

CAPÍTULO 1 ÁREA DE SALUD

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE NANOFIBRAS POLIMÉRICAS INCORPORADAS CON LEVOFLOXACINO

**Ningel Omar Gama-Castañeda¹,
Rocío Guadalupe Casañas-Pimentel²,
Miguel Ángel Aguilar-Méndez^{1*},
Juan Maldonado-Cubas³, Mónica Rosalía Jaime-Fonseca¹**

¹Instituto Politécnico Nacional, CICATA Unidad Legaria, Calzada Legaria 694, Col. Irrigación, Ciudad de México. CP 11500, México.

²CONACYT-Instituto Politécnico Nacional, CICATA Unidad Legaria, Calzada Legaria 694, Col. Irrigación, Ciudad de México. CP 11500, México.

³Universidad La Salle, Grupo de Investigación en Procesamiento Digital de Señales Biomédicas, Vicerrectoría de Investigación, Benjamín Franklin 45, Condesa, Cuauhtémoc, Ciudad de México. CP 06140, México.

maguilarme@ipn.mx

Gama-Castañeda, N. O., Casañas-Pimentel, R. G., Aguilar-Méndez, M. Á., Maldonado-Cubas, J., & Jaime-Fonseca, M. R. (2021). Desarrollo y caracterización de nanofibras poliméricas incorporadas con levofloxacin. En E. San Martín-Martínez (Ed.), *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías. Volumen III* (pp. 65-80). Barcelona, España: Omniascience.

Resumen

Actualmente, existe un incremento alarmante en el desarrollo de resistencia a los antibióticos por diferentes microorganismos patógenos, lo que genera un problema de salud pública global. Esto en gran medida, ha sido propiciado por la falta de seguimiento adecuado de los esquemas terapéuticos actuales. Esta problemática obliga a buscar estrategias más adecuadas para el control en el uso de los antibióticos. Por lo anterior, este trabajo propone el desarrollo de apósitos de nanofibras con antibióticos incorporados para su administración transdérmica, que podrían ofrecer ventajas significativas como una aplicación directa sobre el sitio afectado, una liberación sostenida del antibiótico, la disminución de las dosis empleadas, y de manera más importante, facilitar el apego al esquema terapéutico indicado para contrarrestar el desarrollo de microorganismos resistentes. Para ello, se elaboraron nanofibras de ácido poliláctico (PLA) y policaprolactona (PCL), mediante la técnica de electrohilado. El antibiótico levofloxacin se incorporó a la solución polimérica, previo al proceso de electrohilado. Los nanomateriales se caracterizaron en cuanto a morfología, diámetro y microestructura, mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Adicionalmente, se estudiaron las interacciones de los componentes por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y sus propiedades térmicas mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). Finalmente, se determinó la concentración del fármaco en los apósitos, y se estudió su liberación en solución fisiológica mediante espectrofotometría UV-Vis. Los resultados de SEM mostraron que las nanofibras de PLA-PCL presentaron un efecto de entrecruzamiento, lo que llevó a la formación de fibras fusionadas, con un diámetro promedio de 843.26 ± 98.20 nm. Los espectros FTIR indicaron que el levofloxacin interactuó con la mezcla polimérica a través de sus grupos C=O y -OH. Estas interacciones fueron las responsables, en gran medida, de la estabilidad térmica mostrada por los apósitos de nanofibra. Las pruebas *in vitro* determinaron que el 100 % del fármaco incorporado a la solución polimérica se encuentra disponible en los apósitos de nanofibras y alcanza una liberación cercana al 90 % en condiciones fisiológicas de osmolaridad, pH y temperatura, lo que sugiere que el material generado puede contener eficientemente al fármaco y puede liberarlo para permitir su acción farmacológica.

Palabras clave: Nanofibra, polímero, fármaco, electrohilado.

1. Introducción

En las últimas décadas, se han realizado diversas investigaciones referentes al desarrollo de aplicaciones farmacéuticas eficaces para el tratamiento de enfermedades reemergentes, en las que numerosos microorganismos presentes en una determinada infección, desarrollan resistencia a diversos antibióticos que son administrados de forma inadecuada, o cuando el tratamiento farmacéutico es interrumpido o mal administrado a un paciente [1, 2]. En este contexto, la nanotecnología tiene un gran impacto en el área farmacéutica, gracias al desarrollo de materiales que mejoran los efectos terapéuticos de los fármacos, ejemplo de ello son los apósitos (parches), constituidos por nanofibras poliméricas [3]. Dichos apósitos representan una alternativa potencial para su utilización como sistemas de liberación controlada de fármacos, gracias al tamaño nanométrico de las fibras, lo que permite una mejor difusión de las sustancias activas a través de la piel, en comparación a los apósitos convencionales [4].

Actualmente, existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos: la liberación controlada y la específica. La liberación controlada se encarga de eliminar o reducir los efectos secundarios, produciendo una concentración terapéutica estable del fármaco en el organismo. Por su parte, la liberación específica trata de asegurar que el fármaco se libere en un sitio determinado. Mientras que muchos fármacos tradicionales deben ser inyectados o ingeridos, los sistemas poliméricos de liberación controlada pueden situarse en el organismo, directamente en la zona afectada o en la periferia de la misma [5].

Últimamente se han desarrollado rutas de administración innovadoras y efectivas, en las que se pueden inmovilizar fármacos, como los antibióticos, enzimas y péptidos, a sistemas poliméricos como los apósitos de nanofibras [6], nanocápsulas y microesferas, aplicables como sistemas de liberación y también en investigación direccionada a la ingeniería biomédica y de tejidos [7]. Mediante el control del diámetro y la morfología de los apósitos, se pueden obtener estructuras porosas, altamente resistentes y flexible, así como una liberación controlada y prolongada del fármaco gracias a la amplia área superficial [8].

La liberación de los fármacos a partir de nanofibras poliméricas se puede describir a través de tres mecanismos: desorción de la superficie de la fibra, difusión de estado sólido a través de la fibra y degradación de la fibra. Las pruebas de liberación de fármacos a partir de las nanofibras se realizan comúnmente en soluciones salinas tamponadas con fosfato (PBS). Cuando un apósito con fármaco se

somete a PBS, las nanofibras se encuentran rodeadas por la solución, provocando que las fibras se hinchen por la fase acuosa y de ellas se puedan liberar los fármacos embebidos en la matriz del material. El mecanismo de desorción no se limita a la superficie exterior de las nanofibras, sino que también incluye fármacos en las porosidades y superficies internas. Teniendo en cuenta la escala de tamaño nanométrico de las porosidades internas, el área superficial sería mucho mayor que la que se tiene en la superficie de la fibra exterior. Con el desarrollo de apósitos de nanofibras conteniendo fármacos embebidos, se pueden tratar enfermedades sin provocar los efectos adversos que se tienen con las vías de administración convencionales, ya que estos se distribuyen en el organismo según sus propiedades físicoquímicas, como solubilidad, coeficiente de partición y carga [9]. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar nanofibras poliméricas, conteniendo levofloxacino como fármaco, y caracterizar sus propiedades morfológicas, térmicas y de liberación controlada.

2. Metodología

2.1. Materiales y reactivos

Los materiales empleados para el desarrollo de los apósitos de nanofibras se seleccionaron con base a sus características funcionales (biocompatibilidad, nula toxicidad y biodegradabilidad). Los polímeros utilizados para la elaboración de las nanofibras fueron ácido poliláctico (PLA) y policaprolactona (PCL), los cuales fueron adquiridos de Ingeo™ (EUA) y de Sigma Aldrich (EUA), respectivamente. El fármaco incorporado a las fibras fue levofloxacino, de la marca Sigma Aldrich (EUA). Acetona y N,N-dimetilformamida se utilizaron como disolventes en la preparación de las soluciones poliméricas, estos fueron comprados de Reactivos Química Meyer (México) y Sigma Aldrich (EUA), respectivamente. En la caracterización por espectroscopia UV-Vis se empleó acetonitrilo grado HPLC adquirido de Sigma Aldrich (EUA).

2.2. Elaboración de la solución polimérica con el fármaco incorporado

Para la elaboración de la solución de PLA/PCL se utilizaron acetona y N,N-dimetilformamida como disolventes, en una relación 50:50 (v/v). En la mezcla de polímeros (10 % m/v) se integró también el fármaco levofloxacino, estableciendo las siguientes condiciones en la solución: agitación orbital de 300 a 700 rpm, por un intervalo de tiempo de 1 a 4 h y temperatura entre 40 a 70 °C. Una vez obtenida la solución polimérica, se llevó a degasificar en un baño de ultrasonido

bajo las siguientes condiciones: 25 kHz, potencia de 40 %, modo desgas y 15 min de proceso. Finalmente, la solución final se incorporó en una jeringa y se llevó a cabo el proceso de electrohilado.

2.3. Proceso de electrohilado

Una vez obtenida la solución polimérica, se realizó el electrohilado (Figura 1) para la obtención del apósito. Inicialmente, la jeringa (depósito) cargada con la solución se situó en una bomba inyectora que administró la solución de forma controlada, estableciendo los parámetros de operación, velocidad de flujo 1.7 ml/h, distancia de la aguja de la jeringa al plato colector 12 cm, voltaje 15 kV. Para mantener la higiene y seguridad de los procesos, el electrohilado se realizó dentro de una cabina aislante y al término de cada proceso, los apósitos fueron retirados del colector y secados en una estufa a una temperatura de 38 °C.

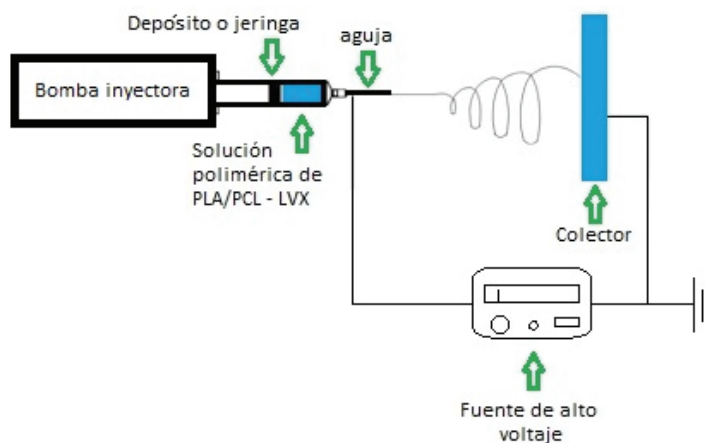


Figura 1. Diagrama del sistema de electrohilado.

2.4. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La morfología y diámetro de las nanofibras se estudiaron utilizando un microscopio electrónico de barrido JSM-6390LV (JEOL, Japón). Previamente, las muestras se recubrieron con oro mediante pulverización catódica (Desk IV, Denton Vacuum). Las micrografías se tomaron a distintas magnificaciones empleando un voltaje acelerador de 20 kV. El análisis del diámetro de las nanofibras se realizó mediante el software Scandium SEM interface Ver. 8.20 (JEOL, Japón).

Con la finalidad de obtener datos confiables, se realizaron 100 mediciones en diversos puntos de cada una de las muestras de nanofibra.

2.5. Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)

Para evaluar las posibles interacciones e identificación de los grupos funcionales correspondientes a los polímeros y el fármaco, se obtuvieron espectros FTIR utilizando un equipo Cary 630 (Agilent Technologies, EUA). Los análisis se realizaron usando una celda de reflectancia total atenuada (ATR), en un rango de 4000–500 cm^{-1} , con una resolución de 4 cm^{-1} a 32 scans. Para la realización del análisis se estudió el apósito, así como el fármaco y los polímeros en su forma libre.

2.6. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El análisis del apósito se realizó en un calorímetro diferencial de barrido (DSC, Pyris 1, Perkin Elmer, EUA). Para ello, se prepararon muestras del apósito con el fármaco incorporado y muestras del apósito con los polímeros sin el fármaco, todas ellas de 2.5 mg, contenidas en cápsulas de aluminio. Las muestras fueron analizadas por triplicado, para corroborar el comportamiento térmico del apósito mediante su termograma. Para analizar dicho comportamiento, se estableció una velocidad de calentamiento de 10 $^{\circ}\text{C} / \text{min}$, y un intervalo de temperatura de 30 a 200 $^{\circ}\text{C}$. El objetivo de incorporar al estudio apósitos sin el fármaco, fue identificar si la adición del fármaco genera alteraciones en las propiedades térmicas de los componentes del apósito, lo que podría sugerir la existencia de reacciones químicas entre el fármaco y los polímeros.

2.7. Cuantificación del fármaco contenido en el apósito

Se llevó a cabo la cuantificación del fármaco levofloxacino contenido en el apósito, mediante espectroscopia UV-Vis. Para ello, se preparó una curva de calibración del fármaco en acetonitrilo (ACN), en un intervalo de concentraciones de 2–63 $\mu\text{g}/\text{mL}$, obteniendo los valores de absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción, determinada en un intervalo de 260 a 850 nm. Este análisis se realizó empleando un espectrofotómetro UV-VIS Genesys 10S (Thermo Scientific, EUA)). Cada punto de la curva de calibración fue evaluado por triplicado.

La cuantificación del fármaco en el apósito fue llevada a cabo con muestras circulares del apósito, con diámetros de 1 cm. Las muestras se disolvieron en 1 mL de ACN y se sometieron a sonicación por 15 min en un baño ultrasónico en modo de

onda continua, bajo condiciones de 25 kHz, 100% de potencia y temperatura ambiente. Posteriormente, se determinó la absorbancia de las soluciones a la longitud de onda de máxima absorción y se interpoló el valor de absorbancia en la curva de calibración del fármaco para determinar la concentración del fármaco en la solución. La cantidad de fármaco determinada en el apósito de forma experimental, fue comparada contra el valor teórico del fármaco contenido en el apósito.

2.8. Ensayo de liberación del fármaco *in vitro*

Se estudió la liberación del fármaco *in vitro*, con el fin de corroborar que este puede migrar de la matriz polimérica, y difundir en una solución fisiológica. Para ello, se preparó inicialmente una curva de calibración del fármaco en buffer de fosfatos salino (PBS) a pH 7.4, en un intervalo de concentraciones de 4–63 µg/mL, obteniendo los valores de absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción determinada en un intervalo de 260 a 850 nm. Este análisis se realizó empleando un espectrofotómetro UV-Vis Genesys 10S (Thermo Scientific, EUA). Cada punto de la curva de calibración fue evaluado por triplicado.

Para evaluar la liberación del fármaco, se incubaron muestras circulares del apósito, con diámetros de 1 cm, en 2 mL de PBS pH 7.4 a 37 °C, en agitación orbital a 50 rpm (Incu-Shaker IOLR, Benchmark, EUA). Las muestras se mantuvieron en incubación durante 2, 6 y 24 h. Posteriormente, se retiró el polímero residual del apósito con pinzas de acero inoxidable y la solución de PBS con el fármaco fue evaluada mediante espectroscopia UV-Vis, a la longitud de onda de máxima absorción. La absorbancia de la muestra fue interpolada en la curva de calibración para determinar el contenido del fármaco liberado del apósito. Cada condición se evaluó por triplicado.

2.9. Análisis estadístico

Todas las mediciones se realizaron por triplicado y los resultados fueron analizados por ANOVA (Origin 8.0). Las diferencias se consideraron significativas a un nivel de $P < 0.05$.

3. Resultados y discusión

3.1. Microscopía electrónica de barrido (SEM)

La Figura 2 presenta la morfología e histograma de diámetros de las nanofibras de PLA–PCL con levofloxacin incorporado. La imagen de SEM (Figura

2a) muestra la presencia de nanofibras fusionadas (con efecto entrecruzante), que pudo deberse a posibles interacciones intermoleculares entre los polímeros y el fármaco. De hecho, dicho efecto pudo haber sido provocado por un posible incremento en la viscosidad de la solución polimérica, lo cual provoca un aumento en la tensión superficial de la solución, evitando que los disolventes se evaporen adecuadamente en el electrohilado y con ello, las nanofibras húmedas se vayan fusionando al irse depositando sobre el colector [10, 11]. También se obtuvieron fibras gruesas (o de diámetro mayor), lo cual pudo ser producido por la alta viscosidad de la solución polimérica, lo cual generó una baja tensión superficial provocando que el chorro de solución formado fuera más grueso, alargándose y depositando nanofibras de mayor diámetro [12]. El bajo voltaje también juega un papel muy importante a considerar cuando se presentan fibras de amplio diámetro. Se ha reportado que, al aplicar bajo voltaje, disminuye la fuerza electrostática repulsiva de la solución, produciendo nanofibras gruesas [13]. La Figura 2b presenta el histograma de distribución de diámetros de las fibra . A partir de este, se obtuvo que los materiales obtenidos presentaron un diámetro medio de 843.26 ± 98.20 nm y un intervalo de diámetros que van de 62–3943 nm.

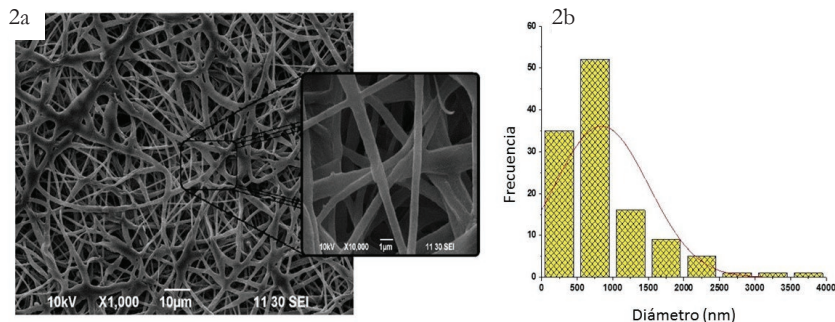
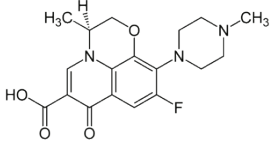
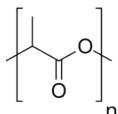
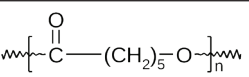


Figura 2. Morfología y distribución de diámetros de nanofibras de PLA–PCL con levoflaxacino incorporado: imagen de SEM (2a) e histograma de diámetros (2b).

3.2. Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)

Para el análisis de la interacción de los componentes del apósito PLA–PCL–levoflaxacino, se obtuvieron los espectros de transmitancia por FTIR del fármaco, del apósito generado únicamente con la mezcla de polímeros PLA–PCL y del apósito con el fármaco incorporado (Figura 3). En la Tabla 1 se presentan las estructuras moleculares y se describen las señales que presentan los espectros [14]. El levoflaxacino tiene una estructura molecular con cuatro anillos en donde

Tabla 1. Estructuras moleculares y asignación de las señales de los espectros de transmitancia FTIR de los componentes de los apósitos: levofloxacin, PLA y PCL.

<p>Levofloxacin</p> 		
Grupo funcional o interacción interatómica	Número de onda (cm ⁻¹)	Origen de la señal
-CH ₃	1450	C-H torsión
-COOH	3300-2500	O-H estiramiento
	1760	C=O estiramiento
	1720-1706	C=O estiramiento
	1440-1395	O-H tensión
C-N	1342-1266	C-N estiramiento
C=C	1650-1566	C=C estiramiento
C-F	1400-1000	C-F estiramiento
C-O	1300-1000	C-O estiramiento
C=O	1745	C=O estiramiento
C-H	2900	C-H estiramiento
<p>PLA</p> 		
Grupo funcional o interacción interatómica	Número de onda (cm ⁻¹)	Origen de la señal
-CH ₃	1450	C-H tensión
Ester alifático	1750-1735	C=O estiramiento
	1300-1000	C-O estiramiento
C-H	2900	C-H estiramiento
<p>PCL</p> 		
Grupo funcional o interacción interatómica	Número de onda (cm ⁻¹)	Origen de la señal
C=O	1750-1735	C=O estiramiento
C-O	1210-1100	C-O estiramiento
C-H	2900	C-H estiramiento

destaca la presencia de grupos $-\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, y enlaces $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}-\text{C}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{F}$, $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}-\text{H}$. Por su parte, en la estructura del PLA se encuentran señales del grupo metilo, $\text{C}-\text{C}$ y señales correspondientes a ésteres alifáticos. La PCL tiene grupos carbonilo en su estructura, así como enlaces $\text{C}-\text{C}$, $\text{C}-\text{H}$ y $\text{C}-\text{O}$.

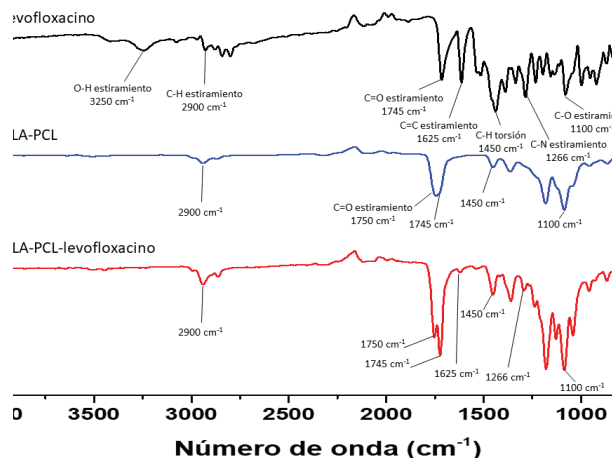


Figura 3. Espectros FTIR del fármaco y nanofibras de PLA-PCL con y sin carga.

En términos generales, se observa que las señales correspondientes a los espectros de los componentes del apósito: levofloxacin, PLA y PCL se conjuntan en el espectro del apósito adicionado con el fármaco. Las señales más importantes para dichos componentes son: para levofloxacin, el estiramiento $\text{C}=\text{O}$ en 1745 cm^{-1} [15], el estiramiento $\text{C}=\text{C}$ en 1625 cm^{-1} y el estiramiento $\text{C}-\text{N}$ en 1266 cm^{-1} , mientras que para la mezcla polimérica PLA-PCL, la señal más característica es el estiramiento $\text{C}=\text{O}$ en 1750 cm^{-1} . Dichas señales son evidencia de la presencia de los compuestos en el apósito final, no observándose corrimientos de las señales. El levofloxacin presenta una señal en 3250 cm^{-1} , correspondiente a estiramiento del enlace $\text{O}-\text{H}$, que no se presenta en el espectro del apósito. Esta señal pudo verse atenuada por la formación de puentes de hidrógeno entre el $-\text{OH}$ del grupo ácido del levofloxacin y los grupos carbonilo presentes tanto en el PLA como en la PCL [16].

3.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

En la Tabla 2 se muestran los datos térmicos correspondientes al apósito de PLA-PCL y PLA-PCL-levofloxacin. En el termograma del apósito sin

fármaco se pudieron observar dos picos endotérmicos a 57.9 y 150 °C, los cuales corresponden a los puntos de fusión del PCL y PLA respectivamente [17, 18]. Al incorporar el fármaco en el apósito de nanofibra, el punto de fusión del PCL se incrementó 3.8 °C, mientras que el valor para el PLA se mantuvo sin cambio. Este aumento en el punto de fusión del PCL es producto de las interacciones químicas entre el polímero y el fármaco, por lo que se requirió mayor energía para pasar de un estado sólido a uno líquido.

Tabla 2. Datos de térmicos de los apósitos de nanofibras hidrosoluble .

Apósito	T_m^{PCL} (°C)	T_m^{PLA} (°C)
PLA-PCL	57.90 ± 0.84	150.30 ± 0.51
PLA-PCL-levofl xacino	61.74 ± 1.10	150.19 ± 0.35

3.4. Cuantificación del fármaco

La cuantificación del fármaco contenido en los apósitos fue llevada a cabo mediante espectroscopia UV-Vis. Inicialmente se obtuvo el espectro de absorción del fármaco en ACN en un intervalo de 260 a 850 nm (Figura 4), a partir de este, se determinó la longitud de onda de máxima absorción, con un valor de 300 nm.

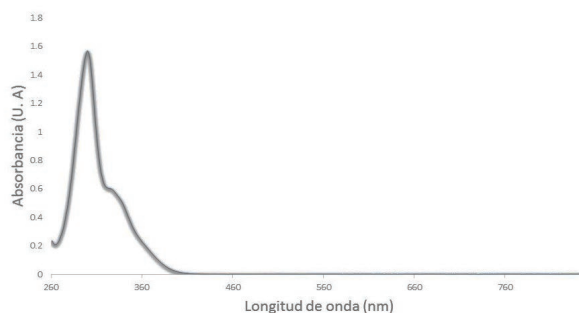


Figura 4. Espectro de absorción UV-Vis de levofl xacino en acetronitrilo (ACN) en un intervalo de longitud de onda de 260 a 850 nm.

Se obtuvo una curva de calibración de levofloxacino en ACN (Figura 5) en un intervalo de concentraciones de 2–63 µg levofloxacino/mL ACN, con un total de seis puntos en la curva, con tres réplicas cada uno. La curva presentó un valor de

$R^2 = 0.9319$ con un ajuste lineal. Las concentraciones superiores a $63 \mu\text{g}/\text{mL}$ no son cuantificables por esta técnica al obtenerse valores de absorción demasiado altos.

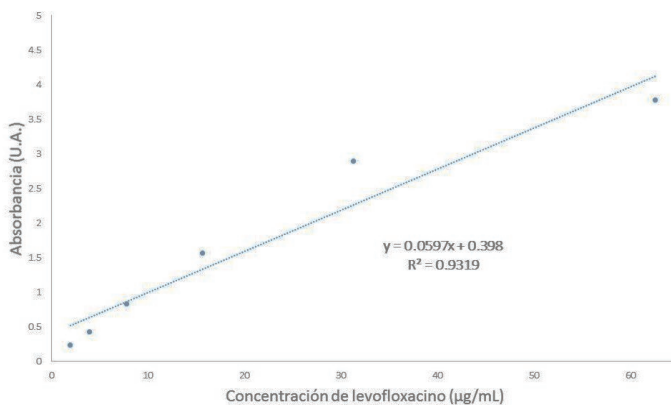


Figura 5. Curva de calibración de levofloxacino en acetonitrilo (ACN) obtenida a 300 nm.

La cantidad de fármaco contenido en el apósito fue calculada a partir de la curva de calibración, empleando muestras circulares del apósito, con diámetros de 1 cm. La cuantificación se realizó por triplicado. Se determinó que el 100 % del fármaco adicionado al apósito está presente en las muestras, por lo que para un apósito de 10×10 cm, se espera tener 25 ± 3.75 mg de levofloxacino, y para cada muestra circular de 1 cm de diámetro, se estima un contenido de $196 \pm 29 \mu\text{g}$ de levofloxacino.

3.5. Prueba de liberación

La liberación del fármaco contenido en los apósitos, en condiciones fisiológicas, fue evaluada mediante espectroscopia UV-Vis. Para ello, inicialmente se obtuvo el espectro de absorción del fármaco en PBS en un intervalo de 260 a 850 nm (Figura 6), a partir de este, se determinó la longitud de onda de máxima absorción, con un valor de 287 nm.

Se obtuvo una curva de calibración de levofloxacino en PBS (Figura 7) en un intervalo de concentraciones de $4\text{--}63 \mu\text{g}$ levofloxacino/ mL PBS, con un total de cinco puntos en la curva, con tres réplicas cada uno. La curva presentó un valor de $R^2 = 0.9346$ con un ajuste lineal. Las concentraciones superiores a $63 \mu\text{g}/\text{mL}$ no son cuantificables por esta técnica al obtenerse valores de absorción demasiado altos.

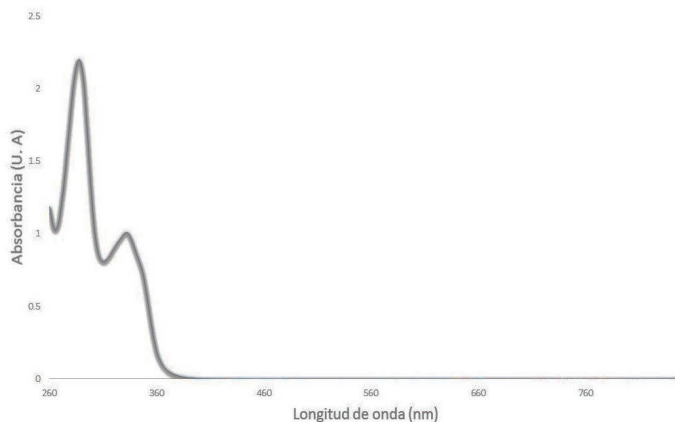


Figura 6. Espectro de absorción UV-Vis de levofl xacino en buffer de fosfatos salino (PBS) en un intervalo de longitud de onda de 260 a 850 nm.

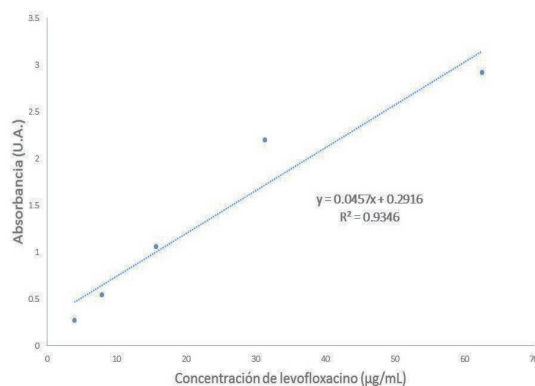


Figura 7. Curva de calibración de levofl xacino en buffer de fosfatos salino (PBS) obtenida a 287 nm.

La cantidad de fármaco liberado desde el apósito hacia el PBS fue calculada a partir de la curva de calibración, para ello se emplearon muestras circulares del apósito, con diámetros de 1 cm. Cada evaluación se realizó por triplicado. Se observaron porcentajes de liberación cercanos al 90 % del fármaco que contenían los apósitos desde las dos horas de incubación (Figura 8), dichos porcentajes no incrementaron con el tiempo de incubación, indicando que se alcanzó el equilibrio con el medio desde las dos horas. Lo cual indica que en condiciones fisiológicas de osmolaridad, pH y temperatura, dadas por el PBS y la temperatura

de incubación, el fármaco es capaz de abandonar la matriz polimérica y difundir en el medio fisiológico, lo que sugiere que el sistema desarrollado en este estudio tiene potencial aplicación como sistema de liberación del fármaco.

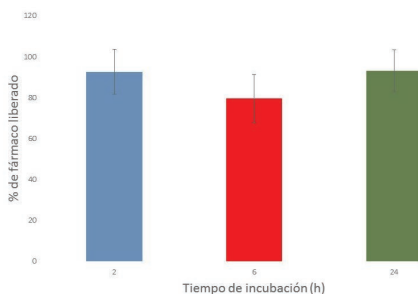


Figura 8. Porcentaje de fármaco liberado a partir del apósito en PBS pH 7.4 a 37 °C, después de 2, 6 y 24 h de incubación.

4. Conclusiones

El apósito de PLA–PCL–levoflaxacino está formado por nanofibras de diámetros cercanos a 800 nm, entrecruzadas, y sin formación de cuentas. Las señales de los espectros FTIR sugieren que en la formación del apósito no existen reacciones químicas entre los componentes, en cambio, pueden presentarse interacciones tipo puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo (–OH) del levoflaxacino y los grupos carbonilo (C=O) presentes en los polímeros. El comportamiento térmico de los polímeros se mantuvo constante con y sin la adición del fármaco, sugiriendo que no se presentan cambios químicos en las estructuras de los mismos por la interacción de los componentes en el desarrollo de las nanofibras. El apósito obtenido tiene la capacidad de incorporar el 100 % del fármaco adicionado a la formulación y lo libera casi en su totalidad en medio líquido, el cual emula las condiciones fisiológicas (PBS) de osmolaridad, pH y temperatura. Se puede concluir que el apósito tiene potencial para su aplicación como una forma farmacéutica para la administración del fármaco vía transdérmica.

Agradecimientos

Aguilar–Méndez agradece el apoyo de la SIP–IPN, por el recurso económico otorgado a través del proyecto SIP 20210054. Gama–Castañeda agradece a COFAA–IPN y CONACYT por las becas otorgadas.

Bibliografía

1. Rossolini, G. M., Arena, F., Pecile, P., & Pollini, S. (2014). Update on the antibiotic resistance crisis. *Current opinion in pharmacology*, 18, 56-60.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>
2. Yelin, I., & Kishony, R. (2018). Antibiotic resistance. *Cell*, 172(5), 1136-1136.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.018>
3. Marston, H. D., Dixon, D. M., Knisely, J. M., Palmore, T. N., & Fauci, A. S. (2016). Antimicrobial resistance. *Jama*, 316(11), 1193-1204.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764>
4. Torres-Martínez, E. J., Cornejo Bravo, J. M., Serrano Medina, A., Pérez González, G. L., & Villarreal Gómez, L. J. (2018). A summary of electrospun nanofibers as drug delivery system: Drugs loaded and biopolymers used as matrices. *Current drug delivery*, 15(10), 1360-1374.
<https://doi.org/10.2174/1567201815666180723114326>
5. Chou, S. F., Carson, D., & Woodrow, K. A. (2015). Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofiber. *Journal of Controlled Release*, 220, 584-591.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.008>
6. Ambekar, R. S., & Kandasubramanian, B. (2019). Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *European Polymer Journal*, 117, 304-336.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.020>
7. Freier, T. (2006). Biopolyesters in tissue engineering applications. *Polymers for regenerative medicine*, 1-61.
https://doi.org/10.1007/12_073
8. Ghafoor, B., Aleem, A., Ali, M. N., & 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>
9. Gaspar Carreño, M., Torrico Martín, F., Novajarque Sala, L., Batista Cruz, M., Ribeiro Gonçalves, P., Porta Oltra, B., & Sánchez Santos, J. C. (2014). Medicamentos de Administración Parenteral: Recomendaciones de preparación, administración y estabilidad. *Farmacia Hospitalaria*, 38(6), 461-467.
10. Hulupi, M., & Haryadi, H. (2019). Synthesis and characterization of electrospinning PVA nanofiber -crosslinked by glutaraldehyde. *Materials Today: Proceedings*, 13, 199-204.
<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.03.214>

11. Ullah, S., Hashmi, M., Hussain, N., Ullah, A., Sarwar, M. N., Saito, Y. et al. (2020). Stabilized nanofibers of polyvinyl alcohol (PVA) crosslinked by unique method for efficient removal of heavy metal ions. *Journal of Water Process Engineering*, 33, 101111. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.101111>
12. Saquing, C. D., Tang, C., Monian, B., Bonino, C. A., Manasco, J. L., Alsberg, E. et al. (2013). Alginate–polyethylene oxide blend nanofibers and the role of the carrier polymer in electrospinning. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52(26), 8692-8704. <https://doi.org/10.1021/ie302385b>
13. Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y., & Sheng, J. (2005). Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European polymer journal*, 41(3), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.027>
14. Merck, Technical Document, IR Spectrum Table & Chart, *IR Spectrum Table* (sigmaaldrich.com).
15. Kugel, A., Chisholm, B., Ebert, S., Jepperson, M., Jarabek, L., & Stafslie, S. (2010). Antimicrobial polysiloxane polymers and coatings containing pendant levofloxacin. *Polymer Chemistry*, 1(4), 442-452. <https://doi.org/10.1039/B9PY00309F>
16. Jalvandi, J., White, M., Gao, Y., Truong, Y. B., Padhye, R., & Kyrtziz, I. L. (2017). Polyvinyl alcohol composite nanofibres containing conjugated levofloxacin-chitosan for controlled drug release. *Materials Science and Engineering: C*, 73, 440-446. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.12.112>
17. Day, M., Nawaby, A., & Liao, X. (2006). A DSC study of the crystallization behaviour of polylactic acid and its nanocomposites. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 86(3), 623-629. <https://doi.org/10.1007/s10973-006-7717-9>
18. Speranza, V., Sorrentino, A., De Santis, F., & Pantani, R. (2014). Characterization of the polycaprolactone melt crystallization: complementary optical microscopy, DSC, and AFM studies. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/720157>