



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

CAMPUS D'ALCOI



aitex®
textile research institute

FABRICACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE UNA MALLA DE NANOFIBRAS BIODEGRADABLES CON FÁRMACO PARA EL RECUBRIMIENTO DE STENTS

Cristina Muriana Miró

TRABAJO FINAL DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA QUÍMICA

Tutora UPV: M^a Fernanda López Pérez

Co-tutora AITEX: María Blanes

Universitat Politècnica de València – Campus d'Alcoi
Instituto Tecnológico Textil AITEX – Área de Proyectos
Julio 2017

Convocatoria de defensa: Septiembre, 2017

Resumen

En este trabajo se diseña un proceso industrial para el recubrimiento de stents con un fármaco inmunosupresor utilizado para el rechazo de trasplantes. El objetivo de la incorporación de este fármaco es evitar la reestenosis del stent. Se partió de la experiencia en laboratorio de la empresa Aitex y se llevó cabo una optimización del proceso de recubrimiento basado en la técnica del Electrospinning. Posteriormente, se escaló el proceso para su implementación a nivel industrial. Por último, se llevó a cabo un estudio económico preliminar con el objeto de conocer la viabilidad del proceso y el precio de venta al público del producto.

Palabras clave: Nanofibras, stents, fármacos, recubrimiento, Electrospinning, escalado de procesos, stent recubierto, Everolimus

Resum

En aquest treball es mostra el disseny d'un procés industrial per al recobriment de stents amb un fàrmac immunosupressor utilitzat per al rebuig de transplants. L'objectiu de la incorporació del fàrmac es d'evitar la reestenosis del stent. Es va partir de l'experiència en el laboratori de l'empresa Aitex i es va dur a terme una optimització del procés de recobriment basat en la tècnica de l'Electrospinning. Posteriorment, s'escalà el procés per a la seua implementació a nivell industrial. Per últim, es va realitzar un estudi econòmic preliminar amb l'objecte de conèixer la viabilitat del procés y el preu de venta al públic del producte.

Paraules clau: Nanofibras, stents, fàrmacs, recobriment, Electrospinning, escalat de processos, stent recubierto, Everolimus

Abstract

In this work, an industrial process is going to be designed for the lining of stents with an immunosuppressive drug used for the rejection of transplants in order to avoid stent restenosis. It was based on the laboratory experience of the company Aitex and carried out an optimization of coating process based on the technique of Electrospinning. Subsequently, the process was scaled up for implementation at the industrial level. Finally, a preliminary economic study was carried out in order to know the viability of the process and the final price of the product.

Key words: Nanofibers, stents, drugs, coating, Electrospinning, scale-up of processes, coated stent, Everolimus

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 ANTECEDENTES	7
1.2 ¿QUÉ ES UN STENT?	8
1.3 PROBLEMAS: REESTENOSIS	11
1.4 OBJETIVOS	12
1.5 CONCEPTOS PREVIOS	13
1.5.1 ELECTROSPINNING [5]	13
1.5.2 INTRODUCCIÓN DE MEDICAMENTO	24
2. FABRICACIÓN A NIVEL DE LABORATORIO	28
1.6 OPTIMIZACIÓN DE LA DISOLUCIÓN POLIMÉRICA	28
1.7 DESCRIPCIÓN DE LA MÁQUINA FLUIDNATECK LE-500	34
1.8 MUESTRAS DE MALLA DE NANOFIBRAS CON EVEROLIMUS	36
1.8.1 VARIABLES DEL PROCESO	36
1.8.2 FABRICACIÓN	37
1.8.3 TRATAMIENTOS DE ACABADO DE LAS MUESTRAS	38
1.8.4 RESULTADOS Y CONCLUSIONES	42
1.9 MUESTRAS DE STENTS RECUBIERTOS	47
1.9.1 VARIABLES DE OPERACIÓN	47
1.9.2 STENTS UTILIZADOS	47
1.9.3 FABRICACIÓN	48
1.9.4 RESULTADOS Y CONCLUSIONES	49
3. INDUSTRIALIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	51
2.1 CONDICIONES REQUERIDAS EN LA EMPRESA	51
2.2 MAQUINARIA, PRODUCTOS QUÍMICOS Y MATERIALES	52
2.3 PROTOCOLO DE FABRICACIÓN	55

<u>4.</u>	<u>ESTUDIO ECONÓMICO</u>	<u>58</u>
3.1	COSTES DE CAPITAL INICIAL	58
3.2	AMORTIZACIÓN	59
3.3	COSTES VARIABLES	60
3.4	PRECIO DEL STENT RECUBIERTO	61
<u>5.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>62</u>
<u>6.</u>	<u>ANEXOS</u>	<u>63</u>
<u>7.</u>	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>87</u>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Fotografía de un stent abierto y uno cerrado.....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 2: Fotografía de la inyección de contraste para la realización de una coronariografía.</i>	<i>10</i>
<i>Figura 3: Representación de la introducción del stent por cateterismo, hinchado y retirada del balón. ...</i>	<i>10</i>
<i>Figura 4: Reestenosis después de la colocación de un stent.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 5: Diagrama esquemático del proceso de electrohilatura (Electrospinning).....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 6: Cono de Taylor.....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 7: Después de la formación del cono de Taylor, se evapora el disolvente y se forman las nanofibras.</i>	<i>16</i>
<i>Figura 8: Principales variables del proceso de obtención de nanofibras mediante electrohilatura.</i>	<i>17</i>
<i>Figura 9: Ilustración esquemática del efecto de la concentración, caudal y tensión en nano/microestructuras electrohiladas.</i>	<i>26</i>
<i>Figura 10: Disolución polimérica 3 de DL-PLG al 30% de concentración con DMF y CH₃CN con un 11 % del fármaco Everolimus.</i>	<i>33</i>
<i>Figura 11: Fotos del montaje de fabricación de las muestras.</i>	<i>34</i>
<i>Figura 12: Muestra de velo de nanofibras depositado sobre papel Isomelt rosa.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 13: Ejemplo de fotografías hechas con el SEM a una de las muestras. La primera a 300 aumentos y la segunda a 3000.</i>	<i>42</i>
<i>Figura 14: Dibujo esquemático donde se muestra una mayor comodidad de las células en superficies con estructura de nanofibras.</i>	<i>43</i>
<i>Figura 15: Histograma de frecuencias de grosor de fibras.</i>	<i>43</i>
<i>Figura 16: PRO-Kinetic Energy Stent.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 17: Características técnicas del PRO-Kinetic Energy Stent.</i>	<i>48</i>
<i>Figura 18: Esquema de montaje para el recubrimiento de stents.</i>	<i>48</i>
<i>Figura 19: Muestra de stent recubierto.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 20: Muestra de stent recubierta una vez hinchado el balón.</i>	<i>49</i>
<i>Figura 21: Stent recubierto una vez se ha producido la retirada del balón.</i>	<i>50</i>
<i>Figura 22: Fotografía del proceso de colocación del stent en Fluidnateck LE-500.</i>	<i>55</i>
<i>Figura 23: Configuración de las variables de operación en panel táctil de Fluidnateck LE-500.</i>	<i>55</i>
<i>Figura 24: Soporte de la jeringuilla portadora de la disolución polimérica.</i>	<i>56</i>

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Cantidades de DL-PLGA, DMF y CH3CN de la disolución polimérica base.</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 2: Cantidades de DL-PLGA, DMF, CH3CN y Everolimus de la disolución polimérica diseñada.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 3: Variables de operación para la elaboración de las muestras de velo.</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 4: Resultados del ensayo Bioburden.</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 5: Resultados del ensayo de Citotoxicidad.</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 6: Variables de operación para la elaboración de las muestras de stent recubierto.</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 7: Listado de maquinaria necesaria para el recubrimiento de stents.</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 8: Listado de productos químicos necesarios para el recubrimiento de stents.</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 9: Listado de materiales para el recubrimiento de stents.</i>	<i>54</i>
<i>Tabla 10: Variables de operación para el recubrimiento de stents.</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 11: Cálculo del coste total de Costes Indirectos.</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 12: Cálculo del coste total de Costes Directos.</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 14: Cálculo del total de Costes Variables.</i>	<i>61</i>

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

Es importante partir del punto que supone la revolución del stent recubierto en el ámbito de la cardiología intervencionista, gracias la cual se ha conseguido un gran avance en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Destacar que, dos décadas atrás, se produjo una transición de la angioplastia con balón a stents metálicos. Se consiguió un avance en el ámbito de la cardiología parecido al que asistimos en la actualidad con la utilización de los stents recubiertos. Dicho cambio no estuvo exento de problemas. Los primeros diseños que se llevaron a cabo carecían de una óptima navegabilidad, además se producían complicaciones en el lugar de la punción pues los protocolos de anti-coagulación y anti-agregación eran agresivos y, si bien se incrementó la seguridad de los procedimientos percutáneos, se consiguió reducir pero no anular el fenómeno de la reestenosis y la re-intervención del vaso tratado.

Durante los años noventa, se entendieron los fenómenos biológicos de la interacción de los stents con la pared vascular y se desarrolló una nueva estrategia de tratamiento antiplaquetario junto a nuevos dispositivos que han llevado a la cardiología intervencionista a su posición actual en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

El primer stent recubierto, el stent Cypher, fue comercializado en España en mayo de 2002 y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en abril de 2003.

En un corto periodo de tiempo se ha vivido una evolución en la investigación y el desarrollo de estos nuevos productos, reflejo del verdadero avance tecnológico que se está produciendo en nuestra sociedad, concretamente en el ámbito de la medicina.

Los stents recubiertos, a través de la reducción del fenómeno de la reestenosis, han permitido incrementar el número de pacientes que, ya sea por la complejidad de sus lesiones o por su situación clínica, no obtenían un beneficio franco con el stent metálico frente a otras formas de tratamiento.

Al igual que sucedió durante los años noventa, el stent recubierto no está exento de problemas, como los que han aparecido recientemente en relación con la trombosis tardía y que con seguridad se resolverán en un breve periodo de tiempo. [1]

Los modelos actualmente comercializados presentan limitaciones importantes por lo que queda justificado encontrar diseños y materiales mejores [2].

1.2 ¿Qué es un stent?

Un stent (endoprótesis vascular) es un pequeño tubo de metal en forma de muelle que permite corregir el estrechamiento de las arterias expandiéndose dentro de las mismas, ya sea en las arterias coronarias del corazón como de arterias o venas de otras regiones del cuerpo (aorta, venas del tórax, arterias de las piernas...).

El objetivo es impedir que la arteria se cierre de nuevo abriendo el interior de un vaso sanguíneo que se ha estrechado y por tanto hay una obstrucción de la circulación de la sangre, produciendo las consecuencias que se puedan derivar, en función de la región del cuerpo a la que afecte.

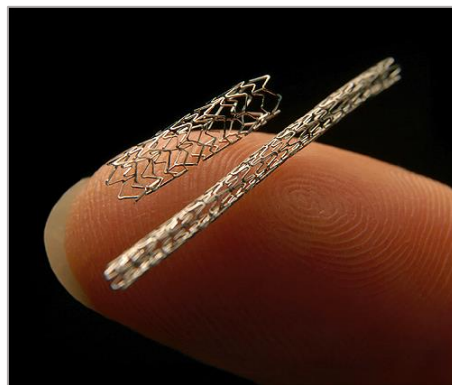


Figura 1: Fotografía de un stent abierto y uno cerrado.

Un stent liberador de fármaco contiene medicamento para evitar la reestenosis del mismo, pero a veces no es suficiente o estos fármacos se dan tardíamente, siendo necesario resolver el problema mecánicamente, es decir, llevando a cabo una técnica que permita devolver el tamaño del vaso sanguíneo a su normalidad y consiguiendo así

que llegue la suficiente cantidad de sangre al músculo. Existen dos formas de tratamiento que persiguen este objetivo:

- Mediante cirugía: conectando a las arterias coronarias otras arterias o venas que actúan como una especie de “carril” que permita la circulación de sangre a través de ellas evitando que la sangre fluya por la zona estrechada. Es lo que se denomina **bypass** o injertos coronarios.
- Mediante angioplastia coronaria e implante de stent: se lleva a cabo una coronariografía en la cual se realiza la introducción de un catéter hasta la arteria estrechada. En la zona de la arteria donde se produce el estrechamiento se introduce un “balón” deshinchado que posteriormente se hincha y dilata la arteria (abriéndola de nuevo). Evitado que esta se cierre de nuevo se coloca un stent que se adapta a las paredes de la arteria y las mantiene abiertas.

Los stents evitan el estrechamiento de las arterias coronarias producido por la arterioclerosis (acúmulo de lípidos o grasas y células inflamatorias en las paredes de las arterias junto con producción de colágeno de las mismas), la arterioclerosis produce estrechamientos que impiden que la sangre fluya dentro de las arterias coronarias, lo que puede desencadenar en las dos causas de muerte más frecuentes en la sociedad actual: el ictus y el infarto de miocardio. [3]

Existe una piedra angular en la toma de decisiones, la cual es prevenir la embolización distal intracerebral durante los procedimientos. Para prevenirla, entre las soluciones utilizadas están los stents de celda cerrada o dotados de una malla. [2]

¿Cómo se implanta un stent?

El paciente es llevado al laboratorio de Hemodinámica y se realiza un cateterismo cardiaco y una coronariografía.

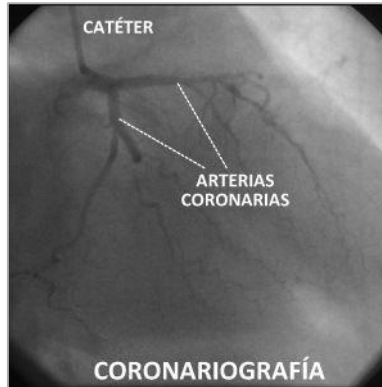


Figura 2: Fotografía de la inyección de contraste para la realización de una coronariografía.

Una vez el catéter se encuentra en las arterias coronarias, se inyecta contraste y se ve en qué lugares están los estrechamientos de las arterias. Entonces se pasa a realizar la angioplastia de la arteria coronaria:

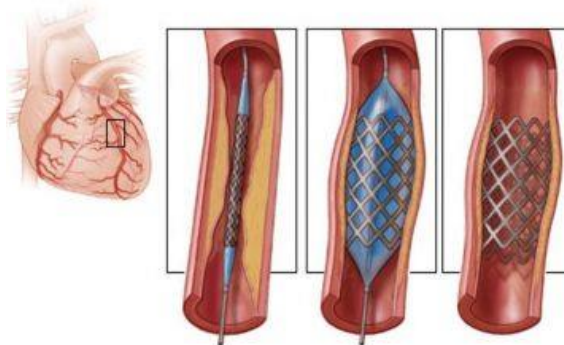


Figura 3: Representación de la introducción del stent por cateterismo, hinchado y retirada del balón.

1. Se introduce un balón en la arteria femoral a través de un pinchazo en la ingle y se lleva hasta el corazón (guiándose por rayos X).
2. Al inflar el balón dentro de la arteria coronaria, la zona estrechada se dilata y la sangre fluye normalmente.
3. Tras realizar el inflado del balón, se coloca el stent coronario para que la arteria se quede abierta de forma permanente.

En la mayoría de los casos, el paciente recibe el alta entre las 24 y las 48 horas posteriores al procedimiento. [\[3\]](#)

1.3 Problemas: reestenosis

Existen diversas complicaciones que pueden darse después de la implantación del stent como: reestenosis, arritmia, daño en los riñones, ataques cardíacos o daños de vasos sanguíneos debido a los catéteres. La complicación que se da con más frecuencia es la reestenosis. Cuando se usa un stent, un 15% de las personas sufren reestenosis.

La reestenosis es el crecimiento excesivo de tejido dentro de la sección de la arteria en que se hizo el tratamiento. Si esto sucede, la arteria puede volverse a obstruir de nuevo, a menudo en los 6 meses siguientes a la intervención. [4]

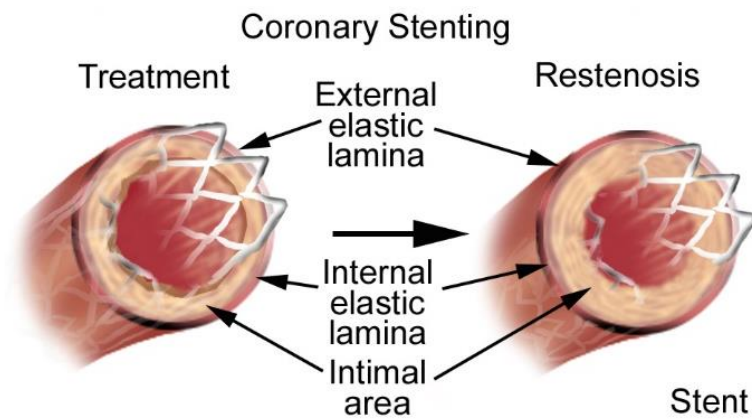


Figura 4: Reestenosis después de la colocación de un stent.

Los stents recubiertos de medicamentos (stents liberadores de fármacos) reducen la formación de una cicatriz a su alrededor. Estos stents disminuyen aún más el riesgo de que se produzca una reestenosis. Cuando se usan estos stents, solo cerca del 10% de las personas sufre reestenosis. [4]

1.4 Objetivos

El primer objetivo perseguido en este trabajo es elaborar un protocolo de fabricación para stents recubiertos con una malla de nanofibras biodegradable liberadora de fármaco. Una vez alcanzado, se pretende realizar un estudio económico de este proceso productivo con el fin de poderlo implantar a nivel industrial.

Con todo esto, los objetivos generales se pueden resumir en:

- Diseñar y optimizar una malla de nanofibras con fármaco que ayude a evitar la reestenosis de los stents coronarios.
- Elaborar el protocolo de fabricación de mallas de nanofibras con fármaco para el recubrimiento de los stents.
- Realizar un estudio económico de la implantación del proceso productivo en una empresa.
- Establecer el precio final del stent.

1.5 Conceptos previos

Para desarrollar el prototipo se utilizará la tecnología de Electrospinning, con la que será posible obtener un velo de nanofibras poliméricas. Esto se consigue aplicando un alto potencial eléctrico a una disolución polimérica precursora a la que se le pueden añadir fácilmente los fármacos propuestos (limus).

1.5.1 Electrospinning [5]

Mediante la Electrohilatura o Electrospinning, se pueden crear nanofibras a través de un chorro de disolución polimérica cargada eléctricamente. Este proceso, de forma simplificada, consiste en una jeringuilla que sostiene la disolución de polímero, dos electrodos y un suministro de corriente continua en el rango de los kV. Un esquema de este proceso se puede observar en la *Figura 5*. La gota de polímero desde la punta de la jeringuilla se convierte en nanofibras debido al alto voltaje. El chorro se carga eléctricamente y la carga causa que las fibras se doblen de tal modo que la fibra de polímero forme bucles. La fibra se recoge como una red de fibras sobre la superficie de un colector conectado a tierra.

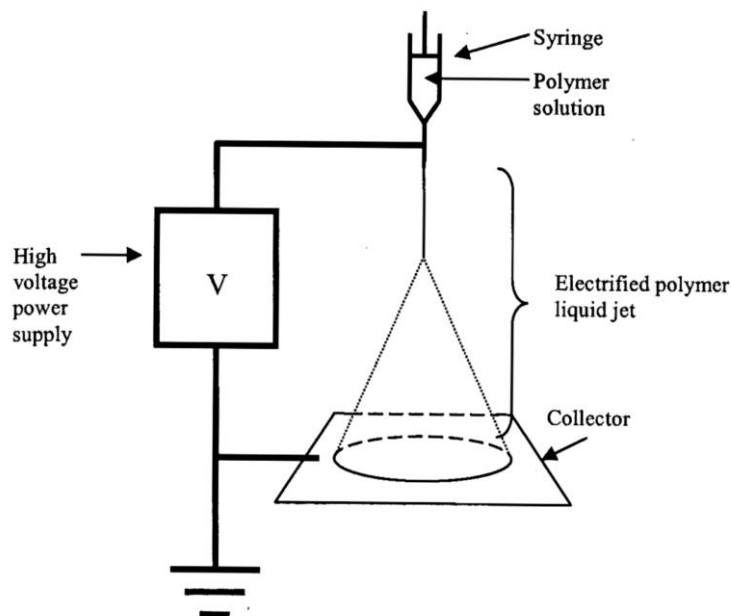


Figura 5: Diagrama esquemático del proceso de electrohilatura (Electrospinning).

Las características más importantes de la electrohilatura son:

- Se requiere un disolvente adecuado para disolver el polímero.
- La presión de vapor del disolvente debe ser adecuada para que éste se evapore lo suficientemente rápido para que la fibra mantenga su integridad cuando ésta alcance el objetivo o superficie colectora pero no demasiado rápido ya que la fibra se endurecería antes de alcanzar el rango de nanómetros.
- Tanto la viscosidad como la tensión superficial no deben ser demasiado grandes ya que se impediría la formación del chorro, ni demasiado pequeñas ya que la disolución de polímero podría agotarse o escurrirse libremente desde la pipeta.
- La potencia suministrada debe ser adecuada para vencer la viscosidad y la tensión superficial de la disolución de polímero para formar y sostener el chorro de la pipeta.
- El espacio entre la pipeta y la superficie colectora conectada a tierra no debe ser demasiado pequeña, ya que se pueden formar chispas entre los electrodos pero debe ser suficientemente grande para que el disolvente se evapore a tiempo para formar las nanofibras.

Podemos decir que el único proceso viable para la producción de nanofibras en masa es este mismo, la electrohilatura. Además, podemos considerarlo también como el proceso de producción de nanofibras con mayor potencialidad a nivel industrial.

Principios de funcionamiento

Dependiendo del tipo de polímero y de las condiciones del proceso, la electrohilatura permite fabricar fibras poliméricas con diámetros comprendidos entre unos pocos nanómetros y un micrómetro. La alta superficie específica de las nanofibras justifica su uso como portadores de diferentes ingredientes activos (ej. medicamentos), como en nuestro caso.

La técnica de electrohilatura supone la generación de un campo eléctrico fuerte entre una disolución de polímero y un elemento metálico colector.

Cuando el voltaje aplicado alcanza un valor crítico, la carga vence la tensión superficial de la gota de la disolución de polímero deformada sobre la superficie del electrodo (cono de Taylor), y se produce un chorro.



Figura 6: Cono de Taylor

Con la acción de las fuerzas electro-hidrodinámicas, se produce una disminución del diámetro del chorro cargado eléctricamente. Y bajo condiciones de operación determinadas, este experimenta inestabilidades de doblado que se inducen eléctricamente durante el paso al colector. Esto se traduce en un extensivo estiramiento.

Al estirarse el chorro, se produce una muy rápida evaporación del disolvente, por lo que el diámetro del chorro se reduce. Las fibras ya secas se van depositando de forma aleatoria sobre la superficie del colector.

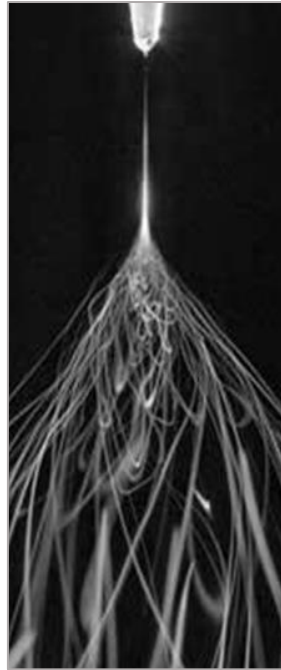


Figura 7: Después de la formación del cono de Taylor, se evapora el disolvente y se forman las nanofibras.

Se debe comprender muy bien cómo se transforma la disolución del fluido a través de tubos capilares de diámetros milimétricos en fibras sólidas, las cuales son cuatro o cinco órdenes de magnitud inferiores en diámetro. Además, se deben investigar todos los parámetros implicados en el proceso para poder tener un buen control del proceso. La variación de estos parámetros se traducirá en la producción de fibras de diferente diámetro. A mayor conocimiento de esta técnica, tendremos mayor capacidad de controlar el comportamiento de las fibras resultantes y su producción. Podemos clasificar los parámetros que afectan al proceso en:

- Parámetros de la disolución polimérica
- Condiciones de proceso
- Efecto del colector
- Condiciones ambientales

Variables del proceso

Los parámetros que afectan al proceso de electrohilatura y por tanto a las fibras obtenidas pueden ser clasificados principalmente en cuatro grupos:

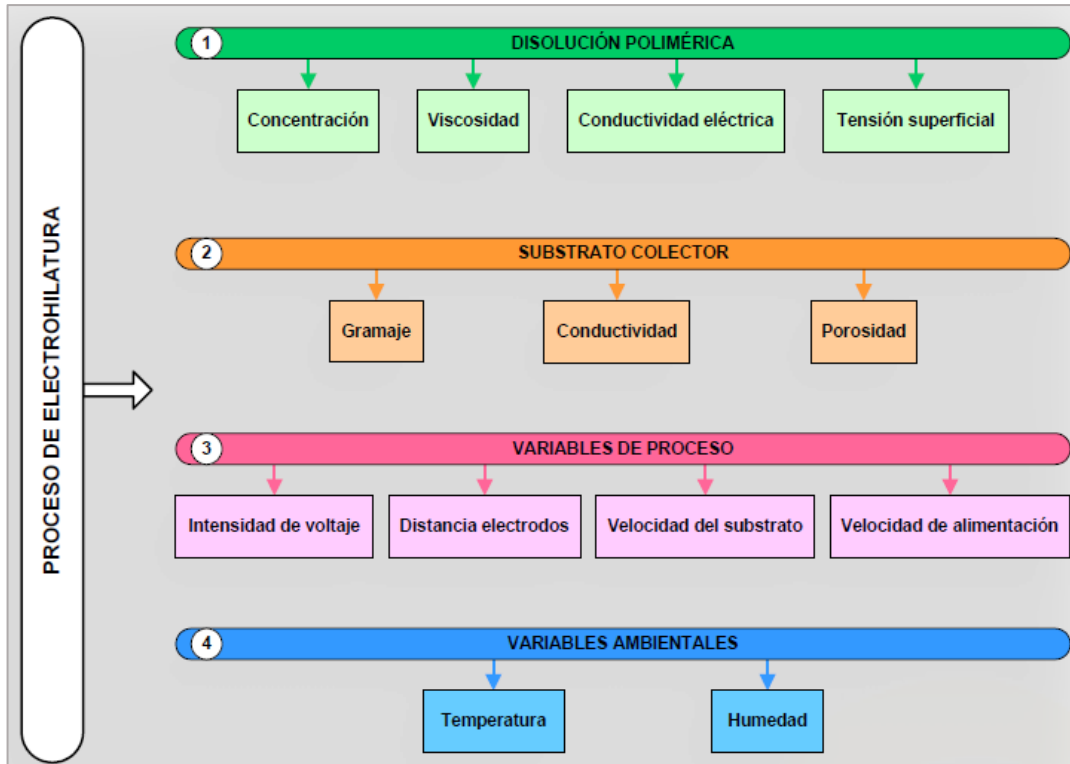


Figura 8: Principales variables del proceso de obtención de nanofibras mediante electrohilatura.

Con el estudio de estos parámetros es posible entender los requisitos para que se lleve a cabo un proceso adecuado y por tanto se puede buscar la optimización de los parámetros para la obtención de nanofibras a partir de distintas disoluciones poliméricas.

Variables de la disolución polimérica

Al hacer referencia a la química de los polímeros, lo que se pretende estudiar es su solubilidad en los solventes apropiados. Es condición indispensable conseguir disolver el polímero, para obtener nanofibras de este mismo. El proceso de disolución del polímero lleva asociado el estudio de ciertas propiedades, como son: peso molecular, concentración, viscosidad, tensión superficial y conductividad.

- Peso molecular, concentración y viscosidad de la disolución

Las cadenas poliméricas serán tanto más largas como mayor sea el peso molecular. Respecto a la concentración, cada sustancia tiene una solubilidad que es la cantidad máxima de soluto que puede disolverse en una disolución, y depende de condiciones como la temperatura, presión, y otras sustancias disueltas o en suspensión. En química, para expresar cuantitativamente la proporción entre un soluto y el disolvente en una disolución se emplean distintas unidades. Las disoluciones que se empleen en este trabajo se expresarán en porcentaje en peso (% wt), para utilizar el sistema empleado por la gran mayoría de bibliografía consultada. Una mayor concentración indica que la cantidad de cadenas poliméricas encontradas en una disolución será mayor.

La viscosidad es la oposición de un fluido a las deformaciones tangenciales. Puede medirse a través de un parámetro dependiente de la temperatura llamada coeficiente de viscosidad. El coeficiente de viscosidad dinámico, designado como η o μ se mide en (Pa·s) en el SI, pero se suelen utilizar los centipoise (cP).

- Tensión superficial

En física se denomina tensión superficial al fenómeno por el cual la superficie de un líquido tiende a comportarse como si fuera una delgada película elástica. La tensión superficial es una manifestación de las fuerzas intermoleculares que se dan en los líquidos, y da lugar a fenómenos como la capilaridad.

A nivel microscópico, la tensión superficial se debe a que las fuerzas que afectan a cada molécula son diferentes en el interior del líquido y en la superficie. Así, en el seno de un líquido cada molécula está sometida a fuerzas de atracción que en promedio se anulan. Esto permite que la molécula tenga una energía bastante baja. Sin embargo, en la superficie hay una fuerza neta hacia el interior del líquido. Rigurosamente, si en el exterior del líquido se tiene un gas, existirá una mínima fuerza atractiva hacia el exterior, aunque en la realidad esta fuerza es despreciable debido a la gran diferencia de densidades entre el líquido y el gas.

Energéticamente, las moléculas situadas en la superficie tiene una mayor energía promedio que las situadas en el interior, por lo tanto la tendencia del sistema será a

disminuir la energía total, y ello se logra disminuyendo el número de moléculas situadas en la superficie. De ahí la tendencia del líquido a disminuir en lo posible su superficie para un volumen dado, por tanto, un líquido en ausencia de gravedad adopta la forma esférica, que es la que tiene menor relación área/volumen.

- Conductividad

La conductividad eléctrica es la capacidad de un cuerpo de permitir el paso de la corriente eléctrica a través de sí. Varía con la temperatura y es una de las características más importantes de los materiales.

La conductividad en medios líquidos (disolución) está relacionada con la presencia de sales en solución, cuya disociación genera iones positivos y negativos capaces de transportar la energía eléctrica si se somete el líquido a un campo eléctrico. Estos conductores iónicos se denominan electrolitos o conductores electrolíticos.

Coexisten muchas unidades de expresión de la conductividad, aunque las más utilizadas son deciSiemens por metro (dS/m), milimhos por centímetro (mmhos/cm) y según los organismos de normalización europeos miliSiemens por metro (mS/m). Esta última es la unidad de conductividad que se utilizará en este trabajo.

Condiciones de proceso

Entre las condiciones del proceso se encuentran todos los parámetros que se pueden regular en la máquina. Son los ajustes realizados en el equipo a la hora de realizar la electrohilatura y pueden variarse fácilmente, al contrario que las características de la disolución. Las condiciones del proceso son las siguientes:

- Voltaje aplicado

La tensión eléctrica, diferencia de potencial o voltaje es una magnitud física que impulsa a los electrones a lo largo de un conductor en un circuito cerrado. La tensión entre dos puntos de un campo eléctrico es igual al trabajo que realiza dicha unidad de carga positiva para transportarla desde el punto A al punto B. Igual que el potencial, en el SI la diferencia de potencial se mide en voltios (V).

Si dos puntos que tienen una diferencia de potencial se unen mediante un conductor, se producirá un flujo de corriente eléctrica. En el caso de la electrohilatura, es la propia disolución la que actúa como conductor al formarse las nanofibras que conectan los dos electrodos. Mientras el potencial no es lo suficientemente alto, la resistencia (formada por la distancia entre los electrodos) es infinita y no existe corriente, como se puede comprobar con la ley de Ohm:

$$V = I \cdot R$$

Donde:

V es el voltaje

I es la intensidad de corriente

R es la resistencia

En el momento que el potencial alcanza un valor lo suficientemente alto como para vencer la resistencia, se empiezan a formar nanofibras y la intensidad aparece creando una corriente eléctrica.

- Distancia entre electrodos

Relacionado con el apartado anterior existe otro parámetro relativo a las condiciones de proceso. La distancia entre electrodos genera una resistencia mayor cuanto más grande es, y por tanto se necesita un mayor potencial eléctrico para generar una corriente eléctrica, y con ello las nanofibras. Es un parámetro importante que siempre estará ligado al potencial eléctrico y que condiciona mucho la calidad de las nanofibras.

- Caudal de alimentación

La caudal de alimentación determinará la cantidad de disolución disponible para el proceso de electrohilatura. El control de este parámetro dependerá del sistema de electrohilatura empleado, y su finalidad es ajustar la cantidad de disolución para electrohilar. Como se ha comentado, dependiendo del sistema de electrohilatura empleado, se dispondrá de una capacidad más o menos elevada para formar nanofibras,

por tanto, la regulación de la cantidad de disolución influirá en la producción y en la calidad de los velos de nanofibras. El caudal se mide en ml/h.

Para un voltaje dado hay un correspondiente caudal de alimentación para que se mantenga estable el cono de Taylor.

- Velocidad del substrato

La velocidad del substrato es el parámetro básico que determina la productividad de este tipo de velos de nanofibras. Es la velocidad a la cuál pasa el substrato recolector por la cámara de electrohilatura y se mide en (mm/s). Además, es la principal herramienta para controlar la cantidad de nanofibras depositadas sobre el substrato, lo que permite variar el gramaje del velo de recubrimiento dentro de ciertos límites.

Parámetros ambientales

Los parámetros ambientales relacionados con el proceso de electrohilatura no están demasiado estudiados. Sin embargo, cualquier interacción entre el ambiente y la disolución polimérica puede influir en la morfología de las nanofibras obtenidas. A continuación se detallan los parámetros ambientales que se consideran con más influencia sobre el proceso:

- Temperatura

La temperatura es un parámetro termodinámico del estado de un sistema que caracteriza el calor, o transferencia de energía. Multitud de propiedades fisicoquímicas de los materiales o las sustancias varían en función de la temperatura a la que se encuentren. Así mismo es uno de los factores que influyen en la velocidad a la que tienen lugar las reacciones químicas.

En el presente estudio se utiliza el grado centígrado (°C) como unidad para medir la temperatura, tanto de la disolución polimérica de electrohilado, como de la cámara de electrohilatura.

- Humedad

Se denomina humedad ambiental a la cantidad de vapor de agua presente en el aire. Se puede expresar de forma absoluta mediante la humedad absoluta, o de forma relativa. La humedad relativa es la humedad que contiene una masa de aire, en relación con la máxima humedad absoluta que podría admitir sin producirse condensación, conservando las mismas condiciones de temperatura y presión atmosférica. Esta es la forma más habitual de expresar la humedad ambiental, y es la forma utilizada para trabajar en el presente estudio. Se expresa en tanto por ciento (%).

Substrato colector

El substrato colector, tal y como su nombre indica, sirve como soporte del velo obtenido de nanofibras. Puesto que el substrato colector está situado entre los dos electrodos debe ser un elemento conductor, que no interfiera en la formación de las nanofibras.

Hay distintos aspectos que se deben considerar en este tipo de substratos:

- Conductividad

La conductividad del substrato colector es un aspecto muy importante en la obtención de nanofibras. Como se ha comentado anteriormente, el alto voltaje aplicado entre los electrodos crea un campo eléctrico que impulsa a la formación de nanofibras a partir de la disolución. Si por algún motivo se interrumpe el campo eléctrico las nanofibras no se desprenderán desde la disolución. El substrato textil se encuentra situado entre los dos electrodos para poder recoger las nanofibras poliméricas, es por eso, que se trata de un elemento que debe tener una buena conductividad para no romper el campo electrostático.

Otro de los aspectos relacionados es la polaridad de la superficie del substrato. Dicha polaridad debe ser la misma que la del electrodo con el que está en contacto, de esta forma se refuerza el campo eléctrico y la adhesión de las nanofibras. En el caso de estudio, las nanofibras abandonan el electrodo inferior cargadas positivamente, y buscan el electrodo superior conectado a tierra. Si se coloca un substrato con una superficie catiónica las nanofibras se depositarán sin problema, por el contrario, si el

colector tiene la superficie cargada positivamente las nanofibras sufrirán una repulsión impidiendo la deposición.

- Porosidad

La porosidad es la cantidad de huecos que tiene el material y se mide en (%). Para realizar una medición de la porosidad se pesa el material seco y una vez haya sido sumergido en algún líquido, de esta forma se puede obtener la porosidad con la siguiente fórmula:

$$\%P = \frac{(PoS - Po) \cdot 100}{Po}$$

Donde:

Po es el peso del objeto

PoS es el peso del objeto después de haberlo sumergido

%P es la porosidad del objeto expresada en tanto por ciento.

No hay que confundir la porosidad con el tamaño de poro, ya que uno se refiere a la cantidad de agujeros o de espacio vacío que hay en el material, y el otro parámetro se refiere al tamaño medio de los poros. Estas características determinan la rugosidad y la homogeneidad superficial que es un parámetro a tener en cuenta para evitar las acumulaciones de nanofibras durante la deposición, obteniéndose velos más homogéneos y sin defectos.

- Gramaje

El gramaje es la densidad superficial de un material. Se expresa en (g/m²).

1.5.2 Introducción de medicamento

La liberación de fármacos mediante nanofibras tiene un enorme potencial para la industria farmacéutica. Los pacientes que presentan alguna enfermedad, suelen consumir medicamentos de forma oral. Los fármacos llegan a la zona afectada, pero la cantidad que actúa es poca en relación con la dosis ingerida. Esto se debe a que el medicamento se distribuye por otras zonas que están sanas por medio del sistema digestivo. Es por esto, que muchas veces los pacientes toman una cantidad elevada de fármacos varias veces. Esto conlleva a **efectos secundarios indeseados**.

Las membranas de nanofibras se presentan como unas excelentes portadoras de medicamentos, ya que pueden ser adheridas al paciente junto con los fármacos. Teniendo en cuenta que la distribución de fármaco en el cuerpo es más rápida cuanto más pequeño es el soporte portador del medicamento, se puede obtener una mejor **distribución de los medicamentos en un lugar concreto y con la dosis necesaria**. De esta forma se podrían reducir los tiempos de curación y los efectos secundarios.

Debido a las características de las nanofibras, como son:

- Alta relación superficie-volumen.
- Alta porosidad interconectada con tamaño de poro sintonizable.
- Posibilidades para la funcionalización de superficie eficiente.
- Morfología de superficie ajustable.
- Similitud estructural con la matriz extracelular.

estas son muy usadas en la regeneración de tejidos y aplicaciones de administración de fármacos.

El proceso de electrohilatura nos da la oportunidad de encapsular medicamentos en las nanofibras electrohiladas. La elevada área superficial junto y la estructura 3D de poros abiertos, ayudan a reducir la restricción hacia la difusión de fármacos, dando como resultado un mejor sistema de liberación de fármaco.

En comparación con otros portadores de fármacos (liposomas, hidrogeles, nano/microesferas), las nanofibras electrohiladas son capaces de obtener una mejor

eficacia de la encapsulación del medicamento y disminuir la liberación de ráfagas mediante la selección apropiada de un sistema fármaco-polímero-disolvente o técnica de electrohilatura. Además, las membranas electrohiladas pueden hacer más fácil la difusión de moléculas de fármaco en los alrededores en comparación con las películas convencionales producidas por una técnica de colada en solución. Gracias a la elevada porosidad de los velos, los subproductos producidos por la biodegradación de los materiales poliméricos no se acumularán en el lugar de la implantación. Además, los velos pueden cortarse a cualquier tamaño y forma, lo que los hace muy adecuadas para aplicaciones clínicas.

La técnica que se va a utilizar para la incorporación del fármaco en la membrana es el **blending**. Se trata de una simple mezcla del medicamento con la disolución polimérica. De entre todos los métodos que se podrían usar, mezclar el fármaco con la disolución polimérica es la más usada. El fármaco se disuelve en la disolución de polímero. Se consigue encapsular el fármaco a través del método de Electrospinning.

Pese a la sencillez de este método, para la obtención de resultados esperados se necesitan cumplir ciertos requisitos. Para lograr una buena encapsulación del fármaco en las nanofibras, se deben de considerar muy bien las propiedades fisicoquímicas de los polímeros, así como su interacción con el fármaco. Resumiendo, las propiedades hidrofóbicas e hidrófilas del fármaco y del polímero deben ser compaginadas.

Con el objetivo de lograr una buena encapsulación del medicamento dentro de las nanofibras, se deben mezclar fármacos lipófilos con polímeros lipófilos y fármacos hidrófilos con polímeros hidrófilos.

Si no se puede disolver el fármaco en la disolución polimérica, se produce una dispersión del medicamento dentro de la disolución.

Durante el proceso de electrohilatura, las moléculas de fármaco se pueden depositar sobre o cerca de la parte superficial del velo, de esta forma se produciría la liberación de la ráfaga.

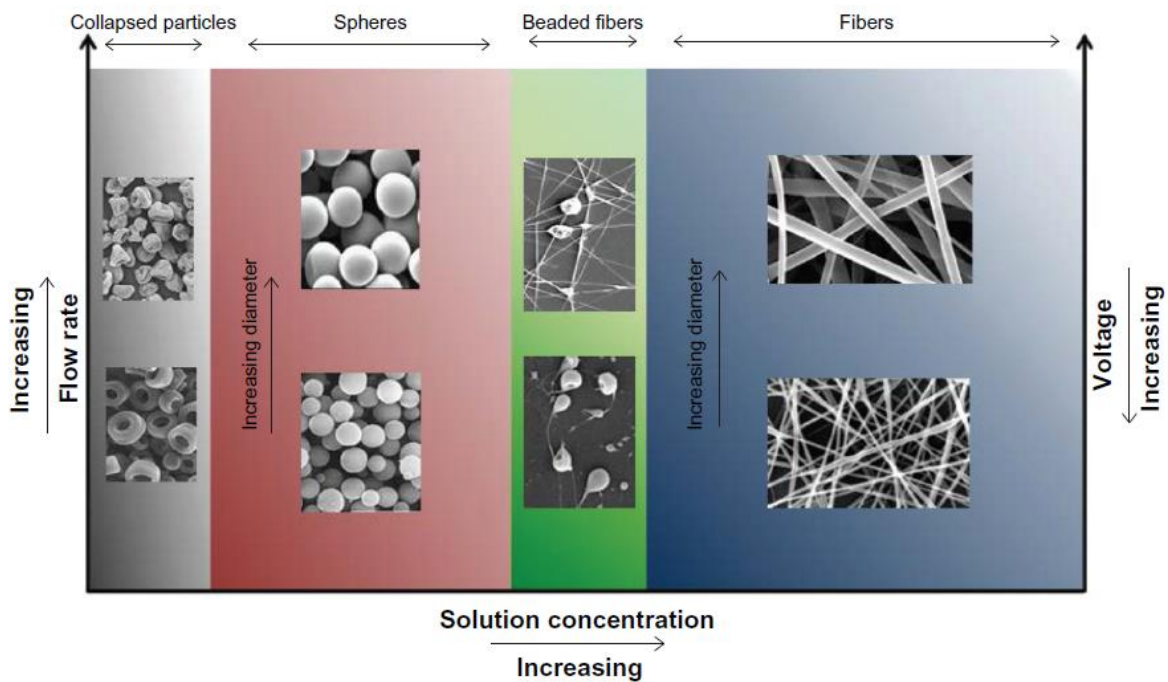


Figura 9: Ilustración esquemática del efecto de la concentración, caudal y tensión en nano/microestructuras electrohiladas.

Como se observa en la *Figura 9*, a concentraciones muy bajas, las partículas fabricadas se derrumban en anillos, discos, etc. Mediante el aumento de la concentración, las partículas esféricas se pueden formar con diferentes tamaños cambiando el caudal y el voltaje aplicado. Cuando se alcanza una concentración crítica, se producen fibras uniformes. Aunque estos principios generales son aplicables para la mayoría de las condiciones de Electrospinning, las disoluciones con propiedades específicas tales como alta conductividad pueden comportarse de manera diferente. [6]

El mayor problema actualmente existente es la reestenosis del stent después de unos meses de ser implantado. Es por esto que se necesita introducir en la malla de nanopartículas con un fármaco que inhiba el crecimiento de células alrededor de este.

Anteriormente ya se han usado stents recubiertos con *paclitaxel*, son llamados Taxus y limitan el crecimiento de tejido cicatrizal alrededor del stent. Pero estos stents recubiertos de primera generación, ampliamente utilizados, tienen varios problemas, destacando:

- Riesgo de trombosis del stent, con serias consecuencias clínicas.
- La liberación del fármaco puede ser mejorada.
- Aunque son más efectivos que los convencionales en pacientes con alto riesgo de reestenosis, la necesidad de reintervención es frecuentemente un problema.

Es por esto que se plantea la introducción de un fármaco alternativo, *Everolimus*. Este es un fármaco inmunosupresor utilizado para el rechazo de trasplantes. De esta forma ayudará a que el stent no sea rechazado y que se produzca en menor frecuencia la reestenosis.

Según un estudio de un centro holandés donde se asignaron de manera aleatoria 1.800 pacientes que iban a recibir uno de los dos tipos de stent previamente mencionados, los resultados de comparar ambos medicamentos fueron concluyentes. La disminución de los eventos adversos fue clínicamente aparente ya en el primer mes tras la intervención.

Con los datos del estudio, los autores del estudio concluyeron que los nuevos stents recubiertos de *Everolimus* son mejores que los stents de segunda generación recubiertos de *paclitaxel* en pacientes de la 'práctica cotidiana', en relación con su eficacia y seguridad.

Es por esto que en este proyecto se procederá a diseñar el proceso de fabricación de stents recubiertos con una malla de nanofibras que contenga *Everolimus*. [\[7\]](#)

2. FABRICACIÓN A NIVEL DE LABORATORIO

Para diseñar el proceso a nivel industrial primero se debe llevar a cabo la optimización y el ensayo del proceso a nivel de laboratorio. En primer lugar, se debe calcular y optimizar la disolución polimérica con fármaco que dará lugar a la membrana de nanofibras con Everolimus. Posteriormente, se establecerán los parámetros de operación idóneos para el proceso de Electrospinning y por último se realizarán 10 muestras de malla de nanofibras con Everolimus. Una vez hecho esto, si los ensayos resultan factibles se procederá a realizar 3 muestras de stents recubiertos con esta malla de nanofibras diseñada.

1.6 Optimización de la disolución polimérica

Se parte de una disolución ya antes utilizada por la empresa Aitex, la cual ha dado buenos resultados a la hora de fabricar membranas de nanofibras:

DL-PLGA 30 %wt + [DMF / ACETONITRILO (7:2)]

Esta no contiene fármaco. Antes de elaborar la nueva disolución, es necesario optimizar la cantidad de fármaco a añadir y comprobar que la mezcla resultante sea válida. Seguidamente se indican los cálculos realizados para determinar la cantidad de Everolimus necesaria:

La cantidad de Everolimus contenida en otros stents dosificadores de fármaco, como el XIENCE Alpine® es de 100 µg/cm². [\[8\]](#)

Lo primero a calcular, es el volumen de disolución que se va a necesitar. Vamos a tener en cuenta que se van a fabricar 10 muestras de malla de nanofibras y 3 muestras de stent recubierto. Las muestras de velo se fabricarán en 13 min y las de stent recubierto en 2 min. Se fija el caudal en 1ml/h.

$$\frac{13 \text{ min}}{\text{velo}} \cdot 10 \text{ velos} + \frac{2 \text{ min}}{\text{stent rec.}} \cdot 3 \text{ stents rec.} = 136 \text{ min}$$

$$136 \text{ min} \cdot \frac{1 \text{ ml}}{\text{h}} \cdot \frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} = 2.266 \text{ ml}$$

Si se necesitan 2.266 ml + 1 ml (mínimo para funcionamiento de la bomba) + 1 ml (sistema de inyección) = 4.266 ml \approx 5 ml de disolución total para que nos sobre en caso de tener que repetir algún ensayo.

Con todo esto, los datos de partida para el diseño de la nueva disolución son:

- Polímero (DL-PLGA) 30 wt%
- Cantidad de Everolimus $\pm 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
- V 5 ml
- Q 1 ml/h
- Relación disolventes(DMF:ACETONITRILLO) 7:2

Con las densidades de los reactivos:

$$\rho_{DL-PLGA} = 1.34 \frac{\text{g}}{\text{ml}} \quad \rho_{DMF} = 0.944 \frac{\text{g}}{\text{ml}} \quad \rho_{CH_3CN} = 0.786 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$$

podemos calcular la densidad, volumen y masa total de disolventes:

$$\rho_{dis.} = \rho_{DMF} \cdot \frac{7}{7+2} + \rho_{CH_3CN} \cdot \frac{2}{7+2} = 0.909 \text{ g/ml}$$

$$V_{dis} = \frac{\rho_{DL-PLGA} \cdot V \cdot (1 - 0.3)}{(0.3 \cdot \rho_{dis}) - (0.3 \cdot \rho_{DL-PLGA}) + \rho_{DL-PLGA}} = 3.87 \text{ ml}$$

$$m_{dis.} = \rho_{dis.} \cdot V_{dis.} = 3.52 \text{ g}$$

Los volúmenes y masas de DMF y de CH₃CN se pueden calcular fácilmente:

$$V_{DMF} = V_{dis.} \cdot \frac{7}{7+2} = 3.01 \text{ ml} \quad V_{CH_3CN} = V_{dis.} \cdot \frac{2}{7+2} = 0.86 \text{ ml}$$

$$m_{DMF} = \rho_{DMF} \cdot V_{DMF} = 2.84 \text{ g} \quad m_{CH_3CN} = \rho_{CH_3CN} \cdot V_{CH_3CN} = 0.68$$

La masa y volumen del polímero se calculan de la siguiente forma:

$$V_{DL-PLGA} = V - V_{dis.} = 1.13 \text{ ml}$$

$$m_{DL-PLGA} = \rho_{DL-PLGA} \cdot V_{DL-PLGA} = 1.51 \text{ g}$$

Por último, se calcula la masa y la densidad total de la disolución polimérica diseñada:

$$m = m_{DL-PLGA} + m_{dis.} = 5.03 \text{ g}$$

$$\rho = \frac{m}{V} = 1.006 \text{ g/ml}$$

Ya tenemos diseñada la disolución polimérica base:

Polímero DL-PLGA	1.51 g
Disolvente DMF	3.01 ml
Disolvente Acetonitrilo	0.86 ml

Tabla 1: Cantidades de DL-PLGA, DMF y CH₃CN de la disolución polimérica base.

El siguiente paso es calcular la cantidad de Everolimus que debemos añadir para obtener unos 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de este. Estos cálculos cambian según elaboremos muestras de velo o de stent recubierto. A continuación se explicarán todos los cálculos con los parámetros de fabricación de las muestras de velo. El área de los velos será:

$$A_{\text{velo}} = 8.5 \text{ cm} \cdot 8.5 \text{ cm} = 70.56 \text{ cm}^2$$

$$t_{\text{velo}} = 13 \text{ min}$$

Empezamos calculando la cantidad de polímero que estará presente en el velo y el gramaje:

$$DL - PLG \text{ en muestra} = \frac{Q \cdot t_{\text{velo}}}{60 \text{ min}} \cdot \frac{1.51 \text{ g}}{V} = 0.0654 \text{ g}$$

$$\text{Gramaje DL - PLGA} = \frac{DL - PLG \text{ en muestra}}{A_{\text{velo}} (\text{m}^2)} = 9.27 \text{ g/m}^2$$

Para poder calcular la cantidad de fármaco en muestra debemos suponer un % de Everolimus total. Se supusieron diferentes porcentajes de Everolimus hasta determinar que con un 11%, el gramaje del fármaco era próximo al objetivo fijado de 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

$$\text{Everolimus en muestra} = \frac{DL - PLG \text{ en muestra} \cdot 11\%}{100} = 0.0072 \text{ g} = 7.2 \text{ mg}$$

$$\text{Gramaje Everolimus} = \frac{\text{Everolimus en muestra}}{A_{\text{velo}}} = 102.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

El gramaje obtenido es muy próximo a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, por un 11% de Everolimus sería un valor adecuado para la disolución.

Para finalizar se calcula la cantidad de Everolimus necesaria para conseguir un 11 % wt.

$$\begin{array}{l} 1.51 \text{ g} \rightarrow 100 \% \\ x \quad \rightarrow 11 \% \end{array} \quad x = 0.1661 \text{ g de fármaco} = \mathbf{166.1 \text{ mg de Everolimus}}$$

Como resumen, en la *Tabla X* se muestran las cantidades de polímero, fármaco y disolventes para la obtención de 5 ml de disolución precursora. Esta disolución transformada mediante Electrospinning en un velo de nanofibras con un gramaje de polímero de 9.27 g/m², da como resultado teórico una cantidad de fármaco de 102.01 µg/cm².

Polímero DL-PLGA	1.51 g
Disolvente DMF	3.01 ml
Disolvente Acetonitrilo	0.86 ml
Fármaco Everolimus	0.161 g

Tabla 2: Cantidades de DL-PLGA, DMF, CH₃CN y Everolimus de la disolución polimérica diseñada.

En el caso de las muestras de recubrimiento de stents, teniendo en cuenta que:

$$A_{stent \text{ rec.}} = 2 \text{ cm} \cdot 5 \text{ cm} = 10 \text{ cm}^2$$

$$t_{stent \text{ rec.}} = 2 \text{ min}$$

para un 11% de Everolimus, la malla de nanofibras tendría un gramaje de polímero de 10.07 g/m², dando como resultado teórico una cantidad de fármaco de 110.73 µg/cm². Valor próximo al objetivo de 100 µg/cm².

Se debe tener en cuenta la posibilidad de que la cantidad propuesta de Everolimus no pueda ser disuelta por los disolventes implicados, es por esto que se hará estudiará la solubilidad de ambos disolventes.

Se obtiene la predicción de solubilidad del Everolimus en varios disolventes con ayuda de la herramienta online gratuita disponible en showme.physics.drexel.edu [9]. Los resultados de solubilidad en DMF y en Acetonitrilo, 3.87 M y 2.42 M respectivamente, permiten calcular si la cantidad de fármaco que se pretende añadir es adecuada y solubilizará correctamente.

A continuación, se calcula la solubilidad del soluto (Everolimus) en g/L, con ayuda de la masa molar del compuesto, 958.22 g/mol.

$$\text{Solubilidad en DMF} \quad \rightarrow \quad 958.22 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \cdot 3.87 \frac{\text{mol}}{\text{l}} = 3708.32 \frac{\text{g}}{\text{l}} = \mathbf{3708.32 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}}$$

$$\text{Solubilidad en CH}_3\text{CN} \quad \rightarrow \quad 958.22 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \cdot 2.42 \frac{\text{mol}}{\text{l}} = 2318.90 \frac{\text{g}}{\text{l}} = \mathbf{2318.90 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}}$$

Si tenemos en cuenta que para la disolución calculada añadimos 3.01 ml de DMF y 0.86 ml de Acetonitrilo, se podría disolver la siguiente cantidad de Everolimus en cada disolvente:

$$\text{En DMF} \quad \rightarrow \quad 3708.32 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \cdot 2.41 \text{ mL} = 8937.05 \text{ mg}$$

$$\text{En Acetonitrilo} \quad \rightarrow \quad 2318.90 \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \cdot 0.69 \text{ mL} = 1600.04 \text{ mg}$$

En ambos casos la cantidad de Everolimus que el DMF y el Acetonitrilo son capaces de disolver es mucho mayor que la cantidad añadida en la disolución precursora de las nanofibras (166.1 mg), por tanto, se validan los datos calculados para obtener la disolución y se procede a su obtención.

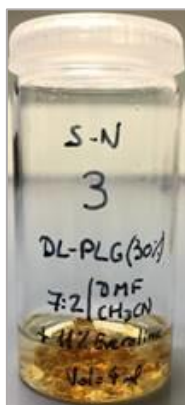


Figura 10: Disolución polimérica 3 de DL-PLG al 30% de concentración con DMF y CH₃CN con un 11 % del fármaco Everolimus.

1.7 Descripción de la máquina Fluidnateck LE-500

Este equipo será el encargado de fabricar la membrana de nanofibras diseñada, usando el fenómeno de Electrospinning. A continuación, se procede a detallar las partes de la Fluidnateck LE-500:

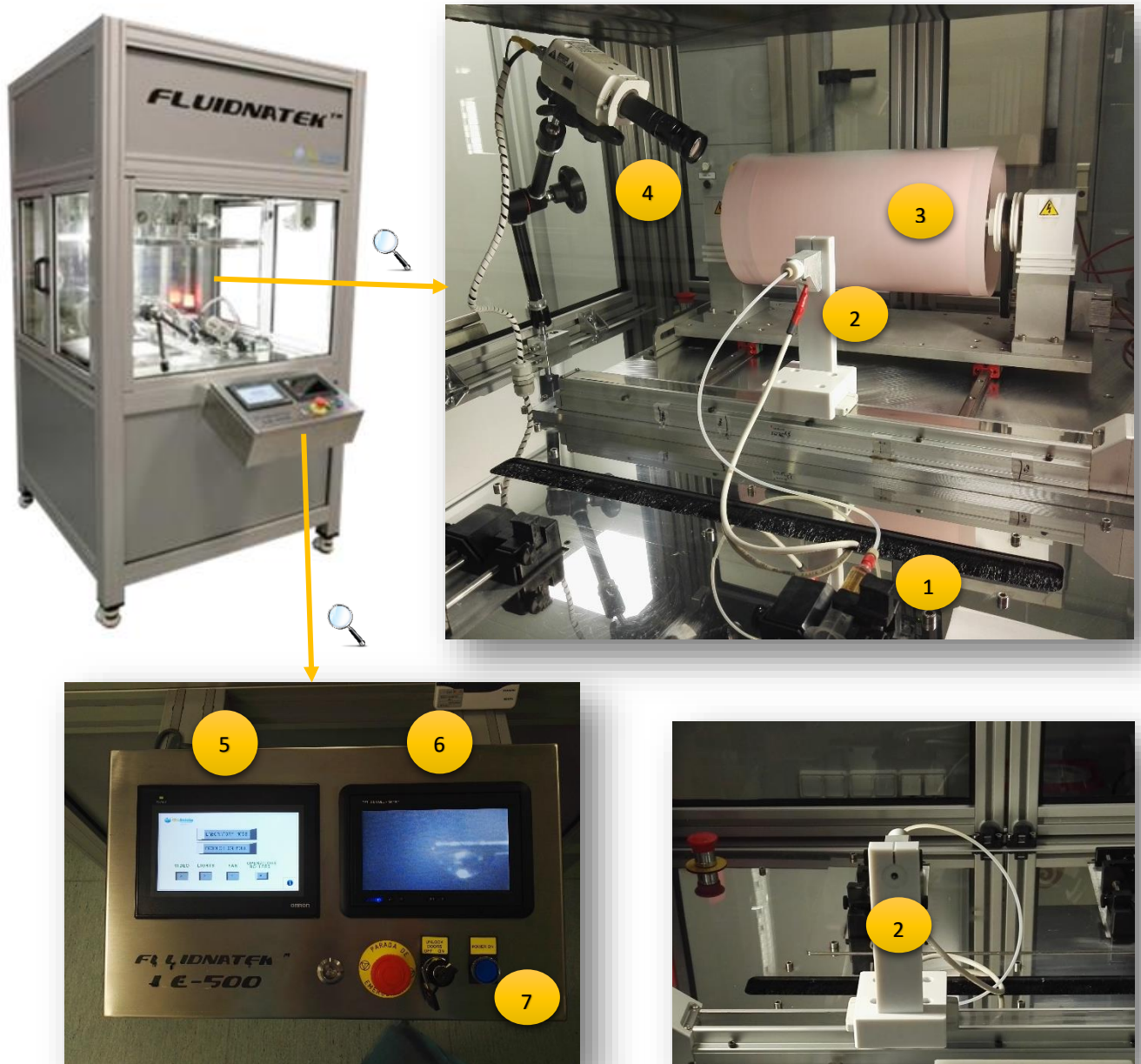


Figura 11: Fotos del montaje de fabricación de las muestras.

1. Soporte para jeringuilla: La jeringuilla contiene la disolución polimérica diseñada y mediante un tubo, esta llegará hasta la aguja inyectora a un caudal fijado.
2. Aguja inyectora: La disolución fluirá desde esta hasta el colector al configurar la diferencia de potencial fijada. La aguja es uno de los electrodos.
3. Tambor rotatorio colector: Este es el otro electrodo. Es donde se deposita la membrana resultante. En este caso está cubierto con papel Isomelt, que es donde se depositará el velo para mejor manejo posterior de este. Cuando se vaya a recubrir stents, se quitará el cilindro y se colocará otro más pequeño a través del cual pasará el stent a recubrir haciendo posible que este gire a la vez que el cilindro.
4. Videocámara: Esta nos permitirá ampliar y observar la salida de disolución desde la aguja inyectora. Nos ayuda a ver si se estabiliza el cono de Taylor.
5. Panel de control táctil: desde este panel se configurarán todas las variables de operación.
6. Monitor LCD: Justo al lado del panel táctil encontraremos un monitor LCD dónde se nos mostrará la imagen en directo de la cabeza de la aguja inyectora y podremos observar la salida de la disolución y la estabilización del cono de Taylor a la hora de producirse el fenómeno de electrospinning.
7. Botones principales: puesta en marcha, bloqueo y desbloqueo de las puertas y parada de emergencia.

1.8 Muestras de malla de nanofibras con Everolimus

1.8.1 Variables del proceso

- **Caudal**

Se fija un caudal de 1 ml/h. Con este caudal tenemos suficiente disolución polimérica, la cual dará lugar al velo que recubrirá el stent.

- **Distancia entre electrodos**

Esta distancia condiciona la diferencia de potencial eléctrico que se debe aplicar, ya que a mayor distancia se necesita un mayor potencial eléctrico para generar las nanofibras. Se determinó experimentalmente que la distancia adecuada fue de:

$$Dist = 17,5 \text{ cm}$$

- **Voltaje aplicado**

Se necesita aplicar un voltaje suficientemente alto para que se empiecen a formar las nanofibras. Hay que tener en cuenta que si subimos demasiado el voltaje dejarán de formarse y la disolución polimérica goteará. Es por esto que se debe encontrar el voltaje exacto con el que el sistema venza la resistencia y la intensidad aparezca. El voltaje óptimo determinado experimentalmente fue de:

$$V = [16, -3] \text{ kV}$$

- **Movimiento de la aguja**

Para la elaboración de estas muestras no vamos a necesitar que el colector tenga rotación. De esta forma, conseguiremos una muestra de velo cuadrada sobre el papel Isomelt. El área de la membrana se fija en 70.56 cm²:

$$Movimiento \text{ aguja} = 8.4 \times 8.4 \text{ cm} = 70.56 \text{ cm}^2$$

- **Tiempo**

El tiempo ya se estableció anteriormente: $t = 13 \text{ min}$

1.8.2 Fabricación

Una vez explicadas las partes de la máquina, se procedió a elaborar 10 muestras, de mayor tamaño que las que cubrirían el stent, para poder analizarlas. Se usaron las variables de operación anteriormente establecidas y la disolución diseñada. Como soporte se utilizó papel Isomelt rosa, ya que si fuera blanco la membrana no se podría apreciar de la misma forma.

Dist	17,5 cm
V	16, -3 kV
Mov. aguja	8.4 x 8.4 cm
t	13 min
Q	1 ml/h

Tabla 3: Variables de operación para la elaboración de las muestras de velo.

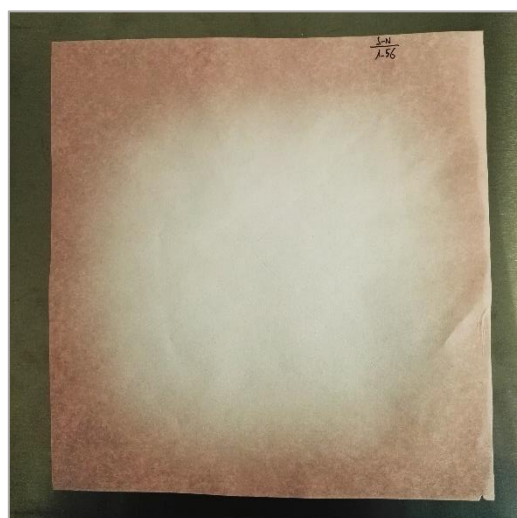


Figura 12: Muestra de velo de nanofibras depositado sobre papel Isomelt rosa.

Una vez elaboradas todas las muestras, se procedió a analizarlas. Primeramente se observaron la distribución de nanofibras con el SEM y se hizo un muestreo del ancho de fibra. Posteriormente se sometieron a diferentes tipos de acabados esterilizantes.

Las fichas de cada muestra se pueden consultar en el Anexo.

1.8.3 Tratamientos de acabado de las muestras

Se plantearon tres diferentes acabados para la esterilización del stent recubierto: Vacío, Plasma y E-Beam. Se realizó una batería de muestras bajo diferentes condiciones de conservación y post-tratamiento para comprobar de qué forma varía la carga microbiana presente en las muestras. Se ensayaron las muestras sin ningún tipo de acabado, conforme salen del equipo de Electrospinning; tras un tratamiento de secado al vacío; tras un tratamiento adicional de activación superficial con plasma; y tras la esterilización final mediante radiación ionizante.

VACÍO

Mediante este tratamiento se elimina cualquier resto de disolvente aún presente en la membrana. Además, el hecho de que las muestras se encuentren en vacío durante un tiempo prolongado hará que todas las posibles bacterias aerobias presentes mueran al no haber oxígeno.

Las muestras fueron sometidas a vacío con la máquina Vaciotem-T durante 24h a -1 bar.

PLASMA

La activación por plasma se usa para la aumentar la humectabilidad de revestimientos, en nuestro caso de las membranas. Con esta tecnología se puede conseguir que la estructura superficial de la membrana sea más hidrófila, lo que conllevaría a una mejor adherencia del stent recubierto en la arteria. Además, el plasma también se utiliza para la limpieza de plásticos y metales utilizados en stents, implantes y lentes.

Las muestras fueron sometidas a la activación por plasma con la máquina *CD400 PLC* durante 5s a 250 mTorr.

RADIACIÓN IONIZANTE: E-BEAM

Este tratamiento consiste en la exposición de las muestras a radiación durante un tiempo predeterminado. Este tipo de radiaciones sobre los microorganismos, producen cambios de ADN, alteraciones en la membrana celular así como también alteraciones mitocondriales. Esto produce un desorden metabólico que desencadena en la muerte de estos microorganismos. [\[10\]](#)

Las muestras fueron enviadas a una empresa externa (*Ionisos*), para ser sometidas a este tratamiento esterilizante.

Una vez tratadas las muestras con diferentes combinaciones de acabados:

- Velo de nanofibras tal cual sale de máquina
- Velo de nanofibras con VACÍO
- Velo de nanofibras con PLASMA
- Velo de nanofibras con E-BEAM
- Velo de nanofibras con VACÍO + PLASMA
- Velo de nanofibras con VACÍO + E-BEAM
- Velo de nanofibras con PLASMA + E-BEAM
- Velo de nanofibras con VACÍO + PLASMA + E-BEAM

Las muestras se sometieron a dos tipos de ensayos:

ENSAYO DE CITOTOXICIDAD

Se realiza según la norma UNE-EN ISO 10993-5:2009. Este ensayo evalúa el potencial citotóxico de los productos. Este método 'in vitro' especifica la incubación de células de cultivo en contacto con un producto y/o extractos de un producto durante un período de tiempo, tras el cual se valora cuantitativa y cualitativamente la respuesta biológica de las células.

Existen distintas metodologías de ensayo: mediante extractos, contacto directo, contacto indirecto y difusión en filtro.

Para evaluar el efecto citotóxico de los velos, se ha seleccionado el método de contacto directo, ya que es el que más se asemeja al contacto real que van a tener los velos con el tejido humano de la piel.

El ensayo consiste en poner en contacto directo un velo sobre una monocapa de la línea celular L-929, durante un período de tiempo de 24 h a 37 °C en una atmosfera al 5 % de CO₂. Transcurrido este período de tiempo se elimina la muestra de la superficie del cultivo, y se realiza un recuento de la viabilidad celular, así como una observación microscópica del estado de las células, para evaluar el grado de citotoxicidad tanto en forma cuantitativa como en forma cualitativa.

Otras normas de referencia serían:

- UNE-EN ISO 10993-1:2010 + UNE-EN ISO 10993-1:2010/AC:2010. Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión de riesgo.
- UNE-EN ISO 10993-12:2009. Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia.

ENSAYO DE BIOBURDEN

Para evaluar el riesgo microbiológico de un producto se debe considerar: su finalidad de uso previsto, sus características y el proceso de fabricación.

Las etapas del proceso de fabricación: materias primas, operarios, maquinaria, ambiente de fabricación, embalajes, almacenamiento,... pueden ser susceptibles de producir contaminación microbiana, por lo que se debe controlar este proceso productivo, con la finalidad de reducirla al máximo. Una contaminación elevada puede llegar a producir un deterioro del producto y en consecuencia, un riesgo para la salud del usuario final.

La pureza microbiana, determina la carga biológica o lo que se conoce con el término “Bioburden” y se define como la población de microorganismos viables en los productos.

Existen diferentes metodologías para determinar esta carga. La selección de un método u otro va a depender de las características intrínsecas de la muestra que se vaya a analizar. Es necesario realizar una validación del método de ensayo para cada matriz, para garantizar que con la metodología elegida se pueden determinar los tipos de microorganismos característicos de su posible contaminación (bacterias aerobias/anaerobias, mohos y levaduras, microorganismos específicos) sin que haya sustancias inhibidoras que puedan falsear los resultados obtenidos.

El análisis microbiológico debe permitir detectar la contaminación presente en un momento determinado en un producto, equipo o instalación.

Un producto sanitario estéril es aquel que está exento de microorganismos viables. Para estos productos el valor del bioburden es un indicador para el proceso de esterilización. Antes de este proceso, se requiere que la carga biológica se reduzca al mínimo. Para este tipo de productos las condiciones de fabricación son críticas, y deben de estar controladas desde el punto de vista microbiológico.

El ensayo se basa en las normas UNE-EN ISO 11737-1: 2007 + UNE-EN 11737-1: 2007/AC:2009 o en la Farmacopea Española o Europea.

Los resultados del ensayo se expresan: ufc/g; ufc/ml; ufc/100 cm² ó ufc/ SIP.

Una vez obtenidos los resultados de los dos ensayos, se procedió a escoger el tratamiento de acabado a incluir en el proceso de fabricación. Los resultados se detallan en el siguiente apartado.

1.8.4 Resultados y conclusiones

- ANÁLISIS MICROSCÓPICO

Una vez observadas las 10 muestras (anteriormente fabricadas con la disolución y variables de operación optimizadas) en el microscopio electrónico de barrido (SEM) a diferentes aumentos, se pudo observar la distribución de las nanofibras:

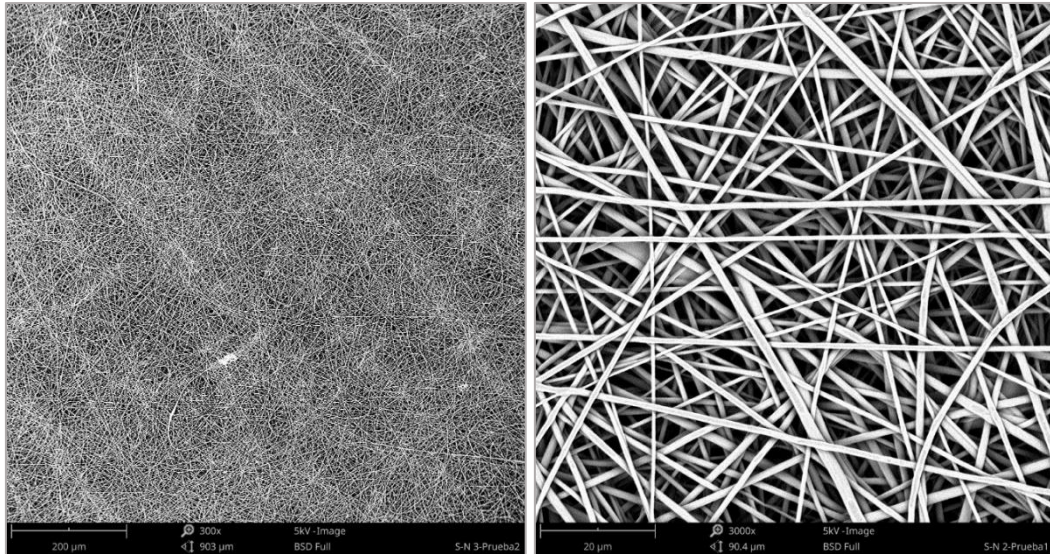


Figura 13: Ejemplo de fotografías hechas con el SEM a una de las muestras. La primera a 300 aumentos y la segunda a 3000.

Se observan fibras distribuidas aleatoriamente sin ningún patrón. Podríamos decir que se forman una especie triángulos entre fibras. Como se puede ver en la figura 17, esta distribución correspondiente a un no tejido hace posible que las células se enganchen con mayor facilidad creando un ambiente más agradable para estas y disminuyendo la posibilidad de rechazo del stent.

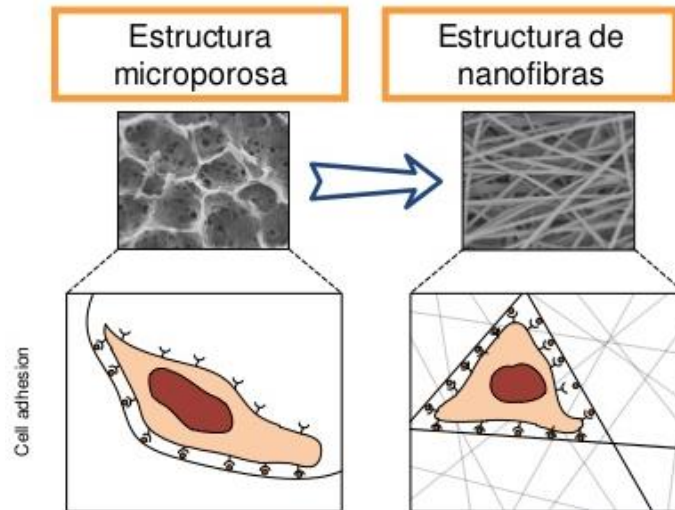


Figura 14: Dibujo esquemático donde se muestra una mayor comodidad de las células en superficies con estructura de nanofibras.

Gracias al programa *ImageJ*, se pudo hacer un muestreo de los grosores de fibras de cada muestra para determinar el tamaño medio de nanofibras que se pueden obtener con este el proceso diseñado. Se midió el grosor de 50 fibras de cada muestra y con estos datos se elaboró un histograma de frecuencias relativas para poder determinar el rango de tamaños de fibra más abundante. Con la realización de el histograma de frecuencias, los resultados se pueden observar claramente en la *Figura 18* .

HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS

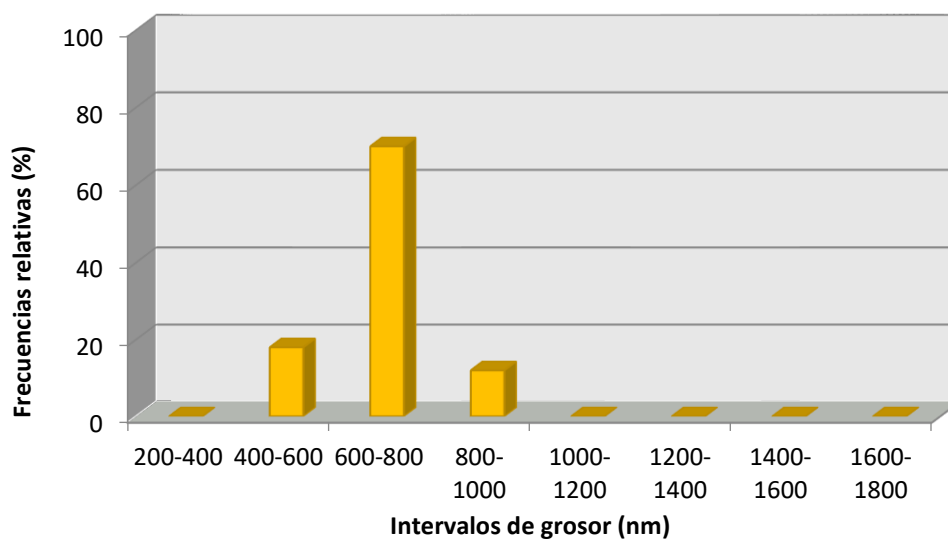


Figura 15: Histograma de frecuencias de grosor de fibras.

Según los resultados obtenidos, la mayoría de las fibras tienen un grosor de 600 a 800 nm. También hay fibras más pequeñas de 400 a 600 nm y algo más grandes de 800-1000 nm. Pero estas se presentan con una frecuencia relativa pequeña en comparación con las más abundantes.

La información técnica así como las fotografías e histogramas de las muestras realizadas se encuentran recopiladas en el Anexo.

- TRATAMIENTOS DE ACABADO

La finalidad de estos tratamientos es la eliminación de organismos vivos en las muestras para asegurar la esterilidad requerida en productos de uso médico. Los resultados obtenidos con respecto al número de bacterias aerobias, mohos y levaduras, se muestran en las siguientes tablas:

Bioburden

Referencia	Bacterias aerobias	Mohos y levaduras
Velo de nanofibras tal cual sale de máquina	<1	<1
	2	<1
Velo de nanofibras con VACÍO	2	<1
	3	<1
Velo de nanofibras con PLASMA	6	<1
	2	<1
Velo de nanofibras con E-BEAM	1	<1
	3	<1
Velo de nanofibras con VACÍO + PLASMA	2	<1
	2	<1
Velo de nanofibras con VACÍO + E-BEAM	<1	<1
	1	<1
Velo de nanofibras con PLASMA + E-BEAM	<1	<1
	<1	<1
Velo de nanofibras con VACÍO + PLASMA + E-BEAM	7	<1
	2	<1

Tabla 4: Resultados del ensayo Bioburden.

A la vista de los resultados obtenidos en este ensayo, se observa que, respecto a las bacterias aerobias, los tres tratamientos nos proporcionan un esterilizado adecuado para nuestro producto. Sin embargo, se puede observar que cuanto mayor sea el

número de tratamientos aplicados, mayor manipulación ha existido y por tanto esto da pie a que la muestra se haya podido contaminar más. Esto se observa en la muestra tratada con los tres acabados. Respecto a los mohos y levaduras, se puede considerar que no hay presencia.

Citotoxicidad

Referencia	% Viabilidad	Grado
Velo de nanofibras tal cual sale de máquina	97	0
Velo de nanofibras con VACÍO	100	0
Velo de nanofibras con PLASMA	98	0
Velo de nanofibras con E-BEAM	100	0
Velo de nanofibras con VACÍO + PLASMA	99	0
Velo de nanofibras con VACÍO + E-BEAM	100	0
Velo de nanofibras con PLASMA + E-BEAM	100	0
Velo de nanofibras con VACÍO + PLASMA + E-BEAM	100	0

Tabla 5: Resultados del ensayo de Citotoxicidad.

Lo primero que podemos observar es que la viabilidad en todas las muestras ha sido mayor de 70% por lo que son válidas para estar en contacto con tejido celular. Respecto a los grados:

- Grado 0: No se observan alteraciones estructurales en la monocapa celular ni debajo ni alrededor de la muestra. Las células mantienen la membrana celular íntegra y no se evidencia ninguna alteración sugestiva de daño celular.

Con todo esto, se decide utilizar inmediatamente después de salir de máquina el tratamiento de vacío. Como sabemos que este tratamiento no nos asegura al 100% la esterilidad del producto, se utilizará también el tratamiento con E-Beam como proceso final en la fabricación de stents recubiertos. Este proceso se lleva a cabo en una empresa externa y de esta forma no será necesario invertir en otra máquina lo que ahorraría a la empresa costes de inversión iniciales.

1.9 Muestras de stents recubiertos

Una vez hechas las muestras de velo de nanofibras y haber comprobado analíticamente que resultaron factibles, se procede a recubrir los stents.

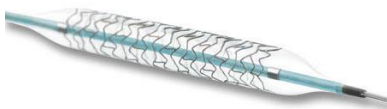
1.9.1 Variables de operación

Tal y como se hizo en el apartado anterior con la fabricación de velos de nanofibras, al tratarse de un montaje ligeramente diferente, debemos volver a establecer las condiciones de operación óptimas. Debemos tener en cuenta que el área a recubrir será mucho menor que la de las muestras de velos, además, hemos cambiado el cilindro colector y en este caso si habrá rotación del mismo. No se necesita movimiento de la aguja ya que el área a recubrir es muy pequeña. De la misma forma que con el otro montaje, se determinaron las variables de operación óptimas para el recubrimiento de stents, y se pueden ver en la siguiente tabla:

Dist	13,5 cm
V	16, -3 kV
Vel.C	200 rpm
t	2 min
Q	1 ml/h

Tabla 6: Variables de operación para la elaboración de las muestras de stent recubierto.

1.9.2 Stents utilizados



El recubrimiento a nivel de laboratorio se llevó a cabo con stents donados para la investigación de no uso clínico. A continuación se detallan las características del stent *PRO-Kinetic Energy* utilizado en los ensayos. [\[11\]](#)

Figura 16: PRO-Kinetic Energy Stent.

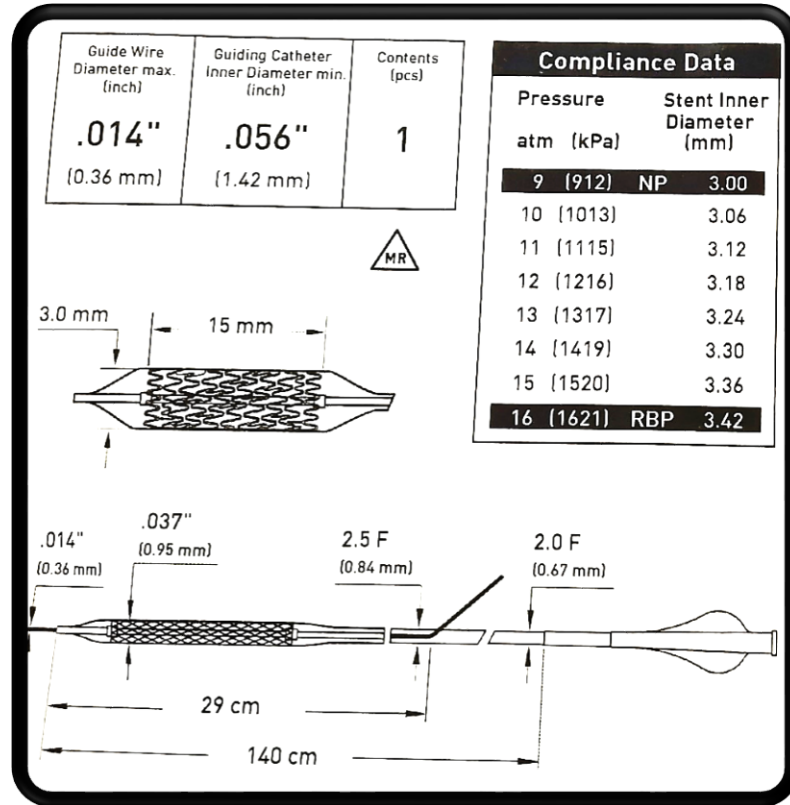


Figura 17: Características técnicas del PRO-Kinetic Energy Stent.

1.9.3 Fabricación

El esquema de montaje se modifica un poco respecto al de fabricación de las membranas, como se puede ver en la Figura 18. Esta vez se intercambia el cilindro rotatorio por otro más pequeño y se le deja un extremo libre. Por este extremo se introducirá una de las guías del stent y el otro extremo guía se fijará al soporte izquierdo.

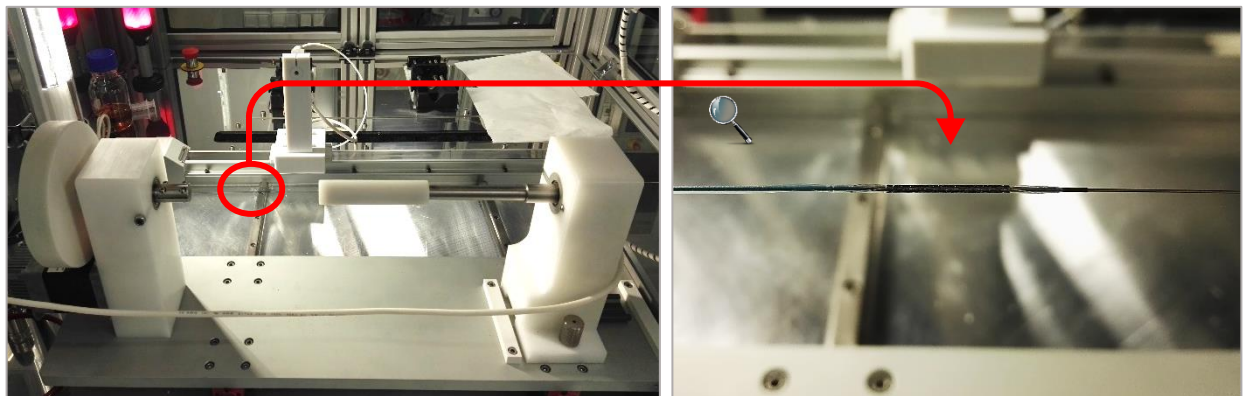


Figura 18: Esquema de montaje para el recubrimiento de stents.

1.9.4 Resultados y conclusiones

Las 3 muestras obtenidas presentaron un buen recubrimiento. El proceso diseñado para el recubrimiento de stents con malla de nanofibras incluyendo Everolimus resultó viable.



Figura 19: Muestra de stent recubierto.

Como se muestra en la *Figura 19*, el stent quedó totalmente recubierto. Posteriormente se procedió al hinchado del balón para observar si el velo mostraba algún signo de rotura o deterioro al producirse la expansión del stent.

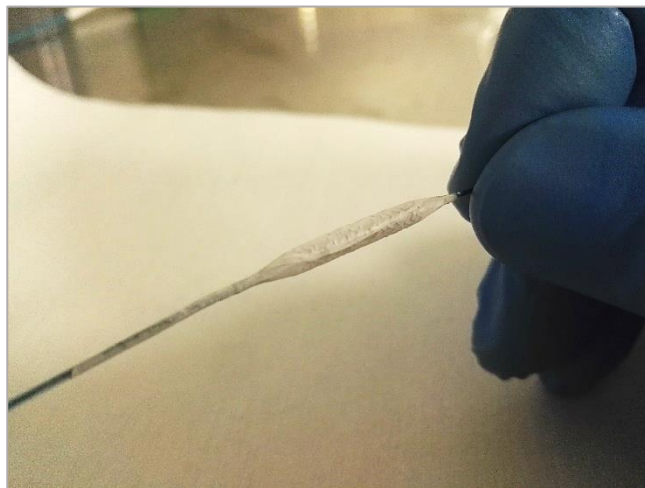


Figura 20: Muestra de stent recubierto una vez hinchado el balón.

Como se observa en la *Figura 20*, tras hinchar el balón no se produjo ninguna lesión del velo. Esta es una característica importante a la hora del diseño del velo, ya que este debe tener una elasticidad concreta para poder resistir el estiramiento del stent.



Figura 21: Stent recubierto una vez se ha producido la retirada del balón.

Es por esto que concluimos con que el proceso diseñado es adecuado para recubrir un stent, teniendo en cuenta la finalidad del mismo, y que este mejora la adaptación del stent a la arteria (estructura triangular creada por las nanofibras) y previene una posible reestenosis del mismo (adición de Everolimus).

Las fichas de cada muestra se pueden consultar en el Anexo.

3. INDUSTRIALIZACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

2.1 Condiciones requeridas en la empresa

Un requisito indispensable para este proceso productivo del ámbito médico-quirúrgico, es que la empresa cuente con una sala blanca dentro de sus instalaciones. Se trata de una sala diseñada especialmente para obtener bajos niveles de contaminación.

En este tipo de instalaciones, se debe tener estrictamente controlados todos los parámetros ambientales como puedan ser: temperatura, humedad, presión interior, etc.

La construcción de estas salas suele suponer un alto coste. La instalación de una sala blanca, basándome en datos proporcionados por la empresa Aitex, puede costar alrededor de 80.000€.

El estudio económico que se realizará más adelante incluye la instalación de la sala blanca como parte de la inversión inicial. En el caso de que la empresa tenga a instalada una sala blanca, la inversión inicial, planteada más adelante, sería menor.

2.2 Maquinaria, productos químicos y materiales

MAQUINARIA	
FLUIDNATEK LE-500	 A tall, stainless steel industrial machine with a glass-enclosed chamber. The brand name 'FLUIDNATEK' is visible at the top. It has a control panel on the right side and is mounted on casters.
VACIOTEM-T	 A compact, blue and stainless steel machine with a circular viewing window. It features a control panel on the left side with a gauge and digital display. The machine is designed for laboratory or industrial use.
SEAL-1000	 A desktop-sized machine with a roll of material being processed. It has a control panel on the front and a small roll of material to the right. The machine is used for sealing or cutting materials.

Tabla 7: Listado de maquinaria necesaria para el recubrimiento de stents.

PRODUCTOS QUÍMICOS	
<p>Polímero</p> <p>DL-PLGA (50:50): LACTEL</p>	
<p>Disolventes</p> <p>ACETONITRILLO(CH₃CN) DIMETILFORMAMIDA(DMF)</p>	
<p>Fármaco</p> <p>EVEROLIMUS 350 mg</p>	

Tabla 8: Listado de productos químicos necesarios para el recubrimiento de stents.

MATERIALES	
JERINGAS DE PLASTICO CONO LUER-LOK	
BOLSAS AMCOR B.TYVEK ESTERIVEC	
PRO-KINETIC ENERGY STENT	

Tabla 9: Listado de materiales para el recubrimiento de stents.

2.3 Protocolo de fabricación

1 COLOCACIÓN DEL STENT EN FLUIDNATECK LE-500

El stent se debe de colocar en el soporte giratorio del equipo, haciéndolo pasar junto con la guía del stent por el centro del soporte. Se aflojan los tornillos del soporte metálico. Un extremo se introduce en el cilindro derecho y el cable restante del otro extremo se enrolla dentro del soporte izquierdo. Una vez colocado, se vuelven a apretar los tornillos para sujetar bien el stent e impedir que se pueda soltar.

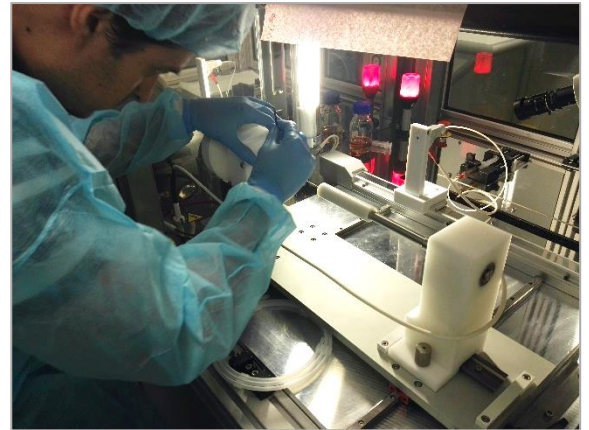


Figura 22: Fotografía del proceso de colocación del stent en Fluidnateck LE-500.

El stent debe de estar colocado tal y como se mostró anteriormente en la *Figura 18*.

2 INTRODUCCIÓN DE TODAS LAS VARIABLES DEL PROCESO

Primero colocamos el soporte del stent a una distancia de 13.5 cm del soporte de la aguja inyectora. Configuramos todas las variables en el panel táctil.

Dist	13,5 cm
V	16, -3 kV
Vel.C	200 rpm
t	2 min
Q	1 ml/h

Tabla 10: Variables de operación para el recubrimiento de stents.



Figura 23: Configuración de las variables de operación en panel táctil de Fluidnateck LE-500.

3 PREPARACIÓN DEL EQUIPO FLUIDNATEK LE-500

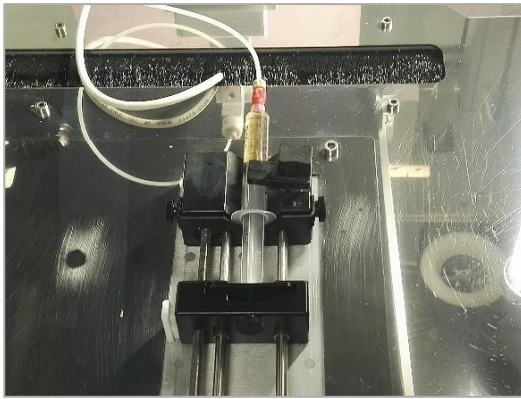


Figura 24: Soporte de la jeringuilla portadora de la disolución polimérica.

Se procede a llenar una jeringuilla de la disolución polimérica anteriormente preparada. Una vez hecho esto, se coloca la jeringa en el soporte de la máquina, como se puede observar en la *Figura 4*, y se conecta con el vial que hará llegar la disolución hasta la aguja.

Antes de iniciar el recubrimiento de stents se debe poner en funcionamiento la máquina y dejar que se estabilice para evitar que queden restos de disolvente en el equipo.

4 RECUBRIMIENTO

Después de programar los 2 min que va a durar el proceso (Timer) se pone en marcha el proceso y se activa el temporizador. Una vez pasados los minutos, la máquina parará automáticamente. Ya podremos sacar el stent del soporte. El stent se debe parecer al de la *Figura 19* anteriormente mostrada.

5 VACÍO Y ENVASADO

Una vez terminada la fabricación del stent recubierto, se procederá someter a la muestra a vacío con el equipo *Vaciotem-T*, como primer tratamiento de acabado. La muestra debe permanecer en la bomba de vacío durante 24h a -1 bar. Esto hará que se eliminen posibles restos de disolvente. Debemos tener en cuenta que se pueden someter a vacío varios stents a la vez.

Una vez hecho esto, se procederá al envasado del producto. Se colocará el stent dentro del tubo protector de plástico en el que venía inicialmente y se envasará en bolsas sellables térmicamente. Se utilizará la máquina Seal-1000 para ello.

6 ALMACENAMIENTO Y TRATAMIENTO DE ESTERILIZACIÓN

Una vez hecho esto, se almacenarán los stents hasta que se hayan fabricado 500 de ellos. Este pack de 500 stents recubiertos se enviará a la empresa *Ionisos* [\[12\]](#) la cual llevará a cabo la esterilización final mediante radiación ionizante. Este tratamiento será realizado por la empresa externa cada 500 stents.

4. ESTUDIO ECONÓMICO

En este apartado se procede a estudiar la implantación de este proceso de producción a nivel industrial. Desde la inversión de capital inicial necesaria y amortización de la misma, hasta la estimación del coste de producción unitario y del precio de venta por stent recubierto. El siguiente estudio está hecho para la fabricación de 2500 stents al año. Todos los costes variables están referidos al periodo de un año.

3.1 Costes de capital inicial

▪ COSTES DIRECTOS

		Precio	Detalles
MÁQUINARIA	FLUIDNATEK LE 500	105 375.00 €	Equipo electrospinning
	Máquina selladora "Seal-1000" Selecta	660.78 €	Máquina termosellable para las bolsas Amcor
	Vaciotem-T SELECTA	5 000.00 €	Estufa de vacío post-tratamiento
MOBILIARIO	Instalación de la Sala blanca	80 000.00 €	Construcción, ventilación, aislamiento...
	Otros	1 000.00 €	Mesas, taburetes,
ILUMINACIÓN	Tubos bajo consumo	31.96 €	4 Tubos fluorescentes Osram, 36 W, Blanco Frío, 840, T8, 4000K, 3350 lm, long. 1200mm, 517872
TOTAL C. DIRECTOS		192 067.74 €	

Tabla 11: Cálculo del coste total de Costes Indirectos

▪ COSTES INDIRECTOS

		Precio	Detalles
SERVICIO DE INGENIERÍA	Estudio previo de ingeniería	1 344.47 €	0.7% de los costes directos
	Puesta a punto	576.20 €	0.3% de los costes directos
	Diseño	8 643.05 €	4.5% de los costes directos
	Control y supervisión de la instalación	2 881.02 €	1.5% de los costes directos
SEGURIDAD Y PREVENCIÓN		6 722.37 €	3.5% de los costes directos
TOTAL C. INDIRECTOS		13 444.74 €	

Tabla 12: Cálculo del coste total de Costes Directos

TOTAL C. CAPITAL INICIAL	205 512.48 €
---------------------------------	---------------------

3.2 Amortización

Se estiman 10 años de explotación del proceso productivo. Se procedería a pedir un préstamo de 206.000€ en ICO a 10 años sin carencia y un interés fijo del 5,75%.[\[13\]](#)

$$(1 + i)^n = (1 + 5.75\%)^{10} = 1.7489$$

$$CRF = \frac{(1 + i)^n - 1}{i \cdot (1 + i)^n} = 7.4481$$

La cantidad anual amortizada se calcula de la siguiente forma: $\frac{206.000\text{€}}{CRF}$

CANTIDAD ANUAL AMORTIZADA	27 656.91 €
---------------------------	-------------

3.3 Costes variables

ENERGÍA (kW/año)				
		h/año	Potencia(kW)	TOTAL(€/año)
MÁQUINARIA	FLUIDNATEK LE 500	2880	0.008	2.76 €
	Vaciotem-T SELECTA	1200	2	288.00 €
	Máquina selladora "Seal-1000" Selecta	1200	0.4	57.60 €
ILUMINACIÓN	Tubos fluorescentes Osram	2880	0.036	12.44 €
			TOTAL ENERGÍA	360.81 €

MANTENIMIENTO					
MANTENIMIENTO	Reparación de equipos y calibraciones				10 000.00 €
			TOTAL MANTENIMIENTO	10 000.00 €	

MATERIAL				
PRODUCTOS QUÍMICOS	Lactel B6010-4	300 g	5 238.00 €	Polímero DL-PLGA (50:50)
	DIMETILFORMAMIDA	2.5 L	12.97 €	Disolvente: DIMETILORMAMIDA 1x2500 ml
	ACETONITRILLO SIGMA-ALDRICH	2.5 L	29.00 €	Disolvente: ACETONITRILLO (HPLC-GRADIENTE) 1x2500 ml
	EVEROLIMUS	88	81 400.00 €	Fármaco eurodiagnostico sl, cas 159351-69-6 >90%
MATERIAL	STENTS	2500	2 000 000.00 €	BIOTRONIK 360510
	JERINGAS DESECHABLES	2x100 ud	78.80 €	JERINGA DE PLASTICO CONO LUER-LOK pack de 100, 10 ml
ENVASADO	Bolsas Amcor	9	762.75 €	B.TYVEK ESTERIVEC 300 MM REF:18G1EST007 70 metros
			TOTAL MATERIALES	2 087 521.52 €

COSTES DE PERSONAL				
PERSONAL [14]	nº Operarios	2		
	Salario bruto	21 000.00 €	1500€ brutos más 250€ de pagas prorrateadas	
	Seguridad Social	6 300.00 €	23.60% Contingencias Comunes+5.50% Desempleo+0.20% Fogasa+0.70% Formación	
	Finiquito	1 383.33 €	Liquidación de pagos pendientes	
	Bajas	286.83 €	1% de la suma de lo anterior	
			TOTAL PERSONAL	57 940.33 €

TRATAMIENTO DE ACABADO			
TRATAMIENTO ACABADO	Esterilización empresa externa	1 500.00 €	Pack de 500 stents a 300€ cada pack. Con una producción de 2500 stents son 5 packs
	Transporte	1 250.00 €	250€ por el transporte ida de 1 pack hasta la empresa Ionisos y vuelta
		TOTAL ACABADO	2 750.00 €

Tabla 13: Cálculo del total de Costes Variables.

TOTAL COSTES VARIABLES	2 158 572.65 €
-------------------------------	-----------------------

3.4 Precio del stent recubierto

El coste de recubrimiento unitario se obtiene de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Cantidad anual amortizada} + \text{Costes variables}}{\text{N}^{\circ} \text{ de stents producidos al año}} = 874.5 \frac{\text{€}}{\text{stent}}$$

Aplicando un margen de beneficio del 20%, el precio de venta unitario sería:

$$874.5 \cdot 120\% = 1049.4\text{€} \approx \mathbf{1050\text{€}}$$

Según un informe de la comunidad de Madrid [\[15\]](#), el coste de los stents recubiertos con Everolimus es de unos 1400€. El precio unitario obtenido con este presupuesto económico es un poco inferior.

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se extraen de este trabajo tratan de dar respuesta a los objetivos planteados y se detallan de la siguiente forma:

- Se han conseguido fabricar stents que incorporen una malla de recubrimiento de nanofibras biodegradables con Everolimus.
- Los velos de nanofibras tienen el tamaño y la geometría de fibras adecuada para conseguir la correcta interacción con los tejidos endoteliales y de músculo liso.
- Los velos de nanofibras tienen un adecuado tratamiento de esterilización y la dosis de fármaco ha sido optimizada, para conseguir evitar la reestenosis intra-stent.
- El gramaje ha sido optimizado para mantener las características mecánicas y de navegabilidad, una correcta elasticidad, y la carga de fármaco adecuada.
- La viabilidad de este proceso industrial ha sido estudiada económicamente. Con el estudio económico realizado, se piensa que el proceso es rentable.
- El proceso de recubrimiento diseñado en este trabajo sería una opción interesante, ya que se podría competir con otras empresas a nivel de precio final del producto.

6. ANEXOS

En este apartado de pueden consultar todas las fichas de las muestras realizadas en el laboratorio, tanto de membranas de nanofibras como de stents recubiertos. Además, también se adjuntan las fotografías e histogramas de ciertas muestras. La nomenclatura usada para hacer referencia a las muestras se detalla a continuación:

Muestras de malla de nanofibras con Everlimus:

- Muestra 1: *M-1*
- Muestra 2: *M-2*
- Muestra 3: *M-3*
- Muestra 4: *M-4*
- Muestra 5: *M-5*
- Muestra 6: *M-6*
- Muestra 7: *M-7*
- Muestra 8: *M-8*
- Muestra 9: *M-9*
- Muestra 10: *M-10*

Muestras de stent recubierto con malla de nanofibras con Everolimus:

- Muestra 1: *S-1*
- Muestra 2: *S-2*
- Muestra 3: *S-3*

M-1

Date:	22/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-1 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

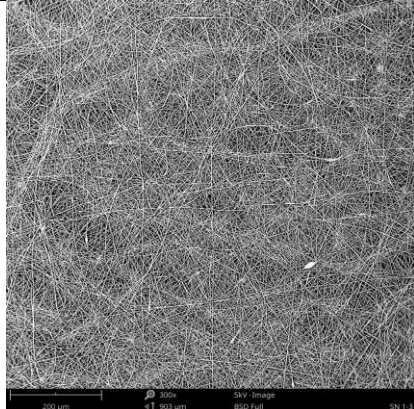
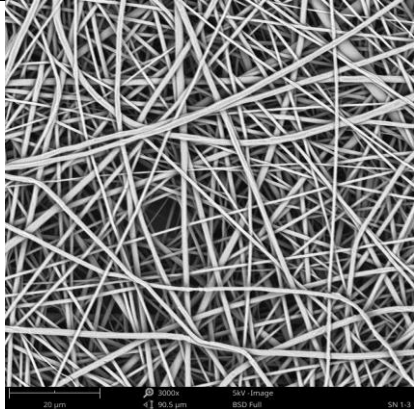
ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
30	25

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	11:30	FINISH TIME	11:43
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

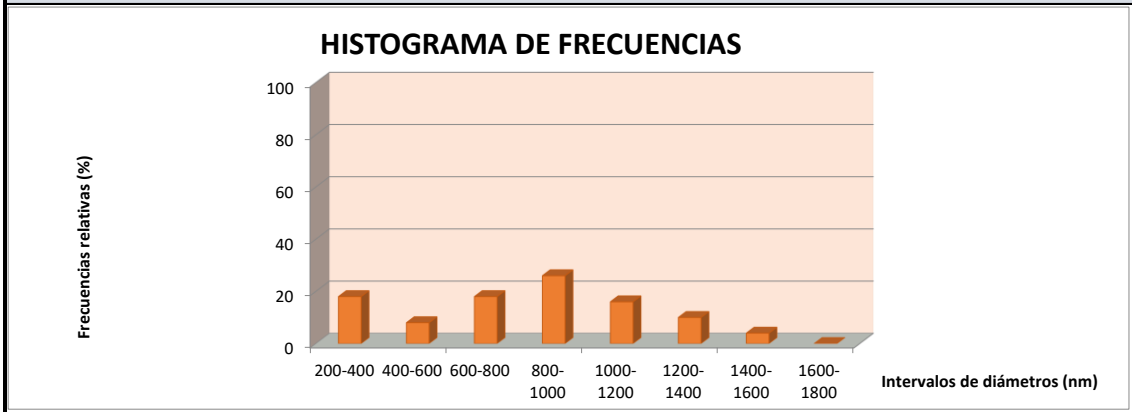
WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	
VACUUM		OTHER	

CHARACTERIZATION			
MACROSCOPIC			
FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	

MICROSCOPIC			
SEM: x3000		SEM: x3000	

HISTOGRAM



M-2

Date:	22/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-2 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

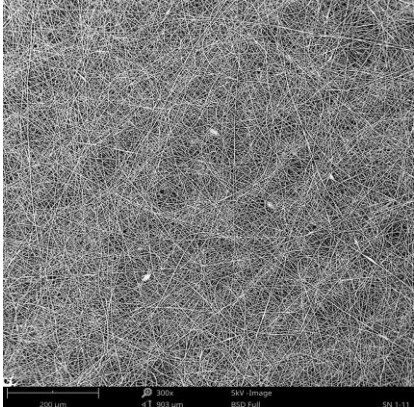
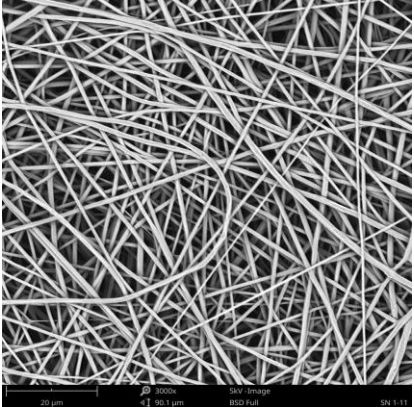
ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
41	25

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	10:30	FINISH TIME	10:43
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

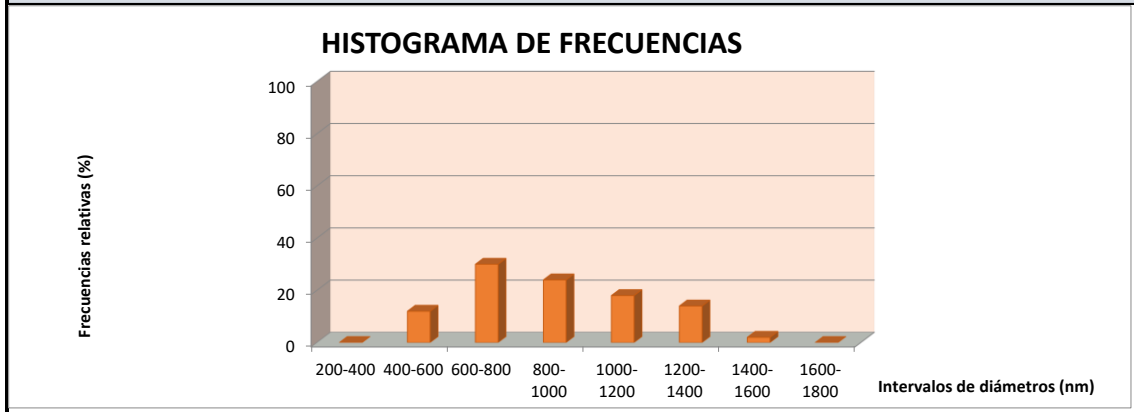
WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	
VACUUM	TEMPERATURA AMBIENTE, -1 bar	OTHER	

CHARACTERIZATION			
MACROSCOPIC			
FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	

MICROSCOPIC			
SEM: x300		SEM: x3000	

HISTOGRAM



M-3

Date:	22/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-3 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

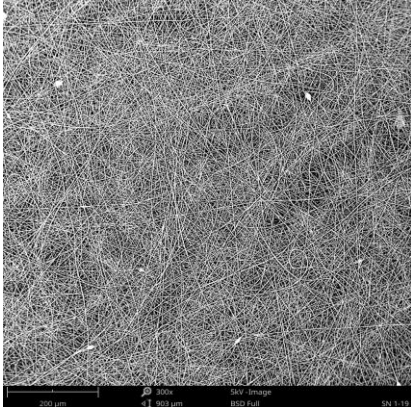
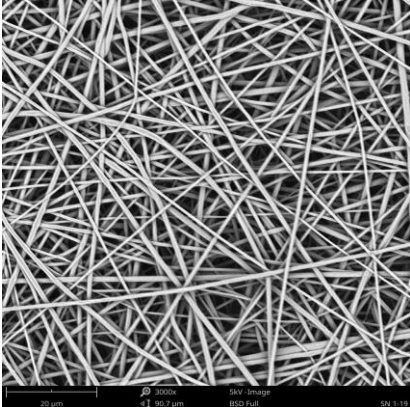
ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
34	25

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	17:30	FINISH TIME	17:43
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

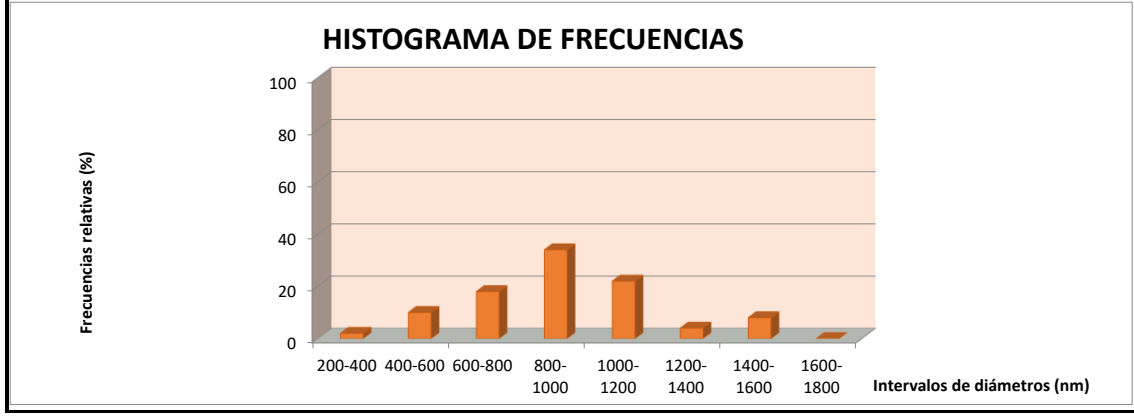
WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	N2, 150W, 5s
VACUUM		OTHER	

CHARACTERIZATION			
MACROSCOPIC			
FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	

MICROSCOPIC			
SEM: x300		SEM: x3000	

HISTOGRAM



M-4

Date:	23/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-4 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

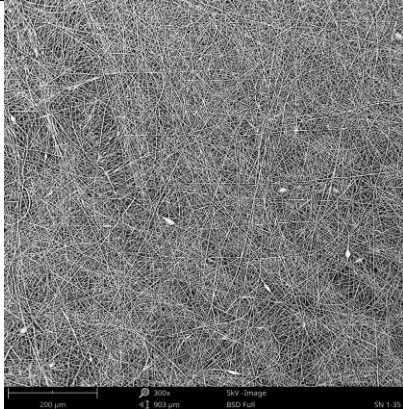
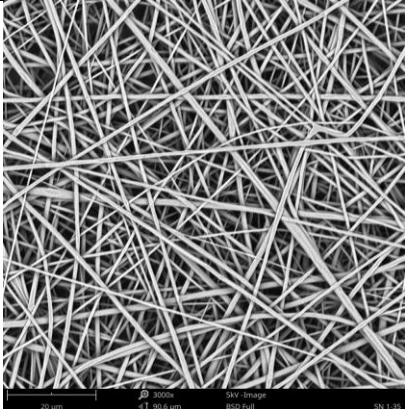
ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
46	24

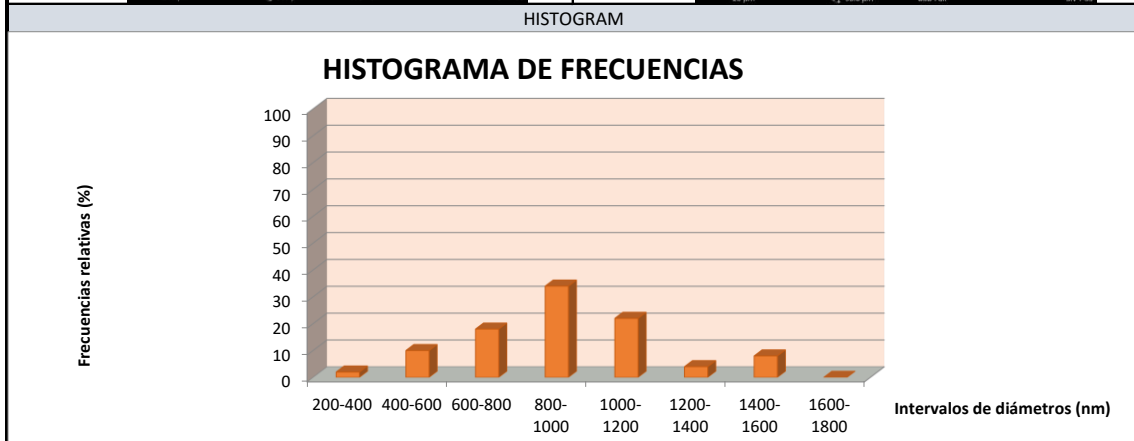
ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	16:00	FINISH TIME	16:13
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	
VACUUM		OTHER	E-BEAM

CHARACTERIZATION			
MACROSCOPIC			
FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	

MICROSCOPIC			
SEM: x300		SEM: x3000	



M-5

Date:	23/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-5 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

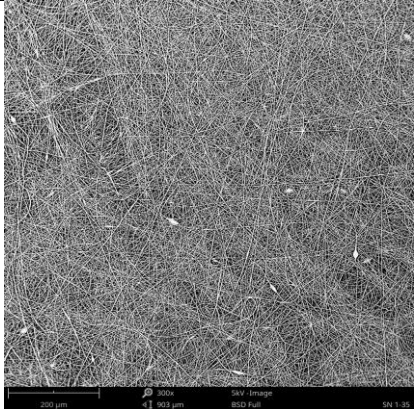
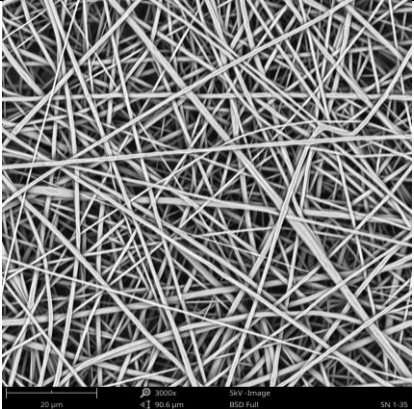
ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
27	26

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	10:30	FINISH TIME	10:43
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

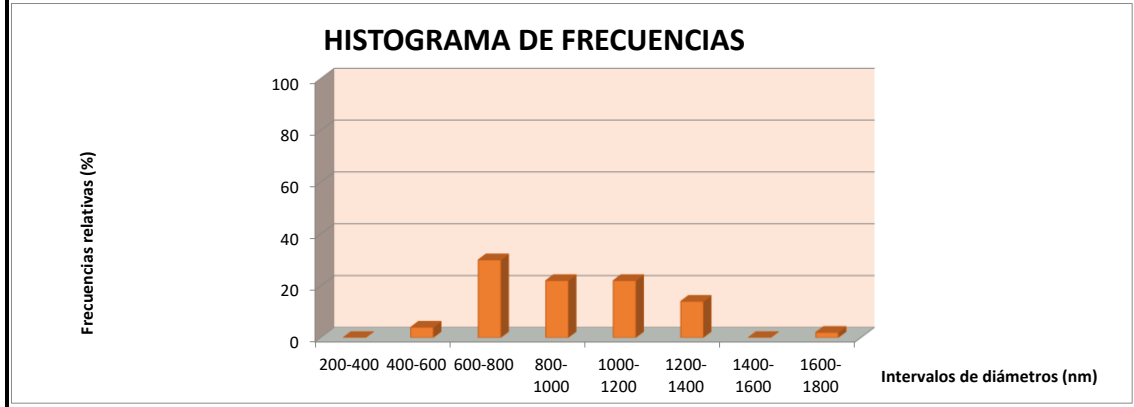
WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	N2, 150W, 5s
VACUUM	TEMPERATURA AMBIENTE, -1 bar	OTHER	

CHARACTERIZATION			
MACROSCOPIC			
FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	

MICROSCOPIC			
SEM: x300		SEM: x3000	

HISTOGRAM



M-6

Date:	23/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-6 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

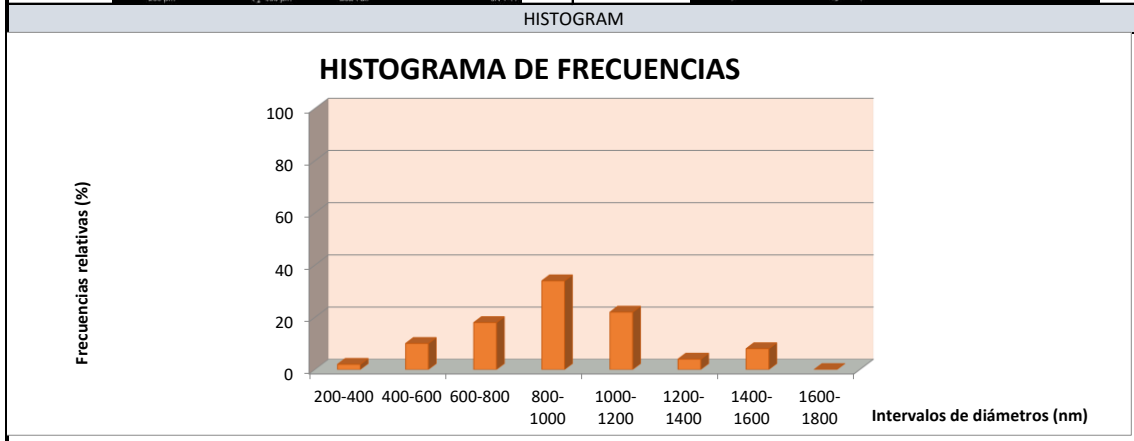
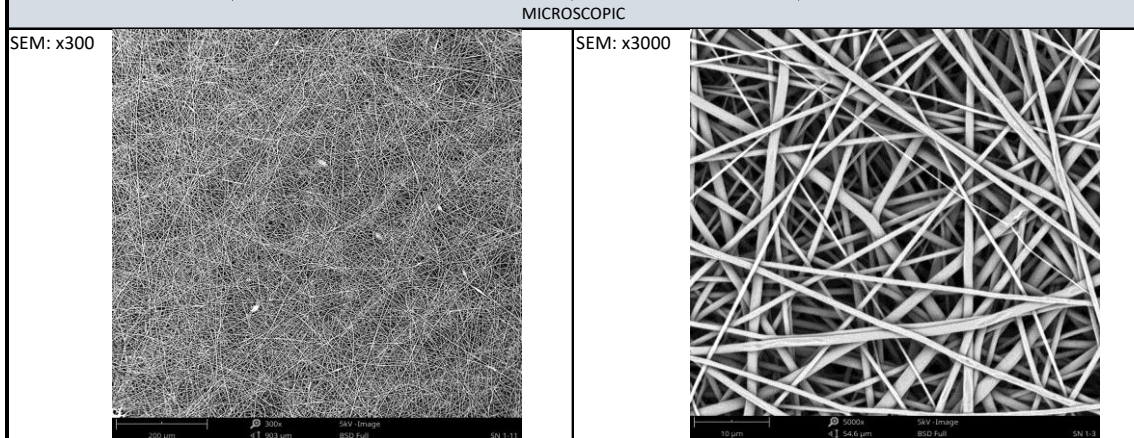
ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
33	25

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	11:00	FINISH TIME	11:13
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	
VACUUM	TEMPERATURA AMBIENTE, -1 bar	OTHER	E-BEAM

CHARACTERIZATION			
MACROSCOPIC			
FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	



M-7

Date:	24/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-7 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
35	24

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	16:30	FINISH TIME	16:43
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	N2, 150W, 5s
VACUUM		OTHER	E-BEAM

M-8

Date:	24/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-8 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
32	24

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	10:00	FINISH TIME	10:13
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	N2, 150W, 5s
VACUUM	TEMPERATURA AMBIENTE, -1 bar	OTHER	E-BEAM

M-9

Date:	24/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-9 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
50	23

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	10:15	FINISH TIME	10:30
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
PAPEL ENCERADO			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x 1
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	
VACUUM	Tº AMBIENTE, -1 BAR,	OTHER	

M-10

Date:	24/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	M-10 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
47	24

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	10:50	FINISH TIME	11:03
PROCESING TIME	13		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)		DRUM DISTANCE (cm)	17.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)	84 x 84	SPEED (mm/s)	10 x1
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	9.27

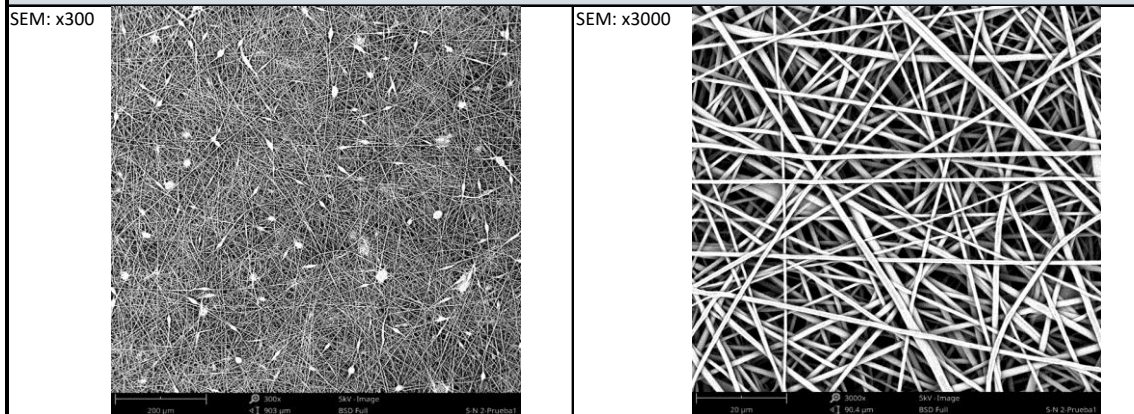
POST-TREATMENT			
WASHING		PLASMA	
VACUUM	T AMBIENTE, -1 BAR	OTHER	

CHARACTERIZATION

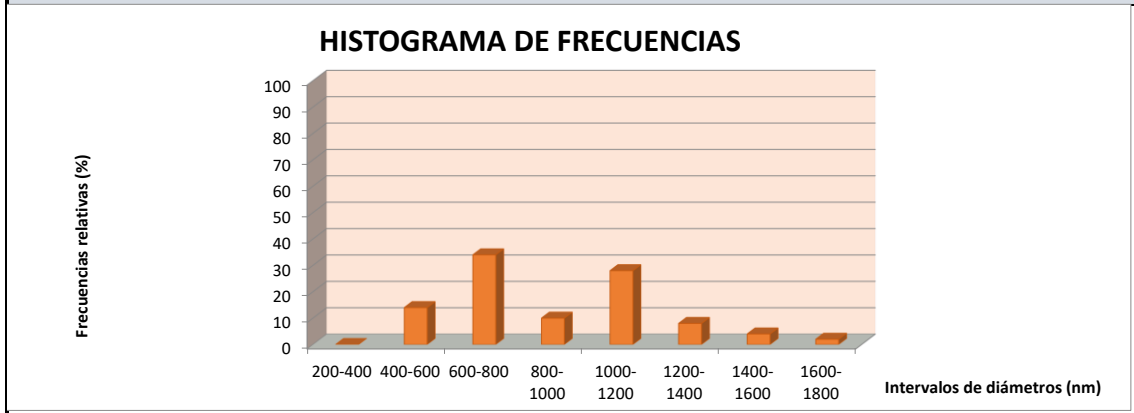
MACROSCOPIC

FIBER MEAN DIAMETER (nm)		CONTACT ANGLE (°)	
CRISTALINITY (%)		THICKNESS (μm)	
POROSITY		OTHER	

MICROSCOPIC



HISTOGRAM



S-1

Date:	27/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	S-1 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
43	25

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	13:05	FINISH TIME	13:07
PROCESING TIME	2		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)	200	DRUM DISTANCE (cm)	13.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)		SPEED (mm/s)	
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	10.07

S-2

Date:	27/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	S-2 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
47	24

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	13:05	FINISH TIME	13:07
PROCESING TIME	2		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)	200	DRUM DISTANCE (cm)	13.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)		SPEED (mm/s)	
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	10.07

S-3

Date:	27/05/2017
Customer / Project:	
Reference [polymer+additive+date]:	S-3 [DL-PLG + DMF +CH3CN + 20/05/17]
# samples:	13
Technician:	CRISTINA MURIANA MIRÓ

MODE			
LABORATORY	X	PRODUCTION	

INNER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT		20/05/2017 - 5 ml	
POLYMER		SOLVENTS	
NAME	DL-PLG	SOLVENT 1	DMF
REFERENCE	50:50 POLY (DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)	SOLVENT 2	CH3CN
Mw (g/mol)	69000	PROPORTION	7:2
AMOUNT (g)	1.51	AMOUNT D1 (ml)	3.01
CONCENTRATION (%wt)	30	AMOUNT D2 (ml)	0.86
ADITIVES			
11% EVEROLIMUS			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

OUTER POLYMERIC SOLUTION			
PREPARATION DATE AND AMOUNT			
POLYMER		SOLVENTS	
NAME		SOLVENT 1	
REFERENCE		SOLVENT 2	
Mw (g/mol)		PROPORTION	
AMOUNT (g)		AMOUNT D1 (ml)	
CONCENTRATION (%wt)		AMOUNT D2 (ml)	
ADITIVES			
PROPERTIES			
VISCOSITY (cps)		CONDUCTIVITY (mS/cm)	

ENVIRONMENTAL PARAMETERS	
HUMIDITY (%)	TEMPERATURE (°C)
46	25

ELECTROSPINNING PARAMETERS			
VOLTAGE		PUMP	
INJECTOR (KV)	16	LIQUID 1 (mL/h) / LIQUID 1 (Kpa)	1
COLLECTOR (KV)	-3	LIQUID 2 (mL/h) / LIQUID 2 (Kpa)	
TIME			
START TIME	13:05	FINISH TIME	13:07
PROCESING TIME	2		
LABORATORY COLLECTOR			
SPEED (rpm)	200	DRUM DISTANCE (cm)	13.5
PRODUCTION COLLECTOR			
TARGET (mm)		DISTANCE (mm)	
TORQUE (%)		SPEED (mm/s)	
SUBSTRATE			
SWEEP			
TARGET (mm)		SPEED (mm/s)	
CYCLE (mm)			

WEIGHT ESTIMATION			
SOLUTION SPENT (mL)		POLYMER SPENT (g)	
COVERED AREA (m2)		WEB GRAMAGE (g/m2)	10.07

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Sociedad Española de Cardiología., F. Miranda-Guardiola, and R. Venegas-Aravena, *Revista española de cardiología.*, vol. 7, no. Supl.E. Spanish Society of Cardiology, 2007.
- [2] AITEX, “STENT-NET – Fabricación y optimización de una malla de nanofibras biodegradables con fármaco para el recubrimiento de stents - Aitex.” [Online]. Available: <http://www.aitex.es/portfolio/stent-net-fabricacion-y-optimizacion-de-una-malla-de-nanofibras-biodegradables-con-farmaco-para-el-recubrimiento-de-stents/> [Accessed: 14-Jul-2017].
- [3] FUNDACIÓN ESPAÑOLA DEL CORAZÓN, “Stent: angioplastia coronaria o por cirugía.” [Online]. Available: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/stent.html> [Accessed: 14-Jul-2017].
- [4] NIH, “¿Cuáles son los riesgos de la intervención coronaria percutánea? - NHLBI, NIH.” [Online]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/angio/risks> [Accessed: 13-Jul-2017].
- [5] MUITex-Aitex, “ELECTROHILATURA. Estudio del proceso de obtención de nanofibras MÁSTER,” 2006.
- [6] M. Zamani, M. P. Prabhakaran, and S. Ramakrishna, “Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 8, pp. 2997–3017, 2013.
- [7] SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, “Stents de segunda generación: recubiertos de everolimus vs. recubiertos de paclitaxel.” [Online]. Available: <https://secardiologia.es/multimedia/blog/1796-stents-segunda-generacion-recubiertos-everolimus-paclitaxel> [Accessed: 15-Jul-2017].
- [8] Abbott, “XIENCE Alpine® Everolimus Eluting Coronary Stent Systems Instructions for Use,” *EL2099886*, 2015.
- [9] “Solubility Model: Organic Solvents.” [Online]. Available: <http://showme.physics.drexel.edu/onsc/models/multisolvent.php> [Accessed: 15-Jul-2017].
- [10] L. C. Horak, “ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN,” .
- [11] “PRO-Kinetic Energy PRO-Kinetic Energy,” vol. 103, no. I, pp. 3–5, 2003.
- [12] IONISOS, “IONISOS - empresa dedicada a la esterilización de gran variedad de productos, mediante la ionización por electrones acelerados.” [Online]. Available:

- http://ionisos.es/es/servicios_medicos.html [Accessed: 22-Jul-2017].
- [13] ICO, “Prestamos y Financiación para Emprendedores - ICO.” [Online]. Available: <https://www.ico.es/web/ico/ico-empresas-y-emprendedores/-/lineasICO/view?tab=tipoInteres> [Accessed: 20-Jul-2017].
- [14] Emprendedores, “Un ejemplo práctico - Cuánto te cuesta contratar un empleado - Gestión - Emprendedores - Webs.” [Online]. Available: <http://www.emprendedores.es/gestion/que-cuesta-contratar-un-trabajador/ejemplo-coste-contrato> . [Accessed: 20-Jul-2017].
- [15] S. S. E. I. MINISTERIO DE SANIDAD, “Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).”
- [16] WHITTAKER DR, FILLINGER MF. The engineering of endovascular stent technology: A review. *Vasc Endovasc Surg.* 2006;40:85-94.
- [17] WHELAN DM, VAN DER GIESSEN WJ, KRABBENDAM SC, VAN VLIET EA, VERDOUW PD, SERRUYS PW, et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart.* 2000;83:338-45.