoria después de la cirugía cardíaca [59].

A pesar de estar limitado por la seguridad disponible y la evidencia de eficacia, el uso de sildenafil sigue aumentando. Hasta la fecha, el uso de sildenafil para la hipertensión pulmonar pediátrica se ha caracterizado para 193 niños a través de 16 estudios y 28 series de casos e informes. Los datos de eficacia primarios sugieren que el sildenafil es beneficioso para facilitar el destete de óxido nítrico inhalado en los niños después de la cirugía [60].

Los datos de seguridad recopilados sugieren que el sildenafil es bien tolerado en niños con hipertensión arterial pulmonar idiopática y la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita. Esta revisión resume los datos disponibles que describen el uso, la seguridad y eficacia de sildenafil para niños con hipertensión pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) fue descrito por primera vez por Romberg hace más de 100 años como "la esclerosis de las arterias pulmonares" [60].

Los niños con muchas formas de una enfermedad cardíaca congénita (CHD) son propensos a desarrollar una elevación postoperatoria de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Hipertensión pulmonar resultante (HP) puede complicar la evolución postoperatoria. HP se puede desarrollar después de bypass cardiopulmonar debido a una lesión o disfunción transitoria del endotelio pulmonar. Varias terapias se utilizan actualmente para HP postoperatoria [sedación, alcalosis, el óxido nítrico inhalado (iNO), las prostaciclina por vía intravenosa, la adenosina, y otros]. Sin embargo, las prostaciclina por vía intravenosa, puede causar hipotensión sistémica, y aunque NO parece ser selectivo para los vasos pulmonares, el fármaco es costoso, se puede entregar de forma gaseosa, y pueden estar asociados con rebote de la HP durante la abstinencia del fármaco. Se necesita un agente que se administre fácilmente, que sea de acción rápida, que sea selectivo pulmonar, seguro y sin efecto rebote [54].

El Sildenafil oral recibió la aprobación para el tratamiento de la HP después de un ensayo ciego tanto en pacientes como investigadores, controlado con un placebo, mostró ser un tratamiento eficaz de la HP crónica en adultos. En los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, el sildenafil oral atenuó del rebote de la HP después de la retirada iNO durante el período post-operatoria precoz. Sin embargo, cuando se administra por vía enteral, la biodisponibilidad de sildenafil es sólo aproximadamente 40% en sujetos sanos [54].

Finalmente, En los niños críticamente enfermos en el postoperatorio puede tener la absorción enteral impredecible, de manera que el sildenafil intravenosa puede ser más apropiado. Aunque los estudios preliminares en niños con sildenafil intravenoso, reportaron tener menor presión arterial pulmonar (PAP) y PVR después de la cirugía cardíaca o durante el cateterismo cardíaco, la dosis óptima y los efectos adversos potenciales siguen siendo indeterminados, y hay poca información disponible sobre el efecto de sildenafil sobre la mortalidad y la morbilidad. Un ensayo clínico fue diseñado para evaluar la eficacia, la seguridad y la utilización de recursos de sildenafil intravenoso en la HP que se desarrolló durante el período postoperatorio en niños sometidos a cirugía cardíaca congénita correctiva. Aunque el ensayo fue interrumpido debido a la lenta

acumulación de pacientes, 17 pacientes fueron aleatorizados y tratados. Los resultados de estos pacientes son reportados en este documento [54].

III. Objetivo general

Sintetizar y caracterizar nanofibras por electrohilado que contengan citrato de sildenafil de rápida disolución para el tratamiento de hipertensión pulmonar crónica

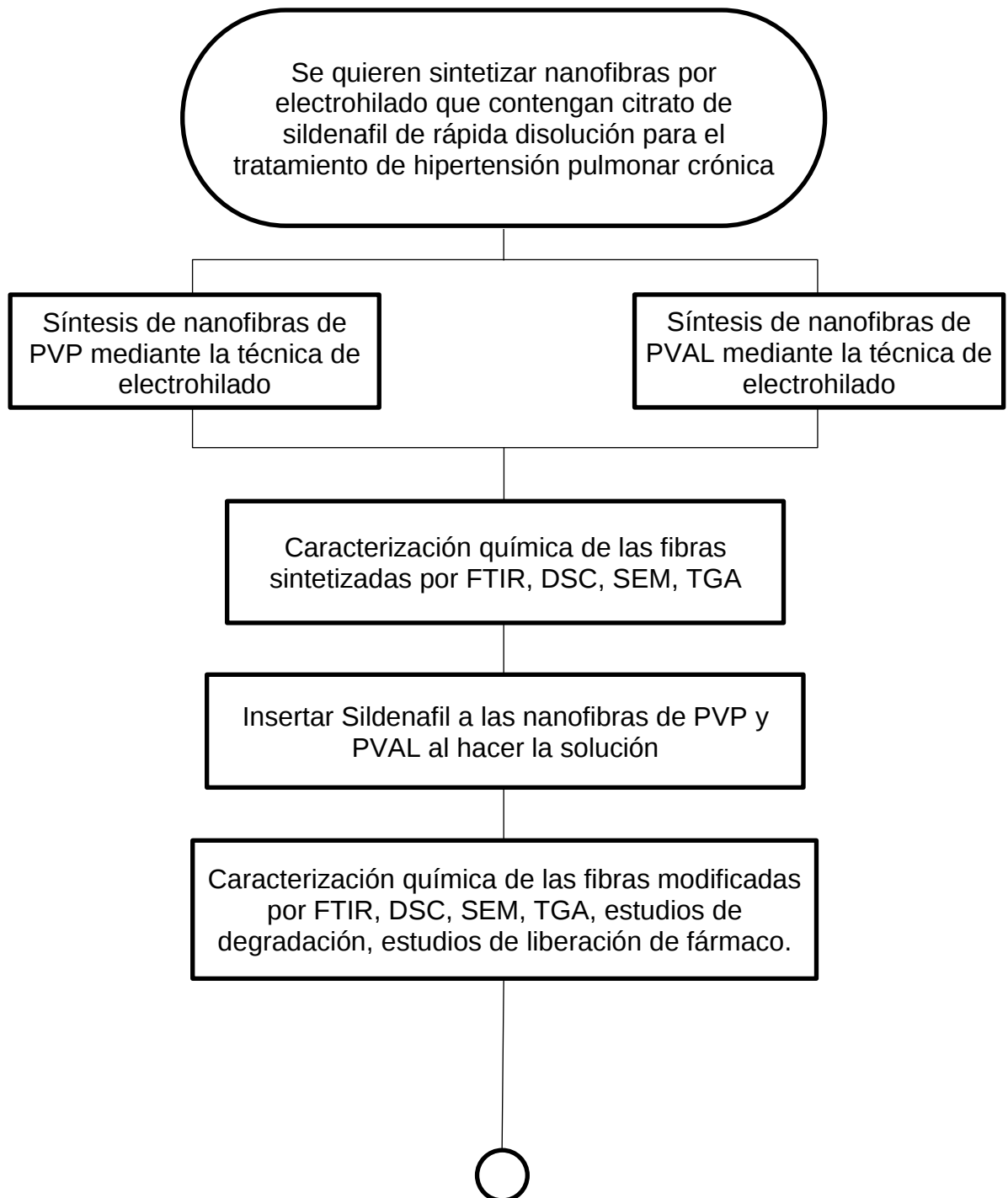
3.1 Objetivos específicos.

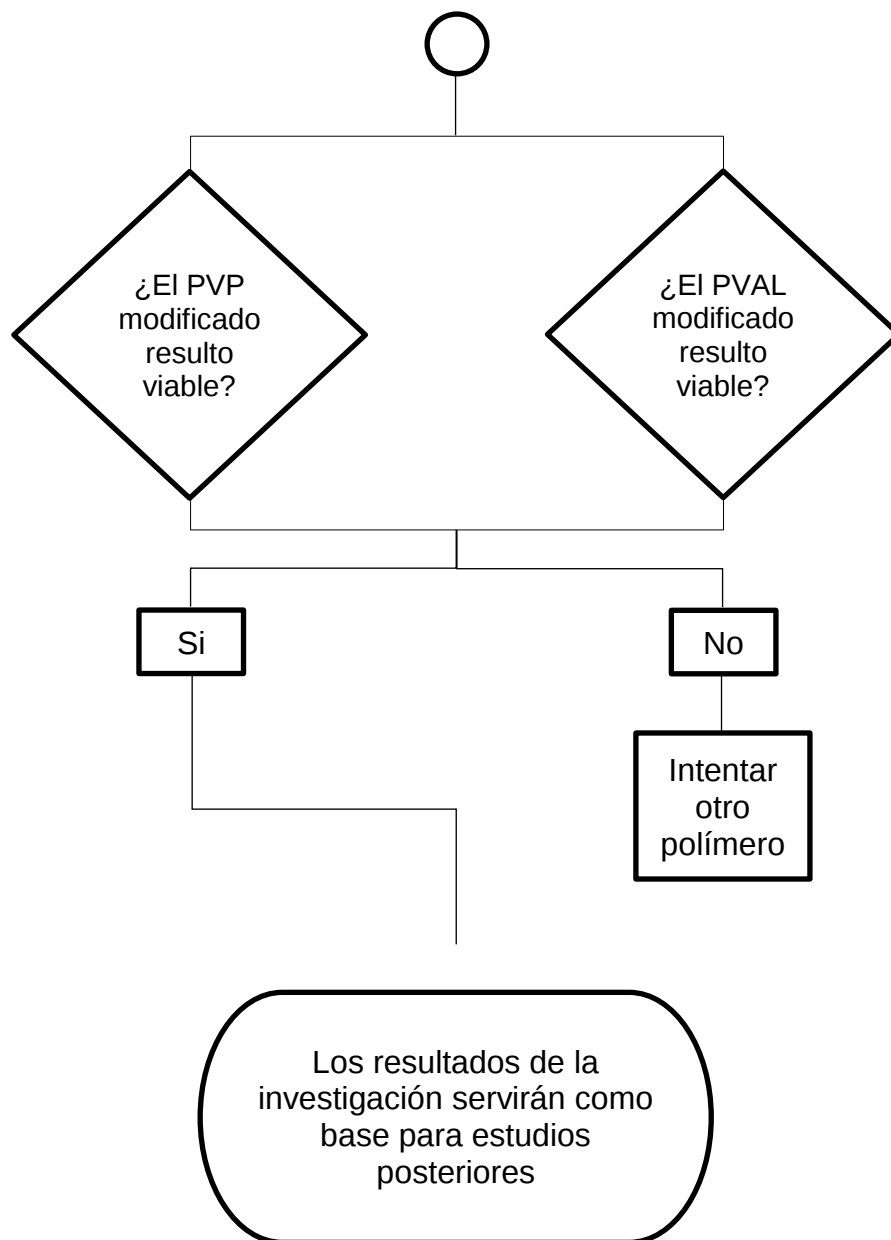
- Sintetizar nanofibras de poli(vinil pirrolidona) (PVP) y poli(vinil alcohol) PVAL a través de la técnica de electrohilado.
- Caracterizar químicamente las fibras de PVP y PVAL (FTIR, DSC, SEM, TGA, UV-Vis).
- Mezclar soluciones de PVP y PVAL con citrato de sildenafil, y sintetizar nanofibras a través de la técnica de electrohilado.
- Caracterizar químicamente las nanofibras de PVP y PVAL modificadas (FTIR, DSC, SEM, TGA, UV-Vis, estudios de degradación de las fibras, estudios de liberación de fármaco).

IV. Hipótesis.

Los andamios electrohilados de nanofibras de PVP y PVAL cargados con Sildenafil pueden ser utilizados como un sistema de liberación inmediata de fármaco efectivo para el tratamiento de hipertensión pulmonar crónica.

V. Metodología





5.1. Materiales

Poli(vinil alcohol) PVAL (PM = 89,000-98,000 hidrolizado 98%-99% de Sigma Aldrich) fue utilizado. No se le aplicó tratamiento previo. Poli(vinil pirrolidona) PVP K40 (PM = 40,000, de Sigma Aldrich) fue utilizado. No se le aplicó tratamiento previo. Se utilizó agua desionizada, etanol absoluto (99.8% de Sigma Aldrich), N, N-dimetilformamida (DMF anhídrido al 99.8% de Sigma Aldrich).

5.2. Preparación de nanofibras de PVAL y PVP

5.2.1. Selección de parámetros en las soluciones

Varios factores asociados con los polímeros pueden explicar los efectos del peso molecular y su concentración. La disolución de un polímero depende de la naturaleza del disolvente, la temperatura y el grado de hidrólisis en el polímero. En soluciones acuosas, existen enlaces intercadenarios e intracadenarios entre los grupos hidroxilo polares en las moléculas de PVAL. Además, el enlace de hidrógeno entre las cadenas de PVAL y las moléculas de agua también se establece después de la disolución. Por lo tanto, después de la disolución, las moléculas de PVAL que se encuentran semi-cristalinas no están completamente dispersas y las partículas de microgel que contiene regiones paracristalinas y dominios amorfos pueden permanecer. Por lo que al fin de mejorar la solubilidad de los polímeros con un alto grado de hidrólisis (> 98%), una temperatura en exceso de 80° C tiene que ser usado con el fin de interrumpir las fuertes uniones intracadenarios e intercadenarios que pueden existir en el polímero. Las uniones intercadenarios e intracadenarios puede reformarse al enfriarse la solución (que ocurre mientras el chorro de polímero se acelera hacia el colector) o durante la evaporación del disolvente [33]. En el caso del PVP, las uniones son solo puentes de hidrogeno, por lo que no afecta al polímero y no se forman estas cristalizaciones [61], [62].

La concentración de la solución desempeña un papel importante en la estabilización de la estructura fibrosa. Se ha demostrado previamente que en soluciones diluidas $[\eta]C < 1$, en donde $[\eta]$ es la viscosidad intrínseca y C es la concentración. Cuando $[\eta]C > 4$, las cadenas de polímero en la solución comienzan a enredarse entre sí y la viscosidad en la solución aumenta

significativamente. Se han obtenido la siguiente relación de Mark-Houwink para el PVAL en agua (a) [33] y para la PVP en etanol (b) [61] respectivamente:

$$[\eta] = 6.51 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) M_w(g)^{0.628} \quad (a)$$

$$[\eta] = 2.99 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) M_w(g)^{0.66} \quad (b)$$

Usando estas ecuaciones, $[\eta] C$ se calculó para diversas condiciones utilizadas en los estudios del autor. Se observó que una estructura fibrosa no podía ser estabilizada para $[\eta]C < 4$. Los valores calculados de $[\eta] C$ para estructuras fibrosas estables eran típicamente entre 5 y 12, lo que indica que se necesita un grado mínimo de enredo de la cadena para la producción de estructuras fibrosas. A pesos moleculares elevados, se obtuvieron una amplia distribución de las fibras, con un número significativo de fibras amplias. Este comportamiento puede surgir como resultado de las diferencias de tensión superficial entre las diversas soluciones. Se ha establecido que la tensión superficial de las soluciones de los polímeros es proporcional al grado de polimerización y a la extensión del proceso de hidrólisis. La tensión superficial disminuye al aumentar la concentración del polímero en la solución. Una baja tensión superficial es deseable en el electrohilado, ya que reduce el voltaje crítico (V_c) necesario para la expulsión del chorro de cono de Taylor como se muestra a continuación (c):

$$V_c^2 = \frac{4H^2}{L^2} \left(\ln \frac{2L}{R} - \frac{3}{2} \right) 0.117\pi\gamma R \quad (c)$$

Donde H es la distancia de separación entre la aguja y el colector, L es la longitud de la aguja (o capilar), R es el radio de la aguja y γ es la tensión superficial de la solución. El extender el polímero puede ser más difícil a altos pesos moleculares dado que V_c es proporcional al PM. Estos resultados indican que con el fin de obtener fibras de pequeño diámetro en el polímero electrohilado, es deseable usar polímeros con bajos grados de hidrólisis y polimerización. En cualquier valor especificado de $[\eta] C$ en el régimen fibroso, puede ser deseable para disminuir PM, y aumentar C . Los datos indican que la transición de vuelta a las fibras planas se produce a $[\eta] C$ los valores de C entre 9 y 10 [33].

El peso molecular de los polímeros y la concentración de solución tienen un efecto significativo en la estructura del polímero a electrohilar. En cada PM, hay una concentración mínima necesaria para estabilizar la estructura fibrosa y la concentración máxima en que la solución no se puede electrohilar. Las estructuras de fibras por lo general se obtienen a $[\eta]C > 5$. A medida que va aumentando la concentración de la solución, el diámetro de la fibra y la separación entre fibras también siguen aumentando y no hay cambio gradual de las fibras circulares a fibras planas. Las estructuras obtenidas a valores iguales de $[\eta]C$ son generalmente similares en valores bajos a moderados de PM. A un alto PM, sin embargo, se observa una amplia distribución de las fibras, con un número significativo de fibras amplias, para el mismo valor de $[\eta]C$ [33].

5.2.1.1. Disolución de PVAL

En el caso del PVAL, se calculó un aproximado en esta solución:

$$[\eta] = 6.51 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) \times 98000^{0.628} = 0.887$$

$$C = \frac{9}{0.887} = 10.14\% \sim 10\%$$

Una solución al 10% (p/v) de PVAL en agua destilada se preparó en baño maría a 80°C con agitación constante. Una vez disuelta, se dejó asentar la solución en el refrigerador a 3°C durante la noche para remover posibles burbujas.

Debido a que esta solución inicial no fue suficiente para electrohilarla, ya que visiblemente dependían mucho de las condiciones ambientales y las limitaciones del equipo, se optó por agregar una pequeña cantidad de DMF y Tritón X-100. DMF debido a que aumentaba la conductividad de la solución y Tritón X-100 para reducir la tensión superficial, anteriormente mencionada que afectaba a esta y aumentaba las posibilidades de electrohilar una solución [63].

Por lo que la solución quedó como la siguiente: Una solución acuosa de H₂O/DMF/Tritón X-100 en una proporción de 84.15/14.85/1, esto adjuntándole el polímero a una solución de 10% [33].

5.2.1.2. Disolución de PVP

En el caso del PVP, se calculó un aproximado en esta solución:

$$[n] = 2.99 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) \times 40000^{0.66} = 0.326$$
$$C = \frac{9}{0.326} = 27.86\% \sim 30\%$$

Una solución al 30% (w/v) de PVP en etanol absoluto fue preparada a temperatura ambiente con agitación constante. Una vez disuelta, se dejó asentar la solución en el refrigerador a 3 °C durante la noche para remover posibles burbujas [61], [62].

5.2.1.3. Disolución de PVAL con CS

En el caso del PVAL, se utilizó la anteriormente mencionada como control, ya que debido a que esta solución inicial no fue suficiente para electrohilarla, ya que visiblemente dependían mucho de las condiciones ambientales y las limitaciones del equipo, se optó por agregar una pequeña cantidad de DMF y Tritón X-100. DMF debido a que aumentaba la conductividad de la solución y Tritón X-100 para reducir la tensión superficial, anteriormente mencionada que afectaba a esta y aumentaba las posibilidades de electrohilar una solución.

Por lo que la solución quedo como la siguiente tabla 1:

Tabla 2. Mezclas y concentraciones de sildenafil cargado en nanofibras de PVAL.

Concentración citrato de sildenafil requerido (peso/volumen)	Solución acuosa (H₂O/DMF/Tritón X-100)	Polímero nanofibras (peso/volumen)	Código de la muestra
25 mg/ 2 ml	84.15/14.85/1	PVAL 10%	PVAL1A
50 mg/ 2 ml	84.15/14.85/1	PVAL 10%	PVAL1B
100 mg/ 2 ml	79.15/19.85/1	PVAL 10%	PVAL1C

Estas fueron las concentraciones óptimas en las cuales se pudo electrohilar las soluciones de PVAL/CS

5.2.1.4. Disolución de PVP con CS

En el caso de la PVP, debido a que el CS es poco soluble en agua y alcoholes, se optó por la necesidad de agregar una pequeña cantidad de DMF. Las soluciones quedaron como en la tabla 2.: MEZCLAS Y CONCENTRACIONES DE SILDENAFIL CARGADO EN NANOFIBRAS DE PVP.

Tabla 3. Mezclas y concentraciones de citrato de sildenafil cargado en nanofibras de PVP.

Concentración sildenafil requerido (peso/volumen)	Solución acuosa (etanol/DMF)	Polímero nanofibras (peso/volumen)	Código de la muestra
25 mg/ 2 ml	85/15	PVP 30%	PVP1A
50 mg/ 2 ml	75/25	PVP 30%	PVP1B
100 mg/ 2 ml	70/30	PVP 30%	PVP1C

5.2.1.5. Electrohilado de PVAL y PVP

El equipo utilizado se muestra en la figura 8:

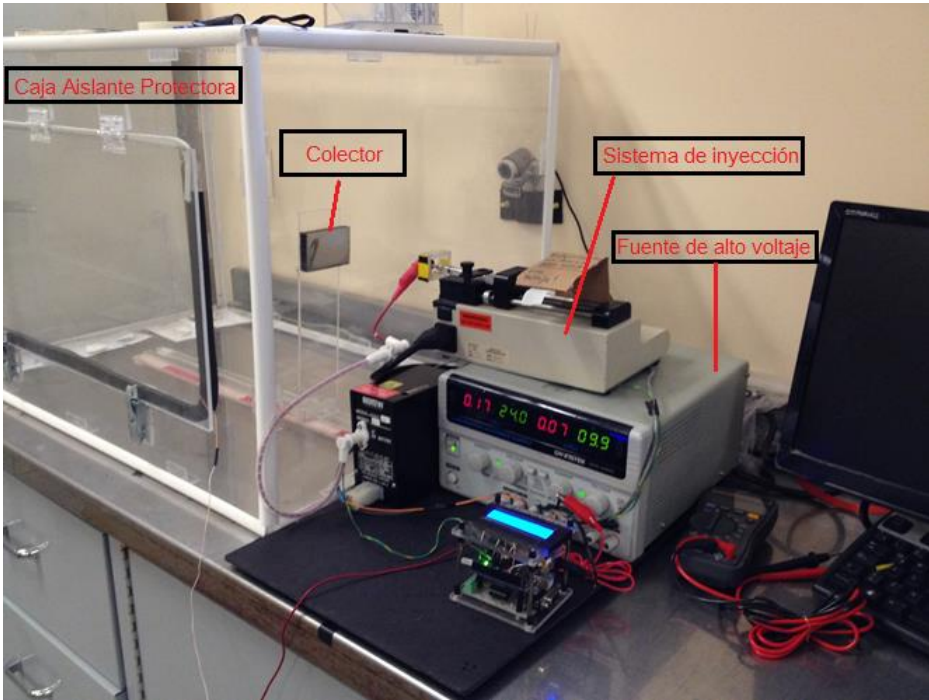


Figura 8. Componentes a utilizar en el proceso de electrohilado

Una jeringa plástica (22G) se cargó con las soluciones de PVAL y PVP, removiendo todas las burbujas formadas durante la carga de la jeringa. Dos pruebas fueron conducidas. La primera a 10 cm, 15 kV y 0.2 ml/hr. La segunda a 15 cm, 20 kV y 0.2 ml/hr. En ambas, se observó la formación de fibras.

5.2.2. Técnicas para incorporación del fármaco

5.2.2.1. Electrohilado

Entre todos los métodos desarrollados para cargar fármacos en nanofibras, la mezcla del agente terapéutico con soluciones poliméricas sigue siendo la más predominante [31]. Para este propósito, el fármaco se disolvió o dispersó en la solución del polímero para lograr la encapsulación del fármaco a través de un método de electrohilado de una fase. Aunque esta técnica es simple en comparación con otros métodos de encapsulación, tal como es la emulsión del electrohilado, o la más compleja de todas las técnicas electrohilado, que es el electrohilado coaxial.

En la figura 9 y 10 se puede observar cómo se propone que el fármaco sildenafil interactúa con ambos polímeros. Con la técnica utilizada no se espera la formación de enlaces covalentes, sino que cientos de interacciones de enlaces no covalentes como enlaces, iónicos, fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógenos y enlaces de coordinación entre otros.

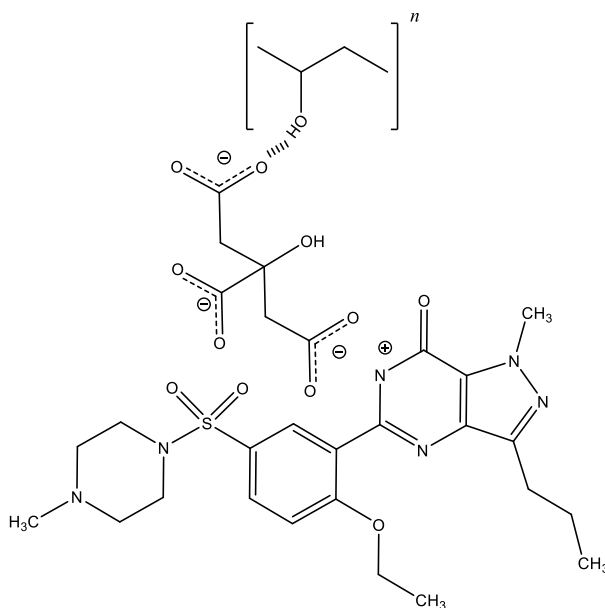


Figura 9. Interacciones propuestas entre el citrato de sildenafil con el PVAL al ser disueltos en la solución anteriormente mencionada.

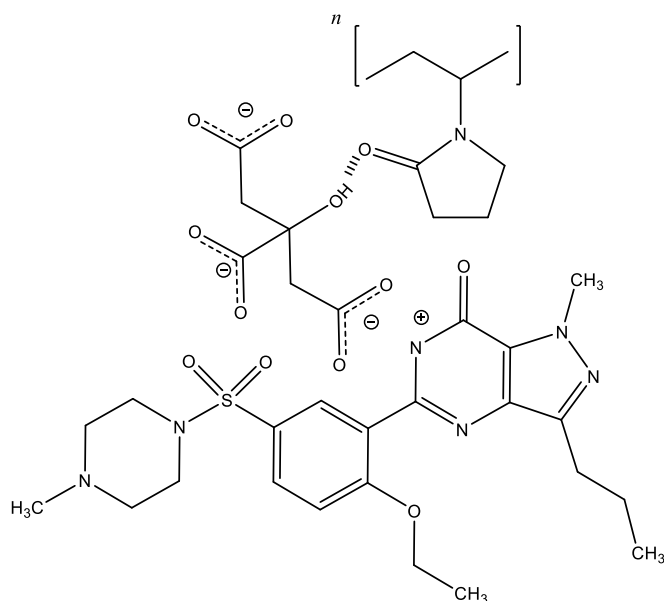


Figura 10. Interacciones propuestas entre el citrato de sildenafil con el PVP

5.3. Identificación de nanofibras de PVAL y PVP

5.3.1. Microscopia de Barrido (SEM)

La morfología y diámetro de las fibras de PVAL y PVP fueron determinadas por SEM, una pequeña sección del material fibroso se colocó en SEM. Un microscopio de emisión de campo JEOL JSM 7600F con un voltaje acelerado de 20 kV fue empleado para las imágenes.

5.3.2. Determinación del diámetro promedio de las fibras

Se empleó el software Image J para medir el diámetro de las fibras y el porcentaje de área porosa en las membranas. Las imágenes seleccionadas para este ensayo fueron imágenes del SEM a 2,000x y 10,000x, respectivamente.

La medición del diámetro en el software incluye seis pasos: 1) se abre la imagen en el software Image J, 2) la herramienta para la medición se selecciona, 3) la escala de la medición debe ser determinada estableciendo una relación entre micrones y pixeles, 4) el diámetro de las fibras es medido, 5) la información obtenida es guardada en un archivo de texto después de que la desviación estándar de los diámetros es evaluada y 6) se determina la distribución. Esta información es graficada en barras con el software Microsoft Excel. Para medir los parámetros, las fibras en la micrografía tienen que estar presentes en el

primer plano y deben ser continuas. 30 mediciones de diámetro fueron tomadas de cada micrografía.

5.3.3. Porcentaje de porosidad en el área de los andamios

La medición del porcentaje de área porosa se obtiene en cinco pasos: 1) la imagen se abre en el software Image J, 2) la escala de micrones es medida en pixeles, 3) se establece la diferencia de colores para diferenciar los poros de las fibras, 4) la imagen es analizada con el programa y 5) se determina el porcentaje de área porosa.

5.3.4. Caracterización química de los andamios

La caracterización química de las muestras fue realizado a través de la estancia de investigación estudiantil a través de una colaboración con el Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México (IIM-UNAM), Distrito Federal, México y el Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C. (CICY) en Mérida, Yucatán, México.

5.3.4.1. Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó para determinar la pérdida de masa del PVAL en función de la temperatura, para observar su proceso de descomposición. Se realizó un estudio en un equipo TGA Q500, con una velocidad de calentamiento de 10 C/min, a partir de una temperatura ambiente hasta 600 °C, en una atmósfera de nitrógeno, el termograma fue analizado por el software TA Universal Analysis.

El análisis termogravimétrico fue realizado midiendo el cambio de masa al incrementar la temperatura, la estabilidad térmica, y la temperatura máxima de degradación de todas las muestras. El ensayo se llevó a cabo utilizando un periodo de calentamiento de 10 °C/min de temperatura ambiente (± 20 °C) a 400 °C en un frasco de platino sin sellar utilizando una atmósfera de Nitrógeno con un flujo de 20 ml/min. El equipo que se utilizó fue un Shimadzu model TGA-50. La masa de las muestras que se analizaron varió entre los 5 a 10 mg. Esta técnica nos permitió determinar la temperatura a la cual la degradación térmica inicia

(Tonset) y el cambio en la masa en función al aumento de temperatura. Se realizaron curvas termogravimétricas (DrTG) para identificar la temperatura de degradación máxima (Tdeg max) (D'Avila. et al. 2012).

5.3.4.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Las muestras fueron evaluadas en el equipo TA instruments DSC Q100, el estudio de muestra se realizó sobre una charola de aluminio para DSC, se utilizó una velocidad de calentamiento de 10 °C/ min, en un intervalo de temperatura de 0 °C hasta los 250 °C y en una atmósfera de nitrógeno. El termograma fue analizado por el software "TA Universal Analysis".

Las muestras fueron caracterizadas utilizando el equipamiento de DSC Shimadzu model DSC-50 y fue programado al primer calentamiento des temperatura ambiente ($\pm 20^{\circ}\text{C}$) hasta 120°C en un periodo $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (primera corrida). Todas las formulaciones estuvieron sujetas a la primera corrida, para la eliminación de residuos. Posteriormente se utilizó un recipiente no sellado con muestra de aluminio para ser el transportador de gas con un flujo de 20 ml/min. La masa de las muestras que se analizaron varió entre los 5 a 10 mg. Al finalizar la primera corrida, el horno fue enfriado con nitrógeno líquido hasta llegar a una temperatura de -20°C o -30°C . El equipo fue programado para realizar otra corrida a 300°C , en un rango de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ para los monómeros y $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ para los copolímeros. La segunda corrida fue la referencia para determinar la temperatura de transición vítrea (T_m) y la temperatura de degradación (T_d) [64].

5.3.4.3. Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-VIS)

La espectroscopia ultravioleta-visible es una espectroscopia de emisión de fotones y una espectrofotometría, esta utiliza radiación electromagnética (luz) de las regiones visible, ultravioleta cercana (UV) e infrarroja cercana (NIR) del espectro electromagnético (entre 380 nm y 780 nm). La radiación absorbida por las moléculas desde esta región del espectro provoca transiciones electrónicas que pueden ser cuantificadas. Se utiliza para identificar de manera general en la

determinación pequeñas cantidades de cierta sustancia, como la concentración de cierto medicamento que puede llegar a ciertas partes del cuerpo. Se prepararon muestras (PVAL, PVP) con una solución madre al 0.1 mg/ml (50 ml), de allí se tomaron alícuotas de 100, 250, 500, 750 y 1000 µl en 10 ml, las muestras se agregaron en celdas de cuarzo hasta $\frac{3}{4}$ del recipiente, se analizaron en el dispositivo HACH DR 6000 y posteriormente se tomaron los resultados.

5.3.4.4. Infrarrojo con Transformación de Fourier (FTIR)

Espectroscopia de infrarrojo por la transformada de Fourier por reflectancia total atenuada se empleó un equipo ATR-Thermo Scientific Nicolet 6700. Los espectros se obtuvieron en el intervalo de 4000-400 cm⁻¹. Las mediciones se realizaron sin previa preparación, esta técnica se empleó para obtener los grupos funcionales presentes en las muestras.

El espectro de absorción del infrarrojo fue colectado a 20 °C desde 4000 - 650 cm⁻¹ para las muestras de monómeros y copolímeros. Los espectros fueron grabados y almacenados en un espectrofotómetro Perkin Elmer spectrometer operating en el ATR (Attenuated Total Reflectance). Se realizaron 4 barridos a una resolución de 4 cm⁻¹. El análisis FTIR se llevó a cabo para investigar la presencia de monómeros residuales en los copolímeros de las formulaciones [64].

5.3.4.5. Estudios de tiempo de humectación y procesos de disolución

El tiempo de humectación se midió colocando dos capas de papel absorbente en una placa de Petri con un diámetro de 10 cm. Después de que el papel se humedeció por completo con agua destilada, el exceso de agua se drenó completamente y las membranas nanofibras se colocaron sobre el papel húmedo y se grabó su tiempo en el cual la bicapa de papel absorbente las disolvía, esto para simular la mucosa oral de las nanofibras [65].

5.3.4.6. Liberación *In vitro*

Las nanofibras electrohiladas fueron recuperadas cuidadosamente de la hoja de aluminio y pesadas exactamente usando un balance digital. Cada muestra se pesó y se sumergió en 40 ml de agua destilada a temperatura ambiente, con agitación magnética a 300 rpm por 5 min. Por lo tanto, la concentración de citrato de sildenafil se determinó mediante un espectrofotómetro de UV-Vis (modelo) a una longitud de onda óptica de 290 nm después de sumergido en agua destilada. La cantidad total del fármaco en cada muestra de la membrana de electrohilada se determinó mediante espectrofotometría de UV-Vis después de haber sido sumergido en agua destilada [65].

5.3.5. Estrategia de explotación de los resultados y de la propiedad intelectual

5.3.5.1. Impacto social

La vía de administración del sildenafil es oral y su presentación se encuentra en tabletas y suspensión (líquido, sólo Revatio) para administrarse por vía oral y este actúa a la hora de su administración. En teoría el método que proponemos hará que el medicamento se absorba aún más rápido. Esto quiere decir que al cargar la fibra con sildenafil, puede ser que sirva no solo para este fármaco, si no para más tipos de fármacos se podrían cargar y poder crear más fibras cargadas con fármaco. Los beneficiados serán personas que sufran hipertensión arterial crónica, empresas farmacéuticas interesadas en comercializar dicho sistema y el área de investigación de biomateriales y biofarmacia, ya que se estandarizarán y optimizarán protocolos que pueden ser útiles para otras investigaciones.

5.3.5.2. Impacto económico

El sistema de liberación de fármaco que se propone en este proyecto puede ser de gran interés para la industria farmacéutica, ya que esta tecnología evita una administración errónea e incómoda en su aplicación tanto a infantes como menores de edad. Por lo que una vez terminado todos los estudios

correspondientes, los resultados permitirán el registro de un modelo de utilidad o patente, que puede ser atractivo para una empresa farmacéutica.

5.3.5.3. Impacto Científico

Derivado de este trabajo se publicarán al menos dos artículos indexados con calidad internacional perteneciente al Journal Citation Reports (JCR) o al catálogo de revistas reconocidas por CONACYT. Se participó en dos congresos, uno internacional (1er Congreso Internacional de Ciencias de la Salud) y uno nacional (XXXIX Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica). Finalmente, se realizó una estancia una estancia corta en la Universidad Nacional Autónoma de México, en la Facultad de Ciencias, en el Instituto de Investigaciones en Materiales, con el cuidado del Dr. Ricardo Vera Graziano, y una visita al Centro de Investigación Científica de Yucatán, con el cuidado de José Manuel Cervantes Uc. Los resultados de la investigación servirán como base para estudios posteriores de doctorado, con el tema de sistemas de administración de fármacos basado en un complejo de inclusión de ciclodextrina-citrato de sildenafil incorporado en fibras electrohiladas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, utilizando modelos experimentales para evaluar la efectividad del sistema en animales pequeños, con el objetivo de que los datos sean útiles para su transferencia a pruebas clínicas.

VI. Resultados y Discusiones

6.1. Evaluación de incorporación sildenafil

Los ensayos de FTIR fueron realizados antes y después de la incorporación de los andamios poliméricos con el fármaco, estos ensayos ayudaron a determinar, si el fármaco sildenafil se incorporó adecuadamente en los andamios. Los espectros resultantes fueron comparados con bases de datos que contengan espectros similares a los de las muestras y tablas de localización, que nos permitan determinar e identificar en el caso del FTIR para investigar la presencia de los grupos funcionales de los polímeros a utilizar y del fármaco [64], [66].

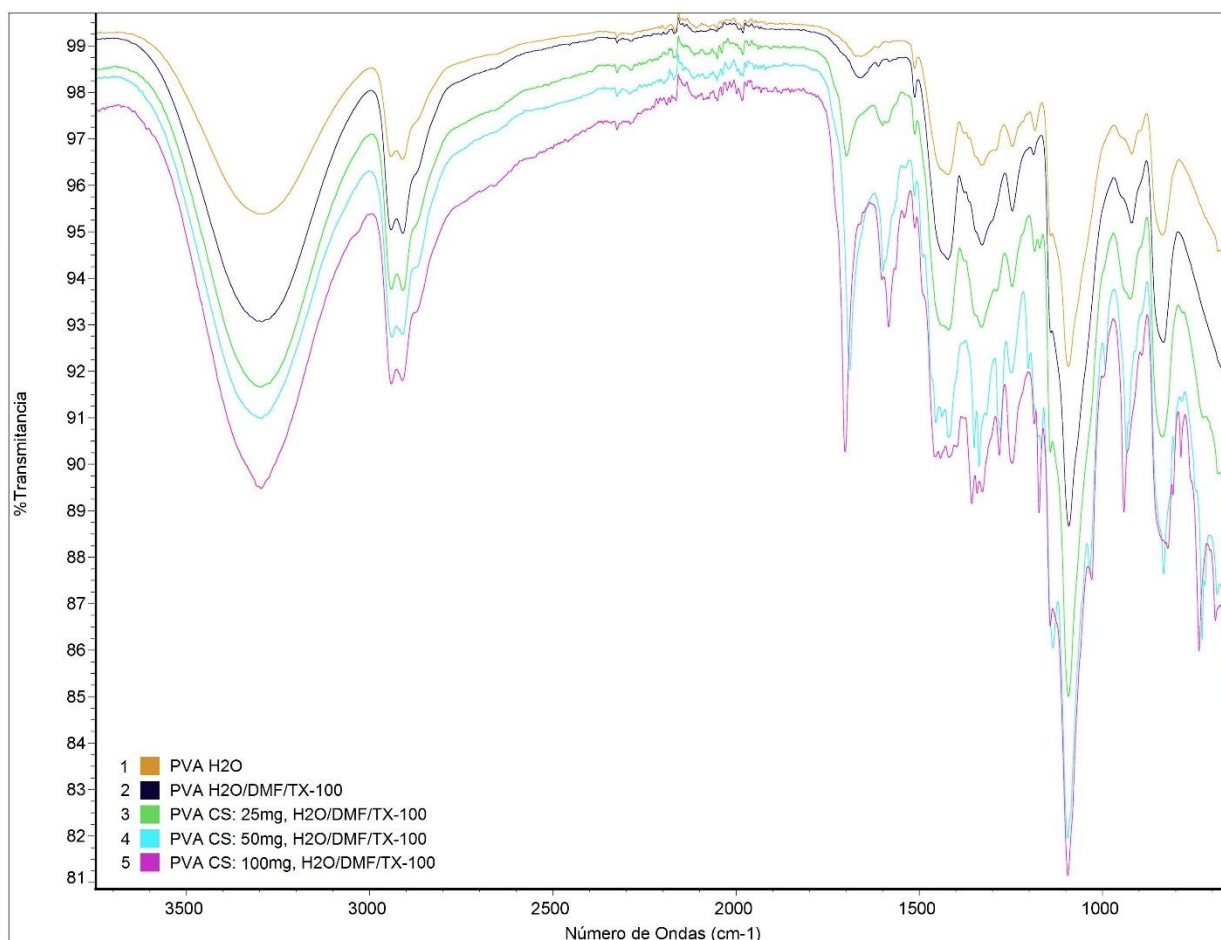


Figura 11. Espectro de IR de poli (vinil alcohol)

Como se muestra en la imagen, los picos característicos del PVAL están presentes: Aproximadamente entre los $3400\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ se encuentra el pico característico del estiramiento O-H del grupos alcoholes (OH) en el PVAL; Por los 2900 cm^{-1} se encuentran la señal para el estiramiento C-H en el PVAL; Entre los $1150\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$ se encuentra el enlace C-O alcoxy. La segunda banda fue una muestra para identificar si se encontraban grupos por alguna traza de DMF, pero al parecer no se presentan grupos funcionales que secunden esta idea. Cabe resaltar que, a diferencia de los dos primeros espectros, los demás espectros se encuentra un pico característico en los valores entre $1810\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$, que es un pico característico para un enlace carbonilo, lo cual se presentan varios grupos carbonilos en el Citrato de Sildenafil (CS).

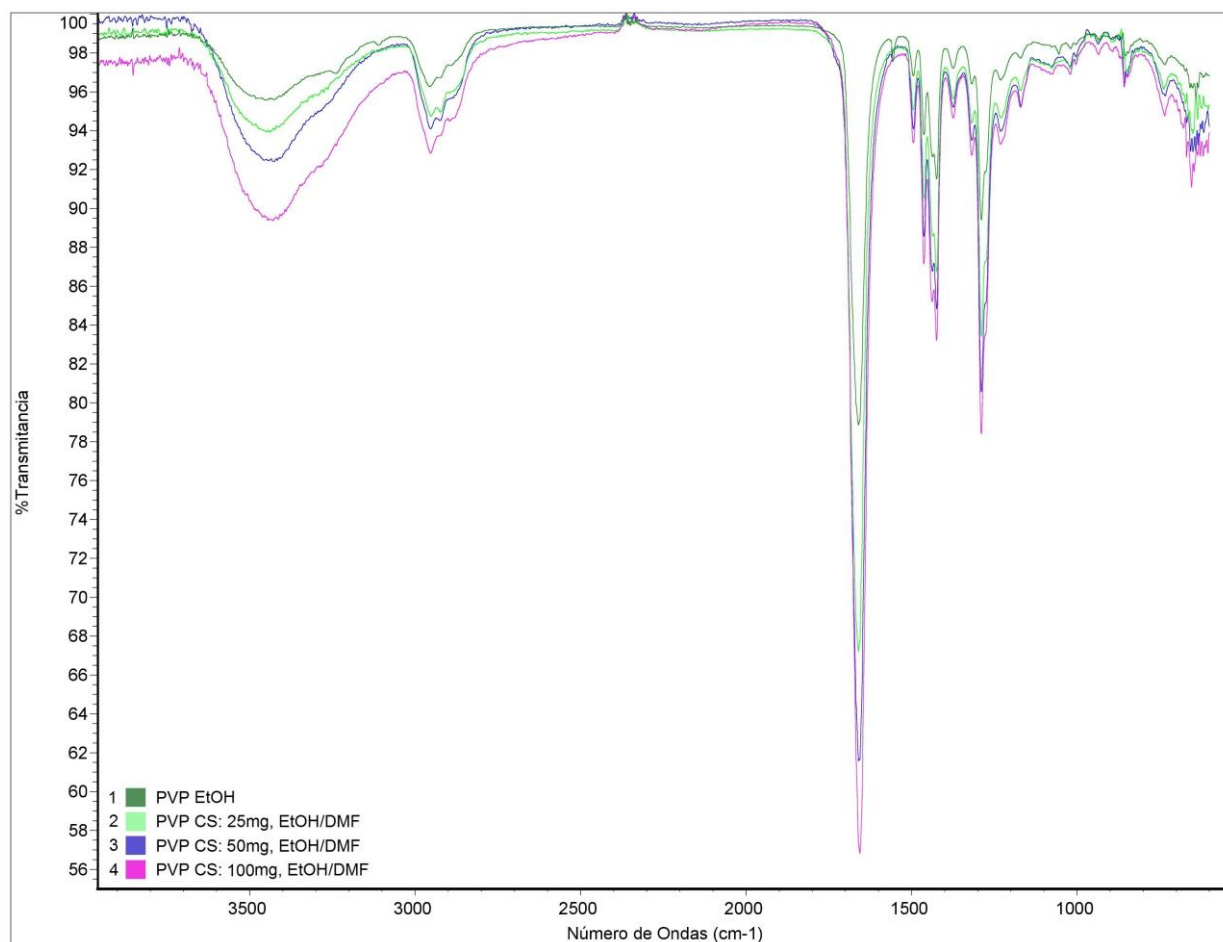


Figura 12. Espectro de IR de poli (vinil pirrolidona)

A diferencia del PVAL, el PVP junto con el citrato de sildenafil, tiene grupos parecidos, los picos en aproximadamente 3800 cm^{-1} y 2900 cm^{-1} indican los múltiples enlaces C-H; los picos entre 1465 cm^{-1} dan a lugar los CH_2 que se pueden encontrar en el ciclo del polímero, la ausencia de un pequeño pico alrededor de los 1600 cm^{-1} podría explicarse debido a los múltiples enlaces del fármaco presente; También alrededor de los 1700 cm^{-1} , los pronunciados picos del enlace carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) pueden explicarse que entre mayor es la concentración de Citrato de Sildenafil, mayor es pronunciado este pico, por lo que explicaría su comportamiento

6.2. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras poliméricas

El diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras poliméricas serán determinados a través del procesamiento de las imágenes de microscopía electrónica con el uso del software Image J, que te permite determinar a través del promedio del análisis de 30 campos dichos parámetros. Realizando un análisis estadístico con parámetros básicos como la media, desviación estándar, mediana, etc.

6.2.1. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras de PVAL

Las fibras de PVAL, como se muestra en la literatura han sido electrohiladas con anterioridad, en nuestro caso las nuestras fueron más gruesas, esto debido a el fármaco de alto peso molecular que tenemos, además de que nuestras fibras no fueron electrohiladas a condiciones óptimas, si no que se utilizó un menor voltaje debido a las limitaciones del equipo. En todas las fibras se utilizaron surfactantes no iónicos, con el objetivo de promover el electrohilado, en nuestro caso Tritón X-100, por lo que mejoró el electrohilado [63] y al adicionar el citrato de sildenafil volvió más eficiente el proceso. Como se mencionó anteriormente, las sales mejoraron el electrohilado de los polímeros; en nuestro caso el citrato de sildenafil convenientemente es una sal, por lo que ayudó a promover un porcentaje de porosidad adecuado y provocó la síntesis de fibras más estables. Aún podemos mejorar el proceso si se tienen las condiciones necesarias, en este caso aumentar el voltaje de la máquina de electrohilado y utilizar también surfactantes no iónicos [40]. En la figura 13 se muestra el electrohilado control, el cual muestra bulbos, esto se debe a la dificultad de electrohilar el PVAL a 20 kV, ya que óptimamente se quisiera electrohilar a 30 kV como se muestra en los cálculos del voltaje crítico y el que se agregó DMF a la solución, el cual aumenta la productividad de estas, también puede aumentar el grosor de estas y el riesgo a formar bulbos. Aún con la adición de Tritón X-100, no se formaron fibras lo suficientemente aceptables. En las figuras 14, 15 y 16 se puede apreciar que hubo una mejoría en las fibras, puede que aumentara su grosor, pero estas pudieron mejorar al añadirle citrato de sildenafil, debido que este es una sal, aumenta la conductividad de la solución y por lo tanto mejora la calidad de las

fibras [30], esto teniendo en cuenta la adición de Tritón X-100. Al comparar las fibras con la literatura, se puede decir que nuestras fibras se acercan a muchas de esta, en un artículo que habla sobre el efecto del peso molecular en electrohilado de las fibras de PVA [33] se puede apreciar que contando el peso molecular del PVA que se utilizó (89,000 – 98,000 Mw), las fibras tienen un diámetro parecido [33].

Tabla 4. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVAL cargadas con sildenafil.

Muestras	Diámetro promedio	Porcentaje de porosidad
PVAL	103±31 nm	60%
PVAL/Sildenafil 25 mg	628±250 nm	45%
PVAL/Sildenafil 50 mg	481±142 nm	44%
PVAL/Sildenafil 100 mg	423±146 nm	42%

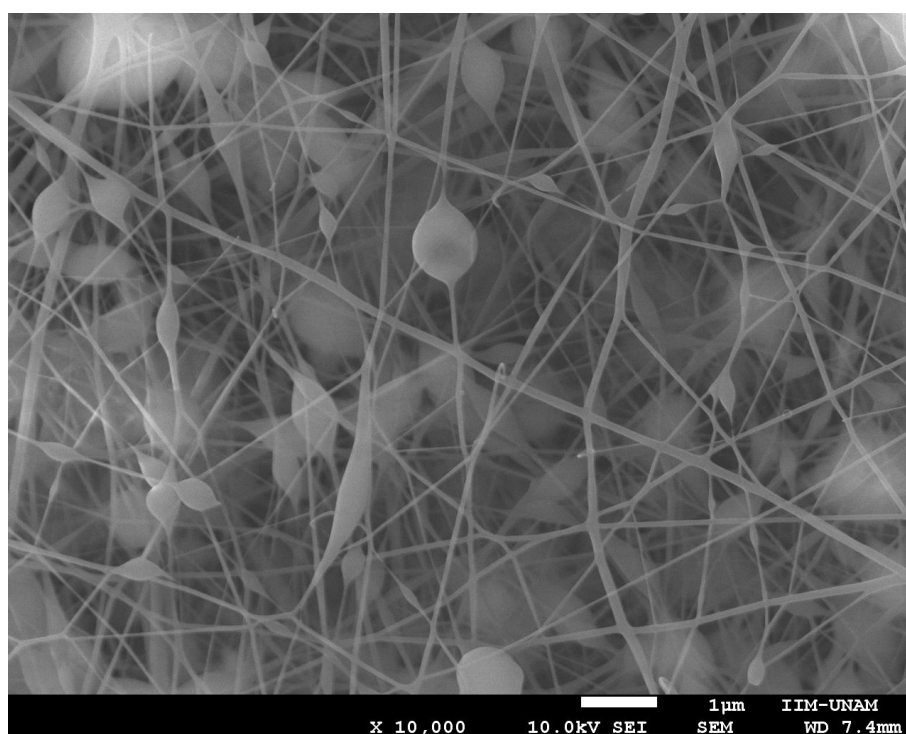


Figura 13. Fotografía SEM de PVAL-H2O/DMF/TX-100 (10,000 x de amplitud).

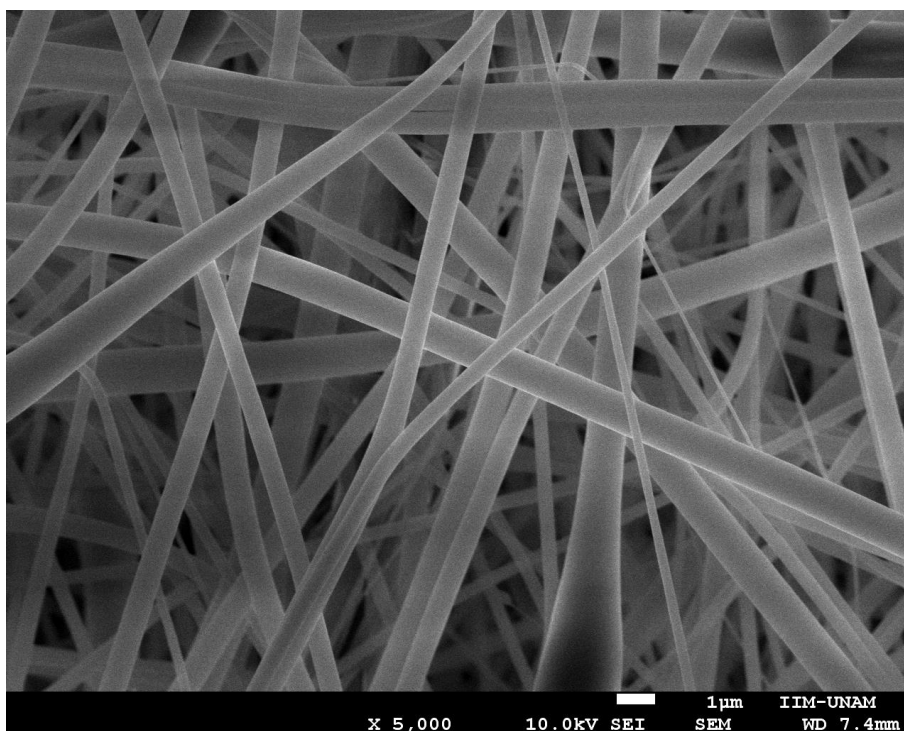


Figura 14. Fotografía SEM de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 25 mg (5,000 x de amplitud).

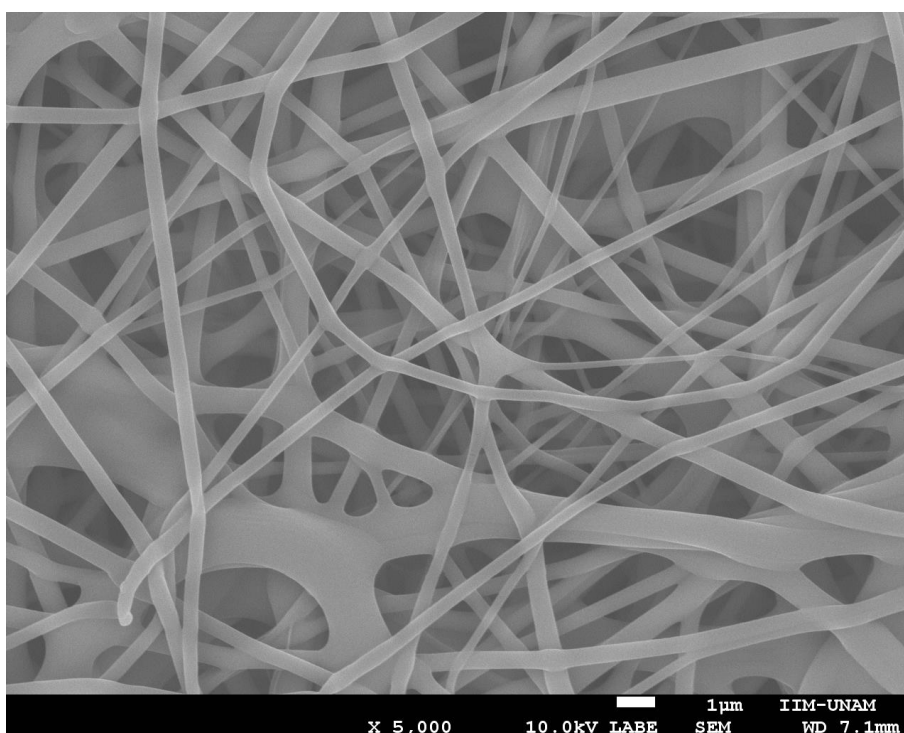


Figura 15. Fotografía SEM de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 50 mg (5,000 x de amplitud).

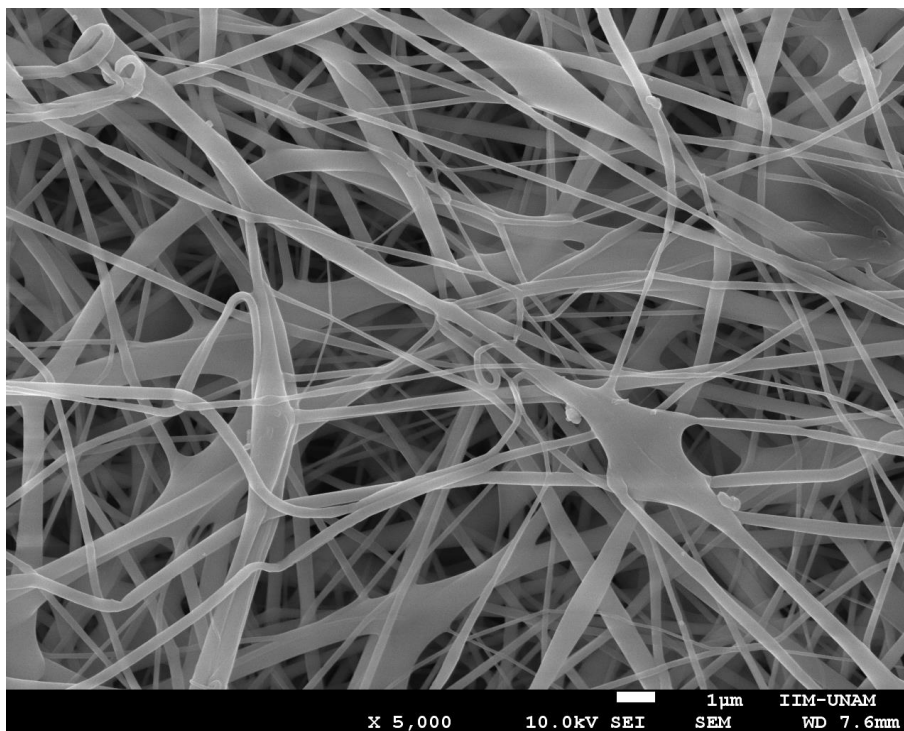


Figura 16. Fotografía SEM de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 100 mg (5,000 x de amplitud).

6.2.2. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras de PVP

En el caso de las fibras de PVP, que también han sido electrohiladas desde ya hace tiempo, se pudo lograr el cometido de acercarse nuestros resultados a la literatura con respecto al grosor, no hubo tantos problemas a la hora de ser sintetizadas, tampoco hubo que agregar algo extra a las soluciones como lo fue con el PVAL, solo la DMF para poder solubilizar el citrato de sildenafil, debido a que este es muy poco soluble en etanol. Como vimos anteriormente, las sales mejoran el electrohilado de los polímeros; en nuestro caso el citrato de sildenafil convenientemente es una sal, por lo que ayudo con el porcentaje de porosidad y sintetizar fibras más estables. Podemos decir que, al comparar las fibras con la literatura, vamos en buen camino, ya que no hubo muchas modificaciones en el diámetro de ellas [67]. La adición de DMF no fue una dificultad para las fibras ser electrohiladas, aunque la evaporación de este solvente es mayor, no es un impedimento para la solución poder ser electrohilada [68]. Las fibras mostraron buena morfología a excepción de la fibra con 50 mg de citrato (figura 19), esto

debido a que hubo un error en la fabricación y se realizó en un día húmedo, que como se mencionó antes en los parámetros, es un parámetro muy importante, ya que este engruesa las fibras.

Tabla 5. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVP cargadas con sildenafil.

Muestras	Diámetro promedio	Porcentaje de porosidad
PVP	371±128 nm	44%
PVP/Sildenafil 25 mg	452±144 nm	49%
PVP/Sildenafil 50 mg	2583± 640 nm	59%
PVP/Sildenafil 100 mg	411±142 nm	41%

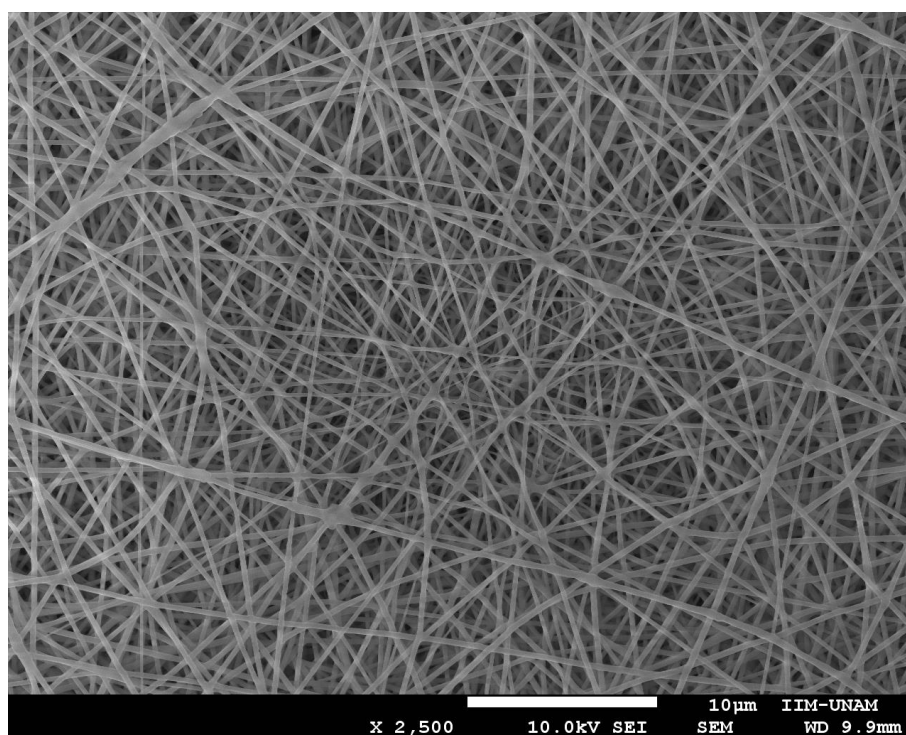


Figura 17. Fotografía de SEM de poli (vinil pirrolidona) (2, 500 x de amplitud).

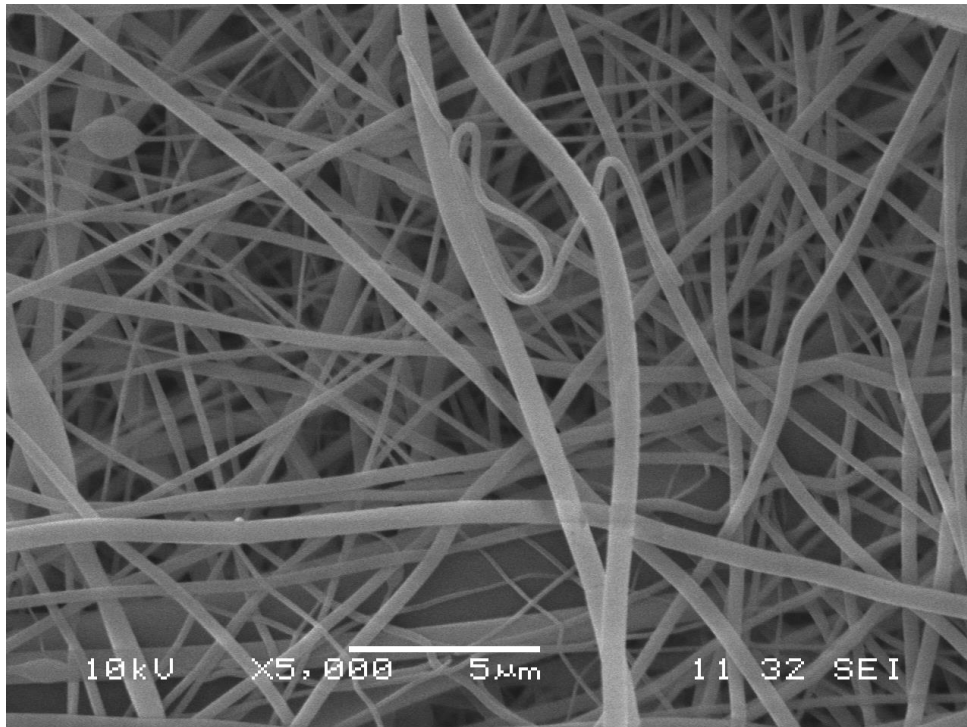


Figura 18. Fotografía SEM de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 25 mg (5, 000 x de amplitud).

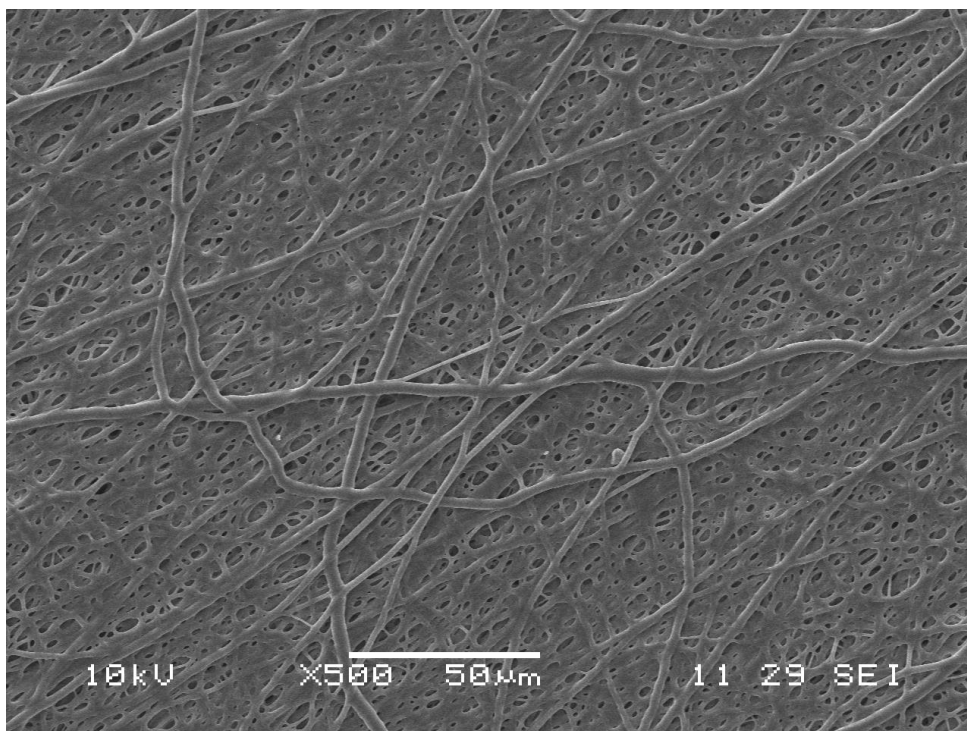


Figura 19. Fotografía SEM de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 50 mg (500 x de amplitud).

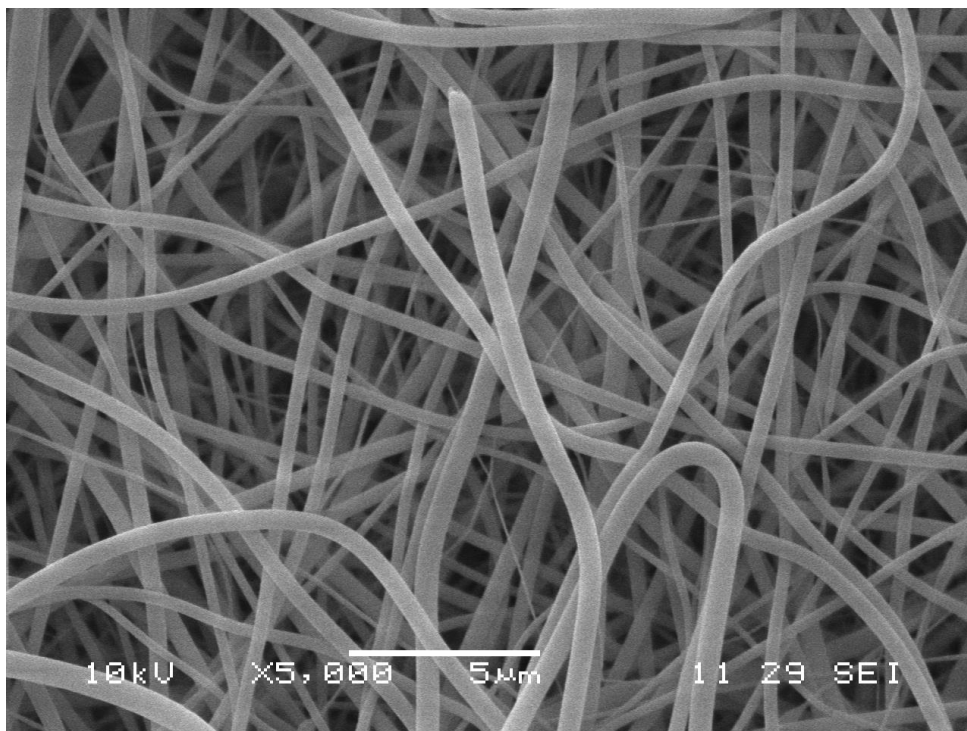


Figura 20. Fotografía SEM de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 100 mg (5,000 x de amplitud)

6.3. Análisis termogravimétrico (TGA) y Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los termogramas obtenidos del DSC y TGA fueron analizados a través del análisis de los espectros obtenidos después de los experimentos por el software “TA Universal Analysis”. Para el TGA se realizaron curvas termogravimetricas (DrTG) para identificar la temperatura de degradación máxima (Tdeg max) [64].

6.3.1. Poli(vinil alcohol):

El TGA del PVAL se puede apreciar que de los 20 °C a los 100 °C solo existe una pérdida de componentes (aprox. a los 60 °C), ya sean disolventes orgánicos de bajo peso molecular o desorción de gases, que en el caso del solvente con el que se formaron las fibras fue agua destilada. Aproximadamente, a los 80 °C se aprecia un pequeño desnivel, esto es porque en la literatura se tiene información que es a la temperatura la cual ocurre la transición vítrea del PVAL[69]. Al ir avanzando se ve que a los 150 °C las fibras comienzan a tener una pérdida muy mínima de peso, esto significa que las fibras son estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas, la cual la temperatura de esterilización es a los 121 °C. Al seguir la gráfica solo se puede ver ya la degradación del material

arriba de los 200 °C. Esto se puede comprobar con el estudio de calorimetría diferencial de barrido (DSC), debido a que la deshidratación de la muestra se encuentra a los 60 °C, que en el TGA es donde se estabiliza, por lo que igual, es pérdida de solventes. Finalmente, a los 220 °C aproximadamente empieza a ocurrir una degradación de la fibra. Tal y como se muestra en la literatura, en el análisis termogravimétrico, el proceso tiene una pérdida de calor aproximadamente a los 280 °C, y en el proceso de calorimetría muestra dos pérdidas de calor, después de los 50 °C y 200 °C, por lo que podemos comprarlos y saber que si es efectivamente PVAL [40].

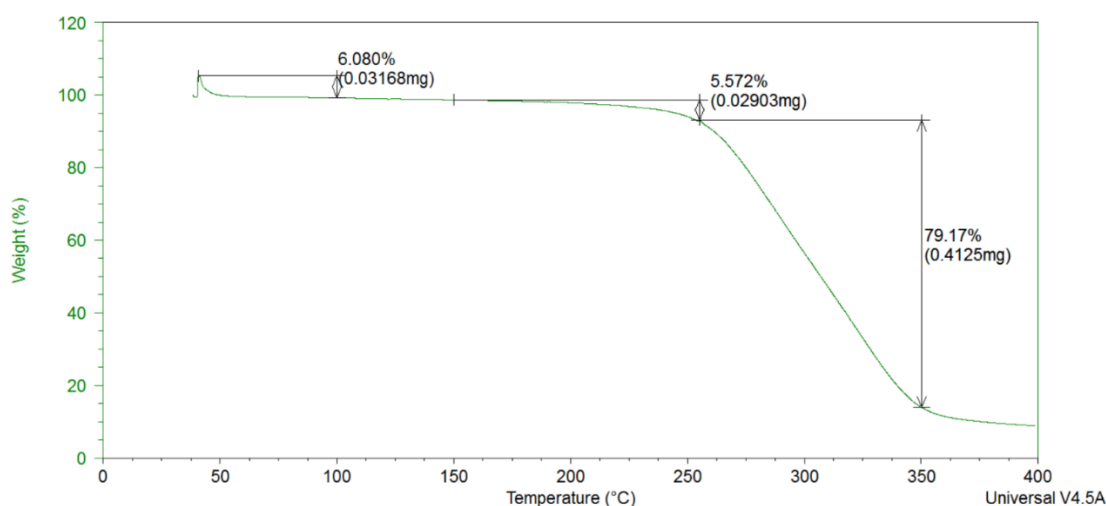


Figura 21. TGA de PVAL-H₂O/DMF/TX-100

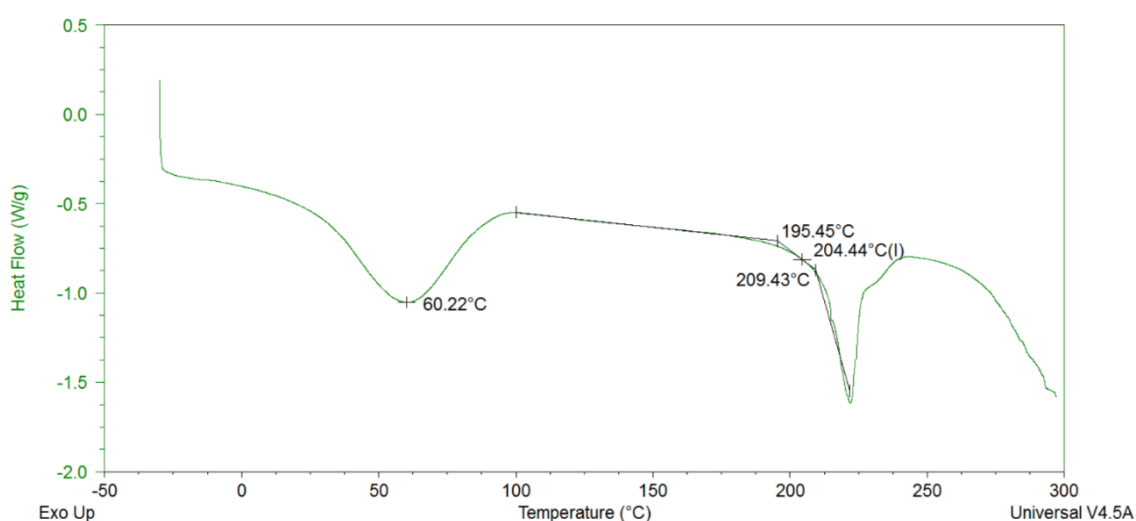


Figura 22. DSC de PVAL-H₂O/DMF/TX-100

Al comparar el análisis de la fibra sin fármaco con respecto a la que contiene 25 mg, se puede apreciar que, de los 20 °C a los 100 °C, al igual que la fibra sin modificar solo existe una pérdida de componentes como agua, disolventes orgánicos de bajo peso molecular o desorción de gases, que en el caso el solvente con el que se formaron las fibras fue agua desionizada. Al ir avanzando se puede apreciar que a los 150 °C se aprecia una pérdida mínima de peso, solo que esta es más prolongada, ya que, comparando con la fibra anterior, esta tarda aún más en degradarse. Aún con esto se puede decir que son estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas (121 °C). Al seguir la gráfica, se puede ver que el material tarda en degradarse más, la pérdida de peso es menos drástica en la fibra modificada, esto quiere decir que la fibra fue exitosamente electrohilada junto con el citrato de sildenafil, además de que la fibra se vuelve más estable al tener la presencia del fármaco en la fibra, después de los 300 °C, se puede ver ya la degradación del material con el fármaco. En el DSC se tiene la fibra y la deshidratación de esta, pero al aumentar la temperatura se puede confirmar que esta la misma temperatura de degradación de la fibra en el TGA. También se muestra un pico pronunciado acompañado de otro pico, esto quiere decir que es la combinación de un polímero parcialmente cristalino y una sustancia pura no polimérica, en este caso: citrato de sildenafil.

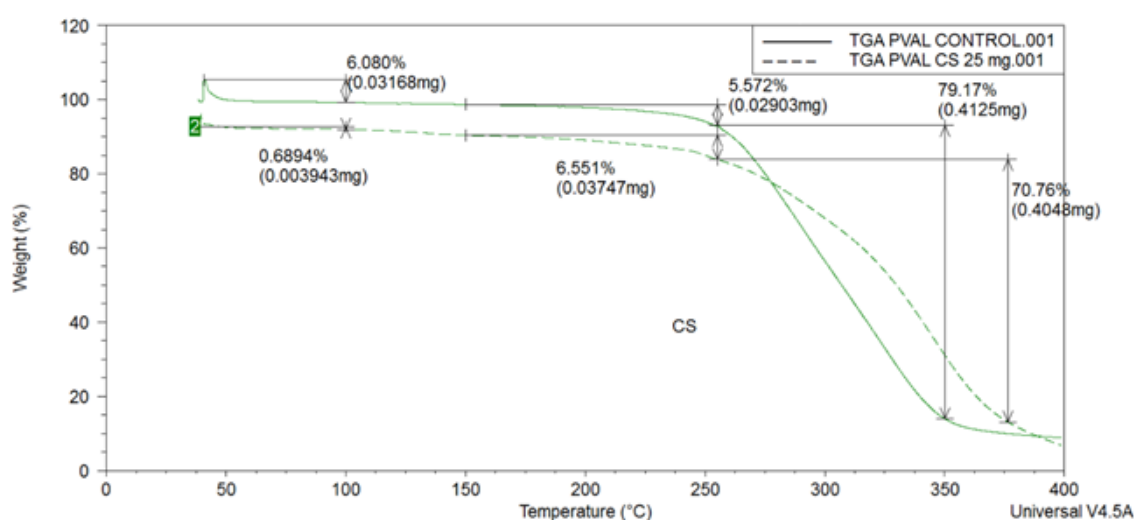


Figura 23. TGA de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; Citrato de sildenafil: 25 mg

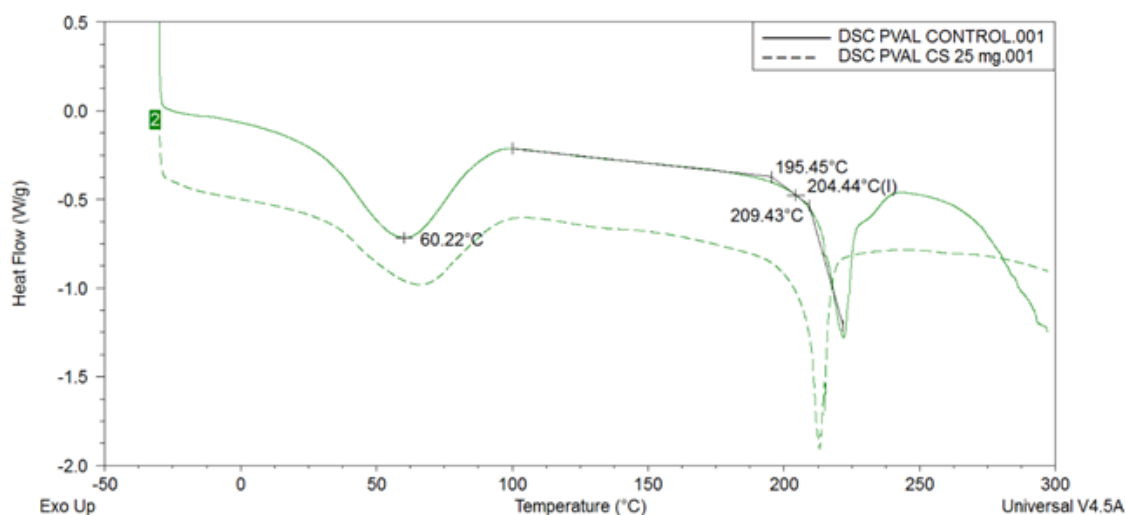


Figura 24. DSC de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 25 mg

Al igual que el análisis anterior, en la fibra de PVAL que contiene 50 mg de citrato de sildenafil (CS), se puede apreciar que, de los 20 °C a los 100 °C, al igual que la fibra sin modificar solo existe una pérdida de componentes como agua, disolventes orgánicos de bajo peso molecular o desorción de gases, que en el caso el solvente con el que se formaron las fibras fue etanol. Al ir avanzando se puede apreciar que a los 150 °C las fibras tienen una pérdida mínima de peso, por lo que se puede decir que son estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas. Igual que el análisis anterior, se puede ver que el material tarda en degradarse, solo que aún más, la pérdida de peso es menos drástica en la fibra modificada, esto quiere decir que la fibra fue exitosamente electrohilada junto con el citrato de sildenafil, que, en este caso, contiene 50 mg de citrato de sildenafil. Al ir aumentando la temperatura, se puede apreciar que la fibra modificada requiere mayor temperatura para ser degradada, no solo se puede apreciar que el fármaco está presente, sino que la fibra se vuelve más estable al tener mayor presencia del fármaco en la fibra, después de los 400°C, se puede ver ya la degradación del material con el fármaco. La calorimetría muestra que al igual que la fibra anterior, esta se recorre hacia la izquierda y con un pico pronunciado junto a otro, igual significa que existe una combinación de un polímero parcialmente cristalino y el fármaco, esto debido a que la curva se recorrió debido a que el punto de fusión del citrato de sildenafil se encuentra cerca de los 187-189 °C [70].

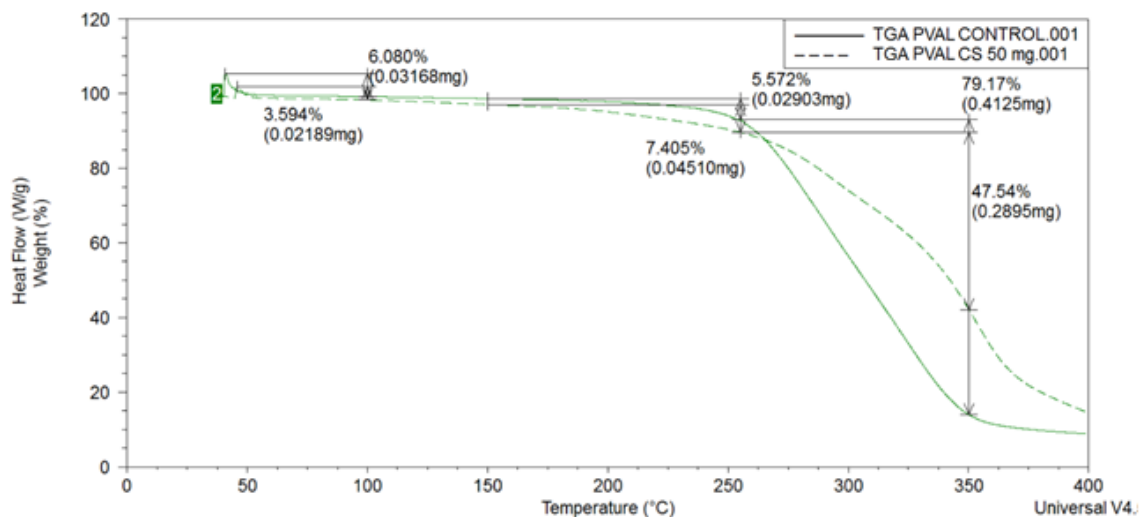


Figura 25. TGA de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 50 mg

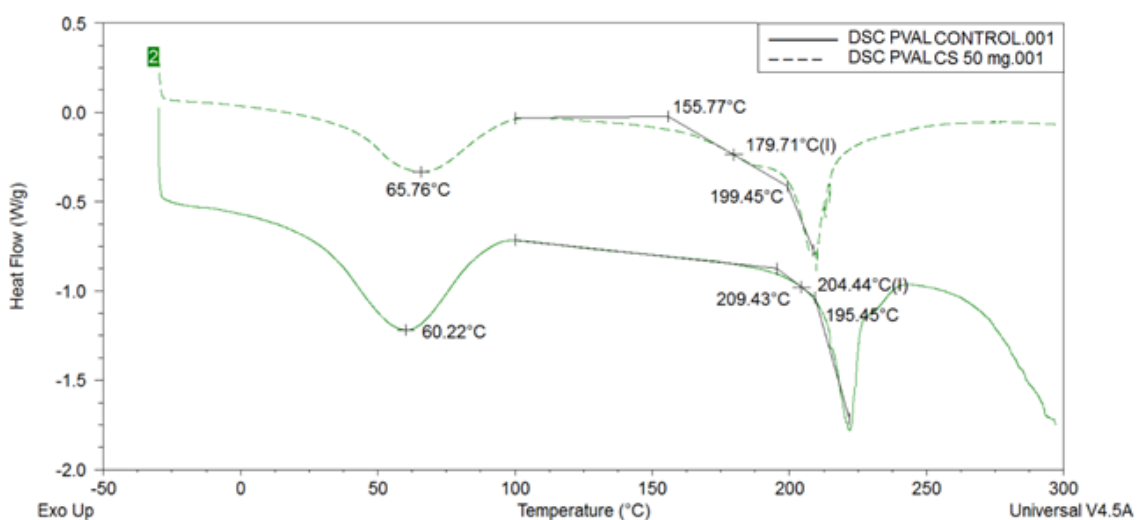


Figura 26. DSC de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 50 mg

También como en el análisis anterior, de los 20 °C a los 100 °C solo hay pérdida de componentes como agua, disolventes orgánicos de bajo peso molecular. Al ir avanzando se ve que a los 150 grados las fibras tienen una pérdida mínima de su peso, aunque este perdió más que el anterior de 50 mg, esto puede deberse a que pudieron quedar rastros de solvente (DMF), ya que al aumentar la concentración del citrato de sildenafil, se debe utilizar más DMF, por lo que se recomienda y se implementara el desecar las fibras al vacío. Las fibras siguen siendo estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas, la cual la temperatura de esterilización son los 121 °C. Al seguir la gráfica solo se puede ver ya la degradación del material con el fármaco. En el análisis de calorimetría,

igual se encuentran los dos picos, esta vez más pronunciados, esto es porque hay más concentración de citrato de sildenafil.

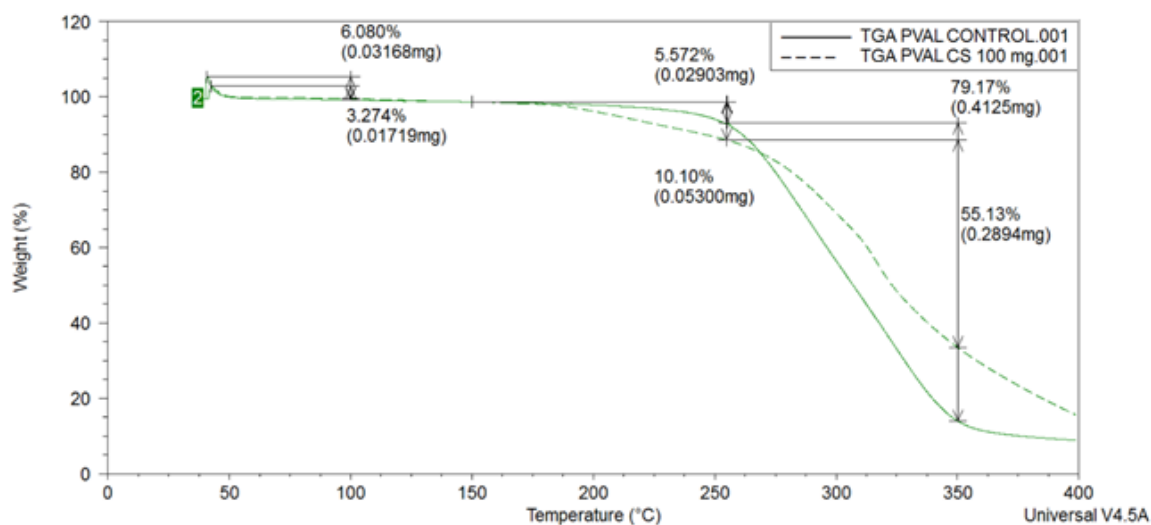


Figura 27. TGA de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 100 mg

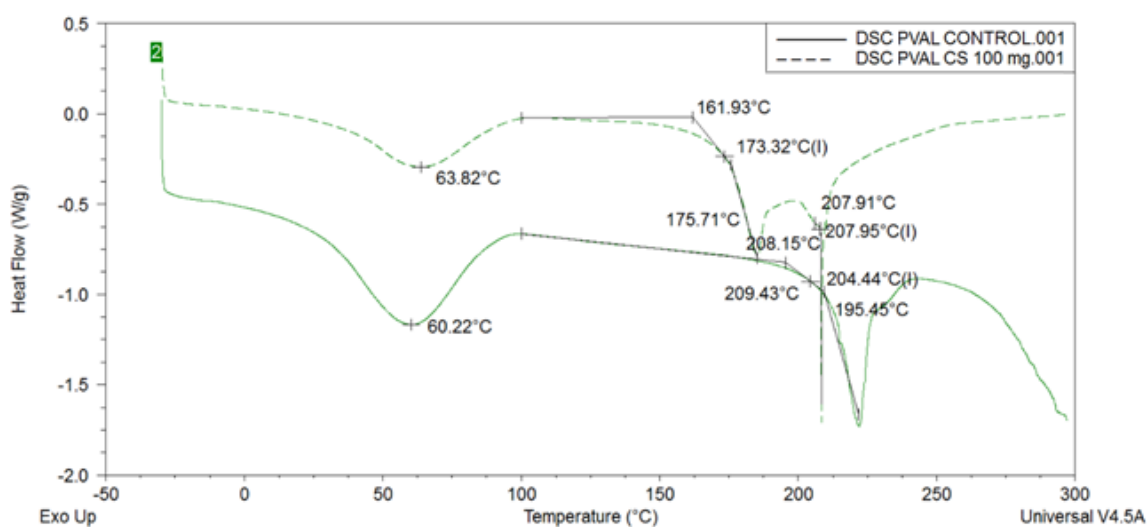


Figura 28. DSC de PVAL-H₂O/DMF/TX-100; citrato de sildenafil: 100 mg

6.3.2. Poli(vinil pirrolidona):

El TGA del PVP se puede apreciar que de los 20 °C a los 100 °C solo hay pérdida de agua, disolventes orgánicos de bajo peso molecular o desorción de gases, que en el caso el solvente con el que se formaron las fibras fue etanol. Al ir avanzando se ve que a los 150 °C las fibras comienzan a tener una pérdida mínima de peso, esto significa que las fibras son estables a estas temperaturas

y pueden ser esterilizadas, la cual la temperatura de esterilización son los 121 °C. Al seguir la gráfica solo se puede ver ya la degradación del material. Esto se puede comprobar con el estudio de calorimetría diferencial de barrido, debido a que la deshidratación de la muestra se encuentra a los 77 °C, que en el TGA es donde se estabiliza, por lo que igual, es pérdida de solventes. Finalmente, aproximadamente a los 150 °C empieza a ocurrir su temperatura de transición [67], [71].

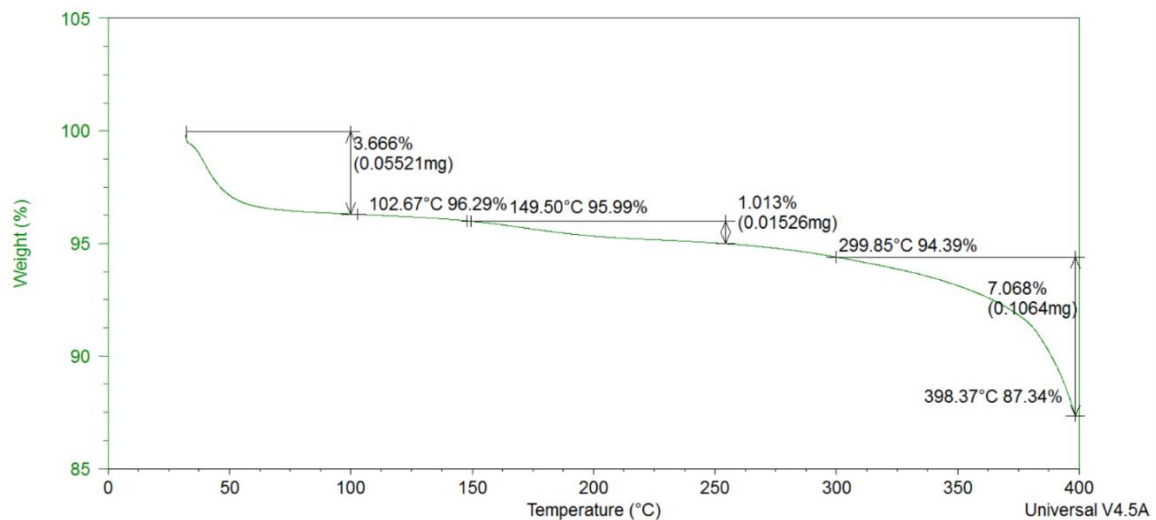


Figura 29. TGA de PVP-EtOH/DMF

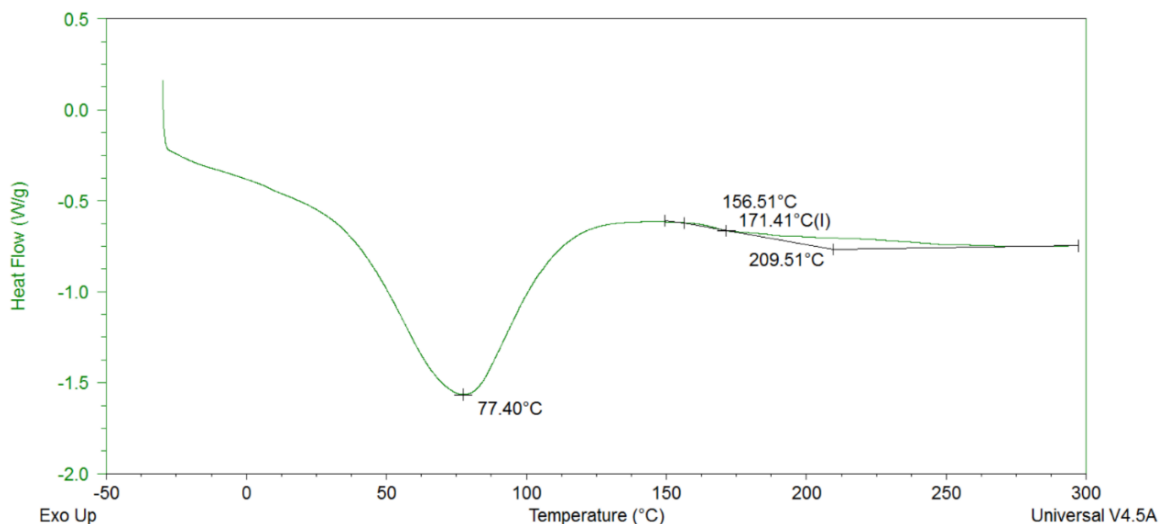


Figura 30. DSC de PVP-EtOH/DMF

Al comparar el análisis de la fibra sin fármaco con respecto a la que contiene 25 mg, se puede apreciar que, de los 20 °C a los 100 °C, al igual que la fibra sin modificar solo existe una pérdida de componentes como agua, disolventes

orgánicos de bajo peso molecular o desorción de gases, que en el caso el solvente con el que se formaron las fibras fue etanol. Al ir avanzando se puede apreciar que a los 150 °C las fibras tienen una pérdida mínima de peso, por lo que se puede decir que son estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas (temperatura de esterilización: 121 °C). Al seguir la gráfica, se puede ver que el material tarda en degradarse más, la pérdida de peso es menos drástica en la fibra modificada, esto quiere decir que la fibra fue exitosamente electrohilada junto con el citrato de sildenafil. Al ir aumentando la temperatura, se puede apreciar que la fibra modificada tarda aún más en ser degradada con respecto a la temperatura, no solo se puede apreciar que el fármaco está presente, sino que la fibra se vuelve más estable tener la presencia del fármaco en la fibra, después de los 400 °C, se puede ver ya la degradación del material con el fármaco. En el DSC, en la primera corrida se puede ver que igual, se tiene la fibra y la deshidratación de esta, pero al aumentar la temperatura se puede confirmar que esta la misma temperatura de degradación de la fibra en el TGA. También se pueden ver irregularidades en el pico, esto quiere decir que se formaron cristales gruesos entre el PVP y el citrato de sildenafil.

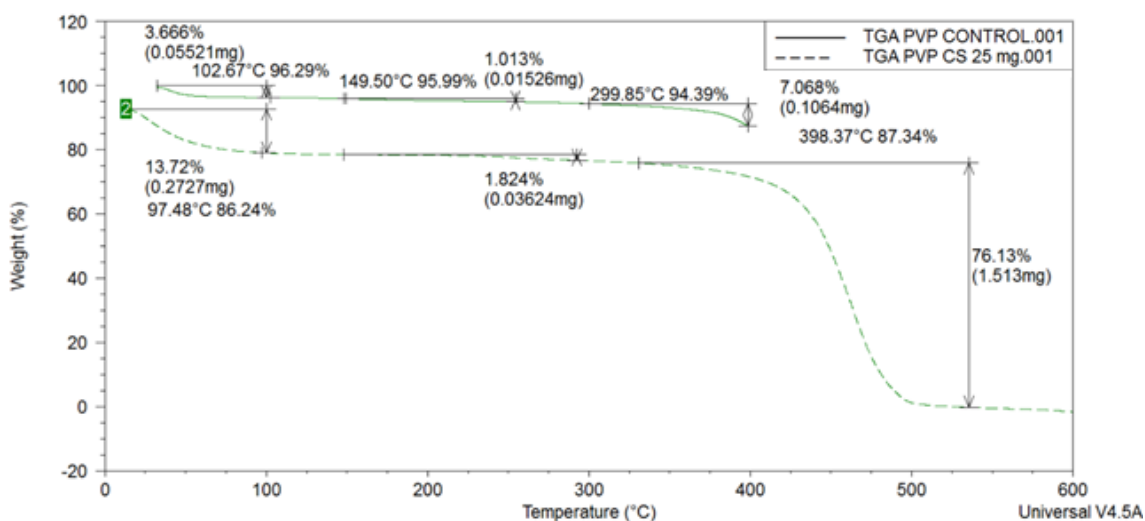


Figura 31. TGA de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 25 mg

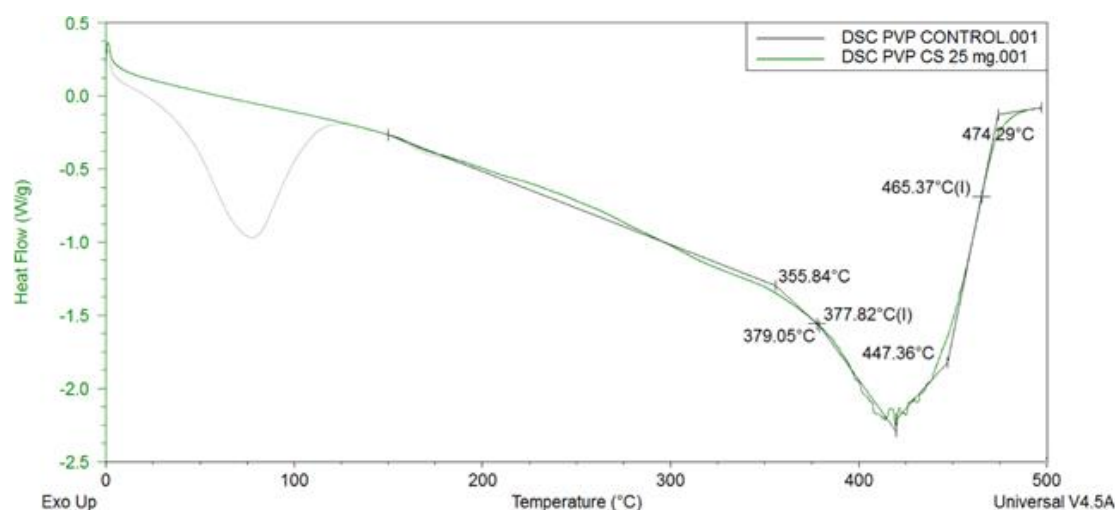


Figura 32. DSC de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 25 mg

Al igual que el análisis anterior se puede apreciar que, de los 20 °C a los 100 °C, al igual que la fibra sin modificar solo existe una pérdida de componentes como agua, disolventes orgánicos de bajo peso molecular o desorción de gases, que en el caso el solvente con el que se formaron las fibras fue etanol. Al ir avanzando se puede apreciar que a los 150 °C las fibras tienen una pérdida mínima de peso, por lo que se puede decir que son estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas. Igual que el análisis anterior, se puede ver que el material tarda en degradarse, solo que aún más, la pérdida de peso es menos drástica en la fibra modificada, esto quiere decir que la fibra fue exitosamente electrohilada junto con el citrato de sildenafil, que, en este caso, contiene 50 mg de citrato de sildenafil. Al ir aumentando la temperatura, se puede apreciar que la fibra modificada tarda aún más en ser degradada con respecto a la temperatura, no solo se puede apreciar que el fármaco está presente, sino que la fibra se vuelve más estable al tener mayor presencia del fármaco en la fibra, después de los 400 °C, se puede ver ya la degradación del material con el fármaco. La calorimetría muestra que al igual que la fibra anterior, este tiene irregularidades, menores debido a que debe a ser más estable la PVP y el fármaco, pero aun así hay presencia de cristales gruesos.

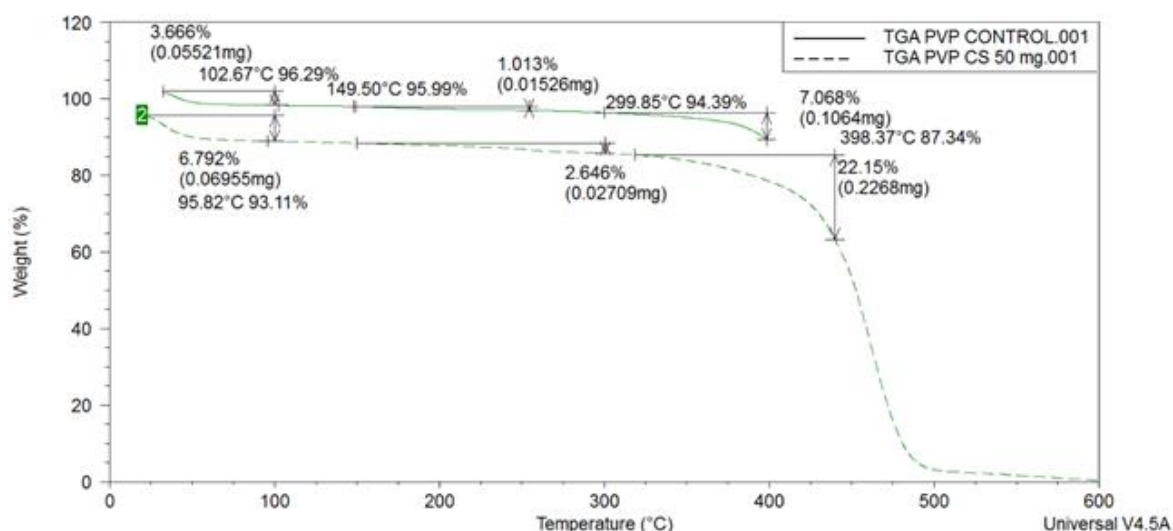


Figura 33. GA de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 50 mg

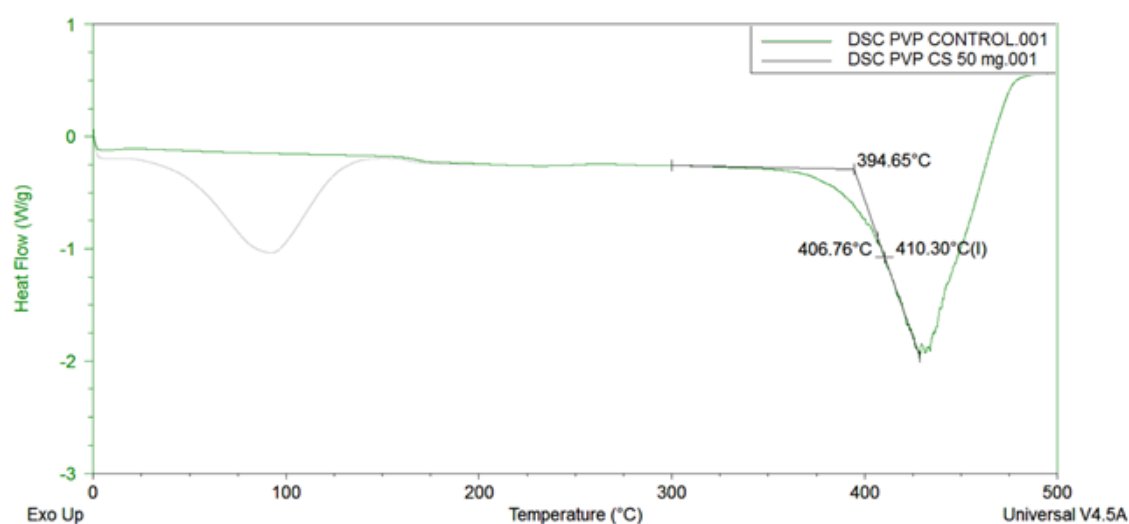


Figura 34. DSC de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 50 mg

También como en el análisis anterior, de los 20 °C a los 100 °C solo hay pérdida de componentes como agua, disolventes orgánicos de bajo peso molecular. Al ir avanzando se ve que a los 150 grados las fibras tienen una pérdida mínima de su peso, aunque este perdió más que el anterior de 50 mg, esto puede deberse a que pudieron quedar rastros de solvente (DMF), ya que al aumentar la concentración del citrato de sildenafil, se debe utilizar más DMF, por lo que se recomienda y se implementará el desecar las fibras al vacío. Las fibras siguen siendo estables a estas temperaturas y pueden ser esterilizadas, la cual la temperatura de esterilización son los 121 °C. Al seguir la gráfica solo se puede

ver ya la degradación del material con el fármaco. En el análisis de calorimetría, igual se encuentran cristales gruesos, pero en menor cantidad.

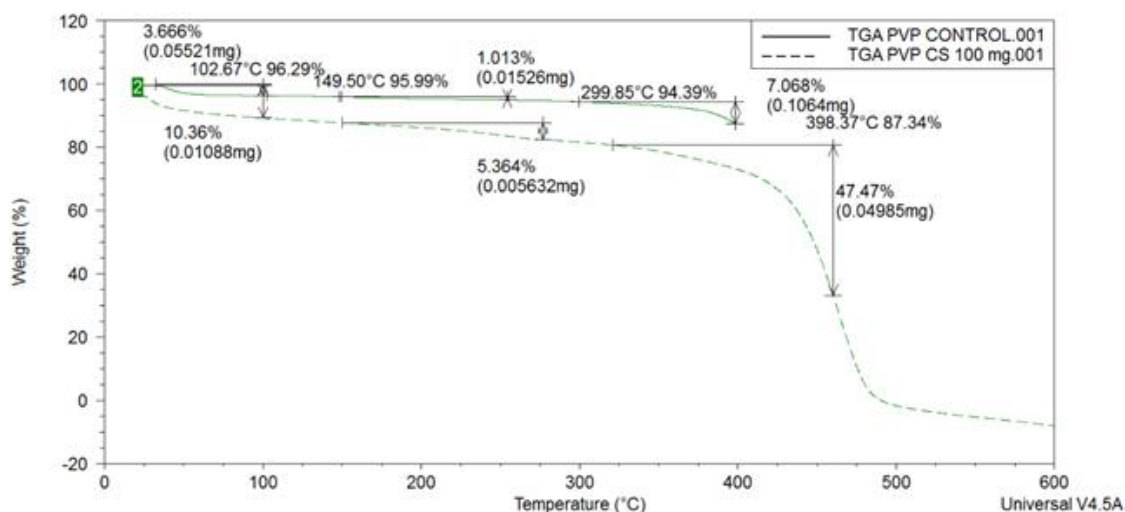


Figura 35. TGA de PVP-EtOH/DMF; citrato de sildenafil: 100 mg

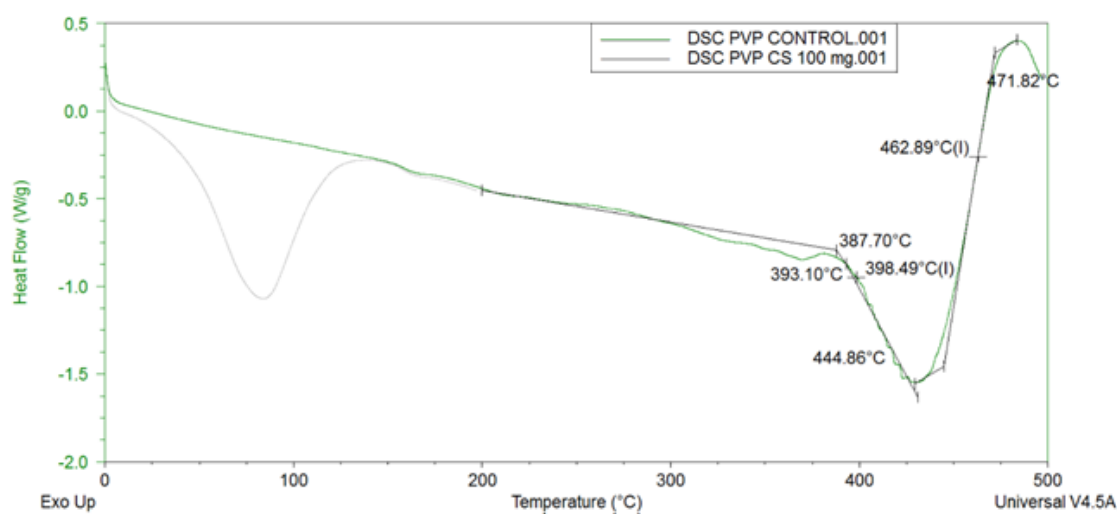


Figura 36. DSC de PVP-EtOH/DMF; Citrato de sildenafil: 100 mg

6.4. Espectroscopia ultravioleta-visible

La espectroscopia ultravioleta-visible es una espectroscopia de emisión de fotones y una espectrofotometría, esta utiliza radiación electromagnética (luz) de las regiones visible, ultravioleta cercana (UV) e infrarroja cercana (NIR) del espectro electromagnético (entre 380 nm y 780 nm). La radiación absorbida por las moléculas desde esta región del espectro provoca transiciones electrónicas que pueden ser cuantificadas. Se utiliza para identificar de manera general en la

determinación pequeñas cantidades de cierta sustancia, como la concentración de cierto medicamento que puede llegar a ciertas partes del cuerpo. Se prepararon muestras (PVAL-Sildenafil, PVP-Sildenafil) disolviendo las fibras de PVAL y PVP con fármaco en agua destilada (100 ml), de allí se tomaron alícuotas de 100, 250, 500, 750 y 1000 µl, las muestras se agregaron en celdas de cuarzo hasta $\frac{3}{4}$ del recipiente, se analizaron en el dispositivo HACH DR 6000 y posteriormente se tomaron los resultados:

6.4.1. Citrato de Sildenafil

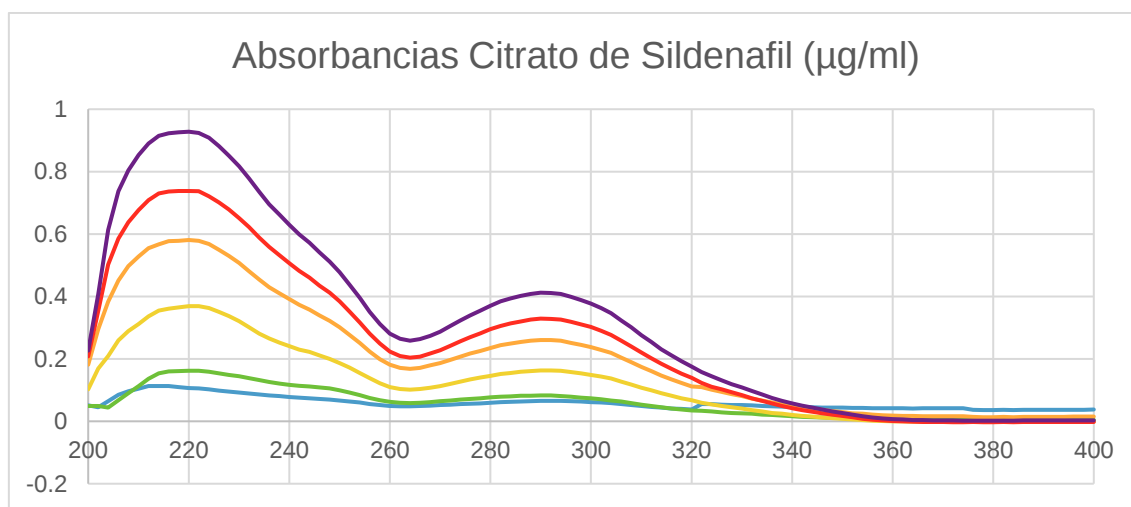


Figura 37. Absorción del Citrato de Sildenafil en espectrofotometría de UV-Vis

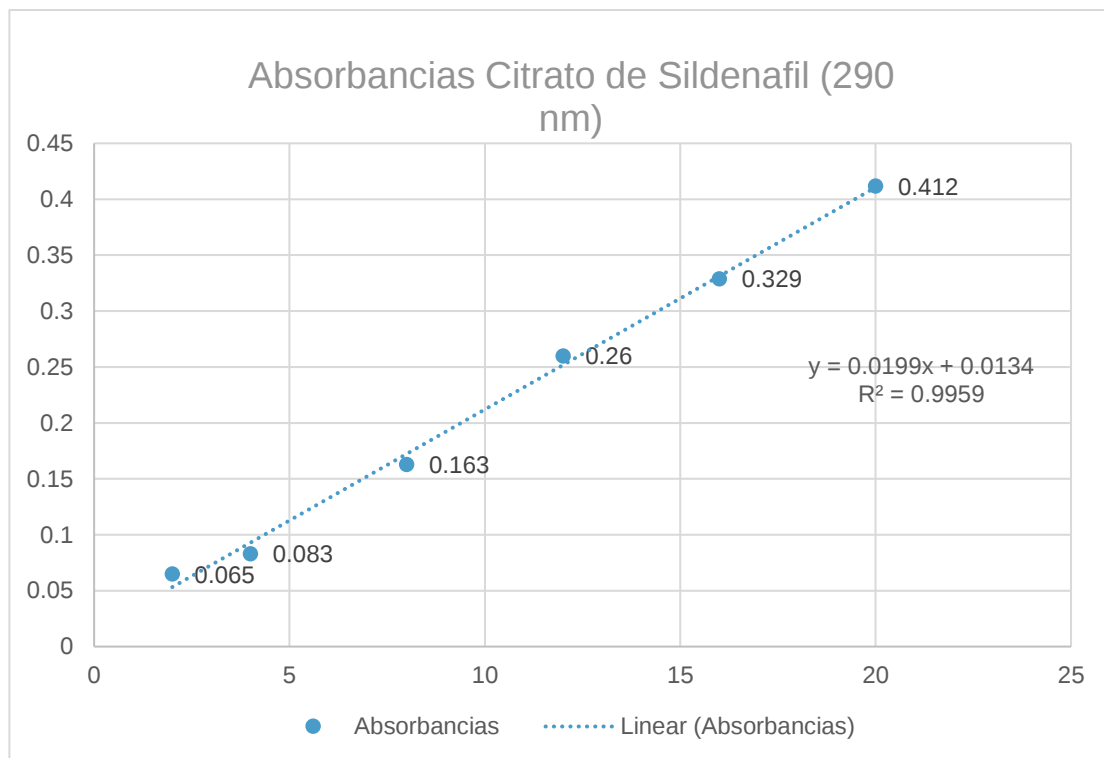


Figura 38. Curva de calibración del citrato de sildenafil

6.4.2. Poli (vinil alcohol) (PVAL)

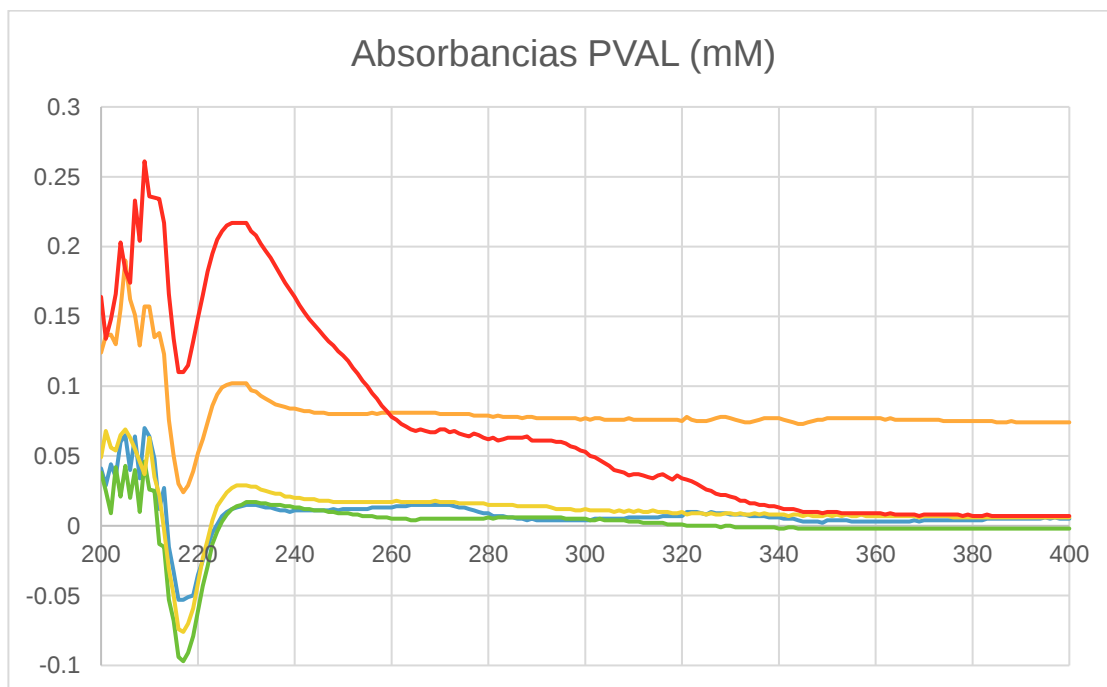


Figura 39. Absorción del PVAL de UV-Vis

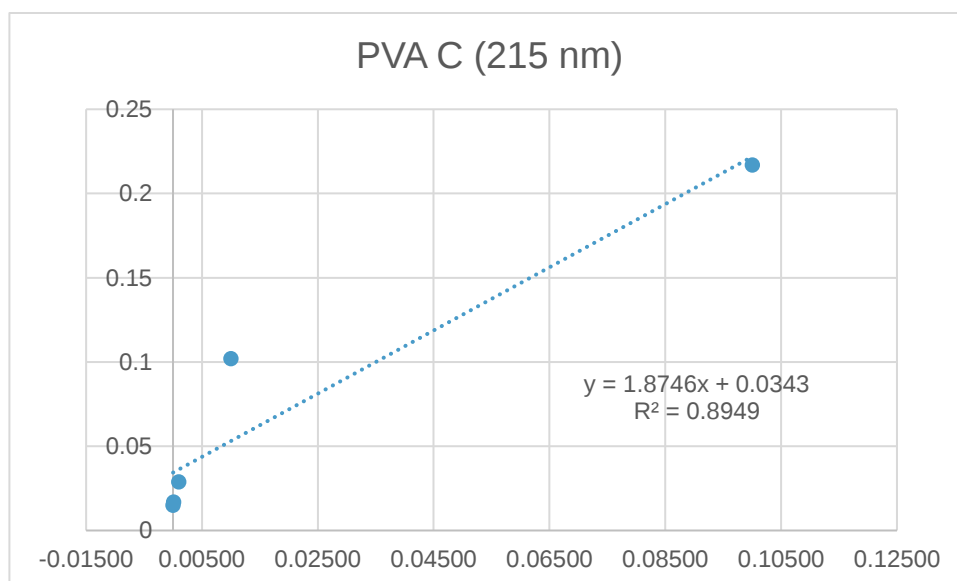


Figura 40. Curva de calibración del PVAL

6.4.3. Poli (vinil pirrolidona) (PVP):

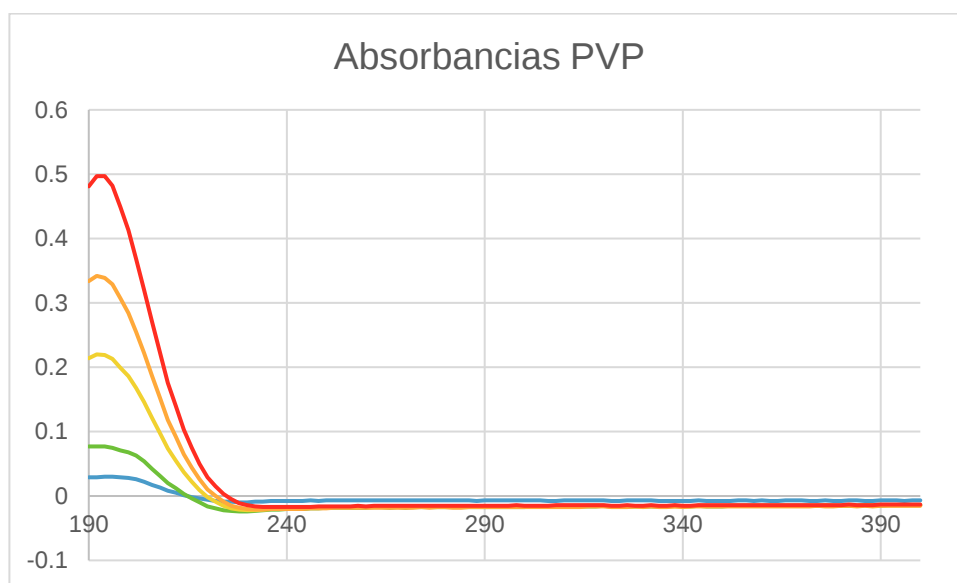


Figura 41. Absorción de la poli (vinil pirrolidona) en espectrofotometría de UV-Vis

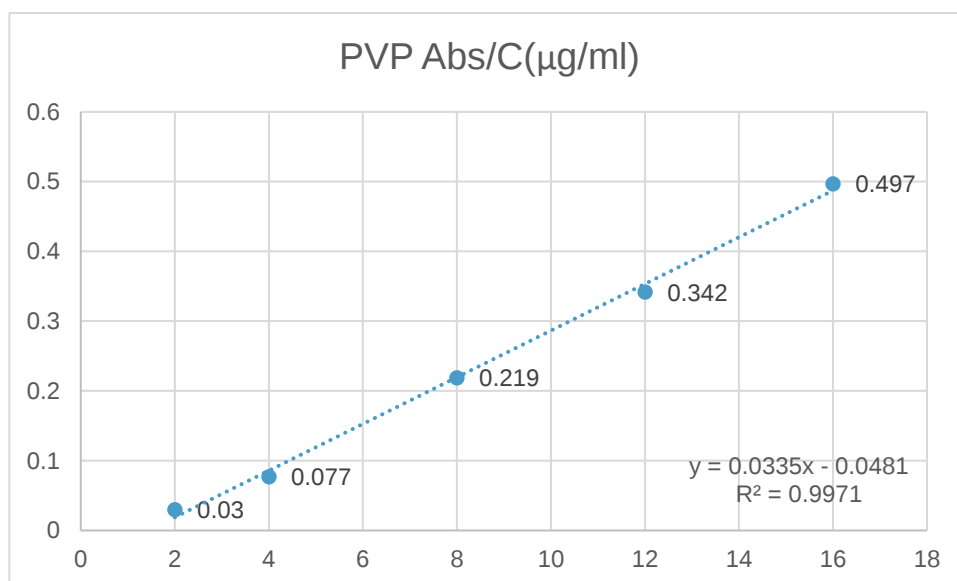


Figura 42. Curva de calibración de la poli (vinil pirrolidona)

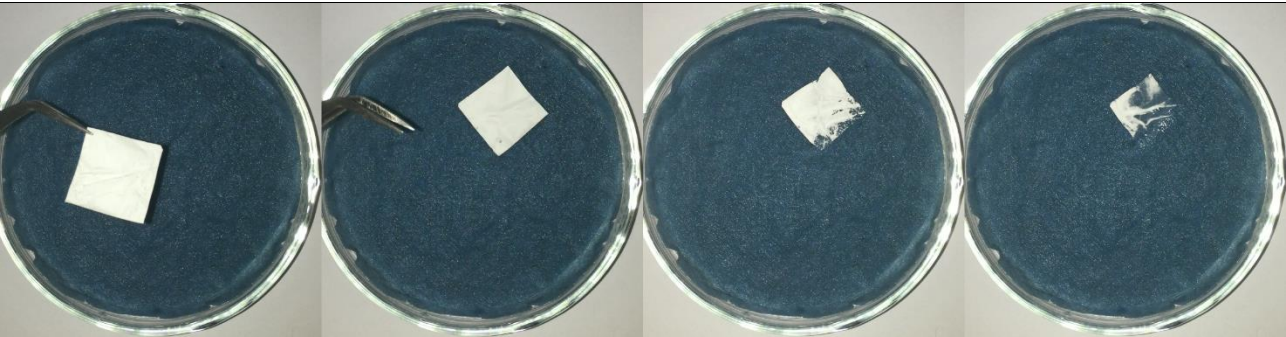
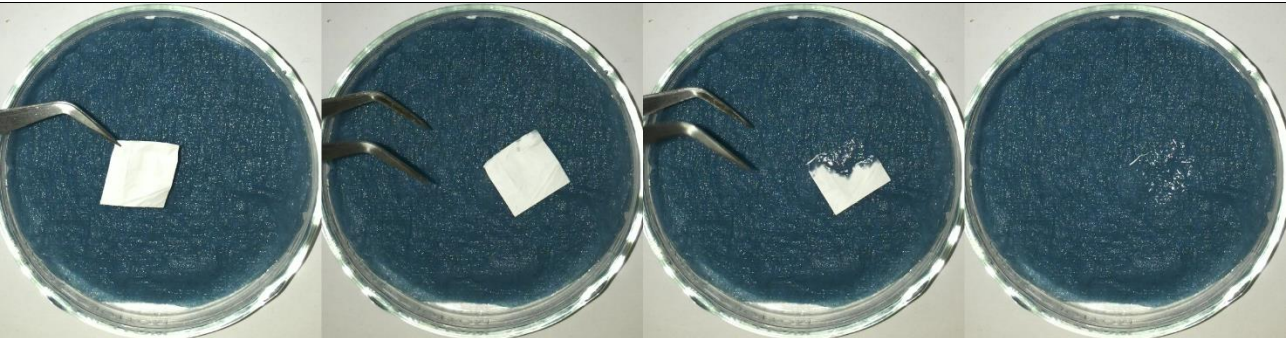
El propósito de estas pruebas fue el asegurarnos que los polímeros no interferían en el pico del fármaco, por lo que se pudo ver que no hay interferencia a los xxx nm, por lo que proseguimos a los estudios de liberación *in vitro*.

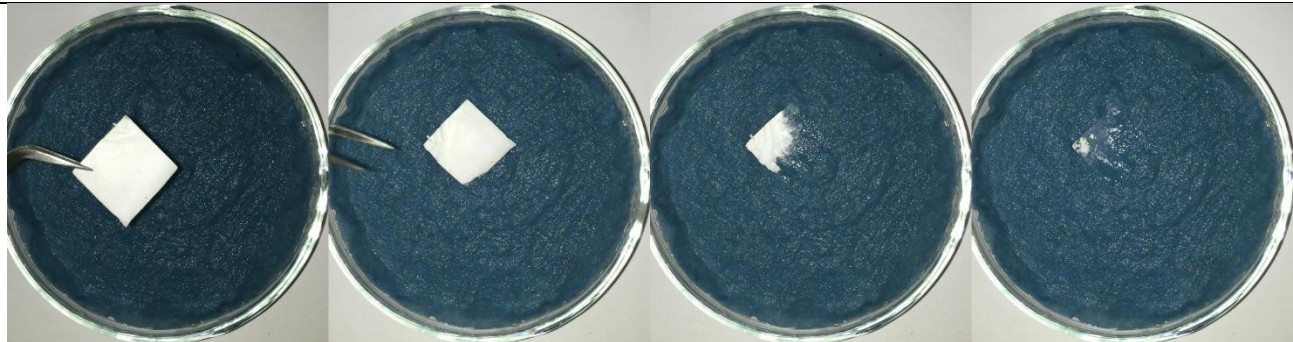
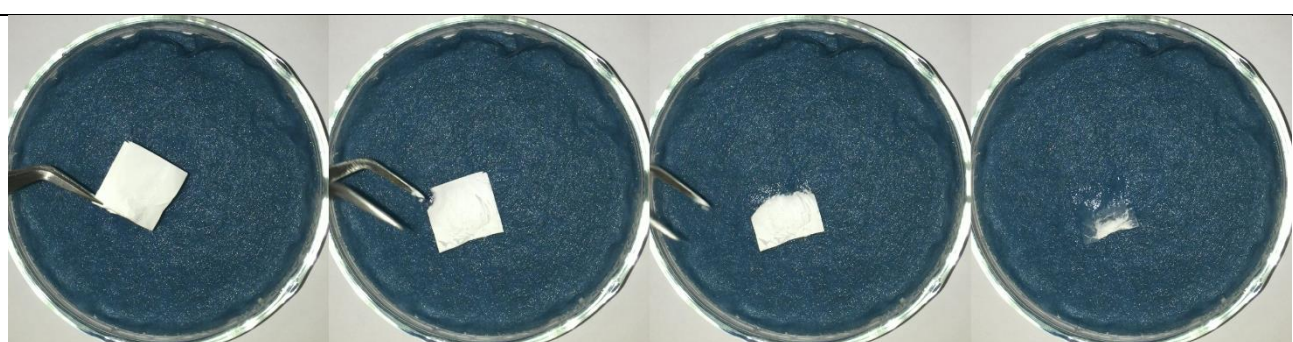
6.5. Estudios de tiempo de humectación y procesos de disolución.

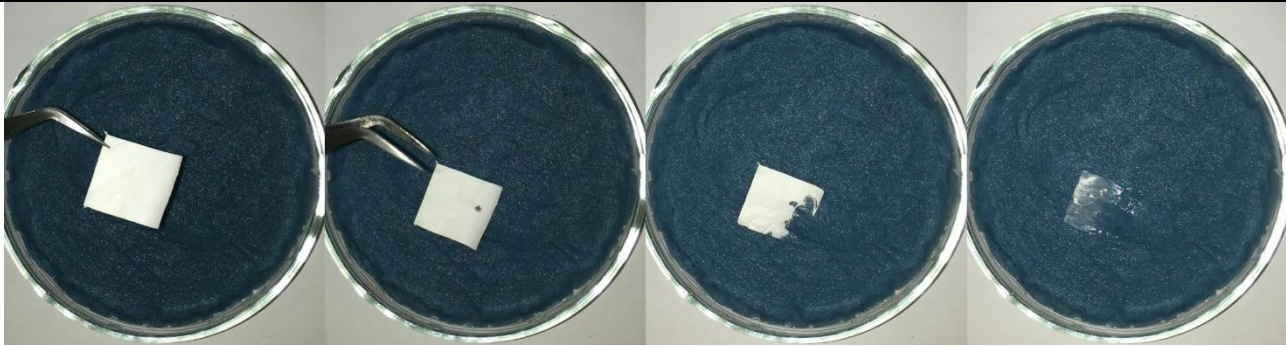
6.5.1. Poli (vinil alcohol) (PVAL)

En el caso de las fibras de PVAL, se presentaron dificultades al ser electrohiladas, debido a que estas ocupaban un voltaje mayor para ser electrohiladas, pero se optó por tritón X-100, un surfactante no iónico para facilitar el electrohilado, reduciendo la tensión superficial de la solución y esta ser un poco más electrohilable. También se tuvo problemas al preparar la solución debido a que se tenía que calentar, ya que el PVAL no se disuelve con facilidad en agua destilada fría. Las fibras que contenían 25 mg de citrato de sildenafil se degradaron entre el minuto y el minuto y medio; Las fibras de 50 mg fueron las más prometedoras con respecto al PVAL, estas aproximadamente a los 0.75 seg, se disolvían en el medio húmedo simulado. Las fibras con 100 mg de citrato de sildenafil se degradaban aproximadamente al minuto, esto se puede deber que la solución para los 100 mg de fármaco necesitaba más DMF para este poder ser disuelto en la solución, es estos casos entre más aumentaba la cantidad de DMF, estas eran menos porosas, por lo que tendían a disolverse menos rápido .

Tabla 6. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVAL.

PVAL/CS	
PVAL 25 mg 1	
	Tiempo de disolución: 60 Segundos
PVAL 25 mg 2	
	Tiempo de disolución: 50 Segundos
PVAL 25 mg 3	
	Tiempo de disolución: 90 Segundos
PVAL 50 mg 1	
	Tiempo de disolución: 0.596 Segundos

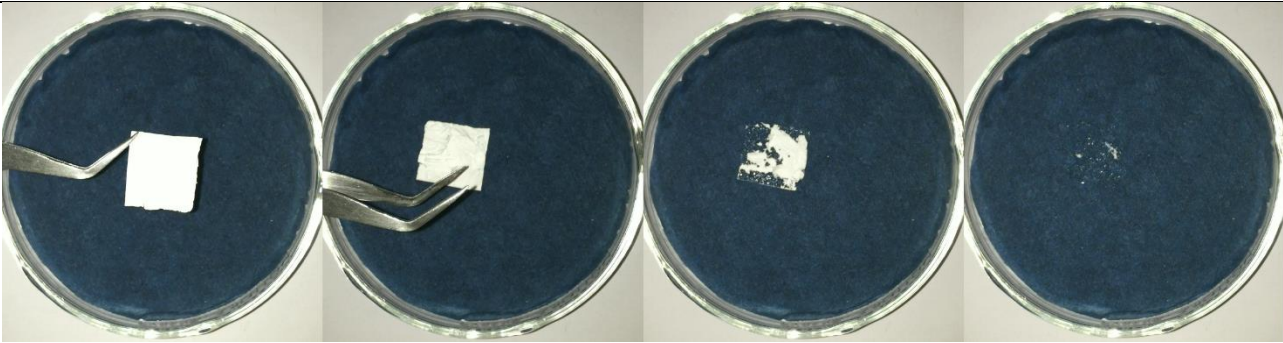
PVAL 50 mg 2	
	Tiempo de disolución: 0.462 Segundos
PVAL 50 mg 3	
	Tiempo de disolución: 1.221 Segundos
PVAL 100 mg 1	
	Tiempo de disolución: 27.36 Segundos
PVAL 100 mg 2	
	Tiempo de disolución: 60 Segundos

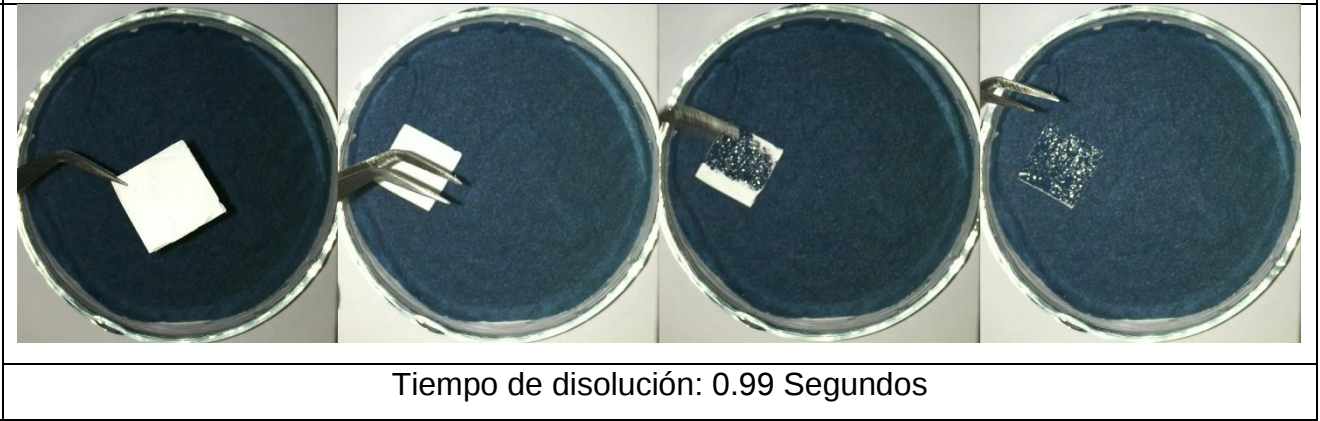
PVAL 100 mg 3				
	Tiempo de disolución: 60 Segundos			

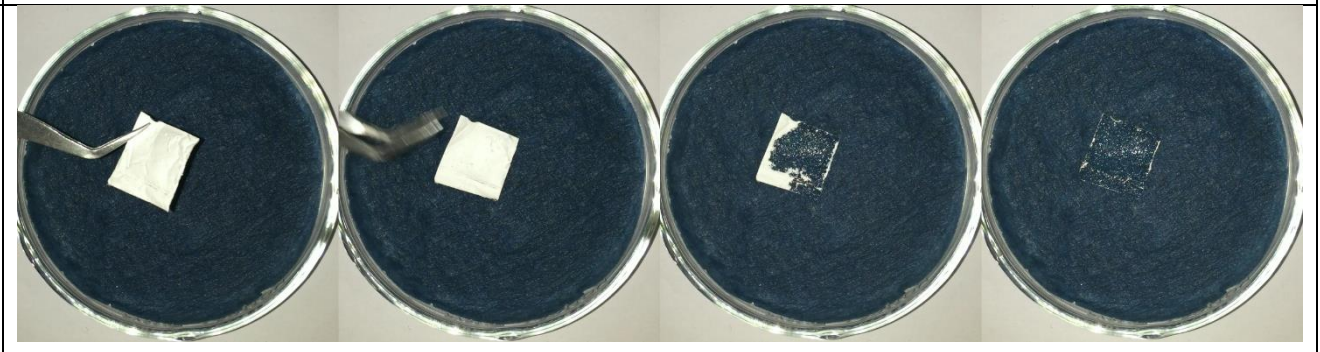
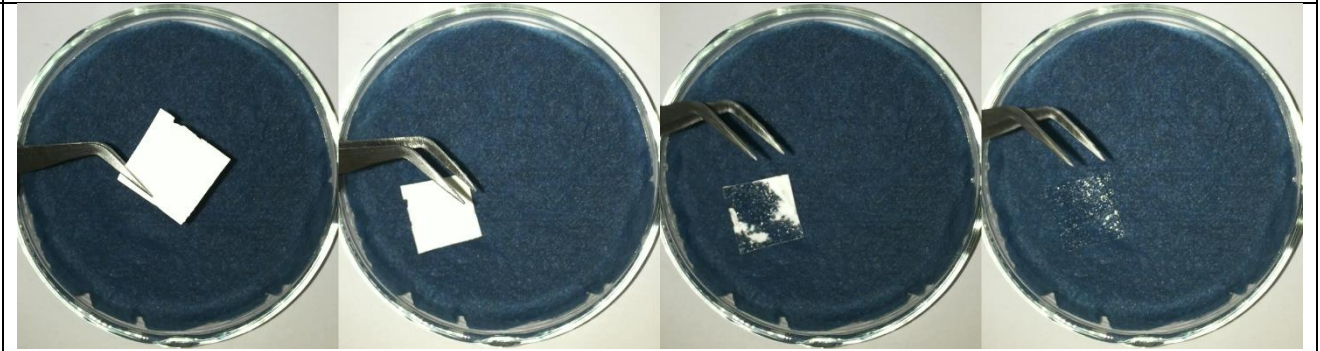
6.5.2. Poli vinil pirrolidona) (PVP):

Las fibras de PVP fueron mucho más rápidas a la hora de ser electrohiladas, no tuvieron tantos problemas a excepción de las de 100 mg, pero como se mencionó antes, es por el DMF en la solución. Las fibras de 25 mg de fármaco se disolvieron aproximadamente a los 3.7 seg.; las fibras de 50 mg aproximadamente a los 1.3 seg., que, de nuevo, fueron las más atractivas, ya que a la hora de ser electrohiladas no hubo muchos problemas con respecto a su preparación. Las fibras de 100 mg se disolvieron aproximadamente a los 2.3 seg.

Tabla 7. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVP

PVP/CS				
PVP 25 mg 1				
	Tiempo de disolución: 6.633 Segundos			

PVP 25 mg 2	 Tiempo de disolución: 2.97 Segundos
PVP 25 mg 3	 Tiempo de disolución: 1.749 Segundos
PVP 50 mg 1	 Tiempo de disolución: 1.518 Segundos
PVP 50 mg 2	 Tiempo de disolución: 0.99 Segundos

PVP 50 mg 3	 Tiempo de disolución: 1.301 Segundos
PVP 100 mg 1	 Tiempo de disolución: 1.617 Segundos
PVP 100 mg 2	 Tiempo de disolución: 1.383 Segundos
PVP 100 mg 3	 Tiempo de disolución: 4.026 Segundos

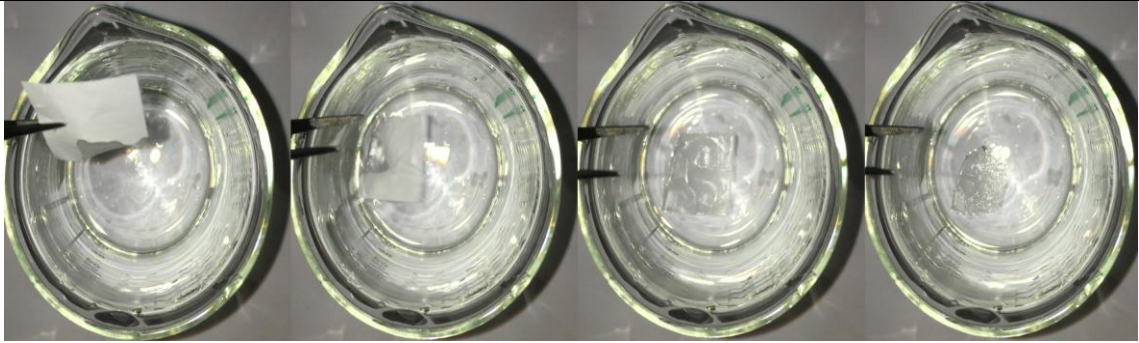
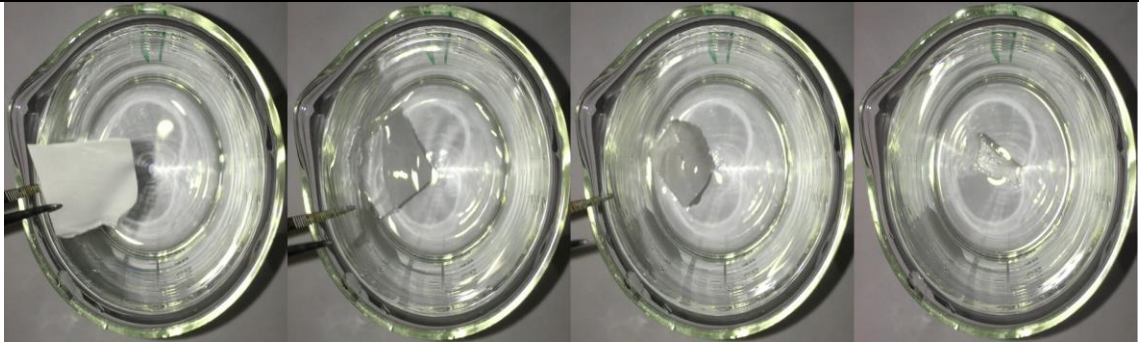
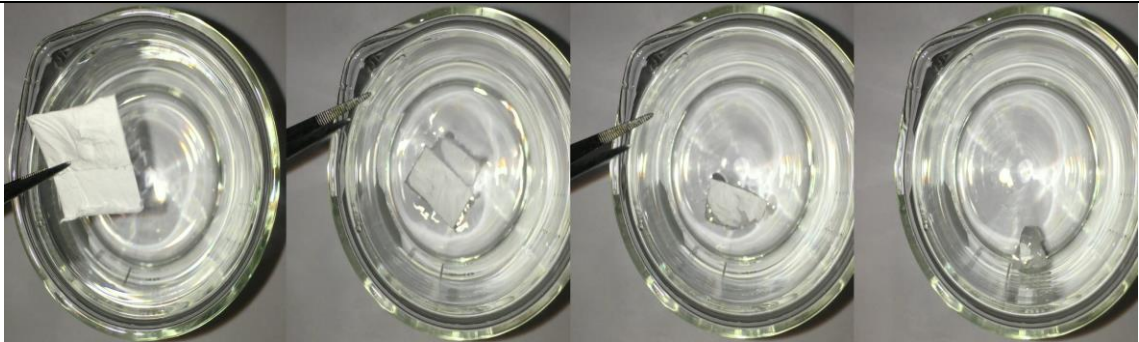
6.6. Liberación *In vitro*.

En la siguiente tabla se muestran los resultados a la hora de liberación en agua destilada a temperatura ambiente de las muestras como se mencionó antes. Después se les midió su absorbancia a 290 nm, que como se muestran en las pruebas de UV-Vis, es a la longitud de onda que absorbe la luz el citrato de sildenafil. Recordando, las fibras se recortaron de las placas de 9 x 11 cm² en 2 x 2 cm² y se realizaron pruebas por triplicado. Se puede apreciar que la distribución del fármaco en las nanofibras no es uniforme, por lo que se está actualmente buscando como direccionar el campo eléctrico del electrohilado para este procedimiento un poco más uniforme. En los dos casos, las fibras que guardaron más fármaco en ellas fueron las de 50 mg de la PVP y el PVAL, esto se debe a que las fibras con 100 mg, se necesitó una mayor cantidad de DMF, lo cual hacía un poco más difícil el método de electrohilado.

Tabla 8. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVAL y PVP.

Fibras PVAL	PVAL CS (mg)	ABS	Fibras PVP	PVP CS (mg)	ABS
PVAL 25 1	1.04	0.533	PVP 25 1	1.07	0.545
PVAL 25 2	1.41	0.716	PVP 25 2	0.67	0.345
PVAL 25 3	2.42	1.217	PVP 25 3	0.55	0.285
PVAL 25 Promedio	1.62		PVP 25 Promedio	0.76	
PVAL 50 1	3.79	1.904	PVP 50 1	1.95	0.987
PVAL 50 2	4.71	2.361	PVP 50 2	1.81	0.917
PVAL 50 3	5.32	2.665	PVP 50 3	0.84	0.436
PVAL 50 Promedio	4.61		PVP 50 Promedio	1.53	
PVAL 100 1	4.91	2.463	PVP 100 1	0.95	0.485
PVAL 100 2	2.91	1.46	PVP 100 2	1.71	0.865
PVAL 100 3	2.8	1.406	PVP 100 3	1.32	0.669
PVAL 100 Promedio	3.54		PVP 100 Promedio	1.33	

Tabla 9. Pruebas de liberación in vitro en las fibras de PVAL con fármaco

PVAL/CS	
PVAL 25 mg 1	
PVAL 25 mg 2	
PVAL 25 mg 3	
PVAL 50 mg 1	

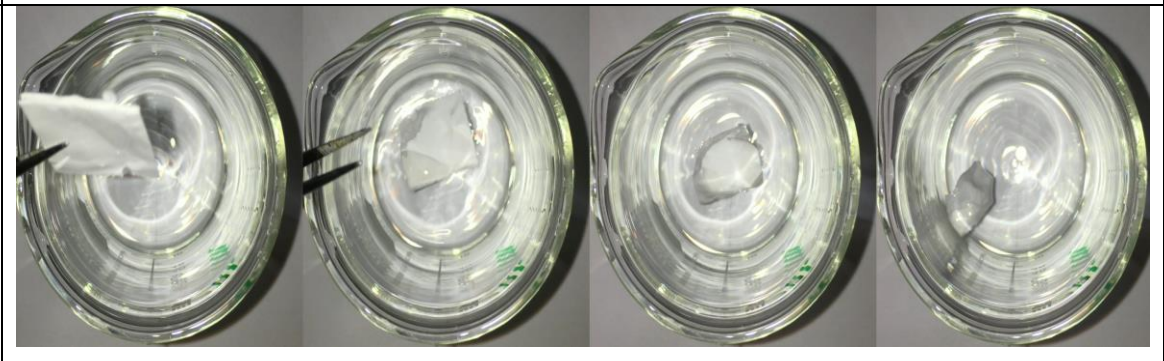
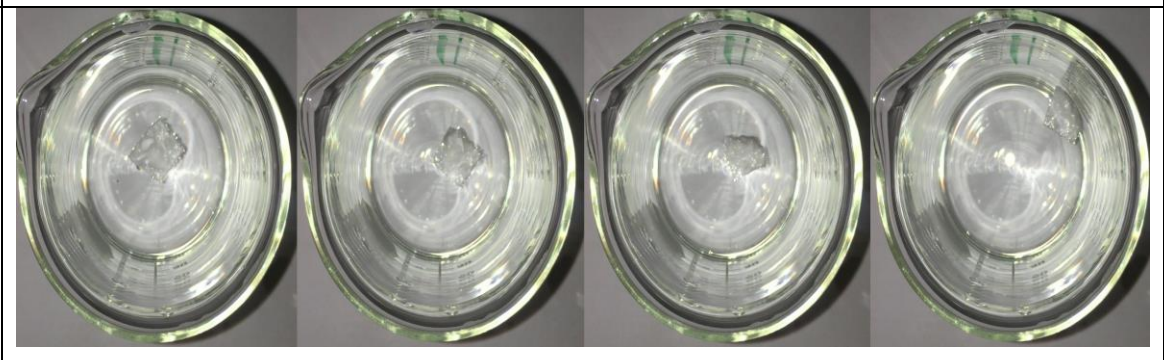
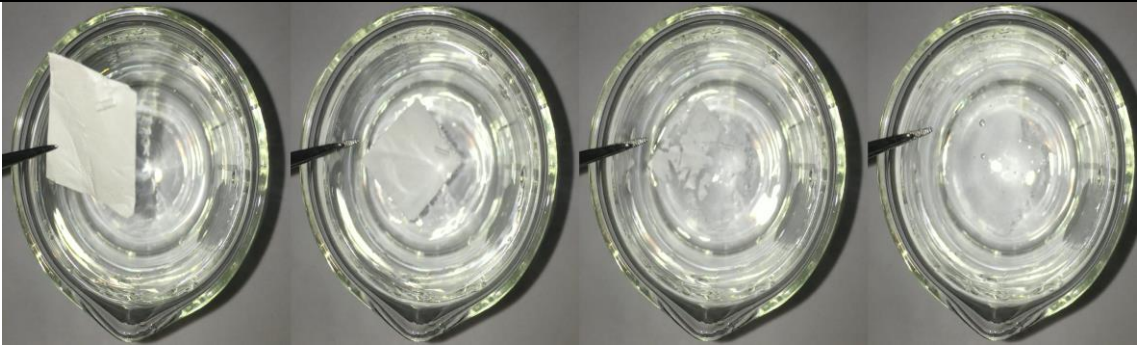
PVAL 50 mg 2	
PVAL 50 mg 3	
PVAL 100 mg 1	
PVAL 100 mg 2	
PVAL 100 mg 3	

Tabla 10. Pruebas de liberación in vitro en las fibras de PVP con fármaco.

PVP/CS	
PVP 25 mg 1	
PVP 25 mg 2	
PVP 25 mg 3	
PVP 50 mg 1	

PVP 50 mg 2	
PVP 50 mg 3	
PVP 100 mg 1	
PVP 100 mg 2	
PVP 100 mg 3	

6.7. Conclusiones

El electrohilado es una tecnología antigua para la fabricación de nanofibras continuas con una configuración relativamente simple. Sin embargo, en los últimos años atrajo mucha atención debido a su potencial en aplicaciones biomédicas y otras aplicaciones nanotecnológicas. Su inherente alta relación superficie-volumen, facilidad de operación y costo-efectividad son todas características atractivas para su aplicación en las ramas de la biomédica. Con el desarrollo de técnicas de electrohilado, una rica variedad de materiales, incluyendo polímeros sintéticos han sido electrohilados en fibras ultra finas con diámetros y morfologías controlables. Este estudio resume la modificación de las configuraciones del sistema de electrohilado y el efecto de los parámetros del proceso sobre las fibras, su aplicación en la administración del fármaco citrato de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Se electrohicieron PVAL y PVP con concentraciones del fármaco de 25, 50 y 100 mg. Todas mejoran hasta cierto grado el proceso de electrohilado, debido a que, como ya se mencionó antes, las sales mejoran el proceso de electrohilado, lo cual, convenientemente, el citrato de sildenafil es una sal. Las fibras que mostraron mejores resultados fueron las de PVP con 50 mg de citrato de sildenafil, estas encapsularon aproximadamente de 4 a 5 mg por cada 2 cm², esto es debido a que la solución presentó una mejor solubilidad del fármaco y del polímero, algo que no se mostró en las soluciones con 100 mg de citrato de sildenafil (aproximadamente 1 mg por 2 cm²). Esto fue debido a que al aumentar la cantidad de DMF en la solución, esta no se podía evaporar por completo y las fibras presentaron una menor calidad. Las fibras de 25 mg ayudaron un poco a mejorar el electrohilado, pero no era lo suficiente para que las fibras salieran de mejor calidad. Se piensa a futuro mejorar el proceso utilizando ciclodextrinas para aumentar la cantidad de citrato de sildenafil por cm².

6.8. Trabajo a futuro

Se piensa mejorar la cantidad de fármaco en las fibras agregando compuestos como lo son las ciclodextrinas, que estas en la literatura han ayudado a la solubilidad del citrato de sildenafil en solventes acuosos, al igual que eliminar el mal sabor del citrato de sildenafil. También han ayudado a polímeros como lo es

el PVAL en mejorar sus capacidades de electrohilado y se han electrohilado con éxito adjuntas las ciclodextrinas, por lo que sería una oportunidad el estudiar estos sacáridos para el mejoramiento de las nanofibras y ayudar a este fármaco poco soluble en solventes acuosos tener vías alternativas para su liberación y que exista una alternativa para ser utilizado como tratamiento de la HAP.

VII. Referencias

- [1] J. Calderón-Colmenero, J. Sandoval Zárate, and M. Beltrán Gámez, "Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger," *Arch. Cardiol. México*, vol. 85, no. 1, pp. 32–49, Jan. 2015.
- [2] C. A. Vázquez Antona, C. Lomelí, A. Buendia, and J. Vargas-Barrón, "Hipertensión arterial pulmonar en niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita. ¿Es realmente más severa?," *Arch. Cardiol. Mex.*, vol. 76, no. 1, pp. 16–27, 2006.
- [3] N. Galie *et al.*, "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Internat," *Eur. Heart J.*, vol. 30, no. 20, pp. 2493–2537, Oct. 2009.
- [4] G. Coghlan *et al.*, "Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland," *Heart*, vol. 94, no. Suppl 1, pp. i1–i41, Mar. 2008.
- [5] J. A. Barberà *et al.*, "Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar," *Arch. Bronconeumol.*, vol. 44, no. 2, pp. 87–99, Feb. 2008.
- [6] H. Torbic, P. M. Szumita, K. E. Anger, P. Nuccio, S. LaGambina, and G. Weinhouse, "Inhaled epoprostenol vs inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in critically ill patients," *J. Crit. Care*, vol. 28, no. 5, pp. 844–848, Oct. 2013.
- [7] V. N. Yewale and D. Dharmapalan, "Promoting Appropriate Use of Drugs in Children," *Int. J. Pediatr.*, vol. 2012, pp. 1–5, 2012.
- [8] World Health Organization, *Promover la seguridad de los medicamentos para niños*. World Health Organization, 2007.
- [9] A. Shujaat, R. Minkin, and E. Eden, "Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD," *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 2, no. 3, pp. 273–282, Sep. 2007.
- [10] P. Toth, C. Cannon, and P. Libby, *Comprehensive Cardiovascular Medicine in the Primary Care Setting*. Totowa, NJ: Humana Press, 2011.
- [11] D. B. Taichman *et al.*, "Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults," *Chest*, vol. 146, no. 2, pp. 449–475, Aug. 2014.

- [12] L. R. Frumkin, "The Pharmacological Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension," *Pharmacol. Rev.*, vol. 64, no. 3, pp. 583–620, Jul. 2012.
- [13] V. V. McLaughlin *et al.*, "Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 17, pp. 1573–1619, Apr. 2009.
- [14] J. A. Blázquez, P. Escribano, E. Pérez, M. J. López, M. Á. Gómez, and J. M. Cortina, "Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: tratamiento mediante tromboendarterectomía quirúrgica," *Arch. Bronconeumol.*, vol. 45, no. 10, pp. 496–501, Oct. 2009.
- [15] G. Simonneau *et al.*, "Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, no. 25, pp. D34–D41, Dec. 2013.
- [16] E. B. Rosenzweig, A. C. Widlitz, and R. J. Barst, "Pulmonary arterial hypertension in children," *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 38, no. 1, pp. 2–22, Jul. 2004.
- [17] A. Widlitz and R. J. Barst, "Pulmonary arterial hypertension in children," *Eur. Respir. J.*, vol. 21, no. 1, pp. 155–176, Jan. 2003.
- [18] N. Tucker, J. Stanger, M. Staiger, H. Razzaq, and K. Hofman, "The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995.," *J. Eng. Fiber. Fabr.*, vol. 7, no. Special Issue, pp. 63–73, 2012.
- [19] U. S. Sajeev, K. Anoop Anand, D. Menon, and S. Nair, "Control of nanostructures in PVA, PVA/chitosan blends and PCL through electrospinning," *Bull. Mater. Sci.*, vol. 31, no. 3, pp. 343–351, 2008.
- [20] V.-G. Luis Jesús, C.-B. José Manuel, V.-G. Ricardo, and G. Daniel, "Electrospinning as a Powerful Technique for Biomedical Applications: A Critically Selected Survey.," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, pp. 1–32, Nov. 2015.
- [21] D.-G. Yu, X.-F. Zhang, X.-X. Shen, C. Brandford-White, and L.-M. Zhu, "Ultrafine ibuprofen-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats using electrospinning," *Polym. Int.*, vol. 58, no. 9, pp. 1010–1013, Sep. 2009.
- [22] R. Velasco Barraza, "Designing a low cost electrospinning device for practical learning in a bioengineering biomaterials course," *Rev. Mex. Ing. Biomédica*, vol. 37, no. 1, pp. 27–36, Jan. 2016.
- [23] W. Cui, Y. Zhou, and J. Chang, "Electrospun nanofibrous materials for

- tissue engineering and drug delivery,” *Sci. Technol. Adv. Mater.*, vol. 11, no. 1, p. 14108, Feb. 2010.
- [24] H. Singh, R. Sharma, M. Joshi, T. Garg, A. K. Goyal, and G. Rath, “Transmucosal delivery of Docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers,” *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.*, vol. 43, no. 4, pp. 263–269, Jul. 2015.
- [25] J. M. Cornejo Bravo, L. J. Villarreal Gómez, and A. Serrano Medina, “Electrospinning for Drug Delivery Systems: Drug Incorporation Techniques,” in *Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications*, InTech, 2016, p. 14.
- [26] E. Hadipour-Goudarzi, M. Montazer, M. Latifi, and A. A. G. Aghaji, “Electrospinning of chitosan/sericin/PVA nanofibers incorporated with in situ synthesis of nano silver,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 113, pp. 231–239, Nov. 2014.
- [27] N. Ellis, J. R. van Ommen, and C. U. Yurteri, “Development of a continuous nanoparticle coating with electrospaying’ in ‘The 13th International Conference on Fluidization - New Paradigm in Fluidization Engineering,”” *Sang Done Kim, Korea Adv. Inst. Sci. Technol. Korea; Yong Kang, Chungnam Natl. Univ. Korea; Jea Keun Lee, Pukyong Natl. Univ. Korea; Yong Chil Seo, Yonsei Univ. Korea Eds, ECI Symp. Ser.*, 2010.
- [28] J. Ramier et al., “Biocomposite scaffolds based on electrospun poly(3-hydroxybutyrate) nanofibers and electrosprayed hydroxyapatite nanoparticles for bone tissue engineering applications,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 38, pp. 161–169, May 2014.
- [29] Seeram Ramakrishna, M. Zamani, and Molamma P Prabhakaran, “Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 8, p. 2997, Aug. 2013.
- [30] Z. Li and C. Wang, “Effects of Working Parameters on Electrospinning,” 2013, pp. 15–28.
- [31] A. Greiner and J. H. Wendorff, “Electrospinning: A fascinating method for the preparation of ultrathin fibers,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 46, no. 30, pp. 5670–5703, 2007.
- [32] L. Yao, T. W. Haas, A. Guiseppi-Elie, G. L. Bowlin, D. G. Simpson, and G. E. Wnek, “Electrospinning and Stabilization of Fully Hydrolyzed Poly(Vinyl

- Alcohol) Fibers,” *Chem. Mater.*, vol. 15, no. 9, pp. 1860–1864, May 2003.
- [33] A. Koski, K. Yim, and S. Shivkumar, “Effect of molecular weight on fibrous PVA produced by electrospinning,” *Mater. Lett.*, vol. 58, no. 3–4, pp. 493–497, Jan. 2004.
- [34] J.-C. Park *et al.*, “Electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers: effects of degree of hydrolysis and enhanced water stability,” *Polym. J.*, vol. 42, no. 3, pp. 273–276, 2010.
- [35] C. M. Hassan and N. a Peppas, “Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods,” in *Biopolymers · PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites*, vol. 153, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000, pp. 37–65.
- [36] E.-R. Kenawy, F. I. Abdel-Hay, M. H. El-Newehy, and G. E. Wnek, “Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers,” *Mater. Sci. Eng. A*, vol. 459, no. 1–2, pp. 390–396, Jun. 2007.
- [37] T. Ngawhirunpat, P. Opanasopit, T. Rojanarata, P. Akkaramongkolporn, U. Ruktanonchai, and P. Supaphol, “Development of Meloxicam-Loaded Electrospun Polyvinyl Alcohol Mats as a Transdermal Therapeutic Agent,” *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 14, no. 1, pp. 73–82, Jan. 2009.
- [38] X. Li, M. a. Kanjwal, L. Lin, and I. S. Chronakis, “Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 103, pp. 182–188, Mar. 2013.
- [39] P. Vrbata, P. Berka, D. Stránská, P. Doležal, M. Musilová, and L. Čížinská, “Electrospun drug loaded membranes for sublingual administration of sumatriptan and naproxen,” *Int. J. Pharm.*, vol. 457, no. 1, pp. 168–176, 2013.
- [40] P. Taepaiboon, U. Rungsardthong, and P. Supaphol, “Drug-loaded electrospun mats of poly(vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs,” *Nanotechnology*, vol. 17, no. 9, pp. 2317–2329, May 2006.
- [41] R.-Y. Tsai, S.-C. Hung, J.-Y. Lai, D.-M. Wang, and H.-J. Hsieh, “Electrospun chitosan–gelatin–polyvinyl alcohol hybrid nanofibrous mats:

- Production and characterization," *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 45, no. 4, pp. 1975–1981, Jul. 2014.
- [42] J. Varshosaz, M. Jannesari, M. Morshed, and M. Zamani, "Composite poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 6, p. 993, May 2011.
- [43] S. Chuangchote, T. Sagawa, and S. Yoshikawa, "Electrospinning of poly(vinyl pyrrolidone): Effects of solvents on electrospinnability for the fabrication of poly(p -phenylene vinylene) and TiO₂ nanofibers," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 114, no. 5, pp. 2777–2791, Dec. 2009.
- [44] L. Díaz-Gómez, A. Concheiro, and C. Alvarez-Lorenzo, "Polymers in Drug Delivery: Fundamentals," in *Advanced Polymers in Medicine*, Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 319–339.
- [45] K. Sohail, I. U. Khan, Y. Shahzad, T. Hussain, and N. M. Ranjha, "pH-sensitive polyvinylpyrrolidone-acrylic acid hydrogels: Impact of material parameters on swelling and drug release ," *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* , vol. 50. scielo , pp. 173–184, 2014.
- [46] X.-Y. Li, Y.-C. Li, D.-G. Yu, Y.-Z. Liao, and X. Wang, "Fast Disintegrating Quercetin-Loaded Drug Delivery Systems Fabricated Using Coaxial Electrospinning," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, no. 11, pp. 21647–21659, Oct. 2013.
- [47] D.-G. Yu, C. Branford-White, K. White, X.-L. Li, and L.-M. Zhu, "Dissolution Improvement of Electrospun Nanofiber-Based Solid Dispersions for Acetaminophen," *Am. Assoc. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 2, pp. 809–817, Jun. 2010.
- [48] F. L. Lopez, G. C. Shearman, S. Gaisford, and G. R. Williams, "Amorphous Formulations of Indomethacin and Griseofulvin Prepared by Electrospinning," *Mol. Pharm.*, vol. 11, no. 12, pp. 4327–4338, Dec. 2014.
- [49] A. Akhgari, A. Ghalambor Dezfuli, M. Rezaei, M. Kiarsi, and M. Abbaspour, "The Design and Evaluation of a Fast-Dissolving Drug Delivery System for Loratadine Using the Electrospinning Method," *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, vol. 11, no. 2, Feb. 2016.
- [50] M. de J. R. Rosas Romero, R. Campos Cerda, and J. E. Morales Blanhir, "Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar,"

- Neumol. Cir. Torax*, vol. 65, no. 4, pp. 186–200, 2006.
- [51] M. C. Nahata, R. S. Morosco, and M. T. Brady, “Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children,” *Am. J. Heal. Pharm.*, vol. 63, no. 3, pp. 254–257, Feb. 2006.
 - [52] P. Namachivayam, U. Theilen, W. W. Butt, S. M. Cooper, D. J. Penny, and L. S. Shekerdemian, “Sildenafil Prevents Rebound Pulmonary Hypertension after Withdrawal of Nitric Oxide in Children,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 174, no. 9, pp. 1042–1047, Nov. 2006.
 - [53] C. Stocker, D. J. Penny, C. P. Brizard, A. D. Cochrane, R. Soto, and L. S. Shekerdemian, “Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery,” *Intensive Care Med.*, vol. 29, no. 11, pp. 1996–2003, Nov. 2003.
 - [54] A. Fraisse, G. Butrous, M. B. Taylor, M. Oakes, M. Dilleen, and D. L. Wessel, “Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease,” *Intensive Care Med.*, vol. 37, no. 3, pp. 502–509, Mar. 2011.
 - [55] W. D. Carroll and R. Dhillon, “Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 88, no. 9, pp. 827–828, Sep. 2003.
 - [56] D. Yung, “Outcomes in Children With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension,” *Circulation*, vol. 110, no. 6, pp. 660–665, Jul. 2004.
 - [57] I. Schulze-Neick *et al.*, “Intravenous Sildenafil Is a Potent Pulmonary Vasodilator in Children With Congenital Heart Disease,” *Circ.*, vol. 108, no. 10 suppl 1, p. II-167-II-173, Sep. 2003.
 - [58] A. A. Karatza, A. Bush, and A. G. Magee, “Safety and efficacy of Sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 100, no. 2, pp. 267–273, Apr. 2005.
 - [59] A. L. Trachte *et al.*, “Oral Sildenafil Reduces Pulmonary Hypertension After Cardiac Surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 79, no. 1, pp. 194–197, Jan. 2005.
 - [60] A. J. Huddleston, C. A. Knoderer, J. L. Morris, and E. S. Ebenroth, “Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Pediatric Patients,” *Pediatr. Cardiol.*, vol. 30, no. 7, pp. 871–882, Oct. 2009.
 - [61] D. Marani, B. R. Sudireddy, W.-R. Kiebach, L. Nielsen, and S. Ndoni,

- “Rheological properties of poly(vinylpyrrolidone) as a function of molecular weight,” *Nord. Rheol. Soc. Trans.*, vol. 22, 2014.
- [62] D. Marani, B. R. Sudireddy, L. Nielsen, S. Ndoni, and R. Kiebach, “Poly(vinylpyrrolidone) as dispersing agent for cerium-gadolinium oxide (CGO) suspensions,” *J. Mater. Sci.*, vol. 51, no. 2, pp. 1098–1106, Jan. 2016.
- [63] J. Bai *et al.*, “A simple and effective route for the preparation of poly(vinylalcohol) (PVA) nanofibers containing gold nanoparticles by electrospinning method,” *Solid State Commun.*, vol. 141, no. 5, pp. 292–295, Feb. 2007.
- [64] C. D’Avila Carvalho Erbetta, “Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer,” *J. Biomater. Nanobiotechnol.*, vol. 3, no. 2, pp. 208–225, 2012.
- [65] X. Li, M. A. Kanjwal, L. Lin, and I. S. Chronakis, “Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 103, pp. 182–188, 2013.
- [66] B. Andrade *et al.*, “Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de Sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales ,” *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* , vol. 42. scielo_ven , pp. 43–51, 2011.
- [67] D.-G. Yu, X.-X. Shen, C. Branford-White, K. White, L.-M. Zhu, and S. W. Annie Bligh, “Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers,” *Nanotechnology*, vol. 20, no. 5, p. 55104, Feb. 2009.
- [68] K. Nasouri, A. M. Shoushtari, and M. R. M. Mojtahedi, “Effects of polymer/solvent systems on electrospun polyvinylpyrrolidone nanofiber morphology and diameter,” *Polym. Sci. Ser. A*, vol. 57, no. 6, pp. 747–755, 2015.
- [69] J. E. MARK, “Polymer Data Handbook,” 1999.
- [70] A. P. Khristi, T. Soni, and B. N. Suhagia, “Development, Characterisation and Evaluation of Sildenafil Aspirin Co-Crystals,” *Indo Am. J. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 7, pp. 2700–2708, 2015.

- [71] T. E. Newsome and S. V. Olesik, "Electrospinning silica/polyvinylpyrrolidone composite nanofibers," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 131, no. 21, pp. 1–9, Nov. 2014.

VIII. Anexos

8.1. Anexo I: Cronograma

Actividades (Bimestre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Escritura de Tesis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sintetizar nanofibras de PVAL y PVP a través de la técnica de electrohilado				x	x							
Caracterizar químicamente las fibras de PVAL y PVP (FTIR, DSC, SEM, TGA)						x						
Caracterizar químicamente las nanofibras de PVAL y PVP modificadas (FTIR, DSC, SEM, TGA, estudios de degradación, estudios de liberación de fármaco)								x				
Análisis de resultados				x	x					x	x	
Publicación de artículo científico						x						x
Defensa de Tesis												x

8.2. Anexo II: Presupuesto, disponibilidad de infraestructura y reactivos.

Equipo, Reactivo/Consumible	Actividad	Institución
Electrohilado	Síntesis y Carga de los andamios poliméricos	ECITEC- UABC
Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	Caracterización Química	IIM-UNAM/CICY Mérida
Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	Caracterización Química	IIM-UNAM/CICY Mérida
Análisis Termogravimétrico (TGA)	Caracterización Química	IIM-UNAM/CICY Mérida
Espectroscopia de Infrarrojo Transformada de Fourier (FTIR)	Caracterización Química	IIM-UNAM/CICY Mérida
Resonancia Magnética Nuclear (NMR)	Caracterización Química	IIM-UNAM/CICY Mérida
Baño María	Síntesis de los andamios	ECITEC- UABC
Refrigerador	Almacenaje de muestras	ECITEC- UABC
Poli (vinil alcohol) PVAL	Síntesis de los andamios	ECITEC- UABC
Poli (pirrolidona) PVP	Síntesis de los andamios	FCQI-UABC
Clorhidrato de Sildenafil	Cargar del fármaco en los andamios	FCQI-UABC
Agua destilada	Síntesis de los andamios	ECITEC- UABC

8.3 Anexo III: Cronograma de actividades del proyecto de FOSSIS

Etapa	Descripción De La Etapa	Descripción De La Meta	Actividades	Productos	Fecha inicial DD-MMAAAA	Fecha de termino DD-MMAA AA	Fecha informe avance y final DD-MMAAA A
001	Síntesis y Caracterización química de las nanofibras polimericas	En la primera etapa del proyecto se proponen las siguientes metas: sintetizar los controles de nanofibras de PVA y PVP, demostrar que se puede ajustar la dosis del fármaco en las nanofibras, realizar curvas de calibración del fármaco y de los polímeros y la caracterización química de las nanofibras cargadas y sin cargar a través de una	En esta etapa se estandarizarán las técnicas de obtención de nanofibras poliméricas a través del método de electrohilado. Se utilizarán los polímeros de poli(vinil alcohol) (PVA) y poli(vinil pirrolidona) (PVP), gracias a capacidad de disolución inmediata en agua y de biocompatibilidad. Ambos polímeros ya se han utilizado ampliamente como sistemas de liberación de fármaco.	Al finalizar esta etapa se obtendrán los siguientes resultados: 1.- Espectros de infrarojo y NMR, TGA y DSC 2.- Imágenes de microscopia electrónica y resultados del análisis con el software image J 3.- Curvas de calibración del fármaco sildenafil 4.- Curva de calibración de concentración de fármaco contra tiempo de electrohilado 5.- Reporte técnico de caracterización química de las nanofibras cargadas con el fármaco 6.- Termino de una tesis de licenciatura 7.- Termino de 1 proyecto de vinculación, 2	01/11/2016	30/04/2017	30/04/2017

		estancia de investigación.	Variando parámetros como voltaje, distancia colector/jeringa, concentración de las soluciones, gasto de inyección y tiempo de electrohilado, controlando las variables ambientales de temperatura y humedad, se sintetizarán nanofibras cargadas y no cargadas de sildenafil. El cargado del fármaco se realizará a través de mezclas probando varias proporciones fármaco/polímero, hasta llegar a la formulación adecuada. Se caracterizará químicamente las	prácticas profesionales y una ayudantía de investigación 8.- Otorgamiento de una tesis de licenciatura 9.- Participación en por lo menos un evento científico.			
--	--	----------------------------	--	--	--	--	--

			nanofibras de PVA y PVP modificadas, para el análisis de grupos funcionales así como la integridad de la composición química de las nanofibras y de la unión de la nanofibra y el fármaco, se realizará el FTIR y NMR, para la caracterización físicoquímica referente a la estabilidad térmica se utilizará el DSC y TGA, para el análisis de la superficie de las nanofibras, diámetro promedio de fibras y porcentaje de porosidad de la membrana se				
--	--	--	--	--	--	--	--

			utilizará estudios con SEM La primera etapa termina hasta la caracterización química de las fibras cargadas y sin cargar.				
002	Estudios de liberación y Caracterización Mecánica y Biológica	En la segunda etapa del proyecto: Se evaluará las propiedades mecánicas y biológicas de los andamios, así como los estudio de liberación de fármaco, se realizará la divulgación de los resultados en congresos, escritura y publicación de los artículos científicos, termino de tesis de maestría.	Los andamios cargados de fármaco y sin cargar serán expuestos a cultivos de lineas celulares para verificar que las nanofibras solas no posean citotoxicidad y que el fármaco muestre bioactividad cargado en las nanofibras y sin cargar, se utilizarán preferentemente Células Madre Mesenquimales, ya que estas lineas celulares son	En esta etapa se obtendrán los siguientes resultados: 1.- Curvas de concentración liberación de fármaco 2.- Valores de esfuerzo de tensión y deformación de los sistemas 3.- Gráficas de resultados de viabilidad celular 4.- Reporte técnico de los resultados 5. Termino de tesis de licenciatura y tesis de maestría 6.- Participación en congresos internacionales para la presentación de resultados 7.- Otorgamiento	01/05/2017	31/10/2017 7	31/10/2017

			representativas de varias líneas celulares y son adecuadas para que los resultados sean comparados con otros trabajos. También es necesario evaluar las propiedades de elasticidad, tensión y deformación de las nanofibras, para verificar que el producto final sea manipulable y pueda ser comercializado en un futuro. Por último se demostrara los sistemas de liberación, con estudios de solubilidad, liberación e hinchamiento de los andamios. En esta etapa la	de beca de tesis de licenciatura 8.- Terminó de 2 proyectos de vinculación, 2 ayudantías de investigación y 2 prácticas profesionales 9.- Envío de solicitud de publicación en 2 revistas internacionales indexadas pertenecientes al journal Citation reports 10.- Análisis para ver viabilidad de registro de patente			
--	--	--	---	---	--	--	--

			divulgación de los resultados y el termino de los estudios de tesis para la generación de recursos humanos serán prioridad.				
--	--	--	---	--	--	--	--

Escuela de Ciencias de Ingeniería y Tecnología (ECITEC)

Laboratorio de Ingeniería de Tejidos y Biomateriales (LINTEB) (B05)

Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez

Facultad de Ciencias Química e Ingeniería (FCQI-UABC)

Laboratorio de Biofarmacia

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

Instituto de Investigación en Materiales (IIM-UNAM)

Laboratorio de Polímeros

Dr. Ricardo Vera Graziano

Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C.

Laboratorio de Materiales

Dr. José Manuel Cervantes Uc