

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA



Electrohilado, una creciente técnica para la liberación rápida y prolongada de fármacos en la actualidad

TESIS

Que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

Presenta:

M.C. Erick José Torres Martínez

Director de tesis:

Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez

Co-director de tesis:

Dr. José Manuel Cornejo Bravo

TIJUANA, B.C

NOVIEMBRE 2021

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Folio No. 322
Tijuana, B.C., a 04 de noviembre del 2021

C. Erick José Torres Martínez
Pasante de: Doctorado en Ciencias
Presente.-

El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción: TESIS

Es propuesto, por los C. Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez y
Dr. José Manuel Cornejo Bravo

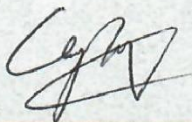
Quienes serán los responsables de la calidad del trabajo que usted presente, referido al
tema: “Electrohilado, una creciente técnica para la liberación rápida y prolongada de
fármacos en la actualidad”


el cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

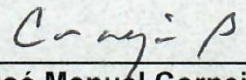
- I. Introducción.
- II. Marco teórico.
- III. Antecedentes.
- IV. Justificación.
- V. Hipótesis.
- VI. Objetivo General.
- VII. Objetivos Específicos.
- VIII. Metodología.
- IX. Resultados y Discusiones.
- X. Perspectivas Futuras.
- XI. Conclusión.
- XII. Referencias.

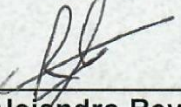


FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICA E INGENIERÍA
CAMPUS TIJUANA


Dra. Ana Alejandra Ramírez Rodríguez
Sub-Directora


Dr. Luis Jesús Villarreal Gómez
Director de Tesis


Dr. José Manuel Cornejo Bravo
Co-Director de Tesis


M.C. Roberto Alejandro Reyes Martínez
Director Provisional

AGRADECIMIENTOS

Para el que lee esto, hay tanta gente que quisiera agradecer, que unas palabras en unas hojas, no son suficientes para demostrar lo mucho que significaron para mí en los momentos que impactaron en mi vida y las buenas memorias que grabaron en mi mente.

Quisiera agradecer a mis padres, que, aunque digan siempre que de todo me molesto, reniego, me enoja y me remarcan que debo ser menos “corajudo”, han estado para mí en las buenas y en las malas, que, aunque no siempre sepamos expresar lo que sentimos de la manera correcta, sus intenciones son más que buenas y que siempre buscan lo mejor para nosotros, para mi hermana y a mí.

Quisiera agradecer a mi hermana que sin su apoyo y sin su cariño, no hubiera alentado a hacer muchas cosas en la vida, siempre ha tenido ese sentido aventurero, esa alegría y ese optimismo que tanto envidio, todas las risas y buenos momentos, escapadas, planes macabros, has sido tan significativa para mí que no me imagino un mundo en el cual no vinieras a darme tu tan querida compañía en esta vida.

Agradezco a mis tíos y primos que siempre han estado para mí apoyándome en aquellos momentos y animándome a seguir adelante, y aunque no estoy siempre para todo festejo, siempre me reciben con los brazos abiertos y pareciera que nos acabamos de ver ayer y nada ha cambiado.

Agradezco a mi abuelo que no importa lo mala que puede ser una situación, que no hay mejor medicina que una sonrisa y que las risas nunca hacen falta.

Agradezco a Rodolfo, Alan, Daniella, Vareska, Dayana, Jacquelin y Christian, que, aunque tomaran caminos diferentes, nunca olvidare la amistad que forjamos y que

estuvimos unidos por miles de aventuras y desafíos que supimos vencer juntos. Les agradeceré por siempre sus palabras de aliento, por siempre tenderme una mano y por siempre tener una sonrisa que hacía más ameno este viaje.

Agradezco a Ayla, Analy, Carolina, Paola, Agustín, Kenia, Héctor, Daniela, Alondra y Efraín del MYDCI, por todos los buenos momentos, charlas, risas, experiencias y conocimiento que compartimos durante este trayecto, no hubiese sido lo mismo sin ustedes y atesoro todos estos buenos recuerdos con mucho cariño.

Agradezco a Edgar, Héctor, Marcelo, Ulises, Ernesto, Juan, Juan Arturo y Juan Carlos por su amistad desde tiempos inmemoriales, han hecho de esta vida un gran viaje que no puedo imaginarme el tiempo sin ustedes, siempre han estado en los mejores y peores momentos y no cambiara por nada nuestro tiempo juntos, que, aunque todos tomáramos nuestros respectivos caminos, siempre vamos a estar el uno para el otro, no importa las distancias.

Agradezco a Adrián, Alan, Christian, Javier, Jair, Juan Carlos, Jesús y Paul, que, aunque los conocí de manera inesperada, tampoco cambiaría por nada el tiempo con ustedes, que siempre hay tiempo para todo, y llegaron justo a tiempo para seguir este viaje lleno de aventuras, me devolvieron una parte que había olvidado en mí, me recordaron quien soy en realidad y que la vida siempre va a estar llena de sorpresas.

Agradezco al Dr. Cornejo, Dra. Ana Iglesias, Dr. Gómez Pineda, Dr. Vera y la Dra. Nina Bogdanchikova por todos abrir sus puertas y compartir sus conocimientos, experiencias sabiduría, discernimiento, comprensión, al igual que todos los buenos momentos, risas

y experiencias, ustedes hicieron de esto una experiencia fructífera y llena de conocimiento, nada de esto hubiese sido posible sin su presencia.

Agradezco al Dr. Villarreal y la Maestra Pérez, que podría decirse son mis padres académicos y me han apoyado desde mi inicio en bioingeniería, hasta el doctorado. Ustedes dos me han tratado como si fuese su familia y aprecio a los dos de la misma manera, sino es que más, ya que podría decirse que son mis segundos padres, hemos pasado por mucho y siempre los tengo en mente, agradezco muchísimo su infinita paciencia, conocimiento, experiencias, momentos y tenerme en cuenta, por demostrar su aprecio y amor, no sé qué sería mi vida si no los hubiese conocido.

Y, por último, agradezco mucho a Tamhara Castillo, ¿Qué puedo decir? No sé ni dónde empezar, hemos pasado por tantas cosas desde que estoy en la carrera. Quiero agradecerle todo el tiempo que hemos pasado juntos, en las buenas y en las malas, que siempre has estado ahí para mí, todas las charlas, los pensamientos, lo que hemos aprendido, el autoconocimiento que hemos obtenido, las risas, los llantos, simplemente los días que hemos pasado, apoyándonos y alentándonos mutuamente, que aunque tengamos más que una excelente amistad y no sabemos que nos depara el futuro, ambos sabemos que hay que dar todo de nuestra parte ya que como dijiste, el presente es un regalo.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradezco primero que nada a la Universidad Autónoma de Baja California (UABC), mi alma mater, por todos los años que me recibió con los brazos abiertos y la gran mayoría de mis logros han sido gracias a ella. Para esto primero agradecemos a la FCITEC, que me toco crecer con ella con todo y sus transiciones (CITEC, ECITEC y por último FCITEC). Gracias a esta facultad pude terminar mi carrera, realizar mis investigaciones tanto de la maestría como doctorado, al igual que los incontables proyectos y los artículos que se han publicado durante este último posgrado. No solo estuvo siempre para mi esta facultad en el área académica, pero me dio unas de las mejores experiencias de vida durante casi 11 años e igual me abrió las puertas en el área laboral. Agradezco a la FCQI igual por abrirme las puertas y darme la oportunidad de estudiar tanto la maestría como el doctorado, sin su apoyo no hubiese podido crecer tanto académica, como profesionalmente. La UABC me ha dado mucho durante estos años y espero apoye a otros que quieran superarse al igual como me apoyó a mí.

Agradezco al CONACYT porque sin su apoyo e incentivos, no hubiese sido posible llevar a cabo tanto mis proyectos como mi investigación, ha estado siempre para mi formación académica y profesional, ya que, sin ella, no hubiese tenido la oportunidad de trabajar en la FCITEC ni haber tenido la oportunidad de contribuir con los trabajos publicados, aunque sea un grano de arena.

Agradezco la Silpakorn University y al National Collection of Industrial Microorganisms por recibirme en las estancias cortas, ayudando las dos a mi formación académica y experimental diferentes culturas en sus respectivos países.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES	6
ÍNDICE DE TABLAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS	13
ÍNDICE DE ECUACIONES	15
RESUMEN	16
I. INTRODUCCIÓN	19
1.1. Teoría general.....	19
II. MARCO TEÓRICO	22
2.1. Electrohilado.....	22
2.2. Fármaco modelo: Citrato de Sildenafil.....	24
2.3. Ciclodextrinas	38
2.3.1. Complejos de inclusión Ciclodextrina-Citrato de Sildenafil.....	40
III. ANTECEDENTES	42
3.1. Sistemas de liberación de fármaco actuales	42
3.2. Componentes de nanofibras (polímeros + fármacos)	44
3.3. Polímeros electrohilados en tratamientos farmacéuticos	46
3.4. Fármacos cargados en nanofibras electrohiladas.....	51
3.4.1. Anticancerígenos.....	51
3.4.2. Anticonceptivos	56
3.4.3. Antimicrobianos	57
3.4.4. Antiinflamatorios	65
3.4.5. Antihistamínicos	75

3.4.6. Fármacos Cardiovasculares	78
3.4.7. Fármacos Gastrointestinales	81
3.4.8. Misceláneos.....	83
3.4.9. Paliativos	85
3.5. Estudios <i>in vivo</i> en modelos animales	86
3.6. Estudios <i>in vivo</i> en voluntarios humanos	87
3.7. Complejos de inclusión de Ciclodextrinas y Citrato de Sildenafil	88
3.8. Uso de Ciclodextrinas en el electrohilado	92
IV. JUSTIFICACIÓN	99
V. HIPÓTESIS.....	100
VI. OBJETIVOS	101
6.1. OBJETIVOS GENERALES	101
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	101
VII. METODOLÓGIA.....	103
7.1. Materiales.....	103
7.2. Selección de Polímeros	103
7.3. Preparación de nanofibras de PVA y PVP	106
7.4. Disolución de PVA con CS.....	109
7.5. Disolución de PVP con CS.....	110
7.6. Disolución de PVP con el complejo CS/HP- β -CD.....	110
7.7. Electrohilado de PVA y PVP	111
7.8. Identificación de nanofibras de PVA y PVP	112
VIII. RESULTADOS Y DISCUSIONES	118
8.1. Evaluación de incorporación sildenafil.....	118

8.2.	Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras poliméricas.....	120
8.3.	Análisis termogravimétrico (TGA) y Calorimetría diferencial de barrido (DSC) 128	
8.4.	Espectroscopia ultravioleta-visible.....	134
8.5.	Curva de calibración.....	136
8.6.	Estudios de tiempo de humectación y procesos de disolución.....	140
8.7.	Liberación <i>In vitro</i>	147
IX.	PERSPECTIVAS FUTURAS	154
9.1.	Anticancerígenos	154
9.2.	Anticonceptivos	155
9.3.	Antimicrobianos.....	156
9.4.	Antiinflamatorios.....	156
9.5.	Antihistamínicos	157
9.6.	Fármacos cardiovasculares	158
9.7.	Fármacos gastrointestinales	159
9.8.	Misceláneos y paliativos	160
9.9.	Estudios <i>in vivo</i>	161
9.10.	Fármaco modelo.....	162
X.	CONCLUSIONES	163
XI.	REFERENCIAS.....	165
XII.	ANEXOS	188
	Anexo A: A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices	188

Anexo B: Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-fluorouracil.....	204
Anexo C: Mucoadhesive electrospun nanofibers for drug delivery systems: applications of polymers and the parameters' roles.....	220
Anexo D: Drugs Loaded into Electrospun Polymeric Nanofibers for Delivery.....	236
Anexo E: Preparation and characterization of electrospun fibrous scaffolds of either PVA or PVP for fast release of sildenafil citrate	256

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación de algunas técnicas utilizadas en para la liberación de fármacos.	43
Tabla 2. Polímeros biocompatibles utilizados como vehículos de administración de fármacos.	49
Tabla 3: Ejemplos de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco estudiadas con modelos animales.	87
Tabla 4: Ejemplos de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco estudiadas con voluntarios humanos.	88
Tabla 5: Mezclas y concentraciones de sildenafil cargado en nanofibras de PVA.	109
Tabla 6: Mezclas y concentraciones de citrato de sildenafil cargado en nanofibras de PVP.	110
Tabla 7: Mezclas y concentraciones del complejo citrato de sildenafil / hidroxipropil-beta-ciclodextrina cargado en nanofibras de PVP.	111
Tabla 8. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVA cargadas con sildenafil.	122
Tabla 9. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVP cargadas con sildenafil.	125
Tabla 10. <i>Concentraciones para la curva de calibración para CS</i>	138
Tabla 11. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVA.	141
Tabla 12. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVP	144
Tabla 13. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVA (Cantidad máxima dentro de la fibra).	148
Tabla 14. Pruebas físicas de liberación in vitro en las fibras de PVA con fármaco (Cantidad máxima)	148

Tabla 15. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVP (Cantidad máxima dentro de la fibra)	150
Tabla 16. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVP-CD (Cantidad máxima dentro de la fibra)	151
Tabla 17. Pruebas físicas de liberación in vitro en las fibras de PVP con fármaco (Cantidad máxima).....	151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Andamios de nanofibras que se desintegran instantáneamente por la saliva, en la boca del paciente sin necesidad de beber o masticar, liberando fármacos casi instantáneamente en la mucosa bucal para una rápida absorción.	20
Figura 2: Diagrama básico del Electrohilado.....	22
Figura 3: 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil- 7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il) fenilsulfonil]-4-metilpiperazina	25
Figura 4: Ciclodextrinas (a) α -ciclodextrina, b) β -ciclodextrina, c) hidroxipropil- β -ciclodextrina y d) γ -ciclodextrina en su respectivo orden)	40
Figura 5: Complejo de inclusión entre β -Ciclodextrina-Citrato de sildenafil	41
Figura 6: Representación gráfica de varias estrategias para la preparación de nanofibras cargadas de fármaco. (a) Electrohilado + fármaco disuelto (b) Electrohilado + nanoportadores cargados con fármaco. (c) Electrohilado + tratamiento posterior al fármaco. (d) Electrohilado núcleo-caparazón.....	46
Figura 7: Análisis in vivo de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco.....	86
Figura 8: Componentes a utilizar en el proceso de electrohilado.....	111
Figura 9. Espectro de IR de poli (vinil alcohol)	118
Figura 10. Espectro de IR de poli (vinil pirrolidona).....	119
Figura 11. Fotografía SEM de PVASC0 (10,000 x de amplitud).....	122
Figura 12. Fotografía SEM de PVASC1 (5,000 x de amplitud).....	123
Figura 13. Fotografía SEM de PVASC2 (5,000 x de amplitud).....	123
Figura 14. Fotografía SEM de PVASC3 (5,000 x de amplitud).....	124
Figura 15. Fotografía de SEM de PVPSC0 (2, 500 x de amplitud).....	126
Figura 16. Fotografía PVPSC1 (5, 000 x de amplitud).	126
Figura 17. Fotografía SEM de PVPSC2 (500 x de amplitud).....	127

Figura 18. Fotografía SEM de PVPSC3 (5,000 x de amplitud).....	127
Figura 19. PVPSC4 (1,000 x de amplitud).....	128
Figura 20. TGA de las fibras de PVA: a) PVASC0 b) PVASC1 c) PVASC2 d) PVASC3	130
Figura 21. DSC de las fibras de PVA: a) PVASC0 b) PVASC1 c) PVASC2 d) PVASC3	130
Figura 22. TGA de las fibras de PVP: a) PVPSC0 b) PVPSC1 c) PVPSC2 d) PVPSC3 e) PVPSC4.....	132
Figura 23. DSC de las fibras de PVP: a) PVPSC0 b) PVPSC1 c) PVPSC2 d) PVPSC3 e) PVPSC4.....	133
Figura 24. Espectro de absorbancias del Citrato de Sildenafil (290 nm) en espectrofotometría de UV-Vis	135
Figura 25. Espectro de absorbancias del PVA de UV-Vis.....	135
Figura 26. Espectro de absorbancias de la poli (vinil pirrolidona) en espectrofotometría de UV-Vis	136
Figura 27. Curva de calibración del PVA.....	137
Figura 28. Curva de calibración de la poli (vinil pirrolidona)	138
Figura 29. <i>Curva de calibración del citrato de sildenafil</i>	139

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Ecuación de Mark-Houwink.....	106
Ecuación 3. Ecuación de Mark-Houwink para el polímero de PVA.....	106
Ecuación 4. Ecuación de Mark-Houwink para el polímero de PVP	107
Ecuación 5. Ecuación de Mark-Houwink para el electrohilado de PVP con CD.....	108
Ecuación 6. Ecuación de Mark-Houwink para la CD en el compuesto PVP - CD	108

RESUMEN

El electrohilado es una de las técnicas más utilizadas para la fabricación de nano / microfibras, inducida por un alto voltaje aplicado a la solución cargada de fármaco. La modificación de las condiciones ambientales, las propiedades de la solución o los parámetros de operación da como resultado diferentes propiedades de la fibra, lo que permite el ajuste fino de las características relacionadas con la funcionalidad del producto final. Este último incluye la alteración de la velocidad y el grado de solubilidad de los fármacos, de ahí el inicio rápido o prolongado de la absorción. El uso de nanofibras electrohiladas en la administración de fármacos ha aumentado rápidamente en los últimos años debido a sus valiosas propiedades, que incluyen una gran superficie, alta porosidad, tamaño de poro pequeño, propiedades mecánicas superiores y facilidad de modificación de la superficie. Se puede preparar una membrana de nanofibras cargada con fármaco mediante electrohilado utilizando una solución modelo de fármaco y polímero modelo biocompatible dependiendo si este se le da el propósito de ser de liberación rápida o en su defecto, liberación controlada. El propósito de este trabajo fue recolectar la información necesaria que prueba que las nanofibras electrohiladas pueden ser un potencial sustituto en los tratamientos farmacéuticos actuales, al igual que pueden ser igual o más efectivos que estos a la hora de tratar el padecimiento a tratar.

Este trabajo se divide en tres partes: La primera parte se habla sobre el método de electrohilado, ya que estas pueden servir como sistema de administración de fármacos, al igual que algunos biopolímeros utilizados como matrices para su liberación de estos. Modernamente, el uso de nanofibras poliméricas fabricadas por el método de

electrohilado han probado ser una táctica muy interesante para los sistemas de administración de fármacos. Su alta relación de su superficie-volumen en las fibras ha demostrado que tiene la capacidad de mejorar la carga de fármacos y los procesos de transferencia de masa de estos. Una de las áreas más importantes y estudiadas del electrohilado en el campo de la administración de fármacos ha sido básicamente la liberación controlada de sustancias activas, al igual que su liberación inmediata. Una gran ventaja de este método de producción de fibras es que se puede cargar una amplia variedad de fármacos de baja solubilidad en las fibras para mejorar su biodisponibilidad y/o para lograr una liberación rápida o controlada, dependiendo de la naturaleza del tratamiento.

La segunda parte se habla sobre como la técnica de electrohilado es un enfoque útil y versátil para la conversión de soluciones poliméricas en fibras continuas en muchos sistemas desarrollados en el área de la liberación de fármacos, y han demostrado ser prometedoras entre las siguientes aplicaciones: Antiinflamatorios, antimicrobianos, anticancerígenos, cardiovasculares, antihistamínicos, gastrointestinales, paliativos, anticonceptivos, etc. En este caso la técnica de electrohilado se aplicó a un fármaco: Citrato de Sildenafil, utilizando poli (vinil alcohol) y poli (vinil pirrolidona), y ya que obtenemos mediante esto el mejor polímero o más compatible, se formó un complejo de inclusión entre la Hidroxipropil- β -Ciclodextrina y el Citrato de Sildenafil. La razón por la cual se optó por el Citrato de Sildenafil fue la hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares e insuficiencia renal, los cuales son importantes

causas de mortalidad en México y en el mundo. Los fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar tienen un costo muy elevado, lo cual puede ser una limitante en gente de bajos recursos. La optimización de la absorción y eficacia del fármaco sildenafil fue uno de los objetivos principales de esta investigación, así que el uso de las ciclodextrinas fue estudiado, al igual que el uso de los complejos de inclusión de las dos moléculas anteriormente mencionadas. Esta técnica se puede utilizar en una gran cantidad de polímeros, en algunos casos después de modificarlos a las propiedades requeridas. Debido a la alta relación superficie-volumen de las fibras, como ya se mencionó anteriormente, puede mejorar los procesos como la carga de fármacos. Para lograr esto se cargó Citrato de Sildenafil en las nanofibras de poli (vinil alcohol) y poli (vinil pirrolidona). Después se caracterizaron químicamente las nanofibras modificadas, para el análisis de grupos funcionales, así como la integridad de la composición química de las nanofibras (FTIR y UV), para la caracterización fisicoquímica (DSC y TGA), para el análisis de la superficie de las nanofibras, diámetro promedio de fibras y porcentaje de porosidad de la membrana (SEM). Finalmente, se realizaron estudios de degradación de las nanofibras y estudios de liberación de fármaco.

La tercera parte se centra en la discusión y conclusión de los hallazgos, enfocándose en los fármacos que se han utilizado en la literatura durante estas últimas décadas, las ventajas que proveen y como podrían ser de ayuda en el área de la administración de fármacos en el futuro, así como también el fármaco que se estudió durante el posgrado, el citrato de sildenafil, su viabilidad para poder ser electrohilado, al igual que el mejorar el primer sistema que se obtuvo.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Teoría general

En las últimas décadas se han estudiado los nuevos sistemas de liberación basados en el electrohilado, ya sea la disolución rápida de estos, o su liberación controlada. Estos se han vuelto importantes para desarrollar estrategias novedosas para aplicaciones de administración de fármacos, ya que presentan ventajas bastante atractivas: Aumentan la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco o en su defecto, controlar la velocidad y el lugar de administración, he aquí la versatilidad de este método. La mayoría de los sistemas de administración de fármacos conocidos se administran por vía enteral, en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, etc., mientras que algunos se administran por vías parenterales, tales como intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Las vías y formas de administración tienen algunas desventajas, como metabolismo de primer paso, malestar o dolor. Estos problemas pueden resolverse administrando los fármacos directamente en la cavidad bucal. Para ello conviene incorporar las sustancias activas en nanofibras. Las nanofibras preparadas por electrohilado están diseñadas para ser humedecidas instantáneamente por la saliva, disueltas o desintegradas en la boca del paciente sin necesidad de beber o masticar, liberando fármacos casi instantáneamente en la mucosa bucal para su inmediata absorción (Figura 1). Esto se puede lograr utilizando polímeros solubles en agua y una gran superficie expuesta al medio de disolución. En el caso de liberación controlada, se requiere que el sistema de administración de fármacos se disuelva o se desintegre en un período de tiempo establecido. Tanto la liberación controlada oral como la transcutánea permiten la administración de fármacos una o dos veces al día, mejorando el cumplimiento del

paciente y reduciendo las concentraciones máximas plasmáticas tóxicas que pueden producirse mediante la administración múltiple de formulaciones de liberación inmediata. Y no solo eso, dependiendo del área, puede igual ser de manera tópica (localizada) o en su defecto, en la mucosa necesaria para el tratamiento (Z.-M. Huang et al., 2003; L. J. Villarreal-Gómez et al., 2014).

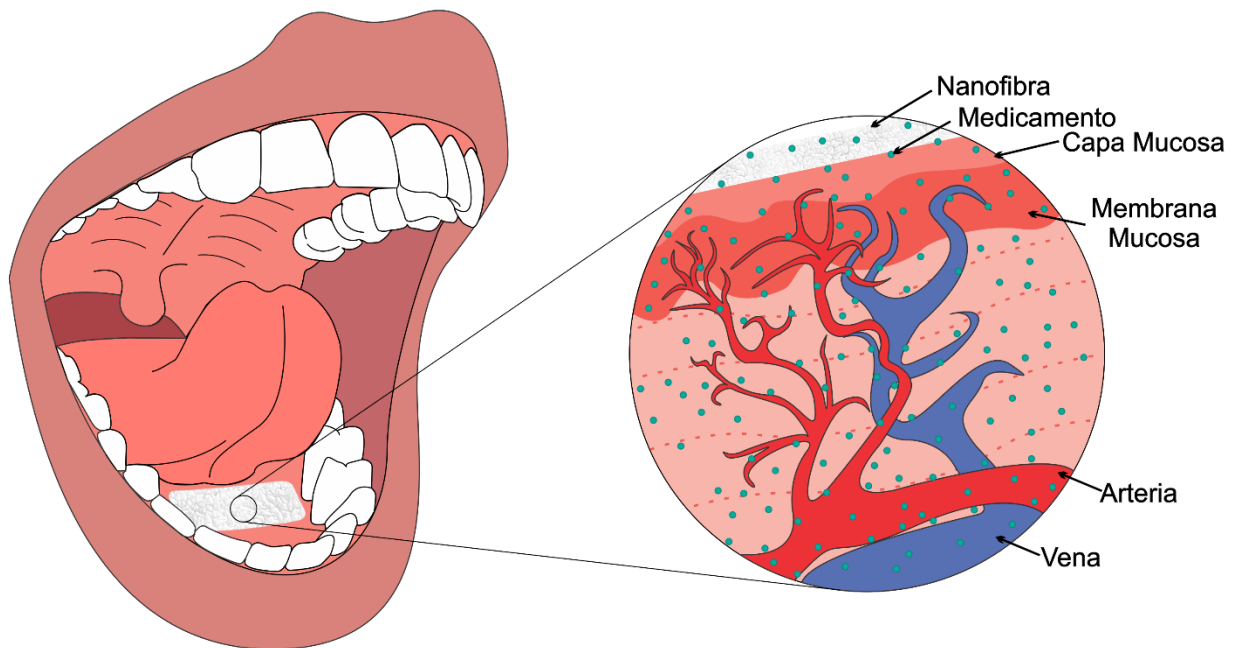


Figura 1: Andamios de nanofibras que se desintegran instantáneamente por la saliva, en la boca del paciente sin necesidad de beber o masticar, liberando fármacos casi instantáneamente en la mucosa bucal para una rápida absorción.

Un método alternativo para este tipo de liberación es la carga de principios activos farmacéuticos mediante la técnica de electrohilado, ya que se trata de un método que produce fibras ultrafinas (desde micro a nanómetros de diámetro exterior), con morfología superficial controlada. Estas fibras se fabrican generando un fuerte campo eléctrico en la solución de polímero deseada o, si el polímero carece de un buen disolvente, fundiendo el polímero y exponiéndolo al campo eléctrico (Z.-M. Huang et al., 2003; Luis Jesús et al., 2015).

Cuando los diámetros de los materiales de fibra polimérica se reducen a micrómetros o nanómetros, pueden aparecer características interesantes, como un aumento de la relación superficie / volumen, flexibilidad en las funcionalidades de la superficie y rendimiento mecánico superior (por ejemplo, rigidez y resistencia a la tracción) en comparación con cualquier otra forma conocida del material. Estas propiedades excepcionales hacen que las nanofibras poliméricas sean las candidatas óptimas para muchas aplicaciones importantes en las áreas biomédicas (Fernández de la Mora, 2007; Z.-M. Huang et al., 2003; L. J. Villarreal-Gómez et al., 2014).

Por las características de las nanofibras mencionadas anteriormente, el propósito de este documento es destacar una gran variedad de fármacos con diferentes bioactividades, tales como: antiinflamatorios, antimicrobianos, anticancerígenos, cardiovasculares, misceláneos, antihistamínicos, gastrointestinales, paliativos, medicamentos anticonceptivos: así como los polímeros utilizados para esta aplicación, como poli (vinil alcohol) (PVA), poli (óxido de etileno) (PEO), poli (ϵ -caprolactona) (PCL), quitosano (CHS), poli (acrílico ácido) (PAA), etilcelulosa (EC), acetato de celulosa (CA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli (ácido L-láctico) (PLLA), poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli (acrilonitrilo) (PAN), acetato ftalato de celulosa (CAP) y poli (uretano) (PU), entre otros, desplegando las ventajas de las nanofibras poliméricas electrohiladas sobre otros sistemas de administración de fármacos. Al igual que mostrar algunos de estos sistemas que se han probado durante estas últimas décadas. Finalmente, se intenta reunir y resumir la literatura reportada sobre este tema y guiar a los científicos en este campo.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Electrohilado

El término de electrohilado se deriva de "hilo electrostático", que es un proceso de hilado en seco que utiliza fuerzas electrostáticas para formar pequeñas fibras (de 10 a 100 μm a 10 a 100 nm) a partir de una solución de polímero (o en su caso, un polímero fundido). En la Figura 2 se ilustra una configuración básica para el dispositivo de electrohilado, así como qué tipo de componentes químicos y biológicos pueden estar dentro de las nanofibras. Esta técnica consta de tres componentes principales: una fuente de alto voltaje, una bomba de jeringa y un colector conductor (Luis Jesús et al., 2015).

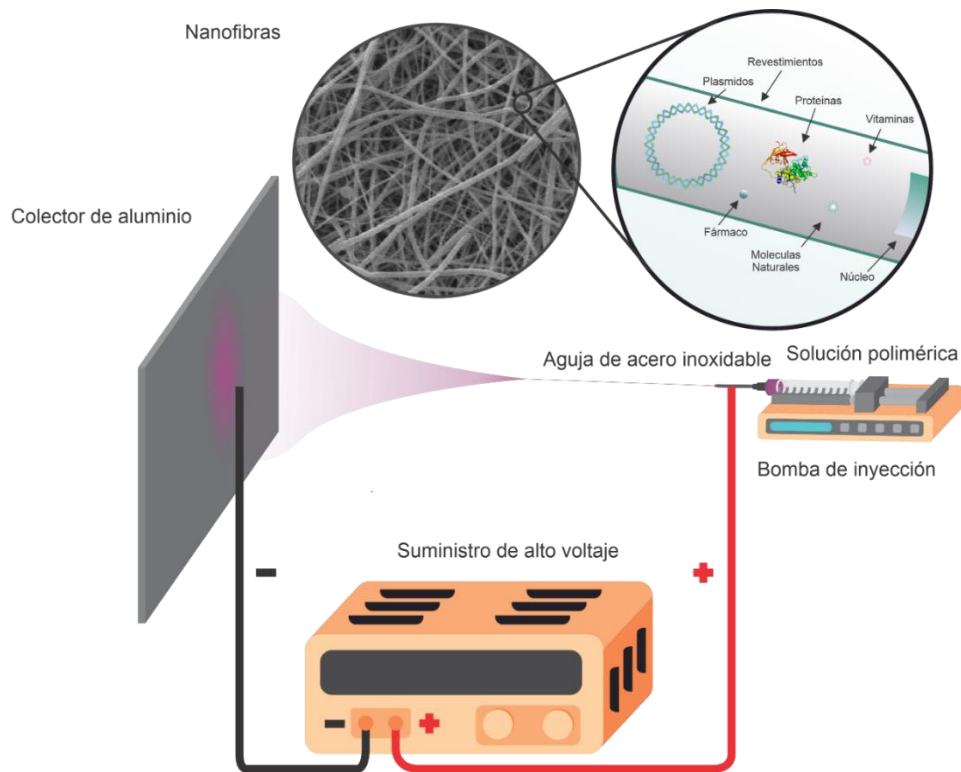


Figura 2: Diagrama básico del Electrohilado

La solución de polímero (disuelta o fundida) se llena en una jeringa y se coloca sobre la bomba de jeringa. Cuando aparece una gota de la solución de polímero en la punta de la aguja (debe estar hecha de un metal conductor) y se aplica un alto voltaje (generalmente de 5 kV a 50 kV) a la misma gota, esta se electrificará mucho. y las cargas inducidas se distribuirán uniformemente sobre su superficie. Luego, la gota se deformará en un objeto cónico (también conocido como el "cono de Taylor"). Este cono aparece cuando el espacio entre el líquido conductor eléctrico y el aislante excede un voltaje crítico, lo que hace que la gota de líquido sea inestable y se transforme de una forma redondeada a una forma cónica (Cornejo Bravo et al., 2016; Fernández de la Mora, 2007). Cuando el voltaje excede un valor umbral, la fuerza eléctrica excede la tensión superficial de la gota y luego uno o más chorros son expulsados de la punta de la gota dependiendo de la intensidad del campo eléctrico. A medida que el chorro viaja a un colector de metal (generalmente un conductor, como el aluminio), el solvente se evapora y se forma un andamio no tejido en la superficie del colector (H. Singh et al., 2015; Tucker et al., 2012; Velasco Barraza, 2016).

Se han desarrollado o se están investigando actualmente varios sistemas de administración de fármacos: formulaciones a nanoescala (como liposomas), micelas poliméricas, algunos complejos y nanofibras. Estos han atraído una atención especial durante estas últimas décadas porque tienen el potencial de mejorar los efectos terapéuticos y reducir la toxicidad de las formas farmacéuticas convencionales. Algunas de las características atractivas de un sistema de administración de fármacos ideal serían alta capacidad de carga, alta eficiencia de encapsulación, administración simultánea de

varias terapias, facilidad de operación y rentabilidad, ya sea para liberación inmediata o prolongada, así como vendaje para heridas y quimioterapia local. En comparación con otros sistemas de administración de fármacos, la técnica de electrohilado es muy versátil en la selección de sus materiales e ingredientes farmacéuticos activos (IFA) para su liberación. A diferencia de otros sistemas, en la estrategia de electrohilado, el investigador puede manipular la velocidad de degradación de las fibras y, por tanto, la velocidad de administración del fármaco. Por otro lado, la administración del fármaco a un paciente es más fácil que otros métodos, ya que es fácil colocar las esterillas electrohiladas en la lengua de un paciente. Por todo lo anterior, el electrohilado es una técnica atractiva para el área de los sistemas de administración de fármacos (Z.-M. Huang et al., 2003).

2.2. Fármaco modelo: Citrato de Sildenafil

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad con alta tasa de mortalidad que consiste en la elevación de la presión de los vasos por los que fluye la sangre al pulmón. El manejo de la HAP se ha transformado en los últimos tiempos con el advenimiento de herramientas de diagnóstico y terapias baratas y efectivas. El sildenafil (SIL) es una opción terapéutica para el tratamiento de la HAP en niños por el hecho de que relaja los vasos sanguíneos y por lo tanto mejora el flujo sanguíneo pulmonar.

El SIL, un inhibidor de la fosfodiesterasa-V, ha estado en el centro de este tratamiento, y su éxito en el tratamiento de la HAP ha llevado a su absorción generalizada en la hipertensión pulmonar (HP) adulta y pediátrica, como una opción de tratamiento de primera línea. Esto podría aplicarse a la hipertensión pulmonar persistente del recién

nacido (HPPN) o displasia broncopulmonar, así como a enfermedades más complejas, como la hipertensión pulmonar idiopática. Aunque los datos recientes sobre la mortalidad a largo plazo y la derogación de la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) han complicado el tema, el sildenafil sigue siendo la principal opción de tratamiento para la HP pediátrica en pacientes en una variedad de contextos, y esto no parece probable para cambiar en el futuro previsible.

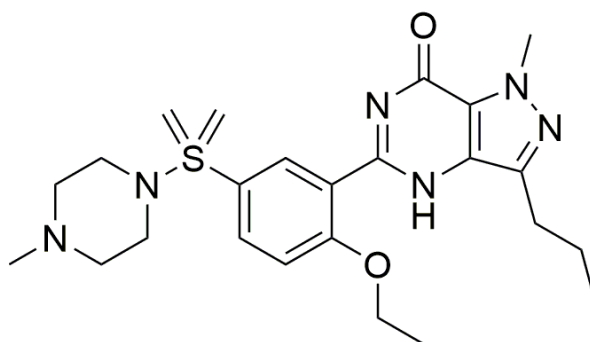


Figura 3: 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil- 7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il) fenilsulfonil]-4-metilpiperazina

Anteriormente se ha analizado el comportamiento clínico de una formulación extemporánea de sildenafil como opción terapéutica en niños con HAP, se estudiaron doce niños con HAP. Las edades y pesos de los niños oscilaron entre los 5 y los 15 años y entre los 13 y los 27 kg. Todos los pacientes recibieron una cápsula de 1 mg / kg de sildenafil preparado como formulación extemporánea en el laboratorio de farmacología. Se analizaron los niveles sanguíneos de sildenafil para evaluar su disponibilidad de formulación desarrollada. El manejo se ha derivado del conocimiento fisiopatológico y las presentaciones clínicas de los pacientes. La concentración máxima media fue de 550 ng / ml, que es mayor que los niveles informados en adultos. Además, se llevó a cabo un

seguimiento terapéutico de sildenafil con el fin de establecer un rango terapéutico adecuado para los niños y demostrar que las dosis preparadas de forma extemporánea satisfacen las necesidades terapéuticas para el manejo de la HAP. Con un seguimiento promedio de una vez cada 2 meses, se encontró que la evolución de los pacientes fue favorable y sin efectos adversos que pudieran poner en riesgo su vida. El manejo de HAP con sildenafil preparado como formulación extemporánea podría considerarse una buena opción terapéutica (Olguín et al., 2015).

El manejo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se ha transformado en los últimos tiempos con el advenimiento de herramientas de diagnóstico y terapias baratas y efectivas. El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-V, ha estado en el centro de este tratamiento, y su éxito en el tratamiento de la HAP ha llevado a su absorción generalizada en la hipertensión pulmonar (HP) adulta y pediátrica, como una opción de tratamiento de primera línea. Esto podría aplicarse a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN) o displasia broncopulmonar, así como a enfermedades más complejas, como la hipertensión pulmonar idiopática. Aunque los datos recientes sobre la mortalidad a largo plazo y la derogación de la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) han complicado el tema, el sildenafil sigue siendo la principal opción de tratamiento para la HP pediátrica en pacientes en una variedad de contextos, y esto no parece probable para cambiar en el futuro previsible. En esta revisión, proporcionamos un resumen de la hipertensión pulmonar en lactantes y niños y el uso de sildenafil para tales enfermedades (Simonca & Tulloh, 2017).

En otro trabajo, se encontró que la mayoría de los defectos del tabique ventricular (CIV) se complican con la HAP, que es la principal causa de crisis hipertensiva pulmonar e insuficiencia ventricular derecha. Los investigadores revisaron los resultados clínicos de 63 pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca y se dividieron en tres grupos. El grupo de control (n = 20) no recibió sildenafil mientras que el grupo A (n = 22) recibió el fármaco (0,3 mg / kg) antes y después de la cirugía. El grupo B (n = 21) recibió fármaco al inicio de la cirugía. Se compararon datos demográficos, variables preoperatorias y posoperatorias entre los pacientes. Los pacientes del grupo A tenían una presión arterial pulmonar (PAP) preoperatoria más baja en comparación con otros grupos (P <0,001). Además, los pacientes del grupo de control tuvieron un tiempo de circulación extracorpórea más prolongado (P <0,05). La PAP posoperatoria en pacientes del grupo A y B disminuyó significativamente en comparación con el grupo de control (P <0,001). Además, la PVR (resistencia vascular pulmonar) pre y posoperatoria mostró una disminución significativa en el grupo A en comparación con el control y el grupo B (P <0,001). El tiempo de intubación en los pacientes del grupo de control fue significativamente más prolongado en comparación con los pacientes del grupo A y B (P <0,001). Además, la duración de la estancia en la UCI fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de control en comparación con los grupos A y B (P <0,001). Por lo que los investigadores concluyeron que la terapia preoperatoria con sildenafil parece ser efectiva y segura para prevenir la HAP posoperatoria y la crisis hipertensiva pulmonar en niños con defectos del tabique ventricular y tiene un impacto positivo en los cuidados posoperatorios (Bigdelian & Sedighi, 2017).

En otro estudio, también se estudió el efecto del SIL sobre la vasculatura pulmonar, que parece ser independiente de la causa subyacente, por lo que desempeña un papel en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), la HAPI asociada con cardiopatía congénita, la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar o la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. También puede ser beneficioso en la hipertensión pulmonar posoperatoria y en los recién nacidos a los que es difícil dejar de inhalar NO. Se administra fácilmente y es eficaz, y tiene efectos adversos sistémicos mínimos. Aunque los resultados informados en niños con hipertensión pulmonar son prometedores, es un fármaco experimental y se requieren estudios controlados aleatorios a gran escala para validar la seguridad, eficacia y dosificación en la población pediátrica (Leibovitch et al., 2007).

Se ha evaluado con anterioridad la eficacia y seguridad del SIL intravenoso para la HP posoperatoria inmediata en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita. En la investigación se ha realizado ensayos grupos paralelos, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de rango de dosis. Los pacientes fueron asignados al azar a una de tres dosis de sildenafil intravenoso, o placebo, durante un mínimo de 24 h. Resultados: El estudio no contó con el poder estadístico suficiente. Mientras que se requirió la inscripción de 228 pacientes (57 por grupo de tratamiento) para lograr la estimación del tamaño de la muestra para detectar diferencias entre los grupos, el patrocinador finalizó el estudio después de 15 meses debido a la lenta acumulación de pacientes. Diecisiete pacientes (mediana de edad de 5 meses) que experimentaron HP posoperatoria fueron aleatorizados y tratados, cinco con placebo y cuatro cada uno con

dosis baja, media y alta de sildenafil. En las primeras 24 h, el 40% de los pacientes con placebo y el 17% de los pacientes con sildenafil requirieron tratamiento adicional ($p = 0,330$). El tiempo medio hasta la extubación (3 frente a 8 días, $p = 0,023$) y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (6 frente a 15 días, $p = 0,008$) fueron más cortos para los pacientes con sildenafil. La presión arterial pulmonar sistólica media \pm desviación estándar se redujo con sildenafil (46 ± 11 a 35 ± 6 mmHg, $p = 0,027$ frente a placebo). No se atribuyeron efectos adversos ni hipotensión sistémica al sildenafil. Los investigadores llegaron a la conclusión de que el sildenafil intravenoso redujo la presión arterial pulmonar y acortó el tiempo de extubación y estadía en la unidad de cuidados intensivos en niños con HP posoperatoria (Fraisie et al., 2011).

El diseño de la formulación pediátrica es complejo, ya que es necesario comprender los cambios fisiológicos del desarrollo que ocurren durante la infancia y su impacto en la absorción de fármacos. Los ajustes de dosis pediátricos se basan generalmente en lograr perfiles farmacocinéticos o farmacodinámicos equivalentes a los logrados en poblaciones adultas. Sin embargo, las diferencias en la forma en que los niños manipulan los productos para adultos o el uso de formulaciones pediátricas personalizadas pueden dar lugar a perfiles farmacocinéticos inesperados de fármacos con eficacia clínica alterada. Los profesionales de la salud que participan en la prescripción, administración o dispensación de medicamentos a los niños deben comprender las diferencias en las formulaciones de los medicamentos, de modo que se brinde el asesoramiento adecuado para garantizar que se logren los resultados terapéuticos. Este problema no se limita a los medicamentos orales, sino que es aplicable a todas las vías de administración que

se encuentran en la terapia pediátrica (Batchelor & Marriott, 2015).

2.2.1. Dosis de Citrato de Sildenafil

La dosis de nuestro fármaco modelo varía dependiendo de la edad del paciente, y varía de nuevo si estos son menores de 18 años. En adultos normalmente el fármaco se recomienda tomar 3 veces al día (Cada 4 a 6 Hrs) y las dosis pueden variar de 20 mg a 25 mg en cada toma, al igual de que rara vez puede ser mucho mayor la dosis, pero aquí ya son casos extremos y va a depender de la respuesta del paciente y la severidad de su aflicción, o si es una monoterapia y/o terapia de apoyo (Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009; Nehra, 2009). En infantes la administración del fármaco toma otra ruta, cuando en los adultos ya es una dosis establecida y puede llegar a aumentar, en los infantes se maneja por peso, las guías normalmente indican que la dosis puede variar entre 0.5 – 2 mg / kg (Beghetti et al., 2017; Cohen et al., 2019; Krishnan et al., 2017; Lalaleo Yancha & Lara Olmos, 2017). Entonces con estos datos podemos decir que el uso de CS es bastante seguro y al igual que es una terapia bastante efectiva.

2.2.2. Citrato de Sildenafil vs otros tratamientos

2.2.2.1. 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. Los tratamientos para la HAP han evolucionado en las últimas décadas, que a su vez ha aumentado los diferentes tipos de tratamientos y su

complejidad, acompañados de suficiente evidencia de ser efectivos en estos tratamientos. No se puede considerar el proceso de tratamiento de los pacientes con HAP una mera prescripción de fármacos, sino una estrategia compleja que incluye la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad y la posterior respuesta al tratamiento. La estrategia actual para el tratamiento de los pacientes con HAP se puede dividir en 3 pasos fundamentales (Galiè et al., 2016; García-aguilar et al., 2015):

Primer paso:

El enfoque inicial incluye medidas generales, como lo es la actividad física y rehabilitación supervisada, tal vez un embarazo, si el paciente utiliza anti conceptivos, si está llevando una terapia hormonal posmenopáusica, si se optó anteriormente por una cirugía electiva, si se tiene que prevenir alguna infección, si el paciente necesita apoyo psicosocial, una adherencia a los tratamientos, si debe consultar algún asesoramiento genético debido a factores en su familia que puedan manifestarse, y/o algún desplazamiento. También se toman en cuenta terapias de apoyo, como lo son los anti-coagulantes orales, el uso de diuréticos, optar por la inhalación de O₂, o el uso de digoxina. También se puede llegar a optar por una derivación del paciente a un centro especializado y el mandarlo a realizar pruebas de vasorreactividad aguda para la indicación de tratamiento indefinido con los siguientes tipos de tratamientos (Galiè et al., 2016; García-aguilar et al., 2015):

- Bloqueadores de canales de calcio
- Antagonistas de los receptores de la endotelina
- Fosfodiesterasa 5 y estimuladores del guanilato ciclasa
- Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina

Segundo paso:

Este incluye el tratamiento inicial con dosis altas de los tratamientos anteriormente mencionados para pacientes vasorreactivos o fármacos aprobados para la HAP para pacientes no vasorreactivos, esto de acuerdo con el riesgo pronóstico del paciente (En este caso se buscan reacciones adversas), cual es la recomendación dependiendo las normas estipuladas dependiendo del grado de enfermedad, y la evidencia de cada componente individual del tratamiento, al igual que mezcla de diferentes componentes y/o tratamientos (Galiè et al., 2016; García-aguilar et al., 2015).

Tercer paso:

Se mide la respuesta al tratamiento inicial del paciente (Ya que se necesita encontrar una compensación dependiendo del estado o nivel de aflicción que pueda tener); si la respuesta al o los tratamientos es inadecuada, se propone otros compuestos y/o la combinación de fármacos aprobados, en el peor de los casos, se llega a sugerir un trasplante pulmonar (Galiè et al., 2016; García-aguilar et al., 2015).

Algunos de los tratamientos actuales disponibles en México son los siguientes:

2.2.2.1.1. Ambrisentan.

El ambrisentan (AMB) 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. AMB 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 AMB 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 AMB requiere una distribución restringida únicamente para el monitoreo del embarazo en mujeres en edad fértil debido al riesgo de teratogenicidad relacionada con el fármaco. Otros de sus efectos secundarios son los edemas periféricos (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.1.2. Bosentán.

El Bosentán (BOS) 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, BOS 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. Sus efectos secundarios son los siguientes: Elevación de las transaminasas hepáticas que requiere seguimiento mensual, fatiga y comezón (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.1.3. Epoprostenol.

El Epoprostenol (EPO), 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

EPO 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 y todos los pacientes con HAP (grupo 1 de PH) independientemente de la etiología para mejorar la capacidad de ejercicio. Algunos de los efectos secundarios son: Asepsia por vía central, la posibilidad de rebote de síntomas al dejar por un momento la terapia, cefalea, dolor mandibular, diarrea y exantema (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.1.4. Iloprost.

Iloprost (ILO) 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). ILO fue lanzado más tarde en otras regiones. Ilo 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 irritativa, rubor y cefalea (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.1.5. Óxido nítrico.

El óxido nítrico (ON) es un potente vasodilatador pulmonar que puede ser rápidamente suministrado al pulmón por inhalación. El ON (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. Muchas de las desventajas de usar este tratamiento son las siguientes: Rebote de síntomas al dejar por un momento la terapia, pulmón colapsado, sangre en la orina, nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia), septicemia (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.1.6. Citrato de sildenafil.

El citrato de sildenafil es un inhibidor oral de la PDE-5 inicialmente desarrollado y comercializado para la disfunción eréctil (nombre comercial Viagra). El CS (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. Algunos de los efectos secundarios que puede tener el fármaco son: Cefalea, dispepsia y no se recomienda usar con nitratos (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.1.7. 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. Sus efectos secundarios son: Cefalea, malestar estomacal, dolor de espalda, dolor muscular, congestión nasal, enrojecimiento y/o mareos. (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009)

2.2.2.1.8. Treprostinil.

El Treprostinil (TRE) es un análogo de prostaciclina administrado como una infusión subcutánea o intravenosa continua (Remodulin) o por inhalación (Tyvaso). La FDA y Health Canada aprobaron TRE 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). TRE 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 TRE subcutáneo; Estos eventos se reportan en más del 80% de los pacientes, pero disminuyen con el tiempo en muchos casos. Otros efectos secundarios son: Dolor e inflamación local, cefalea, dolor mandibular, diarrea, exantema (Frumkin, 2012; Galie et al., 2009; Galiè et al., 2016; McLaughlin et al., 2009).

2.2.2.2. Costo – Efectividad de Citrato de Sildenafil.

Las investigaciones sugieren que el CS es la terapia más rentable para la. El CS fue la terapia menos costosa y más efectiva, por lo que dominó todos los demás tratamientos. Aunque el Tadalafil también fue menos costoso y más efectivo, el sildenafil fue dominante sobre el Tadalafil. Incluso dada la incertidumbre dentro de los datos clínicos, el análisis de sensibilidad probabilístico mostró que, aparte del CS y el tadalafil, las otras terapias para HAP tenían una probabilidad insignificante de ser las más rentables, y se demostró que el inicio de la terapia con sildenafil es probablemente la estrategia más rentable en pacientes con HAP (Angalakuditi et al., 2010; Y. F. Chen et al., 2009; Coyle et al., 2016; Keszler, 2012).

<i>Fármaco</i>	<i>Vía de administración</i>	<i>Dosis</i>	<i>Costo anterior^{d,e,f,g}</i>	<i>Costo actualizado^h</i>
<i>Ambrisentán</i>	Oral	M: 10 mg/24 h	Mensual (2008) MXN: 40,553	Mensual (2020) MXN: 54,953
<i>Bosentán</i>	Oral	Inicio: 62.5 mg/12 h	Mensual (2008) MXN: 40,553	Mensual (2020) MXN: 59,280
<i>Epoprostenol</i>	Intravenosa	Inicio: 2 ng/kg/min M: 20-40 ng/kg/min	Mensual (2008) MXN: 372,073	Mensual (2020) MXN: 134,192.5
<i>Iloprost</i>	Inhalada	M: 15-45 mg/24 h ^b	Mensual (2008) MXN: 74,806	Mensual (2020) MXN: 74,806
<i>Óxido Nítrico^c</i>	Inhalado	M: 1-80 ppm durante 1 a 2 hrs	Mensual (2010) MXN: 248,185	Mensual (2019) MXN: 276,358
<i>Sildenafil</i>	Oral	Inicio: 20 mg/8 h	Mensual (2008) MXN: 7540	Mensual (2020) MXN: 7,842.85
<i>Tadalafil</i>	Oral	Inicio: 40 mg/24 h	Mensual (2008) MXN: 11,048	Mensual (2020) MXN: 29,391.03
<i>Treprostínil</i>	Subcutánea	Inicio: 2 ng/kg/min	Mensual (2008) MXN: 74,806	Mensual (2020) MXN: 76,311.5

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. (Galie et al., 2009; Galie et al., 2016)

c: (X. Huang et al., 2019)

d: (Barberà et al., 2008)

e: (Zaliska & Pushak, 2008)

f: (Rosado-buzzo & Mould, 2008)

g y h: (Vidal Vademecum Spain, 2010, 2020)

2.3. Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CD) son oligosacáridos cíclicos que consisten en seis, siete u ocho unidades de glucosa, que pueden obtenerse a gran escala a partir del almidón. Forman compuestos de inclusión con moléculas más pequeñas. Estos complejos (cristalinos) son de interés para la investigación científica ya que, contrariamente a los clatratos clásicos, existen en solución acuosa y pueden usarse para estudiar las interacciones hidrófobas que son tan importantes en sistemas biológicos. Las ciclodextrinas también sirven como modelos tanto para el almidón polimérico como, en forma de sus complejos de poli-ioduro. Las ciclodextrinas se pueden utilizar ventajosamente en la producción de productos farmacéuticos, plaguicidas, productos alimenticios y artículos de aseo. Las sustancias activas y aromáticas (microencapsuladas) encerradas dentro de ellas están protegidas de los efectos de la luz y la atmósfera y pueden ser manipuladas y almacenadas fácilmente en polvo. Las sustancias que no son muy solubles en agua se vuelven más solubles en presencia de ciclodextrinas. Las cremas y emulsiones pueden estabilizarse y se puede aumentar el crecimiento y el rendimiento de las cosechas de grano. Las ciclodextrinas pueden modificarse químicamente para muchos fines diferentes, por ejemplo en forma polimerizada o puede ser unida a un vehículo polimérico, ya se han empleado la inclusión en gel o por cromatografía de afinidad (Saenger, 1980).

Debido que las nanofibras aprovechan la alta relación superficie-masa de las fibras con la ventaja adicional de incorporar CDs como aditivos funcionales que pueden atrapar moléculas volátiles y funcionar como sistemas de liberación controlada altamente eficientes. Las CD son oligosacáridos cíclicos que constan de unidades de

glucopiranosido con enlaces 1,4 que tienen seis, siete u ocho unidades de glucosa dispuestas en una estructura cíclica, denominadas CD a, b y g, respectivamente. Dado que las propiedades físicas y químicas de los compuestos invitados incorporados se pueden adaptar mediante la complejación con CD, los CD se utilizan en una variedad de áreas de aplicación, como productos farmacéuticos, alimentos, cosméticos, cuidado personal / doméstico, textiles. El electrohilado de nanofibras con CD es de nuestro interés particular, ya que de esta forma se pueden producir nanofibras con funciones específicas y el resultado de los compuestos presentaba excelentes propiedades químicas y físicas. La 2-hidroxiopropil-b-CD (HPbCD) se considera una de las supermoléculas pioneras que se ha aplicado ampliamente en el proceso de electrohilado. Algo que notar, debido a su estructura y adición de peso molecular, las fibras tienden a tener diámetros mayores. Hay solo un número limitado de estudios en la literatura que informan la incorporación de CD en fibras electrohiladas para controlar la liberación (Canbolat et al., 2014; Samprasit, Akkaramongkolporn, et al., 2015; Tonglairoum et al., 2014).

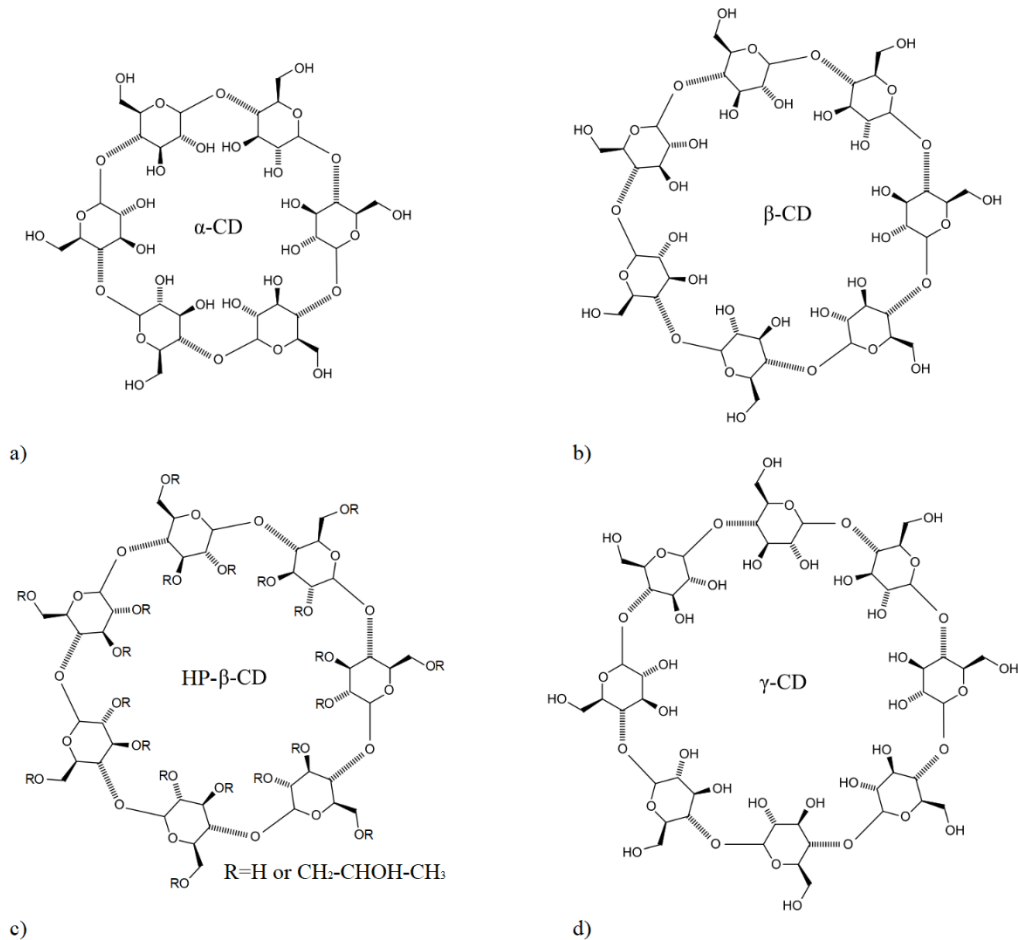


Figura 4: Ciclodextrinas (a) α -ciclodextrina, b) β -ciclodextrina, c) hidroxipropil- β -ciclodextrina y d) γ -ciclodextrina en su respectivo orden)

2.3.1. Complejos de inclusión Ciclodextrina-Citrato de Sildenafil

Como se mencionó antes, el citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5. Este se utiliza de manera efectiva en el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. El fármaco se absorbe rápidamente y actúa farmacológicamente en una hora a dos horas después de la administración oral. Sin embargo, este tiene una biodisponibilidad absoluta relativamente baja del 40%, esto se debe a su limitada solubilidad en agua, lo cual este ha sido su principal problema. Las

ciclodextrinas ya se han utilizado con anterioridad con el CS para mejorar su solubilidad con solventes acuosos (Sawatdee & Srichana, 2013). Al igual, se mencionó con anterioridad que las ciclodextrinas se han utilizado ampliamente como solubilizadores farmacéuticos para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en solventes acuosos. Se han realizados estudios anteriormente por la comunidad científica para investigar los complejos de inclusión entre el citrato de sildenafil y las ciclodextrinas (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina) en su forma de solución. Su preparación es sencilla, primero se solubilizan en un solvente acuoso y se vierte una pequeña concentración de CD, después se agrega el CS y este es disuelto en la solución de CD. Al terminar esta ya es tratada y utilizada dependiendo para que aplicación se requiera (Como lo es en suspensiones, dispersiones, para filmes, etc.). Estos complejos un aumento en la absorbancia del fármaco sin ningún cambio de su λ máxima. Los investigadores al obtener estos resultados concluyeron que existen interacciones entre el citrato de sildenafil y las tres ciclodextrinas (Atipairin & Sawatdee, 2016; Hosny, El-say, et al., 2016; Sawatdee & Srichana, 2013).

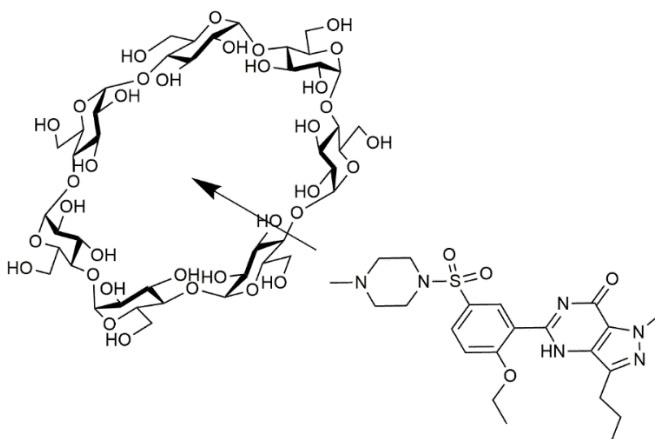


Figura 5: Complejo de inclusión entre β -Ciclodextrina-Citrato de sildenafil

III. ANTECEDENTES

3.1. Sistemas de liberación de fármaco actuales

Desde que se encontraron los fármacos se han estado desarrollado sistemas de administración para la administración de agentes terapéuticos, y aun mejor, se empezaron a desarrollar en sitios específicos en el momento adecuado y en las cantidades adecuadas y esto es de suma importancia ya que se pueden adaptar para mejorar la seguridad y la eficacia del fármaco, ya que el objetivo principal de un sistema de administración es prevenir cualquier exposición innecesaria de los sitios de tejidos que no sean el objetivo a tratar, al igual que prevenir el daño de los tejidos en los cuales sea necesario el tratamiento. Al desarrollar nuevos sistemas, se puede disminuir la manifestación de efectos secundarios debidos a cambios no deseados en las concentraciones del fármaco (Ghafoor et al., 2018; Luraghi et al., 2021; Pillay et al., 2013; L. Villarreal-Gómez et al., 2018).

Se han propuesto varios métodos para el desarrollo de estos sistemas conforme el pasar del tiempo, cada vez más eficaces y efectivos en sus objetivos. Varios de estos métodos han demostrado ser exitosos para lograr la administración de medicamentos en sitios específicos. Sin embargo, existen ciertas desventajas asociadas con el uso de estas técnicas convencionales de encapsulación de fármacos. En la tabla 1 se muestra un comparativo de las diversas técnicas para fabricar estos sistemas.

Tabla 1: Comparación de algunas técnicas utilizadas en para la liberación de fármacos.

Técnicas	Ventajas	Desventajas
Proceso de emulsión única	Facilita la liberación de partículas de 20 µm	Bajo poder de encapsulación para medicamentos solubles en agua.
Proceso de doble emulsión	Permite la encapsulación de partículas solubles en agua.	Estricto control de temperatura; encapsulación de una cantidad excesiva de partículas solubles en agua donde no se necesita; laborioso
Separación de fases	Encapsulación de fármacos tanto solubles como insolubles en agua; revestimiento uniforme mediante la adición controlada de no disolvente; obviar la inmiscibilidad del polímero; los polímeros pueden tener un alto punto de ebullición; fácil eliminación de no solventes	Acumulación de polímeros; gotas que se adhieren entre sí antes de endurecerse; difícil de producir en masa
Secado por aspersión	Secado rápido; independiente de la capacidad de solución para medicamentos y solventes; proceso continuo; sin pérdida de actividad biológica	Formulación de estructuras en forma de perlas en fibras.
Electrohilado	Las condiciones de procesamiento preservan la bioactividad; genera fibras ultrafinas a nanoescala	Débil resistencia de la fibra

Referencias: (Ghafoor et al., 2018; Luraghi et al., 2021; Pillay et al., 2013; L. Villarreal-Gómez et al., 2018)

Los estudios recientes ahora se están centrando en el uso de nanofibras electrohiladas para el desarrollo de un sistema de administración de fármacos eficaz que puedan proporcionar un buen control sobre la velocidad de liberación del fármaco. Cabe destacar que los recientes hallazgos dieron lugar a la conclusión de que las nanofibras tienen una ventaja sobre los enfoques tradicionales existentes en la encapsulación de fármacos, ya que estas proporcionan una alta proporción de área de superficie a volumen que facilita la carga de la cantidad deseable de fármaco en estas

fibras. Las fibras también permiten un buen control sobre la porosidad, exhiben un gran parecido con las membranas extracelulares y finalmente la producción de láminas flexibles para la carga de fármacos. Esta técnica es de considerable importancia ya que permite el desarrollo de nanofibras con características que facilitan tanto la liberación rápida como la liberación sostenida y controlada del fármaco. Las condiciones del procesamiento usualmente no son agresivas, lo que permite la retención de la estructura molecular y la bioactividad del fármaco. Las fibras se pueden producir mediante modificaciones cuidadosas en la mezcla y la velocidad (osease la tasa de flujo) determina el diámetro de las fibras resultantes. En los sistemas de liberación de fármacos basados en el proceso de electrohilado, los tipos de fibras y los métodos de carga del fármaco son muy importantes porque determinan la cantidad de fármaco que se puede cargar en las fibras y también el patrón de liberación del fármaco. A continuación, veremos algunas formas de cargado en las nanofibras (Ghafoor et al., 2018; Luraghi et al., 2021; Pillay et al., 2013; L. Villarreal-Gómez et al., 2018).

3.2. Componentes de nanofibras (polímeros + fármacos)

Diversos sistemas de administración de fármacos han sido, y se están investigando actualmente, formulaciones a nano escala como liposomas, micelas poliméricas, algunos complejos y nanofibras han atraído especial atención durante estas últimas décadas, esto se debe a que estos sistemas tienen el potencial de mejorar los efectos terapéuticos y reducir la toxicidad de las formas de dosificación convencionales. Algunas de las características atractivas para un sistema de administración de fármacos ideal serían alta capacidad de carga, alta eficiencia de encapsulación, administración simultánea de

varias terapias, facilidad de operación y rentabilidad, ya sea para liberación inmediata o extendida. Algunos otros usos también pueden ser apósitos para heridas y quimioterapia local. En comparación con otras formulaciones, la técnica de electrohilado es muy versátil en la selección de sus materiales y fármacos para su aplicación de liberación de estos, por lo que esto la convierte en una técnica atractiva para el área de sistemas de liberación de fármacos (L. Villarreal-Gómez et al., 2018).

En el caso de los sistemas de administración de fármacos, las nanofibras cargadas con el fármaco suministran continuamente el fármaco mientras las nanofibras se degradan. Las nanofibras se pueden fabricar con una gran variedad de polímeros. En aplicaciones de administración de fármacos, se prepara una solución de polímero (polímero + disolvente específico), luego, una proporción definida del fármaco se mezcla con la solución polimérica, creando una solución o suspensión homogénea (dependiendo de la solubilidad del fármaco en solución polimérica). Esta mezcla se electrohila para producir nanofibras compuestas con un complejo sólido de polímero-fármaco. El solvente se evapora en el proceso. Se pueden sintetizar diferentes tipos de nanofibras, dependiendo de la estrategia de electrohilado utilizada (Fernández de la Mora, 2007).

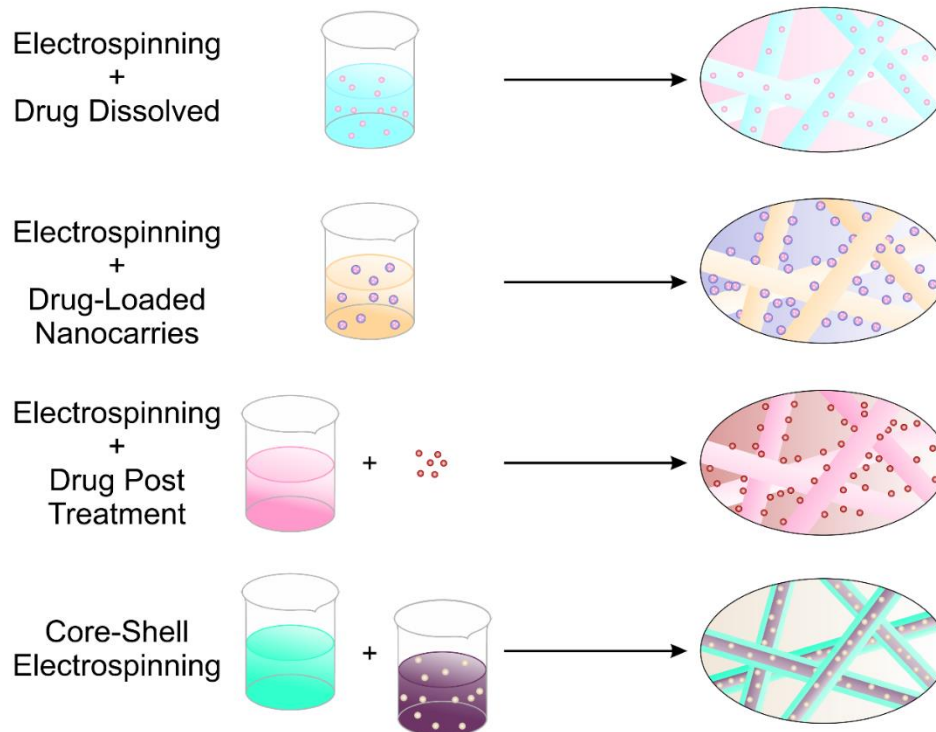


Figura 6: Representación gráfica de varias estrategias para la preparación de nanofibras cargadas de fármaco. (a) Electrohilado + fármaco disuelto (b) Electrohilado + nanoportadores cargados con fármaco. (c) Electrohilado + tratamiento posterior al fármaco. (d) Electrohilado núcleo-caparazón.

3.3. Polímeros electrohilados en tratamientos farmacéuticos

Diversos materiales portadores, incluidos polímeros naturales y sintéticos y / o una mezcla de ambos (biodegradables y no degradables) han sido objeto de experimentación e investigación con la técnica de electrohilado, así como con muchos componentes farmacéuticos activos. Hoy en día, se han utilizado muchos polímeros sintéticos y naturales como materiales portadores de fármacos en forma de micro o nanofibras fabricadas mediante la técnica de electrohilado. Estos polímeros, deben ser principalmente biodegradables porque la liberación del fármaco está determinada por la difusión del componente bioactivo y la degradación de la fibra polimérica. En cuanto al comportamiento de administración del fármaco, está determinado por la difusión del

fármaco y / o la degradación del vehículo. En pocas palabras, las fibras formadas por esta técnica pueden diseñarse para controlar la dispersión de un fármaco y así mejorar la cinética de liberación de los IFA (Cornejo Bravo et al., 2016; Luis Jesús et al., 2015).

El uso de polímeros -especialmente biodegradables- ha llamado especialmente la atención en las investigaciones de electrohilado porque los polímeros tienen diferentes ventajas: por ejemplo, no se requiere una segunda cirugía para retirar un soporte implantado ya que el polímero es absorbido y degradado por el organismo. En los sistemas de administración de fármacos de disolución rápida, los polímeros se degradan, mientras que los fármacos cargados se absorben. Polímeros como poli (ϵ -caprolactona) (PCL), poli (alcohol vinílico) (PVA), poli (vinilpirrolidona) (PVP) y quitosano (CHS) se han investigado exhaustivamente para fabricar fibras con las propiedades deseadas para la ingeniería de tejidos y la administración de fármacos (Potrč et al., 2015; Velasco Barraza, 2016).

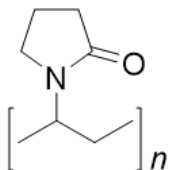
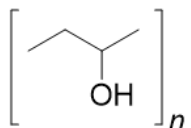
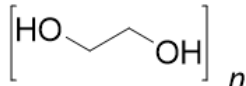
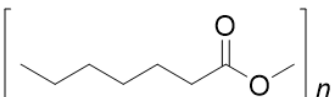
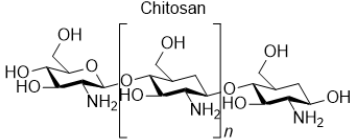
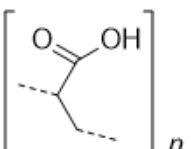
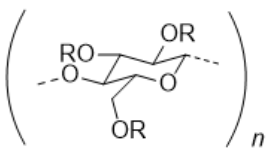
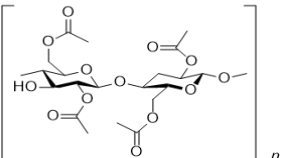
Además, el uso de ciertos polímeros o la modificación de los mismos, puede mejorar la biocompatibilidad de un sistema de administración de fármacos reduciendo el rechazo corporal. Se ha informado que el uso de superficies hidrófilas reduce la reacción del tejido (Morais et al., 2010). Entre los polímeros hidrofílicos reportados, se pueden incluir alginato (Rottensteiner et al., 2014; Tam et al., 2011), quitosano (Rodrigues et al., 2012), colágeno (Yamada et al., 2014; Yujie Zhang et al., 2018), dextrano (Khalikova et al., 2005; Sun & Mao, 2012) e hialuronano (Khunmanee et al., 2017; Lam et al., 2014), estos polímeros se asemejan a componentes naturales de la cuerpo mejorando la eliminación

de sus metabolitos (Morais et al., 2010). Se ha establecido, que varios biomateriales poliméricos provocan la evasión inmune a través de sus propiedades superficiales, como hidrofobicidad, hidrofiliidad, señal adhesiva entre otras, el tipo de superficie determinará el tipo de respuesta celular que se presente en el hospedador. Algunos de los polímeros que pueden evadir el sistema inmunológico son el poli (ácido láctico), poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli (etilenglicol) (PEG) y poli (alcohol vinílico) (PVA). Otra estrategia es la modulación activa del sistema inmunológico mediante la imitación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), moléculas que son detectadas por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) ubicados tanto en la membrana como en el citosol de las células. Un ejemplo, de polímeros que hacen eso son el poli (etilenglicol) (PEG) y el poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (Gardner et al., 2013).

Uno de los grandes beneficios en el área de la administración de fármacos es la capacidad de transportar fármacos y liberarlos a medida que el polímero se degrada. A medida que el polímero se descompone lentamente en fragmentos no tóxicos más pequeños, libera el fármaco donde sea necesario, en otras palabras, las fibras cargadas con fármaco liberan continuamente los componentes biomédicos mientras que las fibras poliméricas se degradan por completo. También se observa que el cuerpo puede degradar los polímeros que se colocan en él, por las vías metabólicas que actúan para la eliminación natural de estos compuestos, en productos mucho más simples. En la regeneración de tejidos, estos polímeros son de interés porque reducen el riesgo de que el organismo rechace el implante o la respuesta del sistema inmunológico. Los polímeros que son biocompatibles se han investigado ampliamente para la fabricación de andamios

con propiedades deseadas para la regeneración de tejidos, o entrega de IFA (Potrč et al., 2015; Velasco Barraza, 2016; Yu, Shen, et al., 2009).

Tabla 2. Polímeros biocompatibles utilizados como vehículos de administración de fármacos.

Polímero	Estructura Química	IFA cargado	Ref.
PVP		CZ, IBU, NP, INDO, MEL, KETO, APAP, FOG, LOR, SPIRO, GRIS, AMOX, SDS	(Akhgari et al., 2016; Castillo-Ortega et al., 2012; Lopez et al., 2014; Zs. K. Nagy et al., 2010; Pornpitchanarong et al., 2019; Samprasit, Akkaramongkolporn, et al., 2015; Tonglairoum et al., 2015; Um-I-Zahra & Zhu, 2015; Vigh et al., 2013; Wu et al., 2014; Yu, Shen, et al., 2009; Yu et al., 2010, 2011)
PVA		SUM, AC, CA, RFN, DOC, CIPRO, DONEPEZIL	(Comejo Bravo et al., 2016; Kenawy et al., 2007; Xiaoqiang Li et al., 2013; Zs. K. Nagy et al., 2010; Pornpitchanarong et al., 2019)
PEO		GML, DOX, PTX	(Ball et al., 2012; X. Xu et al., 2005, 2009)
PCL		IBU, SUM, NP, CVD, TCN, AMB	(Canbolat et al., 2014; Potrč et al., 2015; Tiwari et al., 2010; Vrbata et al., 2013)
CHS		SUM	(Vrbata et al., 2013)
PAA		SUM	(Vrbata et al., 2013)
EC	 R=H or CH ₂ CH ₃	KETO	(Um-I-Zahra & Zhu, 2015)
CA		KETO	(Um-I-Zahra & Zhu, 2015)

Eudragit S100		AC	(Karthikeyan et al., 2012)
HPMC		DPH	(Dott et al., 2013)
PLLA		TCH DOX	(X. Xu et al., 2005),(Buschle-Diller et al., 2007)
PLGA		MET-HCL PTX	(Tiwari et al., 2010; Xie & Wang, 2006)
PAN		ACV	(H.-M. Chen & Yu, 2010)
Kollidon VA64		ITR	(Zsombor K. Nagy et al., 2015)
CAP		TDF	(Z.-M. Huang et al., 2006)
PU		ITR, KETA	(Verreck et al., 2003)

Polímeros: PVP: poli (vinil pirrolidona); PVA: poli (alcohol vinílico); PEO: poli (óxido de etileno); PCL: poli (ε-caprolactona); CHS: quitosano; PAA: poli (ácido acrílico); EC: etilcelulosa; CA: acetato de celulosa; CZ: Clotrimazol; HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa; PLLA: poli (L-ácido láctico); PLGA: poli (ácido láctico-co-glicólico); PAN: Poli (acrilonitrilo); CAP: acetato ftalato de celulosa; PU: Poli (uretano). **Principio farmacéutico activo:** IBU: ibuprofeno; NP: naproxeno; INDO: indometacina; MEL: meloxicam; KETA: ketaserina; KETO: ketoprofeno; APA: acetaminofén; LOR: loratadina; SPIRO: espirolactona; GRIS: griseofulvina; AMOX: Amoxicilina; SDS: dodecilsulfato de sodio; SUM: sumatriptán; AC: aceclofenaco; CA: cafeína; RFN: Riboflavina; DOC: docetaxel; CIPRO: ciprofloxacina; DONEPEZIL: hidrocloreto de donepezil; GML: monolaurato de glicerol; DOX: Doxorubicina; PTX: paclitaxel; CVD: carvedilol; TCN: tetraciclina; TCH: clorhidrato de tetraciclina; AMB: anfotericina B; DPH: difenhidramina; MET-HCL: clorhidrato de metoclopramida; ACV: aciclovir; ITR: itraconazol; TDF: fumarato de tenofovir disoproxilo.

3.4. Fármacos cargados en nanofibras electrohiladas

Las propiedades antes mencionadas de las fibras electrohiladas, como una gran superficie, la posibilidad de cargar grandes cantidades de fármaco, la administración simultánea de varias terapias, la facilidad de operación y la rentabilidad, han llevado a la comunidad científica a expandirse, en los últimos años, en el ámbito de la mejora de los actuales sistemas de administración de fármacos. Las últimas propiedades mencionadas de las fibras las hacen buenas perspectivas para la administración de componentes farmacéuticos activos poco solubles en agua o de baja biodisponibilidad. Entre las áreas más investigadas, la administración de fármacos (ya sea de disolución rápida o liberación controlada), la regeneración de tejidos y los tratamientos contra el cáncer local son los de mayor interés. Los siguientes son algunos de los medicamentos que se usan en el área del electrohilado (Topuz & Uyar, 2019; Torres-Martinez et al., 2018).

Los siguientes son algunos de los medicamentos que se usan en el área del electrohilado.

3.4.1. Anticancerígenos

El cáncer es un grupo de enfermedades que afectan el crecimiento celular anormal con el potencial de invadir o diseminarse a otras partes del cuerpo. DOC es un inhibidor mitótico bien conocido para el cáncer oral. Está disponible solo como formulación intravenosa en el mercado. Se enfrenta a problemas de extravasación, inflamación de las venas y otros efectos secundarios de la quimioterapia. El objetivo de los autores fue diseñar un sistema de nanoportadores mucoadhesivos que se mantiene en el sitio de

aplicación y maximiza el potencial terapéutico del fármaco contra el cáncer, además de atenuar sus efectos secundarios sistémicos. En el estudio, las fibras DOC-PVA se prepararon utilizando el método de electrohilado. Las fibras resultantes se caracterizaron por varios parámetros como la morfología de la superficie, la carga del fármaco y la liberación del fármaco in vitro, la resistencia a la tracción, la mucoadhesividad y la permeabilidad del fármaco, el grado de hinchazón y las actividades anticancerígenas contra líneas celulares selectivas para establecer su potencial terapéutico. Los resultados fueron positivos y se concluyó que el enfoque actual que comprende nanofibras poliméricas puede usarse con éxito para la administración local de medicamentos contra el cáncer (B. Singh et al., 2015; H. Singh et al., 2015).

Uno de los compuestos que se usa en el tratamiento del cáncer es el cisplatino (CP). El CP se utiliza en el tratamiento del cáncer de hígado, pero tiene los inconvenientes de que el fármaco tiende a acumularse en este órgano y tiene una ingesta deficiente tras la administración intravenosa. La investigación se centra en hacer que la quimioterapia sea menos agresiva para el hígado del paciente mediante el uso de un sistema de electrohilado. El sistema consistió de cinco capas, siendo la primera, tercera y quinta capa el polímero (PLA) y la segunda y cuarta capa el fármaco. El fundamento de esa conformación era tener una liberación prolongada de cisplatino y prevenir la recurrencia del cáncer local después de una resección quirúrgica. Los estudios in vivo a las 24 h mostraron que la estera de fibras multicapa tenía una liberación prolongada y la retención en el tejido era más estable. Los autores observaron en estudios con ratones que el cáncer de hígado se había retrasado, los ratones tenían un tiempo de supervivencia

prolongado y había una toxicidad reducida en comparación con otros grupos con diferentes tratamientos. Este estudio nos muestra el potencial que pueden tener las fibras electrohiladas sobre la agresividad de algunos IFA (Yan Zhang et al., 2014).

Por otro lado, DOX es un medicamento de quimioterapia que se usa en numerosos tipos de cáncer. Esto incluye leucemia, linfoma y muchos tipos de carcinomas (tumores sólidos) y sarcomas de tejidos blandos. Por lo general, se administra mediante inyección en una vena, un tratamiento que nunca ha tenido una buena recepción por el paciente. El electrohilado de fibras de poli (etilenglicol) (PEG) cargadas con DOX se ha estudiado extensamente. En un informe, los autores desarrollaron fibras utilizando una emulsión de agua en aceite. Los polímeros usados en el artículo (PEG y PLLA) se disolvieron en cloroformo que constituye la fase aceitosa mientras que DOX estaba contenido en la fase acuosa. El propósito de esto era encapsular el fármaco en las fibras dentro de la fase oleosa. El diámetro de las fibras electrohiladas estaba en el rango de 300 nm a 1 μ m (estas son ultrafinas). El contenido de DOX en las fibras era del 1 al 5% en peso y estaba completamente encapsulado dentro de las fibras. La liberación fue controlada por difusión y el mecanismo de degradación enzimática. La actividad antitumoral de DOX incorporada en fibras de PEG-PLLA frente a células de glioma de ratón (líneas celulares C6) se evaluó mediante el método MTT. Los resultados mostraron que el DOX podría liberarse de las fibras sin perder citotoxicidad, por lo que el sistema es objeto de interés para estudios posteriores (X. Xu et al., 2005).

En otro trabajo, se evaluó el comportamiento de liberación de fármaco de las fibras cargadas preparadas por una emulsión fue objeto de estudio, también con DOX como fármaco modelo. Las imágenes microscópicas indicaron que el fármaco se incorporó en las nanofibras del copolímero PEG-PLLA, formando fibras estructurales cargadas de fármaco. El comportamiento de liberación del fármaco de este sistema mostró un mecanismo de difusión controlada de tres etapas en el que la velocidad de liberación de la primera etapa era más lenta que la de la segunda etapa, pero ambas obedecían a la segunda ley de Fick. Con base en estos resultados, se concluye que las fibras cargadas con DOX preparadas por electrohilado en emulsión se pueden usar como un sistema de suministro de tipo reservorio en el que la tasa de liberación de DOX disminuye cuando se encuentra en concentraciones más altas en las fibras (X. Xu et al., 2009).

Las nanofibras sensibles a los estímulos se desarrollaron mediante el método de electrohilado. Se utilizó poli (N-isopropilacrilamida-co-acrilamida-co-vinilpirrolidona) (poli (NIPAAM-AAm-VP)) como material para preparar las fibras electrohiladas. Las fibras cargadas con DOX se prepararon y caracterizaron por XRD, SEM y FTIR. La citotoxicidad de las fibras cargadas con DOX se evaluó mediante la prueba MTT en líneas celulares de cáncer de pulmón A549. El ensayo de citotoxicidad in vitro mostró que las fibras prístinas no afectaron el crecimiento de las células A549. La actividad antitumoral de las fibras cargadas de DOX contra las células se mantuvo durante todo el proceso experimental, mientras que el efecto de la DOX disuelta desapareció en 48 h. El patrón de liberación del fármaco de estos sistemas es de orden cero y la velocidad de liberación del fármaco no depende de la relación fármaco / polímero en las diferentes formulaciones

de implantes. Los investigadores encontraron que estas nuevas fibras eran estables y conservaban su morfología incluso después de la incubación en medio de liberación (pH 7,4, 37 ° C), mientras colapsaban y se dispersaban rápidamente en una solución acuosa de medio ácido a temperatura ambiente (Salehi et al., 2013).

PTX también ha sido electrohilado. La PTX es un fármaco que actúa como sustancia tóxica para el huso mitótico mediante su unión de alta afinidad a los microtúbulos con la intensificación de la polimerización de la tubulina. Tiene una actividad notable en una amplia gama de tumores sólidos, como cáncer de ovario, mama, pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, próstata y vejiga, así como sarcoma de Kaposi relacionado con el sida (Katzung et al., 2012). En cuanto al tratamiento del glioma C6 in vitro, se han estudiado implantes para una liberación sostenida de PTX, esto mediante electrohilado del fármaco con PLGA como matriz para obtener fibras con diámetros que van desde varias decenas de nm a 30 nm (nanofibras ultrafinas) por añadiendo sales orgánicas. La eficiencia de encapsulación fue superior al 90% y se encontró en un estado de solución sólida en las fibras (mediciones DSC). El estudio de liberación in vitro muestra que el antitumoral logró una liberación sostenida del fármaco durante 60 días, esto es importante porque la liberación sostenida de este tipo conduce a la eficacia del tratamiento. Los autores afirmaron que las fibras de PLGA cargadas con PTX (36 mg / ml) son comparables a la formulación comercial de PTX-taxol y concluyeron que las fibras electrohiladas son prometedoras para el tratamiento de tumores como dispositivo alternativo de administración de fármacos (Xie & Wang, 2006; X. Xu et al., 2009).

3.4.2. Anticonceptivos

En el caso del fármaco anticonceptivo, no se han realizado muchos estudios, debido a la dificultad de los estudios in vivo o de aplicación. Se aplican medicamentos anticonceptivos para prevenir el embarazo. Los anticonceptivos orales se utilizan para prevenir el embarazo. El estrógeno y la progestina son dos hormonas sexuales femeninas que, combinadas, evitan la ovulación. También modifican el revestimiento del útero (matriz) para prevenir el desarrollo del embarazo y modifican la mucosa del cuello uterino para evitar que entren los espermatozoides (Goodman et al., 2011).

En el siguiente trabajo se produjeron nanofibras de PVA electrohiladas con diferentes geometrías de microescala para la administración de la progestina levonorgestrel. Los autores examinaron materiales compuestos apilados en papel tisú, estudiaron la cinética de liberación del fármaco y midieron su citotoxicidad. En sus resultados, informaron sobre la solución de PVA / levonorgestrel y los parámetros de procesamiento para el electrohilado de superficies libres de tejidos médicos con microarquitectura controlada y alta carga de fármaco (hasta un 20% en peso). Se observó que la liberación in vitro de levonorgestrel se vio afectada por la microarquitectura compuesta, el grosor del tejido y el contenido de fármaco, por lo que los autores alcanzaron su objetivo y se optimizó el proceso de electrohilado (Blakney et al., 2014).

3.4.3. Antimicrobianos

Los antimicrobianos constituyen un gran grupo de compuestos con diversas estructuras y mecanismos de acción contra bacterias (antibióticos), virus (antivirales), hongos (antifúngicos) y parásitos (antiparasitarios); Sin embargo, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a cuestiones importantes relacionadas con el uso de dichos fármacos (Collignon et al., 2009).

En un trabajo se estudió el electrohilado con la GRIS, que es fungistático contra varias especies de Dermatophytes microsporum, Epidermophyton y Trichophyton. El fármaco no tiene ningún efecto sobre las bacterias u otros hongos. Aunque existe una rara falta de mejoría en las lesiones de la tiña, las cepas de estos pacientes generalmente todavía son susceptibles a GRIS in vitro. Los resultados fueron similares a los resultados con INDO (que fue electrohilado también en el mismo trabajo), y obtuvieron lo siguiente: Una carga de fármaco hasta un 33% p / p, nanofibras suaves y uniformes donde el fármaco estaba en estado físico amorfo. Esta forma era estable después de 8 meses de almacenamiento con una humedad relativa <25%, y Finalmente, se estudió el comportamiento funcional de las fibras. En todos los casos, las fibras cargadas de fármaco liberaron sus componentes rápidamente, ofreciendo una disolución acelerada sobre el fármaco prístino (Lopez et al., 2014).

Un bactericida muy conocido en el mercado es CIPRO, que inhibe la replicación del ADN al unirse a la ADN girasa y la topoisomerasa IV. Suele utilizarse contra infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, osteomielitis y carbunco. Usualmente consumido por vía

oral e intravenosa (Katzung et al., 2012). Modgill, V. y col. (2016) estudiaron la permeabilidad de CIPRO incorporado a fibras electrohiladas. La investigación se centró en investigar la permeabilidad de CIPRO a partir de nanofibras PVA a través de diferentes membranas biológicas debido a las propiedades mencionadas de las fibras electrohiladas. Los investigadores encontraron que las fibras generaban una mayor permeabilidad al fármaco que el bactericida puro. Permeabilidad siguiendo el orden: Tejido intestinal > ojo > tráquea > sublingual > rectal > piel. Los autores también encontraron que estos estudios mostraron que hubo una liberación de estado estable del fármaco, que no se ha visto con las presentaciones actuales del fármaco, que también tienen un alto grado de fluctuación en la liberación. Los autores concluyeron que las fibras brindan numerosas ventajas para su uso como sistema de soporte para encapsular compuestos farmacéuticos y, por lo tanto, mejorar las terapias actuales (Katzung et al., 2012; Modgill et al., 2016).

En otro trabajo los autores evaluaron la viabilidad para liberar el fármaco monolaurato de glicerol (GML), que ha sido propuesto como un componente microbicida que actúa bloqueando la respuesta inmune innata que facilita la transmisión a la exposición vaginal. Se demostró en una prueba de protección especialmente rigurosa en el modelo SIV (virus de inmunodeficiencia de simios) -rhesus macaco de transmisión del VIH-1 a mujeres, que el uso diario de GML y antes de la provocación vaginal protege contra dosis elevadas repetidas de VIS, según criterios que incluyen los ensayos virológicos e inmunológicos para detectar infecciones ocultas. También se ha demostrado que existen mecanismos de acción indirectos en la protección mediada por GML. Este compuesto ha

sido probado para el proceso de electrohilado y ha sido electrohilado con éxito. Los autores discuten y sugirieron el uso como tecnologías de prevención (tecnologías que simultáneamente previenen embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual (ITS) y enfatizan que esta es una prioridad de salud global). Se demostró que las fibras GML diseñadas para la administración tópica pueden funcionar como una combinación de barrera química y física como tecnología de prevención. Los polímeros que se utilizaron en el trabajo fueron PLLA y PEO (ambos son materiales aprobados por la FDA) que actuarían como liberación controlada de fármacos y podrían facilitar la liberación de múltiples agentes simultáneamente, contra los espermatozoides y ambos virus: VIH-1 y HSV- 2. Los autores observaron que la infección por VIH-1 in vitro fue inhibida y la obstrucción física de los espermatozoides fue exitosa por las fibras cargadas de fármaco. También se observó la actividad de GML para inhibir la motilidad y viabilidad de los espermatozoides. La aplicación de fibras cargadas con medicamentos para prevenir las ITS (como el VIH-1) y los embarazos no deseados puede ser una plataforma innovadora para la administración de medicamentos para futuras investigaciones en la administración de fármacos en el tracto reproductivo femenino inferior (Ball et al., 2012).

En este trabajo los autores reportaron otro compuesto que tiene propiedades antimicrobianas es TCN, que fue electrohilado con TCH y AMB, estos estudios se llevaron a cabo para investigar las propiedades de liberación y la eficacia antimicrobiana de los fármacos modelo. Fueron electrohilados por un electrohilado coaxial. TCN se descargó de PCL a una tasa más alta, mientras que AMB fue más lento. En las pruebas de disolución, el fármaco PCL cargado se liberó casi por completo con el tiempo, mientras

que el PLA liberó solo alrededor del 10% del total de fármacos cargados. Al formar fibras de PCL-PLA, los autores afirmaron que la superficie y las características de liberación podrían modificarse para conformar un sistema sensible de administración de fármacos. Los autores hablan de la importancia de las nanofibras biocompatibles, de que pueden adaptarse a las condiciones fisiológicas del cuerpo humano y de cómo se han vuelto cada vez más importantes para las aplicaciones clínicas en los últimos años. Las fibras electrohiladas ofrecen ventajas especiales debido a su gran superficie y sus propiedades de absorción / liberación y si se cargan con compuestos farmacéuticos, las propiedades de administración se pueden adaptar a una tasa de liberación específica, por lo que es una técnica versátil para la carga de estos compuestos (Buschle-Diller et al., 2007).

En esta investigación se utilizó electrohilado coaxial para fabricar fibras de núcleo-capa para una aplicación de administración de fármacos, se utilizó PLLA como estructura de cubierta y TCH como material de núcleo. Los autores realizaron SEM, TEM, DSC y una prueba de tracción para caracterizar e investigar la viabilidad de las nanofibras resultantes para su uso como vehículos de administración de fármacos. El comportamiento de liberación del fármaco in vitro también se examinó mediante espectroscopia UV-VIS. Los resultados de la investigación indicaron que el dispositivo de administración de fármacos se puede obtener convenientemente para la encapsulación de TCH en fibras de PLLA, lo que genera una liberación sostenida de TCH. Llegaron a la conclusión de que las fibras hidrófilas que contienen fármacos pueden utilizarse como vehículos de administración de fármacos o transformarse en dispositivos biomédicos como suturas y vendajes para heridas (He et al., 2006).

En otro trabajo se estudió el electrohilado de la AMOX, que también es un antibiótico que se ha estudiado previamente en técnicas de electrohilado. Los autores encontraron las condiciones óptimas para la preparación de un compuesto de fibras CA y PVP, conteniendo AMOX dentro de las fibras, por lo que la estructura sería: CA / PVP-amoxicilina / CA. Las propiedades geométricas, fisicoquímicas y térmicas de las membranas se caracterizaron por FTIR, DSC, SEM y TEM. Además, la caracterización mecánica de las fibras mostró que la resistencia a la tracción de la membrana no se ve afectada por la presencia de AMOX dentro de las fibras. También se estudió el efecto del pH sobre la velocidad de liberación de AMOX. La cantidad de antibiótico liberado aumentó al aumentar el pH, de 61% a pH 3 a 79% a pH 7,2. Los autores asumen que la liberación de amoxicilina se debe a un mecanismo de difusión. Estos composites se recomiendan para resolver el problema de la posible pérdida de fármaco durante el proceso de atrapamiento de la matriz, con potencial aplicación local para tratar infecciones dentales o cutáneas (Castillo-Ortega et al., 2012).

En esta investigación se utilizó la preparación de fibras PAN cargadas con fármaco con aciclovir (ACV), un antiviral, en este caso el proceso de electrohilado fue a alta temperatura. Las fibras se prepararon a partir de una solución de dimetilsulfóxido de PAN y ACV a 80 ° C. A medida que aumentaba la temperatura, las viscosidades y las tensiones superficiales de la co-disolución disminuían mientras que aumentaban las conductividades, lo que puede explicar la capacidad mejorada de electrohilado de las soluciones. El análisis de ¹H-NMR mostró que la integridad química del ACV se mantuvo

durante el proceso de electrohilado a alta temperatura. Las fibras ultrafinas tenían una superficie lisa y una estructura uniforme sin configuraciones de cuentas en las cuerdas. El 94% de los diámetros de las fibras cayeron dentro del rango de 400-700 nm. Los difractogramas de rayos X y DSC mostraron que casi todo el ACV se distribuyó en la matriz de fibra PAN en estado amorfo, y los espectros FTIR demostraron que PAN y ACV tenían suficiente compatibilidad debido al enlace de hidrógeno. Las fibras produjeron una liberación sostenida del fármaco (16 h), in vitro. Este estudio demuestra que un proceso de electrohilado a temperatura elevada puede ampliar la ventana de procesamiento y permitir la preparación de nuevos tipos de fibras funcionales de alta calidad para fármacos que son insolubles en la mayoría de los disolventes (H.-M. Chen & Yu, 2010).

Los investigadores en este trabajo sostienen que, a pesar de los avances en la medicina moderna, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) todavía afecta la salud de millones de personas en todo el mundo y se está poniendo mucho esfuerzo en desarrollar métodos para prevenir la infección o erradicar el virus después de la infección. Los autores describen el uso potencial de fibras electrohiladas CAP con TDF como una herramienta para prevenir la transmisión del VIH. Se señaló en un artículo que debido a la solubilidad del CAP dependiente del pH, las fibras eran estables en el fluido vaginal (la flora vaginal sana tiene un pH inferior a 4,5), mientras que la adición de pequeñas cantidades de semen humano (pH entre 7,4 y 8.4) disuelve inmediatamente las fibras, produciendo la liberación de fármacos encapsulados. Los investigadores estudiaron cuidadosamente las propiedades de liberación dependientes del pH y demostraron que los fármacos antivirales liberados, junto con la disolución de CAP tienen una actividad

antimicrobiana intrínseca, neutralizan eficazmente el VIH in vitro (Z.-M. Huang et al., 2006).

En este trabajo se desarrolló un nuevo tipo de electrohilado en dispersión sólida, en forma de núcleo-capa que utiliza electrohilado coaxial para fármacos poco solubles en agua. Los autores seleccionaron ACV como fármaco modelo, PVP como matriz polimérica hidrófila formadora de filamentos, dodecilsulfato de sodio como potenciador transmembrana y sucralosa como edulcorante. Los autores prepararon con éxito nanofibras núcleo-capa, con la capa compuesta por PVP, SDS y sucralosa, y la parte central compuesta por PVP y ACV. Los autores informaron que las fibras tenían un diámetro promedio de 410 ± 94 nm, con una estructura uniforme y una superficie lisa. Los autores afirmaron que el ACV, SDS y sucralosa estaban bien distribuidos en la matriz amorfa de PVP. Esto fue determinado por DSC y XRD, mostrando que las interacciones eran de segundo orden. Los estudios de disolución y permeación in vitro demostraron que las dispersiones sólidas de nanofibras núcleo-capa podrían liberar rápidamente ACV en un minuto, con una tasa de permeación aumentada seis veces a través de la mucosa sublingual en comparación con la del ACV crudo. Los autores concluyeron que el estudio proporciona un ejemplo del diseño, preparación, caracterización y aplicación sistemáticos de un nuevo tipo de dispersión sólida que consta de múltiples componentes y características estructurales (Yu et al., 2011).

En la siguiente investigación se estudió la ITR en el proceso de electrohilado, sin embargo, debido a su baja solubilidad en agua, se probaron cuatro métodos diferentes:

películas de fundición, secado por aspersión, electrohilado de jeringa única y electrohilado de alta velocidad, utilizando copovidona (Kollidon® VA64) como polímero matriz, que es un copolímero de vinilpirrolidona / acetato de vinilo (con una proporción de 6: 4). Los autores utilizaron el proceso de electrohilado de alta velocidad para demostrar la viabilidad de este proceso de electrohilado en comparación con el proceso de electrohilado de una sola aguja. Las formulaciones se evaluaron en términos de mejora en la velocidad de disolución de ITR y se analizaron mediante SEM, DSC y XRPD. A pesar del aumento significativo de la productividad del electrohilado de alta velocidad, se demostró que la morfología obtenida era muy similar al material fibroso del electrohilado simple. Los resultados de DSC y XRPD mostraron que el fármaco se transformó en una forma amorfa en la mayoría de los casos, excepto en las muestras de moldeo de películas. Los autores concluyen que el uso del sistema de electrohilado de alta velocidad para que las dispersiones sólidas amorfas produzcan fibras resultó ser una buena alternativa al electrohilado de una sola aguja, esto porque las fibras eran muy flexibles, el proceso era escalable y fácil de configurar en una línea de fabricación continua, con buena relación costo-efectividad, ya que es un proceso rápido (Zsombor K. Nagy et al., 2015).

En otro trabajo se seleccionaron la ITR y KETA como compuestos modelo, mientras que se seleccionó poliuretano (PUR) como material polimérico. El proceso de electrohilado fue enfocado a la preparación de nanofibras cargadas con fármacos no biodegradables, con el fin de crear la administración tópica de fármacos y la cicatrización de heridas. El objetivo específico de estos estudios fue evaluar si estos sistemas podrían ser de interés

como sistemas de suministro de agua pobre. Para ambos fármacos, los autores obtuvieron una nanodispersión amorfa para ITR con dimetilformamida (DMF) y ketanserina con dimetilacetamida (DMAc). Se demostró que las fibras recolectadas liberan los fármacos a distintas velocidades y perfiles según la morfología de las nanofibras y el contenido de los fármacos. Los datos se generaron utilizando un aparato de liberación especialmente diseñado alrededor de un cilindro giratorio. Los autores encontraron que al cargar una pequeña cantidad de ITR, la liberación es una función lineal de la raíz cuadrada del tiempo (cinética de Fick), y que el fármaco no tenía una liberación de ráfaga inicial, siendo adecuado como sistema de liberación sostenida (Verreck et al., 2003).

3.4.4. Antiinflamatorios

Los fármacos antiinflamatorios son sustancias que reducen los síntomas de inflamación e hinchazón y pueden poseer efectos analgésicos y antipiréticos (Buer, 2014). Se observa que estos fármacos se han utilizado previamente en electrohilado para formular nuevos sistemas de suministro porque muchos componentes farmacéuticos de este tipo son poco solubles en agua y el efecto deseado de un alivio casi inmediato es de gran interés para muchos. A continuación se muestra que con la técnica de electrohilado, las nanofibras electrohiladas que se han estudiado se suelen fabricar con un antiinflamatorio y otro componente farmacéutico (mayoritariamente con analgésicos), para tener un mejor tratamiento (Buer, 2014; Lopez et al., 2014; Samprasit, Akkaramongkolporn, et al., 2015; Um-I-Zahra & Zhu, 2015; Wu et al., 2014; Yu et al., 2010).

Un fármaco ampliamente estudiado es la IBU, que es un agente terapéutico de la clase de los no esteroides utilizados para tratar el dolor, la fiebre y la inflamación. Esto incluye períodos menstruales dolorosos, migrañas y artritis reumatoide (Goodman et al., 2011). El IBU se ha cargado en nanofibras poliméricas como PVP K30 (Karthikeyan et al., 2012; Yu, Shen, et al., 2009; Yu, Zhang, et al., 2009) y PCL (Potrč et al., 2015), utilizando la técnica de electrohilado debido a sus propiedades, como escasa solubilidad en agua y alta biodisponibilidad (Yu, Shen, et al., 2009).

Los investigadores reportaron en este trabajo un electrohilado de la PVP, en este caso de la variante K30, que fue cargada con IBU. Las soluciones de polímero utilizadas fueron de dispersiones sólidas o como alguna forma física amorfa. En el primer artículo, los resultados de DSC y XRD, y las observaciones morfológicas mostraron que IBU se distribuyó como dispersiones nanosólidas en las fibras. Los resultados de FTIR mostraron que las principales interacciones entre PVP e IBU estaban mediadas por enlaces de hidrógeno. Se demostró que las membranas de administración de fármaco, con diferentes concentraciones de fármaco, tenían casi los mismos tiempos de humectación y desintegración (Aproximadamente 15 y 8 segundos, respectivamente), pero estas tenían diferencias que eran significativas en la velocidad de disolución, esto debido a que el fármaco presenta diferentes estados físicos. La IBU se liberó al 84,9% y al 58,7% respectivamente, en los primeros 20 segundos, para las membranas con relaciones de fármaco a PVP de 1: 4 y 1: 2, respectivamente (Yu, Shen, et al., 2009).

En un segundo artículo de los mismos autores se demostró que el fármaco tenía buena

compatibilidad con el polímero y estaba bien distribuido en un estado físico amorfo. Esto se confirmó con los resultados de SEM, DSC y FTIR. Las pruebas de disolución in vitro mostraron que las esteras de fibras electrohiladas eran capaces de disolverse en 10 s. Los autores concluyeron que la rápida disolución de las fibras cargadas con fármaco puede dar lugar a aplicaciones que mejoren las tasas de disolución de fármacos que son poco solubles en agua (Yu, Zhang, et al., 2009).

El objetivo de un estudio similar fue explorar nanofibras electrohiladas de PCL cargadas con IBU, como modelo para la administración bucal de fármacos poco solubles en agua. Se vio que la incorporación de IBU en el PCL reduce su cristalinidad. El análisis de DSC demostró que los componentes que se incorporaron en las nanofibras estaban parcialmente dispersos en la matriz del polímero y parcialmente en forma de nanocristales dispersos. La incorporación de IBU en nanofibras de PCL mejoró significativamente sus velocidades de disolución. Las nanofibras de PCL liberaron casi el 100% de la IBU incorporada en 4 h, lo que demuestra la influencia de las propiedades del fármaco, como el peso molecular y la solubilidad en la liberación de la matriz polimérica (Potrč et al., 2015).

En el siguiente trabajo se incorporó NP en fibras. Este IFA es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (FANE) que alivia el dolor, la fiebre, la hinchazón y la rigidez. Está indicado para artritis juvenil y reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, dolor, dismenorrea primaria, tendinitis, bursitis y gota aguda. El NP y su sal se incorporaron a las membranas mediante el proceso de electrohilado. Como se mencionó anteriormente,

los medicamentos antiinflamatorios se han estudiado en combinación con otros medicamentos para un tratamiento más efectivo; en este caso, NP se combinó con succinato de SUM. Fueron estudiados solos y en combinación. Se probó la liberación de NP y SUM con tres polímeros hidrófilos: CHS, PVA y PAA; y uno hidrofóbico: PCL. El último mostró una liberación muy rápida de los dos fármacos utilizados. Todos los polímeros utilizados en el trabajo tuvieron una liberación de más del 90% de los IFA y la fibra se disolvió en la fase aceptora en 10 min. Las imágenes SEM mostraron que las fibras tenían la homogeneidad, flexibilidad, resistencia mecánica y capacidad de carga de fármaco (hasta un 40% de la masa de la membrana) que buscaban los autores. Estas investigaciones son muy ventajosas para la formulación de sistemas de administración de fármacos sublinguales, así como sistemas de liberación controlada (Goodman et al., 2011; Vrbata et al., 2013).

En la siguiente investigación, el PCL fue seleccionado como matriz polimérica para crear un sistema de administración de fármacos para NP. En este caso, el fármaco se complementó con beta-ciclodextrina (BCD) para formar un complejo de inclusión y luego electrohilado. El diámetro de las fibras rondaba los 300 nm, según SEM. El fármaco complejado en las fibras mostró una mejor liberación que las fibras con fármaco no complejado; esto porque el complejo mejoró la solubilidad del fármaco (Canbolat et al., 2014).

Los investigadores en este trabajo informaron sobre un electrohilado coaxial exitoso para fabricar nanofibras de PVP cargadas con NP con un solo disolvente: etanol; como parte

de la solución de PVP y como disolvente para la cáscara. FESEM demostró que por este método se pueden obtener nanofibras de mayor calidad, con un diámetro de 270 ± 60 nm, también con morfologías lineales, sin perlas ni husos, y una superficie lisa. Los autores analizaron los patrones de XRD y verificaron que las nanofibras eran nanocompuestos amorfos con el fármaco distribuido de manera homogénea en el polímero. Las pruebas de disolución in vitro mostraron que las nanofibras medicadas podían liberar el fármaco contenido rápidamente, de una sola vez, mientras estaban en contacto con el medio de disolución, que es considerablemente más rápido que las tabletas dispersables disponibles comercialmente (Wu et al., 2014).

En la siguiente investigación se estudió otro fármaco en el cargado de la fibra: INDO, que es un FANE utilizado como antipirético, contra el dolor y la rigidez. Se estima que INDO es aproximadamente 20 veces más potente que el ácido acetilsalicílico (AA). Los autores del artículo afirman que, durante un período prolongado de administración, existe la posibilidad de que una alta tasa de intolerancia limite el uso de drogas. Este fármaco no se suele administrar como analgésico o antipirético de primera elección, salvo que la fiebre haya sido resistente a otros tratamientos. Se realizaron una serie de experimentos para la optimización de un sistema de liberación, involucrando dos juegos de fibras de PVP electrohiladas cargadas con INDO producido con una mezcla de solventes (acetona / dimetilacetamida). Los autores afirmaron que fue posible obtener cargas del IFA hasta un 33% p / p. Su análisis SEM mostró que las fibras eran lisas y uniformes y también se encontró por XRD y DSC que el fármaco existe en un estado físico amorfo en las fibras. Curiosamente, los autores encontraron que la forma amorfa del fármaco era estable

después de almacenar las fibras durante 8 meses en un desecador con una humedad relativa <25%. Esto significa que las fibras podrían almacenarse durante largos períodos de tiempo y seguir siendo estables si se administran después de meses de fabricación. Y finalmente en el artículo también se estudió el comportamiento funcional de las fibras; las fibras liberaron sus componentes muy rápidamente, ofreciendo una disolución acelerada en comparación con el fármaco formulado de manera convencional (Lopez et al., 2014).

En la siguiente investigación se seleccionó como fármaco modelo el MEL como de liberación inmediata mediante la técnica de electrohilado. Este fármaco es un derivado de la oxicodona, que son ácidos enólicos que inhiben la COX-1 y la COX-2 con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética; también, muestran una selectividad moderada contra COX-2. Fue aprobado como un FANES para COX-2 en algunos países (Goodman et al., 2011). Este fármaco se produce comercialmente en suspensiones y comprimidos. Sin embargo, estas formas de dosificación han recibido quejas y tienen poca aceptación en la comunidad debido a su sabor amargo y dificultad para tragar, especialmente para los niños. Además, MEL tiene poca solubilidad en administración oral, por lo que su absorción es incompleta. Entonces, el punto principal del artículo era mejorar estas limitaciones y así preparar formulaciones para una liberación rápida, incluso para enmascarar su mal sabor. Entonces se fabricaron fibras de PVP electrohiladas, cargadas con MEL. La incorporación de BCD y edulcorantes se realizó para mejorar la solubilidad, el tiempo de desintegración y liberación de MEL, así como para mejorar el sabor de las formas farmacéuticas. Los autores encontraron que el tiempo de desintegración, las

características de liberación de MEL, la citotoxicidad y la estabilidad del fármaco mejoraron, logrando enmascarar su mal sabor (Samprasit, Akkaramongkolporn, et al., 2015).

En la siguiente investigación se reportó sobre el KETO electrohilado, que es otro FANE que se deriva del ácido propiónico y tiene efectos analgésicos y antipiréticos. Además de la inhibición de la COX, puede estabilizar las membranas lisosomales y antagonizar las acciones de la bradicinina. Se han desarrollado nanofibras que contienen KETO utilizando PVA parcial y totalmente hidrolizado como sistema de administración de fármacos. Algo interesante de señalar es que las fibras de PVA electrohiladas se estabilizaron contra la desintegración en agua mediante tratamiento con metanol. Las fibras se analizaron mediante espectrofotómetro UV a temperatura corporal (37°C) y a temperatura ambiente (20°C), los resultados mostraron que las fibras tratadas con metanol no presentan liberación acelerada, sino una forma de liberación controlada. Esto puede ser beneficioso para ciertos tratamientos que necesitan una liberación más controlada y aún usan un polímero bien conocido y estudiado para estas aplicaciones (Kenawy et al., 2007).

En este trabajo también se estudió la formación de nanofibras cargadas con KETO mediante la técnica de electrohilado y sus perfiles de liberación de fármacos in vitro. La diferencia es que se seleccionaron tres polímeros para este método: EC, CA y PVP. Demostraron que las fibras tenían una formación clara y que se ven afectadas por el tipo de solvente y la cantidad de fármaco utilizado, esto por análisis SEM. Los estudios de

liberación de fármacos in vitro indican que las nanofibras que son hidrófilas tienen porcentajes de carga de fármaco más altos y también mostraron perfiles de liberación de fármacos más rápidos en comparación con las nanofibras que son hidrófobas, por lo que, como se esperaba, los polímeros hidrófilos son más atractivos para formulaciones de liberación rápida (Um-I-Zahra & Zhu, 2015).

Un fármaco muy conocido hoy en día es APAP, que se utiliza como antipirético y analgésico, generalmente para el dolor leve a moderado. APAP aumenta el umbral de los estímulos dolorosos y, por tanto, ejerce un efecto analgésico contra el dolor por diversas causas. A menudo se vende en combinación con otros ingredientes (por ejemplo, analgésicos opioides). El APAP también se usa para el dolor más intenso, como el dolor por cáncer (quimioterapia) y después de la cirugía (Goodman et al., 2011).

En la siguiente investigación, se escogió la APA como candidato al electrohilado, esto es debido a su baja solubilidad en agua. Se produjeron dispersiones sólidas, que implicaban un proceso de electrohilado, con PVP como polímero base y APA como fármaco, y se obtuvieron resultados satisfactorios. Las dispersiones sólidas de fibras electrohiladas se compararon con tres procesos de sistemas de dispersión tradicionales: liofilización, secado al vacío y secado por calentamiento. Mediante el uso de técnicas SEM, DSC, XRD y FTIR, los autores analizaron las morfologías de la superficie, el estado físico del fármaco, las interacciones fármaco-polímero y la disolución in vitro, demostrando que las nanofibras electrohiladas liberaron el 93,8% del contenido del compuesto farmacéutico en los primeros 2 minutos. y que las velocidades de disolución de APA de las diferentes

dispersiones sólidas eran las siguientes: membranas electrohiladas > membrana secada al vacío \approx membrana liofilizada > membrana secada con calor. Las dispersiones sólidas electrohiladas mostraron un mejor rendimiento de disolución en comparación con los otros métodos descritos anteriormente, esto se debe a que las fibras mostraron un área de superficie más grande, alta porosidad (como resultado de su estructura de red) y que tenían una distribución más homogénea de APA en las fibras (Yu et al., 2010).

En este trabajo se estudió otro compuesto, el FOG, que es una mezcla de un (3) -feruloil-monooleoil-glicerol (FMOG) y un (3) -feruloil-dioleil-glicerol (FDOG) (estos dos últimos menos estudiados como compuestos antiinflamatorios) que son derivados del ácido ferúlico (FA). Los autores explicaron que esta mezcla tiene las propiedades biológicas de FA (propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales y de filtro UV). Esto significa que este medicamento se puede usar para prevenir infecciones o el crecimiento de bacterias. La desventaja del compuesto es su escasa solubilidad en agua que puede limitar su uso. Los autores optan por utilizar FOG junto con PVP (como la matriz de polímero base) para fabricar membranas de liberación de fármacos de rápida disolución. Los dos materiales se disolvieron en una mezcla de cloroformo / etanol (4:1 v/v). Los resultados mostraron que el FOG tenía una buena compatibilidad con el polímero, así como una buena distribución de FOG dentro de las fibras. Observaron que el diámetro de las fibras fue influenciado por la concentración de PVP y el voltaje, en este caso se obtuvieron fibras con un diámetro de 700-800 nm con una concentración de PVP del 5% (p / v) y un voltaje de 14 kV. Los ensayos de liberación confirmaron que las fibras podrían usarse para un sistema de disolución rápida (tiempo de disolución de $2,0 \pm 1,5$ s). Estos

resultados demostraron el potencial de usar dispersión sólida con la técnica de electrohilado para mejorar el perfil de disolución de compuestos poco solubles en agua (Quan et al., 2011).

Otro fármaco que ha sido electrohilado ha sido el DF, que tiene actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Su potencia es mucho mayor que la de INDO, NP u otros FANE tradicionales. Además, el fármaco parece reducir las concentraciones intracelulares de aminoácidos libres en los leucocitos y modifica su liberación o captación (Goodman et al., 2011).

Junto con el DF evaluaron dos fármacos más que se electrohilaron con PVA como portador del fármaco. Estos fármacos eran antiinflamatorios no esteroideos con diferente solubilidad en agua: diclofenaco sódico (DFS) (escasamente soluble en agua), NP e INDO (ambos insolubles en agua). Las composiciones de los fármacos dan a las fibras cargadas de fármaco diferentes apariencias morfológicas. Los autores enfatizan que la composición química de los fármacos no se vio afectada por el proceso de electrohilado, esto respaldado por el hecho de que los espectros de ^1H NMR mostraron resultados favorables. Los autores señalaron que el peso molecular de los fármacos utilizados en su investigación desempeñaba un papel importante en la velocidad y la cantidad total de liberación de fármacos, ambos disminuyendo cuando aumentaba el peso molecular de los fármacos. Además, los autores compararon las características de liberación entre fibras y películas cargadas con fármaco y concluyeron que las películas no excedían las características de liberación de las fibras (Karmoker et al., 2016).

Otro compuesto farmacéutico que se ha estudiado es el AC, que es un FANE, un derivado arílico del ácido acético, estructuralmente relacionado con el FD, con una vida media intermedia indicada para el alivio del dolor y la inflamación. asociado con trastornos reumáticos, como artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante (Karmoker et al., 2016).

Los fármacos se electrohilaron simultáneamente utilizando una solución compuesta de zeína / Eudragit S100. La caracterización físico-térmica de las nanofibras (TGA y DSC) mostró que ambos compuestos farmacéuticos activos estaban distribuidos uniformemente en las nanofibras en estado amorfo. También señalaron que los estudios de liberación in vitro mantuvieron la liberación de ambos fármacos hasta las 8 h, lo que lo convierte en un buen candidato para un tratamiento de liberación controlada. Además, la coadministración de los compuestos farmacéuticos activos (PP con FANE) redujo la toxicidad gastrointestinal que inducen los FANE. Esto fue confirmado por experimentos con animales realizados in vivo. Los investigadores desarrollaron con éxito un sistema de administración de fármacos dual que comprende polímeros con diferentes características de liberación y lograron la administración oral de FANE con efectos secundarios reducidos (Karthikeyan et al., 2012).

3.4.5. Antihistamínicos

Un antihistamínico es un tipo de fármaco que se opone a la actividad de los receptores de histamina en el cuerpo. Estos se subclasifican según el receptor de histamina. Las

dos clases más grandes de antihistamínicos son los antihistamínicos H1 y los antihistamínicos H2. Este estudio se centró en los H1, que se dirigen al receptor de histamina H1 y se utilizan para tratar reacciones alérgicas en la nariz (p. Ej., Picazón, secreción nasal y estornudos), así como para el insomnio. A veces también se utilizan para tratar los mareos o el vértigo provocados por problemas en el oído interno. Los fármacos antihistamínicos también se han cargado en nanofibras. Un estudio se centró en la administración de maleato de clorfeniramina (CPM). El CPM se incorporó al almidón de arroz glutinoso (GRS) con fibras electrohiladas de PVA para demostrar un concepto de portador de administración de fármacos y control de liberación de fármacos de las nanofibras (Jaiturong et al., 2017).

LOR está indicado para el alivio sintomático de alergias, como fiebre del heno (rinitis alérgica), urticaria, urticaria idiopática crónica y otras alergias cutáneas. Para la rinitis alérgica, LOR es eficaz para los síntomas nasales y oculares: estornudos, secreción nasal, picazón o ardor de ojos. LOR ha sido previamente electrohilado (Canbolat et al., 2014; Goodman et al., 2011). Akhgari Abbas et. al. (2016) observaron que una baja concentración de polímero, baja velocidad de alimentación con la bomba de inyección y un alto voltaje aplicado (concentración de PVP del 30% en etanol, relación fármaco-polímero de 1: 4, 10 kV de voltaje y velocidad de alimentación de 1 ml / h), se crearon nanofibras de menor diámetro y mayor uniformidad. El estudio concluyó que cuanto menor es el diámetro de la fibra y la cantidad de fármaco, más rápida es su disolución y menor es el tiempo de liberación de este componente farmacéutico (Akhgari et al., 2016).

Otro antihistamínico es DPH, que disminuye o previene los efectos de la histamina sobre el músculo liso y las células inmunes, además de antagonizar los receptores muscarínicos y los receptores α -adrenérgicos. Este medicamento se usa normalmente para el insomnio, los síntomas del resfriado común y las náuseas (Tyagi et al., 2014; Zitek et al., 2017). El DPH se ha electrohilado directamente sobre una película de respaldo polimérica de HPMC y glicerol para mejorar un sistema mucoadhesivo. Se evaluaron las variables de desempeño: tiempo de desintegración, trabajo de adherencia, fuerza de adherencia, el área bajo la curva (a 1 min) y el área bajo la curva de la permeación (a 3 min); estos dos últimos se utilizaron para calcular las variables independientes del proceso que son el volumen de llenado, HPMC y la concentración de glicerol. Los autores estudiaron las propiedades fisicoquímicas y fisicomecánicas con los siguientes métodos: Reología, FTIR, determinación de tenacidad, mucoadhesión y ensayos de nanotensibilidad. Los datos obtenidos de la caracterización físico-mecánica confirmaron la idoneidad de los sistemas para la aplicación en la entrega de medicamentos. Los autores alcanzaron su objetivo de optimizar el sistema y obtuvieron un atrapamiento de fármaco de 2,3 mg / 1,5 cm² con un tiempo de desintegración de 12,8 s, esto, por cierto, una rápida liberación del compuesto. En el caso de antihistamínicos esto es importante ya que el objetivo de la administración de antihistamínicos es obtener un alivio inmediato de los molestos efectos de una respuesta alérgica (Dott et al., 2013).

3.4.6. Fármacos Cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos, que incluyen: enfermedad cardíaca coronaria, enfermedades cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, enfermedad cardíaca reumática, defectuosos congénitos y émbolos pulmonares, que pueden desprenderse y reservar en los vasos del corazón y los pulmones. 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 (Shujaat et al., 2007).

En este caso, una de las aportaciones a esta área fue el electrohilado del CS, que es un inhibidor de la PDE5, la cual 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. CS ha demostrado ser un fármaco

eficaz y económico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). se sintetizaron andamios de poli (alcohol vinílico) (PVA) y poli (vinil pirrolidona) (PVP) cargados con CS para la rápida disolución del fármaco, para su uso potencial en el tratamiento de HAP. En este caso las fibras de PVP cargadas con fármaco mostraron una mejor calidad en cuanto a tamaño y homogeneidad en comparación con las fibras de PVA cargadas con fármaco. Estas fibras encapsularon aproximadamente 2,5 mg / cm² del fármaco y lograron una velocidad de liberación controlada inmediata, lo que es alentador para que se realicen más estudios que conduzcan a un tratamiento alternativo de la HAP (Torres-Martínez et al., 2020).

NICO es un medicamento vasodilatador que se usa para tratar la angina de pecho, es el principal agente terapéutico que tiene la capacidad de hiperpolarizar los tejidos musculares y es un vasodilatador coronario eficaz, parece ser activo en todos los tipos de angina de pecho, incluida la angina de pecho avanzada. lesión de la arteria coronaria, este fármaco fue seleccionado por Singh Baljeet et. al. (2015) (B. Singh et al., 2015). La angina de pecho es un dolor de pecho resultante de episodios de isquemia miocárdica transitoria. Esto puede deberse a enfermedades como la arteriosclerosis, la arterioesclerosis coronaria y la estenosis aórtica. La angina suele deberse al vasoespasmo de las arterias coronarias (Maton, 1997). Este fármaco ha sido electrohilado para administración sublingual en un intento de reducir la ulceración de la mucosa y mejorar la biodisponibilidad del fármaco. Las nanofibras poliméricas se obtuvieron utilizando vitamina B12 y una mezcla de ácido hialurónico y PVA. Los autores informaron que las nanofibras preparadas resultaron ser uniformes mediante SEM (con

un diámetro de 200-450 nm). Los estudios histopatológicos no mostraron evidencia de ulceración de la mucosa en el lugar de aplicación y se realizó un estudio preclínico de seguridad para evaluar el mantenimiento de un nivel terapéutico eficaz durante un período prolongado. Los autores demostraron que las nanofibras biocompatibles funcionan como un sistema portador perfecto para la administración sublingual de fármacos antianginosos, ya que uno de los problemas de NICO es su baja biodisponibilidad (B. Singh et al., 2015).

En este caso se reportaron que las nanofibras de PVP K90 cargadas con una SPIRO, que es un fármaco que se utiliza principalmente para tratar la acumulación de líquido debido a insuficiencia cardíaca, cicatrización hepática o enfermedad renal, y para el tratamiento de la hipertensión arterial. Sin embargo, se observó precipitación temporal. Los autores utilizaron beta-ciclodextrina para mejorar la liberación inmediata del fármaco. Una pequeña adición de beta-ciclodextrina proporcionó suficiente para un aumento dramático en la velocidad de liberación, incluso a altas concentraciones de fármaco. Este enfoque aseguró la liberación casi total del fármaco en un minuto, lo que convirtió al sistema en una formulación adecuada para una liberación rápida (Vigh et al., 2013).

En la siguiente investigación estudiaron el fármaco cardiovascular CVD, que es un fármaco que está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Está indicado en el tratamiento de la hipertensión y para reducir el riesgo de mortalidad y hospitalizaciones en un subconjunto de personas tras un infarto. Puede usarse solo o con otros agentes antihipertensivos. Se observó que la incorporación de este fármaco en

fibras electrolizadas de PCL redujo su cristalinidad. Mediante estudios de DSC, el estudio demostró que el fármaco incorporado en las nanofibras estaba parcialmente disperso molecularmente en la matriz del polímero y parcialmente en forma de nanocristales dispersos. La incorporación del fármaco a las nanofibras de PCL mejoró significativamente su velocidad de disolución. Las nanofibras de PCL liberaron casi el 77% del carvedilol incorporado en 4 h, lo que indica la influencia de las propiedades del fármaco, como el peso molecular y la solubilidad, en su liberación de la matriz polimérica (Potrč et al., 2015).

3.4.7. Fármacos Gastrointestinales

Enfermedad gastrointestinal es el nombre que se le da a todas aquellas enfermedades que dañan el sistema digestivo (esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto, y los órganos accesorios de la digestión: hígado, vesícula biliar y páncreas) (Hoffmann et al., 2011).

No se han realizado muchos estudios utilizando los andamios electrohilados como sistema de administración de fármacos gastrointestinales. La metoclopramida es un fármaco procinético que tiene efectos in vitro sobre la contractilidad del músculo liso del colon. La metoclopramida es uno de los fármacos procinéticos reales más antiguos. Su administración resulta en contracciones coordinadas que intensifican el tránsito intencional. Sus efectos se limitan en gran medida a la porción superior del tracto digestivo, donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones del intestino delgado y antral. Aunque tiene efectos in vitro sobre la

contractilidad del músculo liso del colon, la metoclopramida no tiene efectos clínicamente importantes sobre la motilidad del intestino grueso. Se ha informado que MET.HCl se cargó en fibras PVA-PCL (core-shell), que exhibieron una explosión inicial de aproximadamente el 55% de la liberación total. Se sugirió que el efecto de explosión se debe probablemente a la presencia de poros (micrones o nanométricos) en la capa de PCL (Jaber et al., 2017).

El electrohilado núcleo-coraza de MET-HC también se ha realizado utilizando varios polímeros (PCL, PLLA y PLGA 80/20). La estrategia para controlar el control de la liberación consistió en que las fibras constaran de dos capas (polímero en el exterior y el fármaco en el interior). Se demostró que la velocidad de liberación de este fármaco hidrófilo se podía controlar variando las propiedades físicas y químicas de las soluciones de núcleo y cubierta. Los objetivos de este estudio fueron discutir y señalar la importancia de la liberación controlada de entidades hidrófilas, como péptidos, proteínas e incluso pADN (ADN plásmido), y las dificultades para su administración; así como las ventajas de utilizar estructuras core-shell, para proteger materiales sensibles (Figura 2). Los resultados mostraron una clara diferencia en el patrón de liberación entre las fibras monolíticas fabricadas a partir de polímeros hidrófilos e hidrófobos y varias fibras de núcleo y cubierta con PCL, PLLA y PLGA 80/20 como polímeros de cubierta. El estudio nos brinda una descripción general de cuánto se puede lograr en el control de la liberación utilizando fibras núcleo-coraza y, por lo tanto, opciones para sistemas de liberación controlada para fármacos hidrófilos, péptidos y pDNA (Tiwari et al., 2010).

3.4.8. Misceláneos

Entre las sustancias más utilizadas en el mundo se encuentra el CA, que antagoniza los receptores de adenosina, por lo que el CA previene o alivia temporalmente la somnolencia y, por lo tanto, mantiene o restablece el estado de alerta. Algunos de los usos son: displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros tanto para la prevención como para el tratamiento, apnea del prematuro como tratamiento primario (pero no como tratamiento preventivo), tratamiento de la hipotensión ortostática y vasodilatación general, generalmente utilizada para aliviar los dolores de cabeza o incluso la migraña (Borbás et al., 2015; Illangakoon et al., 2014; Xiaoqiang Li et al., 2013).

Por otro lado, la RFN (vitamina B2) se utiliza en individuos con depleción proteica e infecciones que lo complican, es decir: en el tratamiento de individuos con desnutrición macroscópica generalizada. Li, X. et al. (2013) prepararon nanofibras electrohiladas, las cuales han sido estudiado con la CA y RFN cargada, en este caso se prepararon sistemas de liberación de fármaco de disolución rápida mediante electrohilado utilizando PVA como polímero base. Estos sistemas fueron evaluados por los autores utilizando SEM, FTIR y XRD, para investigar las propiedades fisicoquímicas de las nanofibras electrohiladas. Las imágenes SEM mostraron que las nanofibras preparadas a partir de soluciones acuosas de PVA / fármaco por electrohilado tenían un diámetro en el rango de 260-370 nm (morfología ultrafina). En pruebas farmacéuticas, los autores demostraron que las nanofibras PVA / CA y PVA / RFN tenían casi el mismo tiempo de disolución (aproximadamente 1,5 s) y tiempo de humectación (aproximadamente 4,5 s). Las mediciones de la liberación indicaron que los fármacos podrían liberarse de manera

acelerada (CA en una extensión del 100% y RFN hasta el 40%, en 60 s). Este estudio demuestra que las nanofibras también pueden transportar moléculas que no se consideran medicamentos, sino vitaminas o sustancias que tienen otros usos (Xiaoqiang Li et al., 2013).

En una investigación, los miembros del trabajo informaron que la cantidad de medicamentos poco solubles en agua aumenta continuamente, por lo que mejorar las disoluciones acuosas de los nuevos IFA se ha convertido en uno de los desafíos centrales de los estudios farmacéuticos. Destaca que hasta el momento los estudios preclínicos se han centrado principalmente en métodos de formulación para potenciar la disolución de compuestos activos, en muchos casos sin considerar que la matriz de formulación afecta no solo a la disolución, sino que también influye en el transporte de las moléculas del fármaco a través de las membranas. El objetivo de un estudio fue probar una formulación de electrohilado a base de ciclodextrina (CD) con aripiprazol (ARI) (un antipsicótico), utilizando el aparato μ Flux para monitorear la permeación junto con la disolución, y de esta manera tener una mejor in vitro -correlación in vivo. Los autores han demostrado que la formulación de electrohilado basada en CD-ARI tiene el potencial de asegurar una rápida entrega del fármaco a través de la mucosa oral debido a la rápida disolución del fármaco en la formulación y al mejor flujo a través de las membranas (Borbás et al., 2015).

3.4.9. Paliativos

La medicina paliativa es un enfoque multidisciplinario de la atención médica especializada para personas con enfermedades graves. Se centra en proporcionar a los pacientes alivio de los síntomas, el dolor, el estrés físico y el estrés mental de una enfermedad grave, sea cual sea el diagnóstico. El objetivo de esta terapia es mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de la familia (Fallowfield et al., 2002).

En esta área no se han realizado muchos estudios, a pesar de esto, Kadajji, V.G. et al. (2011), prepararon nanofibras cargadas con donepezil.HCl como forma de dosificación para que pudiera disolverse por vía oral. Los autores de esta investigación tuvieron como objetivo crear un andamio removible con un electrohilado de liberación ultrarrápida, utilizando PVA como polímero de matriz y donepezil.HCl como fármaco a cargar. Los autores encontraron que el PVA a un peso molecular más bajo tuvo los mejores resultados. También encontraron diámetros entre 100 nm y 300 nm por SEM. Las pruebas in vitro realizadas mostraron que el fármaco tiene una liberación inmediata (menos de 30 s) independientemente del contenido de fármaco en las fibras, debido a la gran superficie de las nanofibras. Los autores compararon los andamios y las tabletas comerciales y concluyeron que la tecnología de electrohilado es un método prometedor para la producción de formas de dosificación eficaces alternativas, especialmente en pacientes, niños y ancianos con disfagia (Zs. K. Nagy et al., 2010).

3.5. Estudios *in vivo* en modelos animales

En el caso de la aplicación *in vivo* de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco, la literatura ha informado solo de modelos animales, con mayor frecuencia roedores. Dependiendo del fármaco, se prepara el modelo animal para los experimentos, pero justo después de que las muestras mostraran buenos resultados en la prueba *in vitro* y un comité de bioética haya aprobado los ensayos. Por la naturaleza y morfología de las fibras, las pruebas *in vivo* suelen implantarse por vía subcutánea e intramuscular en el lomo del roedor, dependiendo del estudio las fibras se dejan horas o días respectivamente (Figura 7).

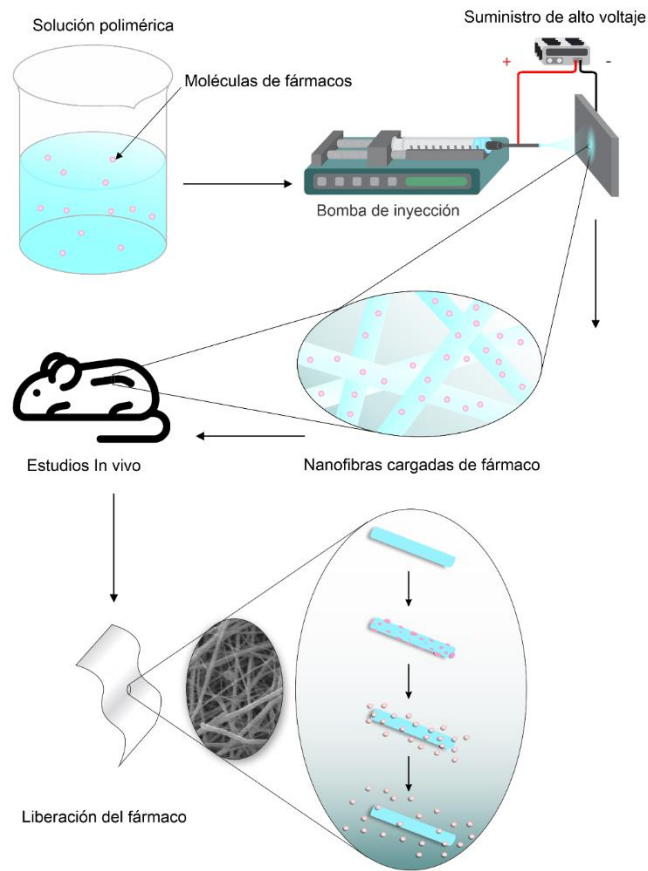


Figure 7: Análisis *in vivo* de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco

Hasta ahora, no se puede encontrar mucha literatura sobre la aplicación in vivo de nanofibras electrohiladas cargadas con fármacos, pero entre las aplicaciones farmacéuticas más estudiadas se encuentran actividades antiinflamatorias, gastrointestinales, anticancerígenas y antimicrobianas (Colley et al., 2018; Kataria et al., 2014; Kossovich et al., 2010; Martínez-Ortega et al., 2019; Zs. K. Nagy et al., 2010; Persano et al., 2013; Samprasit, Rojanarata, et al., 2015)

Tabla 3: Ejemplos de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco estudiadas con modelos animales.

Fibra polimérica	Fármaco	Aplicación	Modelo animal	Referencia
Poli (alcohol vinílico (PVA) y alginato de sodio (NaAlg)	Ciprofloxacina (CIP)	Antimicrobiano	Tejido transdérmico de conejos machos	(Kataria et al., 2014)
Copolímero de ácido metacrílico (EUDRAGIT® S100, MAC)	Uranina (ONU), nifedipina (NP)	Antiinflamatorio	Estudio farmacocinético en ratas después de la administración intraduodenal	(Hamori et al., 2014)
Núcleo de etilcelulosa (EC) / nanofibras de cáscara Eudragit S100	Budesonida (BUD)	Gastrointestinal	Tracto gastrointestinal (GI) en ratas	(Q. Xu et al., 2013)
Poli (lactida) (PLA)	Dicloroacetato (DCA)	Anticáncer	Ratones portadores de tumores de carcinoma de cuello uterino	(Liu et al., 2012)

3.6. Estudios *in vivo* en voluntarios humanos

Las nanofibras electrohiladas destinadas a ser utilizadas como sistemas de administración de fármacos se han documentado ampliamente con claras ventajas sobre los materiales a granel gracias a su gran superficie específica y su corta longitud de trayectoria de difusión. Sin embargo, para llevar estos andamios al mercado, deben pasar por estudios in vivo antes de las aplicaciones clínicas. La mayoría de los sistemas informados requieren más investigación y se necesitan extensas campañas experimentales antes de que los productos estén completamente listos para la

comercialización (Persano et al., 2013). En la Tabla 3 se enumeran algunos ejemplos de sistemas electrohilados que se han sometido a estudios con voluntarios humanos.

Tabla 4: Ejemplos de nanofibras electrohiladas cargadas con fármaco estudiadas con voluntarios humanos.

Fibra polimérica	Farmaco	Aplicacion	No. de voluntarios	Características probadas	Ref.
Quitosa tiolado (CS-SH) mezclado con poli (alcohol vinílico) (PVA)	α -Mangostina	Cuidado bucal y prevención de la caries dental.	6	Actividad antibacteriana, propiedad mucoadhesiva y sabor y sensación en la boca de las esteras de nanofibras.	(Samprasit, Rojanarata, et al., 2015)
Poli (vinil pirrolidona) (PVP), poli (óxido de etileno) (PEO), poli (caprolactona) (PCL)	17-propionato de clobetasol	Tratamiento del liquen plano oral (OLP) y la estomatitis aftosa recurrente (RAS)	26	Adhesión del parche	(Colley et al., 2018)
Poli (metilo monoéster de etil vinil éter-alt-maleico) (PMVEMA-ES)	Ácido salicílico, salicilato de metilo y capsaicina	Tratamiento de psoriasis	3	Funcionalidad de los agonistas de TRPV1 encapsulados mediante el análisis de su capacidad de respuesta	(Martínez-Ortega et al., 2019)
Poli (alcohol vinílico) (PVA)	Donepezilo HCl	Disfagia	1	Hora de desaparición de la web	(Zs. K. Nagy et al., 2010)
Poli (óxido de etileno) (PEO)	Quitosa	Tratamiento de quemaduras de grado II, IIIa y IIIb	19 (II), 10 (IIIa), 10 (IIIb)	Comportamiento de cicatrización de heridas	(Kossovich et al., 2010)

3.7. Complejos de inclusión de Ciclodextrinas y Citrato de Sildenafil

Si vemos la interacción de los complejos de forma fisicoquímica, las interacciones entre el sildenafil (SIL) con ciclodextrinas (CD) se han investigado utilizando varias técnicas que incluyen diagramas de solubilidad de fase (PSD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), resonancia magnética nuclear de protones ($^1\text{H NMR}$) y modelado mecánico molecular (MM +). En una investigación, los autores encontraron que en la muestra K11, tuvo estimaciones de la constante de formación del complejo y estas muestran que la tendencia de SIL a formar complejos con

CDs se encontraban en el siguiente el orden: β CD > HP β CD > γ CD, α CD, donde los valores de K11 a pH 8,7 y 30 ° C fueron 150, 68 y 46, 43M^{-1} , respectivamente. La ionización de SIL reduce su tendencia a formar complejos con β CD, donde las especies protonadas (a pH 3,6) y aniónicas SIL (a pH 12,1) tienen valores K11 de 17 y 42M^{-1} , respectivamente, en comparación con 150M^{-1} para SIL neutro (que este se encuentra a pH 8,7). Se encontró que el carácter hidrofóbico de SIL proporciona el 39% de la fuerza impulsora para la estabilidad del complejo, mientras que otros factores, incluidas las interacciones específicas, contribuyen con -7,9 kJ / mol. La formación compleja de SIL con β -CD ($\Delta G^\circ = -22.9$ kJ / mol) es impulsada en gran medida por cambios de entalpía ($\Delta H^\circ = -19.8$ kJ / mol) y leves cambios de entropía ($\Delta S^\circ = 10.3$ J / mol K). Los estudios de H NMR y MM + indican la formación de dos complejos isoméricos 1: 1: uno que implica la inclusión completa del resto fenilo en la cavidad β CD mientras que el otro pertenece a la inclusión parcial del resto pirimidinona. La fuerza impulsora dominante para la complejación es evidentemente van der Waals, esta con muy poca contribución electrostática. Los estudios de DSC, XRPD y H NMR demostraron la formación del complejo de inclusión en solución y el estado sólido (Al Omari et al., 2006).

En otra investigación, el SIL se incluyó en CDs para mejorar su solubilidad. Se utilizó espectrofluorimetría para confirmar la constante de complejación (constante de estabilidad). Las orientaciones de SIL dentro de las β CD y γ CD se ilustraron completamente. Se realizaron simulaciones de dinámica molecular en dos complejos de inclusión (β CD / SIL y γ CD / SIL) en el sistema acuoso. Se descubrió que el grupo polar metilpiperazina se ubicaba dentro de la cavidad β CD. Además, estos resultados también confirmaron el enlace de hidrógeno que se formó el mayor número de enlaces entre la

estructura polar de metilpiperazina sulfonilo y el grupo hidroxilo de γ CD. La energía libre de unión simulada del complejo de inclusión de metilpiperazina- β CD (-6,01 kcal / mol), presentó una gran contribución de las fuerzas electrostáticas y de van der Waals, que era el complejo más estable. La constante de asociación de β CD / SIL (12,3) fue mayor que la de γ CD / SIL (3,3) y se confirmó con mediciones in silico de la energía libre de unión. En resumen, los autores llegaron a la conclusión que el SIL forma un complejo estable con β CD (Suwandecha et al., 2017).

Como se mencionó antes, el sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 que se usa para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar. El citrato de sildenafil monohidrato (CSm) se a complejado con α -, hidroxipropil- β - y γ -ciclodextrina (α CD, HP β CD y γ CD, respectivamente) para mejorar su solubilidad en agua. Los autores de esta investigación sintetizaron complejos de CSm con todos estos tipos de CD y se caracterizaron por diagramas de solubilidad de fase, RMN de ^1H y ^{13}C y sus constantes dieléctricas. Los complejos de CSm complejado con CD se desarrolló como nanosuspensiones para su uso en un inhalador de dosis medida presurizado. Llegaron a la conclusión de que las formulaciones sin CD produjeron una dosis baja de sildenafil (<60%). Por lo tanto, solo las formulaciones de inhalador de dosis medidas presurizadas con el CSm que contienen CD eran adecuadas para su uso como aerosoles ya que liberaron sildenafil cerca del 100% de la cantidad etiquetada (Sawatdee et al., 2013).

Los autores de este trabajo investigan el uso de complejos de SC con CD, hacen hincapié que, aunque ya existen formulaciones de CS en forma de tableta, esta tiene tres problemas principales. En primer lugar, el fármaco muestra una escasa solubilidad en

agua, lo que retrasa su inicio de acción. En segundo lugar, el fármaco sufre un extenso metabolismo de primer paso, lo que resulta en una biodisponibilidad baja (40%). En tercer lugar, los efectos gastrointestinales del citrato de sildenafil incluyen dispepsia y sensación de ardor. El objetivo del trabajo fue preparar citrato de sildenafil utilizando una película de rápida disolución oral, que contiene el fármaco en una dispersión sólida para mitigar los problemas antes mencionados. Se estimó la solubilidad del citrato de sildenafil en derivados de b-ciclodextrina, se prepararon y caracterizaron las dispersiones sólidas. La dispersión sólida se preparó usando hidroxibutil-b-ciclodextrina para mejorar la solubilidad del citrato de sildenafil en más de ocho veces. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la película de rápida disolución oral es una formulación prometedora para el citrato de sildenafil que da como resultado una mayor solubilidad, un inicio de acción rápido y una biodisponibilidad sistémica mejorada porque la formulación exhibió un inicio de acción rápido y su biodisponibilidad fue mejorada. en 2,25 veces en comparación con el de la tableta comercializada (Hosny, El-Say, et al., 2016).

El desarrollo de citrato de sildenafil complejo con α -ciclodextrina como inhalador de polvo seco debería mejorar su solubilidad en el pulmón. Se disolvió CS con una solución de α -ciclodextrina a pH 4,5 para obtener complejos de inclusión. La solución compleja se secó por pulverización para preparar un polvo esferoidal. Las formulaciones de inhalador de polvo seco CS se mezclaron con lactosa gruesa y lactosa fina como vehículos y luego se introdujeron en la cápsula núm. 2. Por supuesto, se utilizaron tres proporciones diferentes a lactosa fina (1:1 (no 1), 2:1 (no 2) y 3:1 (no 3)) para optimizar el rendimiento y las propiedades del aerosol. La fracción de partículas finas, el diámetro aerodinámico medio de la masa y la desviación estándar geométrica se utilizaron para evaluar el

rendimiento de la administración de fármacos in vitro en el pulmón mediante in vitro. Los autores obtuvieron que la proporción de sildenafil en las formulaciones no 1, no 2, no 3 fue $100,2\% \pm 0,1\%$, $100,1\% \pm 0,2\%$ y $98,9\% \pm 0,1\%$, respectivamente. Las propiedades del aerosol de la mejor formulación (# 2) fueron las siguientes: una dosis emitida de $85,5 \pm 0,5\%$, una fracción de partículas finas de $56,6 \pm 2,3\%$, un diámetro aerodinámico medio de masa de $3,2 \pm 0,6 \mu\text{m}$ y una desviación estándar geométrica de $1,02 \pm 0,01$. Llegaron a la conclusión de que el CS complejo con α -ciclodextrina se desarrolló con éxito para un inhalador de polvo seco mediante el uso de lactosa monohidrato gruesa y fina en una proporción de 2:1 (Atipairin & Sawatdee, 2020).

3.8. Uso de Ciclodextrinas en el electrohilado

Como lo vimos antes, las CD son moléculas anfifílicas intrigantes que consisten en una estructura exterior hidrófila y un núcleo hidrófobo con la capacidad de actuar como huéspedes tanto para huéspedes no polares como polares. El electrohilado es un método fácil pero eficaz para producir estas fibras con una alta relación entre superficie y su volumen. Las fibras de ciclodextrina aprovecharían las propiedades distintivas de estas moléculas con las propiedades únicas de las nanofibras. En esta investigación, los autores divulgaron la fabricación de fibras de solo HP β CD a partir de soluciones acuosas altamente concentradas por electrohilado sin la adición de un polímero portador. Se enfocaron en explorar las propiedades de la solución que hacen posible la formación de fibras contrariamente a la premisa ampliamente aceptada de que se requiere el entrelazamiento molecular de macromoléculas para el electrohilado. La capacidad de electrohilar estas soluciones se atribuye a la agregación por enlaces de hidrógeno entre

moléculas de HP β CD a altas concentraciones, como lo demuestra un aumento exponencial en la viscosidad de cizallamiento, que esta tendía a cero y el agua unida en función de la concentración, así como la interrupción de la formación de fibras al agregarse urea al sistema (Manasco et al., 2012).

En otro trabajo, el texto trata sobre sistemas de administración de fármacos de disolución rápida de MX con nanofibras de PVP/HP β CD electrohiladas. los investigadores electrohilaban soluciones con diferentes sistemas de disolventes, como lo fue utilizando DMF y EtOH. Las fibras se evaluaron en cuanto a morfología, propiedades físicas y mecánicas. Se investigó el contenido de MX, el tiempo de disolución, la liberación de MX y la citotoxicidad de las películas. También se realizaron estudios in vivo en voluntarios humanos sanos. Los resultados mostraron que los complejos MX / HP β CD mejoraron la solubilidad de MX. PVP también aumentó la solubilidad de MX y la estabilidad de los complejos MX / HP β CD. Las fibras fueron preparadas con éxito mediante dos sistemas de disolventes con fibra en el rango nanométrico. MX se incorporó bien en las fibras (100% de eficiencia). Los patrones de XRD y el DSC indicaron una forma amorfa de MX. Se obtuvo un tiempo de desintegración rápido y una liberación rápida de MX a partir del sistema EtOH. Las pruebas de citotoxicidad de las películas producidas por el sistema EtOH demostraron ser más seguras que el sistema DMF. Los estudios in vivo revelaron que las películas se disolvieron rápidamente en la boca y tenían un sabor menos amargo que el MX. Los autores llegaron a la conclusión de que sus resultados sugieren que las películas electrohiladas del sistema EtOH pueden ser un buen candidato para sistemas de administración de fármacos de rápida disolución para aumentar la palatabilidad de las formas de dosificación (Samprasit et al., 2018).

Como se mencionó antes, el ACV es un fármaco antivírico eficaz que adolece de una solubilidad en agua limitada y una biodisponibilidad baja. Sin embargo, es posible eliminar estas limitaciones formando complejos de inclusión con ciclodextrinas. Los autores de este estudio, informaron por primera vez sobre el electrohilado de nanofibras de ACV/CD, en este caso igual que los investigadores anteriores, independientes y libres de polímero. Este es un enfoque prometedor para desarrollar un sistema de administración de disolución rápida de una molécula de fármaco antiviral. Aquí, se utilizó HP β CD como agente de complejación y matriz de electrohilado. El sistema ACV/HP β CD se preparó incorporando ~ 7% (w/w) de aciclovir en la solución acuosa altamente concentrada de HP β CD (180%, w/v). La muestra de control de nanofibras de aciclovir / PVP también se generó usando un sistema disolvente de etanol / agua (3/1, v/v) y el mismo contenido inicial de aciclovir (7%, w/w). Debido a la complejación de la inclusión, las nanofibras de ACV/HP β CD proporcionaron una mejor encapsulación y, por lo tanto, una mejor eficiencia de carga. La eficiencia de carga de las nanofibras de ACV/HP β CD se determinó como ~ 98%, mientras que fue ~ 66% para las nanofibras de ACV/HP β CD. Se encontró que las nanofibras de ACV/HP β CD contenían alguna forma cristalina de aciclovir. Aun así, mostró una disolución / liberación más rápida y perfiles de desintegración más rápidos en comparación con las nanofibras de ACV/HP β CD que tenían una mayor cantidad de aciclovir cristalino. La propiedad de complejación de inclusión y la alta solubilidad en agua de HP β CD (> 2000 mg / mL) aseguraron la propiedad de rápida disolución de las nanofibras de ACV/HP β CD. Brevemente, las nanofibras de ACV/HP β CD son una alternativa bastante prometedora al sistema de base polimérica con el propósito de administrar fármacos por vía oral de rápida disolución. Las

propiedades fisicoquímicas mejoradas de las moléculas de fármaco y el uso de agua durante todo el proceso pueden hacer que las nanofibras de fármaco/ciclodextrina sean una formulación de dosificación favorable para los tratamientos deseados (Celebioglu & Uyar, 2021).

En la siguiente investigación, se electrohiló gelatina que encapsulo el complejo de inclusión de CIPRO/HP β CD se produjo mediante el método de electrohilado. Los autores al realizar pruebas sobre el material, indicó que las fuerzas de van der Waals son las fuerzas impulsoras más importantes para la complejación y el resto hidrófobo (piperazinilo) de la CIPRO, que se incluyó en la cavidad de HP β CD. Los estudios FTIR y XRD indicaron la formación de un complejo huésped / huésped (CIPRO/HP β CD), FTIR también sugirió que la fracción hidrófoba de CIPRO está en la cavidad HP β CD en paralelo con los resultados del modelado computacional. El diagrama de solubilidad de fase demostró que la solubilidad de CIPRO mejoró después de la complejación con HP β CD. Las imágenes SEM del trabajo mostraron que las nanofibras de gelatina electrohiladas que encapsulan al complejo CIPRO/HP β CD tienen una morfología libre de perlas con un diámetro de 90 nm. La nanofibra de gelatina cargada con CIP / HP β CD-IC ha mostrado un carácter de disolución rápida en agua en comparación con la fibra de gelatina/CIPRO debido a la humectabilidad mejorada de la fibra por HP β CD y la mejora lograda en la solubilidad de CIPRO (Aytac et al., 2019).

En otro estudio se prepararon nanofibras de PVP/HP β CD electrohiladas e incorporar aceite de plai. Este aceite (al 10, 20 y 30% en peso de polímero) se incorporó en la solución de PVP/HP β CD y se electrohilaron para obtener nanofibras. La morfología y estructura de las nanofibras PVP y PVP/HP β CD con y sin aceite de plai se analizaron

mediante por SEM. Los comportamientos térmicos fueron caracterizados mediante calorímetro de barrido diferencial (DSC). Se usó terpinen-4-ol como marcador del aceite de plai. La cantidad de aceite de plai que quedaba en las nanofibras de PVP/HP β CD se determinó usando cromatografía de gases-espectroscopía de masas (GC-MS). Las imágenes SEM revelaron que todas las fibras eran lisas. El diámetro promedio de las fibras fue de 212 a 450 nm y disminuyó con el aumento del contenido de aceite de plai. Las características de liberación del aceite de plai de la fibra mostraron una liberación rápida seguida de una liberación sostenida durante el tiempo experimental de 24 h. El rango de velocidad de liberación fue del orden de 10%>20% ~ 30% de aceite de plai en 24 h. Las fibras electrohiladas con un 20% de carga de aceite de plai proporcionaron la liberación controlada y también mostraron el mayor contenido de aceite de plai. Por lo tanto, esta nanofibra electrohilada tiene potencial para usarse como una aplicación tópica alternativa (Tonglairoum et al., 2014).

Este estudio tiene como objetivo fabricar nanofibras sándwich compuestas de clotrimazol (CZ) mediante electrohilado. La fibra de PVP / hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) cargada con CZ se recubrió con quitosano-cisteína (CS-SH) / alcohol polivinílico (PVA) para aumentar las propiedades mucoadhesivas y lograr una liberación sostenida del fármaco de las nanofibras. Las nanofibras se caracterizaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y difracción de rayos X (XRD). También se evaluaron las propiedades mecánicas y mucoadhesivas de las nanofibras, la liberación de fármacos, la actividad antifúngica y la citotoxicidad. Las fibras estaban en la nanoescala con buenas propiedades mucoadhesivas. El XRPD reveló una dispersión molecular de CZ amorfa en las

nanofibras. Se logró la rápida liberación inicial de CZ de las nanofibras. Además, las nanofibras tipo sándwich recubiertas durante más tiempo dieron como resultado velocidades de liberación más lentas en comparación con los tiempos de recubrimiento más cortos. Las nanofibras cargadas con CZ mataron a la *Candida* significativamente más rápido que las pastillas comerciales de CZ a los 5, 15 y 30 minutos y fueron seguras para una incubación de 2 h. Por lo tanto, estas nanofibras pueden ser candidatos prometedores para el tratamiento de la candidiasis oral (Tonglairoum et al., 2015).

Esta investigación tuvo como objetivo desarrollar parches de nanofibras mucoadhesivas cargados con clotrimazol (CT) para la candidiasis oral. Los parches de nanofibras tipo sándwich de tres capas se prepararon mediante la técnica de electrohilado. La solución de hilado para la capa intermedia compuesta de 8% en peso de PVP, 90 mM de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) y 10% (en peso de polímero) de CT en una mezcla de disolventes de etanol: agua: alcohol bencílico. Las capas externas se fabricaron a partir de una mezcla de ácido hialurónico (HA) al 1% en peso o ácido hialurónico portador de catecol (HA-cat) y alcohol polivinílico (PVA) al 10% en peso en relaciones de peso variadas. El espesor de las capas externas se varió ajustando el volumen de la solución de polímero de revestimiento en el intervalo de 1 a 3 ml. Se obtuvieron deseables fibras lisas de tamaño nanométrico a partir del proceso de electrohilado. El aumento del grosor de la capa exterior provocó un aumento significativo en la resistencia y flexibilidad de la fibra. La viscosidad de la mezcla HA-cat / mucina mostró una buena interacción polímero-mucina, lo que indica una mayor propiedad mucoadhesiva de las nanofibras. La capacidad de carga del fármaco (LC) mostró el potencial de las nanofibras para la encapsulación del fármaco. El valor de LC más alto de $123,80 \pm 5,61 \mu\text{g} / \text{mg}$ se obtuvo

de las nanofibras recubiertas con 1 ml de la solución de recubrimiento. La CT se liberó rápidamente de la nanofibra en la primera hora seguida de una liberación constante. La cantidad liberada alcanza más del 80% en 2 h. Las nanofibras proporcionaron una actividad antifúngica superior contra *Candida albicans* en comparación con el polvo de CT. Además, se encontró que no eran tóxicos para las células de fibroblastos gingivales humanos. Por lo tanto, las nanofibras sándwich pueden desarrollarse aún más para ser un candidato potencial para el tratamiento de la candidiasis oral en un futuro próximo (Pornpitchanarong et al., 2019).

IV. JUSTIFICACIÓN

La investigación en sistemas de liberación tanto en el laboratorio de biofarmacia en FCQI de UABC, como la investigación en el proceso de electrohilado en el LINTEB en FCITEC, se han centrado en encontrar nuevos sistemas de liberación de fármaco, entre ellos el uso del electrohilado en la liberación de fármacos, ya sea de manera prolongada o disolución inmediata, entre otros, los cuales ayudaran al desarrollo de nuevos y mejorados sistemas de liberación.

Pero como todas las tecnologías recientes o no exploradas en su totalidad, es de suma importancia conocer, investigar y aprender sobre todos estos métodos innovadores para en si poder formular nuevos tratamientos con esta tecnología. Las infinitas posibilidades del electrohilado son una plataforma excepcional para el desarrollo de sistemas innovadores de administración de fármacos, capaces de maximizar los beneficios terapéuticos de los fármacos, minimizando al mismo tiempo sus efectos secundarios no deseados. La elección de fármacos y polímeros podría ajustarse simplemente al campo de aplicación específica. Al cambiar las propiedades mecánicas o la cinética de liberación, los andamios podrían ser básicamente tratamientos personalizados. Aunque no todo es una ventaja, ya que los problemas adicionales siempre están relacionados con el ajuste de la liberación del fármaco. En muchas aplicaciones, una mejora del perfil de liberación del fármaco, relacionada con la combinación polímero-fármaco, podría fácilmente resultar en una mejora de todo el método. Por lo tanto, la creación de una base de datos que reúna mucha de la información como las características de los andamios, la composición y el resultado final en términos de liberación del fármaco

podría proporcionar una descripción general simple de lo que puede ser la optimización del producto final. Además, el desarrollo de nuevos materiales y mezclas podría aumentar la variedad disponible al planificar nuevos sistemas de entrega. Además, las pruebas biológicas de las nanofibras electrohiladas en muchos casos se limitan a experimentos in vitro con líneas celulares. Sin embargo, para una comprensión más completa del rendimiento real y la toxicidad de los dispositivos de administración de fármacos, las pruebas in vivo son un paso necesario; que a veces podría ser reemplazado por experimentos en células o tejidos de pacientes. También, el avance continuo de la tecnología y la creación de sistemas combinados más sofisticados también podrían ayudar a desarrollar dispositivos inteligentes innovadores capaces de modular con precisión la cantidad de fármaco liberado del andamio en respuesta a los estímulos corporales. Por último, las nanofibras podrían aplicarse a campos relativamente inexplorados, como lo es el de las diabetes, las terapias hormonales y las enfermedades autoinmunes.

V. HIPÓTESIS

Los andamios electrohilados podrían representar una herramienta poderosa tanto para las clínicas como para los pacientes, esto debido a las características únicas y la simplicidad de las nanofibras personalizadas en la liberación de fármaco. En este caso el citrato de sildenafil puede ser electrohilado, tomando las ventajas de la hidroxipropil-b-ciclodextrina para así hacer más biodisponible al citrato de sildenafil.

VI. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVOS GENERALES

Encontrar en la literatura fármacos que han sido exitosamente electrohilados, al igual que nanofibras electrohiladas con fármacos que han tenido pruebas in vivo en seres vivos, y utilizando el conocimiento obtenido electrohilar y caracterizar nanofibras por electrohilado que contengan citrato de sildenafil en un complejo de inclusión con la hidroxipropil-b-ciclodextrina, esto para su rápida disolución

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Encontrar en la literatura ¿Qué es en si el método del electrohilado y porqué es de interés en el área farmacéutica?
- Explicar las diferentes formas de electrohilar estos tratamientos
- Encontrar que fármacos han sido exitosamente electrohilados con anterioridad
- Encontrar en la literatura que tratamientos electrohilados han sido probados *in vivo*
- Sintetizar nanofibras de poli (vinil pirrolidona) (PVP) y poli (vinil alcohol) PVA a través de la técnica de electrohilado.
- Caracterizar químicamente las fibras de PVP y PVA (FTIR, DSC, SEM, TGA, UV-Vis).
- Mezclar soluciones de PVP y PVA con citrato de sildenafil, y sintetizar nanofibras a través de la técnica de electrohilado.

- Caracterizar químicamente las nanofibras de PVP y PVA modificadas (FTIR, DSC, SEM, TGA, UV-Vis, estudios de degradación de las fibras, estudios de liberación de fármaco).
- Elegir el polímero que dio mejores resultados, hacer el complejo de inclusión CS – HP-b-CD y electrohilar con el mismo polímero.
- Caracterizar químicamente las nanofibras con el complejo de inclusión (FTIR, DSC, SEM, TGA, UV-Vis, estudios de degradación de las fibras, estudios de liberación de fármaco).

VII. METODOLÓGIA

7.1. Materiales

Poli (vinil alcohol) PVA (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. (2-hidroxipropil) - β -ciclodextrina (PM: 1541.54, ≥ 98 % de Sigma Aldrich) fue utilizada. 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).

7.2. Selección de Polímeros

7.2.1. Poli (Vinil Alcohol)

La versatilidad química del PVA lo convirtió en un agente potencial para diversas aplicaciones farmacéuticas y biomédicas. Este polímero es soluble en agua, a la vez que es un muy buen homo y hetero polímero; por lo tanto, son posibles muchas más aplicaciones farmacéuticas y biomédicas y polímeros biocompatibles. Sus excelentes propiedades físicas, como mucoadhesión e hinchazón, lo hacen adecuado para las diversas aplicaciones de administración de fármacos. El PVA se ha utilizado y se está investigando para su uso en las áreas anteriormente mencionadas, manipulando sus propiedades o alterando el proceso de preparación. Para modificar las propiedades del PVA, los grupos hidroxilo abundantes juegan un papel importante. La naturaleza semicristalina del PVA se debe a los enlaces de hidrógeno entre las cadenas de PVA. El

PVA existe en diferentes morfologías para una variedad de aplicaciones, incluidas las farmacéuticas, biomédicas y otras. Por ejemplo, el hidrogel de PVA se utiliza en el campo biomédico, como la fabricación de varios injertos de tejido, como los injertos cardiovasculares. O pueden usarse como membranas de nanofibras poliméricas para una variedad de aplicaciones, como el campo de la administración de fármacos y también la medicina regenerativa. Debido a su gran porosidad en su forma de nanofibras, estas fibras exponen su gran área de superficial para la interacción con el tejido, que es el concepto clave en la mejora de las propiedades funcionales de los nanomateriales poliméricos (Aslam et al., 2018; Gajra et al., 2012; Shojaie et al., 2019; Teixeira et al., 2019; Teodorescu et al., 2018).

7.2.2. Poli (Vinil Pirrolidona)

La razón por la cual se seleccionó el PVP fue debido a su alta versatilidad, que se puede explicar por sus diversas propiedades, incluida su solubilidad en agua y en una amplia gama de medios líquidos, alta resistencia química y térmica, y propiedades únicas de humectación, unión y formación de película. Gracias a la biocompatibilidad, la ausencia de toxicidad y la alta capacidad para formar complejos interpoliméricos, la PVP se utiliza ampliamente en biomateriales para usos médicos.

La industria farmacéutica y la medicina es el primer y probablemente el campo más reconocido que se benefició del uso de PVP, debido a sus propiedades anteriormente mencionadas. Comenzando como un expansor del plasma sanguíneo (Líquidos administrados por vía intravenosa para aumentar o retener el volumen de líquido en el sistema circulatorio y se administran para restaurar el volumen vascular perdido debido

a una lesión o cualquier otra afección médica (Lewis et al., 2018)), ahora el polímero es un ingrediente común en la fabricación de medicamentos, dando lugar a todo tipo de tabletas, gránulos, bolitas, cápsulas de gelatina blanda, geles, hidrogeles, películas y recubrimientos, membranas y esteras de nanofibras, polvos, jarabes, soluciones orales o inyectables, recubrimientos para dispositivos médicos, lentes de contacto y muchos otros. Debido a sus propiedades versátiles, la PVP se explora y se usa ampliamente en la fabricación de productos biomédicos amplios mediante electrohilado, impresión 3D / 4D y otras tecnologías. PVP debe propiedades biológicas intrínsecas y sintonizables con biomateriales de próxima generación como nano andamios que brindan una amplia terapéutica, material de soporte en implantes, como espaciador óseo, en la regeneración de tejidos, materiales de curación de heridas, en diagnósticos y muchos más. Se informa de varias modificaciones de PVP para lograr los criterios adicionales para funciones especiales y aditivos con otros polímeros clínicamente aprobados para obtener nuevos productos biomédicos. Además, los compuestos de PVP junto con otros polímeros están mostrando resultados prometedores en la ingeniería tisular del tejido cardíaco y vascular, que se está convirtiendo en un área interesante e inspiradora. En lugar de PVP solo, se usa como parte del compuesto, agrega sus características únicas al polímero compuesto hidrofóbico para un mejor desempeño del sistema de andamio (Kurakula & Koteswara Rao, 2020; Teodorescu & Bercea, 2015).

7.3. Preparación de nanofibras de PVA y PVP

7.3.1. Cálculos para la disolución de polímeros seleccionados

La ecuación de Mark-Houwink da una relación entre la viscosidad intrínseca η y el peso molecular M .

$$[\eta] = KM^a$$

Ecuación 1. Ecuación de Mark-Houwink

A partir de esta ecuación, se puede determinar el peso molecular de un polímero a partir de los datos sobre la viscosidad intrínseca y viceversa. Los valores de los parámetros de Mark-Houwink, α y K , dependen del sistema polímero-disolvente particular. Para los solventes, un valor de $a = 0.5$ es indicativo de un solvente theta. Un valor de $a \approx 0.8$ es típico para buenos disolventes. Para la mayoría de los polímeros flexibles, $0.5 \leq a \leq 0.8$. Para polímeros semiflexibles $a \geq 0.8$. Para polímeros con una barra rígida absoluta $a = 2$ (Koski et al., 2004; Masuelli et al., 2014).

7.3.1.1 Cálculos para Disolución de PVA

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

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

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

Ecuación 2. Ecuación de Mark-Houwink para el polímero de PVA

Una solución al 10% (p/v) de PVA 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 (Bai et al., 2007).

Por lo que la solución quedo 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% (Koski et al., 2004).

7.3.1.2. Cálculos para Disolución de PVP

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

$$[\eta] = 2.99 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) \times 40000^{0.66} = 0.326$$

$$C = \frac{9}{0.326} = 27.86\% \sim 30\%$$

Ecuación 3. Ecuación de Mark-Houwink para el polímero de PVP

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 (Marani et al., 2014, 2016).

7.3.1.3. Cálculos para Disolución de PVP y HPβCD

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

Para el PVP:

$$[n] = 2.36 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) \times 40000^{0.66} = 0.2571$$

$$C = \frac{9}{0.2571} = \sim 35\%$$

Ecuación 4. Ecuación de Mark-Houwink para el electrohilado de PVP con CD

Para la HPβCD:

$$[n] = 4.64 \times 10^{-4} \left(\frac{dl}{g} \right) \times 1460^{0.81} = 0.1698$$

$$C = \frac{9}{0.1698} = \sim 53\%$$

Ecuación 5. Ecuación de Mark-Houwink para la CD en el compuesto PVP - CD

Una solución al 35% (w/v) de PVP en etanol absoluto, con 53% (w/v) de HPβCD 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.

7.4. Disolución de PVA con CS

En el caso del PVA, 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 quedó como la siguiente tabla:

Tabla 5: Mezclas y concentraciones de sildenafil cargado en nanofibras de PVA.

Concentración citrato de sildenafil requerido (% w/v)	Mezcla de solvente (% H ₂ O/DMF/Tritón X-100)	Polímero nanofibras (% w/v)	Código de la muestra
1.25	84.15 / 14.85 / 1	PVA 10%	PVASC1
2.5	84.15 / 14.85 / 1	PVA 10%	PVASC2
5	79.15 / 19.85 / 1	PVA 10%	PVASC3

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

7.5. 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 siguiente tabla.

Tabla 6: Mezclas y concentraciones de citrato de sildenafil cargado en nanofibras de PVP.

Concentración citrato de sildenafil requerido (% w/v)	Mezcla de solvente (% EtOH/DMF)	Polímero nanofibras (%w/v)	Código de la muestra
1.25	85 / 15	PVP 30%	PVPSC1
2.5	75 / 25	PVP 30%	PVPSC2
5	70 / 30	PVP 30%	PVPSC3

7.6. Disolución de PVP con el complejo CS/HP-β-CD

Igual, como se describió con anterioridad, debido a que el CS es poco soluble en agua y alcoholes, se optó por la necesidad de formar un complejo de inclusión entre el citrato de sildenafil y hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Como vimos en la teoría, el citrato de sildenafil puede realizar complejos con varios tipos de ciclodextrina, en este caso se utilizó la HP-β-CD. Esto fue posible solubilizando la HP-β-CD en etanol a 55 °C, y al formar una estructura cristalina, se adhirió el CS, esperando así a que de nuevo la solución se volviese cristalina, dejándola después a reposar una noche a 3°C. La solución quedó de la siguiente manera.

Tabla 7: Mezclas y concentraciones del complejo citrato de sildenafil / hidroxipropil-beta-ciclodextrina cargado en nanofibras de PVP.

Concentración sildenafil requerido (% w/v)	Concentración de HPBCD (% w/v)	Mezcla de solvente (% EtOH/H ₂ O)	Polímero nanofibras (% w/v)	Código de la muestra
7.5	23.21	70 / 30	PVP 35	PVPSC4

7.7. Electrohilado de PVA y PVP

El equipo utilizado se muestra en la figura 8:

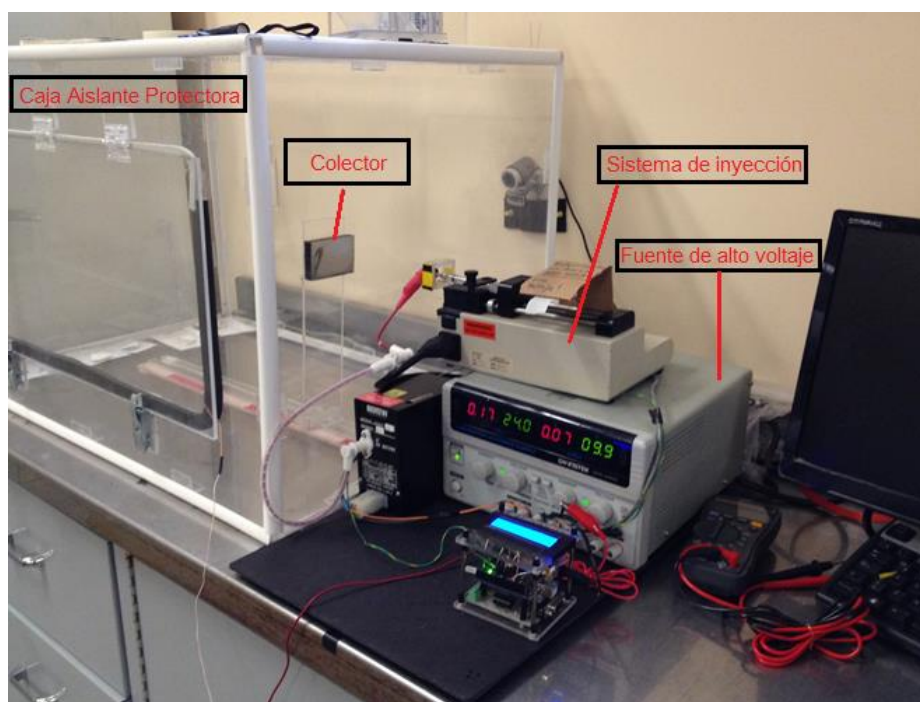


Figura 8: Componentes a utilizar en el proceso de electrohilado

Entre todos los métodos desarrollados para cargar fármacos en nanofibras, la mezcla del agente terapéutico con soluciones poliméricas sigue siendo la más predominante (Greiner & Wendorff, 2007). 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.

Una jeringa plástica (22G) se cargó con las soluciones de PVA 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 todas, se observó la formación de fibras.

7.8. Identificación de nanofibras de PVA y PVP

7.8.1. Microscopia de Barrido (SEM)

La morfología y diámetro de las fibras de PVA 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.

7.8.1.1. 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.

7.8.1.2. 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.

7.8.2. 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.

7.8.2.1. Análisis Termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó para determinar la pérdida de masa del PVA 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).

7.8.2.2. 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 $20\text{ ml}/\text{min}$. 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) (D'Avila Carvalho Erbeta, 2012).

7.8.2.3. 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 (PVA, PVP) con una solución madre al $0.1\text{ mg}/\text{ml}$ (50 ml), de allí se tomaron alícuotas de 100 , 250 , 500 , 750 y $1000\text{ }\mu\text{l}$ 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.

7.8.2.4. 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 (D'Avila Carvalho Erbeta, 2012).

7.8.2.5. 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 (Xiaoqiang Li et al., 2013).

7.8.2.6. 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 (Xiaoqiang Li et al., 2013).

VIII. RESULTADOS Y DISCUSIONES

8.1. 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 (Andrade et al., 2011; D'Avila Carvalho Erbeta, 2012).

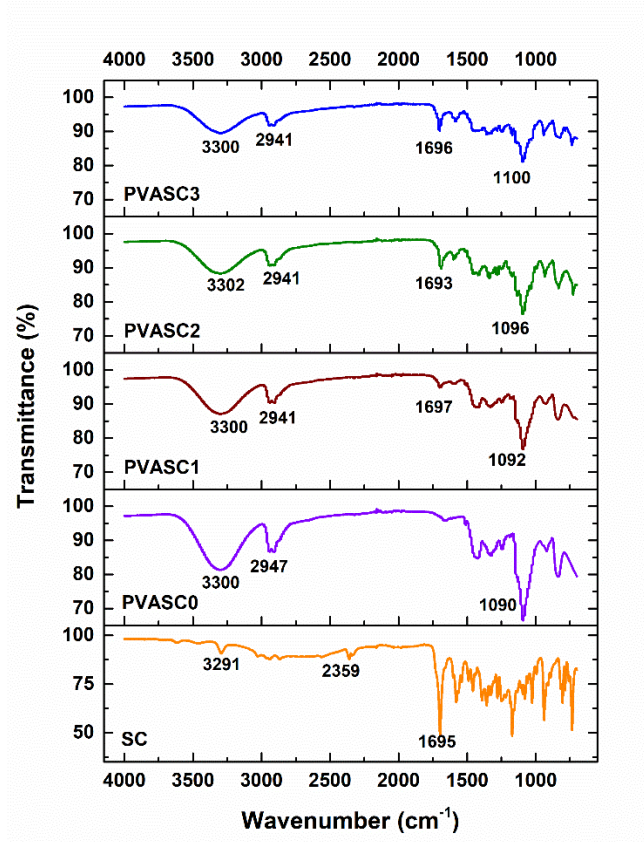


Figura 9. Espectro de IR de poli (vinil alcohol)

Como se muestra en la imagen, los picos característicos del PVA están presentes: Aproximadamente entre los 3400-3200 cm^{-1} se encuentra el pico característico del estiramiento O-H de los grupos alcoholes (OH) en el PVA; Por los 2900 cm^{-1} se encuentran la señal para el estiramiento C-H en el PVA; Entre los 1150-1050 cm^{-1} se encuentra el enlace C-O alcoxi. 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 1810-1640 cm^{-1} , que es un pico característico para un enlace carbonilo, lo cual se presentan varios grupos carbonilos en el CS.

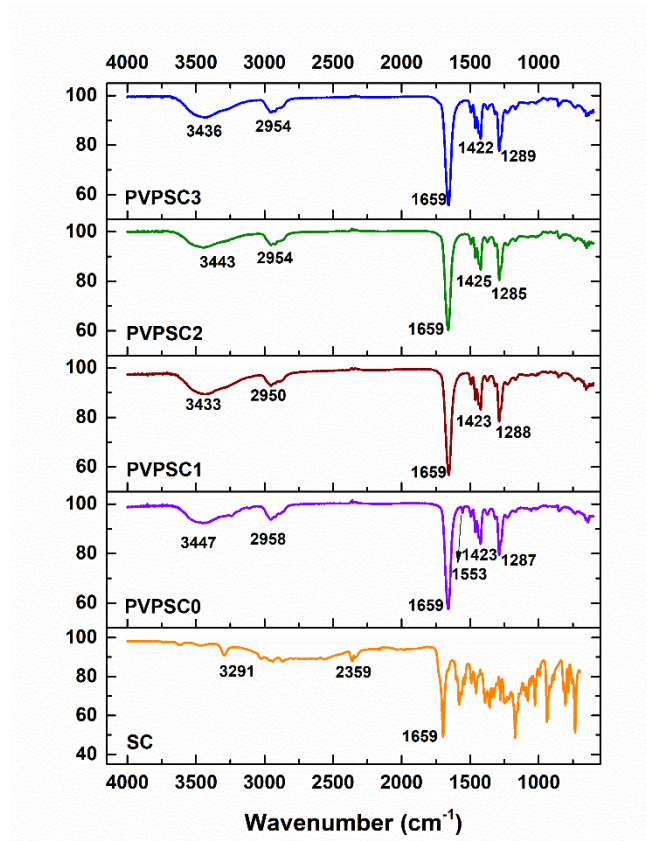


Figura 10. Espectro de IR de poli (vinil pirrolidona)

A diferencia del PVA, 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

8.2. 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 procesado 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.

8.2.1. Diámetro, forma, superficie y porcentaje de porosidad de las fibras de PVA

Las fibras de PVA, 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, sino 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 (Bai et al., 2007) 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 (Taepaiboon et al., 2006). En la figura 8 se muestra el electrohilado control, el cual muestra bulbos, esto se debe a la dificultad de electrohilar el PVA 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 11, 12 y 13 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 (Z. Li & Wang, 2013), 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 (Koski et al., 2004) se puede apreciar que contando el peso molecular del PVA que se utilizó (89,000 – 98,000 Mw), las fibras tienen un diámetro parecido (Koski et al., 2004).

Tabla 8. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVA cargadas con sildenafil.

Muestras	Diámetro promedio	Porcentaje de porosidad
PVASC0	103±31 nm	60%
PVASC1	628±250 nm	45%
PVASC2	481±142 nm	44%
PVASC3	423±146 nm	42%

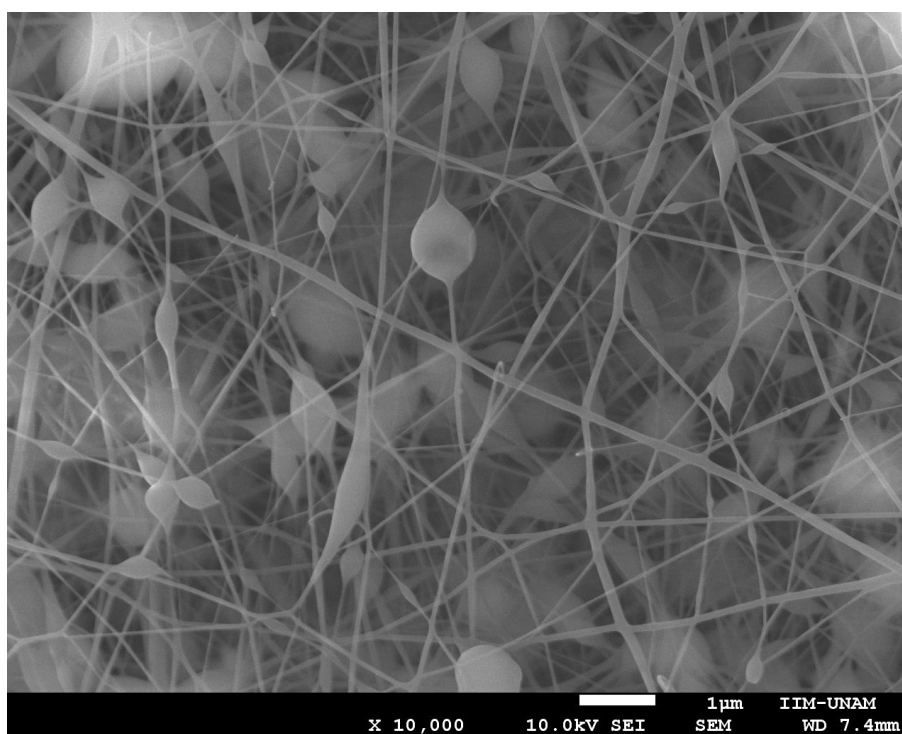


Figura 11. Fotografía SEM de PVASC0 (10,000 x de amplitud).

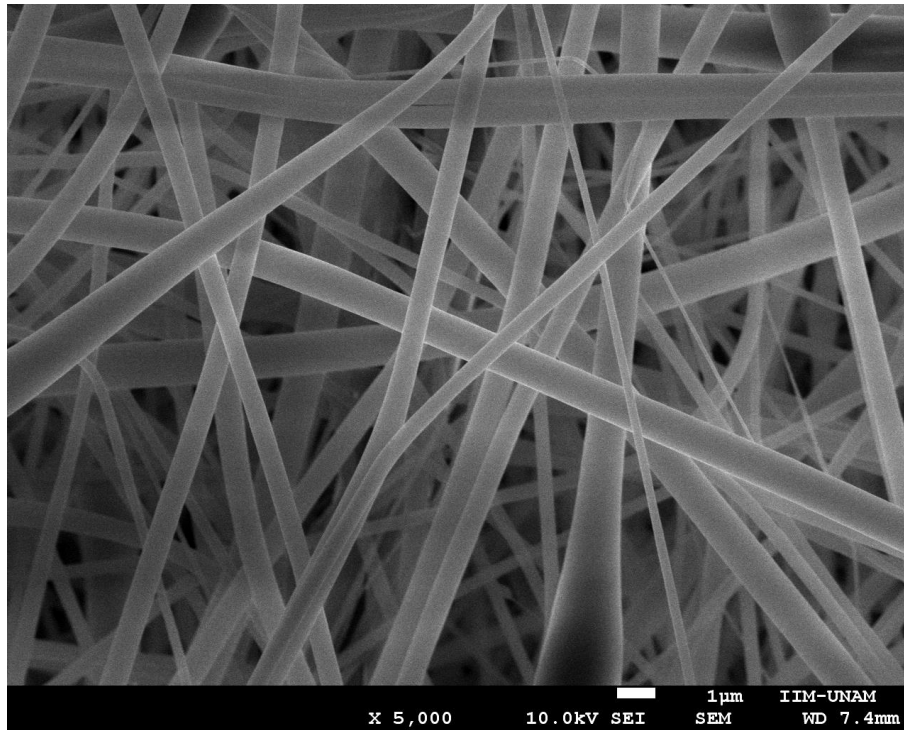


Figura 12. Fotografía SEM de PVASC1 (5,000 x de amplitud).

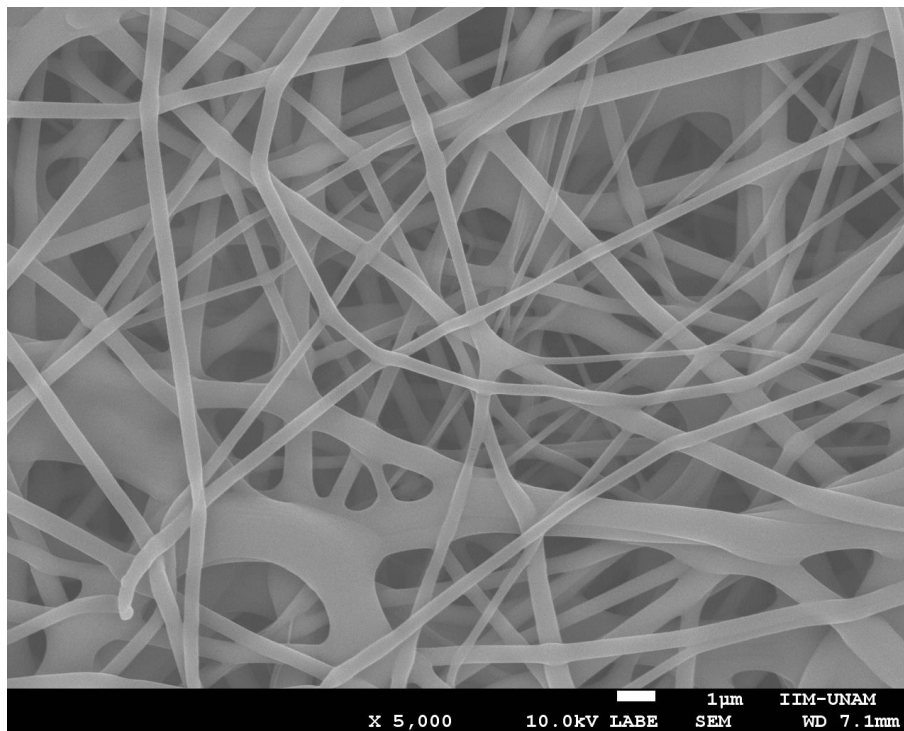


Figura 13. Fotografía SEM de PVASC2 (5,000 x de amplitud).

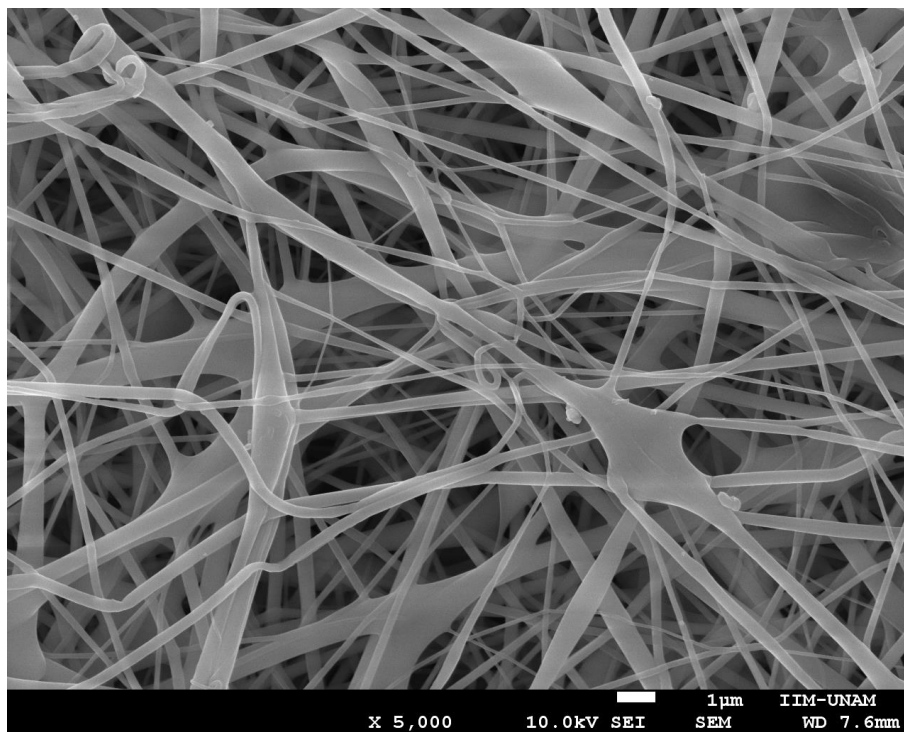


Figura 14. Fotografía SEM de PVASC3 (5,000 x de amplitud).

8.2.2. 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 PVA, 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 (Yu, Shen, et al., 2009). 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 (Nasouri et al., 2015). Las fibras mostraron buena morfología a excepción de la fibra con 50 mg de citrato (figura 16), 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.

En el caso de las fibras con HPβCD, tenemos que el diámetro promedio es mucho mayor a todas las fibras, se podría decir que esto ocurrió debido a la saturación de la HPβCD, y esto dio lugar a microfibras en lugar de nanofibras, pero aun así las fibras parecen estables, algunas muestran tendencia a ser fibras planas, esto debe ser debido a que al aumentar la concentración de la solución, las fibras tienden a volverse planas (Koski et al., 2004)

Tabla 9. Diámetro promedio de las fibras y porcentaje de porosidad de nanofibras de PVP cargadas con sildenafil.

Muestras	Diámetro promedio	Porcentaje de porosidad
PVPSC0	371±128 nm	44%
PVPSC1	452±144 nm	49%
PVPSC2	2583± 640 nm	59%
PVPSC3	411±142 nm	41%
PVPSC4	81.75±25.52 um	32%

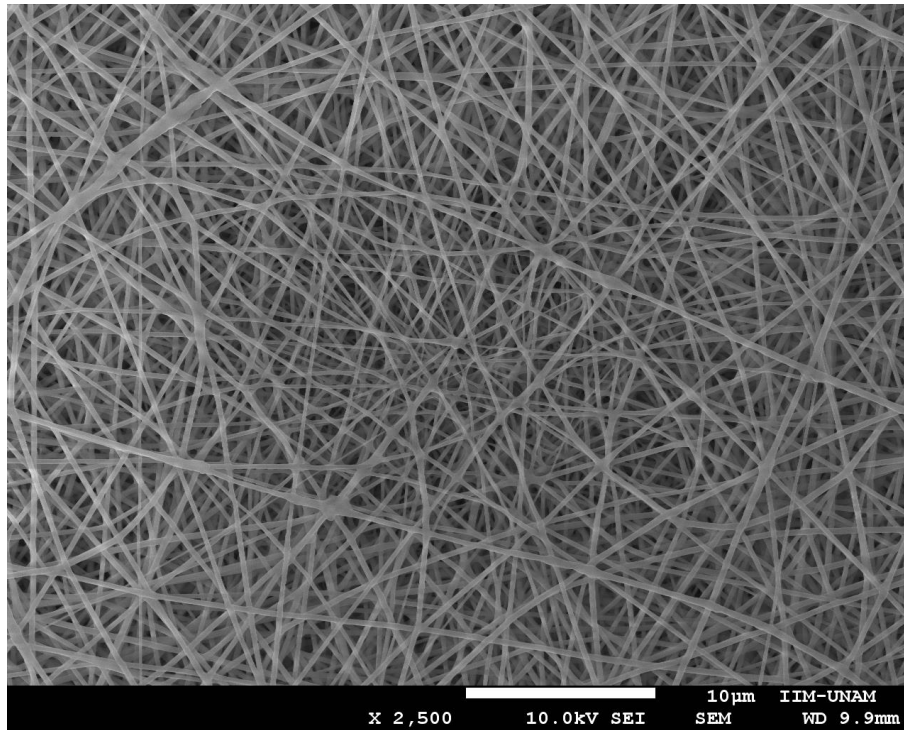


Figura 15. Fotografía de SEM de PVPSC0 (2, 500 x de amplitud).

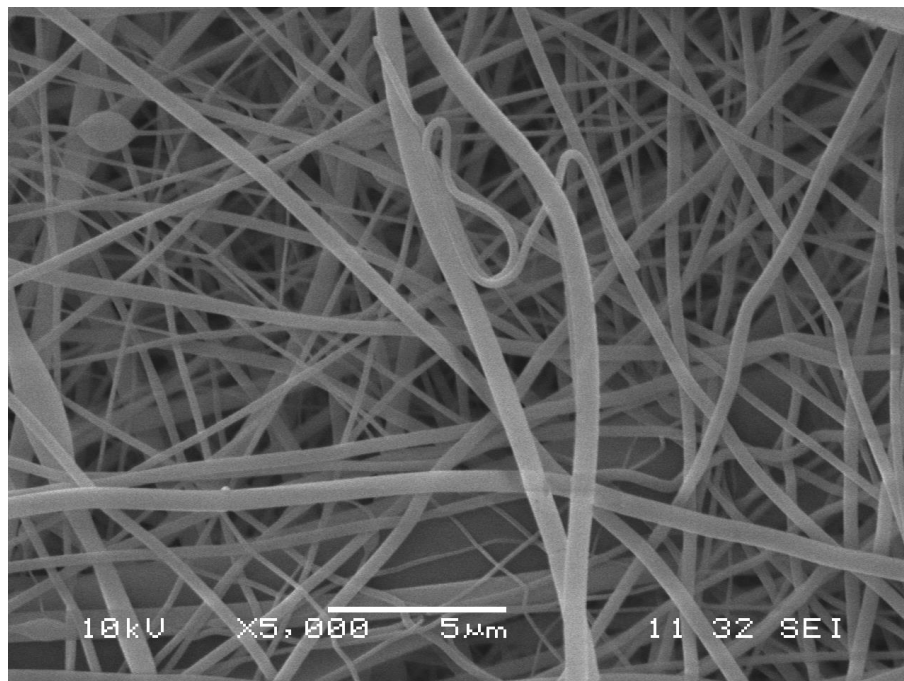


Figura 16. Fotografía PVPSC1 (5, 000 x de amplitud).

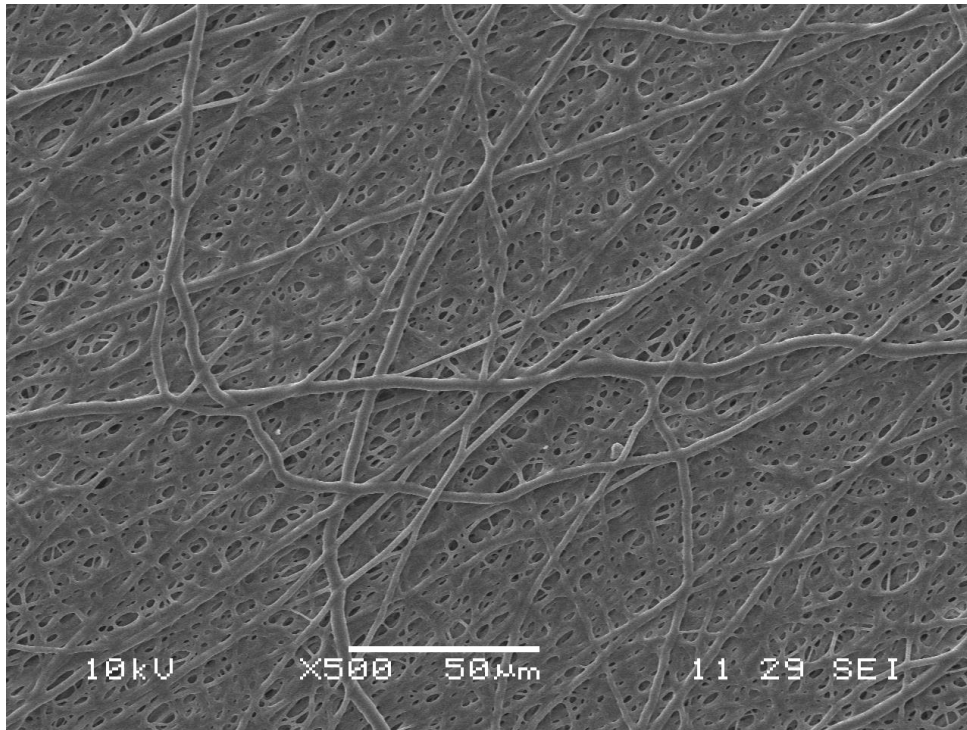


Figura 17. Fotografía SEM de PVPSC2 (500 x de amplitud).

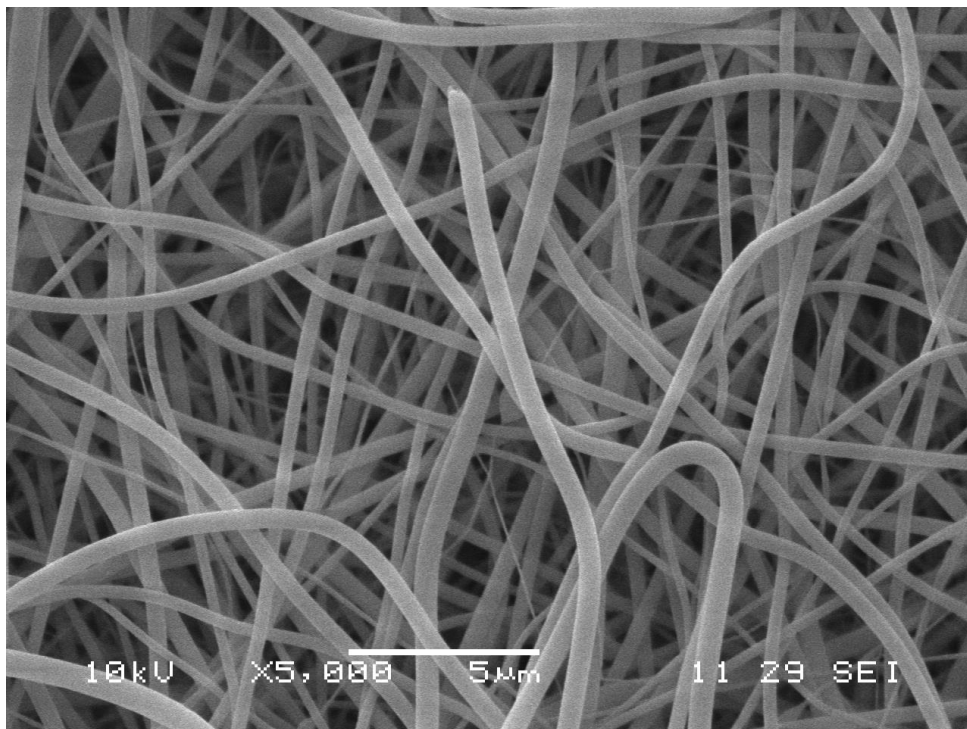


Figura 18. Fotografía SEM de PVPSC3 (5,000 x de amplitud)

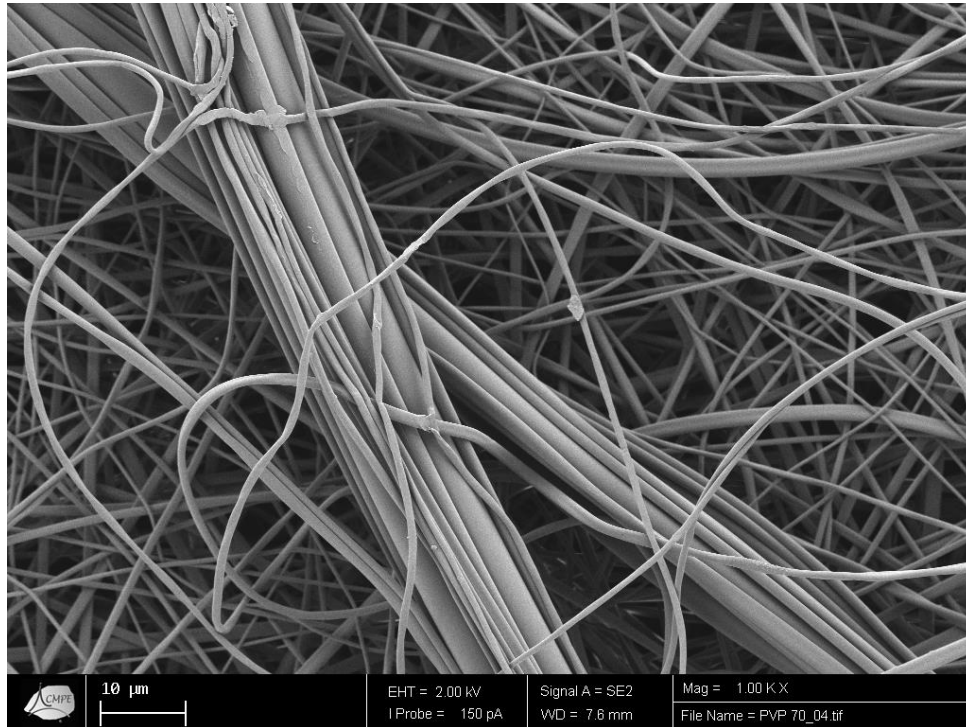


Figura 19. PVPSC4 (1,000 x de amplitud)

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

Tanto TGA como DSC estudiaron la influencia de SC tanto en la estabilidad térmica como en las transiciones térmicas en todos los andamios de polímero.

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 termogravimétricas (DrTG) para identificar la temperatura de degradación máxima (Tdeg max) (D’Avila Carvalho Erbetta, 2012).

8.3.1. Poli (vinil alcohol)

La estabilidad en función de la temperatura de los andamios PVA / SC se muestra en las Figuras 20 y 21. Los andamios de PVA / SC no muestran pérdida de masa por debajo de ~ 190-200 ° C, lo que significa estabilidad térmica; una propiedad valiosa para futuras aplicaciones biomédicas ya que los andamios son bastante estables a temperaturas ambientales y podrían esterilizarse por calor. Luego, entre ~ 202 ° C a ~ 245 ° C se observa una pérdida inicial del 5% de masa debido a la eliminación de residuos de solvente (Fathi et al., 2011; Guan et al., 2016). Las curvas TGA muestran una segunda pérdida de masa comenzando alrededor de 245 ° C, otro cambio en la pendiente de las curvas alrededor de ~ 292 ° C y un tercer cambio alrededor de 320 ° C. Las curvas TGA la muestra de PVA / SC0 tienen dos picos distintos a ~ 292 ° C y ~ 322 ° C que están asociados con la descomposición de las cadenas laterales de PVA y la generación de residuos volátiles del polímero (Fathi et al., 2011; Guan et al., 2016; Patra et al., 2017). Se observa una pérdida de masa de aproximadamente un 14% en las curvas TGA, a ~ 195-198 ° C (Deshmukh et al., 2014; Krupa et al., 2017; Shahin et al., 2019). Esta transición se atribuye tanto a la eliminación de la humedad residual como a la descomposición parcial del componente citrato. Luego, una segunda transición a ~ 316 ° C se refiere a la descomposición de todo el cítrico y parte de los componentes de sildenafil (Deshmukh et al., 2014; Krupa et al., 2017; Shahin et al., 2019). Las temperaturas de descomposición de todas las muestras de PVA / SC se cambiaron a temperaturas más altas con respecto a la muestra de PVAc.(Taepaiboon et al., 2006).

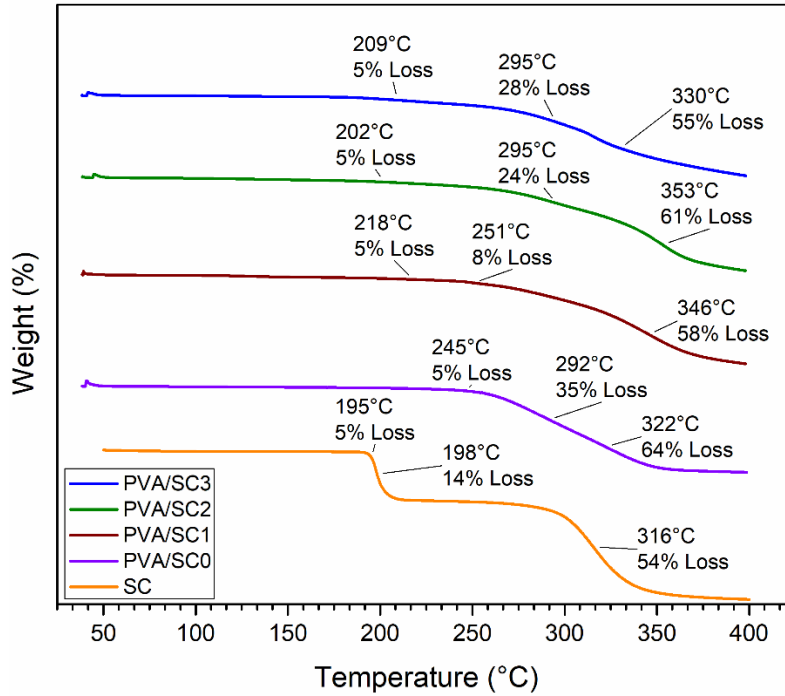


Figura 20. TGA de las fibras de PVA: a) PVASC0 b) PVASC1 c) PVASC2 d) PVASC3

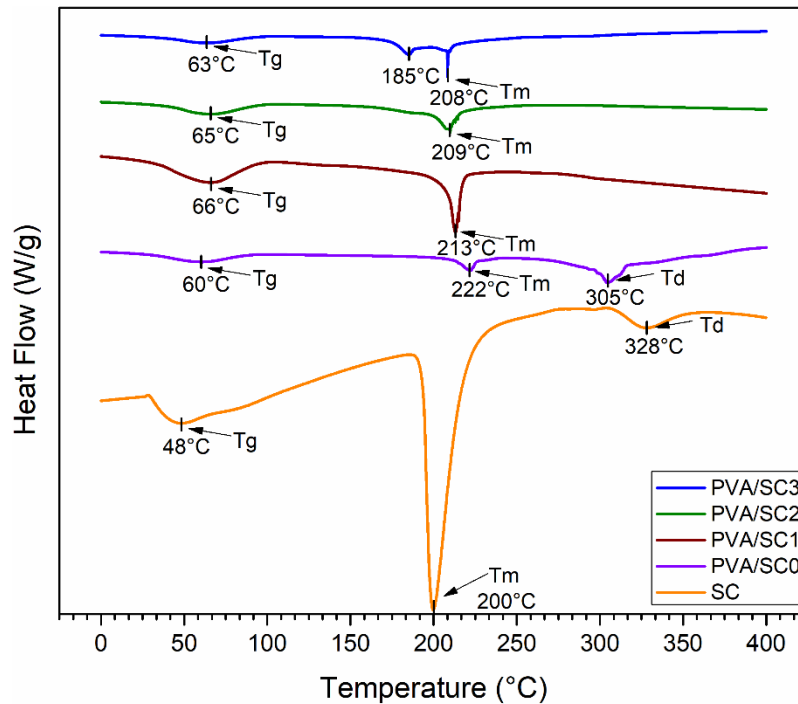


Figura 21. DSC de las fibras de PVA: a) PVASC0 b) PVASC1 c) PVASC2 d) PVASC3

Las curvas DSC para andamios PVA / SC se presentan en la Figura 20. Las fibras PVA / SC0 mostraron una Tg a ~ 60 ° C, y las Tg de las muestras de PVA / SC cambiaron ligeramente, teniendo un máximo entre $\sim 62-66$ ° C, dependiendo de la concentración de SC. Esto puede deberse a la interacción entre PVA y SC (Fathi et al., 2011; Guan et al., 2016; Patra et al., 2017). Se observan otros dos picos endotérmicos en PVA / SC0, uno a ~ 222 ° C y el otro que alcanza su valor mayor a ~ 305 ° C (DSC). El primero se refiere a la Tm de los dominios cristalinos del polímero y el segundo pico corresponde a la temperatura de descomposición (Td) del PVA (Deshmukh et al., 2014; Krupa et al., 2017; Shahin et al., 2019). Para el SC, se observó una Tm a ~ 200 ° C que representa el punto de fusión; esto puede variar un poco debido a la presencia de diferentes polimorfos del fármaco. El segundo pico (Td) a ~ 328 ° C se refiere a la temperatura de descomposición del SC (Deshmukh et al., 2014; Krupa et al., 2017; Shahin et al., 2019). El punto de fusión de SC no está presente en PVA / SC1 y PVA / SC2, lo que demuestra que el fármaco está disperso en la matriz. Además, los valores de Tg de las esteras fibrosas PVA / SC se desplazaron a temperaturas más altas con respecto a los armazones fibrosos PVA / SC0, lo que indica la interacción entre las moléculas PVA y SC. PVA / SC3 presenta un pequeño pico endotérmico a ~ 185 ° C, lo que indica una posible agregación del fármaco en las nanofibras.

8.3.2. Poli (vinil pirrolidona)

Las Figuras 22 y 23 muestran el comportamiento térmico de las fibras PVP y PVP / SC. Para la muestra de PVP / SC0, la curva TGA muestra que se encontró una caída inicial del 5% entre ~ 30 ° C y ~ 254 ° C, correspondiente a la eliminación de humedad. Para

los andamios de PVP / SC0, por encima de ~ 350 ° C, la masa del polímero comienza a decaer debido a su descomposición a altas temperaturas. Para PVP / SC, se produce una mayor pérdida de peso a 255 ° C, en comparación con la pérdida de PVP pura a esta temperatura (Xiao-yan Li et al., 2012; Newsome & Olesik, 2014; Rocha et al., 2012; Veeren et al., 2013; Yu, Shen, et al., 2009). Para la muestra 4, que contiene la HPβCD tenemos la primera caída inicial de 10% a los 56°C, que igual corresponde a la eliminación de humedad. A los 308°C tenemos una caída del 30%, la cual se asemeja a la del CS, pero aun con menos perdida, lo que puede significar que el HPβCD está interaccionando con CS (Han et al., 2020; Ren et al., 2009; X.-Y. Zhang et al., 2009).

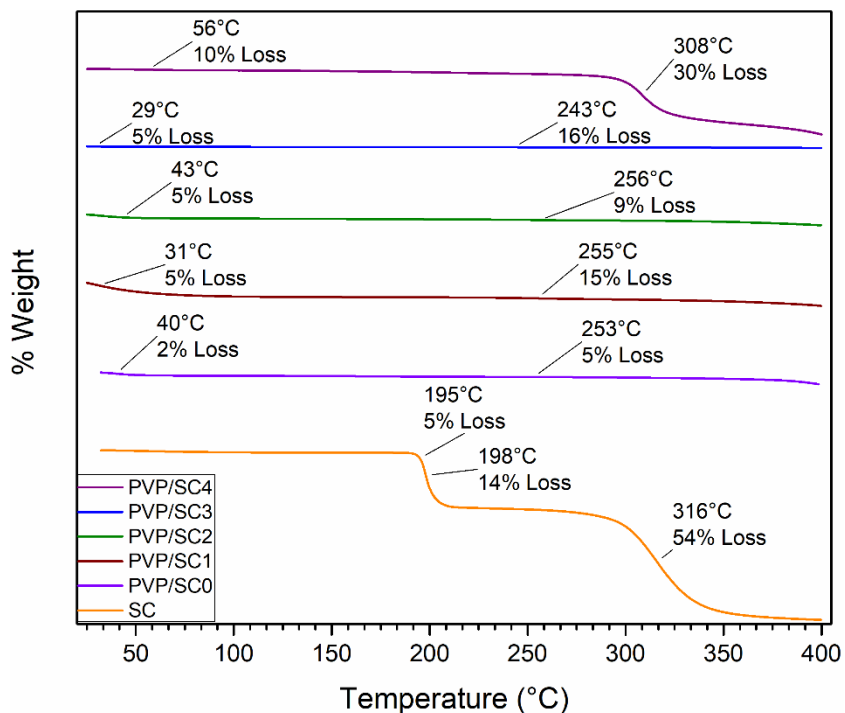


Figura 22. TGA de las fibras de PVP: a) PVPSC0 b) PVPSC1 c) PVPSC2 d) PVPSC3 e) PVPSC4

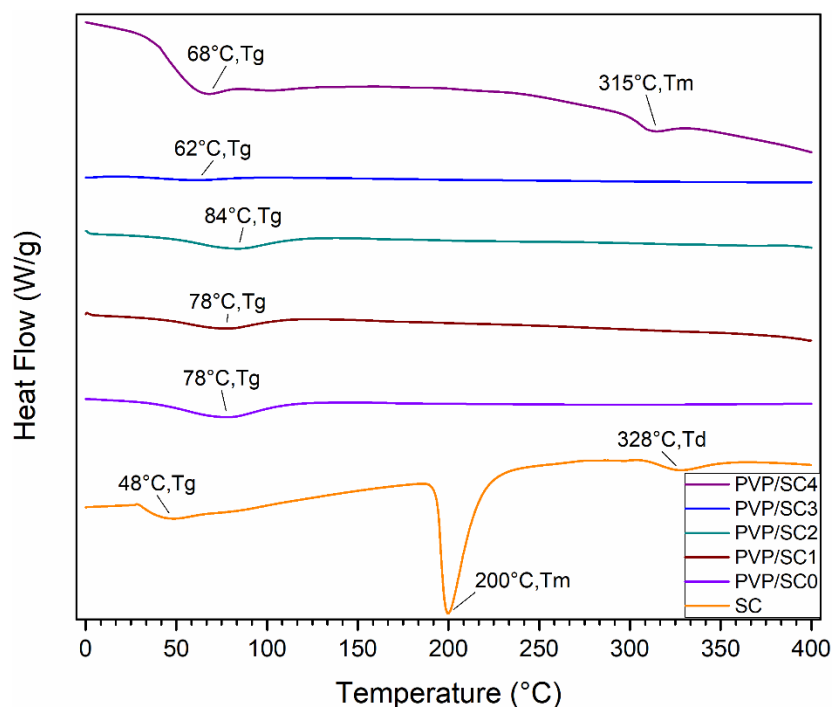


Figura 23. DSC de las fibras de PVP: a) PVPSC0 b) PVPSC1 c) PVPSC2 d) PVPSC3 e) PVPSC4

Las curvas de DSC se muestran en la Figura 28. Una vez más, el SC prístino presenta la T_m a ~ 200 ° C y la descomposición del fármaco a ~ 328 ° C (Deshmukh et al., 2014; Krupa et al., 2017; Shahin et al., 2019). Las T_g de las muestras de PVP / SC ocurren casi cerca de la T_g de PVP / SC0, pero a medida que aumenta la concentración de SC cargado en las fibras, se observa un cambio a temperaturas ligeramente más altas (Xiao-yan Li et al., 2012; Rocha et al., 2012; Veeren et al., 2013). La T_m de SC, presente en los andamios cargados, no se observa debido a sus bajas concentraciones. En el caso de la última muestra, tenemos un T_m amorfo a los 315°C, ya que su temperatura de degradación parece ser más adelante, podemos decir que el complejo de inclusión tuvo éxito tanto el formarse como unirse con el polímero (Han et al., 2020; Ren et al., 2009; X.-Y. Zhang et al., 2009).

8.4. 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 (PVA-CS, PVP-CS, PVP-CD-CS) disolviendo las fibras de PVA y PVP con fármaco en agua destilada (100 ml), en el caso del CS, se utilizó agua metanol (50/50) debido a su baja solubilidad, después se tomaron alícuotas de 100, 250, 500, 750 y 1000 μ l, 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. Cabe notar que para las absorbancias de los polímeros se midieron para cerciorar que no hubiese absorbancias que interfirieran con la lectura del fármaco al medir el compuesto polímero – fármaco. Al obtener los siguientes resultados, se pudo comprar que efectivamente, ningún polímero tiene la misma absorbancia que nuestro fármaco:

8.4.1. Citrato de Sildenafil

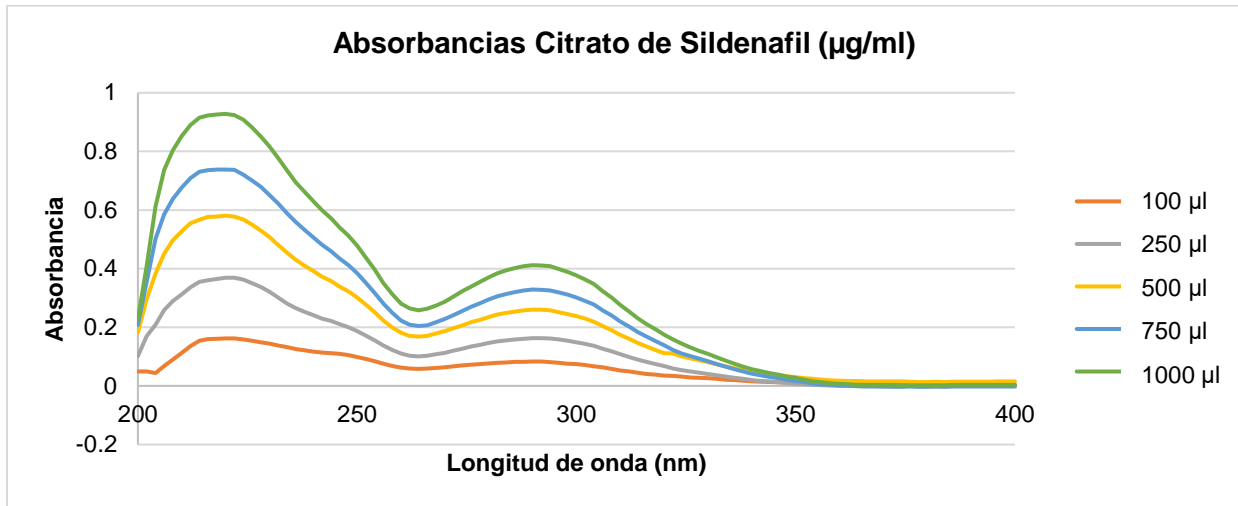


Figura 24. Espectro de absorbancias del Citrato de Sildenafil (290 nm) en espectrofotometría de UV-Vis

8.4.2. Poli (vinil alcohol) (PVA)

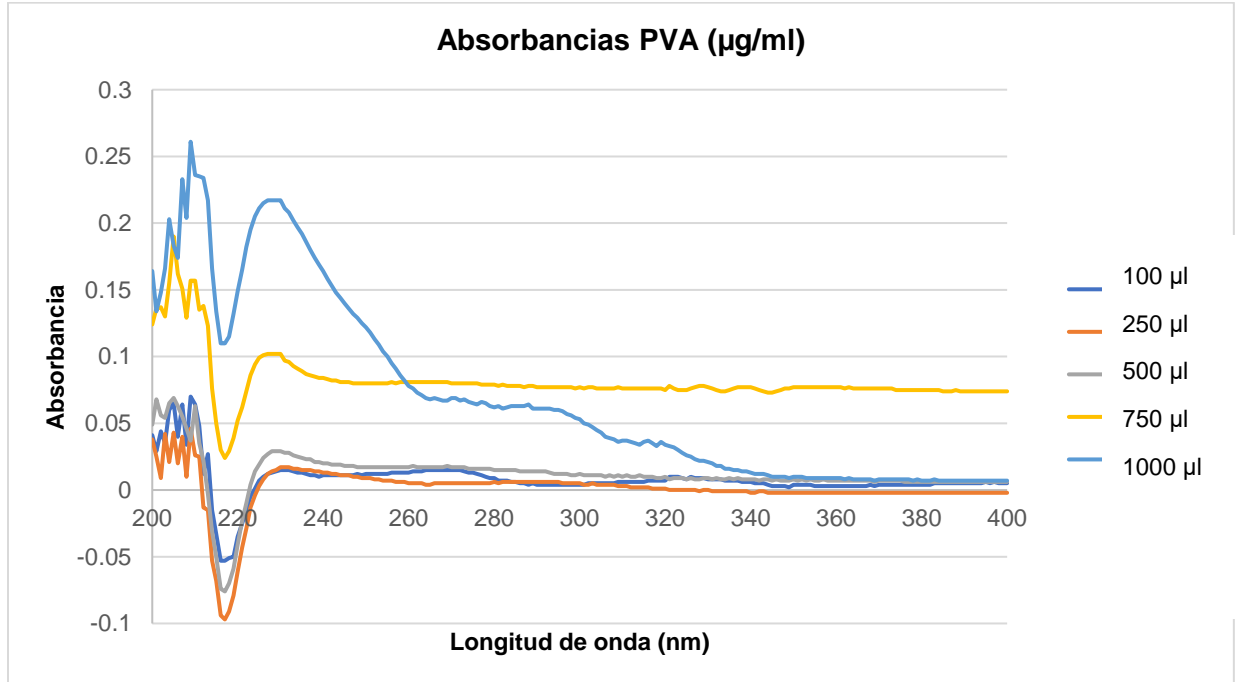


Figura 25. Espectro de absorbancias del PVA de UV-Vis

8.4.3. Poli (vinil pirrolidona) (PVP):

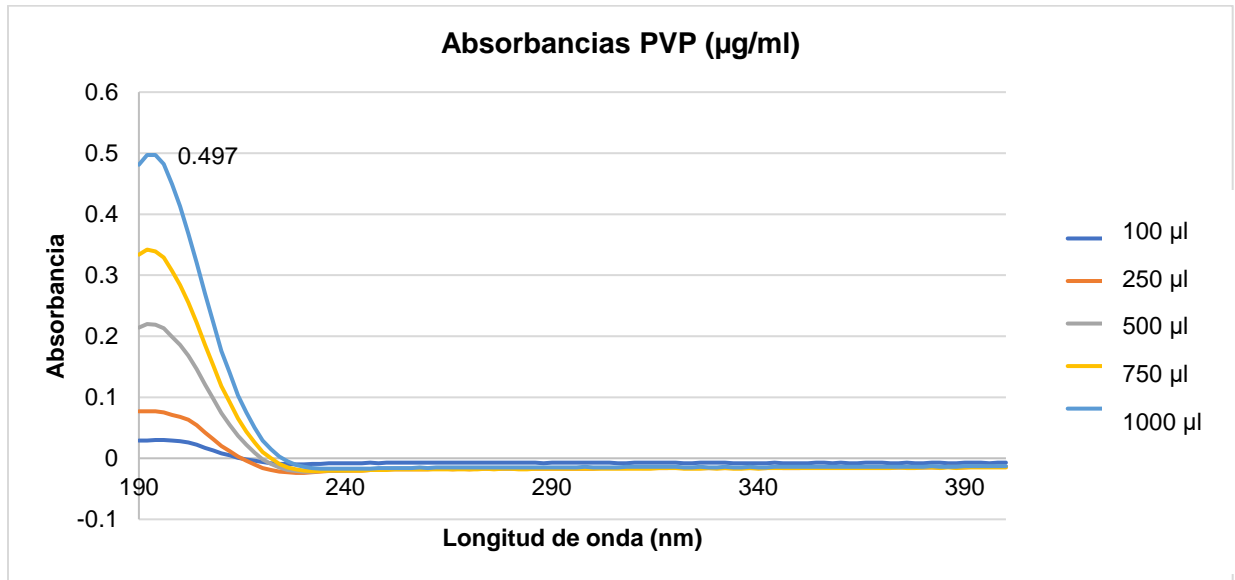


Figura 26. Espectro de absorbancias de la poli (vinil pirrolidona) en espectrofotometría de UV-Vis

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.

8.5. Curva de calibración

Una curva de calibración, es un método general para determinar la concentración de una sustancia en una muestra desconocida comparando la desconocida con un conjunto de muestras estándar de concentración conocida. Una curva de calibración es un enfoque al problema de la calibración del instrumento; otros enfoques estándar pueden mezclar el estándar con el desconocido, dando un estándar interno.

La curva de calibración es un gráfico de cómo cambia la respuesta instrumental, la llamada señal analítica, con la concentración del analito (la sustancia que se va a medir). El operador prepara una serie de estándares a través de un rango de concentraciones cercanas a la concentración esperada de analito en lo desconocido. Las concentraciones de los estándares deben estar dentro del rango de trabajo de la técnica (instrumentación) que están usando. El análisis de cada uno de estos estándares utilizando la técnica elegida producirá una serie de mediciones. Para la mayoría de los análisis, una gráfica de la respuesta del instrumento frente a la concentración mostrará una relación lineal. El operador puede medir la respuesta de lo desconocido y, utilizando la curva de calibración, puede interpolar para encontrar la concentración de analito (Burgess, 2017; Clare, 2005). En el caso de nuestros polímeros, se utilizó para corroborar los resultados obtenidos en las absorbancias, así como el fidedigno de estas.

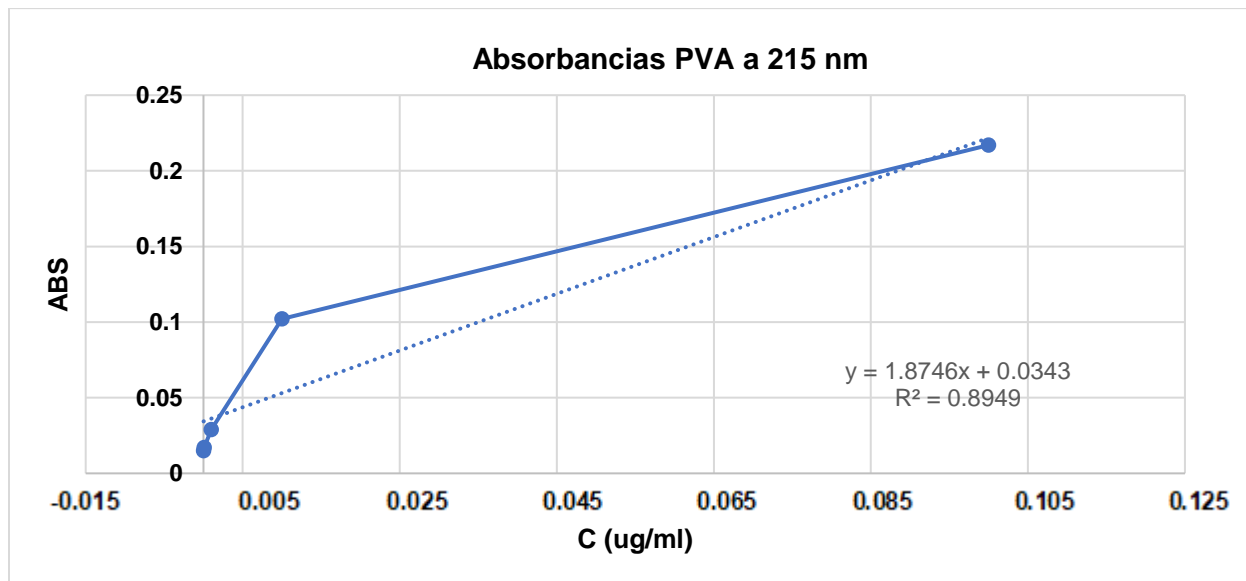


Figura 27. Curva de calibración del PVA

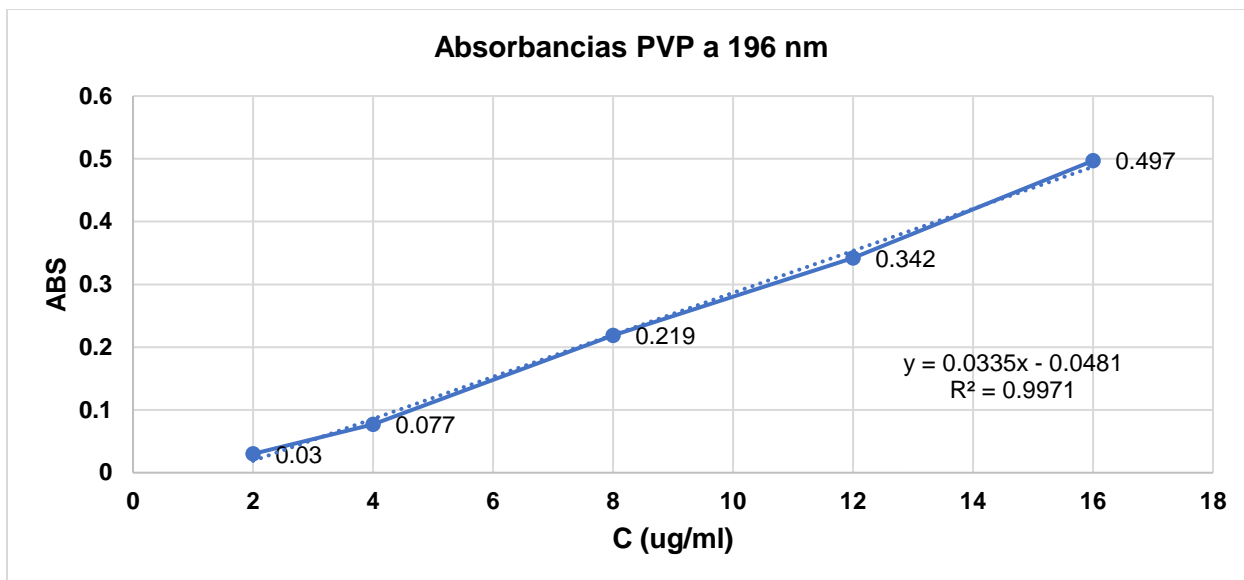


Figura 28. Curva de calibración de la poli (vinil pirrolidona)

En el caso del CS, ya que las absorbancias anteriormente obtenidas no eran suficientes para una buena curva de calibración, se realizó una segunda curva de calibración, utilizando las siguientes concentraciones de las alícuotas:

Tabla 10. Concentraciones para la curva de calibración para CS

No. Muestra	C (ug/ml)	abs	Long. Onda
1	1	0.026	290
2	6.5	0.131	290
3	12.5	0.248	290
4	18.5	0.372	290
5	25	0.475	290
6	32.5	0.647	290
7	37.5	0.733	290
8	42.5	0.847	290
9	50	0.897	290
10	52.5	0.982	290

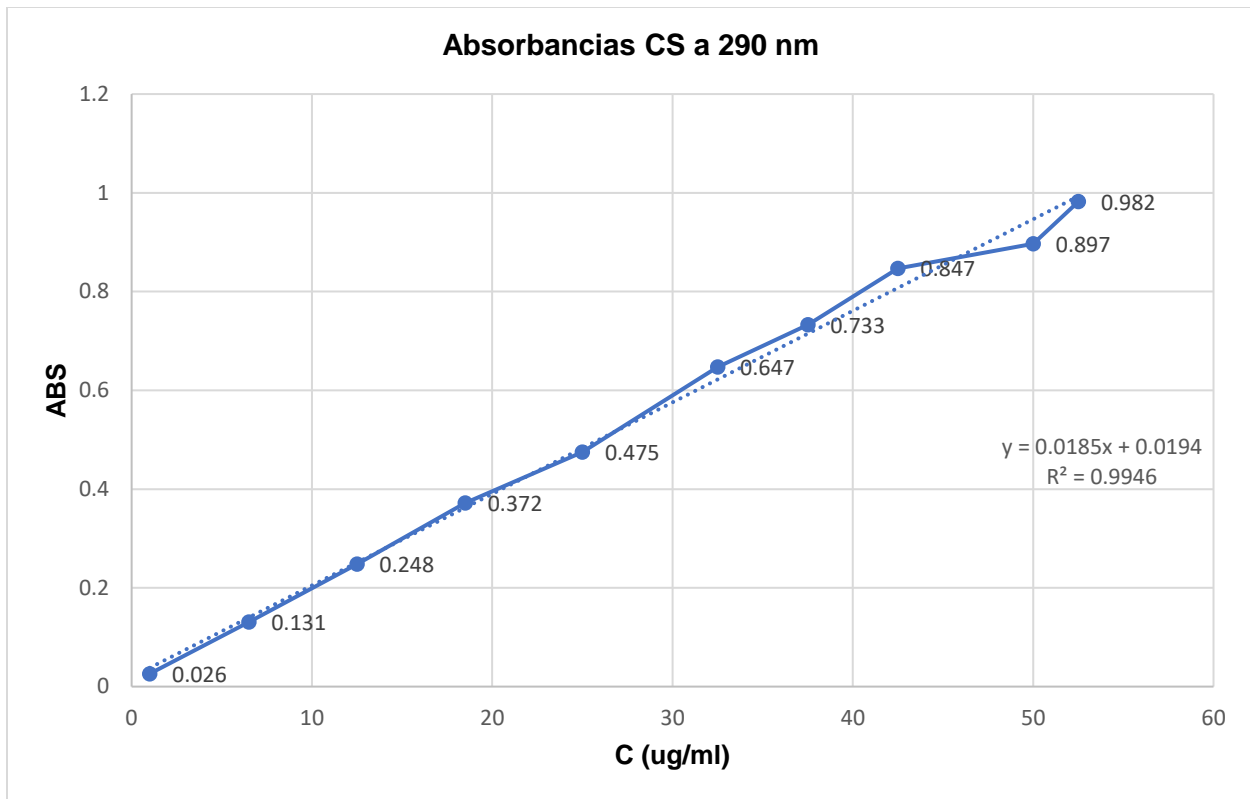


Figura 29. Curva de calibración del citrato de sildenafil

El enfoque aquí fue el CS, ya que nos será útil al momento de medir la cantidad de CS en las fibras en las pruebas de liberación *in vitro* (Astha & Prajal, 2015; Shahin et al., 2019).

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




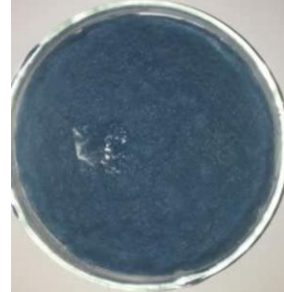
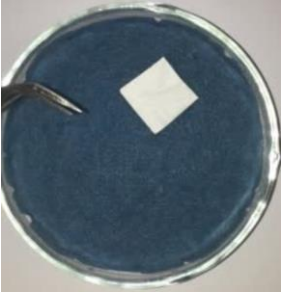
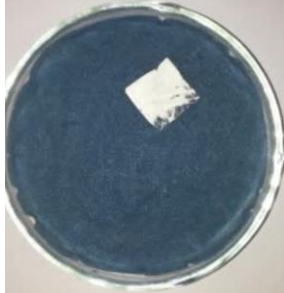
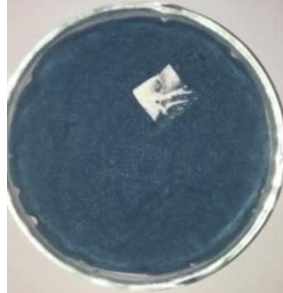





Disolución de los andamios de fibra se realizó de acuerdo a la literatura, donde las muestras se sumergieron en un matraz con 250 ml de agua destilada a 37°C y se midieron en función del tiempo. Se colocaron dos capas de papel absorbente en una placa de Petri con un diámetro de 10 cm. Después de que el papel se empapó completamente con agua destilada, el exceso de agua se drenó por completo. Se colocaron armazones fibrosos sobre el papel humedecido y se grabó el vídeo hasta la completa disolución de la esterilla. Esto último se realizó para medir la disolución de la fibra en tiempo real (Xiaoqiang Li et al., 2013). La tasa de degradación se registró con una cámara de video (Canon PC1304 semiprofesional), montada en un dispositivo especial que controla las condiciones de iluminación para observar claramente la disolución de las fibras. Los experimentos se realizaron por triplicado y el tiempo se tomó desde el momento en el que la fibra cae al papel húmedo, es aquí nuestro tiempo cero.




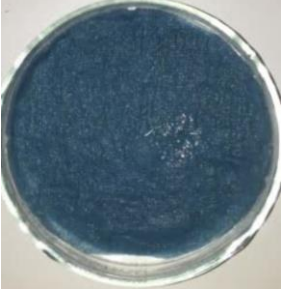












8.6.1. Poli (vinil alcohol) (PVA)









En el caso de las fibras de PVA, 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 fácil electrohilar. También se tuvo problemas al preparar la solución debido a que se tenía que calentar, ya que el PVA 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 PVA, 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 11. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVA.

PVA/CS				
PVASC1 1				
	0 Seg	23.496 Seg	45.648 Seg	60 Seg
PVASC1 2				
	0 Seg	16.795 Seg	33.261 Seg	50 Seg
PVASC1 3				
	0 Seg	40.304 Seg	69.285 Seg	90 Seg


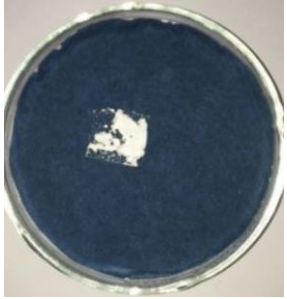
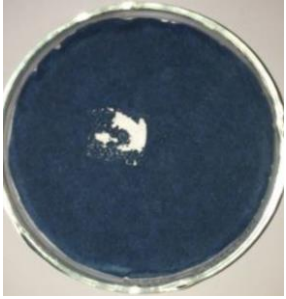
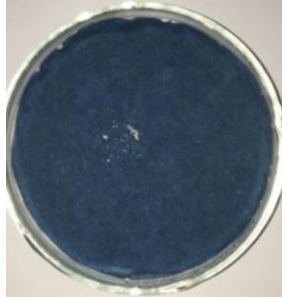



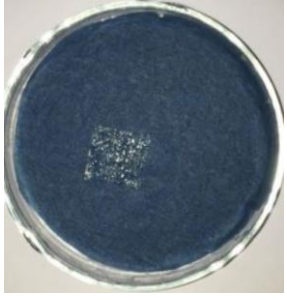








PVASC2 1				
	0 Seg	0.137 Seg	0.264 Seg	0.596 Seg
PVASC2 2				
	0 Seg	0.165 Seg	0.283 Seg	0.462 Seg
PVASC2 3				
	0 Seg	0.366 Seg	0.871 Seg	1.221 Seg
PVASC3 1				
	0 Seg	10.115 Seg	18.039 Seg	27.36 Seg







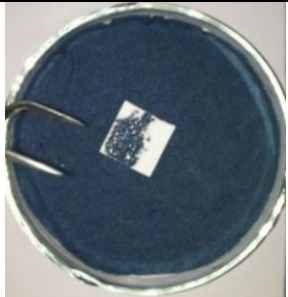

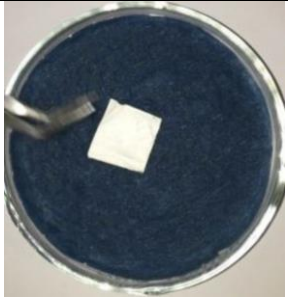
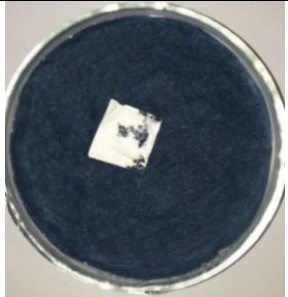
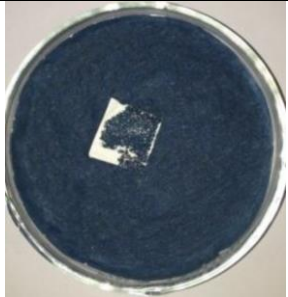





PVASC3 2				
	0 Seg	17.238 Seg	36.904 Seg	60 Seg
PVASC3 3				
	0 Seg	19.654 Seg	43.049 Seg	60 Seg






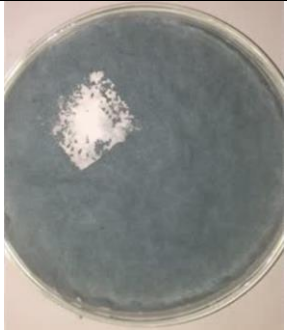
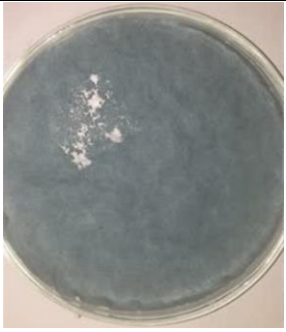
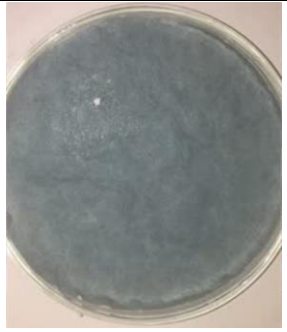
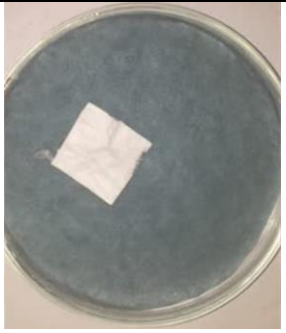
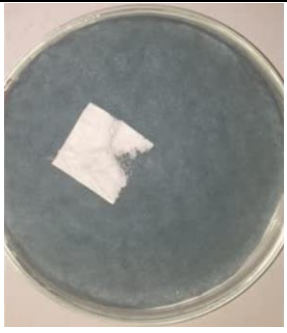
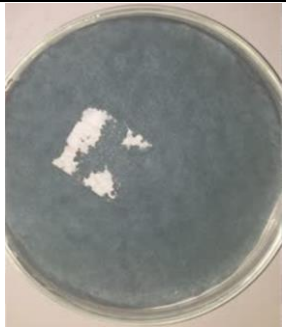
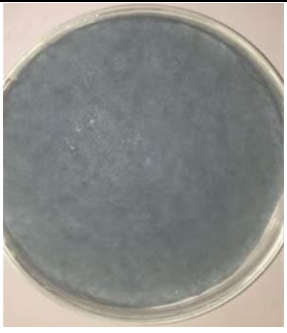
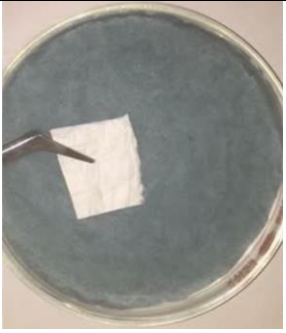
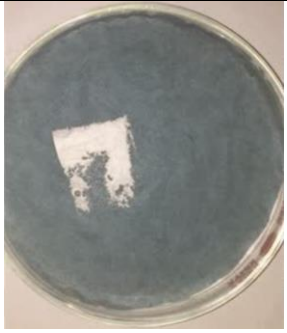
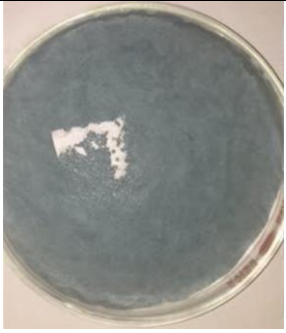

8.6.2. Poli vinil pirrolidona) (PVP)

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. Hubo un cambio notorio al utilizar la fibra con CD, cuando se disolvió un poco más lento que las fibras de PVP sin CD (aproximadamente 12 segundos), estas en sí pudieron cargar más fármaco a comparación de las fibras que no contienen la CD.

Tabla 12. Pruebas de humectación y desintegración de las fibras de PVP

PVP/CS				
PVPSC1 1				
	0 seg	2.162 Seg	4.885 Seg	6.633 Seg
PVPSC1 2				
	0 seg	1.658 seg	2.010 seg	2.973 seg
PVPSC1 3				
	0 seg	0.614 Seg	1.446 Seg	1.749 Seg
PVPSC2 1				
	0 seg	0.463 Seg	1.098	1.518 Seg

PVPSC2 2				
	0 Seg	0.429 Seg	0.628 Seg	0.99 Seg
PVPSC2 3				
	0 seg	0.330 seg	1.113 Seg	1.301 Seg
PVPSC3 1				
	0 seg	0.371 seg	0.717 seg	1.617 seg
PVPSC3 2				
	0 seg	0.531 seg	0.963 seg	1.383 seg

PVPSC3 3				
	0 seg	0.818 seg	3.146 seg	4.026 seg
PVPSC4 1				
	0 Seg	1.448 Seg	2.466 Seg	5.690 seg
PVPSC4 2				
	0 Seg	2.594 Seg	4.846 Seg	7.772 seg
PVPSC4 3				
	0 Seg	3.485 Seg	6.158 Seg	9.405 Seg

8.7. Liberación *In vitro*

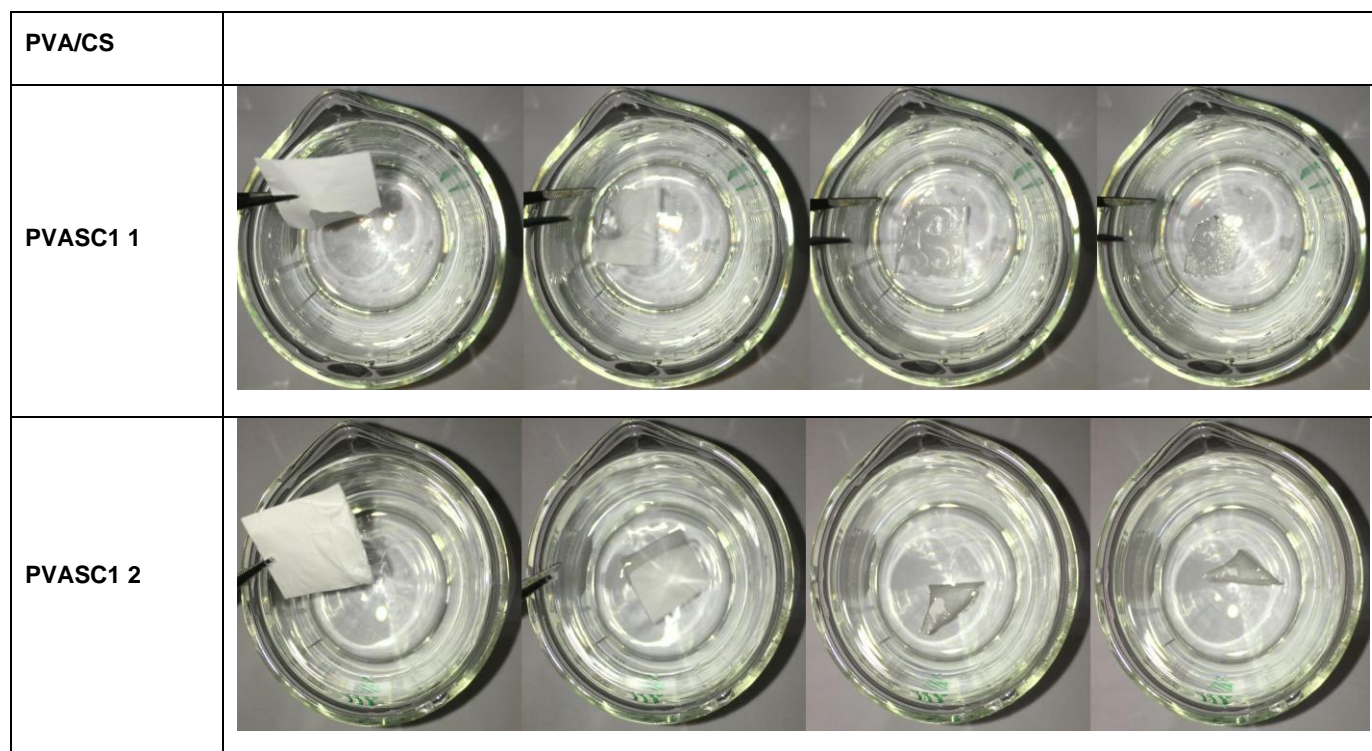
Las fibras electrohiladas se recuperaron cuidadosamente del colector de papel de aluminio y se pesaron exactamente usando una balanza digital (25 mg). Cada muestra se sumergió en un matraz con 40 mL de solución de metanol / agua (50:50), bajo agitación magnética a 200 rpm durante 5 min a 37°C. Se extrajeron 3 ml del sobrenadante a intervalos de tiempo apropiados y se añadió un volumen igual de disolvente al sistema de liberación para mantener el volumen constante durante el experimento. Las muestras extraídas se filtraron usando filtros de celulosa de 0,22 µm, luego se determinó la concentración de CS extraído mediante UV-Vis a 290 nm. El cargado del fármaco de la nanofibras se calculó a partir del CS disuelto después de 6 h en medio de disolución.






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 PVA, 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. Al compararlos con el uso de ciclodextrina, se pudo notar que aparte de no usar DMF en ellas, se puso cargar una mayor cantidad de fármaco en las fibras, y seguir siendo altamente soluble al presenciar el medio simulado.

Tabla 13. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVA (Cantidad máxima dentro de la fibra).

PVASC	CS (mg)	PVA (mg)	% (w/w)	ABS
PVASC1 1	1.38	23.62	5.51	0.656
PVASC1 2	1.36	23.64	5.45	0.649
PVASC1 3	1.37	23.63	5.48	0.653
PVASC1 P	1.369	23.631	5.477	0.653
ST DEV	0.006	0.006	0.025	0.003
PVASC2 1	1.49	23.51	5.96	0.708
PVASC2 2	1.50	23.50	5.98	0.711
PVASC2 3	1.49	23.51	5.97	0.71
PVASC2 P	1.492	23.508	5.970	0.710
ST DEV	0.003	0.003	0.011	0.001
PVASC3 1	3.20	21.80	12.81	0.76
PVASC3 2	3.12	21.88	12.48	0.741
PVASC3 3	3.00	22.00	12.00	0.713
PVASC3 P	3.107	21.893	12.430	0.738
ST DEV	0.083	0.083	0.334	0.019

Tabla 14. Pruebas físicas de liberación in vitro en las fibras de PVA con fármaco (Cantidad máxima)



<p>PVASC1 3</p>	
<p>PVASC2 1</p>	
<p>PVASC2 2</p>	
<p>PVASC2 3</p>	
<p>PVASC3 1</p>	

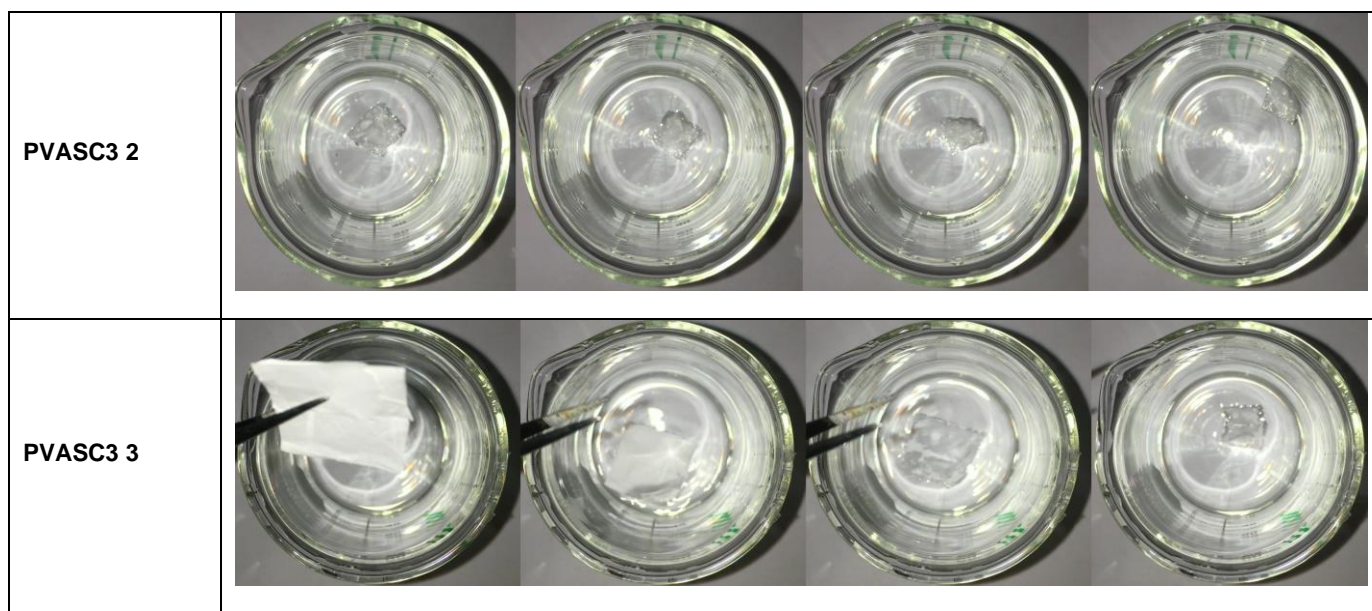


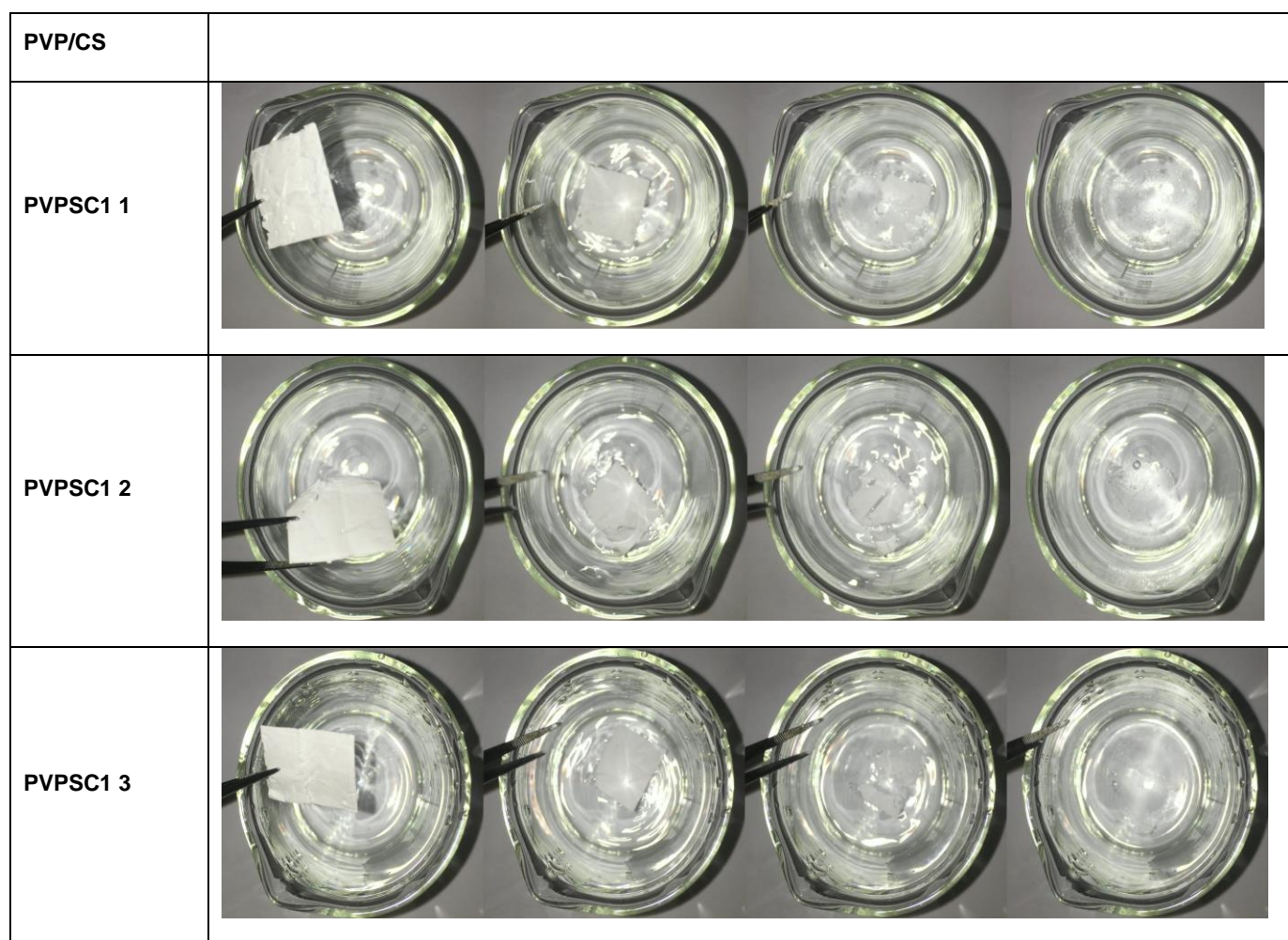
Tabla 15. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVP (Cantidad máxima dentro de la fibra)






PVPSC	CS (mg)	PVP (mg)	% (w/w)	ABS
PVPSC1 1	1.15	23.85	4.60	0.551
PVPSC1 2	1.20	23.80	4.79	0.573
PVPSC1 3	1.17	23.83	4.69	0.562
PVPSC1 P	1.173	23.827	4.693	0.562
ST DEV	0.019	0.019	0.078	0.009
PVPSC2 1	1.92	23.08	7.68	0.907
PVPSC2 2	1.88	23.12	7.52	0.889
PVPSC2 3	1.94	23.06	7.75	0.916
PVPSC2 P	1.913	23.087	7.651	0.904
ST DEV	0.024	0.024	0.097	0.011
PVPSC3 1	1.96	23.04	7.85	0.473
PVPSC3 2	2.03	22.97	8.11	0.488
PVPSC3 3	2.06	22.94	8.24	0.496
PVPSC3 P	2.016	22.984	8.065	0.486
ST DEV	0.041	0.041	0.165	0.010

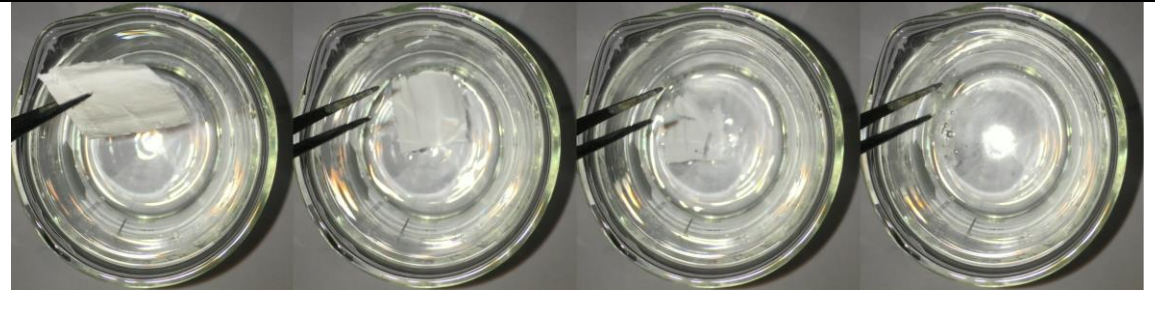
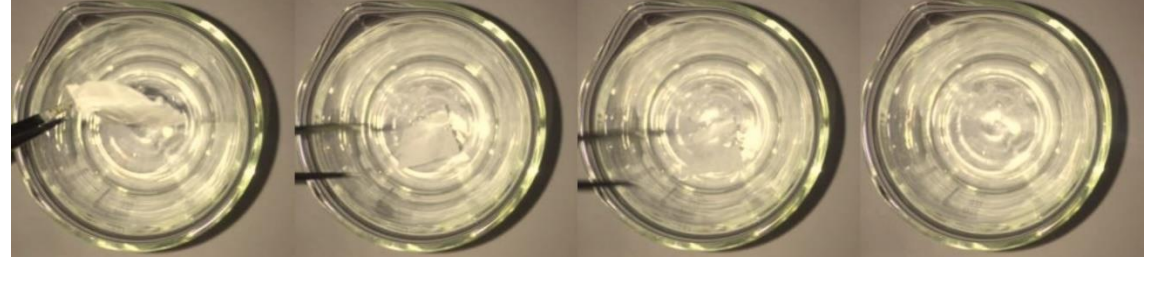

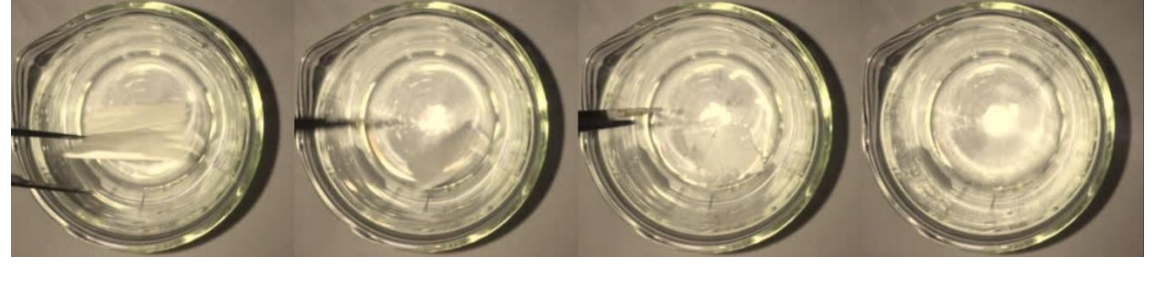
Tabla 16. Liberación de citrato de sildenafil en las fibras de PVP-CD (Cantidad máxima dentro de la fibra)

PVPSC4	CS (mg)	CD (mg)	PVP (mg)	CD + PVP (mg)	% (w/w)	ABS
PVPSC4 1	3.22	11.54	7.62	21.78	12.88	0.764
PVPSC4 2	3.25	11.53	7.61	21.75	13.02	0.772
PVPSC4 3	3.26	11.52	7.61	21.74	13.04	0.773
PVPSC4 P	3.244	11.530	7.614	21.756	12.978	0.770
ST DEV	0.017	0.009	0.006	0.017	0.070	0.004

Tabla 17. Pruebas físicas de liberación in vitro en las fibras de PVP con fármaco (Cantidad máxima).



<p>PVPSC2 1</p>	
<p>PVPSC2 2</p>	
<p>PVPSC2 3</p>	
<p>PVPSC3 1</p>	
<p>PVPSC3 2</p>	

<p>PVPSC3 3</p>	
<p>PVPSC4 1</p>	
<p>PVPSC4 2</p>	
<p>PVPSC4 3</p>	

IX. PERSPECTIVAS FUTURAS

9.1. Anticancerígenos

A pesar de los importantes avances en el tratamiento en contra del cáncer, el diagnóstico y la prevención, el cáncer sigue siendo una de las enfermedades más temidas que acecha a la humanidad en el mundo actual, y sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El cáncer es una patología compleja y heterogénea, en la que grupos de células muestran un crecimiento ilimitado y podrían extenderse por todo el cuerpo. Por lo general, un diagnóstico en etapa temprana se asocia con una mejor supervivencia del paciente. De hecho, la identificación del sitio del tumor maligno antes de la diseminación y aparición de metástasis podría abrir el camino a la quimioterapia o la extirpación quirúrgica de la masa sólida del tumor (*Cancer*, n.d.; Siegel et al., 2019). El tratamiento del cáncer mediante quimioterapia tiene como objetivo controlar el crecimiento del tumor mediante la administración de fármacos citotóxicos. El rápido crecimiento del tumor requiere una mayor entrega de nutrientes con respecto al tejido sano, lo que resulta en una alta vascularización. Por esta razón, la biodistribución del fármaco se produce principalmente dentro del tumor, donde se requiere su acción. Sin embargo, la quimioterapia contra el cáncer es muy conocida por sus graves efectos secundarios. Por tanto, el desarrollo de la administración localizada de fármacos quimioterápicos podría mantener la acción citotóxica del fármaco, reduciendo la toxicidad sistémica en el paciente. La alta biocompatibilidad de los andamios electrohilados junto con su alta sintonía hacia la liberación del fármaco los hace adecuados para la aplicación como sistemas de administración de quimioterápicos (Davies et al., 2007; Sukhbaatar et al., 2019).

9.2. Anticonceptivos

Las fibras electrohiladas tienen muchas ventajas como sistema de administración de fármacos, incluida la liberación de fármacos y la capacidad de encapsular una amplia variedad de agentes terapéuticos, y están preparadas para influir en los desafíos que enfrenta actualmente la salud reproductiva de la mujer. Esta versatilidad también puede permitir el desarrollo de tecnologías de prevención multipropósito. La intención de estos dispositivos es prevenir múltiples indicaciones en una sola dosis, incluidos embarazos no deseados, VIH y / u otras ITS. Las tecnologías de prevención actualmente se están investigando en forma de anillos intravaginales, geles y fibras y tienen el potencial de proporcionar una nueva opción de prevención conveniente para las mujeres en los países desarrollados y en desarrollo de todo el mundo. Las tecnologías de prevención son una plataforma particularmente prometedora para el progreso en la salud reproductiva de la mujer y, como sistema de administración de fármacos adaptable, las fibras electrohiladas pueden permitir el desarrollo de productos que mejoran la salud de las mujeres en todo el mundo. Aunque las fibras electrohiladas tienen un enorme potencial como plataforma de administración de fármacos, aún no han sido aprobadas como una forma de dosificación disponible comercialmente. La tecnología actual de electrohilado debe aumentarse para cumplir con las capacidades de producción necesarias para un producto comercial, y estos materiales deben evaluarse en cuanto a seguridad y eficacia a través de ensayos clínicos con el fin de llenar los vacíos en la salud reproductiva femenina (Blakney et al., 2014; Kizima et al., 2014; Thurman et al., 2013).

9.3. Antimicrobianos

Las infecciones bacterianas son uno de los desafíos más importantes para la medicina. El resultado final de una infección grave podría ser la sepsis, una de las principales causas de muerte en el mundo. Además, las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antimicrobianos. Se estima que en 2050 la resistencia a los antimicrobianos podría causar 50 millones de muertes al año en todo el mundo. La resistencia a los antimicrobianos es la capacidad de un microbio de crecer en una concentración inhibidora de un antimicrobiano. Por lo general, las combinaciones de antimicrobianos se utilizan para mejorar la eficacia y prevenir la aparición de resistencias a los antimicrobianos. Además, algunas afecciones fisiopatológicas, como la fibrosis quística, necesitan ciclos de antibióticos a largo plazo y repetitivos para controlar el aumento de infecciones crónicas. Por estas razones, el desarrollo de nuevos sistemas, más ajustables y eficientes para la administración de antimicrobianos podría minimizar los inconvenientes debidos a la sobredosis y al aumento de la resistencia microbiana mediante una acción selectiva en el sitio de infección. Las nanofibras electrohiladas, debido a sus características únicas, podrían ser una plataforma atractiva para la creación de un nuevo sistema de administración de fármacos para la terapia con antimicrobianos (Berti & Hirsch, 2020; Foundation & Gross-, 2012; Ulevitch, 2004).

9.4. Antiinflamatorios

Estos fármacos son una unidad relacionada con numerosos efectos adversos de úlceras intestinales, alteraciones del abdomen y problemas vasculares. Por lo general, el fármaco no indica un inicio de acción rápido ni un impacto prolongado del fármaco. Esto

puede deberse a problemas relacionados con ellos, como una biodisponibilidad escasa, una porosidad escasa, una vida media más corta, etc. La cantidad de antiinflamatorios poco solubles en agua aumenta diariamente en la industria farmacéutica. Para conseguir el objetivo deseado y mejorar el tratamiento con estos, ya se han introducido en este sector técnicas de electrohilado, las técnicas cuales no solo son aplicables a la liberación rápida, disolución y absorción completa de fármacos, sino que también estos métodos se utilizan para tragar fácilmente y enmascarar el sabor de varios fármacos en caso de administración oral. Estos estudios indican que las formulaciones orales desarrolladas fueron capaces de aumentar la solubilidad, el tiempo de desintegración, la liberación, la biodisponibilidad y la palatabilidad de los fármacos encapsulados. Muchas de las nanofibras se desintegraron aproximadamente en 1 minuto al entrar en contacto con la saliva de la boca y, después de eso, liberaron continuamente el fármaco en el tracto gastrointestinal [88]. Por tanto, los andamios de nanofibras electrohiladas tienen su propio potencial para superar el problema relacionado con el mantenimiento de las esteras de nanofibras en la cavidad bucal durante un tiempo prolongado para completar la liberación del fármaco.

9.5. Antihistamínicos

Los antihistamínicos generalmente funcionan bloqueando las actividades fisiológicas de la histamina, por lo tanto, los antihistamínicos se utilizan en el tratamiento de la congestión nasal, estornudos, urticaria, fiebre del heno estacional y especialmente, para aliviar los síntomas de diversas alergias como alergia al polvo, alergia al frío, rinitis alérgica, alergias interiores y alimentarias. Por lo que el desarrollo de sistemas de

administración rápida es un concepto excelente y único, especialmente para aquellos pacientes que tienen dificultades para deglutir. Esta alternativa ofrece formas farmacéuticas orales sólidas de disolución muy rápida que tardan unos minutos en absorberse en la boca del paciente. Por lo tanto, facilita una alta biodisponibilidad del fármaco, una ventana terapéutica y la exención de la eliminación hepática de primer paso. Por el momento, se siguen desarrollando andamios de nanofibras electrohiladas como portadores de varios fármacos antihistamínicos (Akhgari et al., 2016; Canbolat et al., 2014; Dott et al., 2013; Goodman et al., 2011).

9.6. Fármacos cardiovasculares

Las enfermedades de las arterias coronarias, los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad cardíaca hipertensiva representan una de las principales causas de muerte en el mundo. A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte y miles de personas mueren por ECV todos los días. Según estudios, la hipertensión se ha identificado como el factor de riesgo crucial para la mayoría de los pacientes con ECV. Para mejorar este riesgo, usualmente se aplica una terapia antihipertensiva. Aunque este último ha tenido como resultado importantes beneficios para la vida de los pacientes, se están desarrollando muy pocas nuevas formulaciones de fármacos hipertensivos, y una investigación extensa indica que la adherencia del paciente al régimen de dosificación requerido es un problema importante. La adherencia es un problema particular en el entorno de las enfermedades cardiovasculares, teniendo en cuenta que los pacientes suelen tomar muchos medicamentos simultáneamente. Para superar este problema, las

combinaciones de dosis fijas que contienen múltiples ingredientes farmacéuticos activos en una sola forma de dosificación han atraído mucha atención. Estos pueden proporcionar mejores resultados terapéuticos y reducir los efectos secundarios sobre múltiples medicamentos, así como mejorar la adherencia de los pacientes a la medicación (Arnett & Claas, 2009; Kjeldsen, 2018; P. Toth et al., 2011).

Para fármacos poco solubles en agua, los sistemas electrohilados se emplean principalmente para acelerar la disolución. Tanto la presencia del ingrediente activo en estado amorfo como la gran área de superficie de las nanofibras pueden aumentar drásticamente la velocidad de disolución del fármaco si se usa un polímero libremente soluble en agua como formador de filamentos. Más allá de los sistemas de disolución rápida, el uso de polímeros insolubles puede resultar en formulaciones de fármacos de liberación sostenida electrohiladas. Debido a que el fármaco se distribuye habitualmente de forma amorfa en las fibras, tales sistemas actúan como formulaciones de matriz de difusión controlada. En estos, la velocidad de liberación del fármaco se rige por la rapidez con la que se mueve a través del portador de polímero, lo que permite un control significativo sobre el perfil de liberación a través de una elección acertada del polímero como se ha visto en la literatura encontrada (Kjeldsen, 2018; Potrč et al., 2015; B. Singh et al., 2015; Vigh et al., 2013).

9.7. Fármacos gastrointestinales

Los sistemas de administración de fármacos gastrointestinales son un campo emergente, en el que los científicos de investigación están desarrollando enfoques tecnológicos para

producir la retención gástrica del fármaco deseada. Teniendo en cuenta las limitaciones de los sistemas existentes y la superioridad de los sistemas de nanofibras sobre los sistemas existentes, uno puede concluir que los sistemas de nanofibras pueden utilizarse como un nuevo enfoque alternativo en los sistemas de administración de fármacos gastrointestinales para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, al igual que controlar su liberación. Los sistemas de nanofibras proporcionan una liberación de fármacos específicos para el tracto gastrointestinal durante más tiempo; además, se puede decir que la acción local del fármaco puede aumentar debido al tiempo de contacto prolongado con la mucosa gástrica. La liberación sostenida y prolongada del fármaco, la buena estabilidad de las fibras y las características de biodisponibilidad hacen que los sistemas de nanofibras sean candidatas muy adecuadas para la retención gástrica del fármaco. Por lo tanto, los sistemas de nanofibras prometen ser un enfoque potencial para los sistemas de administración de fármacos gastrointestinales (Hoffmann et al., 2011; Jaber et al., 2017; Malik et al., 2015; Tiwari et al., 2010).

9.8. Misceláneos y paliativos

Las limitaciones de los fármacos terapéuticos convencionales y liberación de algún complemento exigen la importancia de desarrollar nuevos tratamientos para tratar tanto diversas enfermedades como la liberación de moléculas de interés, como lo son sustancias complementarias. Los fármacos convencionales tienen un tiempo de circulación sanguíneo deficiente y no son estables ni compatibles con el sistema biológico. Los nanomateriales, con sus excepcionales propiedades estructurales, han ganado importancia como materiales prometedores para el desarrollo de nuevas

terapias. Las nanofibras con propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas han ganado una atención significativa en el campo de la atención de la salud y la investigación biomédica. La elección de una amplia variedad de materiales para la fabricación de nanofibras, junto con la liberación de carga útil terapéutica en patrones de liberación sostenida y controlada, hacen de las nanofibras un material ideal para la investigación de la administración de fármacos (Illangakoon et al., 2014; Xiaoqiang Li et al., 2013).

9.9. Estudios *in vivo*

Hasta la fecha, existen varios obstáculos para transferir la investigación a escala de laboratorio a aplicaciones prácticas. El uso de nanofibras electrohiladas en aplicaciones clínicas aún son muy recientes debido a varios problemas, incluido el uso en animales, la correlación confiable entre los experimentos *in vitro*-*in vivo* y el alto costo. Las pruebas *in vivo* de nanofibras electrohiladas son muy pocas en comparación con las pruebas *in vitro*. Sin embargo, la mayoría de los estudios *in vivo* realizados en laboratorios de investigación no cumplen principalmente con las pautas de seguridad estándar para cumplir con los requisitos de las agencias reguladoras. Existe un gran interés en generar datos de toxicidad de acuerdo con pautas regulatorias bien establecidas, mientras que hasta ahora no existe la normativa que aborde específicamente la evaluación biológica de dispositivos médicos que contienen nanomateriales. La interacción de las células y las nanofibras, el diámetro de la fibra y el tamaño de los poros, el patrón y la topografía de la superficie, la alineación de las nanofibras, la humectabilidad de la composición de las fibras y la respuesta celular a los andamios electrohilados desempeñan un papel fundamental en el resultado de cualquier estudio *in vivo* (Colley et al., 2018; Hamori et

al., 2014; Kataria et al., 2014; Kossovich et al., 2010; Liu et al., 2012; Martínez-Ortega et al., 2019; Zs. K. Nagy et al., 2010; Samprasit, Rojanarata, et al., 2015; Q. Xu et al., 2013).

9.10. Fármaco modelo

El CS es un antihipertensivo disponible para el público que es bastante efectivo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El problema es su biodisponibilidad (40%) y su baja solubilidad en agua, por lo que hace difícil su distribución de manera convencional (oral) o por otros métodos que no son para nada amigables con el paciente (por ejemplo, por vía intravenosa). Afortunadamente ha visto investigaciones que intentan mejorar la administración del fármaco y han tenido éxito en esto. En estos casos las CDs han sido de gran ayuda en el aumento de tanto la biodisponibilidad como la solubilidad del fármaco, esto ha sido estudiando para tanto α -, β -, HP- β - y γ -CD. Se han hecho fabricado películas orodisolubles, Inhaladores de polvo seco, complejos de nanosuspensión para su uso en inhaladores de dosis medidas, Tabletas que se desintegran por vía oral (Atipairin & Sawatdee, 2020; Halim et al., 2013; Hosny, El-Say, et al., 2016; Sawatdee et al., 2013). al igual que se ha electrohilado la CD en diferentes aplicaciones, tanto tópicas, antiinflamatorias, antibióticos, antifungales, etc (Aytac et al., 2019; Celebioglu & Uyar, 2011; Tonglairoum et al., 2014, 2015).

X. CONCLUSIONES

El presente trabajo está dedicado al desarrollo de la tecnología de acción rápida del fármaco sildenafil, que se utiliza para tratar hipertensión arterial pulmonar (Revatio) y la disfunción eréctil (Viagra). Para ambos tratamientos existe necesidad de acelerar el tiempo del inicio de acción de sildenafil, lo cual actualmente es 20 minutos (se aplica en forma de píldoras).

La aceleración de acción de sildenafil se logró gracias a su incorporación dentro de la matriz de las microfibras poliméricas (PVP y PVA) biocompatibles preparados por método electrolizado, cuya capacidad de disolverse rápidamente debajo de la lengua permite la administración inmediata de sildenafil al sistema circulatorio.

Se logró preparar microfibras con sildenafil con la disolución extra rápida: durante 1-10 segundos usando polímero PVA y 6 – 9 segundos usando polímero PVP.

Al tener nuestras fibras se optó por modificarlas, esto aplicando un complejo de sildenafil con ciclodextrina (relación molar 1/1.5) que fue incorporado en las microfibras de PVP, lo cual nos permitió: 1) aumentar la solubilidad de sildenafil, 2) aumentar la concentración de sildenafil en un 50% (de 5% de peso a 7.5% de peso), 3) reemplazar un componente del solvente toxico (N,N-dimetilformamida) a un no toxico (agua).

Se observó que esta modificación condujo a un aumento de diámetro promedio de microfibras de PVP de 0.4 a 82 μm , que a su vez condujo a un aumento en el tiempo de disolución: de 1-10 segundos a 1-90 segundos, respectivamente.

Con base en los resultados obtenidos y tomando en cuenta que contenido de sildenafil es 1.85 mg por cada 25 mg de microfibras, se realizaron las siguientes recomendaciones preliminares:

- Para una dosis recomendada tomar cada 8 horas del tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (22 mg) se aplicará microfibras con sildenafil en forma de rollo o esfera con peso de 300 mg para adultos y del promedio 150 mg (dependiendo del peso) para niños. Para tratar la disfunción eréctil se recomienda tomar 2 rollos o esferas de 300 mg.
- Al empacar la microfibras con sildenafil necesita ser de manera hermética para prevenir su disolución por humedad.
- Los siguientes estudios in vivo servirán para optimizar el fármaco innovador de sildenafil de acción rápida.
- Se recomienda hacer estudio bibliográfico para analizar la posibilidad de patentar el fármaco innovador de acción rápida del complejo sildenafil con ciclodextrina (en estado actual o después de estudios in vivo).

XI. REFERENCIAS

- Akhgari, A., Ghalambor Dezfuli, A., Rezaei, M., Kiarsi, M., & Abbaspour, M. (2016). The Design and Evaluation of a Fast-Dissolving Drug Delivery System for Loratadine Using the Electrospinning Method. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 11(2). <https://doi.org/10.17795/jjnpp-33613>
- Al Omari, M. M., Zughul, M. B., Davies, J. E. D., & Badwan, A. A. (2006). Sildenafil/cyclodextrin complexation: Stability constants, thermodynamics, and guest-host interactions probed by ¹H NMR and molecular modeling studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(3), 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.01.055>
- Andrade, B., Gil, A. B., Molina, J. C., González, A., Fernández, A., Cordero, A., & Rincón, A. (2011). Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de Sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales. In *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* (Vol. 42, pp. 43–51). scielo_ven.
- Angalakuditi, M., Edgell, E., Beardsworth, A., Buysman, E., & Bancroft, T. (2010). Treatment patterns and resource utilization and costs among patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. *Journal of Medical Economics*, 13(3), 393–402. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.496694>
- Arnett, D. K., & Claas, S. A. (2009). Pharmacogenetics of antihypertensive treatment: Detailing disciplinary dissonance. *Pharmacogenomics*, 10(8), 1295–1307. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.61>
- Aslam, M., Kalyar, M. A., & Raza, Z. A. (2018). Polyvinyl alcohol: A review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites. *Polymer Engineering & Science*, 58(12), 2119–2132. <https://doi.org/10.1002/pen.24855>
- Astha, P., & Prajal, P. (2015). DETECTION OF SILDENAFIL CITRATE FROM APHRODISIAC HERBAL FORMULATIONS. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH*, 6(9), 4080–4085. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(9\).4080-85](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(9).4080-85)

- Atipairin, A., & Sawatdee, S. (2016). Inclusion complexes between sildenafil citrate and cyclodextrins enhance drug solubility. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), 104–105. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.11.105>
- Atipairin, A., & Sawatdee, S. (2020). Development of Spray-Dried Sildenafil Citrate - α -cyclodextrin Complexes for Use in Dry Powder Inhalers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 10(1), 93–95. <https://doi.org/10.5530/ijpi.2020.1.17>
- Aytac, Z., Ipek, S., Erol, I., Durgun, E., & Uyar, T. (2019). Fast-dissolving electrospun gelatin nanofibers encapsulating ciprofloxacin/cyclodextrin inclusion complex. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 178(March), 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.02.059>
- Bai, J., Li, Y., Yang, S., Du, J., Wang, S., Zheng, J., Wang, Y., Yang, Q., Chen, X., & Jing, X. (2007). A simple and effective route for the preparation of poly(vinylalcohol) (PVA) nanofibers containing gold nanoparticles by electrospinning method. *Solid State Communications*, 141(5), 292–295. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2006.10.024>
- Ball, C., Krogstad, E., Chaowanachan, T., & Woodrow, K. A. (2012). Drug-Eluting Fibers for HIV-1 Inhibition and Contraception. *PLoS ONE*, 7(11), e49792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049792>
- Barberà, J. A., Escribano, P., Morales, P., Gómez, M. Á., Oribe, M., Martínez, Á., Román, A., Segovia, J., Santos, F., & Subirana, M. T. (2008). Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*, 61(2), 170–184. <https://doi.org/10.1157/13116205>
- Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Formulations for children: problems and solutions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 405–418. <https://doi.org/10.1111/bcp.12268>
- Beghetti, M., Rudzinski, A., & Zhang, M. (2017). Efficacy and safety of oral sildenafil in children with Down syndrome and pulmonary hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0569-3>
- Berti, A. D., & Hirsch, E. B. (2020). Tolerance to antibiotics affects response. *Science*, 367(6474), 141–142. <https://doi.org/10.1126/science.aba0150>

- Bigdelian, H., & Sedighi, M. (2017). The role of preoperative sildenafil therapy in controlling of postoperative pulmonary hypertension in children with ventricular septal defects. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 9(3), 179–182. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2017.31>
- Blakney, A. K., Krogstad, E. A., Jiang, Y. H., & Woodrow, K. A. (2014). Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures. *International Journal of Nanomedicine*, 9(1), 2967–2978. <https://doi.org/10.2147/IJN.S61664>
- Borbás, E., Balogh, A., Bocz, K., Müller, J., Kiserdei, É., Vigh, T., Sinkó, B., Marosi, A., Halász, A., Dohányos, Z., Szente, L., Balogh, G. T., & Nagy, Z. K. (2015). In vitro dissolution–permeation evaluation of an electrospun cyclodextrin-based formulation of aripiprazole using μ Flux™. *International Journal of Pharmaceutics*, 491(1–2), 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.019>
- Buer, J. K. (2014). Origins and impact of the term ‘NSAID.’ *Inflammopharmacology*, 22(5), 263–267. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0211-2>
- Burgess, C. (2017). The Basis for Good Spectrophotometric UV–Visible Measurements. In *UV-Visible Spectrophotometry of Water and Wastewater* (pp. 1–35). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63897-7.00001-9>
- Buschle-Diller, G., Cooper, J., Xie, Z., Wu, Y., Waldrup, J., & Ren, X. (2007). Release of antibiotics from electrospun bicomponent fibers. *Cellulose*, 14(6), 553–562. <https://doi.org/10.1007/s10570-007-9183-3>
- Canbolat, M. F., Celebioglu, A., & Uyar, T. (2014). Drug delivery system based on cyclodextrin-naproxen inclusion complex incorporated in electrospun polycaprolactone nanofibers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 115, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.11.021>
- Cancer*. (n.d.). Retrieved June 11, 2021, from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Castillo-Ortega, M. M., Montaña-Figueroa, A. G., Rodríguez-Félix, D. E., Munive, G. T., & Herrera-Franco, P. J. (2012). Amoxicillin embedded in cellulose acetate-poly (vinyl

- pyrrolidone) fibers prepared by coaxial electrospinning: Preparation and characterization. *Materials Letters*, 76, 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.02.093>
- Celebioglu, A., & Uyar, T. (2011). Electrospinning of polymer-free nanofibers from cyclodextrin inclusion complexes. *Langmuir*, 27(10), 6218–6226. <https://doi.org/10.1021/la1050223>
- Celebioglu, A., & Uyar, T. (2021). Electrospun formulation of acyclovir/cyclodextrin nanofibers for fast-dissolving antiviral drug delivery. *Materials Science and Engineering C*, 118(September 2020), 111514. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111514>
- Chen, H.-M., & Yu, D.-G. (2010). An elevated temperature electrospinning process for preparing acyclovir-loaded PAN ultrafine fibers. *Journal of Materials Processing Technology*, 210(12), 1551–1555. <https://doi.org/10.1016/j.jmatprotec.2010.05.001>
- Chen, Y. F., Jowett, S., Barton, P., Malottki, K., Hyde, C., Gibbs, J. S. R., Pepke-Zaba, J., Fry-Smith, A., Roberts, J., & Moore, D. (2009). Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 13(49). <https://doi.org/10.3310/hta13490>
- Clare, J. F. (2005). Calibration of UV–vis spectrophotometers for chemical analysis. *Accreditation and Quality Assurance*, 10(6), 283–288. <https://doi.org/10.1007/s00769-005-0927-1>
- Cohen, J. L., Nees, S. N., Valencia, G. A., Rosenzweig, E. B., & Krishnan, U. S. (2019). Sildenafil Use in Children with Pulmonary Hypertension. *Journal of Pediatrics*, 205, 29-34.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.067>
- Colley, H. E., Said, Z., Santocildes-Romero, M. E., Baker, S. R., D'Apice, K., Hansen, J., Madsen, L. S., Thornhill, M. H., Hatton, P. V., & Murdoch, C. (2018). Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. *Biomaterials*, 178, 134–146.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.06.009>

Collignon, P., Powers, J. H., Chiller, T. M., Aidara-Kane, A., & Aarestrup, F. M. (2009). World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies for the Use of Antimicrobials in Food Production Animals. *Clinical Infectious Diseases*, 49(1), 132–141. <https://doi.org/10.1086/599374>

Cornejo Bravo, J. M., Villarreal Gómez, L. J., & Serrano Medina, A. (2016). Electrospinning for Drug Delivery Systems: Drug Incorporation Techniques. In *Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications* (p. 14). InTech. <https://doi.org/10.5772/65939>

Coyle, K., Coyle, D., Blouin, J., Lee, K., Jabr, M. F., Tran, K., Mielniczuk, L., Swiston, J., & Innes, M. (2016). Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. *Pharmacoeconomics*, 34(5), 509–520. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0366-8>

D'Avila Carvalho Erbeta, C. (2012). Synthesis and Characterization of Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Copolymer. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 03(02), 208–225. <https://doi.org/10.4236/jbnb.2012.32027>

Davies, J. C., Alton, E. W. F. W., & Bush, A. (2007). Cystic fibrosis. *British Medical Journal*, 335(7632), 1255–1259. <https://doi.org/10.1136/bmj.39391.713229.AD>

Deshmukh, B., Narkhede, K., & Chaudhari, P. (2014). Formulation and In Vitro Evaluation of Fast Dissolving Tablet Containing Sildenafil Citrate Nanocrystals. *International Journal of Pharma Research & Review*, 3(June), 10–18.

Dott, C., Tyagi, C., Tomar, L. K., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., & Pillay, V. (2013). A Mucoadhesive Electrospun Nanofibrous Matrix for Rapid Oramucosal Drug Delivery. *Journal of Nanomaterials*, 2013, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2013/924947>

Fallowfield, L. J., Jenkins, V. A., & Beveridge, H. A. (2002). Truth may hurt but deceit hurts more: Communication in palliative care. *Palliative Medicine*, 16(4), 297–303. <https://doi.org/10.1191/0269216302pm575oa>

- Fathi, E., Atyabi, N., Imani, M., & Alinejad, Z. (2011). Physically crosslinked polyvinyl alcohol – dextran blend xerogels : Morphology and thermal behavior. *Carbohydrate Polymers*, 84(1), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.11.018>
- Fernández de la Mora, J. (2007). The Fluid Dynamics of Taylor Cones. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 39(1), 217–243. <https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.39.050905.110159>
- Foundation, M. G., & Gross-, M. (2012). Conversations with giants in medicine A conversation with Tadataka Yamada. *J. Clin. Invest.*, 122(7), 2329–2330.
- Fraisse, A., Butrous, G., Taylor, M. B., Oakes, M., Dilleen, M., & Wessel, D. L. (2011). Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive Care Medicine*, 37(3), 502–509. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2065-4>
- Frumkin, L. R. (2012). The Pharmacological Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacological Reviews*, 64(3), 583–620. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005587>
- Gajra, B., Pandya, S. S., Vidyasagar, G., Rabari, H., Dedania, R. R., & Rao, S. (2012). Poly vinyl alcohol hydrogel and its pharmaceutical and biomedical applications: A review. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 4(2), 20–26.
- Galie, N., Hoeper, M. M., Humbert, M., Torbicki, A., Vachiery, J.-L., Barbera, J. A., Beghetti, M., Corris, P., Gaine, S., Gibbs, J. S., Gomez-Sanchez, M. A., Jondeau, G., Klepetko, W., Opitz, C., Peacock, A., Rubin, L., Zellweger, M., Simonneau, G., Vahanian, A., ... Zamorano, J. L. (2009). 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. *European Heart Journal*, 30(20), 2493–2537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Noordegraaf, A. V., Beghetti, M., Ghofrani, A., Sánchez, M. Á. G., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L.

- A., Trindade, P. T., ... Zamorano, J. L. (2016). Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*, 69(2), 177.e1-177.e62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.002>
- García-aguilar, H., Flores-arizmendi, A., Antúnez-sánchez, S., & Salgado-sandoval, A. (2015). *Hipertensión arterial pulmonar*.
- Gardner, A. B., Lee, S. K. C., Woods, E. C., & Acharya, A. P. (2013). Biomaterials-Based Modulation of the Immune System. *BioMed Research International*, 2013, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2013/732182>
- Ghafoor, B., Aleem, A., Najabat Ali, M., & Mir, M. (2018). Review of the fabrication techniques and applications of polymeric electrospun nanofibers for drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.09.005>
- Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., & Knollmann, B. C. (2011). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill.
- Guan, Y., Shao, L., Dong, D., Wang, F., Zhang, Y., & Wang, Y. (2016). Bio-inspired natural polyphenol cross-linking poly(vinyl alcohol) films with strong integrated strength and toughness. *RSC Advances*, 6, 69966–69972. <https://doi.org/10.1039/C6RA08904F>
- Halim, A., Ma, E., & Ki, E. R. (2013). Formulation Of New Sildenafil Citrate-Caffeine Orally Disintegrating Tablets : In Vitro And In Vivo Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Research and Opinion*, 3(8), 46–63. https://scholar.cu.edu.eg/sites/default/files/sallyabdelhalim/files/sally_1.pdf
- Hamori, M., Yoshimatsu, S., Hukuchi, Y., Shimizu, Y., Fukushima, K., Sugioka, N., Nishimura, A., & Shibata, N. (2014). Preparation and pharmaceutical evaluation of nano-fiber matrix supported drug delivery system using the solvent-based electrospinning method. *International Journal of Pharmaceutics*, 464(1–2), 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.036>
- Han, T., Yong, J., Liu, Q., Gu, X., Zhang, W., & Yang, J. (2020). Preparation and

- characterization of wet-milled cycloviobuxine D nanosuspensions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 139(3), 1959–1970.
<https://doi.org/10.1007/s10973-019-08574-1>
- He, C., Huang, Z., Han, X., Liu, L., Zhang, H., & Chen, L. (2006). Coaxial Electrospun Poly (L-Lactic Acid) Ultrafine Fibers for Sustained Drug Delivery. *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 45(4), 515–524.
<https://doi.org/10.1080/00222340600769832>
- Hoffmann, E. M., Breitenbach, A., & Breitzkreutz, J. (2011). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(March), 299–316.
<https://doi.org/10.1517/17425247.2011.553217>
- Hosny, K. M., El-say, K. M., & Ahmed, O. A. (2016). Optimized sildenafil citrate fast orodissolvable film: a promising formula for overcoming the barriers hindering erectile dysfunction treatment. *Drug Delivery*, 23(1), 355–361.
<https://doi.org/10.3109/10717544.2014.916763>
- Hosny, K. M., El-Say, K. M., & Ahmed, O. A. (2016). Optimized sildenafil citrate fast orodissolvable film: A promising formula for overcoming the barriers hindering erectile dysfunction treatment. *Drug Delivery*, 23(1), 355–361.
<https://doi.org/10.3109/10717544.2014.916763>
- Huang, X., Corman, S., Boing, E., & Potenziano, J. (2019). PIH28 COST-EFFECTIVENESS OF INHALED NITRIC OXIDE FOR TREATMENT OF INFANTS WITH HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE: ADMINISTRATION AT HOSPITAL OF BIRTH VS. HELICOPTER TRANSFER TO ANOTHER HOSPITAL. *Value in Health*, 22, S187. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.828>
- Huang, Z.-M., He, C.-L., Yang, A., Zhang, Y., Han, X.-J., Yin, J., & Wu, Q. (2006). Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 77A(1), 169–179.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.30564>
- Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites*

Science and Technology, 63(15), 2223–2253. [https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7)

Illangakoon, U. E., Gill, H., Shearman, G. C., Parhizkar, M., Mahalingam, S., Chatterton, N. P., & Williams, G. R. (2014). Fast dissolving paracetamol/caffeine nanofibers prepared by electrospinning. *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1–2), 369–379. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.036>

Jaber, B. M., Petroianu, G. A., Rizvi, S. A., Borai, A., Saleh, N. A., Hala, S. M., & Saleh, A. M. (2017). Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *Journal of Applied Toxicology*, n/a--n/a. <https://doi.org/10.1002/jat.3543>

Jaiturong, P., Sirithunyalug, B., Eitsayeam, S., Asawahame, C., Tipduangta, P., & Sirithunyalug, J. (2017). Preparation of glutinous rice starch/polyvinyl alcohol copolymer electrospun fibers for using as a drug delivery carrier. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.08.008>

Karmoker, J. R., Sarkar, S., Joydhar, P., & Chowdhury, S. F. (2016). Comparative in vitro equivalence evaluation of some Aceclofenac generic tablets marketed in Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal TPI*, 5(3), 3–7. <https://doi.org/http://www.thepharmajournal.com/archives/2016/vol5issue3/PartA/5-1-7.pdf>

Karthikeyan, K., Guhathakarta, S., Rajaram, R., & Korrapati, P. S. (2012). Electrospun zein/eudragit nanofibers based dual drug delivery system for the simultaneous delivery of aceclofenac and pantoprazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 438(1–2), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.075>

Kataria, K., Gupta, A., Rath, G., Mathur, R. B., & Dhakate, S. R. (2014). In vivo wound healing performance of drug loaded electrospun composite nanofibers transdermal patch. *International Journal of Pharmaceutics*, 469(1), 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.047>

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & clinical pharmacology*. McGraw-Hill Medical ; McGraw-Hill [distributor].

- Kenawy, E.-R., Abdel-Hay, F. I., El-Newehy, M. H., & Wnek, G. E. (2007). Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers. *Materials Science and Engineering: A*, 459(1–2), 390–396. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2007.01.039>
- Keszler, M. (2012). Guidelines for Rational and Cost-Effective Use of iNO Therapy in Term and Preterm Infants. *Journal of Clinical Neonatology*, 1(2), 59. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.96739>
- Khalikova, E., Susi, P., & Korpela, T. (2005). *Microbial Dextran-Hydrolyzing Enzymes: Fundamentals and Applications*. 69(2), 306–325. <https://doi.org/10.1128/JMBR.69.2.306-325.2005>
- Khunmanee, S., Jeong, Y., & Park, H. (2017). Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *Journal of Tissue Engineering*, 8, 204173141772646. <https://doi.org/10.1177/2041731417726464>
- Kizima, L., Rodríguez, A., Kenney, J., Derby, N., Mizenina, O., Menon, R., Seidor, S., Zhang, S., Levendosky, K., Jean-Pierre, N., Pugach, P., Villegas, G., Ford, B. E., Gettie, A., Blanchard, J., Piatak, M., Lifson, J. D., Paglini, G., Teleshova, N., ... Fernández-Romero, J. A. (2014). A potent combination microbicide that targets SHIV-RT, HSV-2 and HPV. *PLoS ONE*, 9(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094547>
- Kjeldsen, S. E. (2018). Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological Research*, 129, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003>
- Koski, A., Yim, K., & Shivkumar, S. (2004). Effect of molecular weight on fibrous PVA produced by electrospinning. *Materials Letters*, 58(3–4), 493–497. [https://doi.org/10.1016/S0167-577X\(03\)00532-9](https://doi.org/10.1016/S0167-577X(03)00532-9)
- Kossovich, L. Y., Salkovskiy, Y., & Kirillova, I. V. (2010). Electrospun chitosan nanofiber materials as burn dressing. In *IFMBE Proceedings: Vol. 31 IFMBE* (pp. 1212–1214). https://doi.org/10.1007/978-3-642-14515-5_307
- Krishnan, U., Feinstein, J. A., Adatia, I., Austin, E. D., Mullen, M. P., Hopper, R. K., Hanna, B., Romer, L., Keller, R. L., Fineman, J., Steinhorn, R., Kinsella, J. P., Ivy, D. D.,

- Rosenzweig, E. B., Raj, U., Humpl, T., Abman, S. H., Coulson, J., Collaco, M., & Grenolds, A. (2017). Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics*, *188*, 24-34.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.029>
- Krupa, A., Majda, D., Mozgawa, W., Szi, J., & Jachowicz, R. (2017). *Physicochemical Properties of Bosentan and Selected PDE-5 Inhibitors in the Design of Drugs for Rare Diseases*. *18*(4), 1318–1331. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0599-7>
- Kurakula, M., & Koteswara Rao, G. S. N. (2020). Moving polyvinyl pyrrolidone electrospun nanofibers and bioprinted scaffolds toward multidisciplinary biomedical applications. *European Polymer Journal*, *136*(May), 109919. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109919>
- Lalaleo Yancha, M. P., & Lara Olmos, H. C. (2017). *Estudio de estabilidad de tres formulaciones magistrales hospitalarios de sildenafil en suspensión oral pediátrica elaboradas con diferentes vehículos*. [Escuela Superior Politécnica de Chimborazo]. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/6586/1/20T00839.pdf>
- Lam, J., Truong, N. F., & Segura, T. (2014). Design of cell–matrix interactions in hyaluronic acid hydrogel scaffolds. *Acta Biomaterialia*, *10*(4), 1571–1580. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.07.025>
- Leibovitch, L., Matok, I., & Paret, G. (2007). Therapeutic Applications of Sildenafil Citrate in the Management of Paediatric Pulmonary Hypertension. *Drugs*, *67*(1), 57–73. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767010-00005>
- Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Evans, D. J. W., Butler, A. R., Alderson, P., Smith, A. F., & Roberts, I. (2018). Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub7>
- Li, Xiao-yan, Wang, X., Yu, D., Ye, S., Kuang, Q., Yi, Q., & Yao, X. (2012). *Electrospun Borneol-PVP Nanocomposites*. *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/731382>
- Li, Xiaoqiang, Kanjwal, M. a., Lin, L., & Chronakis, I. S. (2013). Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin.

- Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 182–188.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.016>
- Li, Z., & Wang, C. (2013). *Effects of Working Parameters on Electrospinning* (pp. 15–28).
https://doi.org/10.1007/978-3-642-36427-3_2
- Liu, D., Liu, S., Jing, X., Li, X., Li, W., & Huang, Y. (2012). Necrosis of cervical carcinoma by dichloroacetate released from electrospun polylactide mats. *Biomaterials*, 33(17), 4362–4369. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.02.062>
- Lopez, F. L., Shearman, G. C., Gaisford, S., & Williams, G. R. (2014). Amorphous Formulations of Indomethacin and Griseofulvin Prepared by Electrospinning. *Molecular Pharmaceutics*, 11(12), 4327–4338. <https://doi.org/10.1021/mp500391y>
- Luis Jesús, V.-G., José Manuel, C.-B., Ricardo, V.-G., & Daniel, G. (2015). Electrospinning as a Powerful Technique for Biomedical Applications: A Critically Selected Survey. *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, 1–32. <https://doi.org/10.1080/09205063.2015.1116885>
- Luraghi, A., Peri, F., & Moroni, L. (2021). Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled Release*, 334, 463–484. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033>
- Malik, R., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2015). Polymeric nanofibers: Targeted gastro-retentive drug delivery systems. *Journal of Drug Targeting*, 23(2), 109–124. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2014.965715>
- Manasco, J. L., Saquing, C. D., Tang, C., & Khan, S. A. (2012). Cyclodextrin fibers via polymer-free electrospinning. *RSC Advances*, 2(9), 3778–3784. <https://doi.org/10.1039/c2ra00004k>
- Marani, D., Sudireddy, B. R., Kiebach, W.-R., Nielsen, L., & Ndoni, S. (2014). Rheological properties of poly(vinylpyrrolidone) as a function of molecular weight. *Nordic Rheology Society. Annual Transactions*, 22.
- Marani, D., Sudireddy, B. R., Nielsen, L., Ndoni, S., & Kiebach, R. (2016). Poly(vinylpyrrolidone) as dispersing agent for cerium-gadolinium oxide (CGO) suspensions. *Journal of Materials Science*, 51(2), 1098–1106.

<https://doi.org/10.1007/s10853-015-9439-5>

Martínez-Ortega, L., Mira, A., Fernández-Carvajal, A., Mateo, C. R., Mallavia, R., & Falco, A. (2019). Development of A New Delivery System Based on Drug-Loadable Electrospun Nanofibers for Psoriasis Treatment. *Pharmaceutics*, *11*(1), 14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010014>

Masuelli, M. A., Membranas, L. De, Aplicada, I. D. F., Química, F. De, & Farmacia, B. (2014). Mark-Houwink Parameters for Aqueous-Soluble Polymers and Biopolymers at Various Temperatures. *Journal of Polymer and Biopolymer Physics Chemistry*, *2*(2), 37–43. <https://doi.org/10.12691/jpbpc-2-2-2>

Maton, A. (1997). *Human Biology and Health*. Pearson Prentice Hall. <https://books.google.com.mx/books?id=o7WFPAACAAJ>

McLaughlin, V. V., Archer, S. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Farber, H. W., Lindner, J. R., Mathier, M. A., McGoon, M. D., Park, M. H., Rosenson, R. S., Rubin, L. J., Tapson, V. F., Varga, J., Harrington, R. A., Anderson, J. L., Bates, E. R., Bridges, C. R., Eisenberg, M. J., Ferrari, V. A., ... Wesley, D. J. (2009). ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College. *Circulation*, *119*(16), 2250–2294. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230>

Modgill, V., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2016). Permeability study of ciprofloxacin from ultra-thin nanofibrous film through various mucosal membranes. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, *44*(1), 122–127. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.924007>

Morais, J. M., Papadimitrakopoulos, F., & Burgess, D. J. (2010). Biomaterials/tissue interactions: Possible solutions to overcome foreign body response. *AAPS Journal*, *12*(2), 188–196. <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9175-3>

Nagy, Zs. K., Nyul, K., Wagner, I., Molnar, K., & Marosi, G. (2010). Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl. *Express Polymer Letters*,

4(12), 763–772. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2010.92>

Nagy, Zsombor K., Balogh, A., Démuth, B., Pataki, H., Vigh, T., Szabó, B., Molnár, K., Schmidt, B. T., Horák, P., Marosi, G., Verreck, G., Van Assche, I., & Brewster, M. E. (2015). High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 480(1–2), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.025>

Nasouri, K., Shoushtari, A. M., & Mojtahedi, M. R. M. (2015). Effects of polymer/solvent systems on electrospun polyvinylpyrrolidone nanofiber morphology and diameter. *Polymer Science Series A*, 57(6), 747–755. <https://doi.org/10.1134/S0965545X15060164>

Nehra, A. (2009). Erectile dysfunction and cardiovascular disease: Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with both conditions. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(2), 139–148. <https://doi.org/10.4065/84.2.139>

Newsome, T. E., & Olesik, S. V. (2014). Electrospinning silica/polyvinylpyrrolidone composite nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(21), 1–9. <https://doi.org/10.1002/app.40966>

Olguín, H. J., Reyes, L. C., Arce, A. R., & Guzmán, D. C. (2015). Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Extemporaneous Formulation of Sildenafil in Mexican Children. *Pediatric Cardiology*, 36(5), 1019–1023. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1113-9>

Patra, N., Salerno, M., & Cernik, M. (2017). Electrospun polyvinyl alcohol/pectin composite nanofibers. In *Electrospun Nanofibers*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100907-9.00022-2>

Persano, L., Camposeo, A., Tekmen, C., & Pisignano, D. (2013). Industrial Upscaling of Electrospinning and Applications of Polymer Nanofibers: A Review. *Macromolecular Materials and Engineering*, 298(5), 504–520. <https://doi.org/10.1002/mame.201200290>

Pillay, V., Dott, C., Choonara, Y. E., Tyagi, C., Tomar, L., Kumar, P., du Toit, L. C., & Ndesendo, V. M. K. (2013). A Review of the Effect of Processing Variables on the

- Fabrication of Electrospun Nanofibers for Drug Delivery Applications. *Journal of Nanomaterials*, 2013, 1–22. <https://doi.org/10.1155/2013/789289>
- Pornpitchanarong, C., Singpanna, K., Rojanarata, T., Opanasopit, P., Ngawhirunpat, T., & Patrojanasophon, P. (2019). Catechol-bearing hyaluronic acid coated polyvinyl pyrrolidone/hydroxyl propyl- β -cyclodextrin/clotrimazole nanofibers for oral candidiasis treatment. *Key Engineering Materials*, 819 KEM, 163–168. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.819.163>
- Potrč, T., Baumgartner, S., Roškar, R., Planinšek, O., Lavrič, Z., Kristl, J., & Kocbek, P. (2015). Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75, 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.004>
- Quan, J., Yu, Y., Branford-White, C., Williams, G. R., Yu, D.-G., Nie, W., & Zhu, L.-M. (2011). Preparation of ultrafine fast-dissolving feruloyl-oleyl-glycerol-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats via electrospinning. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88(1), 304–309. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.07.006>
- Ren, K., Zhang, Z., Li, Y., Liu, J., Zhao, D., Zhao, Y., & Gong, T. (2009). Physicochemical characteristics and oral bioavailability of andrographolide complexed with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Pharmazie*, 64(8), 515–520. <https://doi.org/10.1691/ph.2009.9062>
- Rocha, M., Freitas, D., Araújo, L., Felts, M., Roca, D. La, Rolim-neto, P. J., Muniz, M., Albuquerque, D., & Soares-sobrinho, J. L. (2012). Inclusion complex of methyl- β -cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. *Carbohydrate Polymers*, 89(4), 1095–1100. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.03.072>
- Rodrigues, S., Dionísio, M., López, C. R., & Grenha, A. (2012). Biocompatibility of Chitosan Carriers with Application in Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, 3(3), 615–641. <https://doi.org/10.3390/jfb3030615>
- Rosado-buzzo, A., & Mould, J. (2008). Savings through Sildenafil use as a coadjuvant in pharmacological treatment adherence in Hypertension and Type 2 Diabetes in

Mexico. October 2014.

- Rottensteiner, U., Sarker, B., Heusinger, D., Dafinova, D., Rath, S., Beier, J., Kneser, U., Horch, R., Detsch, R., Boccaccini, A., & Arkudas, A. (2014). In vitro and in vivo Biocompatibility of Alginate Dialdehyde/Gelatin Hydrogels with and without Nanoscaled Bioactive Glass for Bone Tissue Engineering Applications. *Materials*, 7(3), 1957–1974. <https://doi.org/10.3390/ma7031957>
- Saenger, W. (1980). Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 19(5), 344–362. <https://doi.org/10.1002/anie.198003441>
- Salehi, R., Irani, M., Rashidi, M.-R., Aroujalian, A., Raisi, A., Eskandani, M., Haririan, I., & Davaran, S. (2013). Stimuli-responsive nanofibers prepared from poly(N-isopropylacrylamide-acrylamide-vinylpyrrolidone) by electrospinning as an anticancer drug delivery. *Designed Monomers and Polymers*, 16(6), 515–527. <https://doi.org/10.1080/15685551.2013.771303>
- Samprasit, W., Akkaramongkolporn, P., Kaomongkolgit, R., & Opanasopit, P. (2018). Cyclodextrin-based oral dissolving films formulation of taste-masked meloxicam. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(5), 530–539. <https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1401636>
- Samprasit, W., Akkaramongkolporn, P., Ngawhirunpat, T., Rojanarata, T., Kaomongkolgit, R., & Opanasopit, P. (2015). Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, 487(1–2), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.044>
- Samprasit, W., Rojanarata, T., Akkaramongkolporn, P., Ngawhirunpat, T., Kaomongkolgit, R., & Opanasopit, P. (2015). Fabrication and In Vitro/In Vivo Performance of Mucoadhesive Electrospun Nanofiber Mats Containing α -Mangostin. *AAPS PharmSciTech*, 16(5), 1140–1152. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0300-6>
- Sawatdee, S., Phetmung, H., & Srichana, T. (2013). Sildenafil citrate monohydrate–cyclodextrin nanosuspension complexes for use in metered-dose inhalers.

International Journal of Pharmaceutics, 455(1–2), 248–258.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.023>

Sawatdee, S., & Srichana, T. (2013). Analytical validation of sildenafil citrate inhaler preparation. *Chiang Mai Journal of Science*, 40(4), 669–680.

Shahin, H. I., Vinjamuri, B. P., Mahmoud, A. A., Shamma, R. N., Mansour, S. M., Ammar, H. O., Ghorab, M. M., Chougule, M. B., & Chablani, L. (2019). Design and evaluation of novel inhalable sildenafil citrate spray-dried microparticles for pulmonary arterial hypertension. *Journal of Controlled Release*, 302, 126–139.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.03.029>

Shojaie, S., Rostamian, M., Samadi, A., Alvani, M. A. S., Khonakdar, H. A., Goodarzi, V., Zarrintaj, R., Servatan, M., Asefnejad, A., Baheiraei, N., & Saeb, M. R. (2019). Electrospun electroactive nanofibers of gelatin-oligoaniline/Poly (vinyl alcohol) templates for architecting of cardiac tissue with on-demand drug release. *Polymers for Advanced Technologies*, 30(6), 1473–1483. <https://doi.org/10.1002/pat.4579>

Shujaat, A., Minkin, R., & Eden, E. (2007). Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(3), 273–282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2695205/>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

Simonca, L., & Tulloh, R. (2017). Sildenafil in Infants and Children. *Children*, 4(7), 60.
<https://doi.org/10.3390/children4070060>

Singh, B., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2015). Development, optimization, and characterization of polymeric electrospun nanofiber: a new attempt in sublingual delivery of nicorandil for the management of angina pectoris. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, April, 1–10.
<https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1052472>

Singh, H., Sharma, R., Joshi, M., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2015). Transmucosal delivery of Docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 43(4), 263–269.

<https://doi.org/10.3109/21691401.2014.885442>

- Sukhbaatar, A., Sakamoto, M., Mori, S., & Kodama, T. (2019). Analysis of tumor vascularization in a mouse model of metastatic lung cancer. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52144-2>
- Sun, G., & Mao, J. J. (2012). Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair. *Nanomedicine*, 7(11), 1771–1784. <https://doi.org/10.2217/nnm.12.149>
- Suwandecha, T., Rungnim, C., Namuangruk, S., Ruktanonchai, U., Sawatdee, S., Dechraksa, J., & Srichana, T. (2017). Host-guest interactions between sildenafil and cyclodextrins: Spectrofluorometric study and molecular dynamic modeling. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 77, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.08.011>
- Taepaiboon, P., Rungsardthong, U., & Supaphol, P. (2006). Drug-loaded electrospun mats of poly(vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs. *Nanotechnology*, 17(9), 2317–2329. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/17/9/041>
- Tam, S. K., Dusseault, J., Bilodeau, S., Langlois, G., Hallé, J.-P., & Yahia, L. (2011). Factors influencing alginate gel biocompatibility. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 98A(1), 40–52. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33047>
- Teixeira, M. A., Amorim, M. T. P., & Felgueiras, H. P. (2019). Poly(Vinyl Alcohol)-Based Nanofibrous Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Polymers*, 12(1), 7. <https://doi.org/10.3390/polym12010007>
- Teodorescu, M., & Bercea, M. (2015). Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 54(9), 923–943. <https://doi.org/10.1080/03602559.2014.979506>
- Teodorescu, M., Bercea, M., & Morariu, S. (2018). Biomaterials of Poly(vinyl alcohol) and Natural Polymers. *Polymer Reviews*, 58(2), 247–287. <https://doi.org/10.1080/15583724.2017.1403928>
- Thurman, A. R., Clark, M. R., Hurlburt, J. A., & Doncel, G. F. (2013). Intravaginal rings as delivery systems for microbicides and multipurpose prevention technologies. *International Journal of Women's Health*, 5(1), 695–708.

<https://doi.org/10.2147/IJWH.S34030>

- Tiwari, S. K., Tzezana, R., Zussman, E., & Venkatraman, S. S. (2010). Optimizing partition-controlled drug release from electrospun core-shell fibers. *International Journal of Pharmaceutics*, 392(1–2), 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.021>
- Tonglairoum, P., Chuchote, T., Ngawhirunpat, T., Rojanarata, T., & Opanasopit, P. (2014). Encapsulation of plai oil/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexes in polyvinylpyrrolidone (PVP) electrospun nanofibers for topical application. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(4), 430–437. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.788659>
- Tonglairoum, P., Ngawhirunpat, T., Rojanarata, T., Panomsuk, S., Kaomongkolgit, R., & Opanasopit, P. (2015). Fabrication of mucoadhesive chitosan coated polyvinylpyrrolidone/cyclodextrin/clotrimazole sandwich patches for oral candidiasis. *Carbohydrate Polymers*, 132, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.06.032>
- Topuz, F., & Uyar, T. (2019). Electrospinning of cyclodextrin functional nanofibers for drug delivery applications. *Pharmaceutics*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010006>
- Torres-Martinez, E. J., Cornejo-Bravo, J. M., Serrano-Medina, A., & Villarreal-Gomez*, G. L. P.-G. and L. J. (2018). A Summary of Electrospun Nanofibers as Drug Delivery System: Drugs Loaded and Biopolymers Used as Matrices. In *Current Drug Delivery* (Vol. 15, pp. 1–16). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1567201815666180723114326>
- Torres-Martínez, E. J., Vera-Graziano, R., Cervantes-Uc, J. M., Bogdanchikova, N., Olivas-Sarabia, A., Valdez-Castro, R., Serrano-Medina, A., Iglesias, A. L., Pérez-González, G. L., Cornejo-Bravo, J. M., & Villarreal-Gómez, L. J. (2020). Preparation and characterization of electrospun fibrous scaffolds of either PVA or PVP for fast release of sildenafil citrate. *E-Polymers*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/0/0/000000>

- Toth, P., Cannon, C., & Libby, P. (2011). *Comprehensive Cardiovascular Medicine in the Primary Care Setting* (P. P. Toth & C. P. Cannon (Eds.)). Humana Press. <https://doi.org/10.1007/978-1-60327-963-5>
- Tucker, N., Stanger, J., Staiger, M., Razzaq, H., & Hofman, K. (2012). The History of the Science and Technology of Electrospinning from 1600 to 1995. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 7(Special Issue), 63–73. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=15589250&AN=82858886&h=UtG5q+tUVjvz8MbIBT1qQ8N1m ovMQ2sTD17Z2flGZJNPnoLkRlnQSSDUKNCSLEKdCjisYNfIXKh0RSIxURHETg==&crl=c>
- Tyagi, C., Tomar, L., Choonara, Y. E., Toit, L. C. Du, Kumar, P., & Pillay, V. (2014). Electrospun Nanofiber Matrix with a Mucoadhesive Backing Film for Oramucosal Drug Delivery. *International Journal of Materials, Mechanics and Manufacturing*, 2(1), 81–85. <https://doi.org/10.7763/IJMMM.2014.V2.105>
- Ulevitch, R. J. (2004). Therapeutics targeting the innate immune system. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 512–520. <https://doi.org/10.1038/nri1396>
- Um-I-Zahra, S., & Zhu, L. (2015). Novel Drug Loaded Duplicate Nanofibers and Their in-Vitro Drug Release Profiles. *American Research Thoughts*, 1(6), 1683–1698. <http://researchthoughts.us/UploadedArticle/135.pdf>
- Veeran, A., Bhaw-luximon, A., & Jhurry, D. (2013). Polyvinylpyrrolidone – polycaprolactone block copolymer micelles as nanocarriers of anti-TB drugs. *European Polymer Journal*, 49(10), 3034–3045. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.06.020>
- Velasco Barraza, R. (2016). Designing a low cost electrospinning device for practical learning in a bioengineering biomaterials course. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 37(1), 27–36. <https://doi.org/10.17488/RMIB.37.1.1>
- Verreck, G., Chun, I., Rosenblatt, J., Peeters, J., Dijck, A. Van, Mensch, J., Noppe, M., & Brewster, M. E. (2003). Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer. *Journal of*

Controlled Release, 92(3), 349–360. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00342-0](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00342-0)

- Vidal Vademecum Spain. (2010, December 3). ★ *Vademecum.es - Su fuente de conocimiento farmacológico*. <https://www.vademecum.es/>
- Vidal Vademecum Spain. (2020). *Vidal Vademecum Spain*. <https://www.vademecum.es/productos-vademecum-vidal+vademecum+consult-44>
- Vigh, T., Horváthová, T., Balogh, A., Sóti, P. L., Drávavölgyi, G., Nagy, Z. K., & Marosi, G. (2013). Polymer-free and polyvinylpyrrolidone-based electrospun solid dosage forms for drug dissolution enhancement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), 595–602. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.04.034>
- Villarreal-Gómez, L. J., Vera-Graziano, R., Vega-Ríos, M. R., Pineda-Camacho, J. L., Almanza-Reyes, H., Mier-Maldonado, P. A., & Cornejo-Bravo, J. M. (2014). Biocompatibility evaluation of electrospun scaffolds of poly (L-Lactide) with pure and grafted hydroxyapatite. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 58(4), 435–443.
- Villarreal-Gómez, L., Serrano-Medina, A., José Torres-Martínez, E., Lizeth Perez-González, G., & Cornejo-Bravo, J. (2018). Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: Doxorubicin and 5-fluorouracil. In *e-Polymers*. <https://doi.org/10.1515/epoly-2017-0202>
- Vrbata, P., Berka, P., Stránská, D., Doležal, P., Musilová, M., & Čížinská, L. (2013). Electrospun drug loaded membranes for sublingual administration of sumatriptan and naproxen. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(1), 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.08.085>
- Wu, Y. H., Yu, D. G., Li, H. C., & Feng, D. N. (2014). Electrospun Nanofibers for Fast Dissolution of Naproxen Prepared Using a Coaxial Process with Ethanol as a Shell Fluid. *Applied Mechanics and Materials*, 662, 29–32. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.662.29>
- Xie, J., & Wang, C.-H. (2006). Electrospun Micro- and Nanofibers for Sustained Delivery of Paclitaxel to Treat C6 Glioma in Vitro. *Pharmaceutical Research*, 23(8), 1817–1826. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9036-z>

- Xu, Q., Zhang, N., Qin, W., Liu, J., Jia, Z., & Liu, H. (2013). Preparation, in vitro and in vivo evaluation of Budesonide loaded core/shell nanofibers as oral colonic drug delivery system. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13(1), 149–156. <https://doi.org/10.1166/jnn.2013.6920>
- Xu, X., Chen, X., Wang, Z., & Jing, X. (2009). Ultrafine PEG-PLA fibers loaded with both paclitaxel and doxorubicin hydrochloride and their in vitro cytotoxicity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.10.015>
- Xu, X., Yang, L., Xu, X., Wang, X., Chen, X., Liang, Q., Zeng, J., & Jing, X. (2005). Ultrafine medicated fibers electrospun from W/O emulsions. *Journal of Controlled Release*, 108(1), 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.07.021>
- Yamada, S., Yamamoto, K., Ikeda, T., Yanagiguchi, K., & Hayashi, Y. (2014). Potency of fish collagen as a scaffold for regenerative medicine. *BioMed Research International*, 2014(3). <https://doi.org/10.1155/2014/302932>
- Yu, D.-G., Branford-White, C., White, K., Li, X.-L., & Zhu, L.-M. (2010). Dissolution Improvement of Electrospun Nanofiber-Based Solid Dispersions for Acetaminophen. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 11(2), 809–817. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9438-4>
- Yu, D.-G., Shen, X.-X., Branford-White, C., White, K., Zhu, L.-M., & Annie Bligh, S. W. (2009). Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers. *Nanotechnology*, 20(5), 055104. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/20/5/055104>
- Yu, D.-G., Zhang, X.-F., Shen, X.-X., Branford-White, C., & Zhu, L.-M. (2009). Ultrafine ibuprofen-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats using electrospinning. *Polymer International*, 58(9), 1010–1013. <https://doi.org/10.1002/pi.2629>
- Yu, D.-G., Zhu, Branford-White, Yang, Wang, Li, & Qian. (2011). Solid dispersions in the form of electrospun core-sheath nanofibers. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 3271. <https://doi.org/10.2147/IJN.S27468>
- Zaliska, O., & Pushak, K. (2008). Pih8 Cost-Effectiveness of Oral and Transdermal

Contraceptives. *Value in Health*, 11(3), A247–A248. [https://doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)70782-8](https://doi.org/10.1016/s1098-3015(10)70782-8)

Zhang, X.-Y., Liu, J.-P., Qiao, H., Huang, K.-Y., Shi, Y.-B., Song, S.-M., & Ni, J.-M. (2009). Increased stability and solubility of dihydroartemisinin in aqueous solution through the formation of complexes with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. In *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* (Vol. 18, Issue 2, pp. 170–176). <http://www.jcps.ac.cn>

Zhang, Yan, Liu, S., Wang, X., Zhang, Z., & Jing, X. (2014). *Prevention of Local Liver Cancer Recurrence after Surgery Using Multilayered Cisplatin-loaded Polylactide Electrospun Nanofibers*. 32(8), 1111–1118. <https://doi.org/10.1007/s10118-014-1491-0>

Zhang, Yujie, Sun, T., & Jiang, C. (2018). Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(1), 34–50. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.11.005>

Zitek, T., Gates, M., Pitotti, C., Bartlett, A., Patel, J., Rahbar, A., Forred, W., Sontgerath, J. S., & Clark, J. M. (2017). A Comparison of Headache Treatment in the Emergency Department: Prochlorperazine Versus Ketamine. *Annals of Emergency Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.08.063>

XII. ANEXOS

Anexo A: A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices

Authors: Erick José Torres-Martínez, José Manuel Cornejo Bravo, Aracely Serrano Medina, Graciela Lizeth Pérez González, Luis Jesús Villarreal Gómez

Article: A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices

Journal: Current Drug Delivery

Volume: 15

Year: 2018

Pages: 1-16

ISSN: 15672018

DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1567201815666180723114326>

REVIEW ARTICLE



A Summary of Electrospun Nanofibers as Drug Delivery System: Drugs Loaded and Biopolymers Used as Matrices



Erick José Torres-Martínez^{1,2}, José Manuel Cornejo Bravo^{1,2,*}, Aracely Serrano Medina^{1,3}, Graciela Lizeth Pérez González^{1,2,4}, Luis Jesús Villarreal Gómez^{1,2,4,*}

¹Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana Baja California C.P. 22390, México; ²Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México; ³Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México; ⁴Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México

Abstract: Recently, electrospun polymeric nanofibers have proven to be an interesting strategy for drug delivery systems application. The high surface-to-volume ratio of the fibers can improve some processes, such as cell binding and proliferation, drug loading, and mass transfer processes. One of the most important and studied areas of electrospinning is in the drug delivery field, for the controlled release of active substances ranging from antibiotics and anticancer agents to macromolecules such as proteins and DNA. The advantage of this method is that a wide variety of low solubility drugs can be loaded into the fibers to improve their bioavailability or to attain controlled release. This review presents an overview of the reported drugs loaded into polymeric nanofibers, to be used as drug delivery systems. For instance, it presents the reports on drugs with different bioactivities such as anti-inflammatory, anti-microbial, anticancer, cardiovascular, anti-histamine, gastrointestinal, palliative and contraceptive drugs, *etc.* It also analyzes the electrospinning techniques used in each system, as well as the polymers used as matrices for the preparation of the nanofibers; unfolding the advantages of electrospun polymeric nanofibers over other drug delivery systems. This review intends to enlist and summarize the reported literature concerning this topic. In addition, it proposes future research in the field.

ARTICLE HISTORY

Received: November 07, 2017

Revised: April 15, 2018

Accepted: July 14, 2018

DOI:

10.2174/1567201815666180723114326

Keywords: Biopolymers, electrospinning, nanofibers, drug release, fast release, controlled release.

1. INTRODUCTION

Rapid dissolution or controlled release have become important for developing novel strategies for drug delivery applications; this is because of their advantages: increasing the drug solubility and bioavailability, or controlling the rate and site of delivery. Most of the known drug delivery systems are administered by enteral routes, in the form of tablets, capsules, granules, *etc.*, while some are administered by parenteral routes, such as intravenous, intra-arterial, intramuscular, or subcutaneous. The routes and forms of administration have some disadvantages, such as first-pass metabolism,

discomfort or pain. These problems can be resolved by administering the drugs directly in the buccal cavity. For this purpose, it is convenient to incorporate the active substances into nanofibers. Nanofibers prepared by electrospinning are designed to be wetted instantly by saliva, dissolved or disintegrated in the patient's mouth without the need to drink or chew, releasing drugs almost instantaneously into the buccal mucosa for immediate absorption (Fig. 1). This can be achieved using water-soluble polymers and a large surface exposed to the dissolution medium. In the case of controlled release, the drug delivery system is required to dissolve or disintegrate in a set period of time. Both oral or transcutaneous controlled-release allow the administration of pharmaceutical drugs once or twice a day, improving the patient compliance and reducing the toxic plasma peak concentrations that can be produced by multiple administration of immediate release formulations [1, 2].

An alternative method for these types of release is loading active pharmaceutical ingredients by the electrospinning technique, since this is a method that produces ultra-fine

*Address correspondence to these authors at the Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, México. Blvd. Universitario #1000. Unidad Valle de las Palmas. Tijuana, Baja California, México, Postal Code: 22260. ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4666-1408; E-mail: luis.villarreal@uabc.edu.mx; Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana Baja California, México, Postal Code: 22390. ORCID ID: 0000-0002-0013-8937; E-mail: jmcomejo@uabc.edu.mx

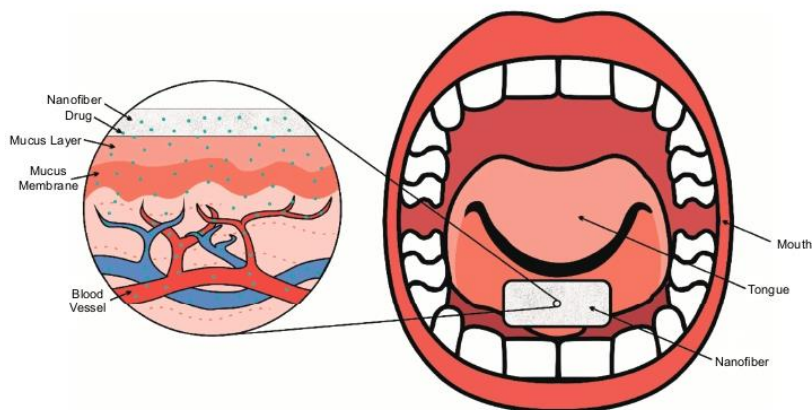


Fig. (1). Nanofibers scaffolds instantly disintegrated by saliva, in the patient's mouth without the need to drink or chew, releasing drugs almost instantaneously into the buccal mucosa for fast absorption. Scheme based on [1, 2].

fibers (from micro- to nanometers of diameter), with controlled surface morphology. These fibers are fabricated by generating a strong electrical field on the desired polymer solution or, if the polymer lacks a good solvent, by melting the polymer and exposing it to the electrical field [1, 3].

When the diameters of the polymer fiber materials are reduced to micrometers or nanometers, interesting features may appear, such as an increased surface area to volume ratio, flexibility in surface functionalities, and superior mechanical performance (*e.g.*, stiffness and resistance to traction); compared to any other known form of the material. These outstanding properties make polymer nanofibers the optimum candidates for many important applications in the biomedical areas [1, 2].

Because of the nanofibers characteristics mentioned above, the purpose of this review is to highlight a great variety of drugs with different bioactivities, such as: anti-inflammatory, anti-microbial, anticancer, cardiovascular, miscellaneous, anti-histamine, gastrointestinal, palliative and contraceptive drugs: as well as the polymers used for this application such as poly(vinyl alcohol) (PVAL), poly(ethylene oxide) (PEO), poly(ϵ -caprolactone) (PCL), chitosan (CHS), poly(acrylic acid) (PAA), ethyl cellulose (EC), cellulose acetate (CA), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), poly(L- lactic acid) (PLLA), poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), poly(acrylonitrile) (PAN), cellulose acetate phthalate (CAP), and poly(urethane) (PU), among others, unfolding the advantages of electrospun polymeric nanofibers over other drug delivery systems. Finally, this review intends to summarize the reported literature regarding this subject and guide scientist in this field, including a critical review of publications on drugs currently on the market, administered in conventional formulations, with the aim of improving their bioavailability [4].

2. ELECTROSPINNING AND APPLICATION ON DRUG DELIVERY SYSTEMS

The electrospinning term is derived from "Electrostatic Yarn" which is a dry spinning process that utilizes electrostatic forces to form small fibers (10-100 μm to 10-100 nm) from a polymer solution (or in its case, a melted polymer). In

Fig. (2), it is illustrated that a basic configuration for the electrospinning device, as well as what type of chemical and biological components may be inside of the nanofibers. This technique consists of three main components: a high voltage source, a syringe pump and a conductive collector [3, 4].

The polymer solution (dissolved or molten) is filled in a syringe and placed over the syringe pump. When a droplet of the polymer solution appears on the tip of the needle (this should be made of a conductive metal), and a high voltage is applied (usually from 5 kV to 50 kV) to the same droplet, this will become highly electrified and the induced charges will be evenly distributed over its surface. Then the droplet will deform into a conical object (also known as the "Taylor cone"). This cone appears when the space between the electrical conducting liquid and insulator exceeds a critical voltage, making the liquid drop unstable and transforming from a rounded shape to a conical shape [5, 6]. When the voltage exceeds a threshold value, the electric force exceeds the surface tension of the drop and then one or more jets are expelled from the tip of the drop depending on the electric field strength. As the jet travels to a metal collector (usually a conductive one, like aluminum), the solvent evaporates and a nonwoven scaffold is formed on the collector surface [7-9].

Various drug delivery systems have been developed or are currently being investigated: Nanoscale formulations (like liposomes), polymer micelles, some complexes and nanofibers. These have attracted special attention during these last decades because they have the potential to improve the therapeutic effects and reduce the toxicity of conventional dosage forms. Some of the attractive features for an ideal drug delivery system would be high loading capacity, high encapsulation efficiency, simultaneous delivery of various therapies, ease of operation and cost-effectiveness, either for immediate or extended release, as well as wound dressing and local chemotherapy. In comparison to other drug delivery systems, the electrospinning technique is very versatile in the selection of its materials and Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) for their release. In contrast with other systems, in the electrospinning strategy, the researcher can have manipulated the rate of degradation of the fibers, hence the delivering rate of the drug. On the other hand, the administration of the drug to a patient is easier than other methods,

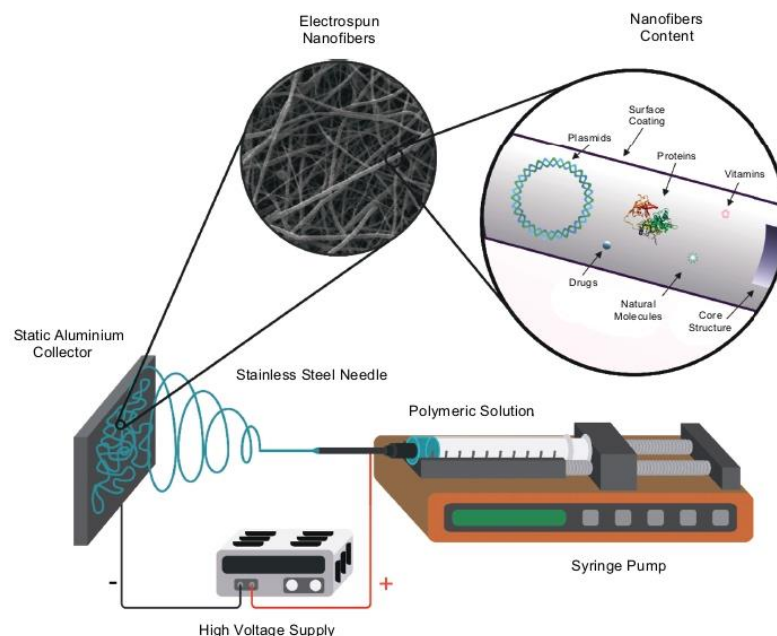


Fig. (2). Basic diagram of the electrospinning device. Scheme based on [3].

since it is easy to place the electrospun mats in the tongue of a patient. For all the above, the electrospinning is an attractive technique for the area of drug delivery systems [1].

3. COMPONENTS OF NANOFIBERS (POLYMERS + DRUGS)

Nanofibers can be fabricated with a great variety of polymers. In drug delivery applications, a polymer solution (polymer + specific solvent) is prepared, then, a defined proportion of the drug is mixed into the polymeric solution, creating a homogeneous solution or a suspension (depending on drug's solubility into polymeric solution). This mixture is electrospun to produce nanofiber composed with a solid complex of polymer-drug. The solvent is evaporated in the process. Different types of nanofibers can be synthesized, depending of the electrospinning strategy used. In the other hand, nanofibers are composed by a polymeric backbone or base, which represent most of the fiber composition and a bioactive molecule (drugs, proteins, hormones, etc.), or other polymer but in smaller proportion than the base polymer [6].

Fig. (3), explains how nanofibers are obtained from different strategies of the electrospinning method: with the (a) *electrospinning + drug dissolved*; it can obtain embedded molecules into nanofibers, (b) *Electrospinning + drug loaded nanocarriers*; it can prepare nanocarriers that are attached outside the fibers, (c) *Electrospinning + drug post treatment*; the drug or a biomolecule are attached outside the fibers. Finally, (d) *Core-shell electrospinning*; molecules are inside a bulk into nanofibers.

When the resulting nanofiber mats are placed in aqueous media (e.g., the mouth), the system delivers continuously the drug meanwhile the nanofibers are degraded (Fig. 4) [1].

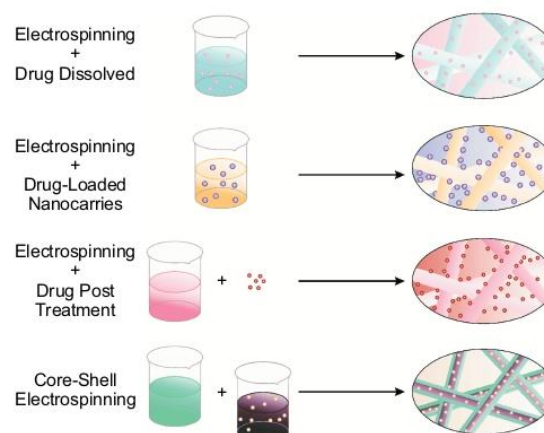


Fig. (3). Graphic representation of several strategies for the preparation of drug-loaded nanofibers. (a) Electrospinning + drug dissolved (b) Electrospinning + drug loaded nanocarriers. (c) Electrospinning + drug post treatment. (d) Core-shell electrospinning. Scheme based on [6].

4. POLYMERS

Various carrier materials, including natural and synthetic polymers and/or a mixture of both (biodegradable and non-degradable) have been an object of experimentation and research with the electrospinning technique, as well as with many active pharmaceutical components. As for the drug delivery behavior, this is determined by the diffusion of the drug and/or degradation of the carrier. In a few words, the fibers formed by this technique can be designed to control the dispersion of a drug and thus improving the release kinetics of APIs [10].

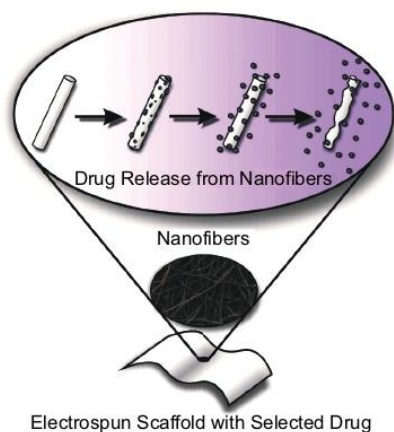


Fig. (4). Release of drug components from an electrospun nanofiber. Scheme based on [1, 4].

The use of polymers -especially biodegradable ones- has drawn a special attention in electrospinning investigations because polymers have different advantages: For example, no second surgery is required to remove an implanted support since the polymer is absorbed and degraded by the body. In rapid dissolution drug delivery systems, the polymers are degraded, while the loaded drugs are absorbed. Polymers such as poly(ϵ -caprolactone) (PCL), poly(vinyl alcohol) (PVAL), poly(vinylpyrrolidone) (PVP) and chitosan (CHS) have been extensively investigated to make fibers with desired properties for tissue engineering and drug delivery applications [9, 11].

One of the great benefits in the area of drug delivery it is the ability to transport drugs and release them as the polymer degrades. As the polymer slowly breaks down into smaller, non-toxic fragments, releases the drug wherever is necessary. It is also noted that the body can degrade polymers that are being placed in it, by the metabolic pathways that take effect for the natural elimination of these compounds, into much simpler products. In tissue regeneration, these polymers are of interest because they reduce the risk of the body rejecting the implant or response of the immune system. Polymers that are biocompatible have been extensively investigated for the manufacture of scaffolds with properties desired for tissue regeneration [9], or delivery of APIs (Table 1) [9, 11, 12].

5. DRUGS LOADED INTO ELECTROSPUN NANOFIBERS

The aforementioned properties of the electrospun fibers, such as a large surface area, a possibility of loading large amounts of drug, simultaneous administration of various therapies, ease of operation and cost-effectiveness has led the scientific community to expand, in the past few years, in the area of improving the current drug delivery systems. The last-mentioned properties about the fibers make them good prospects for the administration of a poorly water-soluble or a low-bioavailability active pharmaceutical components. Among the most investigated areas, drug delivery (either rapid dissolution or controlled release), tissue regeneration and local cancer treatments are of the most interest. The fol-

lowing are some of the drugs used in the electrospinning area.

5.1. Anti-inflammatory Drugs

Anti-inflammatory drugs are substances that reduce inflammation and swelling symptoms and may possess analgesic and antipyretic effects [39]. It is noted that these drugs have been previously used in electrospinning to formulate new delivery systems because many pharmaceutical components of this kind are poorly water-soluble and the desired effect of an almost immediate relief is of a great interest for many. It is shown below that with the electrospinning technique, the electrospun nanofibers that have been studied are usually fabricated with an anti-inflammatory and another pharmaceutical component (mostly with analgesics), to have an improved treatment [4, 13-17].

A drug widely studied is IBU, which is a therapeutic agent in the class of nonsteroidal used to treat pain, fever and inflammation. This includes painful menstrual periods, migraines and rheumatoid arthritis [40]. IBU has been studied using the electrospinning method because it is poorly water soluble, but with a high bioavailability, been a candidate for an immediate release system in various articles [11, 12, 41].

Yu *et al.* (2009), reported a PVP K30 electrospun mesh loaded with IBU. The polymer's solutions used were from solid dispersions or as some amorphous physical form. In the first paper, Diffraction Scattering Calorimetry (DSC) and X-ray Diffraction (XRD) results, and morphological observations showed that IBU was distributed as nanosolid dispersions in the fibers. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) results showed that the major interactions between PVP and IBU were mediated by hydrogen bonds. It was shown that the drug delivery membranes, with different drug concentrations, had almost the same wetting and disintegration times (about 15 and 8 seconds, respectively), but these had differences that were significant in the dissolution rate, this because of the drug presents different physical states. IBU was released at 84.9% and 58.7% respectively, in the first 20 seconds, for the membranes with drug to PVP ratios of 1:4 and 1:2, respectively [12].

In a second paper by the same authors, it was shown that the drug had good compatibility with the polymer, and was well distributed in an amorphous physical state. This was confirmed with the results from Scanning Electron Microscopy (SEM), DSC and FTIR. *In vitro* dissolution tests showed that the electrospun fiber mats were capable of dissolving in 10 s. The authors concluded that the rapid dissolution of drug-loaded fibers may lead to applications that improve the dissolution rates of drugs that are poorly soluble in water [41].

The objective of a similar study was to explore electrospun nanofibers of PCL loaded with IBU, as a model for the oromucosal administration of drugs that were poorly soluble in water. It was seen that incorporating IBU in the PCL reduces its crystallinity. DSC analysis demonstrated that the components that were incorporated in the nanofibers were partially dispersed in the polymer matrix, and partly in the form of dispersed nanocrystals. The incorporation of IBU into PCL nanofibers significantly improved their dissolution

Table 1. Biocompatible polymers used as drug delivery carriers.

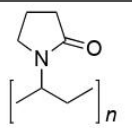
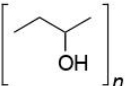
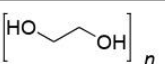
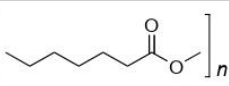
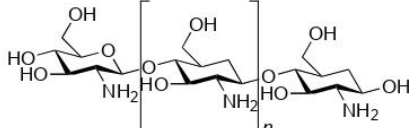
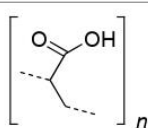
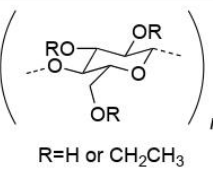
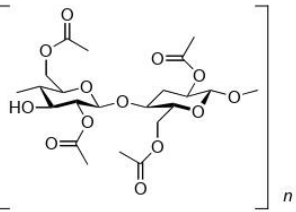
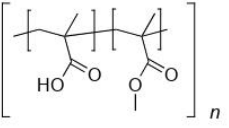
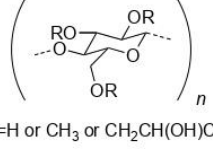
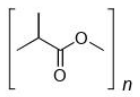
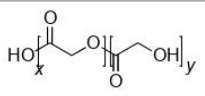
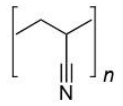
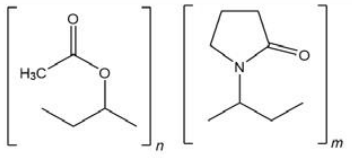
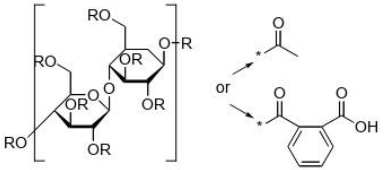
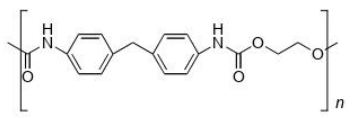
Polymer	Chemical Structure	Loaded API	Refs.
PVP		IBU, NP, INDO, MEL, KETO, APAP, FOG, LOR, SPIRO, GRIS, AMOX, SDS	[12-22]
PVAL		SUM, AC, CA, RFN, DOC, CIPRO, DONEPEZIL	[10, 22-24]
PEO		GML, DOX, PTX	[25-27]
PCL		IBU, SUM, NP, CVD, TCN, AMB	[11, 28-30]
CHS		SUM	[28]
PAA		SUM	[28]
EC		KETO	[16]
CA		KETO	[16]
Eudragit S100		AC	[31]
HPMC		DPH	[32]

Table (1) contd....

Polymer	Chemical Structure	Loaded API	Refs.
PLLA		TCH DOX	[26, 33]
PLGA		MET-HCl PTX	[30, 34]
PAN		ACV	[35]
Kollidon VA64		ITR	[36]
CAP		TDF	[37]
PU		ITR	[38]

Polymers: PVP: poly(vinyl pyrrolidone); PVAL: poly(vinyl alcohol); PEO: poly(ethylene oxide); PCL: poly(ϵ -caprolactone); CHS: Chitosan; PAA: poly(acrylic acid); EC: Ethyl cellulose; CA: Cellulose acetate; HPMC: Hydroxypropylmethyl cellulose; PLLA: poly(L- lactic acid); PLGA: poly(lactic-co-glycolic acid); PAN: poly(acrylonitrile); CAP: Cellulose acetate phthalate; PU: Poly(urethane). Active pharmaceutical ingredient: IBU: Ibuprofen; NP: Naproxen; INDO: Indomethacin; MEL: Meloxicam; KETO: Ketoprofen; APA: Acetaminophen; LOR: Loratadine; SPIRO: Spirolactone; GRIS: Griseofulvin; AMOX: Amoxicillin; SDS: Sodium dodecylsulfate; SUM: Sumatriptan; AC: Aceclofenac; CAF: Caffeine; RFN: Riboflavin; DOC: Docetaxel; CIPRO: Ciprofloxacin; DONEPEZIL: Donepezil hydrochloride; GML: Glycerol Monolaurate; DOX: Doxorubicin; PTX: Paclitaxel; CVD: Carvedilol; TCN: Tetracycline; TCH: Tetracycline hydrochloride; AMB: Amphotericin B; DPH: Diphenhydramine; MET-HCl: Metoclopramide hydrochloride; ACV: Acyclovir; ITR: Itraconazole; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate.

rates. PCL nanofibers released nearly 100% of the incorporated IBU in 4 h, demonstrating the influence of drug properties, such as molecular weight and solubility on the release from the polymer matrix [11].

Vrbata *et al.* (2013), incorporated NP in fibers. This API is a non-steroidal anti-inflammatory drug that relieves pain, fever, swelling and stiffness. It is indicated for juvenile and rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, pain, primary dysmenorrhea, tendonitis, bursitis and acute gout [28, 40].

NP and its salt were incorporated into membranes through the electrospinning process. As mentioned above, anti-inflammatory drugs have been studied in combination with other drugs for a more effective treatment; in this case, NP was combined with SUM succinate. They were studied alone and in combination. The release of NP and SUM with three hydrophilic polymers was tested: CHS, PVAL and PAA; and one hydrophobic: PCL. The later showed a very rapid release of the two drugs used. All polymers used in the work had a release of more than 90% of the APIs, and the

fiber were dissolved in the acceptor phase within 10 min. SEM images showed that the fibers had the homogeneity, flexibility, mechanical resistance and drug loading capacity (up to a 40% of the membrane mass) that the authors were aiming for. These investigations are very advantageous for the formulation of sublingual drug delivery systems, as well as controlled release systems [28].

Canbolat *et al.* (2014), selected PCL as the polymer matrix to create a drug delivery system for NP. In this case, the drug was complexed with beta-cyclodextrin (BCD) to form an inclusion complex and then electrospun. The diameter of the fibers was around 300 nm, according to SEM. The complexed drug in the fibers showed a better release than from fibers with uncomplexed drug; this because the complex improved the solubility of the drug [29].

Wu *et al.* (2014), reported a successful coaxial electrospinning to fabricate NP-loaded PVP nanofibers with only one solvent: ethanol; as part of the PVP solution, and as a solvent for the shell. Field Emission Scanning Electron Microscopy (FESEM) showed that higher quality nanofibers

could be obtained by this method, with a diameter of 270 ± 60 nm, also with linear morphologies, with no beads or spindles, and a smooth surface. The authors analyzed XRD patterns and verified that the nanofibers were amorphous nanocomposites with the drug distributed homogeneously in the polymer. The *in vitro* dissolution tests showed that the medicated nanofibers could release the contained drug rapidly, at once, while in contact with the dissolution medium, which is considerably faster than for the commercially available, dispersible tablets [13].

López *et al.* (2014), studied another anti-inflammatory drug in fiber-loading, INDO, which is a non-steroidal anti-inflammatory drug used as an antipyretic, against pain and stiffness. It is estimated that INDO is about 20 times more potent than acetylsalicylic acid (AA). The authors of the article state that over a long term of administration, there is a chance that a high rate of intolerance limits drug use. This drug is not usually administered as an analgesic or antipyretic of first choice, unless the fever has been resistant to other treatments. A series of experiments were performed for the optimization of a release system, involving two sets of electrospun PVP fibers loaded with INDO produced with a mixture of solvents (acetone/dimethylacetamide). The authors stated that was possible to obtain loadings of the API up to a 33% w/w. Their SEM analysis showed that the fibers were smooth and uniform and, it was also found by XRD and DSC that the drug exists in amorphous physical state in the fibers. Interesting enough, the authors found that the amorphous form of the drug was stable after storing the fibers for 8 months in a desiccator with relative humidity <25%. This means that the fibers could be stored for long periods of time and still be stable if administered after months of being fabricated. And finally the functional performance of the fibers was also studied in the article; the fibers released their components very rapidly, offering accelerated dissolution compared to the drug formulated in conventional ways [14].

MEL is a drug that has also been studied as an immediate release by the electrospinning technique. This drug is an oxycodone derivative, which are enolic acids that inhibit cyclooxygenases 1 and 2 (COX-1 and COX-2) with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity; also, show moderate selectivity against COX-2. It was approved as an NSAID selective for COX-2 in some countries [40]. This drug is commercially produced in suspensions and tablets. However, these forms of dosage have received complains and have poor acceptance in the community because of their bitter taste and difficulty in swallowing, especially for children. In addition, MEL has a poor solubility in oral administration, so its absorption is incomplete. So the main point of the article was to improve these limitations and thereby prepare formulations for rapid release, even for the masking of its bad taste. So, electrospun PVP fibers were fabricated, loaded with MEL. The incorporation of BCD and sweeteners were carried out to improve solubility, disintegration time, and release of MEL, as well as to improve the taste of the dosage forms. The authors found that disintegration time, MEL release characteristics, cytotoxicity and stability the drug improved, achieving masking of its bad taste [15].

KETO is another non-steroidal anti-inflammatory drug that is derived from the propionic acid and has analgesic and

antipyretic effects. In addition to the inhibition of COX, it can stabilize the lysosomal membranes and antagonize the actions of bradykinin. Nanofibers containing KETO have been developed using partially and fully hydrolyzed PVAL as a drug delivery system. Something interesting to note is that the electrospun PVAL fibers were stabilized against disintegration in water by treatment with methanol. Fibers were analyzed by UV spectrophotometer at body temperature (37°C) and at room temperature (20°C), the results showed that fibers treated with methanol do not present accelerated release, but a controlled release fashion. This may be beneficial for certain treatments that need a more controlled release and still use a well-known and studied polymer for these applications [23].

Moreover, Um-I-Zahra S and Zhu L (2015), also studied the formation of nanofibers loaded with KETO by the electrospinning technique and their *in vitro* drug release profiles. The difference is that three polymers were selected for this method: EC, CA and PVP. They showed that the fibers had a clear formation and that they are affected by the type of solvent and amount of drug used, this by SEM analysis. The *in vitro* drug release studies indicate that nanofibers that are hydrophilic have a higher drug loading percentages and also showed a faster drug release profiles compared to those nanofibers that are hydrophobic, so, as expected, hydrophilic polymers are more attractive for rapid release formulations [16].

One well-known drug today is APAP, which is used as antipyretic and analgesic, usually for mild to moderate pain. APAP increases the threshold to painful stimuli and therefore exerts an analgesic effect against pain due to various causes. This is often sold in combination with other ingredients (*e.g.*, opioid analgesics). APAP is also used for more intense pain, such as cancer pain (chemotherapy) and after surgery [40].

APAP is an electrospinning candidate because of its low water solubility. Solid dispersions, involving an electrospinning process, with PVP as the base polymer and APAP as the drug were produced and showed successful results. Solid dispersions of electrospun fibers were compared to three traditional dispersion system processes: freeze drying, vacuum drying and heating drying. By using SEM, DSC, XRD, and FTIR techniques, the authors analyzed the surface morphologies, drug physical status, drug-polymer interactions and *in vitro* dissolution, demonstrating that the electrospun nanofibers released 93.8% of the pharmaceutical compound content within the first 2 min and that the APAP dissolution rates of the different solid dispersions were as follows: Electrospun membranes > vacuum-dried membrane \approx freeze dried membrane > heat-dried membrane. Electrospun solid dispersions showed a better dissolution performance in comparison to the other methods described above, this is because fibers showed larger surface area, high porosity (resulting from their web structure) and that had a more homogeneous distribution of APAP in the fibers [17].

Quan *et al.* (2011), studied another compound that was studied was the feruloyl-glycerol-oleyl (FOG), which is a mixture of a (3)-feruloyl-monooleoyl-glycerol (FMOG) and a (3)-feruloyl-dioleoyl-glycerol (FDOG) (these last two being less studied as anti-inflammatory compounds) which are

derivatives of the ferulic acid (FA). The authors explained that this mixture has the biological properties of FA (antioxidant, anti-inflammatory, antiviral and UV filter properties). This means that this drug can be used to prevent infection or bacteria growth. The downside of the compound is poor water solubility which may limit its use. The authors choose to use FOG in conjunction with PVP (as the base polymer matrix) to fabricate fast dissolving drug release membranes. The two materials were dissolved in a mixture of chloroform/ethanol (4:1 v/v). The results showed that the FOG had a good compatibility with the polymer, as well as a good FOG distribution within the fibers. They observed that the diameter of the fibers was influenced by the concentration of PVP and voltage, in this case, fibers with a diameter of 700-800 nm were obtained with PVP concentration of 5% (w/v) and a voltage of 14 kV. Release assays confirmed that the fibers could be used for rapid dissolution system (dissolution time of 2.0 ± 1.5 s). These results demonstrated the potential of using solid dispersion with the electrospinning technique to improve the dissolution profile of poorly water soluble compounds [42].

Goodman *et al.* (2011), reported that another drug that has been electrospun has been diclofenac (DF), which has analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities. Its potency is much greater than that of INDO, NP, or other traditional NSAIDs. In addition, the drug appears to reduce intracellular concentrations of free amino acids in leukocytes and modifies their release or uptake [40].

Karmoker *et al.* (2016), evaluated three drugs that were electrospun with PVAL as the drug carrier. These drugs were non-steroidal anti-inflammatories with different water solubility: diclofenac sodium (DFS) (sparingly soluble in water), NP and INDO (both water insoluble). The composition of the drugs give the drug-loaded fibers different morphological appearances. The authors emphasize that the chemical composition of the drugs was not affected by the electrospinning process, this backed by the fact that the ^1H NMR spectra showed favorable results. It was noted by the authors that the molecular weight of the drugs used in their investigation played an important role on the rate and the total amount of the drugs release, both decreasing when the increasing of the molecular weight of the drugs. Also, the authors compared the characteristics of release between fibers and films that were drug-loaded, and they concluded that the films did not exceed the release characteristics of the fibers [43].

Another pharmaceutical compound that has been studied is AC, which is a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID), an aryl derivative of acetic acid, structurally related to DF, with an intermediate half-life indicated for the relief of pain and inflammation associated with rheumatic disorders, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and ankylosing spondylitis [43].

AC has previously been electrospun with Pantoprazole (PP). The drug combinations were used for restricting and compensating adverse effects of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID), so co-administration with a proton pump inhibitors may be beneficial to patients that consume Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) for the treatment of chronic diseases such as arthritis; avoid-

ing, in this way, to struggle with the irritation of the gastric mucosa [31].

The drugs were simultaneously electrospun by using a composite solution of zein/Eudragit S100. The physical-thermal characterization assays as thermogravimetric analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) of the nanofibers showed that both active pharmaceutical compounds were evenly distributed in the nanofibers in an amorphous state. They also noted that the *in vitro* release studies maintained the release of both drugs until 8 h, making it a good candidate for a controlled release treatment. Also, the co-administration of the active pharmaceutical compounds (PP with AC) reduced the gastrointestinal toxicity that NSAID induce. This was confirmed by animal experiments done *in vivo*. The researchers successfully developed a dual drug delivery system comprising polymers with different release characteristics and achieved oral administration of AC with reduced side effects [31].

5.2. Antimicrobial Drugs

Antimicrobials constitute a large group of compounds with diverse structures and mechanisms of action against bacteria (antibiotics), viruses (antiviral), fungi (antifungals) and parasites (antiparasitics); however, some generalizations can be made regarding important issues regarding the use of such drugs [4, 44].

GRIS is fungistatic against various species of the *Dermatophytes microsporum*, *Epidermophyton* and *Trichophyton*. The drug has no effect on bacteria or other fungi. Although there is a rare lack of improvement in ringworm lesions, the strains of these patients are generally still susceptible to GRIS *in vitro*. In a previous study, the same authors that electrospun INDO also electrospun griseofulvin for the optimization of release, producing PVP fibers with an acetone/dimethylacetamide solvent system. The results were similar to the results with INDO, this is: drug loading up to a 33% w/w, smooth and uniform nanofibers were the drug was in amorphous physical state. This form was stable after being stored 8 months with a relative humidity <25%, and it had a very fast release of the pharmaceutical compounds compared to the conventional formulations [14].

A bactericidal that is well known in the market is CIPRO, which inhibits Deoxy Ribonucleic Acids (DNA) replication by binding to DNA gyrase and topoisomerase IV. It is usually used against urinary tract infections, gastroenteritis, osteomyelitis and anthrax [45]. Modgill *et al.* (2016) studied the permeability of CIPRO incorporated to electrospun fibers. The research focused on investigating the permeability of CIPRO from PVAL nanofibers through different biological membranes because of the afforded mentioned properties of the electrospun fibers. The researchers found that the fibers generated greater drug permeability than the pure bactericidal. Permeability following the order: Intestinal tissue > eye > trachea > sublingual > rectal > skin. The authors also found that these studies showed there was a steady-state release of the drug, which has not been seen with the current presentations of the drug, which also have a high degree of fluctuation on the release. The authors concluded that the fibers provide numerous advantages for use as a support sys-

tem for encapsulating pharmaceutical compounds and thus enhancing current therapies [46].

Moreover, GML has been proposed as a microbicide component acting by blocking transmission-facilitating innate immune response to vaginal exposure. It was shown in an especially rigorous test of protection in the SIV (Simian immunodeficiency viruses)-rhesus macaque model of HIV-1 transmission to women, that GML used daily and before vaginal challenge protects against repeated high doses of SIV, by criteria that include virological and immunological assays to detect occult infection. It has also been evidenced for indirect mechanisms of action in GML-mediated protection. This compound has been tested for the electrospinning process and has been successfully electrospun. The authors discussed and suggested the use as prevention technologies (technologies that simultaneously prevents unwanted pregnancy and Sexually Transmitted Infections (STIs) and emphasize that this is a global health priority). It was demonstrated that GML fibers designed for topical administration can function as a combination of chemical and physical barrier as prevention technology. The polymers that were used in the work were PLLA and PEO (both are FDA approved materials) which would act as controlled-release of drugs and may facilitate the release of multiple agents simultaneously, against sperm and both viruses: HIV-1 and HSV-2. It was observed by the authors that the infection of HIV-1 *in vitro* was inhibited and the physical obstruction of the spermatozoa was successful by the drug-loaded fibers. It was also noted the activity by GML to inhibit the motility and viability of spermatozoa. The application of drug-loaded fibers for preventing STI's (such as HIV-1) and unwanted pregnancies may be an innovative platform for drug delivery for future researches [25].

Buschle-Diller *et al.* (2007), reported another compound that has antimicrobial properties is TCN, which was electrospun with chlortetracycline hydrochloride and AMB, these studies were carried out to investigate release properties and antimicrobial efficacies of the model drugs. They were electrospun by a coaxial electrospinning. TCN was discharged from PCL at a higher rate, while AMB was slower. In dissolution tests, PCL drug loaded was almost completely released over time, while PLA released only about 10% of the total loaded drugs. By forming PCL-PLA fibers, the authors stated that the surface and release characteristics could be modified to conform a sensitive drug delivery system. The authors talk about the importance of biocompatible nanofibers, that they can adapt to the physiological conditions of the human body and how they have become increasingly important for clinical applications in recent years. Electrospun fibers offer special advantages because of their large surface area and their absorption/release properties and if loaded with pharmaceutical compounds, the administration properties can be adapted to a specific release rate, so it is a versatile technique for the loading of these compounds [33].

Coaxial electrospinning was used to fabricate core-shell fibers for a drug delivery application, PLLA was used as the shell structure and TCH as a core material. The authors performed SEM, TEM, DSC and a tensile test to characterize and investigate the viability of the resulting nanofibers for

use as drug delivery vehicles. *In vitro* drug release behavior was also examined by UV-VIS spectroscopy. The results from the investigation indicated that the drug delivery device can be conveniently obtained for encapsulation of TCH in PLLA fibers, which generates the sustained release of TCH. They concluded that drug-containing hydrophilic fibers can be used as drug delivery vehicles or transformed into biomedical devices such as sutures and wound dressings [47].

Amoxicillin (AMOX) is also an antibiotic that has been previously studied in electrospinning techniques. Authors found the optimum conditions for the preparation of a composite of CA and PVP fibers, containing AMOX within the fibers, whereby the structure would be: CA/PVP-amoxicillin/CA. The geometric, physicochemical and thermal properties of the membranes were characterized by FTIR, DSC, SEM and TEM. In addition, the mechanical characterization of the fibers showed that the tensile strength of the membrane is not affected by the presence of AMOX inside the fibers. The effect of pH on the release rate of AMOX was also studied. The amount of antibiotic release increased with increasing pH, from 61% at pH 3 to 79% at pH 7.2. The authors assume that the release of amoxicillin is due to a diffusion mechanism. These composites are recommended to resolve the problem of possible drug loss during the matrix entrapment process, with potential local application to treat dental or cutaneous infections [20].

The high temperature electrospinning process was used for the preparation of drug-loaded PAN fibers with acyclovir (ACV), an antiviral. The fibers were prepared from a dimethyl sulfoxide solution of PAN and ACV at 80°C. As the temperature increased, the viscosities and surface tensions of the co-dissolution decreased while the conductivities increased, which may explain the improved electrospinning ability of the solutions. ¹H-NMR analysis showed that the chemical integrity of ACV was maintained during the high temperature electrospinning process. The ultra-fine fibers had a smooth surface and a uniform structure with no bead configurations on the strings. 94% of the fiber diameters fell within the range of 400-700 nm. X-ray diffractograms and DSC showed that almost all the ACV was distributed in the PAN fiber matrix in the amorphous state, and the FTIR spectra demonstrated that PAN and ACV had sufficient compatibility due to hydrogen bonding. The fibers produced sustained drug release (16 h), *in vitro*. This study demonstrates that an elevated temperature electrospinning process can extend the processing window and allow the preparation of new types of high-quality functional fibers for drugs which are insoluble in most solvents [35, 36].

Huang *et al.* (2006), argues that despite advances in modern medicine, the human immunodeficiency virus (HIV) still affects the health of millions of people around the world and a lot of effort is being put into developing methods to prevent infection or eradicate the virus after infection. Authors describe the potential use of CAP electrospun fibers with TDF as a tool to prevent transmission of HIV. It was noted in an article that because of the pH-dependent solubility of the CAP, the fibers were stable in the vaginal fluid (healthy vaginal flora has a pH below 4.5), while the addition of small amounts of human semen (pH between 7.4 and 8.4) immediately dissolves the fibers, producing the release

of encapsulated drugs. The pH-dependent release properties were carefully studied by the researchers and they showed that the antiviral drugs released, along with CAP dissolution have an intrinsic antimicrobial activity, efficiently neutralize HIV *in vitro* [37].

Yu *et al.* (2011), described a new type of solid dispersion electrospinning was developed, in the form of a core-shell using coaxial electrospinning for poorly water-soluble drugs. The authors selected ACV as a model drug, PVP as a hydrophilic filament-forming polymeric matrix, sodium dodecyl sulfate as a transmembrane enhancer and sucralose as a sweetener. The authors successfully prepared core-shell nanofibers, with the shell consisting of PVP, SDS and sucralose, and the core part composed of PVP and ACV. It was reported by the authors that the fibers had an average diameter of 410 ± 94 nm, with a uniform structure, as well as a smooth surface. The authors stated that the ACV, SDS and sucralose were well distributed in the amorphous matrix of PVP. This was determined by DSC and XRD, showing that the interactions were of second-order. *In vitro* dissolution and permeation studies demonstrated that solid dispersions of core-shell nanofibers could rapidly release ACV in one minute, with an increased permeation rate six-fold across the sublingual mucosa compared to that of the crude ACV. The authors concluded that the study provides an example of the systematic design, preparation, characterization and application of a new type of solid dispersion consisting of multiple components and structural characteristics [21].

ITR was also studied for the electrospinning process, however due to its low solubility in water, four different methods were tested: casting films, spray-drying, single syringe electrospinning and high-speed electrospinning, using copovidone (Kollidon® VA64) as the polymer matrix, which is a vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (with a 6:4 ratio). The high-speed electrospinning process was used by the authors to demonstrate the feasibility of this electrospinning process compared to the single-needle electrospinning process. The formulations were evaluated in terms of improvement in the dissolution rate of ITR and were analyzed by SEM, DSC and XRPD. Despite the significant increase in productivity of the high-speed electrospinning, it was demonstrated that the morphology obtained was very similar to the fibrous material of simple electrospinning. The results of the DSC and XRPD showed that the drug was transformed into an amorphous form in most cases, except for the film casting samples. The authors conclude that using the high-speed electrospinning system to the amorphous solid dispersions produce fibers proved to be a good alternative from the single-needle electrospinning, this because the fibers were very flexible, the process was scalable and easy to be set in a continuous manufacturing line, with good cost-effectiveness ratio, since is a fast process [36].

Electrospinning was applied to the preparation of non-biodegradable drug-loaded nanofibers, in order to create topical drug delivery and wound healing. The specific objective of these studies was to assess if these systems could be of interest as water-poor delivery systems. ITR and ketanserin were selected as model compounds while polyurethane (PUR) was selected as the polymeric material. For both these drugs, the authors obtained an amorphous nanodispersion for

ITR with dimethylformamide (DMF) and ketanserin with dimethylacetamide (DMAc). It was demonstrated that the collected fibers release the drugs at various speeds and profiles based on the morphology of the nanofibers and the content of the drugs. The data were generated using a specially designed release apparatus around a rotating cylinder. The authors found that loading a small amount of ITR, the release is a linear function of the square root of time (Fick kinetics), and that the drug did not have an initial burst release, being suitable as sustained release system [38].

5.3. Anticancer Drugs

Cancer is a group of diseases that affect abnormal cell growth with the potential to invade or spread to other parts of the body. DOC is a well-known mitotic inhibitor for oral cancer. It is available only as an intravenous formulation on the market. It faces problems of extravasation, inflammation of the veins and other side effects of chemotherapy. The aim of the authors was to design a mucoadhesive nano-carrier system that is maintained at the site of application and maximizes the therapeutic potential of the anticancer drug as well as attenuates its systemic side effects. In the study, DOC-PVAL fibers were prepared using the electrospinning method. The resulting fibers were characterized by various parameters such as surface morphology, drug loading, and *in vitro* drug release, tensile strength, mucoadhesivity, and drug permeability, degree of swelling and anticancer activities against selective cell lines to establish their therapeutic potential. The results were positive and it was concluded that the current approach comprising polymeric nanofibers can be successfully used for local administration of anticancer drugs [8].

Zhang *et al.* (2014), reported another compound that is used in the treatment of cancer is cisplatin (CP). CP is used in the treatment of liver cancer, but it has the drawbacks that the drug tends to accumulate in this organ and it has a poor intake after intravenous administration. Research focuses on making the chemotherapy less aggressive for the patient's liver by using an electrospun system. The system consisted of five layers, the first, third and fifth layer being the polymer (PLA) and the second and fourth layer being the drug. The rationale for that conformation was to have a prolonged release of cisplatin and prevent local cancer recurrence after a surgical resection. The *in vivo* studies at 24 h showed that the multilayer fiber mat had a prolonged release and the retention in the tissue was more stable. The authors observed in studies with mice that liver cancer had been retarded, mice had a prolonged survival time, and there was a reduced toxicity compared with other groups with different treatments. This study shows us the potential that electrospun fibers may have over the aggressiveness of some APIs. On the other hand, DOX is a chemotherapy medication used in a numerous of types of cancer. This includes leukemia, lymphoma and many types of carcinomas (solid tumors), and soft tissue sarcomas. It is usually given by injection into a vein, a treatment that has never been well received [48].

The electrospinning of poly(ethylene glycol) (PEG) fibers loaded with DOX has been extensively studied. In one report, the authors developed fibers using a water-in-oil emulsion. The polymers used in the article (PEG and PLLA)

were dissolved in chloroform which constitute the oily phase while DOX was contained in the aqueous phase. The purpose of this was to encapsulate the drug in the fibers within the oil phase. The diameter of the electrospun fibers was in the range of 300 nm to 1 μ m (these being ultrafine). The content of DOX in the fibers was 1-5% by weight, and it was fully encapsulated within the fibers. The release was controlled by diffusion and the mechanism of enzymatic degradation. The antitumor activity of DOX incorporated into PEG-PLLA fibers versus mouse glioma cells (C6 cell lines) was assessed by the MTT method. The results showed that DOX could be released from the fibers without losing cytotoxicity, thus making the system object of interest for further studies [26].

Vrbata *et al.* (2013), evaluated the drug release behavior of the loaded fibers prepared by an emulsion as the object of study, also with DOX as the model drug. Confocal microscopic images of laser scanning indicated that the drug was incorporated in the PEG-PLLA copolymer nanofibers, forming drug-loaded structural fibers. Drug release behavior of this system showed a three-stage diffusion controlled mechanism in which the rate of release of the first stage was slower than that of the second stage, but both obeyed the second law of Fick. Based on these results, it is concluded that the DOX-loaded fibers prepared by emulsion electrospinning may be used as a reservoir-type delivery system in which the rate of DOX release decreases when it is found at a higher concentration in the fibers [27].

Nanofibers sensitive to the stimuli were developed through the electrospinning method. Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide-co-vinylpyrrolidone) (poly(NIPAAM-AAm-VP)) was used as the material to prepare the electrospun fibers. DOX-loaded fibers were prepared and characterized by XRD, SEM and FTIR. The cytotoxicity of DOX-loaded fibers was evaluated by MTT test on A549 lung cancer cell lines. The *in vitro* cytotoxicity assay showed that pristine fibers did not affect the growth of A549 cells. The antitumor activity of DOX-laden fibers against cells was maintained throughout the experimental process, whereas the effect of dissolved DOX disappeared within 48 h. The drug release pattern of these systems is zero order and the rate of drug release does not depend on the drug/polymer ratio in different implant formulations. The researchers found that these new fibers were stable and retained their morphology even after incubation in release medium (pH 7.4, 37°C), while they collapse and disperse rapidly in an aqueous solution of acid medium at room temperature [49].

PTX has also been electrospun. PTX is a drug that acts as a toxic substance for the mitotic spindle through its binding of high affinity to the microtubules with the intensification of tubulin polymerization. It has a remarkable activity in a wide range of solid tumors, such as ovarian, breast, non-small cell lung cancer, head and neck cancer, esophageal, prostatic and bladder cancer, as well as AIDS-related Kaposi's sarcoma [45].

Vrbata *et al.* (2013), also studied emulsion electrospinning of DOX in combination with PTX. These drugs were successfully loaded onto the PEG-PLA fibers for multiple drug delivery. The release behaviors of both drugs from the same fiber mats were attributed to their solubility and distri-

bution status in the fibers. They explained that due to its high hydrophilicity, DOX was easy to diffuse from the fibers, and its release rate was always faster than the hydrophobic PTX. In addition, the rate of release of PTX was accelerated by the release of DOX, so the both antitumoral compounds had a better effect in conjunction. The *in vitro* cytotoxicity against rat C6 glioma cells was performed by the authors and they indicated that the dual drug combination showed greater inhibition and apoptosis compared to single-drug system. The authors suggest multiple drug delivery that combines antitumoral components can be reached in the future [27].

As for the treatment of C6 glioma *in vitro*, implants for a sustain delivery of PTX have been studied, this by electrospinning the drug with PLGA as a matrix to obtain fibers with diameters ranging from 10-30 nm (ultra-fine nanofibers) by adding organic salts. The encapsulation efficiency was over 90% and was found in a solid solution state in the fibers (DSC measurements). The *in vitro* release study shows that the antitumoral achieved a sustained release of the drug for 60 days, this is important because sustained release of this type leads to effectiveness of the treatment. The authors stated that PTX-loaded PLGA fibers (36 mg/ml) are comparable to the commercial formulation of PTX-taxol and concluded that electrospun fibers are promising for the treatment of tumors as an alternative drug delivery device [34].

5.4. Cardiovascular Drugs

Cardiovascular Diseases (CVD) are a group of disorders of the heart and blood vessels, including: coronary heart disease, cerebrovascular diseases, peripheral arteriopathies, rheumatic heart disease, congenital heart defects, and pulmonary emboli, which can detach and lodge in the vessels of the heart and lungs. Nicorandil (NICO) is a vasodilator medication used to treat angina pectoris, it is the principal therapeutic agent that has a capability to hyperpolarize muscle tissues, and is an effective coronary vasodilator, it seems to be active in all types of angina pectoris, including advanced coronary artery lesion [50]. Angina pectoris is a chest pain resulting from episodes of transient myocardial ischemia. This can be caused by diseases such as arteriosclerosis, coronary arteriosclerosis and aortic stenosis. Angina commonly arises from vasospasm of the coronary arteries [51]. This drug has been electrospun for sublingual administration in an attempt to reduce mucosal ulceration and improve bioavailability of the drug. Polymeric nanofibers were obtained using vitamin B12, and a mixture of hyaluronic acid and PVAL. The authors reported that the prepared nanofibers were found to be uniform by SEM (with a diameter of 200-450 nm). Histopathological studies showed no evidence of mucosal ulceration at the site of application and a preclinical safety study was performed to evaluate the maintenance of an effective therapeutic level over an extended period. The authors demonstrated that the biocompatible nanofibers work as perfect carrier system for the sublingual administration of antianginal drugs, since one of the problems of NICO is its low bioavailability [50].

Spironolactone (SPIRO) is a drug mainly used to treat fluid accumulation due to heart failure, liver scarring, or kidney disease, and for the treatment of high blood pressure. The lipophilic SPIRO was electrospun with PVP K90. How-

ever, instead of an immediate release of the drug, a temporary precipitation was observed. A small addition of BCD provided a dramatic increase in the rate of release, even at high concentrations of the drug. This approach ensured the near-total release of the drug in one minute, making the system a suitable formulation for rapid release [19].

CVD is a drug used for the treatment of congestive heart failure. It is indicated in the treatment of hypertension and to reduce the risk of mortality and hospitalizations in a subset of people after a heart attack. It may be used alone or with other antihypertensive agents. It was observed that the incorporation of this drug into electrospun PCL fibers reduced its crystallinity. Drug incorporated in the nanofibers was partially molecularly dispersed in the polymer matrix and partly in the form of dispersed nanocrystals. The incorporation of the drug into PCL nanofibers significantly improved their dissolution rate. PCL loaded nanofibers released nearly 77% of the incorporated CVD in 4 h, indicating the influence of drug properties, such as molecular weight and solubility, on their release from the polymeric matrix [11].

5.5. Antihistamine Drugs

Antihistamine drugs have also been loaded into nanofibers. One study focused on the administration of chlorpheniramine maleate (CPM). CPM was incorporated into the glutinous rice starch (GRS) with PVA electrospun fibers to prove a drug delivery carrier concept and drug release control from the nanofibers [52].

LOR is indicated for the symptomatic relief of allergies, such as hay fever (allergic rhinitis), urticaria, chronic idiopathic urticaria and other skin allergies. For allergic rhinitis, LOR is effective for both nasal and ocular symptoms: sneezing, runny nose, itching or burning eyes. LOR has been previously electrospun [40]. The authors observed that a low polymer concentration, low feed rate with the injection pump, and a high applied voltage (30% PVP concentration in ethanol, drug-to-polymer ratio of 1:4, 10 kV of voltage, and a feed rate of 1 ml/h), nanofibers with a smaller diameter and greater uniformity were created. The study concluded that the smaller the diameter of the fiber and the amount of drug, the faster its dissolution and lower the time of the release of this pharmaceutical component [18].

Another antihistamine is DPH, which decreases or prevents the histamine effects on smooth muscle and immune cells, as well as antagonizes muscarinic receptors and α -adrenergic receptors. This drug is normally used for insomnia, common cold symptoms and nausea [53, 54]. DPH has been electrospun directly onto a polymeric backing film of HPMC and glycerol to improve a mucoadhesive system. The performance variables were evaluated: disintegration time, adhesion work, adhesion strength, the area under the curve (at 1 min) and the area under the curve of the permeation (at 3 min); these last two were used to calculate the independent variables of the process which are the filling volume, HPMC and the glycerol concentration. The authors studied the physicochemical and physico-mechanical properties with the following methods: Rheology, FTIR, determination of tenacity, mucoadhesion and nanotensile tests. The data obtained from the physical-mechanical characterization confirmed the suitability of the systems for the application in the delivery of

drugs. The authors reach their goal to optimize the system and obtained a drug entrapment of 2.3 mg/1.5 cm² with disintegration time of 12.8 s, this by the way, a fast release of the compound. In the case of antihistaminic, this is important since the goal of the administration of antihistamines is to obtain immediate relief of the annoying effects of an allergic response [32].

5.6. Gastrointestinal Drugs

Gastrointestinal disease is the name given to all of those diseases that damage the digestive system (esophagus, stomach, small intestine, large intestine and rectum, and the accessory organs of digestion: liver, gallbladder, and pancreas) [55].

Metoclopramide is a prokinetic drugs, which has an *in vitro* effects on contractility of colonic smooth muscle. It has been reported that METHCl was loaded into PVA-PCL (core-shell) fibers, which exhibited an initial burst of about 55% of the total release. It was suggested that the burst effect is most likely due to the presence of pores (either micron or nano-sized) in the PCL shell [56].

Core-Shell electrospinning of MET-HC has also been performed using various polymers (PCL, PLLA and PLGA 80/20). The strategy to control the release was to have fibers consisted of two layers (polymer on the outside and the drug inside). It was shown that the rate of release of this hydrophilic drug was controllable by varying the physical and chemical properties of the core and shell solutions. The objectives of this study were to discuss and point the importance of the controlled release of hydrophilic entities, such as peptides, proteins and even pDNAs (plasmid DNA), and the difficulties in being administered; as well as the advantages of using core-shell structures, to protect sensitive materials (Fig. 2). The results showed a clear difference in the release pattern between monolithic fibers made from hydrophilic and hydrophobic polymers, and various core-shell fibers with PCL, PLLA and PLGA 80/20 as shell polymers. The study gives us an overview of how much can be achieved by controlling release using core-shell fibers, and thereby, options for controlled release systems for hydrophilic drugs, peptides and pDNAs [30].

5.7. Palliative Drugs

Palliative medicine is a multidisciplinary approach to specialized medical care for people with serious illness. It focuses on providing patients with relief from symptoms, pain, physical stress and mental stress of a serious illness, whatever the diagnosis. The aim of this therapy is to improve the quality of life of both the patient and the family [57].

Nanofibers loaded with donepezil HCl were prepared as a dosage form so it could be dissolved orally. The authors in this research aimed to create a removable scaffold with an ultrafast release electrospinning, using PVAL as the matrix polymer and donepezil HCl as the drug to be loaded. The authors found that the PVAL at a lower molecular weight had the best results. They also found diameters between 100 nm and 300 nm by SEM. The *in vitro* tests performed showed an immediate release of the drug release (less than 30 s) regardless of the drug content in the fibers, due to the

large surface area the nanofibers. The authors compared the scaffolds and the commercial tablets and conclude that the electrospinning technology is a promising method for the production of alternative effective dosage forms, especially with patients, children and elderly people with dysphagia [22].

5.8. Contraceptive Drugs

Oral contraceptives are used to prevent pregnancy. Estrogen and progestin are two female sex hormones that in combinations avoid ovulation. They also modify the lining of the uterus (womb) to prevent the development of pregnancy, and modify the mucosa of the cervix to prevent sperm from entering [40].

Blakney *et al.* (2014), produced electrospun PVAL nanofibers with different microscale geometries for the administration of the progestin levonorgestrel. The authors examined composite materials stacked on tissue paper and studied the release kinetics of the drug and measured its cytotoxicity. In their results, they reported on the PVAL/levonorgestrel solution and processing parameters for the electrospinning of free surfaces of medical tissues with controlled microarchitecture and high drug loading (up to 20% by weight). It was observed that the *in vitro* release of levonorgestrel was affected by the composite microarchitecture, fabric thickness and drug content, so the authors reached their goal and the electrospinning process was optimized [58].

5.9. Miscellaneous

Among the most widely used substances in the world is CA, which antagonizes adenosine receptors, thus, CA temporarily prevents or alleviates drowsiness, and therefore maintains or restores alertness. Some of the uses are: bronchopulmonary dysplasia in preterm infants for both prevention and treatment, apnea of prematurity as primary treatment (but not as a preventive treatment), treatment of orthostatic hypotension and general vasodilation, usually used to relieve headaches or even migraine [24, 59, 60].

On the other hand, RFN (vitamin B2) is used in individuals with protein depletion and infections that complicate it, in other words: In the treatment of individuals with generalized macroscopic malnutrition. Electrospinning of the CA and RFN has also been studied, for example, rapid dissolution drug release systems were prepared by electrospinning using PVAL as the base polymer. These systems were evaluated by the authors using SEM, FTIR and XRD, to investigate the physicochemical properties of the electrospun nanofibers. The SEM images showed that nanofibers prepared from aqueous PVAL/drug solutions by electrospinning had a diameter in the range of 260-370 nm (ultrafine morphology). In pharmaceutical tests, the authors showed that PVAL/CA and PVAL/RFN nanofibers had almost the same dissolution time (approximately 1.5 s) and wetting time (approximately 4.5 s). Measurements of the release indicated that the drugs could be released in an accelerated manner (CA in an extent of 100% and RFN up to 40%, in 60 s). This study demonstrates that nanofibers can also carry molecules that are not considered drugs, but vitamins or substances that have other uses [61].

Borbás *et al.* (2015), reported that the number of drugs poorly soluble in water is increasing continuously, so improving the aqueous dissolutions of novel APIs has become one of the central challenges of pharmaceutical studies. Emphasizes that up to now, preclinical studies have mainly focused on formulation methods to enhance the dissolution of active compounds, in many cases without considering that the formulation matrix affects not only dissolution but also influences the transport of the molecules of the drug through membranes. The objective of a study was to test an electrospinning formulation based on cyclodextrin (CD) with aripiprazole (ARI) (an antipsychotic), using the μ Flux apparatus to monitor the permeation along with the dissolution, and by this means to have a better *in vitro-in vivo* correlation. It has been demonstrated by the authors that the electrospinning formulation based on CD-ARI has the potential to ensure rapid delivery of drug through the oral mucosa due to the rapid dissolution of the drug in the formulation and the improved flow through the membranes [60].

CONCLUSION

Electrospinning is an old technology for the manufacture of continuous nanofibers with a relatively simple configuration. However, in recent years it attracted much attention because of its potential in biomedical and other nanotechnical applications. Its inherent high surface-volume ratio, ease of operation and cost-effectiveness are all attractive features for its biomedical application. Electrospinning for drug loading into hydrophilic fibers is especially important to increase the dissolution and for instance bioavailability, of poorly water-soluble drugs. Immediate dissolution formulations for buccal absorption of drug are produced with this technique for fast drug absorption and to avoid first pass metabolism, or degradation in gastric fluids. Systems for local delivery of antineoplastics, antimicrobials, *etc.* can also be developed by electrospinning. With the development of electrospinning techniques, such as coaxial electrospinning, and the availability of a rich variety of materials (including natural, synthetic and semisynthetic polymers), several drugs have been electrospun into ultrafine fibers with controllable diameters and morphologies. Advanced electrospinning arrangements allow the production of delivery systems for hydrophilic drugs including macromolecules such as proteins and DNA.

This paper summarizes the modification of the electrospinning system configurations and the effect of the process parameters on the fibers, their application in drug delivery, including carrier materials, loaded drugs and their release kinetics, and illustrates their application for local chemotherapy. To date, most studies on the release of antibacterial agents, drugs (psychoactive, antineoplastic, *etc.*), are carried out *in vitro*. *In vivo*, in-depth systemic studies are necessary before any clinical marketing is contemplated, especially those on the kinetics and dynamics of drug release *in vivo*; the effects of drug dosage and release kinetics on therapeutic efficacy and the biodistribution of the liberated drugs. Complete studies are required on the toxic effect, as well as distribution and elimination process, of the polymeric carriers.

Until now, many pharmaceutical drugs have been loaded into nanofibers, but these studies are limited in just the loading and characterization of nanofibers. It is observed that the

lack of the correct dosage is a common issue in most articles. It can be concluded, that this disadvantage is the stronger weakness of electrospinning: it is difficult to load a desired concentration into nanofibers with the end purpose of applied in clinical studies in humans. Also, it is important to incorporate flavors and sweeteners in the drug-loaded nanofibers, particularly for applications on fast dissolving systems intended for buccal administration of drugs, considering that most drugs have an unpleasant taste. However, with the exception of reports on the loading of sugar in core-shell nanofibers, the efficacy of this process is not widely reported.

This review proposes to continue the investigation to optimize the incorporation of interesting drugs into nanofibers, but further clinical studies, considering patient acceptance of the administration form. Scaling to mass productions of drug loaded electrospun mats is also an issue that has to be considered.

Finally, it can be said, that electrospinning had demonstrated been effective in a great diversity of biomedical application and studies will continue on its different uses, because its versatility, cost-effectivity, easy to use and easy to fabricate in any research facilities, even with low economic support.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the Sectorial Fund for Research in Health and Social Security (FOSSIS) of CONACYT for funding through project number 272310.

REFERENCES

- Huang, Z.-M.; Zhang, Y.-Z.; Kotaki, M.; Ramakrishna, S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Compos. Sci. Technol.*, **2003**, *63*(15), 2223-2253.
- Villarreal-Gómez, L.J.; Vera-Graziano, R.; Vega-Ríos, M.R.; Pineda-Camacho, J.L.; Almanza-Reyes, H.; Mier-Maldonado, P.A.; Cornejo-Bravo, J.M. Biocompatibility evaluation of electrospun scaffolds of poly (L-Lactide) with pure and grafted hydroxyapatite. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2014**, *58*(4), 435-443.
- Villarreal-Gómez, L.J.; Cornejo-Bravo, J.M.; Vera-Graziano, R.; Grande, D. Electrospinning as a powerful technique for biomedical applications: A critically selected survey. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **2016**, *27*(2), 157-176.
- Pires, L.R. 9-Electrospun fibers for drug and molecular delivery, In Guarino, V.; Ambrosio, L., (Eds). *Electrofluidodynamic Technologies (EFDTs) for Biomaterials and Medical Devices*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Portugal, **2018**, pp. 157-177.
- Chou, S.-F.; Carson, D.; Woodrow, K.A. Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers. *J. Control. Release*, **2015**, *220*, 584-591.
- Fernández de la Mora, J. The fluid dynamics of Taylor cones. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, **2007**, *39*(1), 217-243.
- Tucker, N.; Stanger, J.; Staiger, M.; Razzaq, H.; Hofman, K. The history of the science and technology of electrospinning from 1600 to 1995. *J. Eng. Fiber. Fabr.*, **2012**, *7*(Special Issue), 63-73.
- Singh, H.; Shama, R.; Joshi, M.; Garg, T.; Goyal, A.K.; Rath, G. Transmucosal delivery of docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers. *Artif. Cells Nanomed., Biotechnol.*, **2015**, *43*(4), 263-269.
- Velasco Barraza, R.; Alvarez Suarez, A.S.; Villarreal Gómez, L.J.; Paz González, J.A.; Iglesias, A.L.; Vera Graziano, R. Designing a low-cost electrospinning device for practical learning in a bioengineering biomaterials course. *Rev. Mex. Ing. Bioméd.*, **2016**, *37*(1), 7-16.
- Mamuel, C.B.J.; Jesus, V.G.L.; Aracely, S.M. Electrospinning for Drug Delivery Systems: Drug Incorporation Techniques. In *Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications*; InTech, **2016**; p 14.
- Potrè, T.; Baumgartner, S.; Roškar, R.; Planinšek, O.; Lavrič, Z.; Kristl, J.; Kocbek, P. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2015**, *75*, 101-113.
- Yu, D.-G.; Shen, X.-X.; Branford-White, C.; White, K.; Zhu, L.-M.; Annie Bligh, S.W. Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers. *Nanotechnology*, **2009**, *20*(5), 055104 (9pp).
- Wu, Y.H.; Yu, D.G.; Li, H.C.; Feng, D.N. Electrospun nanofibers for fast dissolution of naproxen prepared using a coaxial process with ethanol as a shell fluid. *Appl. Mech. Mater.*, **2014**, *662*, 29-32.
- Lopez, F.L.; Sheaman, G.C.; Gaisford, S.; Williams, G.R. Amorphous formulations of indomethacin and griseofulvin prepared by electrospinning. *Mol. Pharm.*, **2014**, *11*(12), 4327-4338.
- Samprasit, W.; Akkaramongkolpom, P.; Ngawhirunpat, T.; Rojanarata, T.; Kaomongkolgit, R.; Opanasopit, P. Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *Int. J. Pharm.*, **2015**, *487*(1-2), 213-222.
- Um-I-Zahra, S.; Zhu, L. Novel drug loaded duplicate nanofibers and their *in-vitro* drug release profiles. *Am. Res. Thoughts*, **2015**, *1*(6), 1683-1698.
- Yu, D.-G.; Branford-White, C.; White, K.; Li, X.-L.; Zhu, L.-M. Dissolution improvement of electrospun nanofiber-based solid dispersions for acetaminophen. *Am. Assoc. Pharm. Sci.*, **2010**, *11*(2), 809-817.
- Akhgari, A.; Ghalambor Dezfili, A.; Rezaei, M.; Kiarsi, M.; Abbaspour, M. The design and evaluation of a fast-dissolving drug delivery system for loratadine using the electrospinning method. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, **2016**, *11*(2), DOI: 10.17795/jnpp-33613.
- Vigh, T.; Horváthová, T.; Balogh, A.; Soti, P.L.; Drávavölgyi, G.; Nagy, Z.K.; Marosi, G. Polymer-free and polyvinylpyrrolidone-based electrospun solid dosage forms for drug dissolution enhancement. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2013**, *49*(4), 595-602.
- Castillo-Ortega, M.M.; Montaña-Figueroa, A.G.; Rodríguez-Félix, D.E.; Munive, G.T.; Herrera-Franco, P.J. Amoxicillin embedded in cellulose acetate-poly (vinyl pyrrolidone) fibers prepared by coaxial electrospinning: Preparation and characterization. *Mater. Lett.* **2012**, *76*, 250-254.
- Yu, D.-G.; Zhu, L.-M.; Branford-White, C.-J.; Yang, J.-H.; Wang, X.; Li, Y.; Qian, W. Solid dispersions in the form of electrospun core-sheath nanofibers. *Int. J. Nanomedicine*, **2011**, *6*, 3271-3280.
- Nagy, Z.K.; Nyul, K.; Wagner, I.; Molnar, K.; Marosi, G. Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl. *Express Polym. Lett.*, **2010**, *4*(12), 763-772.
- Kenawy, E.-R.; Abdel-Hay, F.I.; El-Newehy, M.H.; Wnek, G.E. Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers. *Mater. Sci. Eng. A*, **2007**, *459*(1-2), 390-396.
- Li, X.; Kanjwal, M.A.; Lin, L.; Chronakis, I.S. Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2013**, *103*, 182-188.
- Ball, C.; Krogstad, E.; Chaowanachan, T.; Woodrow, K.A. Drug-eluting fibers for HIV-1 inhibition and contraception. *PLoS One*, **2012**, *7*(11), e49792.
- Xu, X.; Yang, L.; Xu, X.; Wang, X.; Chen, X.; Liang, Q.; Zeng, J.; Jing, X. Ultrafine medicated fibers electrospun from W/O emulsions. *J. Control. Release*, **2005**, *108*(1), 33-42.
- Xu, X.; Chen, X.; Wang, Z.; Jing, X. Ultrafine PEG-PLA fibers loaded with both paclitaxel and doxorubicin hydrochloride and

- their *in vitro* cytotoxicity. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2009**, *72*(1), 18-25.
- [28] Vrřbata, P.; Berka, P.; Stránská, D.; Doleřal, P.; Musilová, M.; Čiřinská, L. Electrospun drug loaded membranes for sublingual administration of sumatriptan and naproxen. *Int. J. Pharm.*, **2013**, *457*(1), 168-176.
- [29] Canbolat, M.F.; Celebioglu, A.; Uyar, T. Drug delivery system based on cyclodextrin-naproxen inclusion complex incorporated in electrospun polycaprolactone nanofibers. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2014**, *115*, 15-21.
- [30] Tiwari, S.K.; Tzezana, R.; Zussman, E.; Venkatraman, S.S. Optimizing partition-controlled drug release from electrospun core-shell fibers. *Int. J. Pharm.*, **2010**, *392*(1-2), 209-217.
- [31] Karthikeyan, K.; Guhathakarta, S.; Rajaram, R.; Korrapati, P.S. Electrospun zinn/eudragit nanofibers based dual drug delivery system for the simultaneous delivery of aceclofenac and pantoprazole. *Int. J. Pharm.*, **2012**, *438*(1-2), 117-122.
- [32] Dott, C.; Tyagi, C.; Tomar, L.K.; Choonara, Y.E.; Kumar, P.; du Toit, L.C.; Pillay, V. A Mucoadhesive Electrospun nanofibrous matrix for rapid oramucosal drug delivery. *J. Nanomater.*, **2013**, *2013*, 1-19.
- [33] Buschle-Diller, G.; Cooper, J.; Xie, Z.; Wu, Y.; Waldrup, J.; Ren, X. Release of antibiotics from electrospun bicomponent fibers. *Cellulose*, **2007**, *14*(6), 553-562.
- [34] Xie, J.; Wang, C.-H. Electrospun micro- and nanofibers for sustained delivery of paclitaxel to treat C6 glioma *in vitro*. *Pharm. Res.*, **2006**, *23*(8), 1817-1826.
- [35] Chen, H.-M.; Yu, D.-G. An elevated temperature electrospinning process for preparing acyclovir-loaded PAN ultrafine fibers. *J. Mater. Process. Technol.*, **2010**, *210*(12), 1551-1555.
- [36] Nagy, Z.K.; Balogh, A.; Démuth, B.; Pataki, H.; Vigh, T.; Szabó, B.; Molnár, K.; Schmidt, B.T.; Horák, P.; Marosi, G.; Verreck, G.; Van Assche, I.; Brewster, M.E. High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. *Int. J. Pharm.*, **2015**, *480*(1-2), 137-142.
- [37] Huang, Z.-M.; He, C.-L.; Yang, A.; Zhang, Y.; Han, X.-J.; Yin, J.; Wu, Q. Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **2006**, *77A*(1), 169-179.
- [38] Verreck, G.; Chun, I.; Rosenblatt, J.; Peeters, J.; Dijk, A. Van; Mensch, J.; Noppe, M.; Brewster, M.E. Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer. *J. Control. Release*, **2003**, *92*(3), 349-360.
- [39] Buer, J.K. Origins and impact of the term "NSAID." *Inflammopharmacology*, **2014**, *22*(5), 263-267.
- [40] Goodman, L.S.; Brunton, L.L.; Chabner, B.; Knollmann, B.C. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*; McGraw-Hill: New York, **2011**.
- [41] Yu, D.-G.; Zhang, X.-F.; Shen, X.-X.; Brandford-White, C.; Zhu, L.-M. Ultrafine ibuprofen-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats using electrospinning. *Polym. Int.*, **2009**, *58*(9), 1010-1013.
- [42] Quan, J.; Yu, Y.; Brandford-White, C.; Williams, G. R.; Yu, D.-G.; Nie, W.; Zhu, L.-M. Preparation of ultrafine fast-dissolving feruloyl-oleyl-glycerol-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats via electrospinning. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2011**, *88*(1), 304-309.
- [43] Karmoker, J.R.; Sarkar, S.; Joydhar, P.; Chowdhury, S.F. Comparative *in vitro* equivalence evaluation of some aceclofenac generic tablets marketed in Bangladesh. *Pharma Innov. J. TPI*, **2016**, *5*(3), 3-7.
- [44] Collignon, P.; Powers, J.H.; Chiller, T.M.; Aidara-Kane, A.; Aarestrup, F.M. World health organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. *Clin. Infect. Dis.*, **2009**, *49*(1), 132-141.
- [45] Katzung, B.G.; Masters, S.B.; Trevor, A.J. *Basic & clinical pharmacology*; McGraw-Hill Medical; McGraw-Hill [distributor]: New York; London, **2012**.
- [46] Modgill, V.; Garg, T.; Goyal, A.K.; Rath, G. Permeability study of ciprofloxacin from ultra-thin nanofibrous film through various mucosal membranes. *Artif. Cells Nanomed., Biotechnol.*, **2016**, *44*(1), 122-127.
- [47] He, C.L.; Huang, Z.-M.; Han, X.-J.; Liu, L.; Zhang, H.-S.; Chen, L.-S. Coaxial electrospun poly(L-isopropylacrylamide-acrylamide-vinylpyrrolidone) for sustained drug delivery. *J. Macromol. Sci. Part B*, **2006**, *45*(4), 515-524.
- [48] Zhang, Y.; Liu, S.; Wang, X.; Zhang, Z.; Jing, X.b.; Zhang, P.; Xie, Z.G. Prevention of local liver cancer recurrence after surgery using multilayered cisplatin-loaded polylactide electrospun nanofibers. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2014**, *32*(8), 1111-1118.
- [49] Salehi, R.; Irani, M.; Rashidi, M.-R.; Aroujalian, A.; Raisi, A.; Eskandani, M.; Haririan, I.; Davaran, S. Stimuli-responsive nanofibers prepared from poly(N-isopropylacrylamide-acrylamide-vinylpyrrolidone) by electrospinning as an anticancer drug delivery. *Des. Monomers Polym.*, **2013**, *16*(6), 515-527.
- [50] Singh, B.; Garg, T.; Goyal, A.K.; Rath, G. Development, optimization, and characterization of polymeric electrospun nanofiber: A new attempt in sublingual delivery of nicorandil for the management of angina pectoris. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **2016**, *44*, 1498-1507.
- [51] Maton, A. *Human Biology and Health*; Prentice Hall science; Pearson Prentice Hall, **1997**.
- [52] Jaiturong, P.; Sirthunyalug, B.; Eitsayeam, S.; Asawahame, C.; Tipduangta, P.; Sirthunyalug, J. Preparation of glutinous rice starch/polyvinyl alcohol copolymer electrospun fibers for using as a drug delivery carrier. *Asian J. Pharm. Sci.*, **2018**, *13*(3), 293-247.
- [53] Tyagi, C.; Tomar, L.; Choonara, Y.E.; Toit, L.C. Du; Kumar, P.; Pillay, V. Electrospun nanofiber matrix with a mucoadhesive backing film for oramucosal drug delivery. *Int. J. Mater. Mech. Manuf.*, **2014**, *2*(1), 81-85.
- [54] Zitek, T.; Gates, M.; Pitotti, C.; Bartlett, A.; Patel, J.; Rahbar, A.; Forred, W.; Sontgerath, J.S.; Clark, J.M. A Comparison of headache treatment in the emergency department: Prochlorperazine versus ketamine. *Ann. Emerg. Med.*, **2017**, *1*-10.
- [55] Hoffmann, E.M.; Breitenbach, A.; Breitreutz, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, **2011**, *8*, 299-316.
- [56] Jaber, B.M.; Petroianu, G.A.; Rizvi, S.A.; Borai, A.; Saleh, N.A.; Hala, S.M.; Saleh, A.M. Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *J. Appl. Toxicol.*, **2018**, *38*(3), 329-340.
- [57] Fallowfield, L.J.; Jenkins, V.A.; Beveridge, H.A. Truth may hurt but deceit hurts more: Communication in palliative care. *Palliat. Med.*, **2002**, *16*(4), 297-303.
- [58] Blakney, A.K.; Krogstad, E.A.; Jiang, Y.H.; Woodrow, K.A. Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures. *Int. J. Nanomed.*, **2014**, *9*, 2967-2978.
- [59] Illangakoon, U.E.; Gill, H.; Shearman, G.C.; Parhizkar, M.; Mahalingam, S.; Chatterton, N.P.; Williams, G.R. Fast dissolving paracetamol/caffeine nanofibers prepared by electrospinning. *Int. J. Pharm.*, **2014**, *477*(1-2), 369-379.
- [60] Borbás, E.; Balogh, A.; Bocz, K.; Müller, J.; Kiserdei, É.; Vigh, T.; Sinkó, B.; Marosi, A.; Halász, A.; Dohányos, Z.; Szenté, L.; Balogh, G.T.; Nagy, Z.K. *In vitro* dissolution-permeation evaluation of an electrospun cyclodextrin-based formulation of aripiprazole using μ FluxTM. *Int. J. Pharm.*, **2015**, *491*(1-2), 180-189.
- [61] Li, X.; Kanjwal, M.A.; Lin, L.; Chronakis, I.S. Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2013**, *103*, 182-188.

Anexo B: Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-fluorouracil

Authors: Luis Jesús Villarreal-Gómez, Aracely Serrano-Medina, Erick José Torres-Martínez, Graciela Lizeth Pérez-González and José Manuel Cornejo-Bravo.

Article: Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-fluorouracil

Journal: e-Polymers

Volume: 18

Year: 2018

Pages: 359-372

ISSN: 1618-7229

DOI: 10.1515/epoly-2017-0202

Review

Luis Jesús Villarreal-Gómez, Aracely Serrano-Medina, Erick José Torres-Martínez, Graciela Lizeth Perez-González and José Manuel Cornejo-Bravo*

Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-fluorouracil

<https://doi.org/10.1515/epoly-2017-0202>

Received October 5, 2017; accepted January 28, 2018

Abstract: Conventional pharmaceuticals generally display the inability to transport active ingredients directly to specific regions of the body, amongst some of their main limitations. The distribution of the drugs in the circulatory system may lead to undesired toxicity, and therefore, adverse reactions. To address this situation, a selective transport of drugs is required, that is, releasing drugs specifically to the site of action in appropriate concentrations and in the right time. To achieve this goal, it is necessary to develop delivery systems that respond to several features, such as low toxicity, optimum properties for the transport and release of the drug, as well as a long half-life in the body. This feature paper critically provides an

overview of different strategies of controlled drug release for two model antineoplastic drugs, i.e. doxorubicin (DOX) and 5-fluorouracil (5-FU). Any of the presented strategies for drug release possess advantages and disadvantages, and the selection of the strategy used will depend on the targeted tissue and nature of the drug.

Keywords: 5-fluorouracil; anticancer drugs; doxorubicin; drug delivery systems; electrospinning; nanogels.

1 Introduction

Neoadjuvant chemotherapy is a part of the conventional treatment in some stages of cancer. Often, the chemotherapy treatment is administered again after surgery (adjuvant chemotherapy). 5-Fluorouracil (5-FU) and doxorubicin (DOX) have been used among the more important chemotherapeutics. 5-FU is generally administered together with a vitamin-like drug, called leucovorin (or folinic acid), which improves its efficiency. When chemotherapy is given with radiation after surgery, a single drug can be used, such as 5-FU or capecitabine. For the chemotherapy before surgery, a combination called ECF (epirubicin, cisplatin and 5-FU) is most commonly employed, although other combinations can also be used in the treatment of stomach cancer (1).

Drugs used in chemotherapy generally destroy cancer cells but they may also damage some normal cells, which can result in side effects. The type of side effects depends on the type of drugs used, the amount, and the duration of treatment. Common consequences in short term of most chemotherapy drugs can include nausea, vomiting, diarrhea, lack of appetite, mouth sores and hair loss (2).

Because chemotherapy can damage the bone marrow, in which new blood cells are produced, the blood cell counts may drop. One such drop can result in increased risk of infections (low white blood cells), bleeding or bruising after minor cuts or injuries (due to a shortage of

*Corresponding author: José Manuel Cornejo-Bravo, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; and Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México, e-mail: jmcomejo@uabc.edu.mx. <http://orcid.org/0000-0002-0013-8937>

Luis Jesús Villarreal-Gómez and Graciela Lizeth Perez-González: Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México; and Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México

Aracely Serrano-Medina: Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; and Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México

Erick José Torres-Martínez: Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; and Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México

platelets), and tiredness and shortness of breath (due to the reduction in the red blood cell counts) (2).

Several approaches have been studied for the reduction of side effects and toxicity of antineoplastic drugs, vectorization of the drugs for delivery directly into the tumors. In this paper, we discuss several systems proposed for two of the most studied model drugs for delivery systems, namely DOX and 5-FU.

2 Model antineoplastic drugs

2.1 Doxorubicin (DOX)

DOX (Figure 1) (brand name Adriamycin) or hydroxyl daunorubicin, which belongs to the group of anthracyclines and was originally extracted from *Streptomyces peuceitius*, is a drug widely used in cancer chemotherapy (3). It is an antibiotic of the anthracycline family (4), with a close structural relationship to daunomycin, the latter being an intercalating compound into the DNA.

DOX is commonly used to treat many forms of cancer, including bladder, breast, stomach, lung, ovaries and thyroid, as well as some leukemias, Hodgkin's lymphoma, soft tissue sarcoma and multiple myeloma (5). Anthracyclines are compounds which intercalate into DNA affecting many of its functions, including DNA and RNA synthesis (Figure 2). They can fractionate DNA in both ways, single and double chains, for example, in the crosslinking of the sister chromatids. Thus, the anthracyclines are both mutagenic and carcinogenic (6).

DNA cleavage is believed to be mediated by binding of a drug to DNA and inhibiting topoisomerase II enzyme, whose action prevents DNA breakage. The anthracycline through its quinone groups also generate free radicals, both *in vitro* (in solution) and tissues (either normal or

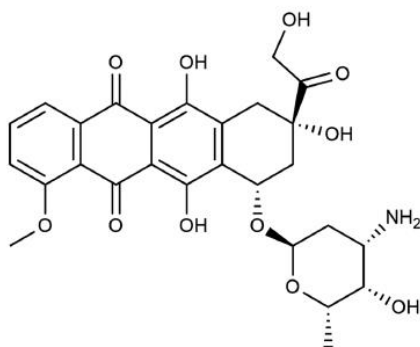


Figure 1: Chemical structure of doxorubicin.

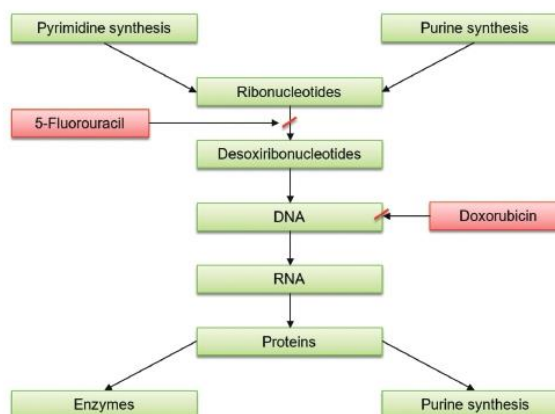


Figure 2: Biochemical steps necessary for cell division and drugs that interfere in it.

malignant) that may contribute to DNA damage. Anthracyclines react with cytochrome P450 reductase in the presence of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) to form semiquinone radical intermediates which can react with oxygen to produce a superoxide radical anion ($O_2^{\cdot-}$). This in turn can generate hydrogen peroxide and a hydroxyl radical (OH^{\cdot}) that damages the DNA by oxidizing the bases. The free radical production is significantly amplified by the interaction of DOX with iron. Additionally, the intracellular reaction of electron transferring of the semiquinone intermediate results in the generation of lipid peroxides, nitric oxide radicals, and other compounds harmful to the cell. Because of these and other effects, exposure of cells to anthracyclines promotes apoptosis. This process would be mediated by p53, which is a sensor for DNA damage and the activation for caspases.

The drug is administered by intravenous injection. The main benefit of this method of administration lies in reducing cardiotoxicity. Due to its adverse effects, particularly cardiotoxicity, it is very important to develop vehicles that allow drug vectorization to cancerous tumors. DOX is a basic drug poorly soluble at physiological pH, making it a good model of a hydrophobic drug substance. Its absorption spectrum in the visible light allows quantification while its fluorescent properties can locate its location on cells and tissues by fluorescence microscopy, which make it a model drug for evaluating antineoplastic delivery systems.

2.2 5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU (Figure 3), it is an antimetabolite with a broad spectrum of activity against solid tumors (gastrointestinal

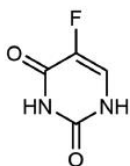


Figure 3: Chemical structure of 5-fluorouracil.

tract, ovary, liver, brain, lung, etc.). Usually, cytotoxicity results in cell death by apoptosis. This is a form of cell death characterized by morphological and biochemical criteria. Morphologically, the cell shrinks and becomes denser, chromatin becomes pyknotic and packaged near the membrane creating images like a crescent or horse-shoe. The nucleus is fragmented and the cell emits buds (process known as blebbing) containing nuclear and cytoplasmic fragments, these finally emerging from the cell, forming apoptotic bodies.

The clinical use of this drug has been limited due to development of resistance by tumorous cells. Moreover, 5-FU has a short half life time and variable bioavailability when administered orally due to metabolism in the gastrointestinal tract. In injectable solutions, from the degradation of 5-FU in basic media, byproducts are produced which are cardiotoxic (7). Therapy can enhance

5-FU effect and reduce its toxicity if drug accumulation in the infected tumor region is achieved, and the exposure of cells to this agent is prolonged. This requires the development of delivery systems for this drug in nanometric size. 5-FU is a slightly water-soluble drug with a pKa of 8.2 (weak acid), thus making it a good model of a unionized drug in physiological media.

3 Systems of controlled drug release

A system for controlled drug release is a system that releases a drug at a rate and/or at a given location according to the needs of an organism, for a period of time.

If the carrier has the potential to direct the drug to its site of action, an optimal pharmacological effect could be obtained and at the same time, the adverse effects of the drug may decrease.

The distribution of the drug once administered to the body may cause side effects in other areas. It must be established therefore an appropriate balance between the beneficial effects of the drug and the adverse reactions that can be triggered in different organs (Table 1).

Table 1: Advantages and disadvantages of a drug delivery system (8–11).

Advantages	Disadvantages
<ul style="list-style-type: none"> – Better compliance by the patient. Extension of the dosing interval. Less invasive. Complacency for the patient, as a single dosage, prolonged therapeutic effect is achieved – The system provides the degree of control necessary to achieve an order of release of the active substance close to zero – The speed and duration of drug release <i>in vivo</i> can be determined by selection of particle size – The particles are small enough to be administered via injection and biodegrade in the body without causing any undesirable effect on the site of injection or implantation – A physical, chemical and microbiological stability. Economic benefits. Considers the costs of drugs, hospitalizations, analysis and control side effects. Patent and marketing – Systemic drug concentrations are reduced and promote a local concentration in the target organ, so that the maximum pharmacological activity with minimal systemic side effects is obtained – Protection of the active ingredient from potential inactivators in the biological medium before reaching the site of action – Easy fabrication with good reproducibility – Reduction of the lethal dose of the drug: optimize. Minimize local and systemic side effects. Reduces the enhancement of the activity of the drug in chronic use. Reduces the accumulation of the drug in chronic use. Improve the effectiveness of treatment 	<ul style="list-style-type: none"> – Problems arising from the presence of the implant – High cost of a given polymer/drug formulation, due to the cost of the polymer or its preparation process – Guarantee adequate security characteristics, so that leaks or other factors leading to inadequate control are eliminated – In case any adverse reaction or complication occurs, you cannot remove the implanted system; only the initial state is recovered when the systems are fully degraded and released and completely delete the active ingredient – Toxicity or lack of biocompatibility of the used polymer material – Formation of harmful by-products from the polymer, if it is biodegradable – The need in some cases of surgery to implant the polymer in an appropriate location

The action mechanisms of drugs used conventionally show a certain inability to transport active ingredients directly to specific regions of the body, among some of the main limitations. The distribution of drugs in the circulatory system may lead to unwanted toxicity and therefore adverse reactions. To resolve this situation, a selective transport of drugs is required, that is, release the drugs specifically to the site of action in appropriate concentrations and in the right time. To achieve this, it is necessary to develop delivery systems which must have several characteristics, such as low toxicity, optimal properties for transport and drug release and a long half-life in the body.

All these features can be provided by the applications of nanotechnology in this field, which allows for the manufacture of nanoscale devices, the drug to be released in the least invasive way and non-toxic to cells and tissues that do not need drug treatment (12). That is, the nanoscale enables one such transport, and interacts with cell membranes in a selective manner.

3.1 Nanometric systems studied for the release of DOX and 5-FU

3.1.1 Liposomes

In recent years, it has been reported a successful system for DOX release named as DOXIL[®] (DOX hydrochloride liposome), which is the first nanotechnology-based drug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of patients with ovarian cancer, AIDS-related Kaposi's sarcoma and multiple myeloma (13). DOXIL[®] is a PEGylated liposomal formulation of doxorubicin; the coating of poly (ethylene glycol) (PEGylation) helps in evading detection and clearance by the immune system; thus, increasing the circulation half-life of DOXIL[®] in blood. Due to their small size and surface coating, liposomes can penetrate compromised and leaky vasculature of tumors by a process known as enhanced permeation and retention (EPR) effect (14). EPR is a very noticeable phenomenon that occurs in solid tumors. In other words, the EPR effect is crucial as a basis for development of macromolecular anticancer therapy (15).

3.1.2 Polymeric micelles

Block copolymers formed by hydrophobic and hydrophilic segments are able to self-assemble into polymeric micelles with an inner hydrophobic layer and an outer hydrophilic layer in water. Polymeric micelles are more

stable than surfactant micelles and can be used to solubilize hydrophobic substances. The hydrophilic shell prolongs circulation time, while their nanoscopic size permits accumulation in tumors by the EPR effect (16).

Moreover, pH-sensitive polymeric micelles have been studied for the release of DOX by the lower pH found in tumors. These micelles were made with block copolymers using a pH-sensitive linker. This study showed that cancer cells with endocytosed micelles, decrease pH in the lysosome, leading to the release of doxorubicin, thus activating its cytotoxic effect (17).

Further, a pH-responsive poly(ethylene glycol)-*b*-poly[2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate] block copolymer (MPEG-PPDA) that can self-assemble into micelles at very low critical micelle concentration was investigated. These micelles were loaded with DOX and exhibited a superior stability in the physiological environment. Another important observation was that the non-loaded micelles showed no toxicity, and when loaded, they presented high cytotoxicity in cancer cells (18, 19).

3.1.3 Nanogels

Nanogels are among the more important delivery systems of existing drugs (Table 2). They are defined as lightly crosslinked polymer networks swollen in a solvent or a solution. It is necessary that nanogels have a size lower than 200 nm, so they may enter the cells by endocytosis through a mediated transmembrane molecules mechanism, while reducing the capture of the nanogels by phagocytic cells. Consequently, this will significantly increase the circulation time in the blood. The size should be large enough so that there is no leakage through healthy capillaries, but it should be small enough to escape the mononuclear phagocyte system. It is recommended to be between 10 and 100 nm (27).

Vectorizing the nanogels to the targeted tissues is achieved by merging the nanogel surface with specific ligands that can recognize specific receptors expressed only in tumorous cells. For vectorizing to cancer tissues, the effective ligands for tumor cells include folic acid derivatives, peptides, proteins and antibodies. It has been shown that nanogels can cross the cell membrane of tumor cells by passive diffusion. To take advantage of the EPR effect, nanogels with a diameter between 50 and 200 nm are useful for delivering drugs selectively in cancerous tumors (14, 28).

An essential feature of the nanogels with pharmaceutical applications is their biocompatibility. This can be achieved if the nanogels contain grafted PEG on their

Table 2: Nanogels systems loaded with the antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-Fluorouracil.

Nanogel system (polymers)	Loaded drug	Treated disease	Ref.
Glycol chitosan (GCS)	Doxorubicin (DOX)	Various tumors	(20, 21)
Poly(N-isopropyl acrylamide-co-acrylic acid) nanogels (PNA)	Doxorubicin (DOX)	Various tumors	(22)
Bioreducible heparin (HEP)-based	Doxorubicin (DOX)	Various tumors	(23)
Methacrylic-based copolymers	5-Fluorouracil (5-FU)	Human colon tumor colon cancer cell line (HCT-116)	(24)
Chitin nanogels (FCNGs)	5-Fluorouracil (5-FU)	Skin cancers	(25)
N-isopropyl acrylamide (NIPAAm) 4-methacryloyloxy benzoic acid (4MBA)	5-Fluorouracil (5-FU)	Various tumors	(26)

surface. The addition of PEG and PEG-containing copolymers to the surface of nanogels provoke an increase in the blood circulation half-life of the drug carrier. This strategy creates a hydrophilic protective layer around the nanogels that is able to repel the absorption of opsonin proteins via steric repulsion forces, thereby blocking and delaying the first step in the opsonization process (29, 30).

3.1.4 Polymeric vesicles

Polymeric vesicles are structures similar to lipid vesicles but created by self-assembly of amphiphilic block copolymers. They offer the possibility of simultaneous encapsulation of hydrophilic compounds in their aqueous cavities and the loading of hydrophobic compounds in their membranes. Surface functionalization of these nanocarriers allows specific targeting, using ligands, peptides, etc. (31, 32).

Polymer vesicles prepared with poly(styrene-*b*-acrylic acid) were used to load DOX by a pH gradient method. Drug release was controlled by the addition of dioxane as plasticizer (33).

Polymeric vesicles (polymersomes) made of poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid)/poly(ethylene glycol)-poly(caprolactone) mixtures were loaded with DOX and paclitaxel. The efficiency of the loaded polymersomes was twice that of the free drug in tumor cells. The carriers were innocuous and biodegradable (34).

DOX was also loaded by nanoprecipitation in poly(γ -benzyl L-glutamate)-block-hyaluronan (PBLG-*b*-HYA) based polymer vesicles. Intracellular delivery of DOX was investigated using CD44 expressing cancer cell models (MCF-7 and U87). High accumulation of the drug was observed in the nucleus of MCF-7 cells and in the cytosol of U87 cells, after been in contact with the loaded vesicles. The loaded vesicles suppressed growth of breast tumor on female Sprague-Dawley rats, with reduced cardiotoxicity compared to free drug (35).

A multifunctional stable and pH-responsive polymer vesicle nanocarrier system was developed for combined tumor-targeted delivery of DOX and superparamagnetic iron oxide nanoparticles. These multifunctional polymer vesicles were formed by amphiphilic triblock copolymers: folate (FA)-poly(ethylene glycol)-poly(glutamate hydrozone DOX)-poly(ethylene glycol)acrylate. The amphiphilic triblock copolymers self-assemble into stable vesicles in aqueous solution. It was found that the long PEG segments were mostly segregated into the outer hydrophilic PEG layers of the vesicles, thereby providing active tumor targeting via FA. Results from flow cytometry and confocal laser scanning microscopy analysis showed that FA conjugated vesicles exhibited higher cellular uptake than FA-free vesicles, which also led to higher cytotoxicity, via pH sensitive hydrolysis of DOX. The system simultaneously allows for ultrasensitive magnetic resonance imaging (MRI) detection (36).

5-FU has been loaded into polymeric vesicles formed by the UV cross-linked walls from poly[2-ethylhexylmethacrylate-co-(7-(4-trifluoromethyl) coumarin acrylamide)]. Drug release occurs slowly by diffusion through the pores of the vesicles. Fast drug release is achieved by UV irradiation, which disrupt the polymeric vesicles (37).

3.1.5 Polymeric prodrugs

Coupling anticancer drugs to synthetic polymers is a promising approach to improve the efficacy and reduce the side effects of these drugs. Seymour et al. made a polymeric prodrug of DOX by covalent conjugation to a copolymer based on N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide (HPMA). The DOX-HPMA copolymer conjugate is unable to diffuse through cellular membranes and consequently display a lower volume of distribution and longer plasma half-life than free DOX. The poor membrane permeability of the conjugate also prevents its entry into cardiac tissue, reflected in decreased cardiotoxicity and, permitting

administration of increased doses of DOX as a polymer conjugate. Treatment of mice with DOX-HPMA copolymer conjugate achieved treated/control lifespans up to 320%, compared with only 133% using aggressive regimens of free DOX (38).

pH-Activated polymers have been demonstrated to be a successful drug delivery vehicle system, as pH values in different tissues and cellular compartments vary tremendously. For example, the tumor extracellular environment is more acidic (pH 6.5) than blood and normal tissues (pH 7.4), and the pH values of endosome and lysosome are even lower at 5.0–5.5. For instance polymeric prodrugs with a pH sensitive linkage is a great strategy to release drugs from a carrier once the nanomaterial that have been accumulated in the tumor by the EPR effect.

Considering this approach, a dual pH sensitive polymer has been developed consisting of a parental diblock copolymer, monomethoxyl poly(ethylene glycol)-b-poly-(allyl ethylene phosphate) (mPEG-b-PAEP), bound by an hydrazone link to DOX. The polymer backbone is partially hydrolyzed at pH 6.8, when the hydrazone groups is hydrolyzed at pH 5, efficiently interiorizing DOX to cancer cells (39).

DOX was also attached through a hydrazone bond to a biodegradable polycarbonate: poly(5-methyl-5-allyloxycarbonyl-1,3-dioxan-2-one)-graft-12-acryloyloxy dodecyl phosphorylcholine-co-6-maleimidocaproyl-doxorubicin. The polymeric prodrug was synthesized by ring-opening polymerization and a highly efficient “click” reaction. The polymer self-assembled in a micellar structure, as confirmed by dynamic light scattering (DLS) and transmission electron microscopy (TEM). Flow cytometry and fluorescence microscopy results demonstrated that prodrug micelles are internalized by cancer cells. *In vitro* drug release studies showed that the release of DOX was faster in an endosomal pH (pH=5.0) than in a normal physiological environment (pH=7.4). Moreover, this prodrug exhibited high cytotoxicity against HepG2 cells and HeLa cells, indicating its great potential for cancer therapy (40).

Wei et al. constructed reduction and pH dual-sensitive DOX-conjugated micelles from PEG-b-poly(methacrylic acid-g-hydrazone-DOX) diblock copolymer, using dithiodiethanoic acid as a crosslinker. The subsequent micelles exhibited the fastest DOX release in response to both stimuli (pH 4.0 and 15 mM dithiothreitol, DTT) (41).

Hyaluronic acid (HA) prodrug micelles with pH and reduction responsiveness were prepared by chemical graft of phosphorylcholine and DOX to the backbone of HA. DOX was conjugated to HA by hydrazone bonds. Besides, the HA prodrug micelles were cross-linked via reduction responsive disulfide bonds to improve the stability

of the micelles. The *in vitro* drug release studies showed that there was a dramatic release under endosome pH (pH=5.0), and reductive environment (10 mM DTT) than in a normal physiological environment (pH=7.4). Greater uptake of DOX from HA-prodrug micelles was observed in the CD44 receptor highly expressed MDA-MB-231 cell line, compared to the results from the CD44-negative cell line, NIH3T3 (42).

Coumarin functionalized block copolymers poly(ethylene oxide)-b-poly-(n-butyl methacrylate-co-4-methyl-7-(methacryloyl)-oxyethoxy coumarin)) (PEO-b-P(BMA-co-CMA)) were synthesized via atom transfer radical polymerization (ATRP). 5-FU was attached directly to coumarin functionalized polymers via a [2+2] cycloaddition reaction under UV irradiation at wavelength 310 nm. The prodrug copolymer forms micelles of about 70 nm. *In vitro* drug release experiments showed the controlled release of 5-FU from the micelle-drug conjugates under UV irradiation (254 nm). These micelle-drug conjugates also showed excellent biocompatibility (43).

5-FU has also been attached to chitosan to form chitosan-1-acetic acid-5-fluorouracil (CS-FUAC) conjugates as a colon-specific prodrug. The conjugate was demonstrated to be more stable in solution than FUAC. The prodrug polymer was less hemolytic, but more cytotoxic on the human colorectal cancer cell line (HT-29) than the free drug (44).

3.1.6 Smart systems

When a biological system recognizes an external stimulus, it responds adaptively to external environmental changes. In recent years, researchers devoted to the design of intelligent polymers have sought to imitate this feature. These kinds of materials are defined as polymers which undergo reversible and significant changes, whether they are physical or chemical changes, in response to small changes of external conditions, such as temperature, pH, light, ionic strength, electrical and/or magnetic fields, action of biological molecules, etc.

Smart polymers have enormous potential applications in the biomedical field as systems for the controlled release of therapeutics, structural agents or bioactive scaffolds for tissue engineering, cell culture matrices, bioseparation devices, sensors or actuators, etc. (45).

Once bioactive nanoparticles penetrate the target tissue, a mechanism that allows for drug release is necessary. One strategy is the development of stimuli-responsive “PEGylated” nanoparticles by incorporating intelligent polymer segments that may induce significant

changes in particle characteristics in response to external stimuli (i.e. ionic strength, temperature, pH stimuli, etc.) and metabolites. “PEGylated” nanogels have been designed to respond to pH for biomedical applications, considering that tumors, skin and endosomes/lysosomes have a pH that is more acid compared to normal tissue (pH 7.4) (46, 47). These nanogels which contain amino groups are ionized in acid and cause swelling of nanogels. This property has been used for drug delivery and as catalytic microreactors (48).

Another stimulus that is of great interest is the temperature, tumors have a higher temperature than healthy tissue, due to their rapid metabolism, and it is feasible to increase the temperature in a specific area of the body using an external heat source.

One of the most studied materials that is sensitive to stimuli is poly(*N*-isopropyl acrylamide) (NIPAAm), because linear polymers of this material undergo an expanded transition phase to a contracted vesicle (soluble to precipitated), whereas hydrogels undergo a swollen transition which collapses to a critical temperature (LCST) of about 32°C (46). Given the proximity of the LCST at body temperature (37°C), PNIPAAm is a potential candidate as a biomedical vector in the forms of linear polymers, copolymers or hydrogels. PNIPAAm has been studied for drug delivery to target tumors in thermosensitive coverings, in micelles for controlled drug release, and as attachment-detachment surface of living cells. PNIPAAm has also been used in ophthalmic solutions, as no *in vitro* cytotoxicity has been detected (49).

In addition, temperature-sensitive star polymers with a random number of arms and a crosslinked core were found by using PNIPAAm with ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) through the RAFT-technique. Nanometric star polymers were characterized by size exclusion chromatography (SEC), DLS and viscometry. These systems are potentially used for the release of DOX and 5-FU (50). A similar system has been studied in which the arms of the polymeric stars contain an amphiphilic acid that adjusts the transition temperature above the body temperature for positive release control (26).

3.1.6.1 Reduction-responsive polymeric delivery systems

The therapeutic effects of existing micellar and vesicular drug formulations are limited by slow and inefficient drug release at the pathological site. The development of smart polymeric nanocarriers that release drugs upon arriving at the target site has received a great amount of attention for cancer therapy. Hence, numerous reduction-sensitive polymeric micelles and vesicles have been designed and

explored for triggered anticancer drug release. These reduction-responsive nanosystems have demonstrated several unique features, such as good stability under physiological conditions, fast response to intracellular reducing environment, triggering drug release right in the cytosol and cell nucleus, and significantly improved anti-tumor activity, compared to traditional reduction-insensitive counterparts (51).

As mentioned in Section 3.1.5, several delivery systems have been studied where release is triggered by low pH and a reductive environment. Furthermore, several strategies have been published using reduction responsive polymeric delivery systems, such as reduction sensitive shell-sheddable micelles and polymersomes. Zhong et al. (52) reported that ligand-directed reduction-sensitive shell-sheddable micelles based on PEG-SS-PCL and galactose-PEG-PCL copolymers efficiently delivered and released DOX into the nuclei of target HepG2 cells, resulting in superior *in vitro* antitumor efficacy with a half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) comparable to free DOX.

Also, reduction-sensitive disassembled micelles with a reductively degradable core have been reported. In this case, reductively degradable poly(amide amine) (SSPAA) polymers based on the Michael addition reaction of cystamine bisacrylamide and primary amines have been applied for adaptable construction of reduction-sensitive disassemblable micelles. Sun et al. (53) reported that reduction-sensitive SSPAA-g-PEG micelles released DOX nearly quantitatively within 10 h in the presence of 1 mM DTT.

Moreover, reduction-sensitive reversibly SCL micelles and polymersomes, where Xu et al. (54) found that SCL micelles based on PEG-*b*-PCL diblock copolymer with two lipoyl groups at its junction (PEG-L2-PCL) were readily crosslinked with DTT, showing markedly enhanced stability against dilution, whereas DOX was released rapidly in response to 10 mM DTT, with about 75% release in 9 h under the same conditions otherwise.

4 Controlled release systems through passive transport and active transport

Drug delivery systems may be designed in such a way that they penetrate the tissue and selectively release the drug where needed. One of the main factors that needs to be considered when designing a drug delivery system is whether drugs can be released through passive transport or active transport.

4.1 Passive transport of drugs

It is necessary to create strategies that will allow nano-carriers to stay for long periods for a sustained release of the drug or therapeutic component in a particular tissue. Usually, the nanoparticles are removed from the bloodstream and through an organ or tissue associated with the reticulum endothelial system (RES). This system consists of very large populations of mononuclear phagocytes that are associated with the reticular connective tissue and acts as a particulate filter. The main organs associated with this system are the bone marrow, intestines, kidneys, spleen and liver. Filtration of these nanocarriers is usually found in the spleen, liver and kidneys (55).

The tissue architecture of the main organs associated with RES determines their ability to act as filters. For example, the liver sinusoidal endothelium contains a porosity larger than 175 nm in diameter, thus allowing for a passive particle filtration. The size of these pores caused the perception that the maximum diameter of nanogels should be up to 200 nm in diameter, regardless of the deformability of the particles (56).

Strategies of passive drug transport are based on microarchitecture of irregular tumor masses. Tumor tissues have a nonfunctional system lymphatic drainage (leading to greater retention in tumor interstitial space), which causes increased vascular permeability of these tissues compared to healthy tissues. Based on this information, the drug delivery systems may be considered as colloidal systems that can be controlled by adjusting their size and their surface characteristics. This permits achieving a specific and massive accumulation in the tumor. To this purpose, one should consider the size of the nanogels containing anticancer drugs. The size should be large enough so that there is leakage through healthy capillaries, but small enough to escape the RES. The sizes that are adequate for this function are reported in the range between 10 and 100 nm. A typical example is constituted of nanocapsules composed of poly(D, L-Lactide) (PLA) and poly(D, L-lactide)-*b*-poly(ethylene glycol) diblock copolymer (PLA-PEG), which are loaded with an antitumor agent. Such nanocapsules are designed to administer anticancer drugs via topical ocular administration for the treatment of primary ocular lymphoma, their average sizes being of 146–246 nm. In *in vitro* studies, the drug was released with an efficiency comprised between 28 and 86% after 4 h (57).

Another important factor to consider is the shape of the nano-carriers, given that the erythrocytes are able to cross the liver porosity despite having a larger size, thanks to shape change. Strategies have been used with

nanoparticles. For example, rod-shaped polystyrene nanoparticles loaded with therapeutic agents for the treatment of breast cancer gave successful results. The rodlike shape increases efficiency in drug release 1000 times compared to the spherical nanogels, in tests on cancer cells BT-474, SK-BR-3 and MDA-MB-231 (58).

On the other hand, phagocytic cells are the main obstacle of nanogels to remaining a long time in circulation, these cells are important for the immune system. Phagocytic cells cleaned circulation therapeutic nano-carriers, therefore these systems need camouflage release surfaces that cannot be recognized by the latter cells, preventing opsonization of serum proteins. A strategy to overcome this problem is to coat the nanoparticles with PEG. This polymer is widely used to prevent and decrease the time required for the nanoparticles to be opsonized into blood, and the functional groups of PEG may be able to block electrostatic and hydrophobic interactions with serum proteins that are also called opsonins. Then, opsonins bind to the surface of the nano-carriers (59). Rather than designing the nanogels with surfaces that prevent or change the opsonization pattern as PEG does, one of the reported strategies lies in performing a pretreatment in order to eliminate opsonins of the circulation (60).

4.2 Active transport of drugs through ligand-receptor interactions

Some strategies of drug release were reported by active transport through ligand-receptor interactions. One can enlist liposomes modified with anti-epidermal growth factor-2 (HER-2), the epidermal growth factor receptor 2 is a growth factor of human endodermal type. It is essential for normal growth and division of cells, which is why this abnormal expression is linked to cancerous processes. It has become an important marker and target for oncogenic treatment, especially in breast cancer. Such strategies allow liposomes to specifically bind to tumor tissues that over-express this receptor, specifically releasing their contents. Another approach lies in a system composed of nanoparticles of poly(D, L-lactide-*co*-glycolide) which contain a monoclonal antibody specific for cytokeratin and cystatin, i.e. an excellent protease inhibitor that can neutralize excessive proteolytic activity associated with breast tumor cells' invasive metastases (61).

Another type of strategy involves the use of nanogels with a functionalized surface of antibodies, such as nanogel compounds of copolymers of poly(ethylene glycol)-*b*-poly(methacrylic acid) (PEG-*b*-PMA) with PEG functionalized with a terminal aldehyde. These

copolymers were used to prepare nanogels *via* condensation of PEG-*b*-PMA with Ca^{2+} ions in the aggregates which resembles the mycelium. The resulting polyelectrolyte nanogels represented spherical particles with terminal free aldehyde in the PEG chains. A reductive amination reaction between the aldehyde groups and the amino groups of the antibodies results in an effective combination of the nanogels CC49 antibody against tumor-associated glycoprotein 72 (TAG-72) (62).

Another strategy is to use functionalized surfaces, such as those with the RGD peptide sequence (arginine-glycine-aspartic acid) which have a high affinity for integrins, the latter being “overexpressed” in the tumor neovasculature (63).

4.3 Active transport of drugs based on colloidal systems sensitive to stimuli

4.3.1 Active transport controlled by pH changes

Several nanocarrier systems that are sensible of pH changes can be found in the literature. For example, particles of poly(L-histidine) modified with PEG chains and the remains of folic acid have been reported to be a specific for DOX transport. In addition, co-polymers of poly(*N*-isopropyl acrylamide) and chitosan have been reported for the release of the anticancer drug with great delivery of this molecule on contact with $\text{pH} < 6.9$ (typical of the tumor region) (64).

This is perhaps one of the most promising strategies for the active transport of drugs today. It is based on the use of materials for the formulation of colloids which are extremely sensitive to small changes in pH from natural blood ($\text{pH} = 7.4$). For example, at the level of the tumor region, there are alterations in blood flow and metabolic characteristics (e.g. aerobic and anaerobic glycolysis) determining a $\text{pH} \approx 6.6$ in the tumor interstitium. Thus, the conveyor system will face a slightly acidic environment to

which it is sensitive, so it will be destroyed while releasing the active substance transported specifically in its place (65–67).

Polymeric materials that are sensitive to acidic pH contain carboxyl or sulfonic groups, while the polymeric particles sensitive to basic pH contain ammonium salts in their chemical structure. In this regard, an alternative possibility may be to use sensitive conveying systems (such as liposomes) at pH between 4.5 and 5.0. These colloids after internalization by the tumor cells by endocytosis will degrade within the lysosomes in this acidic environment and under the action of hydrolytic enzymes, such as cathepsin B29 (68).

4.3.2 Active transport controlled by temperature changes

Magnetoliposomes for release of DOX have been reported. This system implies a lipid membrane consisting of 1, 2 dipalmitoyl-glycero-3 phosphocholine and cholesterol, a temperature range from 37°C to 41°C was applied to the site of action. The destruction of a magnetosome is shown in Figure 4. These magnetic nanoparticles consist of a core of magnetite (Fe_3O_4) and are coated with dextran-*g*-poly(*N*-isopropyl acrylamide-*co*-*N,N'*-dimethyl acrylamide) for DOX release. This strategy possesses the ability to be accumulated specifically at the site of action which is controlled by a magnetic field. Finally, it can be assumed, that the specific heat of the magnetic cores (hyperthermic effect) and thus the specific heating and polymer degradation, releases the antitumor agent (69).

Colloids made from heat-sensitive materials are characterized by having a process of destabilization/destruction to any slight changes in temperature (usually an increase). For example, DOXIL[®] is a drug delivery system acting on cells in three ways: it intercalates between DNA strands, inhibiting DNA and RNA synthesis in rapidly dividing cells. It also inhibits the enzyme topoisomerase

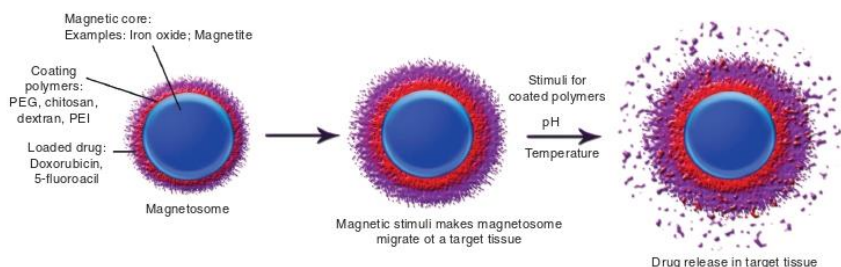


Figure 4: Destruction of magnetosome for a drug delivery strategy.

II, preventing the relaxing of super-coiled DNA, blocking DNA and RNA synthesis. It finally forms iron-mediated free radicals, causing oxidative damage to DNA, proteins and cell membrane lipids (70). The polymer most often used in designing this type of conveyor systems is PNIPAAm. The main reason that motivates their widespread use is that the temperature causing destabilization is very close to the physiological temperature. It is even possible to control it (setting at $\approx 42^{\circ}\text{C}$) by forming copolymers with a hydrophilic monomer like *N,N'*-dimethyl acrylamide. Other thermosensitive polymers also under investigation are poly(*N*-(*R*)-1-hydroxymethyl-propyl methacrylamide), poly(2-carboxy-isopropylacrylamide), poly(*N*-acryl-*N'*-alkyl piperazine), and poly(*N,N'*-diethyl acrylamide) (66).

Table 3 summarizes the different strategies for active transport of drug molecules:

5 Electrospinning approach

In addition, biodegradable polymeric nanofibers fabricated by the electrospinning technique have been used as drug delivery systems (75). This technique uses an electrical field to form nanofibers from a polymeric solution with a relatively high viscosity and conductivity (Figure 5). These nanofibers can create a three-dimensional (3D) scaffold and can be used for a variety of applications in tissue engineering, purification, filtration and drug delivery (76). The main characteristic to be pursued is biocompatibility (77, 78), and in the case of drug delivery, the biodegradation rate of the nanofibers is also essential.

The main idea of using nanofibers made by biodegradable polymers is the release of the therapeutic drug depending on the degradation rate of the scaffolds; hence

Table 3: Other strategies under active transport.

Type of control	Strategies	Ref.
Transport mediated by aptamers	Nucleic acid sequences capable of selectively binding to certain antigens located on the surface of tumor cells	(71)
Transport mediated by folic acid and derivatives	Folate receptors are abundant expression in cancer cells, as they have very important folic acid requirements for DNA synthesis	(72)
Transport mediated by transferrin	Transferrin receptors are located in large amount on the surface of a wide range of cancer cells	(73)
Active transport controlled by magnetic fields	The magnetic colloids are capable of carrying chemotherapeutic agents specifically to the site of action, as long as the applied magnetic gradient locates therein	(69)
Active transport controlled by light	Materials able to respond to light stimuli (ultraviolet or visible light)	(43)
Active transport controlled ultrasonic	Application of ultrasound in the tumor region causes an increase in the permeability of blood capillaries feeding the tumor, the thermal power generation and disruption of the membranes of malignant cells	(74)
Active transport controlled by enzyme systems	Based on the existence of natural enzymes in tumor region that have the ability to cause drug release by destruction/degradation of the conveyor system	(70)

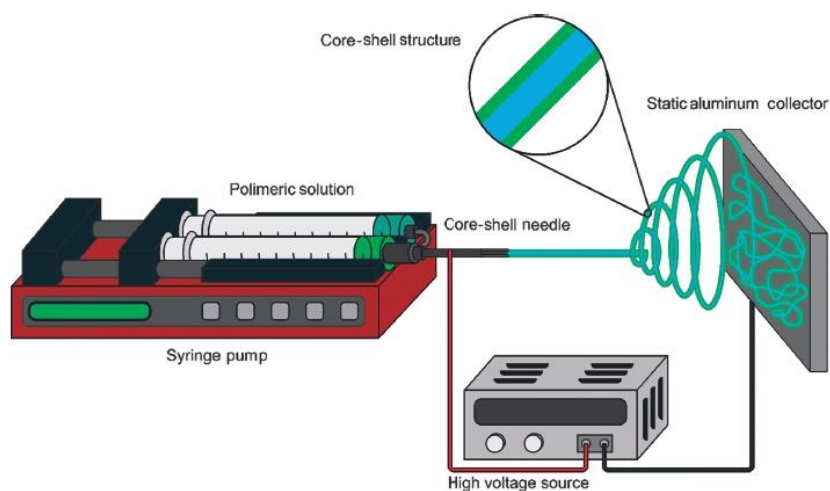


Figure 5: Co-axial electrospinning. Bioactive drugs can be loaded into a core shell nanofibers.

drug release kinetics can be controlled depending on the nature of the scaffolds.

The release of DOX from poly (lactic acid)-based electrospun nanofibers has been reported. In this study, the *in vitro* drug release in phosphate-buffered solution and acetate buffer for the optimized and non-optimized samples demonstrated that diffusion is the dominant drug release mechanism for drug-loaded fibers. The initial burst release was observed for non-optimized nanofibers compared to optimized nanofibers. Demonstrating that drug-loaded poly(lactic acid) nanofibers could be good candidates for biomedical applications (79).

Consequently, DOX has been loaded into gelatin nanofibers (80), multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)/PLGA hybrid nanofibers (81), nano-hydroxyapatite-poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers (82), poly(ethylene glycol)-poly(L-lactic acid) (PEG-PLA) diblock copolymer nanofibers (83), poly(ethylene oxide)/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds (84), carbon nanotubes incorporated into poly(lactic-co-glycolic acid) electrospun composite nanofibers (85).

In the case of 5-FU, several studies have been reported. This anticancer drug has been loaded into core/shell electrospun fibers. Shells made of Eudragit S100 (ES-100), and drug-loaded cores comprising poly(vinyl pyrrolidone), ethyl cellulose, ES-100, or drug alone (86), poly(lactide) nanofibers (87), chitosan/poly(ethylene oxide) electrospun nanofibrous membrane (88) and chitosan/hydroxy ethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) nanofibers (89), among others.

6 Co-delivery of DOX and 5-FU

In recent years, combination therapy has been observed as a potential strategy for cancer treatment due to the enhanced anticancer effectiveness achieved by blocking multiple drug resistance pathways. In a published study, a drug carrier based on nanoscale ZIF-90 for the codelivery of DOX, attached to the surface of ZIF-90, and encapsulation of 5-FU into the pores of the framework was performed. These researchers demonstrated that the carrier had the potential of cancer-targeted delivery of drugs for the collapse of framework under the pH environment around cancer cells, and afterward releasing the drugs. Drug release at pH 5.5, simulating the environment of tumor, can reach over 95%, and the release time is less 16 h, meaning a more effective and faster release of the drugs around tumoral cells than that in a normal environment (90).

Also in the case of the co-delivery of DOX and 5-FU, it had been reported an amphiphilic dendritic nanomicelle-mediated system which co-deliver the drugs for enhanced therapeutic efficacy purposes. In this study, the unique nanomicelle is based on an amphiphilic dendrimer (AmD) which consists of a hydrophilic polyamidoamine dendritic shell and a hydrophobic poly(lactide) core for effectively loading and shuttling 5-FU and DOX (91).

On the other hand, some PEGylated liposomes transformed the chemotherapeutic use of DOX by diminishing its cardiotoxicity; but, it remains unclear whether liposomal DOX is therapeutically superior to free DOX. Hence, it a novel liposome-encapsulated synergistic combination of DOX and 5-FU for low dose chemotherapy was reported. Delivery of synergistic ratios of this drug pair led to a greater than 90% reduction in tumor growth of murine 4T1 mammary carcinoma *in vivo* (92).

7 Conclusions

In conclusion, we believe that further studies should be made to find optimal strategies of release and to improve their efficiency. Also, as active transport require several proteins and enzymes to be active, genetic variability do not allow active vectorization to be effective. On the other hand, DOX and 5-FU have been used to treat different types of cancers in several zones of the body, it is necessary to consider more than one strategy to achieve the desired tissue, nevertheless, we can affirm that biodegradable polymers are necessary to deliver both drugs.

Acknowledgment: This work was supported by “Fondo Sectorial de Investigación y Desarrollo en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT 2016” (Mexico) [grant number 272310]; 19th Call for Support Research Projects UABC [Grant number 4287].

References

- Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1747–9.
- Perry CM. The chemotherapy source book. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Zhu W, Soonpaa MH, Chen H, Shen W, Payne RM, Liechty EA, Caldwell RL, Shou W, Field LJ. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mTOR pathway. *Circulation* 2009;119:99–106.
- Pinedo HM, Smorenburg CH. Drugs affecting growth of tumours. 1st ed. Basel, Switzerland: Birkhäuser, Springer; 2006.

5. Saffi J, Agnoletto MH, Guecheva TN, Batista LFZ, Carvalho H, Henriques JAP, Sary A, Menck CFM, Sarasin A. Effect of the anti-neoplastic drug doxorubicin on XPD-mutated DNA repair-deficient human cells. *DNA Repair* 2010;9:40–7.
6. Brunton LL, Chabner AB, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. San Diego, CA: Mc Graw Hill; 2011.
7. Arias LJ. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules* 2008;13:2340–69.
8. Sáez V, Aldana R, Ramón JA, Páez R, Peniche C. Optimización de la encapsulación del factor de crecimiento epidérmico en microesferas de poli(lactida-co-glicolida) mediante un diseño factorial 3². *Rev Iberoam Polim*. 2008;9:505–11.
9. Coelho JF, Ferreira PC, Alves P, Cordeiro R, Fonseca AC, Góis JR, Gil MH. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA J*. 2010;1:164–209.
10. Dikmen G, Genç L, Güney G. Advantage and disadvantage in drug delivery systems. *J Mater Sci Eng*. 2011;5:468–72.
11. Bhagwat RR, Vaidhya IS. Novel drug delivery systems: an overview. *Inter J Pharm Sci Res*. 2013;4:970–82.
12. Kabanov AV, Vinogradov SV. Nanogels as pharmaceutical carriers: finite networks of infinite capabilities. *Angew Chem Int Ed*. 2009;48:5418–29.
13. Mishra P, Nayak B, Dey RK. PEGylation in anti-cancer therapy: an overview. *Asian J Pharm Sci*. 2016;11:337–48.
14. Maeda H, Matsumura Y. EPR effect based drug design and clinical outlook for enhanced cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63:129–30.
15. Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63:136–51.
16. Jones M-C, Leroux J-C. Polymeric micelles – a new generation of colloidal drug carriers. *Eur J Pharm Biopharm*. 1999;48:101–11.
17. Bae Y, Fukushima S, Harada A, Kataoka K. Design of environment-sensitive supramolecular assemblies for intracellular drug delivery: polymeric micelles that are responsive to intracellular pH change. *Angew Chem Int Ed*. 2003;115:4788–91.
18. Xu Z, Xue P, Gao Y-E, Liu S, Shi X, Hou M, Kang Y. pH-responsive polymeric micelles based on poly(ethylene glycol)-b-poly(2-(di isopropyl amino) ethyl methacrylate) block copolymer for enhanced intracellular release of anticancer drugs. *J Colloid Interface Sci*. 2017;490:511–9.
19. Khallaf RA, Salem HF, Abdelbary A. 5-Fluorouracil shell-enriched solid lipid nanoparticles (SLN) for effective skin carcinoma treatment. *Drug Deliv*. 2016;23:3452–60.
20. Oh NM, Oh KT, Baik HJ, Lee BR, Lee AH, Youn YS, Lee ES. A self-organized 3-diethylaminopropyl-bearing glycol chitosan nanogel for tumor acidic pH targeting: *In vitro* evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;78:120–6.
21. Soni G, Yadav KS. Nanogels as potential nanomedicine carrier for treatment of cancer: a mini review of the state of the art. *Saudi Pharm J*. 2016;24:133–9.
22. Xiong W, Wang W, Wang Y, Zhao Y, Chen H, Xu H, Yang X. Dual temperature/pH-sensitive drug delivery of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) nanogels conjugated with doxorubicin for potential application in tumor hyperthermia therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;84:447–53.
23. Wu W, Yao W, Wang X, Xie C, Zhang J, Jiang X. Bioreducible heparin-based nanogel drug delivery system. *Biomaterials* 2015;39:260–8.
24. Ashwanikumar N, Kumar NA, Nair SA, Kumar GV. Methacrylic-based nanogels for the pH-sensitive delivery of 5-fluorouracil in the colon. *Int J Nanomedicine* 2012;7:5769–79.
25. Sabitha M, Sanoj Rejinold N, Nair A, Lakshmanan VK, Nair SV, Jayakumar R. Development and evaluation of 5-fluorouracil loaded chitin nanogels for treatment of skin cancer. *Carbohydr Polym*. 2013;91:48–57.
26. Sánchez-Bustos E, Cornejo-Bravo JM, Licea-Claverie A. Core cross-linked star polymers for temperature/pH controlled delivery of 5-fluorouracil. *J Chem*. 2016;2016:1–12.
27. Sáez-Fernández E, Ruiz Martínez MA, López-Ruiz A, Arias Mediano JL. Review of the “state of the art” and possibilities of the most significant approaches to the specific delivery of chemotherapy agents to tumor cells. *Ars Pharm*. 2010;51:121–35.
28. Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;47:113–31.
29. Oishi M, Nagasaki Y. Synthesis, characterization, and biomedical applications of core-shell-type stimuli-responsive nanogels – Nanogel composed of poly[2-(N,N-diethylamino)ethyl methacrylate] core and PEG tethered chains. *React Funct Polym*. 2007;67:1311–29.
30. Owens III DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int J Pharm*. 2006;307(1):93–102.
31. Tanner P, Baumann P, Enea R, Onaca O, Palivan C, Meier W. Polymeric vesicles: from drug carriers to nanoreactors and artificial organelles. *Acc Chem Res*. 2011;44(10):1039–49.
32. Discher DE, Ortiz V, Srinivas G, Klein ML, Kim Y, Christian D, Cai S, Photos P, Ahmed F. Emerging applications of polymersomes in delivery: from molecular dynamics to shrinkage of tumors. *Prog Polym Sci*. 2007;32(8):838–57.
33. Choucair A, Soo PL, Eisenberg A. Active loading and tunable release of doxorubicin from block copolymer vesicles. *Langmuir* 2005;21(20):9308–13.
34. Ahmed F, Pakunlu RI, Brannan A, Bates F, Minko T, Discher DE. Biodegradable polymersomes loaded with both paclitaxel and doxorubicin permeate and shrink tumors, inducing apoptosis in proportion to accumulated drug. *J Control Release* 2006;116:150–8.
35. Upadhyay KK, Bhatt AN, Mishra AK, Dwarakanath BS, Jain S, Schatz C, Le Meins JF, Farooque A, Chandiraiah G, Jain AK, Misra A, Lecommandoux S. The intracellular drug delivery and anti-tumor activity of doxorubicin loaded poly(γ-benzyl l-glutamate)-b-hyaluronan polymersomes. *Biomaterials* 2010;31(10):2882–92.
36. Yang X, Grailler JJ, Rowland IJ, Javadi A, Hurley SA, Matson VZ, Steeber DA, Gong S. Multifunctional stable and pH-responsive polymer vesicles formed by heterofunctional triblock copolymer for targeted anticancer drug delivery and ultrasensitive MR imaging. *ACS Nano*. 2010;4(11):6805–17.
37. Sierant M, Kazmierski S, Rozanski A, Paluch P, Bienias U, Miksa BJ. Nanocapsules for 5-fluorouracil delivery decorated with a poly(2-ethylhexyl methacrylate-co-7-(4-trifluoromethyl) coumarin acrylamide) cross-linked wall. *N J Chem*. 2015;39(2):1506–16.

38. Seymour LW, Ulbrich K, Steyger PS, Brereton M, Subr V, Strohaln J, Duncan R. Tumour tropism and anti-cancer efficacy of polymer-based doxorubicin prodrugs in the treatment of subcutaneous murine B16F10 melanoma. *Br J Cancer* 1994;70:636–41.
39. Du JZ, Du XJ, Mao CQ, Wang J. Tailor-made dual pH-sensitive polymer-doxorubicin nanoparticles for efficient anticancer drug delivery. *J Am Chem Soc.* 2011;133(44):17560–3.
40. Wang H, Wang Y, Chen Y, Jin Q, Ji J. A biomimic pH-sensitive polymeric prodrug based on polycarbonate for intracellular drug delivery. *Polym Chem.* 2014;5(3):854–61.
41. Wang L, Wang Y, Jin Q, Jia F, Wang H, Ji J. Biomimic pH/reduction dual-sensitive reversibly cross-linked hyaluronic acid prodrug micelles for targeted intracellular drug delivery. *Polymer (Guilfd).* 2015;76(Suppl C):237–44.
42. Wei C, Guo J, Wang C. Dual stimuli-responsive polymeric micelles exhibiting “DNA” logic gate for controlled release of adriamycin. *Macromol Rapid Commun.* 2011;32(5):451–5.
43. Jin Q, Mitschang F, Agarwal S. Biocompatible drug delivery system for photo-triggered controlled release of 5-fluorouracil. *Biomacromolecules* 2011;2(10):3684–91.
44. Mohammed MO, Hussain KS, Haj NQ. Preparation and bioactivity assessment of chitosan-1-acetic acid-5-fluorouracil conjugates as cancer prodrugs. *Molecules* 2017;22(11):1629.
45. Kopeček J, Yang J. Hydrogels as smart biomaterials. *Polymer Int.* 2007;56(9):1078–98.
46. Serrano-Medina A, Oroz-Parra I, Gómez-Resendiz VE, Licea-Navarro A, Licea-Claverie A, Cornejo-Bravo JM. Temperature and pH sensitive core-shell nanogels as efficient carriers of doxorubicin with potential application in lung cancer treatment. *Int J Polym Mater.* 2018;67(1):20–6.
47. Oishi M, Nagatsugi F, Sasaki S, Nagasaki Y, Kataoka K. Smart polyion complex micelles for targeted intracellular delivery of pegylated antisense oligonucleotides containing acid-labile linkages. *ChemBioChem* 2005;6:718–25.
48. Hayashi H, Iijima M, Kataoka K, Nagasaki Y. pH-Sensitive nanogel possessing reactive PEG tethered chains on the surface. *Macromolecules* 2004;37(14):5389–96.
49. Rzaev ZMO, Dinçer S, Pişkin E. Functional copolymers of N-isopropylacrylamide for bioengineering applications. *Prog Polym Sci.* 2007;32:534–95.
50. Alvarez-Sánchez J, Licea-Claverie A, Cornejo-Bravo JM, Frank CU. Star polymer with NIPAAm arms and crosslinked hydrophobic core for the release of 5 Fu. *React Funct Polym.* 2011;71(11):1077–108.
51. Sun H, Meng F, Cheng R, Deng C, Zhong Z. Reduction-responsive polymeric micelles and vesicles for triggered intracellular drug release. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(5):755–67.
52. Zhong Y, Yang W, Sun H, Cheng R, Meng F, Deng C, Zhong Z. Ligand-directed reduction-sensitive shell-sheddable biodegradable micelles actively deliver doxorubicin into the nuclei of target cancer cells. *Biomacromolecules* 2013;14(10):3723–30.
53. Sun Y, Yan X, Yuan T, Liang J, Fan Y, Gu Z, Zhang X. Disassemblable micelles based on reduction-degradable amphiphilic graft copolymers for intracellular delivery of doxorubicin. *Biomaterials* 2010;31(27):7124–31.
54. Xu Y, Meng F, Cheng R, Zhong Z. Reduction-sensitive reversibly crosslinked biodegradable micelles for triggered release of doxorubicin. *Macromol Biosci.* 2009;9(12):1254–61.
55. Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2003;38:61–88.
56. Goldberg M, Langer R, Jia X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2007;18:241–68.
57. de Faria TJ, de Campos A, Lemos Senna E. Preparation and characterization of poly(D, L-lactide) (PLA) and poly(D, L-lactide)-poly(ethylene glycol) (PLA-PEG) nanocapsules containing antitumoral agent methotrexate. *Macromol Symp.* 2005;229:228–33.
58. Barua S, Yoo JW, Kolhar P, Wakankar A, Gokam YR, Mitragotri S. Particle shape enhances specificity of antibody-displaying nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:3270–5.
59. Naeye B, Raemdonck K, Remaut K, Sproat B, Demeester J, De Smedt SC. PEGylation of biodegradable dextran nanogels for siRNA delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2010;40:342–51.
60. Moghimi SM, Szebeni J. Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties. *Prog Lipid Res.* 2003;42:463–78.
61. Kos J, Obermajer N, Doljak B, Kocbek P, Kristl J. Inactivation of harmful tumour-associated proteolysis by nanoparticulate system. *Int J Pharm.* 2009;381:106–12.
62. Nukolova NV, Yang Z, Kim JO, Kabanov AV, Bronich TK. Polyelectrolyte nanogels decorated with monoclonal antibody for targeted drug delivery. *React Funct Polym.* 2011;71:315–23.
63. Mitra A, Coleman T, Borgman M, Nan A, Ghandehari H, Line BR. Polymeric conjugates of mono- and bi-cyclic $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ binding peptides for tumor targeting. *J Control Release* 2006;114(2):175–83.
64. Gao ZG, Lee DH, Kim DI, Bae YH. Doxorubicin loaded pH-sensitive micelle targeting acidic extracellular pH of human ovarian A2780 tumor in mice. *J Drug Target* 2005;13(7):391–7.
65. Licea-Claverie A, Cornejo-Bravo JM, Salgado-Rodríguez R, Santos-Rosas D del R, Lugo-Medina E, Ramos-Ibarra MA, Arndt K-F. Temperature and pH-sensitive polymers with hydrophobic spacers for the controlled delivery of drugs. *Macromol Symp.* 2007;254(1):292–9.
66. Almeida H, Amaral MH, Lobão P. Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and self-regulated drug delivery. *J App Pharm Sci.* 2012;2(6):1–10.
67. Licea-Claverie A, Alvarez-Sánchez J, Picos-Corralles LA, Obeso-Vera C, Flores MC, Cornejo-Bravo JM, Hawker CJ, Frank CW. The Use of the RAFT-technique for the preparation of temperature/ph sensitive polymers in different architectures. *Macromol Symp.* 2009;283–284:56–66.
68. Barua S, Mitragotri S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: a review of current status and future prospects. *Nano Today* 2014;9(2):223–43.
69. Sensenig R, Sapir Y, MacDonald C, Cohen S, Polyak B. Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration *in vivo*. *Nanomed Future Med.* 2012;7:1425–42.
70. Bacq ZM. Fundamentals of biochemical pharmacology: pergamon international library of science, technology, engineering and social studies, Oxford, UK: Elsevier; 2014.
71. Ashrafuzzaman MD. Aptamers as both drugs and drug-carriers. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–21.
72. Biswal BK, Verma RS. Differential usage of the transport systems for folic acid and methotrexate in normal human T-lymphocytes and leukemic cells. *J Biochem.* 2009;146:693–703.
73. Luck AN, Mason AB. Transferrin-mediated cellular iron delivery. *Curr Top Membr* 2012;69:3–35.

74. Gridi-Papp M, Feng AS, Shen J-X, Yu Z-L, Rosowski JJ, Narins PM. Active control of ultrasonic hearing in frogs. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:11014–9.
75. Villarreal-Gómez LJ, Cornejo-Bravo JM, Vera-Graziano R, Grande D. Electrospinning as a powerful technique for biomedical applications: a critically selected survey. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2016;27:157–76.
76. Velasco Barraza RD, Álvarez Suarez AS, Villarreal Gómez LJ, Paz González JA, Iglesias AL, Vera Graziano R. Designing a low-cost electrospinning device for practical learning in a bioengineering biomaterials course. *Rev Mex Ing Biomédica*. 2016;37:7–16.
77. Villarreal-Gómez LJ, Vera-Graziano R, Vega-Rios MR, Pineda-Camacho JL, Mier-Maldonado PA, Almanza-Reyes H, Cornejo-Bravo JM. *In vivo* biocompatibility of dental scaffolds for tissue regeneration. *Adv Mater Res*. 2014;976:191–5.
78. Villarreal-Gómez LJ, Vera-Graziano R, Vega-Rios MR, Pineda-Camacho JL, Mier-Maldonado PA, Almanza-Reyes H, Cornejo-Bravo JM. Biocompatibility evaluation of electrospun scaffolds of poly(L-lactide) with pure and grafted hydroxyapatite. *J Mex Chem Soc*. 2014;58:435–43.
79. Doustgani A. Doxorubicin release from optimized electrospun polylactic acid nanofibers. *J Ind Text*. 2016;34:1047.
80. Mete D, Horzum N, Mohamed GS. Controlled release of doxorubicin from electrospun gelatin nanofibers, Proceedings of the World Congress on Recent Advances in Nanotechnology (RAN'16), Prague, Czech Republic. 2016.
81. Qi R, Tian X, Guo R, Luo Y, Shen M, Yu J, Shi X-Y. Controlled release of doxorubicin from electrospun MWCNTs/PLGA hybrid nanofibers. *Chinese J Polym Sci*. 2016;34:1047–59.
82. Zheng F, Wang S, Shen M, Zhu M, Shi X. Antitumor efficacy of doxorubicin-loaded electrospun nano-hydroxyapatite-poly(lactic-co-glycolic acid) composite nanofibers. *Polym Chem*. 2013;4:933–41.
83. Xu X, Chen X, Ma P, Wang X, Jing X. The release behavior of doxorubicin hydrochloride from medicated fibers prepared by emulsion-electrospinning. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;70:165–70.
84. Ardeshirzadeh B, Anaraki NA, Irani M, Rad LR, Shamshiri S. Controlled release of doxorubicin from electrospun PEO/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds. *Mater Sci Eng C*. 2015;48:384–90.
85. Yu Y, Kong L, Li L, Li N, Yan P. Antitumor activity of doxorubicin-loaded carbon nanotubes incorporated poly(lactic-co-glycolic acid) electrospun composite nanofibers. *Nanoscale Res Lett*. 2015;10:343.
86. Illangakoon UE, Yu D-G, Ahmad BS, Chatterton NP, Williams GR. 5-Fluorouracil loaded eudragit fibers prepared by electrospinning. *Int J Pharm*. 2015;495:895–902.
87. Zhang J, Wang X, Liu T, Liu S, Jing X. Antitumor activity of electrospun polylactide nanofibers loaded with 5-fluorouracil and oxaliplatin against colorectal cancer. *Drug Deliv*. 2016;23:784–90.
88. Li H, Hardy RJ, Gu X. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2008;9:437–43.
89. Ravikumar R, Peng MM, Abidov A, Babu CM, Vinodh R, Palanichamy M, Choi EY, Jang HT. Nanofibrous polymers blend of fluorouracil loaded chitosan hydroxy ethyl cellulose/ poly vinyl alcohol: synthesis and characterization. *Int J Bio-Sci Bio-Tech*. 2016;8:295–306.
90. Han R, Sun Y, Kang C, Sun H, Wei W. Amphiphilic dendritic nanomicelle-mediated co-delivery of 5-fluorouracil and doxorubicin for enhanced therapeutic efficacy. *J Drug Target*. 2017;25(2):140–8.
91. Camacho KM, Menegatti S, Vogus DR, Pusuluri A, Fuchs Z, Jarvis M, Zakrewsky M, Evans MA, Chen R, Mitragotri S. DAFODIL: A novel liposome-encapsulated synergistic combination of doxorubicin and 5FU for low dose chemotherapy. *J Control Release*. 2016;229:154–62.
92. Zhang FM, Dong H, Zhang X, Sun XJ, Liu M, Yang DD, Liu X, Wei JZ. Postsynthetic modification of zif-90 for potential targeted codelivery of two anticancer drugs. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9(32):27332–7.

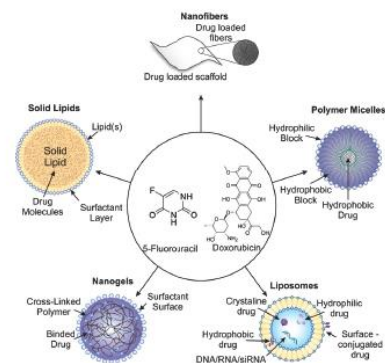
Graphical abstract

Luis Jesús Villarreal-Gómez, Aracely Serrano-Medina, Erick José Torres-Martínez, Graciela Lizeth Perez-González and José Manuel Cornejo-Bravo
Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: doxorubicin and 5-fluorouracil

<https://doi.org/10.1515/epoly-2017-0202>
 e-Polymers 2018; x(x): xxx-xxx

Review: This feature paper critically provides an overview of different strategies for the controlled drug release for two model antineoplastic drugs, i.e. doxorubicin and 5-fluorouracil.

Keywords: 5-fluorouracil; anticancer drugs; doxorubicin; drug delivery systems; electrospinning; nanogels.



Anexo C: Mucoadhesive electrospun nanofibers for drug delivery systems: applications of polymers and the parameters' roles

Authors: Pérez-González GL, Villarreal-Gómez LJ, Serrano-Medina A, Torres-Martínez EJ, Cornejo-Bravo JM.

Article: Mucoadhesive electrospun nanofibers for drug delivery systems: applications of polymers and the parameters' roles

Journal: International Journal of Nanomedicine

Volume: 14

Year: 2019

Pages: 5271-5285

ISSN: 1178-2013

DOI: 10.2147/IJN.S193328

Mucoadhesive electrospun nanofibers for drug delivery systems: applications of polymers and the parameters' roles

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Nanomedicine

Graciela Lizeth
Pérez-González^{1,2}
Luis Jesús Villarreal-Gómez^{1,2}
Aracely Serrano-Medina³
Erick José Torres-Martínez^{1,2}
José Manuel Cornejo-Bravo²

¹Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México; ²Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418 Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California 22390, México; ³Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México

→ Video abstract



Point your Smartphone at the code above. If you have a QR code reader the video abstract will appear. Or use:
<https://youtu.be/M1QG5qjpbJE>

Correspondence: José Manuel
Cornejo-Bravo
Universidad Autónoma de Baja California,
Calzada Universidad 14418, Parque
Industrial Internacional, Tijuana Baja
California C.P. 22390, México
Email jmcornejo@uabc.edu.mx

Abstract: Electrospun nanofibers have been widely studied for many medical applications. They can be designed with specific features, including mucoadhesive properties. This review summarizes the polymeric scaffolds obtained by the electrospinning process that has been applied for drug release in different mucosal sites such as oral, ocular, gastroenteric, vaginal, and nasal. We analyzed the electrospinning parameters that have to be optimized to create reproducible and efficient mucoadhesive nanofibers, among them are: electrical field, polymer concentration, viscosity, flow rate, needle-collector distance, solution conductivity, solvent, environmental parameters, and electrospinning setup. We also revised the mucoadhesive theories as well as the mucoadhesive properties of the polymers used. This review shows that the most studied mucosal site is the oral cavity, because it is accessible and easy to evaluate, while the rest are uncomfortable for the patient and difficult to assess in vivo. We found problems that need to be solved for mucoadhesive electrospun nanofibers, such as improving adhesion strength and mucosal permanence time, and the design of unidirectional release, multilayer systems for the treatment of several pathologies, to ensure the drug concentration in the tissue or target organ.

Keywords: mucoadhesives, electrospinning, drug delivery systems, polymers

Introduction

In the last decades, pharmaceutical research has focused on the search for new molecules with better therapeutic effects, but also on the development of novel drug delivery systems that increase drug bioavailability, reduce fluctuations in plasma concentration, and improve patients' therapeutic compliance.¹

The quantity of drug absorbed could be determined by the time of residence of the drug in the site of absorption. Therefore, there is an increasing need to search for drug delivery systems that can secure enough contact time in the absorption site. This is how the mucoadhesive delivery systems have become one of the most studied systems in recent research.^{2,3}

While the traditional formulations must be ingested or injected, mucoadhesion delivery systems can be easily applied near the affected zone, with better patient acceptance. Most studies have been done on buccal, nasal, ocular, gastrointestinal, and vaginal mucosa.

Electrospun nanofibers have been extensively used in drug delivery systems,⁴⁻⁶ some of these fibers possess mucoadhesive properties,⁷⁻¹⁰ which can be strategically

applied in several mucosal tissues as a controlled delivery system for specific pharmaceutical drugs to treat several pathologies.

Among many of the interesting characteristics of nanofibers are their high encapsulation efficiency and flexible encapsulation capacity. Moreover, the mucoadhesion property is used to temporarily immobilize a delivery device on a specific site, for targeted release and optimal drug delivery due to intimacy and duration of contact.¹¹ On the other hand, fabrication of mucoadhesive nanofibers gives the opportunity to control the drug delivery rate through the degradation of the fibers or the diffusion of drugs from core-shell nanofibers, providing flexibility to position it in any part of the mucosa. The tri-dimensional scaffolds create more surface area and more contact points between the system and mucosa.¹²

In this review, a summary is presented of the existing literature regarding mucoadhesive systems consisting of nano-microfibers produced by the electrospinning method. There is also an overview of the electrospinning technique and the parameters that affect the process, and the mechanisms proposed for mucoadhesion.

Electrospinning

Electrospinning is a technique used to generate fibers at different scales based on different electromagnetic concepts. Since the 19th century, electrospinning has been widely studied, starting with Rayleigh in 1897 but patented by Formhals in 1934, in the textile industry, where it was used to create a series of continuous cross-linked fibers used for sewing and rope making, among other applications. These fibers were produced by using cellulose acetate, with acetone and monomethyl ether of ethylene glycol as solvents.¹³⁻¹⁵

For a few decades, electrospinning was not relevant for the research community, until 1957 when Vonnegut and Newbauer worked on a novel device to form highly electrified fibers of about 0.1 mm, using an electrical atomization device. Following them, Drozin and Simon made relevant contributions in the dispersion of liquids and production of thin and low weight fibers. In 1971 a US researcher named Peter K Baumgarten created an electrospinning machine and produced acrylic fibers with diameters between 0.5 and 1.1 μm ; after these events, the electrospinning process regained attention, caused by the emergence of nanotechnology. Due to the success, in the past decade, a substantial number of patents have been issued related to the production of nano- and microfibers.^{13,14,16}

Since the fiber producing technique was developed, the number of institutions focusing on this process has increased. A significant number of parameters of this technique have been studied, and not just in the research community, but also in the industrial setting, for example, the eSpin NanoTechnics and The Donaldson Company, which have been using electrospinning for the past two decades, producing scaffolds, nanostructures, and air filtration devices.¹⁶⁻¹⁸

Parameters

Electrical field

The electrospinning technique has an essential parameter for fiber formation which needs to be considered: this is the current flow generated by a high voltage power supply, forming an electric field between the needle and the collector plate, with the objective of creating a Taylor cone, the Taylor cone forms when the applied voltage brakes the tension of the drop. Without this amount of voltage, the electrospinning process cannot be initiated. According to several authors, an increase in voltage can decrease the fibers' diameters due to the stretching of the polymeric solution. Moreover, it can improve the solvent vaporization.^{13,18,19}

Nevertheless, an excessive raising of voltage flow can lead to spherical deformation among the fibers (beads), this is due to an increase in flow rate and a decrease of Taylor cone shape, becoming asymmetrical (Figure 1). In contrast, a decrease in voltage can result in a different technique known as "Electrospraying". The most commonly used voltage is between 10 and 20 KV, depending on the polymer properties.^{13,15,18,19}

Polymer concentration and viscosity

In the electrospinning process, polymer solution concentration and viscosity are fundamental parameters to predict fibers' morphology and diameter; this is because the electrospinning process is based on the stretching of a charged unidirectional jet. These two parameters are closely related, and it is known that viscosity depends strongly on the polymer solution concentration. The stretching of the jet in the polymer solution is directly affected by the change of concentration.^{13,18}

When the solution concentration is too low, the electrical field between the needle and the collector modifies the drop surface tension causing the jet's partial fragmentation while crossing the space, producing protuberance or nodules, forming the beaded fibers effect (Figure 2). On the other hand, when the solution polymer concentration is too high the

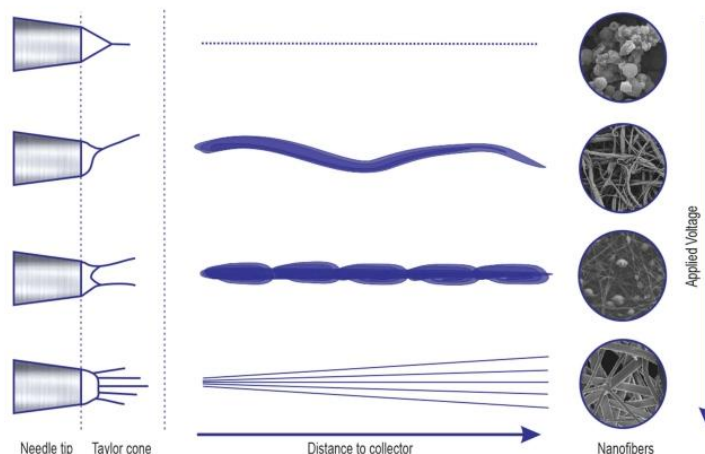


Figure 1 The relation between voltage and distance with fiber production.

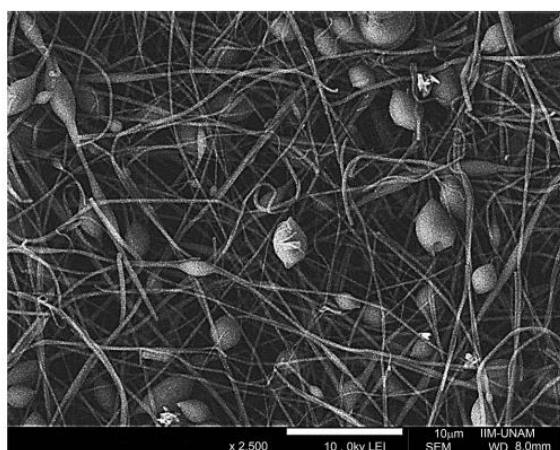


Figure 2 Electrospun beaded fibers.

viscosity increases, the movement is difficult through the needle, leading to a needle clogging and therefore no fiber formation.^{13,15,18,20}

The effect of viscosity and concentration has been studied widely in the past two decades, and it has been concluded that the optimum viscosity value for uniform and appropriate shape fibers' formation is between 100 and 21,500 cp. However, most studies report good fiber production using 100–2,000 cp.^{13,15,18,20}

Flow rate and distance needle collector

The flow rate is a crucial parameter in the electrospinning process because it establishes the polymer solution quantity available in the needle tip to be electrospun, so the Taylor cone

can be formed. Modification of these parameters can lead to the production of variations in fiber morphologies.^{13,15}

It is better to use a controlled minimum flow rate from the syringe, which can be adjusted from one polymer to another. Raising of flow rate over a critical value can lead to the formation of undesired structures such as nodules (beaded fibers) or ribbon-like fibers. Nevertheless, increasing flow rate is used to produce porous fiber (Figure 3), or when there is desire to increase the fiber diameter, this is because of the lack of solvent vaporization time during the transition between the needle and the collector. On the other hand, if the flow rate is below the critical value, a plug can be formed inside the needle.^{18,21}

Previous studies have demonstrated that flow rate and electric field are tightly related to the desired formation of fibers.^{18,19}

The distance between the metallic needle and the collector plate plays a crucial role in the creation of homogeneous fiber, as the viscosity and flow rate. The distance is specific for each polymer solution, and is also related to the correct solvent vaporization before reaching the collector; otherwise, morphological abnormalities can be found, except for some polymers where no difference has been recorded.^{13,21}

If the needle-collector distance is too small, beaded fibers and flat ribbon-like fibers will be formed, owing to the excess humidity coming from the non-vaporized solvent. While the distance between the tip and collector plate is increasing, the fiber diameter is descending; however, when the distance is excessive, the fibers tend to break due to its weight, especially whenever the diameter is too small.^{13,15,18,22}

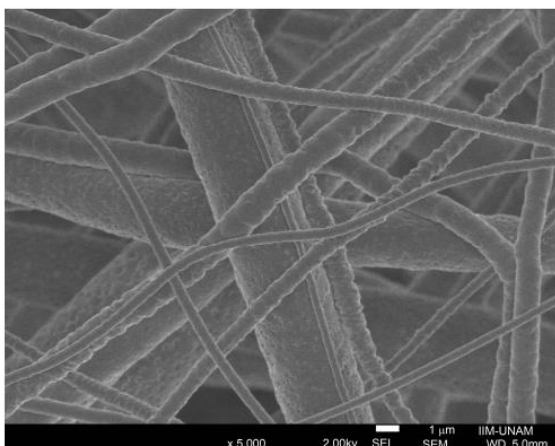


Figure 3 Electrospun porous fibers.

Solution conductivity and solvent

Most of the polymer solutions are conductive, which is imperative for fiber production. Solution conductivity is determined by the polymer chemicals' characteristics, type of solvent, and the presence of ions. This parameter affects the formation of the Taylor cone and contributes to the fiber diameter since the jet ratio is inversely proportional to the cubic root of the solution's electrical conductivity.^{13,18,22}

Ions raise the electrical charge that flows through the jet applied by the power supply. It has been observed that the use of some salts, such as potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4), sodium phosphate monobasic monohydrate (NaH_2PO_4), and sodium chloride (NaCl), increases the fiber homogeneity and avoids the formation of beaded fibers.²²

For polymer solutions with low conductivity, the drop surface does not possess enough charge to form a Taylor cone. Hence, the electrospinning process will never initiate, while an increase of the solution conductivity helps to start the electrospinning process. However, raising conductivity over a critical value might prevent the formation of Taylor cone and the complete electrospinning process.^{19,22}

The correct selection of solvent is an essential parameter to determine fiber morphology, and a critical key to this selection is the polymer solubility, to get an ideal electrically charged jet and get the polymer molecules to the collector plate. The solvent volatility and solubility are key factors for the electrospinning process due to the contribution in the solvent vaporization time, which reduces bead formation and fiber diameter.^{15,17,18,22}

Environmental parameters

Besides the solution and electrospinning process parameters, there are other considerations to take into account given the fact that they can affect the process of fiber formation, like humidity and temperature. The effect of these parameters on the electrospinning process and fiber morphology has been studied by Mit-uppatham et al (2004), and they concluded that they have an essential effect on the entire process.^{22,23}

When the temperature is raised, there is a high production of low diameter fibers due to the decline in the polymer solution's viscosity, hence, temperature is inversely proportional to viscosity and at a lower temperature the viscosity rises leading to a slow flow rate and needle obstruction.²³

Humidity modifies the fiber diameter by varying the solidification process, its increment stimulates the production of beaded fibers and can generate continuous pores in the fiber surface; while with very low humidity, it has been observed that the solvent volatility increases, leading to faster solvent vaporization, entails obstruction on the needle tip.^{23–25}

Different setup for electrospinning

This technique can be performed in two ways: vertical and horizontal position. In the horizontal electrospinning setup, the syringe is placed parallel to the base and the collector must be placed in a vertical position; in this setup, a flow pump must be used to impulse the polymer solution (Figure 4).^{13,22}

In vertical electrospinning device the syringe is placed in a vertical position over the collector while the collector must be placed on a base horizontally; in this setup, the flow is stimulated by the polymer solution's viscosity and the gravitational forces (Figure 5).^{22,26}

Muoadhesion

Since 1986 the bioadhesion term has been widely explored, being defined as the bonding between a biological or synthetic molecule and epithelial tissue or mucus; this concept has remained intact over the last years.^{27,28}

- In molecular terms, it can be organized as follows:
- type 1: union between two biological stratum without the intervention of any synthetic material.
- Type 2: union between a biological layer and a synthetic substrate.
- Type 3: union between a synthetic material and a biological substrate.^{2,27}

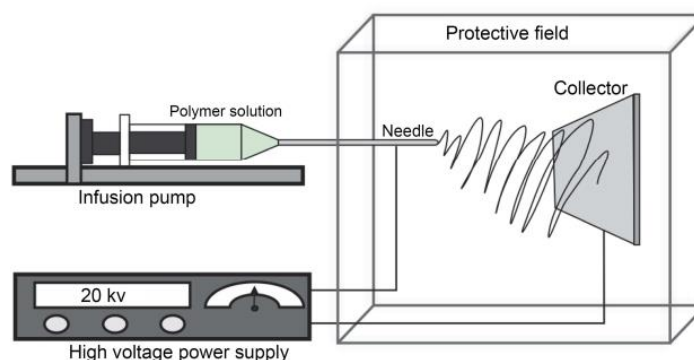


Figure 4 Diagram of the horizontal electrospinning device.

Mucoadhesion theories

The union between a mucosal surface is named mucoadhesion. The mucosal layer is covered entirely by mucus, where the most abundant components are mucins.²⁹ Mucins are highly glycosylated glycoproteins with a large peptide core and 8–10 monosaccharides side chains with sialic acid or sulfonic acid ends. Due to this, mucus is charged negatively at human pH. Mucins are known for the formation of extensive mass distribution, for this reason, they are the main responsible for bioadhesion.^{27,28,30}

With the objective of understanding the interaction requirements present between the two layers of mucoadhesion,

several theories have been suggested. Unfortunately, these theories can only explain a few interactions of the entire bioadhesion process. These theories are explained as follows:

- Wetting theory: in this theory, bioadhesion is expressed as an incrustation process where the bioadhesive polymers penetrate between the mucosal surface irregularities. Here, mucoadhesion is described as total superficial tension from the two phases, less the apparent interfacial tension between these two, according to this, the dispersion coefficient is determined by the difference between the surface energies ($Y_b + Y_t$) and the interfacial energy Y_{bt} :

$$W_a = Y_b + Y_t - Y_{bt} \quad (1)$$

When the contact angle is greater than 0, the polymer bioadhesive does not spread over the mucosal surface, the closer it gets to 0, the mucin humects the polymer inducing the spreading.^{12,31}

- Diffusion theory: this theory proposes the penetration of bioadhesive polymeric chains on the mucin chains when a deepness between 0.2 and 0.5 μm a semi-permanent union is produced leading to a cross-linking between these two layers.^{2,31}

The properties involved in this process are molecular weight, cross-linking density, chain flexibility, and expansion capacities of both polymer networks.³²

Therefore, the maximum diffusion can be reached when the solubility parameter on both polymer networks is similar, and this can be measured in time units with an FTIR technique.³³

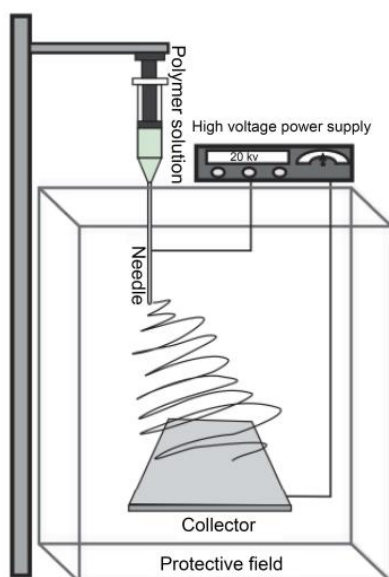


Figure 5 Diagram of the vertical electrospinning device.

This diffusional depth of the polymeric bioadhesive can be represented as:

$$S = \sqrt{2tD} \quad (2)$$

Where “t” is the contact angle and “D” is the diffusion coefficient.^{3,31}

- Electrostatic or electronic theory: this theory describes adhesion through electron transference between the mucosal layer and the polymer mucoadhesive producing a charged double layer due to the formation of attraction forces between them.²⁷
- Absorption theory: the adhesion is defined as a result of several interactions between two surfaces, and it can be divided in:
 - a. Primary: ionic chemicals, covalent and metallic unions, which are not desired because they are permanent.
 - b. Secondary: Van der Waals forces, hydrophobic interactions, and hydrogen bonds require less energy and are the most common interaction in mucoadhesion.^{27,32}
- Fracture theory: the adhesive bonding between the two surfaces is related to the required force to pull them apart, this bonding is stronger when the polymeric network is longer or if the cross-linking grade is reduced. This concept is named “fracture energy” and it is represented as:

$$\sigma = (E\varepsilon/L)^{1/2} \quad (3)$$

Where “E” represents Young’s modulus of elasticity, “ε” is the fracture energy, and “L” the critical crack length if two surfaces are separated.^{3,27,28,34}

Mucoadhesives forces

The interaction between the biological surface and the mucoadhesive polymer solution is the base of the unions produced among them. This interaction determines the time of residence and adhesive force, and they can be classified into two groups.³²

- (a) Physical and mechanical interactions: these interactions appear when the irregular polymer surface and the mucoadhesive polymer get in contact producing interpenetration between the polymer’s molecules and the cross-linked network of mucins

forming semi-permanent bonding. Other factors that are included are the mechanical tension, fluidity, and molecular flexibility of the polymers, as well as bioadhesive viscosity and substrate.

- (b) Chemical interactions: the presence of a primary chemical bond, such as covalent and ionic bond between the biological surface and the polymeric layer, produces very stable attachments. This interaction is of great interest in odontology and orthopedic fields. While the secondary bonds such as hydrogen bonds and Van der Waals forces, according to bioadhesion theories, have more relevance to the mucoadhesion purpose because these bonds have less energy and possess ideal transitory characteristics, which are very important to the bioadhesion process. These molecular interactions are a result of attraction and repulsion forces. For the mucoadhesion phenomenon to take place, the attractive interactions have to be greater than the repulsive attractions.^{27,32,35}
 - Van der Waals forces: always present between molecules, even in the neutral ones; these forces play an important part in several kinds of phenomena such as adhesion, superficial tension, adsorption, particles’ aggregation, and more. The interactions created by Van der Waals forces decrease rapidly when the distance gets larger between the surfaces.³⁶
 - Hydrogen bonds: the multiple formations of this kind of interactions increase the intermolecular forces so that it could lead to precipitation in the polymer solution. In the mucoadhesive polymer, the carboxylic groups in a no-ionizable form are responsible for the formation of these attractions, because of this, the polymer pK_a and the environment pH are imperative factors for the establishment of correct bioadhesion.^{27,37}
 - Electrostatic attractions: these kind of interactions are very attractive to the mucoadhesion process since attractive charges on an aqueous environment can lead to the formation of an interaction between mucins and polymers.^{30,35,37}
 - Disulfide bridging: a disulfide bond is a strong covalent attraction with thiol groups containing cysteines where one sulfhydryl (-SH) group present on the mucins in the mucus layer react with the polymer sulfhydryl group producing an oxidation reaction producing a sulfur-sulfur bridge.

Thiomers have the strongest mucoadhesion properties owing to thiol-disulfide and its oxidation reaction.³⁷⁻³⁹

Absorption pathways for drugs in mucoadhesive systems

The absorption pathway on a mucoadhesive polymer according to literature suggests that the administered substance can permeate through the mucosal membrane by diverse ways, depending on the chemical nature of the molecule, anatomical and physico-chemical properties of the mucosal layers. Another crucial factor is the mucosal epithelium thickness, lipid percentage, and keratinization grade.³⁰

Passive diffusion is the principal route used by molecules to cross through the mucosal membrane, owing to the meager resistance to penetration, this process can happen in two ways: transcellular or paracellular. Lipophilic molecules usually use the transcellular way, while the hydrophilic molecules use the paracellular way which is distinguished by a low quantity of polar intercellular lipids. Although, if a molecule has amphoteric properties it can use both ways at the same time. (Figure 6).⁴⁰⁻⁴³

Mucoadhesive polymers

All mucoadhesive systems' bioadhesive characteristics are due to the physical and chemical properties of the polymer. During the appropriate conditions, interactions with a mucosal surface are established, allowing longer residence time for drug delivery. For this purpose, natural and synthetic polymers have been used, the latter have been designed to achieve optimal results in adhesiveness.^{31,35,44}

According to literature, there is an extensive list of bioadhesive polymers which express different adhesive force, some of them are enlisted in Table 1.

Several studies have indicated that the molecular weight of bioadhesive polymers has a powerful influence over the adhesive force, since interpenetration and cross-linking of the polymers is favored in low molecular weight molecules.⁴⁶⁻⁴⁹ Similarly, the linear polymers have better interpenetration than branched ones.^{27,34}

The functional groups in the polymers have a substantial effect on the mucoadhesion. The mucins present in the mucus surface establish a stable bonding with the polycationic polymers. In contrast, in an acidic environment these polymers will have less effect, in this case the polyanionic polymers will be the best choice for a mucoadhesive system.

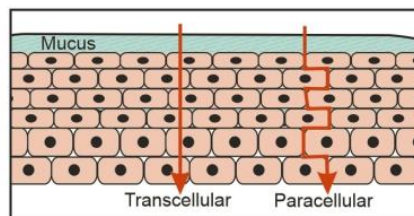


Figure 6 Schematic representation of transcellular and paracellular pathways.

The hydrophilic groups capable of establishing more hydrogen bonds are better mucoadhesives. The order for such bonding is amine, hydroxyl, carboxyl, sulfate.^{27,34,45}

The chain flexibility on a mucoadhesive polymer is an imperative parameter for interpenetration and cross-linking. With a higher density, the effective chain length for interpenetration decreases, reducing the adhesive force.^{45,50}

Polyacrylates

These polymers are derivatives of acrylic acid. The most commonly used in the past years is poly (acrylic acid), which has demonstrated its mucoadhesive properties, owing to the presence of a significant number of carboxylic acid groups which form hydrogen bonds. However, they are not the only interaction responsible for the adhesiveness, hydrophobic interactions and Van der Waals forces are also involved.⁵¹

Nowadays, the most studied of the polyacrylates are polycarboxyl (Noveon) and carbomer (Carbopol [CP]) for its mucoadhesion features, since they generate high cross-linking formation and excellent bonding attraction due to its carboxylic acid groups.^{34,44,51}

Table 1 Polymers' adhesive forces

Polymer	Adhesive force (%)
Poly (acrylic acid)	185.0
Poly (methyl vinyl ether)	147.7
Methylcellulose	128.0
Hydroxypropyl methylcellulose	125.2
Methyl ethyl cellulose	117.4
Gelatin	115.8
Pectin	100.0
Poly (vinyl pyrrolidone)	97.6
Poly (ethylene glycol)	96.0
Poly (vinyl alcohol)	94.8
Poly (hydroxyethyl methacrylate)	88.4

Note: Reproduced with permission from Roy SK, Prabhaka B. Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - a review. Trop J Pharm Res 2010; 9(1):91-104.⁴⁵

Cellulose derivatives

These polymers are classified into three groups depending on the applied chemical treatment, they are acetate, esters, and ether celluloses. The majority of applications of these polymers are in the textile, paper, and food industry for acetate cellulose. However, ethyl, methyl, and hydroxypropyl have been widely used as a carrier for drug loading materials. Specifically, hydroxypropyl derivatives have shown the best mucoadhesive features for buccal adhesion due to their hydrophilic character which allows them to form an extensive network of hydrogen bonding. Also, sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) has been shown to have adequate mucoadhesive features.^{21,34,44}

Chitosan

A cationic polymer, the second-most abundant on earth. This is a linear polysaccharide and has been widely studied in drug delivery for its properties of mucoadhesion owing to the presence of hydroxyl groups (-OH) and amine groups (-NH₂) that favor interaction with mucins to form hydrogen bonds that allow a greater time of residence as a mucoadhesive.^{34,44,52}

Another characteristic of this polymer that improves mucoadhesion is the molecular mass and flexibility. When the polymer is interlaced with another polymer or molecule that generates a reaction with its amino groups, it decreases the level of interaction and hence reduces the mucoadhesion features.^{34,44}

Alginates

Anionic polymers. Its performance has been tested as a mucoadhesive for the creation of hydrogen bonds with the interaction between mucin proteins and carboxylic groups. The pharmaceutical industry has widely explored them for their hydrophilic polysaccharide features.³⁴

Pectins

An anionic polysaccharide, which is a common part of the human diet. These polymers are hydrophilic and establish direct contact with mucins using electrostatic repulsion forces. These polymers uncoil, allowing interpenetration, which increases the polymer and mucin entanglement and the formation of hydrogen bonds. In recent research, it has been established that these polymers are an excellent mucoadhesion molecule for gastrointestinal drug delivery.^{34,44}

The new generation polymers (thiomers)

Thiomers are the most studied polymers for mucoadhesion. They are hydrophilic molecules attached with lateral chains containing thiol groups (-SH). The thiolated groups

mimic the natural binding mechanism of glycoproteins present on the mucosal layer. Given this fact, groups that form disulfuric bonds with cysteine present on mucins in the mucosal surface demonstrate excellent mucoadhesive properties.^{31,53}

Drug delivery

Mucoadhesive drug delivery systems

Mucoadhesive drug delivery systems have shown some advanced features such as bypassing hepatic first-pass metabolism, enhancing barrier permeability, better accessibility, unidirectional drug release, raising drug biocompatibility, and better patient acceptance.^{2,54}

There are several pharmaceutical forms that have been developed, such as matrix tablets, patches, ointments, nanoparticles, and films.^{2,14,55-72} The electrospun nanofiber scaffold has become one of the most promising among them due to the concurrent delivery of different drugs, elevated loading capacity, user-friendly operation, and low-cost technique.⁷³⁻⁷⁹ There are various possible designs for delivery systems that can be formulated depending on the kind of drug to be administered, such as a fast dissolving polymer for a bidirectional drug release system, two-layer drug delivery system, one water resistant polymer and one fast dissolving polymer for a unidirectional drug release, and finally a three-layer mucoadhesive with a bioadhesive polymer core, a fast dissolving drug release layer, and a water-resistant layer (Figure 7).^{6,54}

Applications of mucoadhesives nanofibers

Vaginal mucosa

In the case of the vaginal cavity, Huang (2012), reported electrospun cellulose acetate phthalate (CAP) microfibers loaded with anti-HIV drug which presented stability in the vaginal fluid, which has a pH under 4.5, however, CAP microfibers dissolve between a pH of 7.4–8.4, caused by the presence of semen. Hence, the idea of these researchers was to use this electrospun mucoadhesive system to protect women from getting infected with HIV, due to having coitus with infected men. Once the system releasing the anti-HIV drug is applied in the vagina, it is degraded by the presence of semen.²⁰ After that, Blakney et al (2013), proposed that the vaginal mucoadhesive system loaded with an anti-HIV drug can deliver a wide range of agents, incorporating multiple agents via composites, and facilitating controlled release over relevant time frames for pericoital and sustained coitally-independent

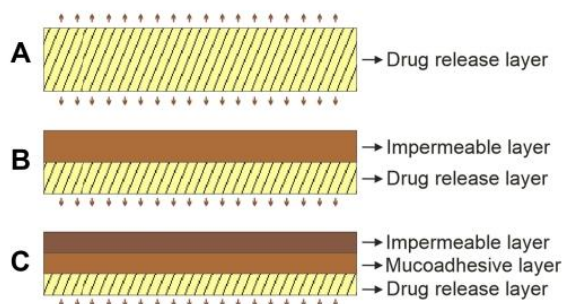


Figure 7 Possible designs for mucosal drug delivery systems. **(A)** Bidirectional delivery system, **(B)** unidirectional delivery system, **(C)** mucoadhesive delivery system.

use. It is also technologically feasible to scale up production of fiber-based microbicides, as these scaffolds showed a residence time ranging from 1 hour in rapid release formulations to 70 days in sustained release ones.⁸⁰

Also, Hua et al (2016), reported more specialized fibers, which are pH-responsive. These poly (urethane) (core)/CAP (shell) fibers were designed to improve mechanical properties as the tensile strength. Moreover, these fibers are sensitive to the presence of semen, and release rhodamine B for the treatment of HIV.⁸¹

Besides, the anti-HIV vaginal mucoadhesive systems have been prepared with poly (vinyl alcohol) (PVA) loaded with fluconazole, and it was demonstrated that these fibers release the drug in a sustained manner over a period of 6 hours. These mucoadhesives were tested against *Candida albicans* and showed a superior antimicrobial activity compared with the pure drug.⁸²

Vaginal mucoadhesives can also be used against cervical cancer, electrospun poly (ethylene oxide)/poly (lactide) composite nanofibers loaded with cisplatin⁸³ showed a residence time of 72 hours longer than gel.⁸³ The studies by Aggarwal et al, demonstrated an improvement of mucoadhesion on cisplatin loaded poly(caprolactone) (PCL)/CS scaffold, for local treatment of cervical cancer⁸⁴ (500 N/m² mucoadhesive strength) compared to blank matrices (200 N/m²).⁸⁴

Buccal mucosa

Several studies have used mucoadhesive electrospun fibers for administration in the oral cavity.^{64,85–89} These mucoadhesives have been proposed for the delivery of drugs with poor absorption due to its limited solubility. In vitro and in vivo studies have demonstrated electrospun nanofiber

superiority in release rate, compared to standard administration.⁹⁰

Morales and McConville⁹¹ reported that mucoadhesives can be fabricated with a retaining dosage characteristic and can deliver the drug directly into a biological substrate. These specific mucoadhesives were prepared to obtain small size and reduced thickness, compared to standard tablets. Mucoadhesives involve the casting of aqueous solutions and organic solvents, they can also be prepared by hot-melt extrusion and by the electrospinning method.⁹¹

Grewal et al (2012)⁹² developed a transmucosal mucoadhesive composed of PCL nanofibers loaded with diclofenac sodium for analgesic and anti-inflammatory purposes. These fibers were characterized by scanning electron microscopy (SEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and in vitro release using a Franz diffusion cell. It was proven that these fibers improved therapeutic efficacy compared to a standard method of administration.⁹²

A nanofibrous matrix system composed of PVA in different concentrations was prepared for rapid oral mucosal drug release; separately, a hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and PVA with a variety of glycerol amounts backing film were synthesized which presented high surface area to volume ratio, with improved dissolution rate for fast delivery in the oral mucosa. This system exhibited an adequate detachment force and good work of adhesion (WA). The nanofibrous matrix was observed to be more mucoadhesive than a film.¹⁰ Tyagi et al prepared mucoadhesive PVA nanofibers associated with PVA/HPMC backing layer, in this research the mucoadhesive fibers were loaded with diphenhydramine, which showed an average disintegration time of 7–60 seconds, the system presented 42%–82% drug permeation in the oral mucosal cavity. In addition, it demonstrated an increase in WA with an increase in glycerol concentration in formulations containing 0.5% (w/v) HPMC.⁹³

In another case, an in situ biodegradable implant for the local release of metronidazole in the periodontal pockets was formulated. These mucoadhesives included poly (lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA) nanofibers loaded with the drug. These systems were applied to the in situ implants to alter the properties of the delivery complex toward a longer dwelling time in the oral cavity. The polymer also

improved the adhesiveness and increased viscosity, achieving 10 days' sustained release.⁹⁴

A fast releasing, oral electrospun poly (vinyl pyrrolidone) (PVP) and cyclodextrin (CD) nanofibers with taste-masked meloxicam have been reported. In this case, CD was used to enhance the stability of the fibers. This mucoadhesive was characterized using SEM, physical, and mechanical properties. In this study, nanofibers were tested in healthy human volunteers. These mats were demonstrated to have adequate tensile strength, fibers presented a homogeneous shape without any beads, and fibers were physically stable without any hygroscopic issue for approximately 6 months. Mats disintegrated fast in the mouth.⁹⁵

Also, Illangakoon et al loaded paracetamol and caffeine in mucoadhesive scaffolds by electrospinning. These fibers were proposed for oral administration, with a thickness between 120–130 nm folding the membranes around 20 times. This study claimed that a flavoring agent can be easily incorporated into the formulation, and the membrane dissolved completely within 0.5 seconds in an artificial saliva solution. Because of that, the research group proposed that these mucoadhesives can be used particularly for children and patients with swallowing difficulties.⁹⁶ Moreover, docetaxel was incorporated into PVA nanofibers for local transmucosal delivery with promising results.⁹⁷

Finally, Tonglairoum et al (2015), fabricated a scaffold with clotrimazole microemulsion-containing nanofibers made by the electrospinning technique for the treatment of candidiasis, this microemulsion is composed of oleic acid, Tween 80, and the surfactant benzyl alcohol, ethyl alcohol, and isopropyl alcohol. The mucoadhesives were prepared with PVA and CS. It demonstrated an extended drug release of approximately 4 hours, delivering about 64.81%–74.15% of the drug.⁸⁸

Gastroenteric mucosa

Few studies have reported the capability of mucoadhesive nanofibers as a drug delivery system in the gastroenteric tract. In some cases, conventional oral strategies present low bioavailability due to the incomplete release of drug and short retaining time at the absorption zone. It is claimed that nanofibers increase the bioavailability of the drug in the gastroenteric site. Hence, nanofibers provide a stomach-specific drug release for a longer time and increase the local action due to prolonged contact time with the gastric mucosa.^{63,89}

For example, Brako et al (2018)⁹⁸ prepared a mucoadhesive of carboxymethyl cellulose (CMC) fibers in various concentrations of the polymer, loaded with progesterone. These mats showed about 10 times better adhesion with an artificial cellulose acetate membrane compared to that of lamb esophageal mucosa, demonstrating that CMC affects the roughness of the fibers and enhances interpenetration, improving its mucoadhesion.⁹⁸

Malik et al (2016)⁶³ also proposed a mucoadhesive prepared with poly (L-lactic acid) nanofibers loaded with diacerein. The objective of this research was to describe the ability of nanofibers as a gastro-retentive dosage form and the capacity to improve the solubility of diacerein. These nanofibers were smooth, discrete, and non-woven and demonstrated a 61.3% drug release in about 30 hours.⁶³

Additionally, Moreno et al (2011) showed a sustained release of lactate dehydrogenase via electrospun PVA nanofibers prepared by a coaxial electrospinning technique. The encapsulated enzyme was detected by FTIR and X-ray photoelectron spectroscopy. The study showed that most of the encapsulated protein was released in a sustained manner in a period of a month.⁹⁹

Ocular mucosa

Mucosa samples are difficult to access, so not many reports are available in the literature reporting mucoadhesives as drug delivery systems in the ocular mucosa. However, Garg et al (2014) presented polymeric nanofiber patches for the treatment of glaucoma. The drugs used for this approach were dorzolamide hydrochloride and timolol maleate. Final formulations used in glaucoma induced in rabbits obtained satisfactory results showing an important reduction in the intraocular pressure compared to commercial eye drops.¹⁰⁰

Finally, mucoadhesives can be used in tissue engineering of the retina by releasing a functional retinal pigment epithelium from nanofibers. This study showed that these kinds of membranes lead to better cell proliferation and were proposed to be a marketable ocular implant.¹⁰¹

Nasal mucosa

The nasal site is easily accessed but uncomfortable for the patient. Due to this, there are few studies on the subject. Lee et al (2017) developed a sinonasal mucoadhesive delivery system with electrospun nanostructured carrier microparticles loaded with resveratrol. It was proven that

the electrospun nanostructure had an improved in vivo residence time on site of action, as well as improved local bioavailability.¹⁰²

Future perspective and challenges

Studies of mucoadhesive electrospun nanofibers should focus on areas with limited studies, such as drug release at the nasal and ocular mucosa. These areas have a wide variety of conditions that could be treated using these administration routes. For example, macular edema treated with steroids,¹⁰³ and nasal vestibulitis treated with a topical antibiotic (mupirocin) for several days,¹⁰⁴ to mention some.

Nasal mucoadhesive electrospun fibers could be useful for the delivery of biological drugs such as proteins and peptides, as well as for DNA and RNA therapies, considering the high vasculature of the nasal cavities.

Another option is to apply these fibers in the vaginal mucosa. Bacterial vaginosis is the most common vaginal infection in women, associated with the imbalance of the vaginal flora treated with antibiotics for 5–7 days,¹⁰⁵ where a mucoadhesive prolonged release nanofiber would be convenient.

The controlled delivery of antifungal, antibiotic, and anti-inflammatory drugs to treat infections in the buccal cavity, such as periodontitis and candidiasis, could highly benefit from bioadhesive drug loaded electrospun fibers.

Challenges in the field of mucoadhesive electrospun nanofibers include the development of innovative drug release systems improving adhesion and residence time, as well as the discovery and utilization of one-way release multilayer systems in order to ensure the drug concentration “in situ”.

Conclusion

This work discusses several studies that show evidence of the potential role of mucoadhesive nanofiber scaffolds as drug delivery systems in mucosal tissue, to improve the bioavailability of some drugs “in situ”. There is still much research to be done in order to advance in this innovative field.

Hence, despite all the clear advantages of nanofiber mucoadhesives, such as prolongation of residence time at the absorption site and controlled drug release,^{2,3} these strategies still present some challenges for researchers committed to this area. Some of these disadvantages come from the electrospinning technique. For example, a commercial electrospinning device is expensive for

a university to purchase, thus, researchers working in these institutions regularly build an in-house-made device.¹⁰⁶ Although these devices can produce nanofibers of excellent quality, a specific quantity of drug cannot be loaded into a specific area. Drug loading in fibers is not easily reproducible, because of the non-controllable environmental parameters such as altitude, pressure, humidity, and temperature of the place where nanofibers are fabricated.⁵

Another disadvantage is the high cost of polymers and solvents used in the method, even if the technique is easy, fast, and versatile, US Food and Drug Administration approved polymers have become expensive. Nevertheless PVA, PCL, and PVP are available at affordable prices. In this manner, a limited set of polymers have been reported for nanofiber mucoadhesive scaffolds, Hu et al (2014) reported some electrospun polymeric nanofibers for drug delivery systems, among them were: PLA, PLGA, PEVA, PCL, PVP, PVA, poly (ethylene oxide) (PEO), and poly (ethylene glycol) (PEG)¹⁰⁷. All these polymers must present good spreadability, wetting, swelling, solubility, biocompatibility, biodegradability, adequate pH, viscoelasticity, sufficient mechanical strength, bioactive surface, tensile strength, shear strength, and bioadhesiveness.²⁷

Several polymers have been proposed for mucoadhesive technology, for the oral administration of different drugs, but they are not prepared using the electrospinning technique. For example, we can enlist: CMC, CP, ethylcellulose, hyaluronic acid, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, HPMC, hydroxypropyl pea starch polymer, poly (methacrylic acid), methylcellulose, maltotriose polysaccharide, NaCMC, poly (methacrylic acid-co- methylmethacrylate) sodium salt, poloxamer 407, PEG, poly (ethylene glycol-dimethacrylate), PEO, PLGA, PVA, PVP, and trimethyl-chitosan, among others.⁴⁴

Finally, many studies have prepared mucoadhesive nanofibers for drug administration in buccal cavity, but a limited number of reports are available in the literature for mucoadhesive nanofibers as a drug delivery system in the gastrointestinal tract and nasal and ocular mucosa, due to lack of in vitro models to predict in vivo performance.

Acknowledgments

The authors thank Dr Ricardo Vera Graziano, Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Autónoma de Baja California, Ciudad de México, for help in acquiring

SEM micrographies (Figures 2 and 3). This work was supported by “Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)” grant known as “Fondo de Cooperación Internacional en Ciencia y Tecnología del Conacyt (FONCICYT)” and grant named “Convocatoria Conjunta de Movilidad 2015 CONACYT-DST México-India” with CONACYT project number 266380 and SICASPI-UABC number 351/375/E. The work was also supported by the 20th Internal Call for Research Projects UABC and Grant for the Strengthening of Academic Bodies SEP-PRODES. The authors thank Mrs Yadira Sepulveda for proofreading the manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Torres-Martínez EJ, Comejo-Bravo JM, Serrano-Medina A, Pérez-González GL, Villarreal-Gómez LJ. A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: drugs loaded and biopolymers used as matrices. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(10):1360–1374. doi:10.2174/1567201815666180723114326
- Villarreal-Gómez LJ, Comejo-Bravo JM, Vera-Graziano R, Grande D. Electrospinning as a powerful technique for biomedical applications: a critically selected survey. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2016;27(2):157–176. doi:10.1080/09205063.2015.1116885
- Son YJ, Kim WJ, Yoo HS. Therapeutic applications of electrospun nanofibers for drug delivery systems. *Arch Pharm Res*. 2014;37(1):69–78. doi:10.1007/s12272-013-0284-2
- Mendes AC, Sevilla Moreno J, Hanif M, Douglas T EL, Chen M, Chronakis IS. Morphological, mechanical and mucoadhesive properties of electrospun chitosan/phospholipid hybrid nanofibers. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2266. doi:10.3390/ijms19082266
- Behbood L, Karimi S, Mirzaei E, Mohammadi G, Azami M, Arkan E. Mucoadhesive chitosan electrospun nanofibers containing tetracycline and triamcinolone as a drug delivery system. *Fibers Polym*. 2018;19(7):1454–1462. doi:10.1007/s12221-018-8087-1
- Brako F, Raimi-Abraham B, Mahalingam S, Craig DQM, Edirisinghe M. Making nanofibres of mucoadhesive polymer blends for vaginal therapies. *Eur Polym J*. 2015;70:186–196. doi:10.1016/j.eurpolymj.2015.07.006
- Dott C, Tyagi C, Tomar LK, et al. A mucoadhesive electrospun nanofibrous matrix for rapid oramucosal drug delivery. *J Nanomater*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/924947
- Mackie AR, Goycoolea FM, Menchicchi B, et al. Innovative methods and applications in mucoadhesion research. *Macromol Biosci*. 2017;17(8):1–32. doi:10.1002/mabi.201600534
- Weng L, Xie J. Smart electrospun nanofibers for controlled drug release: recent advances and new perspectives. *Curr Pharm Des*. 2015;21(15):1944–1959. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732665>
- Vieth M, Siegel MG, Higgs RE, et al. Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs. *J Med Chem*. 2004;47(1):224–232. doi:10.1021/jm030267j
- Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(1):89–100. doi:10.4103/0975-7406.76478
- Boddupalli B, Mohammed Z, Nath R, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: an overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(4):381. doi:10.4103/0110-5558.76436
- Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol Adv*. 2010;28(3):325–347. doi:10.1016/j.biotechadv.2010.01.004
- Xu J, Strandman S, hu JXX, Barralet J, Cerruti M. Genipin-crosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery. *Biomaterials*. 2015;37:395–404. doi:10.1016/j.biomaterials.2014.10.024
- Valizadeh A, Mussa Farkhani S. Electrospinning and electrospun nanofibres. *IET Nanobiotechnol*. 2014;8(2):83–92. doi:10.1049/iet-nbt.2012.0040
- Khalf A, Madhally SV. Recent advances in multiaxial electrospinning for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;112:1–17. doi:10.1016/j.ejpb.2016.11.010
- Ahmed FE, Lalia BS, Hashaikh R. A review on electrospinning for membrane fabrication: challenges and applications. *Desalination*. 2015;356:15–30. doi:10.1016/j.desal.2014.09.033
- Haider A, Haider S, Kang IK. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arab J Chem*. 2015. doi:10.1016/j.arabjc.2015.11.015
- Garg K, Bowlin GL. Electrospinning jets and nanofibrous structures. *Biomicrofluidics*. 2011;5(1):1–19. doi:10.1063/1.3567097
- Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M, Ramakrishna S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Compos Sci Technol*. 2003;63(15):2223–2253. doi:10.1016/S0266-3538(03)00178-7
- Thakkar S, Misra M. Electrospun polymeric nanofibers: new horizons in drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2017;107(July):148–167. doi:10.1016/j.ejps.2017.07.001
- Duque Sánchez LM, Rodríguez L, López M. Electrospinning: the nanofibers age. *Rev Iberoam Polímeros Vol Iber Polímeros*. 2014;14(141):10–27. Available from: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/ENE13/duque.pdf>
- Mit-Uppatham C, Nithitanakul M, Supaphol P. Ultrathin electrospun polyamide-6 fibers: effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter RID C-4353-2008. *Macromol Chem Phys*. 2004;205(17):2327–2338. doi:10.1002/macp.200400225
- Casper CL, Stephens JS, Tassi NG, Chase DB, Rabolt JF. Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules*. 2004;37(2):573–578. doi:10.1021/ma0351975
- Shahabadi SMS, Kheradmand A, Montazeri V, Ziaee H. Effects of process and ambient parameters on diameter and morphology of electrospun polyacrylonitrile nanofibers. *Polym Sci Ser A*. 2015;57(2):155–167. doi:10.1134/S0965545X15020157
- Rodoplu D, Mutlu M. Effects of electrospinning setup and process parameters on nanofiber morphology intended for the modification of quartz crystal microbalance surfaces. *J Eng Fiber Fabr*. 2012;7(2):118–123.
- Shinkar DM, Dhake AS, Setty CM. Drug delivery from the oral cavity: a focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2012;66(5):466–500. doi:10.5731/pdajpst.2012.00877
- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(11):1666–1691. doi:10.1016/j.addr.2005.07.003
- Ma J, Rubin BK, Voinow JA. Mucins, mucus, and goblet cells. *Chest*. 2017. doi:10.1016/j.chest.2017.11.008
- Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release*. 2006;114(1):15–40. doi:10.1016/j.jconrel.2006.04.012

31. Carvalho F, Bruschi ML, Evangelista RC, Gremiao MPD. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 1997;23(5):489–515. doi:10.4103/0975-7406.76478
32. Singh R, Sharma D, Garg R. Review on mucoadhesive drug delivery system with special emphasis on buccal route: an important tool in designing of novel controlled drug delivery system for the effective delivery of pharmaceuticals. *J Dev Drugs.* 2017;36(01):1–12. doi:10.4172/2329-6631.1000169
33. Fieldson G, Barbari TA. *The Use of FTIR-ATR Spectroscopy to Characterize Diffusion in Polymers.* Vol. 34. 1993. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann Ltd. doi:10.1016/0032-3861(93)90765-3
34. Mansuri S, Kesharwani P, Jain K, Tekade RK, Jain NK. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *React Funct Polym.* 2016;100:151–172. doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011
35. Rodriguez I, Cerezo A, Salem II. Sistemas de liberación bioadhesivos bioadhesive delivery systems. *Ars Pharm.* 2000;1(41):115–128. Available from: <http://150.214.24.132/ars/pdf/186.pdf>
36. Mahajan S, Kaur A, Aggarwal G, Harikumar SL. Mucoadhesive drug delivery system: a review. *Int J Drug Dev Res.* 2013;5(1):11–20. Available from: <http://www.ijddr.in/drug-development/mucoadhesive-drug-delivery-system-a-review.php?aid=5005>
37. Schattling P, Taipaleenmäki E, Zhang Y, Städler B. A polymer chemistry point of view on mucoadhesion and mucopenetration. *Macromol Biosci.* 2017;1700060:1–20. doi:10.1002/mabi.201700060
38. Harding SE. Mucoadhesive interactions. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(5):1036–1041. doi:10.1042/BST0311036
39. Quintanar-Guerrero D, Villalobos-García R, Alvarez-Colín E, Comejo-Bravo JM. In vitro evaluation of the bioadhesive properties of hydrophobic polybasic gels containing N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-methyl methacrylate. *Biomaterials.* 2001;22(9):957–961. doi:10.1016/S0142-9612(00)00260-X
40. Campisi G, Pademi C, Saccone R, Di Fede O, Wolff A, Giannola LI. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. *Curr Pharm Des.* 2010;16(6):641–652. doi:10.2174/138161210790883778
41. Escobar-Chavez JJ, Merino-Sanjuan V, Lopez-Cervantes M, et al. The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(1):104–130. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.05.016
42. Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003;29(8):821–832. doi:10.1081/DDC-120024178
43. Smart JD. Buccal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005;2(3):507–517. doi:10.1517/17425247.2.3.507
44. Russo E, Selmin F, Baldassari S, et al. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2016;32:113–125. doi:10.1016/j.jddst.2015.06.016
45. Roy SK, Prabhakar B. Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - A review. *Trop J Pharm Res.* 2010;9(1):91–104. doi:10.4314/tjpr.v9i1.52043
46. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1556–1568. doi:10.1016/j.addr.2005.07.001
47. Koh LD, Cheng Y, Teng CP, et al. Structures, mechanical properties and applications of silk fibroin materials. *Prog Polym Sci.* 2015;46:86–110. doi:10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001
48. Teodorescu M, Bercea M, Morariu S. Biomaterials of poly(vinyl alcohol) and natural polymers. *Polym Rev.* 2018;58(2):247–287. doi:10.1080/15583724.2017.1403928
49. Ye M, Jiang R, Zhao J, Zhang J, Yuan X, Yuan X. In situ formation of adhesive hydrogels based on PL with laterally grafted catechol groups and their bonding efficacy to wet organic substrates. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26(12):1–13. doi:10.1007/s10856-015-5608-y
50. Peppas NA, Huang Y. Nanoscale technology of mucoadhesive interactions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(11):1675–1687. doi:10.1016/j.addr.2004.03.001
51. Chaturvedi M, Kumar M, Pathak K. A review on mucoadhesive polymer used in nasal drug delivery system. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2(4):215. doi:10.4103/2231-4040.90876
52. Garg T, Goyal AK. Biomaterial-based scaffolds—current status and future directions. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(5):767–789. doi:10.1517/17425247.2014.891014
53. Duggan S, Cummins W, O' Donovan O, Hughes H, Owens E. Thiolated polymers as mucoadhesive drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2017;100:64–78. doi:10.1016/j.ejps.2017.01.008
54. Rossi S, Sandri G, Caramella CM. Buccal drug delivery: a challenge already won? *Drug Discov Today Technol.* 2005;2(1):59–65. doi:10.1016/j.ddtec.2005.05.018
55. Khoshnevisan K, Daneshpour M, Barkhi M, Gholami M, Samadian H, Maleki H. The promising potentials of capped gold nanoparticles for drug delivery systems. *J Drug Target.* 2018;26(7):525–532. doi:10.1080/1061186X.2017.1387790
56. Siepman J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(SUPPL.):163–174. doi:10.1016/j.addr.2012.09.028
57. Pundir S, Badola A, Sharma D. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review. *Int J Drug Res Tech.* 2013;3(1):12–20. ISSN 2277-1506.
58. Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and future potential of buccal mucoadhesive films as drug delivery systems for biologics. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2017;18(1):3–14. doi:10.1208/s12249-016-0525-z
59. Dolci LS, Liguori A, Panzavolta S, et al. Non-equilibrium atmospheric pressure plasma as innovative method to crosslink and enhance mucoadhesion of econazole-loaded gelatin films for buccal drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018;163:73–82. doi:10.1016/j.colsurfb.2017.12.030
60. Sheikhpour M, Barani L, Kasaecian A. Biomimetics in drug delivery systems: a critical review. *J Control Release.* 2017;253:97–109. doi:10.1016/j.jconrel.2017.03.026
61. Schneider C, Langer R, Loveday D, Hair D. Applications of ethylene vinyl acetate copolymers (EVA) in drug delivery systems. *J Control Release.* 2017;262(July):284–295. doi:10.1016/j.jconrel.2017.08.004
62. Badshah M, Ullah H, Khan SA, Park JK, Khan T. Preparation, characterization and in-vitro evaluation of bacterial cellulose matrices for oral drug delivery. *Cellulose.* 2017;24(11):5041–5052. doi:10.1007/s10570-017-1474-8
63. Malik R, Garg T, Goyal AK, Rath G. Diacerein-Loaded novel gastroretentive nanofiber system using PLLA: development and in vitro characterization. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(3):928–936. doi:10.3109/21691401.2014.1000492
64. Nguyen S, Hiorth M. Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity. *Ther Deliv.* 2015;6(5):197–210. doi:10.4155/tde.15.5
65. Silva NHCS, Rodrigues AF, Almeida IF, et al. Bacterial cellulose membranes as transdermal delivery systems for diclofenac: in vitro dissolution and permeation studies. *Carbohydr Polym.* 2014;106(1):264–269. doi:10.1016/j.carbpol.2014.02.014
66. Mura P, Cirri M, Mennini N, Casella G, Maestrelli F. Polymeric mucoadhesive tablets for topical or systemic buccal delivery of clonazepam: effect of cyclodextrin complexation. *Carbohydr Polym.* 2016;152:755–763. doi:10.1016/j.carbpol.2016.07.075
67. Rudzinski WE, Palacios A, Ahmed A, Lane MA, Aminabhavi TM. Targeted delivery of small interfering RNA to colon cancer cells using chitosan and PEGylated chitosan nanoparticles. *Carbohydr Polym.* 2016;147:323–332. doi:10.1016/j.carbpol.2016.04.041
68. Geetha P, Sivaram AJ, Jayakumar R, Mohan CG. Integration of in silico modeling, prediction by binding energy and experimental approach to study the amorphous chitin nanocarriers for cancer drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2016;142:240–249. doi:10.1016/j.carbpol.2016.11.011

69. Pan Q, Lv Y, Williams GR, et al. Lactobionic acid and carboxymethyl chitosan functionalized graphene oxide nanocomposites as targeted anticancer drug delivery systems. *Carbohydr Polym.* 2016;151:812–820. doi:10.1016/j.carbpol.2016.06.024
70. Ghorbani M, Bigdeli B, Jalili-Baleh L, et al. Curcumin-lipoic acid conjugate as a promising anticancer agent on the surface of gold-iron oxide nanocomposites: a pH-sensitive targeted drug delivery system for brain cancer theranostics. *Eur J Pharm Sci.* 2018;114:175–188. doi:10.1016/j.ejps.2017.12.008
71. Modaresi SMS, Mehr SE, Faramarzi MA, et al. Preparation and characterization of self-assembled chitosan nanoparticles for the sustained delivery of streptokinase: an in vivo study. *Pharm Dev Technol.* 2014;19(5):593–597. doi:10.3109/10837450.2013.813542
72. Baharifar H, Amani A. *Cytotoxicity of Chitosan/Streptokinase Nanoparticles as a Function of Size: An Artificial Neural Networks Study.* Vol. 12. Elsevier Inc.;2016. Amsterdam, Netherlands. doi:10.1016/j.nano.2015.09.002
73. Unnithan AR, Gnanasekaran G, Sathishkumar Y, Lee YS, Kim CS. Electrospun antibacterial polyurethane-cellulose acetate-zein composite mats for wound dressing. *Carbohydr Polym.* 2014;102(1):884–892. doi:10.1016/j.carbpol.2013.10.070
74. Rogina A. Electrospinning process: versatile preparation method for biodegradable and natural polymers and biocomposite systems applied in tissue engineering and drug delivery. *Appl Surf Sci.* 2014;296:221–230. doi:10.1016/j.apsusc.2014.01.098
75. Sedghi R, Shaabani A, Mohammadi Z, Samadi FY, Isaei E. Biocompatible electrospinning chitosan nanofibers: a novel delivery system with superior local cancer therapy. *Carbohydr Polym.* 2017;159:1–10. doi:10.1016/j.carbpol.2016.12.011
76. Ghorbani FM, Kaffashi B, Shokrollahi P, Seyedjafari E, Ardeshtyrlajimi A. PCL/chitosan/Zn-doped nHA electrospun nanocomposite scaffold promotes adipose derived stem cells adhesion and proliferation. *Carbohydr Polym.* 2015;118:133–142. doi:10.1016/j.carbpol.2014.10.071
77. Ghorani B, Tucker N. Fundamentals of electrospinning as a novel delivery vehicle for bioactive compounds in food nanotechnology. *Food Hydrocoll.* 2015;51:227–240. doi:10.1016/j.foodhyd.2015.05.024
78. Antunes BP, Moreira AF, Gaspar VM, Correia IJ. Chitosan/arginine-chitosan polymer blends for assembly of nanofibrous membranes for wound regeneration. *Carbohydr Polym.* 2015;130:104–112. doi:10.1016/j.carbpol.2015.04.072
79. Khoshnevisan K, Maleki H, Samadian H, et al. Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: applications and recent advances. *Carbohydr Polym.* 2018;198:131–141. doi:10.1016/j.carbpol.2018.06.072
80. Blakney AK, Ball C, Krogstad EA, Woodrow KA. Electrospun fibers for vaginal anti-HIV drug delivery. *Antiviral Res.* 2013;100(SUPPL.):S9–S16. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.022
81. Hua D, Liu Z, Wang F, et al. pH responsive polyurethane (core) and cellulose acetate phthalate (shell) electrospun fibers for intravaginal drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2016;151:1240–1244. doi:10.1016/j.carbpol.2016.06.066
82. Sharma R, Garg T, Goyal AK, Rath G. Development, optimization and evaluation of polymeric electrospun nanofiber: a tool for local delivery of fluconazole for management of vaginal candidiasis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(2):524–531. doi:10.3109/21691401.2014.966194
83. Zong S, Wang X, Yang Y, et al. The use of cisplatin-loaded mucoadhesive nanofibers for local chemotherapy of cervical cancers in mice. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:127–135. doi:10.1016/j.ejpb.2015.03.029
84. Aggarwal U, Goyal AK, Rath G. Development and characterization of the cisplatin loaded nanofibers for the treatment of cervical cancer. *Mater Sci Eng C.* 2017;75:125–132. doi:10.1016/j.msec.2017.02.013
85. Colley HE, Said Z, Santocildes-Romero ME, et al. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. *Biomaterials.* 2018;178:134–146. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.06.009
86. Muzzarelli RAA, El Mehtedi M, Bottegoni C, Aquili A, Gigante A. Genipin-crosslinked chitosan gels and scaffolds for tissue engineering and regeneration of cartilage and bone. *Mar Drugs.* 2015;13(12):7314–7338. doi:10.3390/md13127068
87. Mašek J, Lubasová D, Lukáč R, et al. Multi-layered nanofibrous mucoadhesive films for buccal and sublingual administration of drug-delivery and vaccination nanoparticles - important step towards effective mucosal vaccines. *J Control Release.* 2017;249:183–195. doi:10.1016/j.jconrel.2016.07.036
88. Tonglairoum P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Panomsuk S, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fabrication of mucoadhesive chitosan coated polyvinylpyrrolidone/cyclodextrin/clotrimazole sandwich patches for oral candidiasis. *Carbohydr Polym.* 2015;132:173–179. doi:10.1016/j.carbpol.2015.06.032
89. Malik R, Garg T, Goyal AK, Rath G. Polymeric nanofibers: targeted gastro-retentive drug delivery systems. *J Drug Target.* 2015;23(2):109–124. doi:10.3109/1061186X.2014.965715
90. Ignatiou F, Sun L, Lee C-P, Baldoni J. Electrospun nanofibers in oral drug delivery. *Pharm Res.* 2010;27(4):576–588. doi:10.1007/s11095-010-0061-6
91. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;77(2):187–199. doi:10.1016/j.ejpb.2010.11.023
92. Grewal H, Dhakate SR, Goyal AK, Markandeywar TS, Malik B, Rath G. Development of transmucosal patch using nanofibers. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol.* 2012;40(1–2):146–150. doi:10.3109/10731199.2011.637924
93. Tyagi C, Tomar L, Choonara YE, Du Toit LC, Kumar P, Pillay V. Electrospun nanofiber matrix with a mucoadhesive backing film for oramucosal drug delivery. *Int J Mater Mech Manuf.* 2014;2(1):81–85. doi:10.7763/IJMMM.2014.V2.105
94. Kilicarslan M, Koerber M, Bodmeier R. In situ forming implants for the delivery of metronidazole to periodontal pockets: formulation and drug release studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(5):619–624. doi:10.3109/03639045.2013.873449
95. Samprasit W, Akkaramongkolporn P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *Int J Pharm.* 2015;487(1–2):213–222. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.044
96. Illangakoon UE, Gill H, Shearman GC, et al. Fast dissolving paracetamol/caffeine nanofibers prepared by electrospinning. *Int J Pharm.* 2014;477(1–2):369–379. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.10.036
97. Singh H, Sharma R, Joshi M, Garg T, Goyal AK, Rath G. Transmucosal delivery of Docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2015;43(4):263–269. doi:10.3109/21691401.2014.885442
98. Brako F, Thorogate R, Mahalingam S, Raimi-Abraham B, Craig DQM, Edirisinghe M. Mucoadhesion of progesterone-loaded drug delivery nanofiber constructs. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;acsami.8b03329. doi:10.1021/acsami.8b03329
99. Moreno I, González-González V, Romero-García J. Control release of lactate dehydrogenase encapsulated in poly (vinyl alcohol) nanofibers via electrospinning. *Eur Polym J.* 2011;47(6):1264–1272. doi:10.1016/j.eurpolymj.2011.03.005
100. Garg T, Rath G, Goyal AK. Biomaterials-based nanofiber scaffold: targeted and controlled carrier for cell and drug delivery. *J Drug Target.* 2015;23(3):202–221. doi:10.3109/1061186X.2014.992899
101. Hotaling NA, Khristov V, Wan Q, et al. Nanofiber scaffold-based tissue-engineered retinal pigment epithelium to treat degenerative eye diseases. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(5):272–285. doi:10.1089/jop.2015.0157

102. Lee M, Park CG, Huh BK, et al. Sinonasal delivery of resveratrol via mucoadhesive nanostructured microparticles in a nasal polyp mouse model. *Sci Rep*. 2017;7:40249. doi:10.1038/srep40249
103. Hattenbach L-O, Springer-Wanner C, Hoerauf H, et al. Intravitreal sustained-release steroid implants for the treatment of macular edema following surgical removal of epiretinal membranes. *Ophthalmologica*. 2017;237(4):232–237. doi:10.1159/000464259
104. Rea W, Doherty VR, Perkins W, Aitchison TC, Mackie RM. Staphylococcus aureus and intra-nasal mupirocin in patients receiving isotretinoin for acne. *Br J Dermatol*. 1992;126(4):362–366. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00679.x
105. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis: a practical review. *J Am Acad Physician Assist*. 2017;30(12):15–21. doi:10.1097/01.JAA.0000526770.60197.5a
106. Velasco Barraza RD, Álvarez Suarez AS, Gómez LV, Paz González JA, Iglesias AL, Vera Graziano R. Designing a low cost electrospinning device for practical learning in a bioengineering biomaterials course. *Rev Mex Ing Biomédica*. 2016;37(1):7–16. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=61943766002>
107. Hu X, Liu S, Zhou G, Huang Y, Xie Z, Jing X. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *J Control Release*. 2014;185(1):12–21. doi:10.1016/j.jconrel.2014.04.018

International Journal of Nanomedicine

Dovepress

Publish your work in this journal

The International Journal of Nanomedicine is an international, peer-reviewed journal focusing on the application of nanotechnology in diagnostics, therapeutics, and drug delivery systems throughout the biomedical field. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, CAS, SciSearch®, Current Contents®/Clinical Medicine,

Journal Citation Reports/Science Edition, EMBase, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/international-journal-of-nanomedicine-journal>

Anexo D: Drugs Loaded into Electrospun Polymeric Nanofibers for Delivery

Authors: Torres-Martínez Erick José, Pérez-González Graciela Lizeth, Serrano-Medina Aracely, Grande Daniel, Vera-Graziano Ricardo, Cornejo-Bravo José Manuel, Villarreal-Gómez Luis Jesús.

Article: Drugs Loaded into Electrospun Polymeric Nanofibers for Delivery

Journal: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Volume: 22

Year: 2019

Pages: 313-331

ISSN: 14821826

DOI: 10.18433/jpps29674

Drugs Loaded into Electrospun Polymeric Nanofibers for Delivery

Erick José Torres-Martínez^{1,2}, Graciela Lizeth Pérez-González^{1,2,3}, Aracely Serrano-Medina^{1,4}, Daniel Grande⁵, Ricardo Vera-Graziano⁶, José Manuel Cornejo-Bravo^{1,2}, Luis Jesús Villarreal-Gómez^{1,2,3}

¹Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, Baja California, Mexico; ²Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Calzada Universidad #14418, Universidad Autónoma de Baja California, Parque Industrial Internacional Tijuana, 22390 Tijuana, Baja California, Mexico; ³Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Blvd Universitario 1000, Valle de las Palmas, 22260, Tijuana, Baja California, Mexico; ⁴Facultad de Medicina y Psicología, Calzada Universidad 14418, Universidad Autónoma de Baja California, Parque Industrial Internacional Tijuana, 22390, Tijuana, Baja California, Mexico; ⁵Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est, UMR CNRS-Université Paris-Est Créteil, 2 Rue Henri Dunant, 94320 Thiais, France; ⁶Instituto de Investigación en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N Circuito de la Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX, Mexico.

Received, May 23, 2019; Revised, July 8, 2019; Accepted, July 9, 2019; Published, July 10, 2019.

ABSTRACT - The electrospinning technique is a useful and versatile approach for conversion of polymeric solutions into continuous fibers, ranging from a few micrometers (10–100 μm) to the scale of nanometers (10–100 nm) in diameters. This technique can be used in a vast number of polymers, in some cases after modifying them to the required properties. The high surface-to-volume ratio of the fibers can improve some processes like cell binding and proliferation, drug loading, and mass transfer processes. One of the most important and studied areas of electrospinning is in the drug delivery field, for the controlled release of active substances ranging from antibiotics and anticancer agents, to macromolecules such as proteins and DNA. The advantage of this method is that a wide variety of low solubility drugs can be loaded into the fibers to improve their bioavailability or to attain controlled release. This review presents an overview of the reported drugs loaded into electrospun polymeric nanofibers to be used as drug delivery systems. These drugs are classified by their applications in pharmacy.

INTRODUCTION

One of the main strategies in drug delivery application is the controlled release of important biomolecules using fast dissolution of biodegradable polymers, because the used of these molecules allows the increment of drug solubility and bioavailability and it can be manipulated the rate and site of the drug delivery. It has been reported many drug delivery systems that are administered by enteral routes, such as tablets, capsules, granules; or the administration by parenteral routes, such as intravenous, intra-arterial, intramuscular and subcutaneous. These have some disadvantages, such as first-pass metabolism, discomfort or pain (1).

An alternative method for these types of release is loading pharmaceutical components into fibers by the electrospinning technique, since this is a method that produces ultra-fine fibers with controlled surface morphology. Using polymeric fibers, the different controlled-release administration routes allows the application of pharmaceutical drugs once or twice a day, improving the patient willingness and reducing the toxic plasma peak concentrations that can be

produced by multiple administration of immediate release formulations (2).

Many advantages are obtained when the diameters of the polymeric fiber are reduced to micrometers or nanometers, such as a bigger surface area to volume ratio, elasticity and better mechanical properties (stiffness and resistance to traction), compared to any other known form of the material. These properties make polymer nanofibers the optimum candidates for many important applications in the biomedical areas (1-3).

Corresponding Authors: Luis Jesús Villarreal Gómez: luis.villarreal@uabc.edu.mx. Escuela de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, Mexico. Blvd. Universitario #1000. Unidad Valle de las Palmas. Tijuana, Baja California, México. ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4666-1408; José Manuel Comejo Bravo: jmcomejo@uabc.edu.mx. Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana Baja California, Mexico. ORCID ID: 0000-0002-0013-8937.

Electrospinning

The term electrospinning is derived from "electrostatic yarn" and it is a dry spinning process, which utilizes electrostatic forces to draw small fibers (10–100 μm to 10–100 nm) from a polymer solution, or in its case, a melted polymer (4).

Figure 1 illustrates the basic configuration for the electrospinning device. It consists of three main components: a high voltage source, a syringe pump and a conductive collector.

The dissolved or molten polymer is housed in a syringe and placed in a syringe pump. When a droplet of the polymer solution appears on the tip of the metal needle a high voltage is applied (usually from 5 kV to 50 kV), to the droplet hanging. This droplet will become highly electrified and the induced charges will be evenly distributed over the surface. The liquid drop will deform into a conical shape known as the "Taylor cone". This cone appears when the space between the electrical conducting liquid and insulator exceeds a critical voltage, making the liquid drop unstable and transforming from a rounded shape to a conical shape (5, 6). When the voltage exceeds a threshold value, the electric force exceeds the surface tension of the drop and then one or more jets loaded with the solution are expelled from the tip of the drop, depending on the electric field strength. As the jet travels to a metal collector (usually a conductive one,

like aluminum), the solvent evaporates and a nonwoven scaffold is formed on the collector surface (7, 8).

Applications of the electrospinning technique

Various drug delivery systems have been, and are currently being investigated, nanoscale formulations like liposomes, polymer micelles, some complexes, and nanofibers have attracted special attention during these last decades, this is because these systems have the potential to improve the therapeutic effects and reduce the toxicity of conventional dosage forms. Some of the attractive features for an ideal drug delivery system would be high loading capacity, high encapsulation efficiency, simultaneous delivery of various therapies, ease of operation and cost-effectiveness, either for immediate or extended release. Some other uses may also be wound dressing and local chemotherapy. In comparison to other formulations, the electrospinning technique is very versatile in the selection of its materials and pharmaceutical drugs for their application of the release of these, so this makes it an attractive technique for the area of drug delivery systems.

In the case of drug delivery systems, drug-loaded nanofibers deliver continuously the drug meanwhile the nanofiber are in degradation (Figure 2).

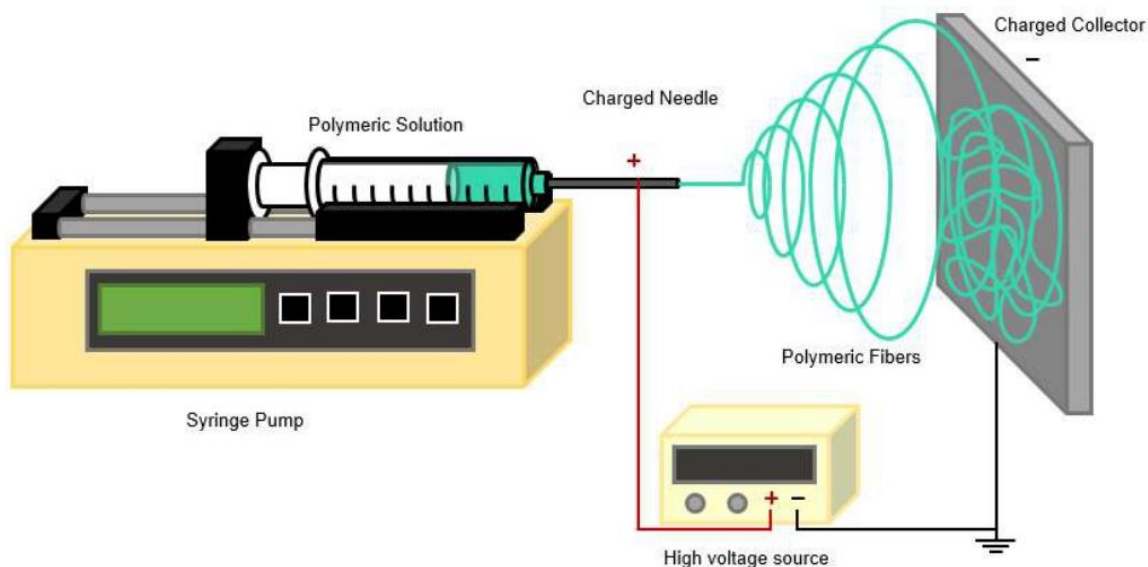


Figure 1. Basic diagram of the electrospinning device.

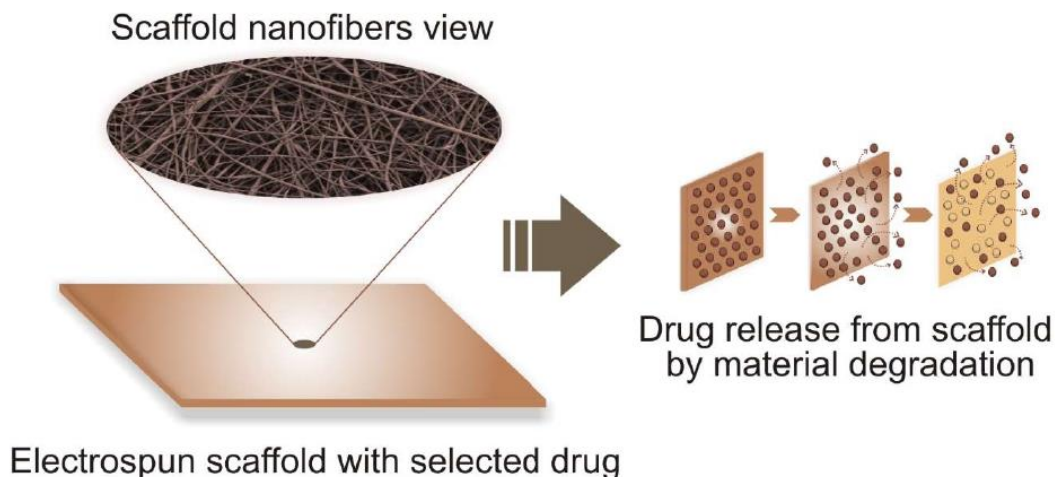


Figure 2. Drug release from electrospun nanofibers.

Polymers

Today, many synthetic and natural polymers have been used as drug carrier materials in a form of micro or nanofibers fabricated by the electrospinning technique. These polymers, must be mainly biodegradable because the releasing of the drug is determined by the diffusion of the bioactive component and degradation of the polymeric fiber. This technique, allows to control the specific distribution of the drug around or inside the fibers leading the improvement of the release kinetics of the pharmaceutical components (9).

Biodegradable polymers, have attracted special attention in the pharmaceuticals industry because avoid the necessity of a second surgery, which its function is to remove an implanted support. Between the polymers that have been extensively investigated as drug delivery systems are poly (ϵ -caprolactone) (PCL), poly (vinyl alcohol) (PVAL), poly (vinyl pyrrolidone) (PVP), and chitosan (CHS), which have been successfully electrospun and its biomedical used have been proved (9).

The mechanism of release of the electrospun fibers is through its degradation; in other words, drug loaded fibers continuously release the biomedical components meanwhile the polymeric fibers go to its complete degradation. It is expected, that the polymer slowly breaks down into smaller, non-toxic fragments, releasing the drug wherever is necessary. This degradation is triggered by metabolic pathways that take effect for the natural elimination of these compounds (into simpler products) (8).

Moreover, the use of certain polymers or the modification of them, can improve the biocompatibility of a drug delivery system reducing body rejection. It has been reported, that using hydrophilic surfaces reduce tissue reaction (3). Between the reported hydrophilic polymers, it can be included alginate (10, 11), chitosan (12), collagen (13, 14), dextran (15, 16) and hyaluronan (17, 18), these polymers resemble natural components of the body improving the disposal of its metabolites (3). Have been established, that several polymeric biomaterials provoke immune evasion through its surface properties, such as hydrophobicity, hydrophilicity, adhesive signal among others, the type of surface will determine the type of cellular response that occurs in the host. Some of the polymers that are able to evade immune system are poly (lactic acid), poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA), poly (ethylene glycol) (PEG) and poly (vinyl alcohol) (PVAL). Another strategy is the active modulation of the immune system through mimicking pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), molecules that are detected by pattern recognition receptors (PRRs) located in both the membrane and cytosol of cells. An example, of polymers that do that are poly (ethylene glycol) (PEG) and poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) (19).

In Table I, is listed natural and synthetic biocompatible polymers used as drug delivery system applications that have been electrospun.

Table 1. Main properties of biocompatible polymers used as drug delivery carriers that have been electrospun (7, 20-60).

Polymer	Properties	Loaded Pharmaceutical component	Ref.
Poly (vinyl pyrrolidone) (PVP)	Biocompatible, biodegradable, increase dissolution of active molecules, good hydrophilization properties	Ibuprofen, naproxen, indomethacin, meloxicam, ketoprofen, acetaminophen, feruloyl glycerol oleyl (FOG), loratadine, spiro lactone, griseofulvin, amocycilin, sodium dodecylsulfate	(20-31)
Poly (vinyl alcohol) (PVAL)	Non-toxic, non-carcinogenic, bioadhesive, high degree of swelling in water, rubbery, elastic nature simulates natural tissue	Sumatriptan, aceclofenac, caffeine, riboflavin, docetaxel, ciprofloxacin, donepezil HCl	(7, 31-34)
Poly (ethylene oxide) (PEO)	High binding efficiency, form novel complexes, crosslink ability, emollient, film former excipient, low toxicity, flocculant activity, lubricity, solubility/thickening of many organic solvents, thermoplasticity, wet tack, thickening power (aqueous), viscoelasticity, nontoxic and degradable	Glycerol monolaurate, doxorubicin, paclitaxel	(35-38)
Poly (ϵ -caprolactone) (PCL)	Biocompatibility, higher hydrolyzability, elastomeric properties, high elongation, enhanced solubility in organic solvents, ability to be processed at low temperatures, non-toxic degradation byproducts, slow rate of degradation	Ibuprofen, sumatriptan, naproxen, carvedilol, tetracycline, amphotericin B	(39-43)
Chitosan	Biodegradable, biocompatible, mucoadhesive, oral absorption enhancer	Sumatriptan	(31, 40)
Poly (acrylic acid) (PAA)	Biodegradable, good rheological properties, exists as a liquid at pH 5 and as a gel at pH 7	Sumatriptan	(31, 40)
Ethyl cellulose (EC)	Biocompatible, non-biodegradable, retardant material	Ketoprofen	(26, 27)
Cellulose acetate (CA)	Cellulosic, thermoplastic, soluble in many common solvents, hydrophilic, high surface area	Ketoprofen	(26, 44)
Eudragit S100	Soluble in gastric fluid, low toxicity by the subcutaneous route	Aceclofenac	(45, 46)
Hydroxypropyl methylcellulose	Hydrophilic, biodegradable, biocompatible	Diphenhydramine	(47, 48)
Poly L- (Lactic acid) (PLLA)	Biodegradable, biocompatible, biologically inert	Tetracycline hydrochloride, doxorubicin	(37, 49, 50)

Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)	Biodegradable, biocompatible, FDA approved, modified surfaces provide better interaction with biological materials, suitability for export to countries	Metoclopramide hydrochloride paclitaxel	(41, 49, 51)
Poly (acrylonitrile) (PAN)	Low density, thermal stability, high strength and modulus of elasticity, stability to UV degradation, nonfusible, chemical resistance	Acyclovir	(52, 53)
Poly (urethane) (PU)	Good biocompatibility, flexural endurance, high strength, high abrasion resistance, processing versatility	Itraconazole	(54-56)
Cellulose acetate phthalate	Enteric coating, hygroscopic, biocompatible, anti-microbicidal	Tenofovir, disoproxil fumarate	(57, 58)

Electrospun nanofibers as drug delivery systems

Electrospun fibers, possess several characteristics that are useful in pharmaceuticals, such as a large surface area, a possibility of loading large amounts of drug, simultaneous administration in various therapies, ease of operation, and cost-effectiveness have led to its use being expanded in the area of drug administration. These properties make them good candidates for the administration of poorly water-soluble or low-bioavailability drugs. Among the most investigated areas, drug delivery (either rapid dissolution or controlled release), tissue regeneration and local cancer treatments are of the most interest (59, 60). The following are some of the drugs used in the electrospinning area.

Anti-inflammatory

The anti-inflammatory drugs are substances that its main function is to reduce inflammation and swelling, they possess an analgesic and antipyretic activities (61). These kinds of drugs have been extensively loaded into nanofibers using the electrospinning method, because many of them are poorly water soluble, which become an issue for the patient that desired an immediate effect using the conventional pharmaceutical formulations. As shown below, with the electrospinning technique, the electrospun nanofibers are usually developed with an anti-inflammatory and with another pharmaceutical component to have an improved treatment.

One of the most studied drug is ibuprofen, which is a therapeutic agent in the class of nonsteroidal used to treat pain, fever and inflammation. This includes

painful menstrual periods, migraines and rheumatoid arthritis (62). Ibuprofen has been loaded into polymeric nanofibers such as PVP K30 (20, 45) and PCL (40), using the electrospinning technique because of its properties, such as poorly water soluble and high bioavailability (20).

Another drug that has been incorporated in the fibers is naproxen, which is a non-steroidal anti-inflammatory drug that relieves pain, fever, swelling and stiffness (62). Naproxen was incorporated into electrospun sheets through the electrospinning process. Electrophilic anti-inflammatory drugs have been studied in combination with other drugs for a more effective treatment. In this case naproxen was combined with sumatriptan succinate. They were studied alone and in combination. The release of naproxen and sumatriptan with three hydrophilic polymers was tested: CHS, PVAL and poly (acrylic acid) (PAA); and one hydrophobic: PCL. All polymers provided a release of more than 90 % of the releasable drug and it was dissolved in the acceptor phase within 10 min. Interestingly, the membranes that showed fast release of the two drugs was made of hydrophobic PCL. SEM micrographs showed that the nanofibers had the desired homogeneity. Moreover, the resulted membranes turned out to be very flexible and mechanically resistant. With their drug loading capacity of up to 40% membrane mass, which could be very advantageous for the formulation of sublingual drug delivery systems (41).

In another research, coaxial electrospinning was successfully performed to make naproxen-loaded PVP nanofibers. Field emission scanning electron

microscopy (FESEM) showed that higher quality nanofibers could be produced, with a diameter of 270 ± 60 nm, also with linear morphologies, with no beads or spindles and a smooth surface. The XRD patterns verified that the nanofibers were amorphous nanocomposites with the drug distributed homogeneously in the polymer. *In vitro* dissolution tests showed that the medicated nanofibers could release the contained drug all at once while in contact with the dissolution medium, which is considerable faster than the commercially dispersible tablets (42).

PCL was selected as the polymer matrix to create a drug delivery system for naproxen. This drug was complexed with beta-cyclodextrin (BCD) to form an inclusion complex and then electrospun. SEM images showed that the fiber diameter was around 300 nm. The complex drug in the fibers showed a better release than the fibers with uncomplexed drug, this was possible because the complex improved the solubility of the drug (42).

Also, indomethacin, which is a non-steroidal anti-inflammatory drug is estimated to be 20 times more potent than acetyl salicylic acid (62). Several experiments were realized for the optimization of a release system, involving two sets of electrospun PVP fibers loaded with indomethacin, using an acetone/dimethylacetamide solvent system. It was possible to obtain loadings up to 33% w/w. SEM images showed that the fibers were smooth and uniform. It was also found by XRD and DSC that the drug exists in amorphous physical state in the fibers.

The amorphous form of the drug was found to be stable after storage of the fibers for 8 months in a desiccator (relative humidity <25%). Finally, the functional performance of the fibers was studied. In all cases, drug-loaded fibers released their components quickly, offering accelerated dissolution over the pure drug (22).

Meloxicam has also been electrospun into nanofibers for immediate release. This formulation is from oxycodone derivatives, which are enolic acids that inhibit COX-1 and COX-2 with anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities. Meloxicam has a similar efficacy to aspirin, indomethacin and naproxen, for the long-term treatment of rheumatoid arthritis or osteoarthritis (60). Despite this, poor absorption of the drug occurs after oral administration because of its low solubility. Samprasit, W, et al. (2015), PVP fibers were loaded with meloxicam. The creation of PVP fibers and the incorporation of BCD and sweeteners were carried

out to improve the solubility, disintegration time and release, as well as the taste of the dosage forms. The created drug delivery system of meloxicam shown to be viable for drug release (23).

Ketoprofen is another non-steroidal anti-inflammatory drug that it is derived from propionic acid and has analgesic and antipyretic effects. In addition to the inhibition of the COX, it can stabilize the lysosomal membranes and antagonize the actions of bradykinin. PVAL nanofibers containing ketoprofen have been developed as a drug delivery system. Researchers were successfully to prepare PVAL fibers stabilized against the disintegration in water by treatment with methanol. Fibers were analyzed by UV spectrophotometer at body temperature (37 °C), and at room temperature (20 °C). The results showed that fibers treated with methanol do not present accelerated release, but a controlled release fashion. This may be beneficial for certain treatments that need more controlled release (33).

In another research, the production of electrospun ethyl cellulose (EC), cellulose acetate (CA) and PVP nanofibers loaded with ketoprofen were presented, in conjunction with their *in vitro* drug release profiles. SEM images showed clear formation of duplicate nanofibers that appear to be affected by the solvent and amount of drug used. The *in vitro* drug release studies showed that nanofibers having hydrophilic polymer had a high drug loading percentages but shows faster drug release compared to those hydrophobic polymeric nanofibers, which presented lower drug loading percentages (24).

On the other hand, acetaminophen is used for the relief of a mild to moderate pain because acetaminophen increases the threshold to painful stimuli and therefore exerts an analgesic effect against pain due to various causes (62). Acetaminophen it's another low water-soluble drug that has also been electrospun. Yu, D.-G. et al. (2010), prepared solid dispersions of acetaminophen to produce PVP loaded nanofibers. Solid dispersions of electrospun fibers were compared to those prepared from three traditional dispersion system processes: By freeze drying, vacuum drying and heating drying. Using SEM, DSC, XRD, and FTIR techniques, the surface morphologies, drug physical status, and drug-polymer interactions were investigated, as well as an *in vitro* dissolution. The tests demonstrated that electrospun nanofibers released 93.8% of the acetaminophen content within

the first 2 min and that the acetaminophen dissolution rates of the different solid dispersions and solid dispersions that were electrospun into nanofibers showed better dissolution effects in comparison to the other solid dispersions due to their large surface area, high porosity and homogeneous distribution of acetaminophen in the fibers (25).

Feruloyl glycerol oleyl (FOG) is poorly soluble in water due to the long chain of the acyl group, which may limit its use, even with its excellent properties. FOG has also been successfully eluted for the creation of fast dissolving drug release membranes PVP, as base polymer matrix, these being dissolved in chloroform/ethanol. The FTIR spectra revealed a good compatibility between FOG and PVP, as well as a good FOG distribution within the fibers. It was observed that the diameter of the fibers was influenced by the concentration of PVP and voltage. In this case, fibers with a diameter of 700-800 nm were obtained. The release assays confirmed that the fibers were indeed of rapid dissolution with mean dissolution time of 2.0 ± 1.5 s. These results demonstrated the potential of solid dispersion electroplating to improve the dissolution profile of hydrophobic drugs (64).

In a study, diclofenac sodium (sparingly soluble in water), naproxen and indomethacin (both water insoluble) were electrospun with PVA as the drug carrier. These drugs were non-steroidal anti-inflammatories with different water solubility's. The morphological appearance of the drug-loaded fibers depended on the compositions of the drugs. The study proposed that the chemical composition of the drugs was not affected by the electrospinning process, these conclusions were supported with a ^1H NMR spectra analysis. DSC and TGA analyzed the thermal properties of the fibers mats. Also, the molecular weight of the drugs used in their research played an important role on the rate and the total amount of the drugs release, both decreasing when the increase of the molecular weight of the drugs. They also compared the release characteristics of drug loaded fibers and films, and conclude that the fibers exhibited much better release characteristics of the model drugs than the drug-loaded film (65).

Finally, aceclofenac was electrospun with pantoprazole. This combination has the purpose of restricting and compensating adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, so the co-administration of proton pump inhibitors may be beneficial to arthritis patients. These drugs were

simultaneously electrospun by using a composite solution of zein/Eudragit S100. The physical-thermal characterization of the nanofibers showed the drugs with the polymers had a molecular integration, and so the drugs were evenly distributed in the nanofibers in the amorphous state. *In vitro* release studies maintained the release of both drugs until 8 h, making it a good candidate for a controlled release treatment. Co-administration of pantoprazole together with aceclofenac reduced gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs; this was confirmed by animal experiments *in vivo*. The researchers successfully developed a dual drug delivery system comprising polymers with different release characteristics and achieved oral administration of aceclofenac with reduced side effects (45).

Antihistamine drugs

An antihistamine is a type of pharmaceutical drug that opposes the activity of histamine receptors in the body. These are subclassified according to the histamine receptor. The two largest classes of antihistamines are H1 antihistamines and H2 antihistamines. This study focused on H1s, which target the histamine H1 receptor and are used to treat allergic reactions in the nose (e.g., itching, runny nose and sneezing), as well as for insomnia. They are also sometimes used to treat dizziness or vertigo caused by problems with the inner ear.

Loratadine is useful to relief symptoms of allergies, such as fever, urticaria, chronic idiopathic, urticaria, and other skin allergies. For allergic rhinitis, loratadine is effective for both nasal and ocular symptoms: sneezing, runny nose, itching or burning eyes (42). This drug has also been successfully electrospun in PVP nanofibers. A study observed that using a low polymer concentration, low feed rate in the injection pump, and high applied voltage nanofibers with a smaller diameter and greater uniformity were created. The study concluded that the smaller the diameter of the fiber and the amount of drug, the faster its dissolution, and the time of release of this pharmaceutical component (26).

Another antihistamine is diphenhydramine, which decreases or prevents the histamine effects on smooth muscle and immune cells, as well as antagonizes muscarinic receptors and α -adrenergic receptors. This drug is normally used for insomnia, common cold symptoms and nausea (66, 67). Diphenhydramine has been electrospun directly onto

a polymeric film of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), and glycerol to improve the mucoadhesive system. Their effects on the measured responses: disintegration time, adhesion work, adhesion strength, the area under the curve (at 1 min), and the area under the curve of the permeation (at 3 min) were used to calculate the dependent variables of the process: the filling volume, HPMC and the glycerol concentration. The physicochemical and physicomachanical properties of the developed system were studied with the following methods: rheology, FTIR, determination of tenacity, mucoadhesion and nanotensile tests. The data obtained from the physical-mechanical characterization confirmed the suitability of the systems for the application in the delivery of drugs. The optimized system showed drug entrapment of 2.3 mg/1.5 cm² with disintegration time of 12.8 s (47).

Drugs for the treatment of gastrointestinal diseases

Not many studies have been done, using the electrospun scaffolds as drug delivery system of gastrointestinal drugs. Metoclopramide is one of the oldest real prokinetic drugs. Its administration results in coordinated contractions that intensify the intentional transit. Its effects are largely confined to the upper portion of the digestive tract, where it increases the tone of the lower esophageal sphincter and stimulates antral and small intestinal contractions. Although it has *in vitro* effects on contractility of smooth muscle colonic, metoclopramide has no clinically important effects on the motility of the large intestine (68).

Liu, H., et al. (2007), suggest a possible approach to the controlled release of metoclopramide hydrochloride using core-shell electrospinning. Using various polymers (PCL, PLLA and PLGA 80/20). The strategies were proposed for the control of the distribution of the release. The fibers consisted of two layers, the polymer on the outside and the drug inside. By varying the physical and chemical properties of the core and shell solutions, it was shown that the rate of release of this hydrophilic drug was controllable. The study discusses the importance of controlled release of hydrophilic molecules, such as peptides, proteins and even pDNAs (plasmid DNA), and their difficulty in being administered. The results showed a clear difference in the release pattern between monolithic fibers made from

hydrophilic and hydrophobic polymers and various core-shell fibers with PCL, PLLA and PLGA 80/20 as shell polymers (44).

Drugs for the treatment of cardiovascular diseases (CVD)

Nicorandil is a vasodilator therapeutic agent that can hyperpolarize muscle tissues, and is an effective coronary vasodilator. It seems to be active in all types of angina pectoris, including advanced coronary artery lesion (70). Polymeric fibers were electrospun for the sublingual administration of nicorandil in an attempt to reduce mucosal ulceration and improve bioavailability of the drug. Polymeric nanofibers were obtained using vitamin B12, and a mixture of hyaluronic acid and PVAL. The morphology, drug loading, XRD, DSC, *in vitro* drug release, degree of swelling and their pharmacokinetic behavior of the resulting fibers were characterized. Nanofibers were found to be homogeneous with a diameter of 200-450 nm. Histopathological studies showed no evidence of mucosal ulceration at the site of application. Preclinical safety was checked and maintenance of an effective therapeutic level over an extended period was demonstrated. The study showed that the biocompatible nanofiber become a perfect carrier system for the sublingual administration of antianginal drugs (71).

Moreover, PVP K90 nanofibers loaded with a lipophilic spironolactone were prepared, which is a drug that is mainly used to treat fluid accumulation due to heart failure, liver scarring, or kidney disease, and for the treatment of high blood pressure. However, temporary precipitation was observed. Vigh, T. et al. (2013), used beta-cyclodextrin to improve the immediate release of the drug. A small addition of beta-cyclodextrin provided sufficient for a dramatic increase in the rate of release, even at high concentrations of drug. This approach ensured the near-total release of the drug in one minute, making the system a suitable formulation for rapid release (28).

Potrč, T. et al. (2015), studied the cardiovascular drug carvedilol, which is a drug that is indicated in the treatment of congestive heart failure. It is indicated in the treatment of hypertension and to reduce the risk of mortality and hospitalizations in a subset of people after a heart attack. It may be used alone or with other antihypertensive agents. It was observed that the incorporation of this drug into PCL

electrolyzed fibers reduced its crystallinity. By DSC studies, the study demonstrated that the incorporated drug in the nanofibers were partially molecularly dispersed in the polymer matrix, and partly in the form of dispersed nanocrystals. The incorporation of the drug into PCL nanofibers significantly improved their dissolution rate. PCL nanofibers released nearly 77% of the incorporated carvedilol in 4 h, indicating the influence of drug properties, such as molecular weight and solubility, on their release from the polymer matrix (40).

Contraceptives

In the case of contraceptive drug, not many studies have been done, due of the difficulty of the *in vivo* or application studies. Contraceptives drugs are applied to prevent pregnancy. Estrogen and progestin are two female sex hormones that in combinations avoid ovulation. These hormones also modify the lining of the uterus (womb) to prevent the development of pregnancy, and modify the mucosa of the cervix to prevent sperm from entering (62).

In a study, electrospun PVAL nanofibers were loaded with progestin levonorgestrel, the system was stacked on tissue paper and studied the release kinetics of the drug and measured its cytotoxicity. It was observed that the *in vitro* release of levonorgestrel was affected by the composite microarchitecture, thickness and drug content, whereby the electrospinning process was optimized (73).

Anticancer

Docetaxel is a well-known mitotic inhibitor for oral cancer. It faces problems of extravasation, inflammation of the veins, and other side effects of chemotherapy (7). Singh, H. et al. (2015), design a mucoadhesive nano-carrier system that is maintained at the site of application and maximizes the therapeutic potential of the anticancer drug, as well as attenuate its systemic side effects. In the study, PVAL/docetaxel fibers were prepared using the electrospinning method. The resulting fibers were characterized by surface morphology, drug loading, *in vitro* drug release, tensile strength, mucoadhesivity, drug permeability, degree of swelling, and anticancer activities against selective cell lines, to establish their therapeutic potential, demonstrating polymeric nanofibers can be successfully used for local administration of anticancer drugs (7, 70).

An electrospun system of five layers was developed, using cisplatin and PLA nanofibers. The first, third and fifth layer are made from polymer and the second and fourth layer, drug was incorporated. This for a prolonged release of cisplatin to prevent local cancer recurrence after a surgery. Cisplatin is used in the treatment of cancer, mostly liver cancer, but one of the main issues of this drug is that tends to accumulate on the liver and has a poor intake after intravenous administration. The *in vivo* studies of 24 h showed that the multilayer fiber mat had a prolonged release and the retention in the tissue was more stable. The authors observed, in the studies with mice, that liver cancer had been retarded; mice had a prolonged survival time, and there was a reduced toxicity, compared with other groups with different treatments (73).

Also, doxorubicin is a chemotherapy medication used in some numerous types of cancer. This includes leukemia, lymphoma and many types of carcinoma (solid tumors), and soft tissue sarcomas. It is usually given by injection into a vein. The electrospinning of fibers loaded with doxorubicin has been extensively studied. In one report, the authors developed fibers using a water-in-oil emulsion. The polymers used were poly (ethylene glycol) and poly (L-lactic acid) (PEG-PLLA), these were dissolved in chloroform which constitute de oily phase. Doxorubicin was contained in the aqueous phase, with the purpose of encapsulate the drug in the fibers. The diameter of the electrospun fibers was in the range of 300 nm -1 μ m. The content of doxorubicin in the fibers was 1-5% by weight, and it was fully encapsulated within the fibers. Release was controlled by the combined diffusion and enzymatic degradation mechanism. In the initial stage, the diffusion mechanism was predominant and sometime later, the mechanism of enzymatic degradation became predominant. The antitumor activity of doxorubicin incorporated into PEG-PLLA fibers versus mouse glioma cells (C6 cell lines) was assessed by the MTT method. The results showed that doxorubicin could be released from the fibers without losing cytotoxicity (37).

Xu, X. et al. (2009), studied the drug release behavior of drug-loaded nanofibers prepared by an emulsion method. Confocal microscopy images indicated that the drug was incorporated in the PEG-PLLA copolymer nanofibers, forming drug-loaded structural fibers. Drug release behavior of this system showed a three-stage diffusion controlled

mechanism, in which the rate of release of the first stage was slower than the second stage, but both followed the second law of Fick. Hence, it was concluded that the rate of doxorubicin release decreases when is present a higher concentration of fibers (38).

Salehi, R. et al. (2013), fabricated stimuli sensitive poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylamide-co-vinyl pyrrolidone) (P(NIPAAM-AAm-VP)) nanofibers loaded with doxorubicin. The prepared systems were characterized by XRD, SEM and FTIR. The cytotoxicity of the samples was evaluated by MTT test using a A549 lung cancer cell line. The *in vitro* cytotoxicity assay showed that P(NIPAAM-AAm-VP) fibers did not affect the growth of A549 cells. The antitumor activity of DOX-loaded fibers against cells was maintained, whereas DOX disappeared within 48 h (74).

In the case of paclitaxel, which is a drug that acts as a toxic substance for the mitotic spindle through its binding of high affinity to the microtubules with the intensification of tubulin polymerization (75). A study was performed incorporating a system of two drug: doxorubicin and paclitaxel. These drugs were successfully loaded onto the PEG-PLLA fibers. The release behaviors of both drugs from the same fiber mats were attributed to their solubility and distribution status in the fibers. Due to its high hydrophilicity, doxorubicin was easy to diffuse from the fibers, and its release rate was always faster than that of the hydrophobic paclitaxel. In addition, the rate of release of paclitaxel was accelerated by the release of doxorubicin. *In vitro* cytotoxicity against rat C6 glioma cells indicated that the dual drug combination showed greater inhibition and apoptosis compared to single-drug system, suggesting the promise of multiple drug delivery in therapy that combines pharmaceutical components (38, 76).

Antimicrobials

Lopez, F. L. et al. (2014), prepared PVP/griseofulvin electrospun fibers, with the purpose of treat mycotic diseases of the skin, hair and nails due to *Microsporum*, *Trichophyton* or *Epidermophyton* infections. SEM images showed that the fibers comprised to a large extent in being smooth and uniform. It was also found that the drug existed in amorphous physical state in the fibers with the XRD technique and DSC. The amorphous form of the drug was found to be stable after storage of the fibers for 8 months in a desiccator (relative humidity <25%).

Finally, the functional performance of the fibers was studied. In all cases, drug-loaded fibers released their components fast, offering accelerated dissolution over the pristine drug (22).

The permeability of the electrospun PVAL fibers with ciprofloxacin has been studied, this drug inhibits DNA replication by binding to DNA gyrase and topoisomerase IV. The research focused on examining the permeability of ciprofloxacin from PVAL nanofibers through different biological membranes. The researchers indicated that the fibers had greater drug permeability than the drug alone. These studies also reported that there was a steady-state release of the drug, which has not been seen with the current presentations of the drug (which has a high degree of fluctuations). As a conclusion, fibers provide numerous advantages for its use as a support system for encapsulating drugs and thus enhancing current therapies (75, 77).

Ball, C. et al. (2012), evaluated the viability to release the glycerol monolaurate (GML) drug, which has been proposed as a microbicide component by blocking transmission-facilitating innate immune response to vaginal exposure. The purpose of the study was to create a multipurpose prevention technologies that simultaneously prevent sexually transmitted infections (STIs), and prevents unwanted pregnancy. It was demonstrated that GML scaffolds designed for topical administration can function as a combination of chemical and physical barrier for a prevention technology. The authors used FDA-approved polymers (PLLA-PEO) to prepared controlled-release fibers that facilitate the simultaneous release of multiple agents against HIV-1, HSV-2 and sperm. In this work, it was observed that drug-loaded fibers inhibited HIV-1 infection *in vitro* and physically obstructed the penetration of spermatozoa. In addition, previously unknown activity of GML is reported to potently inhibit the motility and viability of spermatozoa. Application of nanofibers eluting drugs for HIV-1 prevention and sperm inhibition can serve as an innovative platform for drug delivery in the lower female reproductive tract (36).

Also, tetracycline, chlorotetracycline hydrochloride and amphotericin B were loaded into PCL-PLA nanofibers. Their release properties and antimicrobial efficacies were studied. By forming PCL-PLA fibers, the surface and release characteristics could be modified to conform to a sensitive drug delivery. With the obtained results of

this work, electrospun system can be adapted to the physiological conditions of the human body, and how they have become increasingly important for clinical applications in recent years. Electrospun fibers offer special advantages because of their large surface area and their sorption/release properties. If loaded with drugs, the administration properties can be adapted to a specific release rate (50).

He, C. et al. (2006), fabricate core-shell PLLA/tetracycline hydrochloride (TCH) fibers for drug delivery application, using a coaxial electrospinning method. The results indicated that a reservoir-type drug delivery device can be conveniently obtained by the encapsulation of tetracycline hydrochloride in the PLLA fiber. A sustained release of TCH from these nanofibers was observed in the research, so drug-containing hydrophilic fibers can be used as drug delivery vehicles or transformed into biomedical devices such as sutures and wound dressings (78).

Other fibers, that have been investigated are the cellulose acetate/PVP-amoxicillin/cellulose acetate fibers. In these fibrous complexes, mechanical characterization of the fibers showed that the tensile strength of the membrane is not affected by the presence of amoxicillin inside the fiber. The amount of amoxicillin release increased with increasing pH, from 61% for a pH 3 to 79% at pH 7.2. It was proposed that amoxicillin release is due to a diffusion mechanism. These composites are recommended to resolve the problem of possible drug loss during the matrix entrapment process with potential local application in biological media to treat dental or cutaneous infections (29).

On the other hand, HIV still affects the health of millions of people around the world and a lot of effort is being put into developing methods to prevent infection or eradicate the virus after infection. The use of cellulose acetate phthalate (CAP) electrospun fibers with tenofovir disoproxil fumarate as a tool to prevent transmission of HIV have been proposed. Interestingly, because of the pH-dependent solubility of the CAP, the fibers are stable in the vaginal fluid (healthy vaginal flora has a pH below 4.5), while the addition of small amounts of human semen (pH between 7.4 and 8.4) immediately dissolves the fibers that give rise to the release of the encapsulated drugs. The pH-dependent release properties have been carefully studied and it is shown that the antiviral drugs released along with CAP, which have been reported to have intrinsic

antimicrobial activity, efficiently neutralize HIV *in vitro* (55).

In another study, acyclovir was selected as a model drug, PVP as a hydrophilic filament-forming polymeric matrix, sodium dodecyl sulfate as a transmembrane enhancer and sucralose as a sweetener. The study, successfully prepared the core-shell nanofibers, with the shell part consisting of PVP, sodium dodecyl sulfate and sucralose, and the core part composed of PVP and acyclovir. In the results, the authors reported that the core-shell nanofibers had an average diameter of 410 ± 94 nm with a uniform structure and a smooth surface. Through DSC and XRD was determined that acyclovir, sodium dodecylsulfate and sucralose was well distributed in the amorphous matrix of the PVP. *In vitro* dissolution and permeation studies demonstrated that solid dispersions of core-shell nanofibers could rapidly release acyclovir in one minute, with an increased permeation rate six-fold across the sublingual mucosa compared to that of the crude acyclovir (30).

In a comparative research, three methods were tested to produce a copovidone/itraconazole drug delivery system, using casting films, spray-drying, electrospinning, and high-speed electrospinning. The formulations were evaluated in terms of improvement in the dissolution rate of itraconazole and were analyzed by SEM, DSC and XRPD. Despite the significant increase in productivity of high speed electrospinning, the morphology obtained was very similar to the fibrous material of simple electrospinning. The results of the DSC and XRPD showed that the drug was transformed into an amorphous form in most cases, except for the film casting samples. The limited solution of crystalline itraconazole could be highly improved: rapid dissolution (> 90% in 10 min) occurred in the case of both high-speed and single-needle electrospun fiber types. This work proved, that using the high-speed electrospinning system to produce fibers with the amorphous solid dispersions it's a good alternative for the single-needle electrospinning, this because the fibers were flexible, the process was scalable, and easy to be set in a continuous manufacturing line (54).

Finally, itraconazole and ketanserin were loaded into poly (urethane) (PU) fibers. It was obtained an amorphous nanodispersion for ketanserin with dimethylformamide (DMF), and ketanserin with dimethylacetamide (DMAc). It was demonstrated that the collected fibers release the drugs at various

speeds and profiles based on the morphology of the nanofibers, and the content of the drugs. The data were generated using a specially designed release apparatus around a rotating cylinder. The authors found that loading a small amount of itraconazole, the fibers released as a linear function of the square root of time, Fick kinetics, and that the drug did not have an initial burst release (57).

Drugs used in palliative medicine

In this area, not many studies have been done, despite this, a nanofibers loaded with donepezil HCl were prepared as a dosage form so that it was dissolved orally. This research aimed to create a removable scaffold using an ultrafast release electrospinning device, using PVAL as the matrix polymer, and donepezil HCl as the drug to be loaded. Kadajji, V.G. et al. (2011), found diameters between 100 nm and 300 nm in their resulting nanofibers. The *in vitro* tests showed that it had an immediate release, less than 30 s, regardless of the drug content in the fibers, this is because of the large surface area the nanofibers. The study, compared the scaffolds and the commercial tablets and conclude that the electrospinning technology was a promising method to produce alternative effective dosage forms, especially with patients, children, and elderly people with dysphagia (32).

Miscellaneous

Caffeine temporarily prevents or alleviates drowsiness, and therefore maintains or restores alertness. Between the uses of caffeine as a pharmaceutical drug it can be include in bronchopulmonary dysplasia in preterm infants, for both prevention and treatment, apnea of prematurity as primary treatment, treatment of orthostatic hypotension and general vasodilation. Usually used for vasodilation to relieve headaches, or even migraine. In contrast, riboflavin (vitamin B2) is used in individuals with protein depletion and infections that complicate it.

Li, X. et al. (2013), prepared PVAL electrospun nanofibers loaded with caffeine and riboflavin. SEM images showed that nanofibers had an ultrafine morphology with an average diameter in the range of 260-370 nm. Also, PVAL/caffeine and PVAL/riboflavin nanofibers had almost the same dissolution time (approximately 1.5 s), and wetting time (approximately 4.5 s). Both drugs can be released in an accelerated manner (caffeine in an

extent of 100%, and riboflavin up to 40% in 60 s) (34).

In the case of preclinical studies, have mainly focused on formulation methods to enhance the dissolution of active compounds, in many cases without considering that the formulation matrix affects not only dissolution but also influences the transport of the molecules of the drug through membranes. It has been reported a study that test an electrophilic formulation based on cyclodextrin of aripiprazole, with an apparatus (μ Flux) which monitors the permeation along with the dissolution, and by this means a better *in vitro-in vivo* correlation. It has been demonstrated that an electrospinning formulation based on cyclodextrin-aripiprazole has the potential to ensure rapid delivery of drug through the oral mucosa due to the rapid dissolution of the drug in the formulation and the improved flow through the membranes, as shows by the result of the new *in vitro* dissolution and permeation test (79).

In vivo studies in animal models

In the case of *in vivo* application of drug loaded electrospun nanofibers, the literature has reported only animal models, most frequently rodents. Depending on the drug, the animal model is prepared for the experiments, but just after the samples showed good results in *in vitro* test, and a bioethical committee have approved the assays. Because of the nature and morphology of the fibers, *in vivo* tests are usually implanted subcutaneously and intramuscularly at the back of the rodent, depending of the study fibers are left hours or days respectively (Figure 3).

Until now, not many literature can be found about the *in vivo* application of drug loaded electrospun nanofibers, but between the most studied pharmaceutical applications it can be found anti-inflammatory, gastrointestinal, anti-cancer and anti-microbial activities (91-84) (Table 2), and no *in vivo* studies have been performed on anti-histamine, contraceptive, palliative and miscellaneous drugs, these can be due to the difficulty of the study.

In vivo studies in human volunteers

Electrospun nanofibers meant to be used as drug delivery systems have been documented extensively with clear advantages over bulk materials thanks to their large specific surface and short diffusion path length. However, in order to take these scaffolds to the market, they have to pass through *in vivo* studies

before clinical applications. Most of the reported systems requires further investigation, and extensive experimental campaigns are needed before making products fully ready for commercialization (85). Some examples electrospun systems that have gone through studies using human volunteers are listed in Table 3.

CONCLUSION

The electrospinning method have gaining importance in the pharmaceutical industry, as an

alternative strategy to developed a new form to administrate and transport pharmaceutical drugs. Nano or microfibers produced by this technique possess such some interesting advantages over the other methods of administration. Its intrinsic high surface-volume ratio, its versatility of fibers composition, its surface bioactivity, the manipulation of the drug release rate, its easy fabrication and cost-effectiveness operation are all attractive features for its drug delivery application.

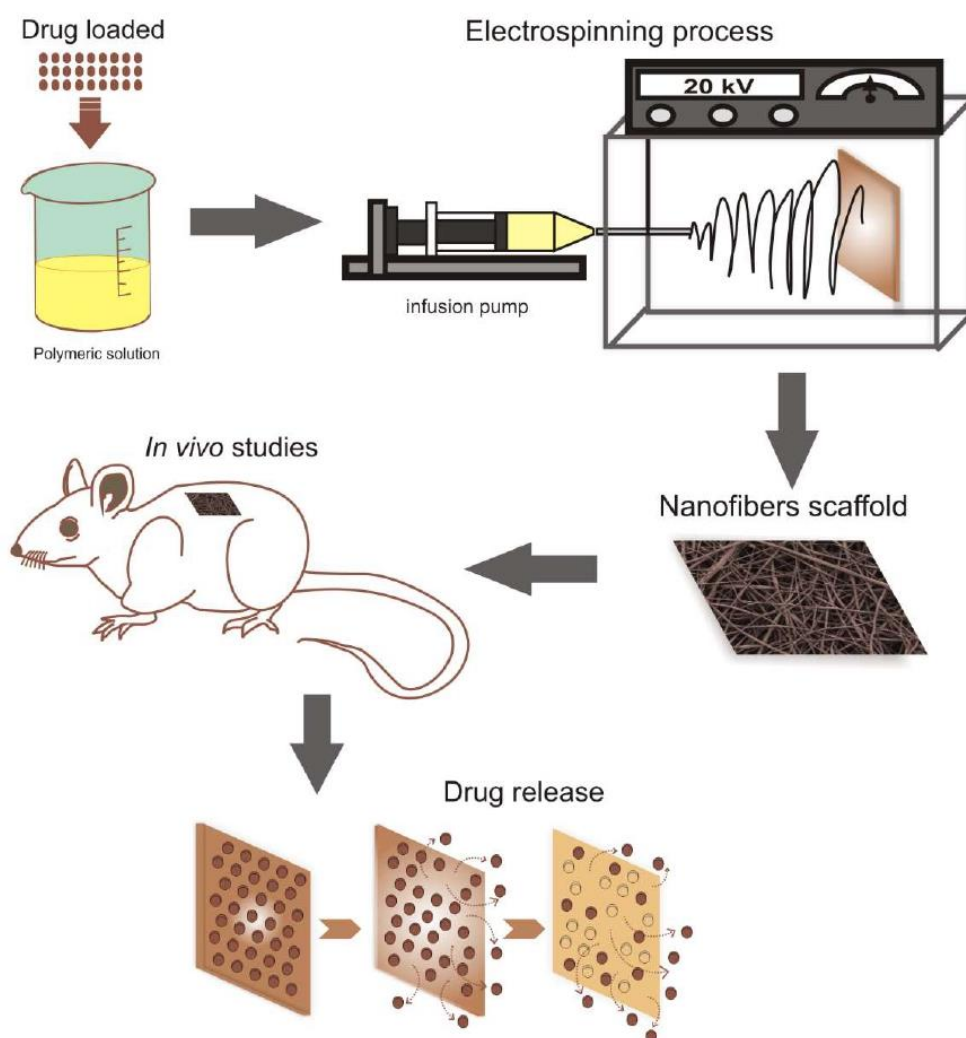


Figure 3. *In vivo* analysis of drug loaded electrospun nanofibers

Table 2. Examples of drug loaded electrospun nanofibers studied with animal models.

Polymeric fiber	Drug	Application	Animal model	Ref.
Methacrylic acid copolymer (EUDRAGIT® S100, MAC)	Uranine (UN), nifedipine (NP)	Anti-inflammatory	Pharmacokinetic study in rats after intraduodenal administration	(81)
Ethylcellulose (EC)-core/Eudragit S100-shell nanofibers	Budesonide (BUD)	Gastrointestinal	Gastrointestinal (GI) tract in rats	(82)
Poly (lactide) (PLA)	Dichloroacetate (DCA)	Anticancer	Cervical carcinoma tumor-bearing mice	(83)
Poly (vinyl alcohol) (PVAL) and sodium alginate (NaAlg)	Ciprofloxacin (CIP)	Antimicrobial	Transdermal tissue of male rabbits	(84)

Table 3. Examples of drug loaded electrospun nanofibers studied with human volunteers.

Polymeric fiber	Drug	Application	No. of volunteers	Characteristics tested	Ref.
Thiolated chitosan (CS-SH) blended with poly (vinyl alcohol) (PVAL)	α -Mangostin	Oral care and prevention of dental caries	6	Antibacterial activity, mucoadhesive property, and taste and mouth feel of the nanofiber mats.	(86)
Poly (vinyl pyrrolidone) (PVP), Poly (ethylene oxide) (PEO), poly (caprolactone) (PCL)	Clobetasol-17-propionate	Treatment of oral lichen planus (OLP) and recurrent aphthous stomatitis (RAS)	26	Patch adhesion	(87)
Poly (methyl vinyl ether-alt-maleic ethyl monoester) (PMVEMA-ES)	Salicylic acid, methyl salicylate, and capsaicin	Psoriasis treatment	3	Functionality of the encapsulated TRPV1 agonists by analyzing its responsiveness	(88)
Poly (vinyl-alcohol) (PVAL)	Donepezil HCl	Dysphagia	1	Time of disappearance of the web	(89)
Poly (ethylene oxide) (PEO)	Chitosan	Treatment of II, IIIa, and IIIb degree burns	19 (II), 10 (IIIa), 10 (IIIb)	Wound-healing behavior	(90)

The electrospinning technique has gained importance in the pharmaceutical industry as an alternative strategy to develop a new form to administrate and transport pharmaceutical drugs. Nano- or microfibers produced by this technique possess some interesting advantages over the other methods of administration. Their intrinsic high surface area-to-volume ratio, the versatility of fiber composition, their surface bioactivity, the manipulation of the drug release rate, their easy fabrication and cost-effectiveness operation are all attractive features for their drug delivery application.

This review presented many examples of poorly water soluble drugs being loaded into hydrophilic

polymeric fibers, which were successfully incorporated and released at desired times. Some of the presented works reported time stable drug loaded fibers, focusing on the importance of drug administration system storage and transport.

It has been demonstrated that hydrophilic fibers increase drug dissolution, and for instance bioavailability. In the case of electrospun scaffolds, fast release formulations for oral absorption are specially of interest to avoid first pass metabolism and degradation in gastric fluids. Moreover, the present review summarizes most of the anti-inflammatory, anti-histaminic, gastrointestinal, cardiovascular, contraceptive, anti-cancer, anti-

microbial, palliative and miscellaneous drug that have been loaded into nanofibers.

Besides electrospinning, other techniques have been tested to produce drug loaded mats for oral distribution, but electrospun nanofibers have demonstrated to be the most efficient. In the case of electrospinning, this technique possesses different configurations as single needle electrospinning, high speed electrospinning, coaxial electrospinning and electrospaying, that allow for the production of versatile fiber configurations that can improve the release and protection of the pharmaceutical drug.

Until now, most studies on the release of pharmaceutical agents are carried out *in vitro*. In the case of *in vivo* studies, few literature have been reported. Most of the nanofibers have been implanted in rodents. It is for sure that in-depth systematic studies are necessary before any clinical marketing is considered, especially those on the kinetics and dynamics of drug release *in vivo*, the effects of drug dosage and release kinetics on therapeutic efficacy, and the biodistribution of the released drugs. Full studies are indispensable about toxic effects over long periods of time, as well as pharmacokinetics of the polymeric transporters.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the “Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)” grant known as “Fondo de Cooperación Internacional en Ciencia y Tecnología del Conacyt (FONCICYT)” and grant named “Convocatoria Conjunta de Movilidad 2015 CONACYT-DST México-India” with CONACYT project number 266380 and SICASPI-UABC number 351/375/E and PAPIIT IN-108116, UNAM.

REFERENCES

- Huang, Z.-M.; Zhang, Y.-Z.; Kotaki, M.; Ramakrishna, S. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Compos. Sci. Technol.* **2003**, *63* (15), 2223–2253 DOI: 10.1016/S0266-3538(03)00178-7.
- Villarreal-Gómez, L.J.; Vera-Graziano, R.; Vega-Ríos, M.R.; Pineda-Camacho, J.L.; Almanza-Reyes, H.; Mier-Maldonado, P.A.; Cornejo-Bravo, J.M. Biocompatibility evaluation of electrospun scaffolds of poly (L-lactide) with pure and grafted hydroxyapatite. *J Mex Chem Soc.* **2014**, *58*(4):435–43. DOI: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-249X2014000400010&nrm=iso.
- Morais, J.M.; Papadimitrakopoulos, F.; Burgess, D.J. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *The AAPS Journal.* **2010**, *12*(2): 188-196. doi:10.1208/s12248-010-9175-3.
- Tucker, N.; Stanger, J.; Staiger, M.; Razzaq, H.; Hofman, K. The history of the science and technology of electrospinning from 1600 to 1995. *J. Eng. Fiber. Fabr.* **2012**, *7* (Special Issue), 63–73.
- Fernández de la Mora, J. The fluid dynamics of Taylor cones. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **2007**, *39* (1), 217–243 DOI: 10.1146/annurev.fluid.39.050905.110159.
- Cornejo Bravo, J. M.; Villarreal Gómez, L. J.; Serrano Medina, A. Electrospinning for drug delivery systems: drug incorporation techniques. In *Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications*; InTech, 2016; p 14.
- Singh, H.; Sharma, R.; Joshi, M.; Garg, T.; Goyal, A. K.; Rath, G. Transmucosal delivery of docetaxel by mucoadhesive polymeric nanofibers. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* **2015**, *43* (4), 263–269 DOI: 10.3109/21691401.2014.885442.
- Velasco Barraza, R. Designing a low cost electrospinning device for practical learning in a bioengineering biomaterials course. *Rev. Mex. Ing. Biomédica* **2016**, *37* (1), 27–36 DOI: 10.17488/RMIB.37.1.1.
- Villarreal-Gómez, L. J.; Cornejo-Bravo, J. M.; Vera-Graziano, R.; Grande, D. Electrospinning as a powerful technique for biomedical applications: a critically selected survey. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2016**, *27* (2), 157–176 DOI: 10.1080/09205063.2015.1116885.
- Tam, S.K.; Dusseault, J.; Bilodeau, S.; Langlois, G.; Hallé, J.P.; Yahia, L. Factors influencing alginate gel biocompatibility. *J Biomed Mater Res A.* **2011**, *98*(1): 40-52. doi: 10.1002/jbm.a.33047.
- Rottensteiner, U.; Sarker, B.; Heusinger, D.; Dafinova, D.; Rath, S.N.; Beier, J.P.; Kneser, U.; Horch, R.E.; Detsch, R.; Boccaccini, A.R.; Arkudas, A. *In vitro* and *in vivo* biocompatibility of alginate dialdehyde/gelatin hydrogels with and without nanoscaled bioactive glass for bone tissue engineering applications. *Mater.* **2014**, *7*(3): 1957-1974. doi:10.3390/ma7031957.
- Rodrigues, S.; Dionisio, M.; Remuñán-López, C.; Grenha, A. Biocompatibility of chitosan carriers with application in drug delivery. *J Funct Biomater.* **2012**, *3*(3): 615-641. doi:10.3390/jfb3030615.
- Yamada, S.; Yamamoto, K.; Ikeda, T.; Yanagiguchi, K.; Hayashi, Y. Potency of fish collagen as a scaffold for regenerative medicine. *BioMed Res Int.* **2014**, *2014*: 302932. doi:10.1155/2014/302932.
- Zhang, Y.; Sun, T.; Jiang, C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. *Acta Pharm Sin B.* **2018**, *8*(1): 34-50.

- doi:10.1016/j.apsb.2017.11.005.
15. Sun, G.; Mao, J.J. Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair. *Nanomedicine*. **2012**, *7*(11): 1771-1784. doi:10.2217/nnm.12.149.
 16. Khalikova, E.; Susi, P.; Korpela, T. Microbial dextran-hydrolyzing enzymes: fundamentals and applications. *Microbiol Mol Biol Rev*. **2005**, *69*(2): 306-325. doi:10.1128/MMBR.69.2.306-325.2005.
 17. Khunmanee, S.; Jeong, Y.; Park, H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *J Tissue Eng*. **2017**, *8*: 2041731417726464. doi:10.1177/2041731417726464.
 18. Lam, J.; Truong, N.F.; Segura, T. Design of cell-matrix interactions in hyaluronic acid hydrogel scaffolds. *Acta Biomater*. **2014**, *10*(4): 1571-1580. doi:10.1016/j.actbio.2013.07.025.
 19. Gardner, A.B.; Lee, S. K. C.; Woods, E.C.; Acharya, A.P. Biomaterials-based modulation of the immune system. *BioMed Res. Int*. **2013**, *732182*, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/732182>.
 20. Yu, D.-G.; Shen, X.-X.; Branford-White, C.; White, K.; Zhu, L.-M.; Annie Bligh, S. W. Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun polyvinylpyrrolidone ultrafine fibers. *Nanotechnology* **2009**, *20* (5), 55104 DOI: 10.1088/0957-4484/20/5/055104.
 21. Wu, Y. H.; Yu, D. G.; Li, H. C.; Feng, D. N. Electrospun nanofibers for fast dissolution of naproxen prepared using a coaxial process with ethanol as a shell fluid. *Appl. Mech. Mater.* **2014**, *662*, 29-32 DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMM.662.29.
 22. Lopez, F. L.; Shearman, G. C.; Gaisford, S.; Williams, G. R. Amorphous formulations of indomethacin and griseofulvin prepared by electrospinning. *Mol. Pharm.* **2014**, *11* (12), 4327-4338 DOI: 10.1021/mp500391y.
 23. Samprasit, W.; Akkaramongkolporn, P.; Ngawhirunpat, T.; Rojanarata, T.; Kaomongkolgit, R.; Opanasopit, P. Fast releasing oral electrospun PVP/CD nanofiber mats of taste-masked meloxicam. *Int. J. Pharm.* **2015**, *487* (1-2), 213-222 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.04.044.
 24. Um-I-Zahra, S.; Zhu, L. Novel drug loaded duplicate nanofibers and their *in-vitro* drug release profiles. *Am. Res. Thoughts* **2015**, *1* (6), 1683-1698.
 25. Yu, D.-G.; Branford-White, C.; White, K.; Li, X.-L.; Zhu, L.-M. Dissolution improvement of electrospun nanofiber-based solid dispersions for acetaminophen. *Am. Assoc. Pharm. Sci.* **2010**, *11* (2), 809-817 DOI: 10.1208/s12249-010-9438-4.
 26. Akhgari, A.; Ghalambor Dezfuli, A.; Rezaei, M.; Kiarsi, M.; Abbaspour, M. The design and evaluation of a fast-dissolving drug delivery system for loratadine using the electrospinning method. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* **2016**, *11* (2) DOI: 10.17795/jjnpp-33613.
 27. Sahoo, S.K.; Mallick, A.A.; Barik, B.B.; Senapati, P.C. Preparation and *in vitro* evaluation of ethyl cellulose microspheres containing stavudine by the double emulsion method. *Pharmazie*. **2007**, *62*(2): 117-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341031>.
 28. Vigh, T.; Horváthová, T.; Balogh, A.; Sóti, P. L.; Drávavölgvi, G.; Nagy, Z. K.; Marosi, G. Polymer-free and polyvinylpyrrolidone-based electrospun solid dosage forms for drug dissolution enhancement. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *49* (4), 595-602 DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.034.
 29. Castillo-Ortega, M. M.; Montaña-Figueroa, A. G.; Rodríguez-Félix, D. E.; Munive, G. T.; Herrera-Franco, P. J. Amoxicillin embedded in cellulose acetate-poly (vinyl pyrrolidone) fibers prepared by coaxial electrospinning: preparation and characterization. *Mater. Lett.* **2012**, *76*, 250-254 DOI: 10.1016/j.matlet.2012.02.093.
 30. Yu, D.-G.; Zhu, Branford-White; Yang; Wang; Li; Qian. Solid dispersions in the form of electrospun core-sheath nanofibers. *Int. J. Nanomedicine* **2011**, *6*, 3271 DOI: 10.2147/IJN.S27468.
 31. Nagy, Z. K.; Nyúl, K.; Wagner, I.; Molnár, K.; Marosi, G. Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of donepezil HCL. *Express Polym. Lett.* **2010**, *4* (12), 763-772 DOI: 10.3144/expresspolymlett.2010.92.
 32. Kadajji, V.G.; Betageri, G.V. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers* **2011**, *3*, 1972-2009.
 33. Kenawy, E.-R.; Abdel-Hay, F. I.; El-Newehy, M. H.; Wnek, G. E. Controlled release of ketoprofen from electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers. *Mater. Sci. Eng. A* **2007**, *459* (1-2), 390-396 DOI: 10.1016/j.msea.2007.01.039.
 34. Li, X.; Kanjwal, M. A.; Lin, L.; Chronakis, I. S. Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2013**, *103*, 182-188 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.10.016.
 35. Gaaz, T.S.; Sulong, A.B.; Akhtar, M.N.; Kadhum, A.A.; Mohamad, A.B.; Al-Amiery, A.A. Properties and applications of polyvinyl alcohol, halloysite nanotubes and their nanocomposites. *Molecules*. **2015**, *20*(12): 22833-47. doi: 10.3390/molecules201219884.
 36. Ball, C.; Krogstad, E.; Chaowanachan, T.; Woodrow, K. A. Drug-eluting fibers for HIV-1 inhibition and contraception. *PLoS One* **2012**, *7* (11), e49792 DOI: 10.1371/journal.pone.0049792.
 37. Xu, X.; Yang, L.; Xu, X.; Wang, X.; Chen, X.; Liang, Q.; Zeng, J.; Jing, X. Ultrafine medicated fibers electrospun from W/O emulsions. *J. Control. Release* **2005**, *108* (1), 33-42 DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.07.021.

38. Xu, X.; Chen, X.; Wang, Z.; Jing, X. Ultrafine PEG-PLA fibers loaded with both paclitaxel and doxorubicin hydrochloride and their in vitro cytotoxicity. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *72* (1), 18–25 DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.10.015.
39. Mahalingam, R.; Jasti, B.; Birudaraj, R.; Stefanidis, D.; Killion, R.; Alfredson, T.; Anne, P.; Li, X. Evaluation of polyethylene oxide compacts as gastroretentive delivery systems. *AAPS PharmSciTech.* **2009**, *10*(1): 98-103. doi:10.1208/s12249-008-9182-1.
40. Potrč, T.; Baumgartner, S.; Roškar, R.; Planinšek, O.; Lavrič, Z.; Kristl, J.; Kocbek, P. Electrospun polycaprolactone nanofibers as a potential oromucosal delivery system for poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *75*, 101–113 DOI: 10.1016/j.ejps.2015.04.004.
41. Vrbata, P.; Berka, P.; Stránská, D.; Doležal, P.; Musilová, M.; Čížinská, L. Electrospun drug loaded membranes for sublingual administration of sumatriptan and naproxen. *Int. J. Pharm.* **2013**, *457* (1), 168–176 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.085.
42. Canbolat, M. F.; Celebioglu, A.; Uyar, T. Drug delivery system based on cyclodextrin-naproxen inclusion complex incorporated in electrospun polycaprolactone nanofibers. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2014**, *115*, 15–21 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.11.021.
43. Hira, S.K.; Mishra, A.K.; Ray, B.; Manna, P.P. Targeted delivery of doxorubicin-loaded poly (ϵ -caprolactone)-b-poly (N-vinylpyrrolidone) micelles enhances antitumor effect in lymphoma. Bansal V, ed. *PLoS ONE.* **2014**, *9*(4): e94309. doi:10.1371/journal.pone.0094309.
44. Liu, H.; Tang, C. Electrospinning of cellulose acetate in solvent mixture N, N-dimethylacetamide (DMAc)/acetone. *Polymer J.* **2007**, *39*: 65–72. https://doi.org/10.1295/polymj.PJ2006117.
45. Karthikeyan, K.; Guhathakarta, S.; Rajaram, R.; Korrapati, P. S. Electrospun zein/eudragit nanofibers based dual drug delivery system for the simultaneous delivery of aceclofenac and pantoprazole. *Int. J. Pharm.* **2012**, *438* (1–2), 117–122 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.075.
46. Reda, R.I.; Wen, M.M.; El-Kamel, A.H. Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis. *Int J Nanomedicine.* **2017**, *12*: 2335–2351. doi:10.2147/IJN.S131253.
47. Dott, C.; Tyagi, C.; Tomar, L. K.; Choonara, Y. E.; Kumar, P.; du Toit, L. C.; Pillay, V. A mucoadhesive electrospun nanofibrous matrix for rapid oromucosal drug delivery. *J. Nanomater.* **2013**, *2013*, 1–19 DOI: 10.1155/2013/924947.
48. Aydogdu, A.; Summu, G.; Sahin, S. A novel electrospun hydroxypropyl methylcellulose/polyethylene oxide blend nanofibers: morphology and physicochemical properties. *Carbohydr Polym.* **2018**, *181*: 234-246. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.071.
49. Buschle-Diller, G.; Cooper, J.; Xie, Z.; Wu, Y.; Waldrup, J.; Ren, X. Release of antibiotics from electrospun bicomponent fibers. *Cellulose* **2007**, *14* (6), 553–562 DOI: 10.1007/s10570-007-9183-3.
50. Simamora, P.; Chern, W. Poly-L-lactic acid: an overview. *J Drugs Dermatol.* **2006**, *5*(5): 436-40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703779.
51. Gentile, P.; Chiono, V.; Carmagnola, I.; Hatton, P.V. An overview of poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci.* **2014**, *15*(3): 3640-3659. doi:10.3390/ijms15033640.
52. Chen, H.-M.; Yu, D.-G. An elevated temperature electrospinning process for preparing acyclovir-loaded PAN ultrafine fibers. *J. Mater. Process. Technol.* **2010**, *210* (12), 1551–1555 DOI: 10.1016/j.jmatprotec.2010.05.001.
53. Sinha, M.K.; Das, B.R.; Srivastava, A.; Saxena, A.K. Study of electrospun polyacrylonitrile (PAN) and PAN/CNT composite nanofibrous webs. *Res J Textile Apparel* **2015**, *19* (1): 36-45. https://doi.org/10.1108/RJTA-19-01-2015-B004.
54. Nagy, Z. K.; Balogh, A.; Démuth, B.; Pataki, H.; Vigh, T.; Szabó, B.; Molnár, K.; Schmidt, B. T.; Horák, P.; Marosi, G.; et al. High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. *Int. J. Pharm.* **2015**, *480* (1–2), 137–142 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.01.025.
55. Verreck, G.; Chun, I.; Rosenblatt, J.; Peeters, J.; Dijk, A. Van; Mensch, J.; Noppe, M.; Brewster, M. E. Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer. *J. Control. Release* **2003**, *92* (3), 349–360 DOI: 10.1016/S0168-3659(03)00342-0.
56. Nangrejo, M.; Bragmana, F.; Ahmad, Z.; Stride, E.; Edirisinghe, M. Hot electrospinning of polyurethane fibres. *Mater. Letters* **2012**, *68*: 482-485. https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.11.019.
57. Huang, Z.-M.; He, C.-L.; Yang, A.; Zhang, Y.; Han, X.-J.; Yin, J.; Wu, Q. Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial electrospinning. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2006**, *77A* (1), 169–179 DOI: 10.1002/jbm.a.30564.
58. Shrestha, R.; Palat, A.; Punnoose, A.M.; Joshi, S.; Solomon, P.; Paula, F.D. Electrospun cellulose acetate phthalate nanofibrous scaffolds fabricated using novel solvent combinations biocompatible for primary chondrocytes and neurons. *Tissue Cell.* **2016**, *48* (6): 634-643. https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.07.007.
59. Torres-Martinez, E.J.; Cornejo Bravo, J.M.; Serrano Medina, A.; Pérez González, G.L.; Villarreal Gómez LJ. A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: drugs loaded and biopolymers used

- as matrices. *Curr Drug Deliv.* **2018**, 15(10): 1360-1374. DOI: 10.2174/1567201815666180723114326.
60. Topuz, F.; Uyar, T. Electrospinning of cyclodextrin functional nanofibers for drug delivery applications. *Pharmaceutics* **2019**, 11(1): 6; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010006>.
 61. Buer, J. K. Origins and impact of the term "NSAID." *Inflammopharmacology* **2014**, 22 (5), 263–267 DOI: 10.1007/s10787-014-0211-2.
 62. Goodman, L. S.; Brunton, L. L.; Chabner, B.; Knollmann, B. C. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics.*; McGraw-Hill: New York, 2011.
 63. Yu, D.-G.; Zhang, X.-F.; Shen, X.-X.; Brandford-White, C.; Zhu, L.-M. Ultrafine ibuprofen-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats using electrospinning. *Polym. Int.* **2009**, 58 (9), 1010–1013 DOI: 10.1002/pi.2629.
 64. Quan, J.; Yu, Y.; Branford-White, C.; Williams, G. R.; Yu, D.-G.; Nie, W.; Zhu, L.-M. Preparation of ultrafine fast-dissolving feruloyl-oleyl-glycerol-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats via electrospinning. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2011**, 88 (1), 304–309 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.07.006.
 65. Karmoker, J. R.; Sarkar, S.; Joydhar, P.; Chowdhury, S. F. Comparative in vitro equivalence evaluation of some Aceclofenac generic tablets marketed in Bangladesh. *Pharma Innov. J. TPI* **2016**, 5 (3), 3–7 DOI: <http://www.thepharmajournal.com/archives/2016/vol5issue3/PartA/5-1-7.pdf>.
 66. Tyagi, C.; Tomar, L.; Choonara, Y. E.; Toit, L. C. Du; Kumar, P.; Pillay, V. Electrospun nanofiber matrix with a mucoadhesive backing film for oramucosal drug delivery. *Int. J. Mater. Mech. Manuf.* **2014**, 2 (1), 81–85 DOI: 10.7763/IJMMM.2014.V2.105.
 67. Zitek, T.; Gates, M.; Pitotti, C.; Bartlett, A.; Patel, J.; Rahbar, A.; Forred, W.; Sontgerath, J. S.; Clark, J. M. A Comparison of headache treatment in the emergency department: prochlorperazine versus ketamine. *Ann. Emerg. Med.* **2017**, 1–10 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.08.063.
 68. Jaber, B. M.; Petroianu, G. A.; Rizvi, S. A.; Borai, A.; Saleh, N. A.; Hala, S. M.; Saleh, A. M. Protective effect of metoclopramide against organophosphate-induced apoptosis in the murine skin fibroblast L929. *J. Appl. Toxicol.* **2017**, n/a--n/a DOI: 10.1002/jat.3543.
 69. Tiwari, S. K.; Tzezana, R.; Zussman, E.; Venkatraman, S. S. Optimizing partition-controlled drug release from electrospun core-shell fibers. *Int. J. Pharm.* **2010**, 392 (1–2), 209–217 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.03.021.
 70. Singh, B.; Garg, T.; Goyal, A. K.; Rath, G. Development, optimization, and characterization of polymeric electrospun nanofiber: a new attempt in sublingual delivery of nicorandil for the management of angina pectoris. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* **2015**, No. April, 1–10 DOI: 10.3109/21691401.2015.1052472.
 71. Maton, A. *Human Biology and Health*; Prentice Hall science; Pearson Prentice Hall, **1997**.
 72. Blakney, A.; Jiang, Y.; Woodrow, K.; Krogstad, E. Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures. *Int. J. Nanomedicine* **2014**, 9, 2967 DOI: 10.2147/IJN.S61664.
 73. Zhang, Y.; Liu, S.; Wang, X.; Zhang, Z.; Jing, X. Prevention of local liver cancer recurrence after surgery using multilayered cisplatin-loaded polylactide electrospun nanofibers. **2014**, 32 (8), 1111–1118 DOI: 10.1007/s10118-014-1491-0.
 74. Salehi, R.; Irani, M.; Rashidi, M.-R.; Aroujalian, A.; Raisi, A.; Eskandani, M.; Haririan, I.; Davaran, S. Stimuli-responsive nanofibers prepared from poly (N-isopropylacrylamide-acrylamide-vinylpyrrolidone) by electrospinning as an anticancer drug delivery. *Des. Monomers Polym.* **2013**, 16 (6), 515–527 DOI: 10.1080/15685551.2013.771303.
 75. Katzung, B. G.; Masters, S. B.; Trevor, A. J. *Basic & clinical pharmacology*; McGraw-Hill Medical; McGraw-Hill (distributor): New York; London, **2012**.
 76. Xie, J.; Wang, C.-H. Electrospun micro- and nanofibers for sustained delivery of paclitaxel to treat C6 glioma *in vitro*. *Pharm. Res.* **2006**, 23 (8), 1817–1826 DOI: 10.1007/s11095-006-9036-z.
 77. Modgill, V.; Garg, T.; Goyal, A. K.; Rath, G. Permeability study of ciprofloxacin from ultra-thin nanofibrous film through various mucosal membranes. *Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* **2016**, 44 (1), 122–127 DOI: 10.3109/21691401.2014.924007.
 78. He, C.; Huang, Z.; Han, X.; Liu, L.; Zhang, H.; Chen, L. Coaxial electrospun poly (L-lactic acid) ultrafine fibers for sustained drug delivery. *J. Macromol. Sci. Part B* **2006**, 45 (4), 515–524 DOI: 10.1080/00222340600769832.
 79. Borbás, E.; Balogh, A.; Bocz, K.; Müller, J.; Kiserdei, É.; Vigh, T.; Sinkó, B.; Marosi, A.; Halász, A.; Dohányos, Z.; et al. *In vitro* dissolution-permeation evaluation of an electrospun cyclodextrin-based formulation of aripiprazole using µFlux™. *Int. J. Pharm.* **2015**, 491 (1–2), 180–189 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.019.
 80. Kim, S.; Thiessen, P.A.; Bolton, E.E.; Chen, J.; Fu, G.; Gindulyte, A.; Han, L.; He, J.; He, S.; Shoemaker, B.A.; Wang, J.; Yu, B.; Zhang, J.; Bryant, S.H. PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res.* **2016**, 44(D1): D1202–13. doi: 10.1093/nar/gkv951.
 81. Hamori, M.; Yoshimatsu, S.; Hukuchi, Y.; Shimizu, Y.; Fukushima, K.; Sugioka, N.; Nishimura, A.; Shibata, N. Preparation and pharmaceutical

- evaluation of nano-fiber matrix supported drug delivery system using the solvent-based electrospinning method. *Int J Pharm.* **2014**, 464 (1-2): 243-251. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.036>.
82. Xu, Q.; Zhang, N.; Qin, W.; Liu, J.; Jia, Z.; Liu, H. Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of budesonide loaded core/shell nanofibers as oral colonic drug delivery system. *J Nanosci Nanotechnol.* **2013**, 13(1): 149-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23646710>.
 83. Liu, D.; Liu, S.; Jing, X.; Li, X.; Li, W.; Huang, Y. Necrosis of cervical carcinoma by dichloroacetate released from electrospun polylactide mats. *Biomater.* **2012**, 33(17): 4362-9. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.062.
 84. Kataria, K.; Gupta, A.; Rath, G.; Mathur, R. B.; Dhakate, S.R. *In vivo* wound healing performance of drug loaded electrospun composite nanofibers transdermal patch. *Int J Pharm.* **2014**, 469(1): 102-10. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.047.
 85. Persano, L.; Camposeo, A.; Tekmen, C.; Pisignano, D. Industrial upscaling of electrospinning and applications of polymer nanofibers: a review. *Macromol Mater Eng.* **2013**, 298(5): 504-520. <https://doi.org/10.1002/mame.201200290>.
 86. Samprasit, W.; Rojanarata, T.; Akkaramongkolporn, P.; Ngawhirunpat, T.; Kaomongkolgit, R.; Opanasopit, P. Fabrication and *In vitro/In vivo* performance of mucoadhesive electrospun nanofiber mats containing α -mangostin. *AAPS PharmSciTech.* **2015**, 16(5): 1140-1152. doi:10.1208/s12249-015-0300-6.
 87. Colley, H.E.; Said, Z.; Santocildes-Romero, M.E.; Baker, S.R.; D'Apice, K.; Hansen, J.; Siim Madsen, L.; Thornhill, M.H.; Hatton, P.V.; Murdoch, C. Pre-clinical evaluation of novel mucoadhesive bilayer patches for local delivery of clobetasol-17-propionate to the oral mucosa. *Biomater.* **2018**, 178(1): 134-146. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.06.009>.
 88. Martínez-Ortega, L.; Mira, A.; Fernandez-Carvajal, A.; Reyes Mateo, C.; Mallavia, R.; Falco, A. Development of a new delivery system based on drug-loadable electrospun nanofibers for psoriasis treatment. *Pharmaceutics* **2019**, 11: 1-14. doi:10.3390/pharmaceutics11010014.
 89. Nagy, Z.K.; Nyúl, K.; Wagner, I.; Molnár, K.; Marosi, G. Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl. *eXPRESS Polym Lett.* **2010**, 4 (12): 763-772. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2010.92.
 90. Kossovich, L.Y.; Salkovskiy, Y.; Kirillova, I.V. Electrospun chitosan nanofiber materials as burn dressing. In: Lim C.T., Goh J.C.H. (eds) 6th World Congress of Biomechanics (WCB 2010). August 1-6, **2010** Singapore. *IFMBE Proceedings*, vol 31. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-14515-5_307.

Anexo E: Preparation and characterization of electrospun fibrous scaffolds of either PVA or PVP for fast release of sildenafil citrate

Authors: Erick José Torres-Martínez, Ricardo Vera-Graziano, José Manuel Cervantes-Uc, Nina Bogdanchikova, Amelia Olivas-Sarabia, Ricardo Valdez-Castro, Aracely Serrano-Medina, Ana Leticia Iglesias, Graciela Lizeth Pérez-González, José Manuel Cornejo-Bravo ORCID logo and Luis Jesús Villarreal-Gómez.

Article: Preparation and characterization of electrospun fibrous scaffolds of either PVA or PVP for fast release of sildenafil citrate

Journal: e-Polymers

Volume: 20

Year: 2020

Pages: 746-758

ISSN: 1618-7229

DOI: 10.1515/epoly-2020-0070

Research Article

Erick José Torres-Martínez, Ricardo Vera-Graziano, José Manuel Cervantes-Uc, Nina Bogdanchikova, Amelia Olivas-Sarabia, Ricardo Valdez-Castro, Aracely Serrano-Medina, Ana Leticia Iglesias, Graciela Lizeth Pérez-González, José Manuel Cornejo-Bravo*, and Luis Jesús Villarreal-Gómez*

Preparation and characterization of electrospun fibrous scaffolds of either PVA or PVP for fast release of sildenafil citrate

<https://doi.org/10.1515/epoly-2020-0070>
received March 28, 2020; accepted June 18, 2020

* **Corresponding author: José Manuel Cornejo-Bravo**, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México, e-mail: jmcomejo@uabc.edu.mx, tel: +52-664-676-8222

* **Corresponding author: Luis Jesús Villarreal-Gómez**, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México; Facultad de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México, e-mail: luis.villarreal@uabc.edu.mx, tel: +52-664-676-8222

Erick José Torres-Martínez, Graciela Lizeth Pérez-González: Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México; Facultad de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México

Ricardo Vera-Graziano: Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

José Manuel Cervantes-Uc: Centro de Investigación Científica de Yucatán, A.C., Mérida, Yucatán, México

Nina Bogdanchikova, Amelia Olivas-Sarabia, Ricardo Valdez-Castro: Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ensenada, Baja California, México

Aracely Serrano-Medina: Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Otay, Tijuana, Baja California, México

Abstract: Sildenafil citrate (SC) has proved to be an effective and inexpensive drug for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). This study aims to synthesize electrospun, submicron fiber scaffolds of poly(vinyl alcohol) (PVA) and poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) loaded with SC for fast drug dissolution and its potential use in the treatment of PAH. These fiber scaffolds were prepared through the electrospinning technique. The chemical composition of the nanofibers was analyzed by Fourier transform infrared spectroscopy. Thermal stability was studied by thermogravimetric analysis and polymeric transitions by differential scattering calorimetry. Surface analysis of the nanofibers was studied by field emission scanning electron microscopy. The wetting and dissolution time of the scaffolds and drug release rate were studied as well. The drug-loaded PVP fibers showed better quality regarding size and homogeneity compared to drug-loaded PVA fibers. These fibers encapsulated approximately 2.5 mg/cm² of the drug and achieved immediate controlled released rate, which is encouraging for further studies leading to an alternative treatment of PAH in children.

Keywords: fibrous scaffolds, electrospinning, sildenafil citrate, poly(vinyl alcohol), poly(vinyl pyrrolidone)

Ana Leticia Iglesias: Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Universidad 14418, Parque Industrial Internacional, Tijuana, Baja California C.P. 22390, México; Facultad de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Baja California, Unidad Valle de las Palmas, Tijuana, Baja California, México

ORCID: José Manuel Cornejo-Bravo 0000-0002-0013-8937; Luis Jesús Villarreal-Gómez 0000-0002-4666-1408

1 Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a common complication of congenital heart disease (CHD). This condition is a progressive disorder characterized by high blood pressure in the pulmonary artery (1). CHD is the most frequent birth defect, with a prevalence ranging from 6 to 8 per 1,000 live births. Unfortunately, this disease has high mortality and morbidity rates (2). Several therapies are used to treat PAH; however, sildenafil citrate (SC) is one of the most cost-efficient treatments (3). This drug inhibits phosphodiesterase 5 (PDE5) by blocking its catalytic site, which prevents the degradation of the cyclic guanosine monophosphate molecule, promoting vascular smooth muscle relaxation and increased blood flow, thus relieving the symptoms of PAH. SC was approved for PAH treatment in children by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency in 2005 (4).

However, there are no commercial presentations of the drug for pediatric patients (5). For instance, some hospitals administer SC as an extemporaneous syrup prepared using the powder produced by grounding SC tablets, just before administering it to patients. This approach, besides being tedious and time-consuming, may be associated with the administration of incorrect doses. Moreover, there is a real concern about the stability of the drug in aqueous solutions (2). Thus, there is a need to develop stable formulations for SC that can be administered to children. Our approach is to develop fast-dissolving SC-loaded nanofiber scaffolds for rapid dissolution in oral mucosa, taking advantage of the efficient absorption of drugs in the mouth because of the high vascularization in the sublingual zone (5).

The electrospinning technique is a promising approach to fabricate efficient drug delivery systems. This method is used to produce fibers with diameters ranging from sub-nanometers to several micrometers. These fibers can be formed using polymers, metals, ceramics, and composite materials, which makes this technique quite versatile (6). Electrospun drug delivery systems have better control and predictability on drug delivery than the conventional systems. Moreover, nanofiber scaffolds possess high surface-to-volume ratio, which can accelerate the dissolution of drugs in aqueous media and improve their bioavailability (6–11).

Poly(vinyl alcohol) (PVA) has been widely used in the pharmaceutical industry because of its versatile properties such as high hydrophilicity, biocompatibility, and

suitable thermal properties, among others (7). Moreover, PVA is an interesting polymer for drug delivery because of its electrospinnability and mucoadhesive properties (8). Another well-studied polymer for electrospinning is poly(vinyl pyrrolidone) (PVP), which has been reported to exhibit good properties as complexing, adhesion, physiological compatibility, low chemical toxicity, and reasonable solubility in water and most organic solvents. Therefore, it has a wide range of industrial applications such as pharmaceutical, cosmetics, beverages, adhesives, detergents, paints, electronic materials, and bioengineering (9). In addition, PVP is more commonly used to assist the formation of nanofibers from inorganic materials (9). PVP also absorbs up to 40% of its weight in water, what makes it a good matrix for the solid dispersion of poorly soluble drugs (10).

Notwithstanding the fact that there are a great number of reports about electrospun nanofibers used as carriers of pharmaceutical drugs (6), to the best of our knowledge, this is the first report about SC loaded into electrospun nanofibers for fast controlled release. In this study, we prepared and characterized SC-loaded sub-micron fiber scaffolds using two polymeric materials as matrixes: PVA and PVP. Therefore, the objective of this work is to formulate a delivery system for the rapid dissolution and its potential use in the treatment of PAH in children. This study includes the evaluation of the physicochemical properties of both the controls and the drug-loaded formulations. Finally, drug release from these fiber scaffolds was studied.

2 Material and methods

2.1 Materials

The materials used in this study are PVA (Product #: 341584, CAS: 9002-89-5, Sigma Aldrich, MW: 89,000 to 98,000 mol wt, hydrolysis of 98–99%) and PVP 40 (Product #: PVP40, CAS: 9003-39-8, Sigma-Aldrich, MW: 40,000 mol wt). Other materials used such as deionized water (H₂O) (Product #: 38796, CAS: 7732-18-5), ethanol (EtOH) (≥99.5%, Product #: 459844, CAS: 64-17-5), Triton™ X-100 (TX-100) (Product #: X100-500 mL, CAS: 0009002931), and *N,N*-dimethylformamide (DMF), anhydrous (99.8%, Product #: 227056) were also from Sigma-Aldrich; all were used as received. SC 99% was kindly

donated by SBL Pharmaceuticals S.L de R. L., Baja California, México.

2.2 Preparation of drug-loaded scaffolds

The standard technique of mixing the therapeutic agent with polymer solutions before electrospinning remains the most predominant technique to prepare drug-loaded submicron fiber scaffolds (6). Therefore, such technique was tested to prepare SC-loaded polymeric solutions for the fabrication of the functionalized fibers.

For the PVA fiber scaffolds, a 10% (w/v) solution of PVA was prepared using a H₂O:DMF mixture as solvent (Table 1). The solutions were placed in an 80°C water bath with constant stirring (200 rpm), until a homogeneous solution was obtained. The prepared solutions were settled at 3°C overnight to remove any bubbles. After that, 2 μ L of TX-100 was added to reduce the surface tension for PVA electrospinning at 20 kV (10).

For the PVA/SC nanofibers scaffolds, the pharmaceutical drug was dissolved in a mixture of H₂O and DMF (Table 1). The latter was added to increase the conductivity as well as a co-solvent for SC, as the drug has low water solubility (4.1 mg/mL), compared to DMF with a solubility of 10 mg/mL. Moreover, different proportions of the co-solvents were tested to achieve good dissolution of the polymer and the drug, as well as adequate electrospinning conditions (Table 1). Constant magnetic stirring (200 rpm) and heat were applied until dissolution (80°C). Subsequently, the polymer was added to obtain a concentration of 10% (w/v) and stirred until a homogeneous

solution was formed. Finally, 2 μ L TX-100 was added to the solutions to break down the surface tension of the polymeric solution.

A similar procedure was followed for the preparation of PVP solutions. In this case, 30% w/v PVP solutions were prepared in different proportions of absolute ethanol and DMF. As previously, DMF was added to increase the conductivity as well as a co-solvent for SC, because it also has low solubility in ethanol (10). In this case, there was no need for the use of a surfactant to achieve the formation of the fibers. The conditions of the solutions that could be electrospun are described in Table 1.

2.3 Electrospinning process

For fiber scaffolds formation, the following procedure was performed: 3 mL of PVA/SC or PVP/SC solutions were loaded to a plastic syringe (needle tip of 22G). Then, the distances from the needle tip to the collector was set at 10 cm for PVA and 15 cm for PVP, respectively. For both polymeric solutions, 20 kV and 0.5 mL/h flow rate were applied. Experiments were conducted at \sim 25°C and 30% of relative humidity (environmental parameters were fixed with the lab thermostat and drierite desiccants [W A Hammond Drierites CO]).

2.4 Characterization of PVP and PVA fibrous scaffolds

2.4.1 Spectroscopic characterization by ATR-FTIR

The infrared attenuated total reflectance (ATR) spectra were obtained with a Fourier transform infrared spectrophotometer (Thermo Scientific Nicolet IS5). Spectral data were collected at 20°C, in the range of 4,000–650 cm⁻¹, using a high-performance diamond ATR crystal. Thirty-two scans were performed at a resolution of 4 cm⁻¹. To process the data, the OMNIC™ Spectra Software (Thermo Scientific) was used.

2.4.2 Field emission scanning electron microscopy

The morphology and diameter of the prepared fibers were determined by field emission scanning electron microscopy (FESEM) under an accelerating voltage of 20 kV, using small sections of fibrous material (field emission microscope JEOL JSM 7600F).

Table 1: Formulations of drug-loaded polymeric solutions

Sample code	PVA conc. (% w/v)	SC conc. (% w/v)	Solvent mixture (A/B/C) (v/v)
PVA/SC0	10	0	84/15/1
PVA/SC1	10	1.25	84/15/1
PVA/SC2	10	2.5	84/15/1
PVA/SC3	10	5	79/20/1
Sample code	PVP conc. (% w/v)	SC conc. (% w/v)	Solvent mixture (D/B) (v/v)
PVP/SC0	30	0	85/15
PVP/SC1	30	1.25	85/15
PVP/SC2	30	2.5	75/25
PVP/SC3	30	5	70/30

PVA: poly(vinyl alcohol); PVP: poly(vinyl pyrrolidone); SC: sildenafil citrate. Solvents: (A) H₂O: distilled water; (B) DMF: *N,N*-dimethylformamide; (C) TX-100: Triton X-100; (D) EtOH: ethanol.

2.4.2.1 Determination of the average fiber diameter and porosity

Software Image J was used to measure the fiber diameter and the percentage of pore area in the membranes. SEM images of 10,000 \times for the pure PVA and 5,000 \times for the rest of the samples were used for this purpose. Thirty fields were used for the calculation of fiber diameters and scaffold-porosity ratio.

2.4.3 Thermal behavior analysis (thermogravimetric analysis and differential scanning calorimetry)

2.4.3.1 Thermogravimetric analysis

Thermogravimetric analysis (TGA) was performed by measuring the change of mass as temperature increases. The tests were carried out using a heating rate of 10°C/min from room temperature ($\pm 20^\circ\text{C}$) to 400°C in an unsealed platinum sampler using nitrogen with a flow rate of 20 mL/min. The equipment used was a Shimadzu model TGA-Q500. The mass of the samples analyzed varied between 5 and 10 mg. This technique allowed us to determine the temperature at which thermal degradation begins (T_{onset}) and the change in mass per temperature increase. The curves derived from TGA (derivative thermogravimetry [DRTG]) were generated to identify the maximum degradation temperature ($T_{\text{deg max}}$). TA Instruments™ software was used for the identification of temperatures.

2.4.3.2 Differential scanning calorimetry

Thermal transitions were characterized by differential scanning calorimetry (DSC) equipment Shimadzu model DSC-Q100, programmed to heat from room temperature ($\pm 20^\circ\text{C}$) to 400°C at a heat rate of 10°C/min (first run), with an argon gas flow of 20 mL/min. The mass of the samples analyzed varied between 5 and 10 mg. TA Instruments™ software was used for the identification of the temperatures.

2.4.4 Wetting and dissolution of fibers

Dissolution of the fiber scaffolds was tested according to Li et al. (11), where samples were submerged in a flask with 250 mL of distilled water at 37°C and measured as a function of time. Two layers of absorbent paper were placed in a Petri dish with a diameter of 10 cm. After the paper was completely soaked with distilled water, the excess water was completely drained. Fibrous scaffolds were

placed on the moistened paper and video was recorded until complete mat dissolution. The latter was done to measure the fiber dissolution in real-time. The degradation rate was recorded with a video camera (Canon PC1304 semi-professional), mounted on a special device that controls lighting conditions to clearly observe the dissolution of the fibers. Experiments were performed in triplicate.

2.4.5 *In vitro* release study

The electrospun fibers were recovered carefully from the aluminum foil collector and weighed exactly using a digital balance (25 mg). Each sample was immersed in a flask with 40 mL of methanol/water solution (50:50), under magnetic stirring at 200 rpm for 5 min at 37°C. At appropriate time intervals 3 mL of the supernatant was extracted, and an equal volume of solvent was added to the release system to keep the volume constant during the experiment. The withdrawn samples were filtered using 0.22 μm regenerated cellulose filters, and then the concentration of extracted SC was determined by UV-Vis at 290 nm. The loading of the nanofiber was calculated from the SC dissolved after 6 h in dissolution media.

2.4.6 Statistical analysis

The experiments were performed in a threefold independent manner with internal triplicates. The results were expressed as mean \pm standard deviation of three independent experiments. Data were evaluated by one-way analysis of variance (one-way ANOVA), using Graph Pad Prism version 6.0c software. The results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

3 Results

3.1 Spectroscopic characterization by ATR-FTIR

FTIR was used to identify the characteristic signal of SC present in the polymeric samples. All signals were compared using FTIR spectrum reported by Pavia et al. (12). Figure 1a shows the FTIR spectra for the PVA/SC fibers. A distinctive peak of the O–H stretch vibration in PVA can be observed at 3,400–3,200 cm^{-1} ; around 2,900 cm^{-1} , a signal characteristic to alkyl C–H stretching is visible, and

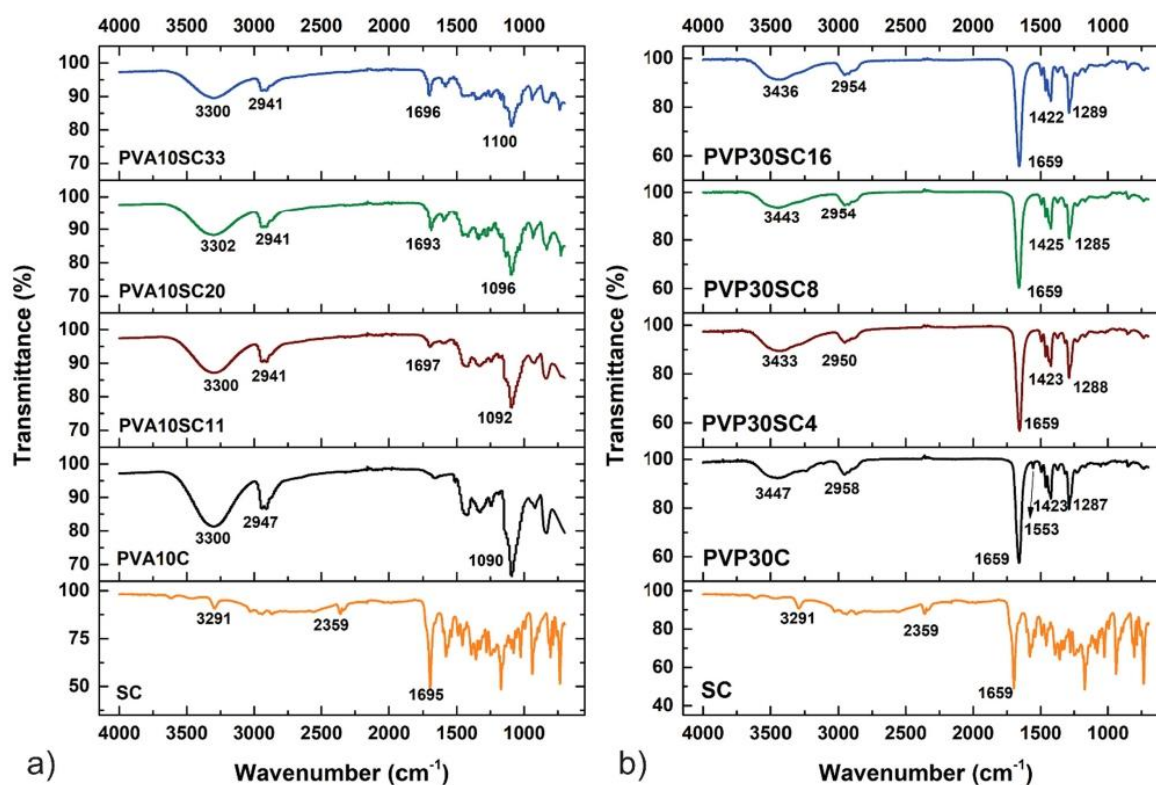


Figure 1: FTIR spectra comparison of PVA/SC and PVP/SC fibrous scaffolds. (a) PVA/SC fibers, and SC spectra; (b) PVP/SC fibers and SC spectra.

between 1,150 and 1,050 cm^{-1} a signal that corresponds to the C–O link can be observed. The PVA/SC samples show a weak signal around 1,695 cm^{-1} characteristic of carbonyl groups present in the structure of the drug.

The FTIR spectra for PVP/SC fibers are shown in Figure 1b. The PVP/SC0 sample presented a wide peak at 3,447 cm^{-1} corresponding to an overtone of C–O groups in the polymeric chains, another at 2,958 cm^{-1} attributed to alkyl C–H stretching signal, and a characteristic peak at 1,659 cm^{-1} corresponding to the carbonyl group. Stretching at 1,423 cm^{-1} is the C–H bending vibrations, and the signal at 1,285 cm^{-1} is linked to the C–N vibration.

3.2 Morphology by scanning electron microscopy (FESEM)

As it can be observed in Figures 2 and 3, all scaffolds are made of long fibers, disposed randomly on the surface to the collector.

The apparent diameter, shape, surface texture, and porosity ratio of the polymer fibers were determined by FESEM, and the micrographs were analyzed using Image J software (13) (<https://imagej.nih.gov/ij/>) that allowed the determination of the average fiber diameter and porosity ratio of the scaffolds through the measure of 30 fibers for each sample. The mean diameter, porosity ratio, standard deviation, median, etc. are shown in Table 2.

Comparing the average fiber diameter, it can be observed that most of them possess an approximated diameter of 450 nm, with the exception of PVA/SC0 and PVA/SC1 membranes. PVA/SC0 presented considerably thinner fibers, some in the nanometric scale (~ 100 nm). In contrast, PVA/SC1 showed the presence of thicker fibers (628 ± 250 nm). For PVA/SC fibers, a linear relationship between concentration of SC and diameters can be observed; increasing the amount of SC resulted in the reduction of diameters. On the contrary, for PVA fibers, including the control, the amount of SC had no effect on fiber diameter. The statistical analysis confirms the reproducibility of the electrospinning technique used in this

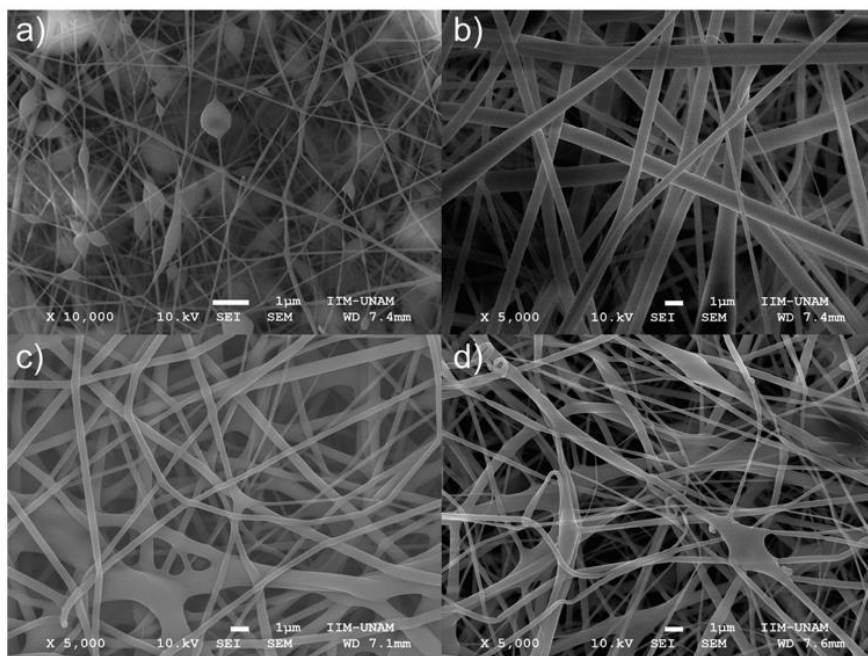


Figure 2: SEM micrographs of PVA/SC fibrous scaffolds. (a) PVA/SC0 (10,000 \times); (b) PVA/SC1 (5,000 \times); (c) PVA/SC2 (5,000 \times); and (d) PVA/SC3 (5,000 \times).

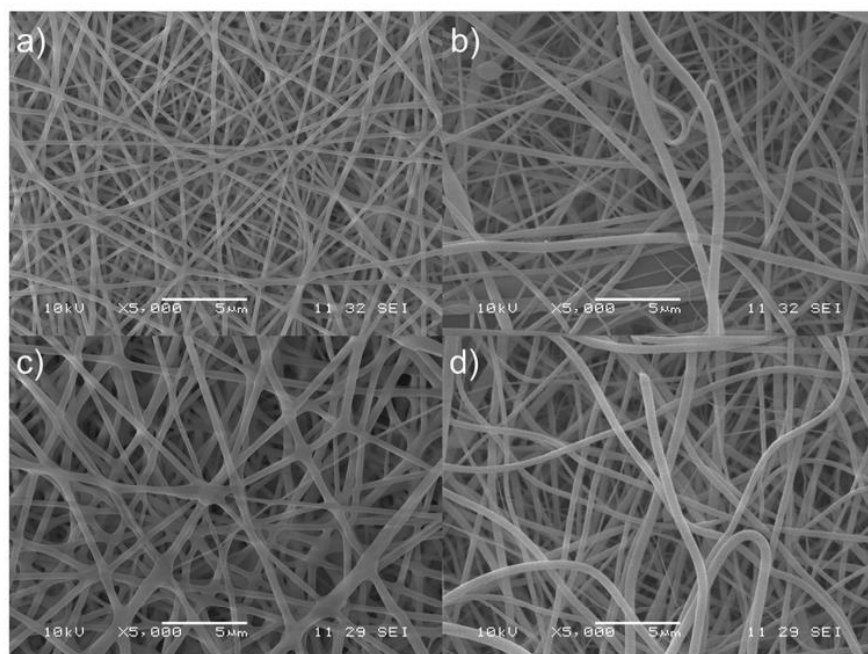


Figure 3: SEM micrographs of PVP/SC fibrous scaffolds. (a) PVP/SC0 (5,000 \times); (b) PVP/SC1 (5,000 \times); (c) PVP/SC2 (5,000 \times); and (d) PVP/SC3 (5,000 \times).

study. No significant difference (ANOVA $P < 0.05$) was found in fiber diameter between both types of polymer samples (Table 2).

In the case of porosity, all fibrous scaffolds yield similar results; mean porosity was around ~40%, apart from the PVA/SC0, which presented an ~60% mean porosity. The reproducibility observed in this parameter for all polymer types and the concentrations of SC (ANOVA $P < 0.05$) is relevant because of its relation with the dissolution rate of SC, which is pursued to be fast in both systems.

A non-ionic surfactant (TX-100) was needed for the electrospinning of all PVA fiber scaffolds to reduce the surface tension and promote reproducible results (14). In Figure 2a, the presence of bulbs along unloaded PVA/SC0 fibers can be observed, even in thin fibers (~100 nm) prepared with TX-100. In contrast, as shown in Figure 2b–d, the fibers with SC are smoother but thicker. All micrographs were taken at 5,000× of amplification.

In the case of PVP/SC0, the observed thicknesses of the fibers (Figure 3) was similar to those reported in the literature (15). The morphology of PVP/SC fibers is smooth, with more homogeneous diameter than those of PVA/SC fibers; no bulbs were found, even in the PVP/SC0 control fibers.

Finally, comparing both types of polymer fibers, those made of PVP/SC scaffolds presented better morphology and more reproducibility than PVA/SC fibers, in terms of percentage of porosity of the scaffolds, average diameter of fibers, and morphology, which are the important parameters for controlling the drug release rate and the mechanical properties of the final system (16).

Table 2: Average fiber diameter and percentage porosity ratio of PVA/SC and PVP/SC fibrous scaffolds

Samples	Average diameter ($\bar{x} \pm \sigma$) (nm)	Porosity (%)
PVA/SC0 (a)	103 ± 31	60
PVA/SC1 (b)	628 ± 250	45
PVA/SC2 (c)	481 ± 142	44
PVA/SC3 (d)	423 ± 146	42
PVP/SC0 (a)	371 ± 128	44
PVP/SC1 (b)	452 ± 144	49
PVP/SC2 (c)	402 ± 89	42
PVP/SC3 (d)	411 ± 142	41

\bar{x} = average; σ = standard deviation.

3.3 Thermal behavior by TGA and DSC

The influence of SC on both thermal stability and thermal transitions on all polymer scaffolds was studied by both TGA and DSC (17).

The stability as a function of temperature of PVA/SC scaffolds is shown in Figure 4a and b. PVA/SC scaffolds show no loss of mass below ~190–200°C, meaning thermal stability, a valuable property for future biomedical applications because the scaffolds are quite stable at environmental temperatures and could be sterilized by heat. Then, between ~202°C and ~245°C an initial loss of 5% mass is observed because of the removal of solvent residues (18). The TGA curves show a second loss of mass

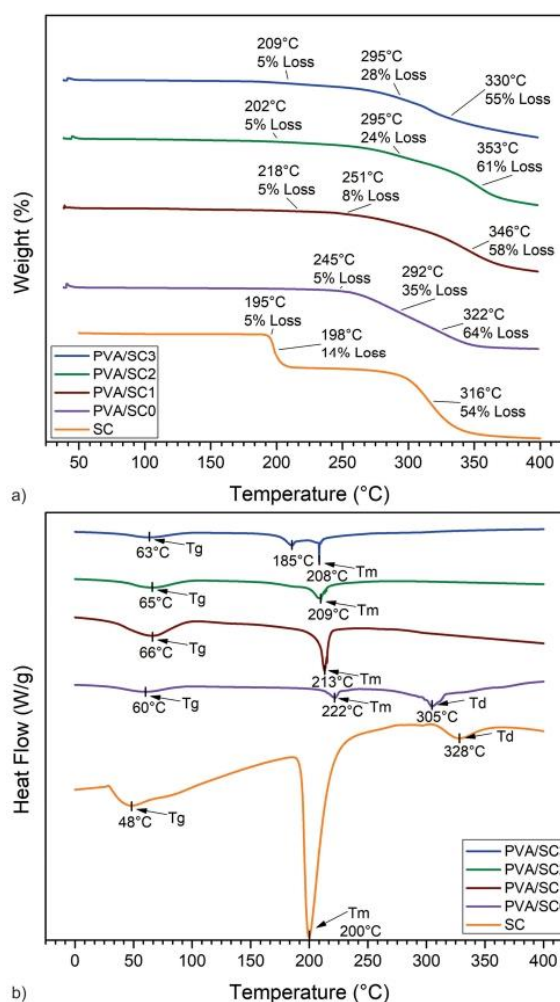


Figure 4: Thermal analysis of PVA/SC fibers. (a) TGA; (b) DSC.

starting around 245°C, another change in slope of the curves at around ~292°C is, best depicted in the first derivative curves, DTG, and a third change around 320°C. TGA and DTG curves for PVA/SC0 curves have two distinct peaks at ~292°C and ~322°C that are associated with the decomposition of side chains of PVA and the generation of volatile residues of the polymer (19). About 14% mass loss is observed in the TGA and DTG curves, at ~195–198°C (20). This transition is attributed to both removal of residual moisture and partial decomposition of the citrate component. Then, a second transition at ~316°C refers to the decomposition of the entire citric and part of the sildenafil components (20). The decomposition temperatures of all PVA/SC samples were shifted to higher temperatures with respect to PVAc sample.

The DSC curves for PVA/SC scaffolds are presented in Figure 4c. PVA/SC0 fibers showed a T_g at ~60°C, and T_g 's of PVA/SC samples slightly shifted, having a maximum between ~62°C and 66°C, depending on the SC concentration. This may be because of the interaction between PVA and SC (19). Two other endothermic peaks are observed in PVA/SC0, one at ~222°C and the other reaching its mayor value at ~305°C (DSC). The first one refers to the T_m of the polymer crystalline domains, and the second peak corresponds to the decomposition temperature (T_d) of PVA (20). For the SC, a T_m was observed at ~200°C, which represents the melting point; this may range by a bit because of the presence of different polymorphs of the drug. The second peak (T_d) at ~328°C refers to the decomposition temperature of the SC (20). The melting point of SC is not present in PVA/SC1 and PVA/SC2 showing that the drug is dispersed in the matrix. Moreover, T_g values of PVA/SC fibrous mats were displaced to higher temperatures with respect to PVA/SC0 fibrous scaffolds, thus indicating the interaction between the PVA and SC molecules. PVA/SC3 presents a small endothermic peak at ~185°C, indicating possible drug aggregation in the nanofibers.

Figure 5a and b shows the thermal behavior of PVP and PVP/SC fibers. For the PVP/SC0 sample, the TGA curve shows an initial drop of 5% between ~30°C and ~254°C, corresponding to the removal of moisture. For the PVP/SC0 scaffolds, above ~350°C the polymer mass starts to decay because of its decomposition at high temperatures (21). For the PVP/SC, a higher weight loss occurs at 255°C, compared to the loss of pure PVP at this temperature.

The DSC curves are shown in Figure 5c. Again, pristine SC presents the T_m at ~200°C and the decomposition of the drug at ~328°C (20). The T_g 's of the PVP/SC samples occur almost near the T_g of PVP/SC0, but as the concentration

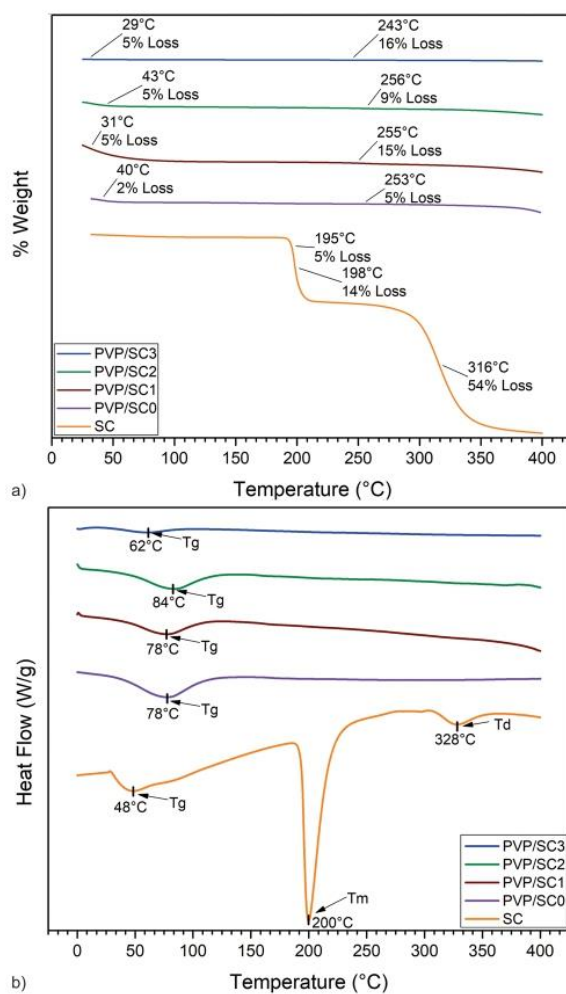


Figure 5: Thermal analysis of PVP/SC fibers. (a) TGA; (b) DSC.

of SC loaded increases on the fibers, a shift to slightly higher temperatures is observed (21). The T_m of SC, present in the loaded scaffolds, is not observed because of its low concentrations.

3.4 Wetting and dissolution rates

By exposing PVA/SC and PVP/SC scaffolds in distilled water, the effect of concentration of SC on wetting and dissolution times was analyzed to estimate their behavior in the oral cavity (22).

Video-recording in real-time conditions allowed measurements of wetting of scaffolds on water-wet paper at room temperature. Distilled water completely wet the PVA/SC1 and PVA/SC3 fibers in about 1 min, whereas in

PVA/SC2 wetting was almost instantaneous, being the most attractive of the PVA/SC scaffolds (see Figure 6a). Wetting of PVP/SC1 and PVP/SC3 fibers occurred in less than 5 s, whereas in PVP/SC2 wetting was faster (1.3 s), being the best attractive of this group (see Figure 6b).

Dissolution tests were performed by submerging the samples in a flask of distilled water at 37°C. The dissolution rate was also measured by video-recording in real time because it developed in seconds. First, water swelled the fibers forming transparent gel-like structures, while losing their white color. Then, disruption of the fiber structure occurred. PVA and PVA/SC fibers dissolved readily in the liquid medium, whereas PVP/SC fibers dispersed into hundreds of small pieces that spread through the medium very quickly, at 1.5 s approximately (23).

3.5 *In vitro* release analysis of SC

Table 3 shows the proportion of drug loaded in the nanofibers. After measuring all the samples, it was found that the distribution of the drug in the nanofiber scaffolds was homogeneous and loading is proportional to the concentration in the feeding solutions (24).

Also, SC presence was detected by UV-Vis spectroscopy, up to ~14% (3.5 mg) in the PVA fibers, and ~9% (2 mg) in the PVP fibers, but no significant difference (ANOVA $P < 0.05$) of SC loaded in the fibers was obtained.

Regarding drug release studies, the PVA/SC fibers had a burst release between 40% and 70% (PVA/SC1 and PVA/SC3 in respective order) in the first 30 s (see

Table 3: Loaded SC concentration in PVA/SC and PVP/SC fibrous scaffolds

Samples	\bar{x} (w/w%)	σ (%)
PVA/SC1	5.79	0.028
PVA/SC2	6.35	0.012
PVA/SC3	14.20	0.435
PVP/SC1	4.92	0.086
PVP/SC2	8.28	0.114
PVP/SC3	8.77	0.195

\bar{x} = average; σ = standard deviation.

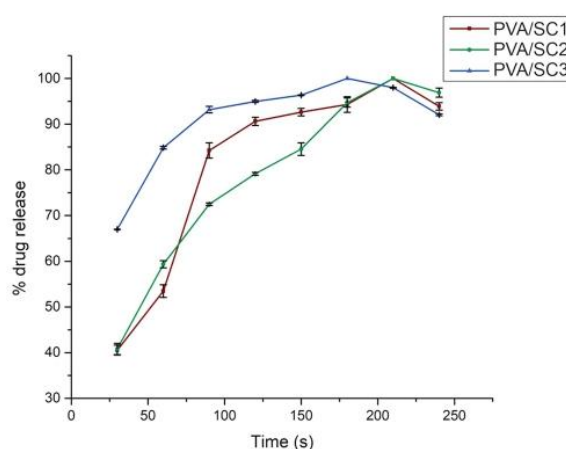


Figure 7: Release profile of SC in PVA/SC fibrous scaffolds.

Figure 7), whereas PVP/SC fibers had a burst release of 100% in the same period, because all the samples were completely dissolved and released all SC in the first few

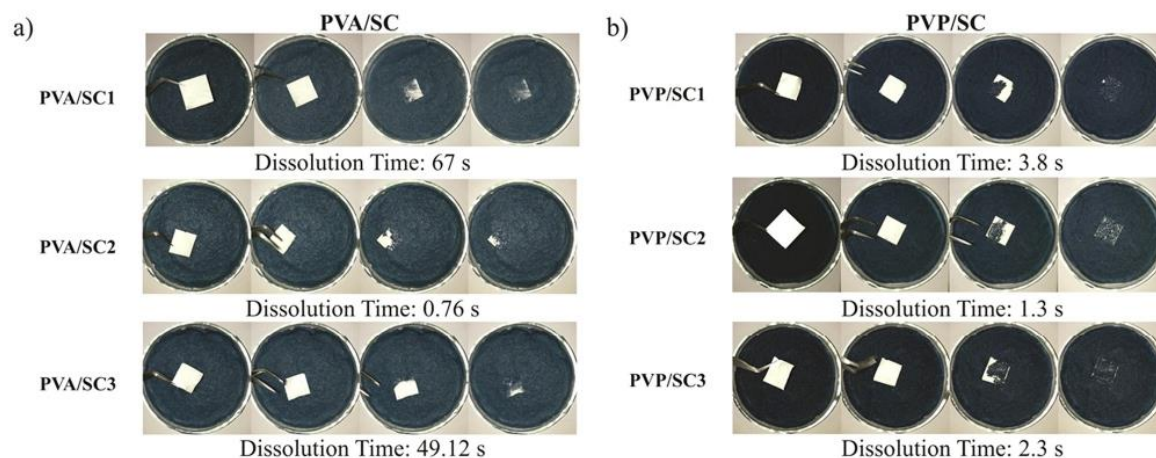


Figure 6: Wetting tests on the fibrous scaffolds: (a) PVA/SC fibers, (b) PVP/SC fibers.

seconds of immersion, making very difficult to register reliable release rate information (data not shown).

These results evidence the positive properties of the PVA/SC and PVP/SC scaffolds as SC drug release systems, i.e., high thermal stability, glass transitions $\sim 45^\circ\text{C}$ above room temperature, phase transitions above 200°C , quite short wetting and dissolution times, as well as proper SC release rates, suggesting convenient conditions for their potential use as controlled drug administration of SC for the treatment of PAH in children.

4 Discussion

FTIR spectra acquired for the pure polymer's nanofibers and the drug-loaded scaffolds are in agreement with those reported elsewhere. Drug incorporation into the nanofibers was shown by the presence of the carbonyl groups from the drug in the nanofibers of PVA/SCO (24). Such analysis was not possible for the PVP/SCO because of the overlapping of signals of the carbonyl groups present in the polymer and the drug.

Signals found in the PVA/SCO fibers were according to literature (25). The presence of an intense peak at $3,400\text{ cm}^{-1}$ can be clearly seen. This peak is related to the stretching of O–H groups arising from the intramolecular and intermolecular hydrogen bonds. The peaks observed at $2,840$ and $2,920\text{ cm}^{-1}$ are respectively related to the symmetric and antisymmetric stretching vibrational of C–H from alkyl groups (26). As reported by Coelho Neto and Lisboa (27), the characteristic signal of SC is the carbonyl group at $\sim 1,695\text{ cm}^{-1}$. This signal is evident in the PVA/SC spectra, confirming its incorporation (24).

In the case of PVP/SCO fibers, signals showed that FTIR spectra were also consistent with literature (23). The characteristics peaks of PVP can be seen at $2,954$, $1,654$, $1,421$, and $1,288\text{ cm}^{-1}$, corresponding to the stretching vibrations of C–H, C–O, C–C, and C–N, respectively (23).

Electrospinning is a versatile technique for fabricating fibers with diameters in the order of nanometers to a few micrometers. This methodology has been proposed with great potential for preparing drug delivery systems and has recently received a great attention (28).

Chew et al. (29) confirmed that the release of bioactive molecules occurs primarily by diffusion, and it has been reported that the release profile of bioactive molecules from electrospun fibers can be influenced by biodegradability, fiber diameters, hydrophilicity, hydrophobicity, and fiber configuration.

For the electrospinning of the PVA/SC fibers, the nonionic surfactant TX-100 served to improve fiber formation (17). This is because of the difficulty of electrospinning of PVA at 20 kV of applied voltage, because according to calculations, 30 kV is the critical voltage when using DMF as a co-solvent (30). In addition, salts favor the electrospinning of polymers. Conveniently, SC is a salt that helped to promote high porosity and homogeneous fibers, which is important to achieve high surface to volume ratio for fast dissolution. The combination of both factors, addition of TX-100 and loading a salt, produces fibers similar to that previously reported by Yao et al. (31).

Our PVP/SC fibers are similar in thickness to those reported in literature (16). The use of DMF as co-solvent allowed the efficient formation of submicron fibers (32). Notwithstanding the fact that drug concentration did not reach saturation, the highest concentration of SC worked in this study (5%) was the highest that permitted fiber formation in the electrospinning process (33).

For drug delivery applications, several fiber diameters have been described. For example, fibers with a core-shell of PVP/PCL for fast dissolving drug delivery, with a diameter less than 100 nm (34); PCL/cellulose nanocrystals with $\sim 233\text{ nm}$ (35); and PCL/geranyl cinnamate with fibers in a range of $186.8 \pm 6.2\text{ nm}$ (36) have been reported. In this work fibers are around $\sim 400\text{ nm}$, which are similar to the above-reported diameters. Nevertheless, Quan et al. (37) reported the preparation of fast-dissolving feruloyl-oleyl-glycerol-loaded PVP fibers with diameters of $700\text{--}800\text{ nm}$, which are thicker than the ones in our study.

Thermal analysis is relevant for the study of drug delivery systems, as reported for several systems, including dendrimers, hydrogels, micelles, and nanoparticles (38), among others.

The TGA curves of the loaded nanofibers did not present loss of weight at $\sim 198^\circ\text{C}$, as expected for the SC present in the fibers, suggesting strong hydrogen bonding between SC and PVA. This interaction is corroborated by DSC, because the T_m of SC shifts to a higher temperature and T_g 's are displaced between all samples. It is worth noting that not all SC are bonding with the polymer, because two peaks are observed at $\sim 185^\circ\text{C}$ and $\sim 208^\circ\text{C}$ on DSC. The thermal properties of PVA have been previously reported (39). Silva Magalhães et al. (38) reported that the melting point of PVA scaffolds begins at approximately 200°C and thermal degradation initiates at about 239°C .

PVP is mostly an amorphous polymer that can undergo a transition phase that is related to vibrations

and segmental reptation movements of the polymer chains. In general, nanoscopic inclusions directly affect the behavior of polymeric nanocomposites, and the interaction of the polymer chains with the surface of the inclusion can significantly alter the chain kinetics of the region that is surrounded by these inclusions (39).

The data obtained in the TGA of PVP/SCO show loss of weight, most probably from water adsorbed by the hygroscopic polymer (21,24). The polymer was stable at high temperatures (400°C), indicating that the polymer can be sterilized by strong heating, which is important for biomedical applications.

The DSC thermogram shows a shift in the T_g of the polymer, caused by the interaction between the polymer and the drug. By analyzing the higher temperature curves in the PVP/SC fibers, it can be noted that the characteristic peak of the SC (~200°C) disappears, indicating that the drug strongly interacts with PVP (24,29).

Nano and submicron fibers have both high surface free energy and high surface to volume ratio, which promote strong interactions with the surrounding media resulting, as is the case of PVA/SC and PVP/SC scaffolds, in fast dissolution rates of the fibers; for instance, nanofibers are a very good option for fast rate delivery systems (16).

In this study, PVA/SC fibers disintegrated in about 1–3 min. As it has been reported elsewhere, PVA fibers disintegrate easily and rapidly in aqueous solutions resulting in the fast release of drugs (24).

In the case of PVP scaffolds, these fibers improve the solubility of some hydrophobic drugs because PVP nanofibers help in their dispersion (40). Respect to our results, PVP/SC fibers show a very fast wetting and dissolving rates resulting in a very promising system for the ultra-rapid release of SC, for the sublingual administration of the drug.

Finally, maximum drug loading for successful electrospinning of the studied materials was 14% w/w (Table 3) because of the very low solubility of SC, in either water or ethanol. Nonetheless, the loaded nanofibers fulfill the criteria of very fast delivery systems, because all the loaded drugs were dissolved in about 3 min at 37°C in a suitable solvent (22).

PVA/SC fibers presented less burst release because PVA tends to swell in the presence of aqueous media, requiring up to 1 min for complete dissolution, whereas the PVP dissolves almost instantly releasing the drug in the first sampling time (30 s). As expected, the high surface area/volume ratio of the nanofibers facilitates the fast release of the SC in the media.

The aim of this study is to compare the two different SC nanocarriers, PVA- and PVP-loaded nanofibers, in terms of electrospinnability, drug loading efficiency, and

drug release rates, to choose the best nanocarrier system for fast release of SC in the oral mucosa.

Different ratios of SC were loaded in the polymeric systems to evaluate the highest amount of SC that can be incorporated in the polymer solution to form the fibers. However, we observed that drug-loading reached a limit at 3.5 mg for a 25 mg sample of PVA/SC fibers mat (14% of SC) and 2 mg of SC for a 25 mg sample of PVP/SC fibers mat (9% of SC).

The maximum recommended dose of SC for children aged 1–17 years and weighing less than 20 kg is 10 mg, thrice a day (28). Therefore, the SC therapeutic dose in children (e.g., ~10 mg per sample) can be achieved by three 25 mg PVA/SC fibrous scaffold system (containing ~3.5 mg of SC) studied in the present work (~10.5 mg of SC). For practicality, the weight of the sample can be increased thrice to reach the desired doses. Nevertheless, the future goal of this project is to improve the SC loading for different controlled dosages in a 25 mg fibrous scaffold system.

Despite the aforementioned, PVP/SC system presented desired drug release rate (~2 s), with immediate dissolution when in contact with water. On the contrary, for PVA/SC it takes about ~49 s. In conclusion, both systems achieved fast release rate, being the PVP/SC system the best because of its faster dissolution rate and drug release.

Both PVA/SC and PVP/SC systems possess similar average fiber diameters (~417 nm vs ~411 nm). It is important to mention that the aim is to produce fibers with the lowest diameters possible, because this increases the surface area to volume ratio, enhancing drug load and drug dissolution rate (40).

Furthermore, both polymers have been reported to be biocompatible and both have been approved by FDA for drug delivery (24–26). Apart from all the properties discussed above, PVP/SC fibrous scaffolds have the extra advantage of faster drug release rate, compared to PVA/SC fibrous mats. Therefore, PVP/SC fibers are worthy to be further studied and optimized as a drug delivery system for SC.

Nowadays, work is underway to increase the loading of the drug in the fibers by complexation of SC by β -cyclodextrins, in an effort to reach SC therapeutic doses using smaller polymer weight (40).

5 Conclusion

Electrospinning is a technology for manufacturing continuous fiber scaffolds with a relatively simple configuration. However, in recent years, nano and submicron

electrospun fiber scaffolds have attracted much attention because of its potential applications in drug delivery systems. Its inherent high surface to volume ratio and cost-effectiveness are all attractive features for use in biomedical branches.

This study outlines the effect of the process parameters on the preparation of fibers loaded with SC, a drug used to treat PAH. PVA and PVP were electrospun with different proportions of the drug. As salts help the fiber formation, and SC is, conveniently, a salt, SC improved to some degree the electrospinning process.

The poor water solubility of the drug was solved by co-dissolving with DMF. Electrospinning was improved using a nonionic surfactant for PVA/SC fibers. It was noted that the PVA and PVP had a different behavior in their releasing profiles; while PVA/SC nanofibers had a complete SC release in about 1 min, PVP/SC nanofibers had a complete drug release in 4 s, making both polymers quite attractive for very fast drug delivery systems for the treatment of PAH in children.

The resulting loaded nanofibers present fast dissolution times that are adequate for the oral administrations of drugs. This system can be useful for the administration of SC to pediatric patients who otherwise have to be dosed with frequent syrup formulations, which is inconvenient for both the patients and the caregivers.

Acknowledgments: The authors thank the financial support of “Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)” for its grant known as “Fondo de Cooperación Internacional en Ciencia y Tecnología del Conacyt (FONCICYT)” in its grant named as “Convocatoria Conjunta de Movilidad 2015 CONACYT-DST México-India” with CONACYT project number 266380 and SICASPI-UABC number 351/375/E. The authors thank Universidad Nacional Autónoma de México for the support through the PAPIIT project IG100220 and to its technician QFB Karla Eriseth Reyes Morales for TGA and DSC analyses. The authors also thank the funding from the 20th Internal Call to Support Research Projects UABC. The authors thank Manuel A. Comejo for the English proof-reading of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest in this work.

References

- (1) Sofianopoulou E, Church C, Coghlan G, Howard L, Johnson M, Kiely DG, et al. Deprivation and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension: Missing the effect of deprivation on a rare disease? *Eur Respir J.* 2020;56(2):1902334. doi: 10.1183/13993003.02334-2019.
- (2) Bhogal S, Khraisha O, Al Madani M, Treece J, Baumrucker SJ, Paul TK. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Am J Ther.* 2019;26(4):e520–6. <http://insights.ovid.com/crossref?an=00045391-201908000-00015>.
- (3) Cohen JL, Nees SN, Valencia GA, Rosenzweig EB, Krishnan US. Sildenafil use in children with pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 2019 Feb;205:29–34.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.067.
- (4) Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zárate J. Inhibidores de fosfo-diesterasa-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Cardiol Méx.* 2015;85(3):215–24. doi: 10.1016/j.acmx.2015.03.001.
- (5) Bartlett JA, van der Voort, Maarschalk K. Understanding the oral mucosal absorption and resulting clinical pharmacokinetics of asenapine. *AAPS Pharm Sci Technol.* 2012;13(4):1110–5. doi: 10.1208/s12249-012-9839-7.
- (6) Villarreal-Gómez LJ, Serrano-Medina A, Torres-Martínez EJ, Perez-González GL, Cornejo-Bravo JM. Polymeric advanced delivery systems for antineoplastic drugs: Doxorubicin and 5-fluorouracil. *E-Polym.* 2018 Mar;18(4):359–72. doi: 10.1515/epoly-2017-0202
- (7) Park J-C, Ito T, Kim K-O, Kim K-W, Kim B-S, Khil M-S, et al. Electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers: Effects of degree of hydrolysis and enhanced water stability. *Polym J.* 2010;42(3):273–6. doi: 10.1038/pj.2009.340%5Cn. <http://www.nature.com/doi/10.1038/pj.2009.340>
- (8) Kadavil H, Zagho M, Elzatahry A, Altahtamouni T. Sputtering of electrospun polymer-based nanofibers for biomedical applications: A perspective. *Nanomaterials (Basel).* 2019 Jan. 8;9(1):77. doi: 10.3390/nano9010077.
- (9) Chuangchote S, Sagawa T, Yoshikawa S. 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.* 2009;114(5):2777–91. doi: 10.1002/app.30637.
- (10) Marani D, Sudireddy BR, Nielsen L, Ndoni S, Kiebach R. Poly(vinyl pyrrolidone) as dispersing agent for cerium-gadolinium oxide (CGO) suspensions. *J Mater Sci.* 2016;51(2):1098–106. doi: 10.1007/s10853-015-9439-5.
- (11) Li X, Kanjwal MA, Lin L, Chronakis IS. Electrospun poly vinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids Surf B Biointer.* 2013;103:182–8. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.10.016.
- (12) Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, Vyvyan JA. *Introduction to Spectroscopy.* 4th edn. Belmont, CA: Cengage; 2008.
- (13) Wu H, Fan J, Chu CC, Wu J. Electrospinning of small diameter 3-D nanofibrous tubular scaffolds with controllable nanofiber orientations for vascular grafts. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(12):3207–15. doi: 10.1007/s10856-010-4164-8.
- (14) Araújo ES, Nascimento MLF, de Oliveira HP. Influence of triton X-100 on PVA fibres production by the electrospinning technique. *Fibres Text East Eur.* 2013;214(100):39–43. <http://www.fibtext.lodz.pl/article949.html>.
- (15) Yu D-G, Shen X-X, Branford-White C, White K, Zhu L-M, Annie Bligh SW. Oral fast-dissolving drug delivery membranes prepared from electrospun poly vinylpyrrolidone ultrafine fibers.

- Nanotechnology. 2009;20(5):055104. doi: 10.1088/0957-4484/20/5/055104.
- (16) Torres-Martínez EJ, Comejo Bravo JM, Serrano Medina A, Pérez González GL, Villarreal-Gómez LJ. A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices. *Curr Drug Deliv.* 2018;15(10):1360–74. doi: 10.2174/1567201815666180723114326.
- (17) D'Ávila Carvalho Erbetta C. Synthesis and characterization of poly(D,L-lactide-co-glycolide) copolymer. *J Biomater Nanobiotechnol.* 2012;3(2):208–25. doi: 10.4236/jbnt.2012.32027. <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?>
- (18) Guan Y, Shao L, Dong D, Wang F, Zhang Y, Wang Y. Bio-inspired natural polyphenol cross-linking poly(vinyl alcohol) films with strong integrated strength and toughness. *RSC Adv.* 2016;6:69966–72. doi: 10.1039/C6RA08904F.
- (19) Patra N, Salemo M, Cernik M. Electrospun polyvinyl alcohol/pectin composite nanofibers. *Electrospun Nanofibers*. Sawston, Cambridge, London, United Kingdom: Elsevier Ltd; 2017. p. 599–608. doi: 10.1016/B978-0-08-100907-9.00022-2.
- (20) Shahin HI, Vinjamuri BP, Mahmoud AA, Shamma RN, Mansour SM, Ammar HO, et al. Design and evaluation of novel inhalable sildenafil citrate spray-dried microparticles for pulmonary arterial hypertension. *J Control Rel.* 2019;302:126–39. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.03.029.
- (21) Veeren A, Bhaw-luximon A, Jhurry D. Poly vinyl pyrrolidone-poly caprolactone block copolymer micelles as nanocarriers of anti-TB drugs. *Eur Polym J.* 2013;49(10):3034–45. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2013.06.020.
- (22) Astha P, Prajal P. Detection of sildenafil citrate from aphrodisiac herbal formulations. *Int J Pharm Sci Res.* 2015;6(9):4080–5. doi: 10.1016/j.jpba.2009.05.021.
- (23) Huang S, Zhou L, Li MC, Wu Q, Kojima Y, Zhou D. Preparation and properties of electrospun poly(vinyl pyrrolidone)/cellulose nanocrystal/silver nanoparticle composite fibers. *Materials.* 2016;9(7):E523. doi: 10.3390/ma9070523.
- (24) Li X-Y, Wang X, Yu D-G, Ye S, Kuang Q-K, Yi Q-W, et al. Electrospun Borneol-PVP nanocomposites. *J Nanomater.* 2012;2012:1–8. doi: 10.1155/2012/731382.
- (25) Sabzi M, Afshari MJ, Babaahmadi M, Shafagh N. pH-dependent swelling and antibiotic release from citric acid cross-linked poly(vinyl alcohol) (PVA)/nano silver hydrogels. *Colloids Surf B Biointer.* 2020;188:110757. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110757.
- (26) Awada H, Daneault C. Chemical modification of poly(vinyl alcohol) in water. *Appl Sci.* 2015;5:840–50. doi: 10.3390/app5040840.
- (27) Coelho Neto J, Lisboa FLC. ATR-FTIR characterization of generic brand-named and counterfeit sildenafil- and tadalafil-based tablets found on the Brazilian market. *Sci Justice.* 2017;57(4):283–95. doi: 10.1016/j.scijus.2017.04.009.
- (28) Villarreal-Gómez LJ, Vera-Graziano R, Vega-Rios MR, Pineda-Camacho JL, Mier-Maldonado PA, Almanza-Reyes H, et al. Biocompatibility evaluation of electrospun scaffolds of poly(L-lactide) with pure and grafted hydroxyapatite. *J Mex Chem Soc.* 2014;58:435–43.
- (29) Chew S, Wen J, Yim E, Leong K. Sustained release of proteins from electrospun biodegradable fibers. *Biomacromolecules.* 2005;6(4):2017–24. doi: 10.1021/bm0501149.
- (30) Bai J, Li Y, Yang S, Du J, Wang S, Zheng J, et al. A simple and effective route for the preparation of poly(vinylalcohol) (PVA) nanofibers containing gold nanoparticles by electrospinning method. *Solid State Commun.* 2007;141(5):292–5. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0038109806009446>.
- (31) Yao L, Haas TW, Guiseppi-Elie A, Bowlin GL, Simpson DG, Wnek GE. Electrospinning and stabilization of fully hydrolyzed poly(vinyl alcohol) fibers. *Chem Mater.* 2003;15(9):1860–4. doi: 10.1021/cm0210795.
- (32) Ramis J, Pajarito B. New solvent system for the fabrication of poly vinyl alcohol – gelatin nanofibers via electrospinning. *Adv Mater Res.* 2015;1125:406–10. <http://www.scientific.net/AMR.1125.406>.
- (33) Dhariwal AK, Bavdekar SB. Sildenafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Postgrad Med.* 2015;61(3):181–92. doi: 10.4103/0022-3859.159421.
- (34) Li JJ, Yang YY, Yu DG, Du Q, Yang XL. Fast dissolving drug delivery membrane based on the ultra-thin shell of electrospun core-shell nanofibers. *Eur J Pharm Sci.* 2018;122:195–204. doi: 10.1016/j.ejps.2018.07.002.
- (35) Hivechi A, Bahrami SH, Siegel RA. Drug release and biodegradability of electrospun cellulose nanocrystal reinforced polycaprolactone. *Mater Sci Eng C.* 2019;94:929–37. doi: 10.1016/j.msec.2018.10.037.
- (36) McInnes SJ, Macdonald TJ, Parkin IPP, Nann T, Voelcker NH. Electrospun composites of polycaprolactone and porous silicon nanoparticles for the tunable delivery of small therapeutic molecules. *Nanomaterials.* 2018;8:205. doi: 10.3390/nano8040205.
- (37) Quan J, Yu Y, Branford-White C, Williams GR, Yu DG, Nie W, et al. Preparation of ultrafine fast-dissolving feruloyl-oleyl-glycerol-loaded polyvinylpyrrolidone fiber mats via electrospinning. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;88(1):304–9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.07.006.
- (38) Silva Magalhães M, Toledo RD, Fairbairn EMR. Durability under thermal loads of polyvinyl alcohol fibers. *Matéria.* 2013;18(4):1587–95. doi: 10.1590/S1517-70762013000400018.
- (39) Aqeel SM, Al-Shuja'a O, Huang Z, Le C, Zhang Y, Wang Z. Improved thermal and electrical properties of nanocomposites based on poly(vinyl pyrrolidone)/poly(acrylonitrile)/multi-walled carbon nanotubes. *J Chem Eng Chem Res.* 2015;2(9):771–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796563/>.
- (40) Torres-Martínez EJ, Pérez-González GL, Serrano-Medina A, Grande D, Vera-Graziano R, Cornejo-Bravo JM, et al. Drugs loaded into electrospun polymeric nanofibers for delivery. *J Pharm Pharm Sci.* 2019;22(1):313–31. doi: 10.18433/jpps29674.