



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-
láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Chacón Berenguer, Alejandro

Tutor/a: Martín Cabezuelo, Rubén

Cotutor/a: Gómez Tejedor, José Antonio

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

AGRADECIMIENTOS

Dejo de lado la redacción académica y la normativa para escribir desde el corazón. Esta es sin duda la parte de este trabajo que más ansiaba; pues, aunque sea mi nombre el que aparece en la portada, este documento representa el esfuerzo de muchas personas que están día a día a mi lado.

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores, Rubén y José Antonio, no sólo por acudir a mi rescate cada vez que se lo pedía y dedicar horas de su ajetreada vida a corregir este trabajo, sino por ser un ejemplo de profesionalidad y dedicación en todo lo que hacen. No quiero olvidar a Rhona y mis compañeros de la sala de estudiantes del CBIT, que han conseguido que naciese en mí la motivación para ir cada día a trabajar al laboratorio.

Podría dedicar una página entera para agradecer a cada uno de mis amigos, pero prefiero decirles en persona todas las ideas que pudiera plasmar en este texto. A Paromanu y mis amigas de mi querido Pilar de la Horadada, gracias por conseguir sacarme una sonrisa desde la distancia cuando más solo me sentía. Al sector izquierdo y todos mis compañeros de clase, por hacer que estos 4 años hayan sido una experiencia que recomendaré y repetiría mil y una veces más. A mis compañeros de pádel, gracias por sostenerme día a día, aguantar mis cabreos y mal humor derivados de este trabajo y, sobre todo, por hacer que Valencia se haya convertido en mi hogar.

Por último, y más importante, gracias a mi familia. Esas personas que, por suerte o por desgracia, no tienes capacidad de escoger. No me tocará nunca la lotería, porque toda mi suerte la gasté naciendo en esta increíble familia. Perdonad si alguna vez he estado ausente; mi memoria no va acorde con lo que siento. Cada alegría vuestra es mía y, espero, que también lo sea al revés. Valeria, Martina, Lucía, Mari, Javi, José y Laura, no me imagino sentarme a la mesa un día de Navidad si no es con vosotros. Abuelos, me hubiese gustado conoceros más tiempo y no tener que nutrir vuestras figuras a base de grandes historias. Abuelas, gracias por luchar día a día por mantener vuestras familias y por mostrar siempre vuestra mejor versión para que reinase la alegría en casa. Madrina, gracias por convertirte en una figura maternal cuando más lo necesitábamos y cebarnos a base de ensaladilla y bizcochos de zanahoria. Papá, compi, eres y siempre serás el héroe que de pequeño imaginé. Gracias por esforzarte día a día por ser mejor y aprender de los errores. Pase lo que pase, estaré orgulloso de ti. Marta, mana, no sé si hay algo que no te haya dicho aún. Doy gracias a la vida por hacernos madurar y que podamos disfrutar el uno del otro. No quepo en mí de la felicidad que me produce verte avanzar y conseguir todos tus logros. Y tú, mamá. Sé que estarás dibujando una sonrisa en el cielo al igual que lo hago yo al recordarte. Cualquier pasito que doy en esta vida es para que tanto tú como el resto de la familia estéis orgullosos de mí. Gracias por convertirme en la persona que soy y mandarme pequeños suspiros de fuerza al alma.

Os quiero demasiado a todos.

RESUMEN

Los sistemas de liberación controlada de fármacos surgen como alternativa a los métodos tradicionales con el fin de mejorar la eficacia de los tratamientos, pudiendo adaptar la localización y periodo de tiempo de administración los mismos. En este Trabajo Final de Grado se ha utilizado la técnica de electrohilado para fabricar fibras de diámetros nano y micrométricos para emplearse como vehículo para la liberación controlada de ciprofloxacino, un antibiótico utilizado en el tratamiento postoperatorio de la cirugía de cataratas. El electrohilado tiene dos configuraciones que permiten obtener fibras con distinta morfología: con el electrohilado uniaxial se consiguen fibras homogéneas compuestas por un único material, mientras que el coaxial da lugar a fibras formadas por un núcleo y un recubrimiento. Esta estructura es idónea para la liberación de fármacos, pues el núcleo puede estar formado por una matriz de un polímero de rápida degradación que contenga el ciprofloxacino y la cubierta por un material con un perfil de degradación más lento que permita controlar la velocidad de liberación del dispositivo biomédico. Los materiales seleccionados fueron el alcohol polivinílico (PVA) para el núcleo y el ácido poli-L-láctico (PLLA) para el recubrimiento debido a que cumplían a la perfección las características mencionadas. Se fabricaron membranas mediante electrohilado uniaxial y coaxial a distintas concentraciones de los polímeros y se estudiaron sus propiedades y funcionamiento como sistemas de liberación controlada de ciprofloxacino con el fin de determinar cuál era el modelo que más se ajustaba a las necesidades planteadas.

Palabras Clave: Electrohilado coaxial; membrana; alcohol polivinílico (PVA); ácido poli-L-láctico (PLLA); disolventes verdes; ciprofloxacino; liberación controlada; inserto ocular; cataratas.

RESUM

Els sistemes de lliberació controlada de fàrmacs sorgeixen com una alternativa als mètodes tradicionals amb la finalitat de millorar l'eficàcia dels tractaments, podent adaptar la localització i el període de temps d'administració dels mateixos. En aquest Treball Final de Grau s'ha utilitzat la tècnica d'electrofilat per a fabricar fibres de diàmetres nano i micromètrics per a emprar-se com a vehicle per a la lliberació controlada de ciprofloxacino, un antibiòtic utilitzat en el tractament postoperatori de la cirurgia de cataractes. L'electrofilat té dues configuracions que permeten obtenir fibres amb distinta morfologia: amb l'electrofilat uniaxial s'aconsegueixen fibres homogènies compostes per un únic material, mentre que el coaxial dona lloc a fibres formades per un nucli i un recobriment. Aquesta estructura és idònia per a la lliberació de fàrmacs, ja que el nucli pot estar format per una matriu d'un polímer de ràpida degradació que continga el ciprofloxacino i la coberta per un material amb un perfil de degradació més lent que permeti controlar la velocitat de lliberació del dispositiu biomèdic. Els materials seleccionats van ser l'alcohol polivinílic (PVA) per al nucli i l'àcid poli-L-làctic (PLLA) per al recobriment, ja que complien a la perfecció les característiques esmentades. Es van fabricar membranes mitjançant electrofilat uniaxial i coaxial a distintes concentracions dels polímers i es van estudiar les seues propietats i funcionament com a sistemes de lliberació controlada de ciprofloxacino amb la finalitat de determinar quin era el model que més s'ajustava a les necessitats plantejades.

Paraules Clau: Electrofilat coaxial; membrana; alcohol polivinílic (PVA); àcid poli-L-làctic (PLLA); dissolvents verds; ciprofloxacino; alliberament controlat; inserit ocular; cataractes

ABSTRACT

Controlled drug delivery systems emerge as an alternative to traditional methods with the aim of improving treatment efficacy by adapting the location and duration of drug administration. In this Final Degree Project, the electrospinning technique was used to manufacture fibers with nano and micrometric diameters to serve as vehicles for the controlled release of ciprofloxacin, an antibiotic used in postoperative treatment of cataract surgery. Electrospinning has two configurations that allow for obtaining fibers with different morphologies: uniaxial electrospinning produces homogeneous fibers composed of a single material, while coaxial electrospinning results in fibers formed by a core and a coating. This structure is ideal for drug delivery, as the core can be made of a rapidly degrading polymer matrix containing ciprofloxacin, and the coating can be made of a material with a slower degradation profile, which helps control the release rate of the biomedical device. The selected materials were polyvinyl alcohol (PVA) for the core and poly-L-lactic acid (PLLA) for the coating, as they perfectly met the required characteristics. Membranes were fabricated using uniaxial and coaxial electrospinning at different polymer concentrations, and their properties and performance as controlled ciprofloxacin release systems were studied to determine which model best met the proposed needs.

Keywords: Coaxial electrospinning; membrane; polyvinyl alcohol (PVA); poly-L-lactic acid (PLLA); green solvents; ciprofloxacin; controlled release; ocular insert; cataracts.

ÍNDICE GENERAL

Documentos contenidos en el TFG:

- MEMORIA
- PRESUPUESTO

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	3
RESUM.....	4
ABSTRACT.....	5
DOCUMENTO I: MEMORIA	
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. Normativa.....	13
1.2. Objetivos.....	14
1.3. Sistemas de liberación controlada de fármacos: ciprofloxacino.....	15
1.4. Electrohilado.....	17
1.4.1. Montaje experimental y funcionamiento del proceso de electrohilado.....	17
1.4.2. Materiales usados en electrohilado.....	19
1.4.3. Parámetros del proceso de electrohilado.....	21
1.4.4. Electrohilado coaxial.....	22
CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	24
2.1. Preparación de las disoluciones.....	24
2.2. Caracterización de las disoluciones.....	25
2.2.1. Densidad.....	25
2.2.2. Tensión superficial.....	26
2.3. Electrohilado uniaxial y coaxial.....	28
2.4. Caracterización de las membranas.....	30

2.4.1.	Espectroscopía infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)	30
2.4.2.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	31
2.4.3.	Diámetro de las fibras	32
2.4.4.	Ángulo de contacto (WCA).....	33
2.5.	Liberación de ciprofloxacino	34
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		38
3.1.	Caracterización de las disoluciones	38
3.2.	Caracterización de las membranas.....	40
3.3.	Liberación de ciprofloxacino.....	51
CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES		55
CAPÍTULO 5. TRABAJOS FUTUROS.....		56
CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA		58
DOCUMENTO II: PRESUPUESTO		
INTRODUCCIÓN		66
CUADRO DE MANO DE OBRA		67
CUADRO DE MATERIALES		68
CUADRO DE MAQUINARIA		69
CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS		70
CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....		72
CUADRO DE MEDICIONES.....		77
PRESUPUESTO		79
HOJA RESUMEN		82

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Comparación de la administración de un fármaco a través de un colirio (izquierda) y un inserto ocular (derecha). Modificado de (Mares Bou, 2022).</i>	14
<i>Figura 2. Estructura del ciprofloxacino. Fuente: (Benítez-Villalba et al., 2023).</i>	16
<i>Figura 3. Proceso de formación del cono de Taylor. Fuente: (Linares Ortega & Espinosa Calderón, 2023).</i>	18
<i>Figura 4. Montaje de ES con sus componentes señaladas. Modificado de (Kumar Sharma & Rachel James, 2022).</i>	18
<i>Figura 5. Configuraciones en horizontal (izquierda) y vertical (derecha) de un montaje de ES. Modificado de (Duque et al., 2013).</i>	19
<i>Figura 6. Estructura química del PVA (izquierda) y PLLA (derecha). Fuentes: (Polylactide, Inc., 2024; Mariano, 2012).</i>	19
<i>Figura 7. Montaje de ES coaxial. Fuente: (Li et al., 2022).</i>	23
<i>Figura 8. Picnómetros utilizados para la medida de la densidad de las disoluciones.</i>	26
<i>Figura 9. Imagen del proceso de deposición de gotas de las disoluciones en el interior del recipiente sellado.</i>	27
<i>Figura 10. Montaje de ES uniaxial (izquierda) y coaxial (derecha). Modificado de (de Freitas et al., 2024).</i> .	28
<i>Figura 11. Imagen (izquierda) y esquema (derecha) del montaje usado para ES uniaxial con sus partes señaladas. Fuente: (Duque et al., 2013).</i>	29
<i>Figura 12. Funcionamiento de un sistema de FTIR. Fuente: (Edinburgh Instruments, 2023).</i>	31
<i>Figura 13. Crisoles propios del DSC 8000 de Perkin Elmer.</i>	32
<i>Figura 14. Interfaz del programa Fiji durante la medición del diámetro de las fibras de la membrana de PVA al 15% m/v con ciprofloxacino.</i>	33
<i>Figura 15. Imagen obtenida con la cámara del goniómetro de ángulo de contacto.</i>	34
<i>Figura 16. Placas con las que se realizó el ensayo de liberación. Cada muestra se identifica con la fila en la que se encuentra (de arriba abajo: A, B, C, D) y la membrana a la que pertenece (1: PVA 15% C+, 2: PVA 15% C-, 3: PLLA 15% C+, 4: PLLA 15% C-, 5: coaxial A1 (PLLA 15% PVA 5%) C+, 6: coaxial A1 (PLLA 15% PVA 5%) C-, 7: coaxial A2 (PLLA 10% PVA 5%) C+, 8: coaxial A2 (PLLA 10% PVA 5%) C-).</i>	35
<i>Figura 17. Espectrofotómetro de volúmenes Nanodrop One utilizado.</i>	36

<i>Figura 18. Espectros FTIR de las membranas de PVA al 15%, PLLA al 15%, coaxial A1 y coaxial A2, todas sin ciprofloxacino. Aparecen marcados los picos y bandas características de los espectros representados.....</i>	40
<i>Figura 19. Espectro FTIR del PVA. Fuente: (Jipa et al., 2012).</i>	41
<i>Figura 20. Espectro FTIR del PLLA. Fuente: (Singla et al., 2012).....</i>	42
<i>Figura 21. Espectros FTIR de las membranas fabricadas. En la figura a) se muestra el espectro de 500 a 4000 cm⁻¹ de las membranas uniaxiales con y sin ciprofloxacino, mientras que en la imagen b) aparecen los espectros de las coaxiales.....</i>	42
<i>Figura 22. Espectro FTIR del ciprofloxacino puro. Fuente: (Khan et al., 2016).</i>	43
<i>Figura 23. Media y desviación estándar del ángulo de contacto del agua sobre cada una de las membranas fabricadas. Sobre cada columna se muestra una imagen de una gota de agua sobre cada una de las membranas.....</i>	45
<i>Figura 24. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PVA al 15% m/v con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,65 ± 0,87 μm).</i>	46
<i>Figura 25. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PVA al 15% m/v sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,29 ± 0,42 μm).</i>	47
<i>Figura 26. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PLLA al 15% m/v con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,52 ± 0,30 μm).</i>	47
<i>Figura 27. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PLLA al 15% m/v sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,14 ± 0,42 μm).</i>	48
<i>Figura 28. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A1 con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,03 ± 0,24 μm).</i>	48
<i>Figura 29. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A1 sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 0,94 ± 0,19 μm).</i>	49
<i>Figura 30. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A2 con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 0,71 ± 0,20 μm).</i>	49
<i>Figura 31. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A2 sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,01 ± 0,24 μm).</i>	50
<i>Figura 32. Media y desviación estándar de los diámetros de las fibras de cada membrana fabricada. Diferencias significativas con (*) p<0,05, (**) p<0,01, (***) p<0,001.....</i>	50
<i>Figura 33. Curvas de calibrado de ciprofloxacino en agua (izquierda) y PBS (derecha).</i>	52
<i>Figura 34. Masa acumulada de ciprofloxacino (en μg) en función del tiempo (en días). La figura a) abarca la totalidad de las muestras recogidas en 40 días; la b) muestra únicamente los 5 primeros días.</i>	52
<i>Figura 35. Masa acumulada de ciprofloxacino normalizada según la masa de la membrana al inicio del ensayo (en μg/mg) en función del tiempo (en días). La figura a) abarca la totalidad de las muestras recogidas en 40 días; la b) muestra únicamente los 5 primeros días.</i>	53

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Descripción de las membranas fabricadas.</i>	30
<i>Tabla 2. Temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_f) de los polímeros utilizados en ES (PVA y PLLA) (Reguieg et al., 2020).</i>	32
<i>Tabla 3. Tiempos de extracción de las muestras, donde “h” significa horas y “d”, días tras el inicio del ensayo.</i>	35
<i>Tabla 4. Valores obtenidos de densidad (en g/mL) y tensión superficial (en mN/m) de las disoluciones utilizadas.</i>	38
<i>Tabla 5. Temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_f) obtenidas mediante DSC de los polímeros utilizados (PVA y PLLA) y las membranas fabricadas.</i>	44
<i>Tabla 6. Media y desviación estándar de la masa de ciprofloxacino contenida en las membranas al inicio y final del ensayo de liberación.</i>	54

DOCUMENTO I: MEMORIA

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Normativa

El procedimiento experimental llevado a cabo para la realización del presente Trabajo Final de Grado (TFG) se ha desarrollado en los laboratorios del Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular (CBIT) de la UPV. En dichos laboratorios ha sido necesario cumplir la normativa vigente a fecha 11 de noviembre de 2019 conforme al Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST).

- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales, que tiene por objeto “promover la seguridad y la salud de los trabajadores mediante la aplicación de medidas y el desarrollo de las actividades necesarias para la prevención de riesgos derivados del trabajo”.
- Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, que tiene por objeto “establecer las disposiciones mínimas para la protección de los trabajadores contra los riesgos derivados o que puedan derivarse de la presencia de agentes químicos en el lugar de trabajo o de cualquier actividad con agentes químicos”.
- Real Decreto 773/1997, de 30 de mayo, sobre disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas a la utilización por los trabajadores de equipos de protección individual, que tiene por objeto “establecer las disposiciones mínimas de seguridad y de salud para la elección, utilización por los trabajadores en el trabajo y mantenimiento de los equipos de protección individual”.
- Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos, que tiene por objeto establecer el procedimiento a seguir para la correcta “clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos”.
- Real Decreto 656/2017, de 23 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Almacenamiento de Productos Químicos y sus Instrucciones Técnicas Complementarias MIE APQ 0 a 10, que tiene como principal objetivo “establecer las exigencias técnicas específicas en cuanto a almacenamiento de productos químicos, de acuerdo con el estado de la técnica actual para la seguridad de personas y los bienes”, así como las Instrucciones Técnicas Complementarias (ITCs) que constituyen las medidas preventivas a aplicar con respecto a las instalaciones de almacenamiento de los diferentes productos químicos.
- Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular, que tiene por objeto “regular el régimen jurídico aplicable a la puesta en el mercado de productos en relación con el impacto en la gestión de sus residuos, así como el régimen jurídico de la prevención, producción y gestión de residuos, incluyendo el establecimiento de instrumentos económicos aplicables en este ámbito, y el régimen jurídico aplicable a los suelos contaminados. Asimismo, esta ley tiene por finalidad prevenir y reducir el impacto de determinados productos de plástico en la salud humana y en el medio ambiente, con especial atención al medio acuático”.

1.2. Objetivos

Este Trabajo Fin de Grado está situado en el marco del proyecto Inserto Ocular Fabricado Mediante Electrohilado Coaxial de Chorro Múltiple para el Tratamiento Postoperatorio de Cataratas (INOCOES-CAT) de la Agencia Estatal de Investigación, desarrollado por un grupo de investigadores del Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular (CBIT) de la Universitat Politècnica de València (UPV). Este proyecto tiene como objetivo principal el desarrollo de un sistema de membranas fabricadas mediante electrohilado coaxial para la liberación controlada de fármacos que sirva como inserto ocular en el tratamiento postoperatorio de cataratas como el que se muestra en la Figura 1.

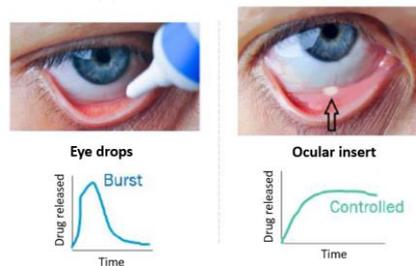


Figura 1. Comparación de la administración de un fármaco a través de un colirio (izquierda) y un inserto ocular (derecha). Modificado de (Mares Bou, 2022).

El presente trabajo se centra en la fabricación de un sistema de liberación controlada de ciprofloxacino a través de membranas creadas por electrohilado coaxial de alcohol polivinílico (PVA) y ácido poli-L-láctico (PLLA). Se pretende conocer y entender la morfología y comportamiento de estas membranas para estudiar la efectividad de cada una de ellas como vía de administración del antibiótico.

Para la consecución de estos objetivos generales del proyecto, estos se dividieron en las siguientes tareas específicas:

- Utilización y optimización del proceso de electrohilado uniaxial y coaxial.
- Carga de las membranas con ciprofloxacino.
- Caracterización de las disoluciones utilizadas y las membranas obtenidas.
- Estudio *in vitro* de la liberación de ciprofloxacino por las membranas cargadas con el fármaco.

Para el desarrollo de este proyecto, se tienen en cuenta los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) dictados por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en septiembre de 2015. En concreto, se busca cumplir con los siguientes ODS:

- ODS 3: Salud y Bienestar. El proyecto INOCOES-CAT surge para mejorar la efectividad en el tratamiento postoperatorio de cataratas, una de las enfermedades oculares con mayor prevalencia en la población mundial, sobre todo en personas de edad avanzada. En este TFG se han desarrollado y probado diferentes materiales candidatos a constituir un inserto ocular para el tratamiento postoperatorio de cataratas.
- ODS 9: Industria, Innovación e Infraestructura. En este trabajo se promueven prácticas industriales sostenibles y responsables mediante la utilización de disolventes verdes y polímeros biodegradables.

- ODS 12: Producción y Consumo Responsables. Al emplear disolventes verdes y materiales biodegradables, se minimiza el impacto ambiental de los residuos químicos, promoviendo la sostenibilidad en la producción y el manejo de desechos.
- ODS 13: Acción por el Clima. Aunque en menor medida, los disolventes verdes reducen la emisión de gases nocivos al medio ambiente, sirviendo como estrategia para combatir el cambio climático.

1.3. Sistemas de liberación controlada de fármacos: ciprofloxacino

Los tratamientos convencionales basados en administración directa de medicamentos presentan diferentes inconvenientes, como por ejemplo una mala distribución temporal de los fármacos. En el momento de la administración se pueden producir picos en la concentración del fármaco que pueden superar su dosis tóxica y alcanzar mínimos por debajo de la dosis terapéutica llegado un cierto tiempo. Como solución y gracias al desarrollo reciente de diferentes tecnologías, surgen los sistemas de liberación controlada de fármacos, que permiten crear perfiles de liberación con distintas duraciones mediante la modificación de los materiales empleados.

En este contexto, cobra gran relevancia el concepto de biomaterial, materiales naturales, sintéticos o híbridos utilizados para la fabricación de implantes o dispositivos médicos que entran en contacto con el sistema biológico humano. Dependiendo de la función que deban cumplir, las propiedades de los biomateriales variarán. Sin embargo, todos ellos deben ser biocompatibles, es decir, que sean aceptados correctamente por el cuerpo humano, y no generar una reacción adversa por parte del sistema inmune. Según sus propiedades, los biomateriales se dividen en metales, cerámicas y biopolímeros (Chong et al., 2023). Debido a su gran versatilidad, bajo coste y capacidad de modificar sus propiedades fisicoquímicas desde su síntesis y adquirir diversas configuraciones (fibras, hidrogeles, membranas, etc.), la familia de los polímeros es la más usada como biomateriales y, en concreto, para la fabricación de sistemas de liberación controlada de fármacos (Gil & Hudson, 2004).

El mecanismo de liberación del fármaco depende de varios factores como el material del que está fabricado el nano-transportador, las propiedades del medio y el propio fármaco (Fu & Kao, 2010). De esta manera, el modo de funcionamiento de un sistema de liberación controlada es distinto para polímeros biodegradables y no biodegradables. Mientras que los polímeros no biodegradables utilizan mecanismos de difusión y permeabilidad, en los materiales biodegradables se da simultáneamente una liberación directa del fármaco y una erosión, que puede ser superficial o de todo el volumen (Santa & López Osorio, 2023).

El fármaco utilizado en este proyecto es el ciprofloxacino, del que se buscará lograr una liberación controlada. Es un antibiótico de la familia de las fluoroquinolonas con efecto bactericida. El ciprofloxacino es capaz de unirse a la enzima ADN girasa para bloquear la replicación bacteriana, pudiendo actuar sobre bacterias Gram positivas y negativas al detener su propagación. Es un fármaco insoluble en agua, por lo que normalmente son necesarias altas dosis que pueden traer consigo efectos secundarios negativos, como irritación del tejido subyacente. Sin embargo, su inclusión en sistemas nanotecnológicos, como las nanofibras, solucionan este problema (Hussein-Al-Ali et al., 2022). El estudio llevado a cabo por Assali et al.

demuestra la mejora en la actividad antibacteriana del ciprofloxacino unido a nanotubos de carbono respecto a su administración libre (Assali et al., 2017). La estructura química del ciprofloxacino se muestra en la Figura 2.

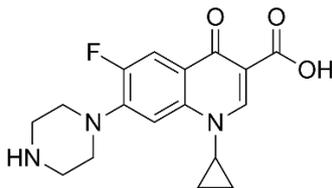


Figura 2. Estructura del ciprofloxacino. Fuente: (Benítez-Villalba et al., 2023).

Tradicionalmente, el ciprofloxacino se ha suministrado a partir de comprimidos orales y, para el tratamiento de enfermedades oculares, disuelto en colirio. Su efectividad en el postoperatorio de cirugías del ojo para la prevención de infecciones bacterianas ha sido probada por estudios recogidos en la Sociedad Española de Oftalmología (Carron et al., 2013). Por ello, una de las principales aplicaciones del ciprofloxacino es en el tratamiento postoperatorio de cataratas, la enfermedad ocular más extendida en la población.

Una catarata es una opacidad en el cristalino, una lente transparente encargada de focalizar la luz captada por el ojo. Es una de las causas más comunes de pérdida de visión en todo el mundo, siendo prevalente en personas mayores de 60 años. Existen evidencias epidemiológicas de que las cataratas son más comunes en mujeres que en hombres. No hay evidencias sólidas de que los factores relacionados con el estilo de vida sean la causa de esta discrepancia de género. Se ha planteado la hipótesis de que la disminución de estrógenos en la menopausia causa un mayor riesgo de cataratas en las mujeres (Zetterberg & Celoejevic, 2015). En cualquier caso, el tratamiento para mujeres y hombres es el mismo, por lo que no es necesario hacer ninguna distinción de género en los objetivos y la metodología de este proyecto. Gracias al avance de la tecnología, la cirugía actual de cataratas es ambulatoria y consiste en un proceso de facoemulsificación donde se rompe el cristalino por medio de ultrasonidos y se reemplaza con una lente intraocular. La visión se recupera completamente entre 1 y 5 días después de la intervención de manera espontánea. Sin embargo, para evitar complicaciones como la endoftalmitis o el Síndrome Tóxico del Segmento Anterior (TASS), se prescriben antibióticos, corticoesteroides y antiinflamatorios no-esteroides durante las 4 o 6 semanas posteriores a la cirugía. Aquí es donde cobran importancia los sistemas de liberación controlada de fármacos, ya que permiten el mantenimiento de una dosis constante a lo largo del tiempo sin necesidad de ayuda humana (Cicinelli et al., 2023).

Los biopolímeros, como ha sido mencionado anteriormente, son capaces de adquirir distintas configuraciones a escala nanométrica: hidrogeles, nanopartículas, membranas y nanofibras, entre otros. En los últimos años, este último modelo ha cobrado relevancia en sistemas de liberación controlada de fármacos (Chew et al., 2005; C. Huang et al., 2012). Entre todas las formas posibles de fabricación de nanofibras, la técnica de electrohilado ofrece una amplia variedad de propiedades que la convierten en una gran solución para la fabricación de este tipo de sistemas: gran superficie por unidad de área, amplia gama de materiales disponibles y control sobre los perfiles de liberación mediante el ajuste de la morfología, porosidad y composición de las fibras (Duque et al., 2013). Existen diversas formas de cargar los fármacos

en las nanofibras de ES, pudiéndose hacer tanto en la superficie como en el interior de fibras coaxiales. El primero presenta una velocidad de liberación generalmente rápida, mientras que el perfil de liberación de las fibras coaxiales con el fármaco cargado en el núcleo es más fácilmente controlable mediante la elección y modificación de los materiales usados en la cubierta (Cheng et al., 2018).

1.4. Electrohilado

El electrohilado o electrospinning (ES) es una técnica de fabricación de fibras en la que disoluciones poliméricas son sometidas a la acción de un campo eléctrico, dando lugar a fibras con diámetros que oscilan entre los 2 nm y varias micras (Bhardwaj & Kundu, 2010). El primer sistema de ES reconocido data de la década de 1940, cuando Formhals publicó una serie de patentes donde utilizaba el ES para conseguir fibras a partir de acetato de celulosa (Tucker et al., 2012). A partir de entonces, la técnica ha sufrido una importante evolución en su modo de funcionamiento, materiales empleados y aplicaciones.

En comparación a otros métodos de fabricación de nanofibras (como templado, dibujado, separación de fase por inducción termal o autoensamblado), el ES es una técnica simple, rentable, versátil y escalable (Serrano Espinosa, 2020; Valizadeh & Farkhani, 2014). Además, permite producir nanofibras con un diámetro constante de muy baja magnitud. Al reducir su tamaño, aparecen características interesantes como una elevada relación superficie-volumen, flexibilidad de las fibras, alta porosidad con cavidades interconectadas y mejor comportamiento mecánico (Z. M. Huang et al., 2003). Por todo ello, las nanofibras fabricadas mediante ES se han utilizado en una amplia gama de aplicaciones: industria textil, ingeniería tisular, reemplazo de huesos, implantes dentales, sistemas de liberación de fármacos, insertos vasculares, vasos sanguíneos artificiales, etc (Duque et al., 2013).

1.4.1. Montaje experimental y funcionamiento del proceso de electrohilado

El modo de funcionamiento del ES se basa en la creación de un campo electrostático mediante la aplicación de una diferencia de potencial elevada (del orden de decenas de kilovoltios) entre dos polos: uno de ellos en la aguja a través de la cual se inyecta la solución y otro en una pantalla colectora de un material conductor. Para la formación de las fibras, es necesario que las fuerzas electrostáticas superen la tensión superficial de las disoluciones permitiendo la formación de un chorro o jet que viaje desde la aguja al colector. La atracción de las cargas superficiales hacia el electrodo opuesto y la repulsión entre las mismas generan una fuerza que contrarresta directamente la tensión superficial (Fang & Reneker, 1997), por lo que la gota se distorsiona y da lugar a la estructura conocida como cono de Taylor, tal y como se muestra en la Figura 3. A partir de este cono se forman los chorros que viajan hasta la pantalla colectora debido a la diferencia de potencial entre los dos polos. En el camino, el chorro se estira dando lugar a fibras muy finas y el solvente se evapora, llegando a la pantalla únicamente la matriz polimérica (Castro Coelho et al., 2021).

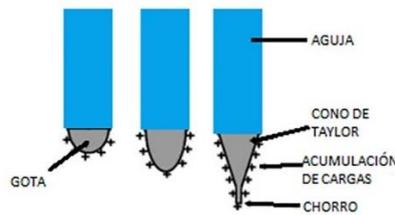


Figura 3. Proceso de formación del cono de Taylor. Fuente: (Linares Ortega & Espinosa Calderón, 2023).

Los componentes básicos de un montaje de ES son una aguja inyectora, un colector y una fuente de alta tensión. Tanto la aguja como el colector deben estar formados por materiales conductores, pues están conectados a la fuente de tensión y a tierra, respectivamente, actuando como polos de la diferencia de potencial aplicada. Estos elementos deben estar correctamente aislados para no influir en el campo eléctrico creado por la fuente de alta tensión, ya que podría alterar el proceso de deposición de las fibras. Junto a estos componentes, solemos encontrar otros elementos de soporte como una bomba de jeringa para mantener un flujo constante de la solución inyectada, cables que transporten el fluido o estructuras que sujeten la jeringa metálica. Se muestra un esquema básico en la Figura 4.

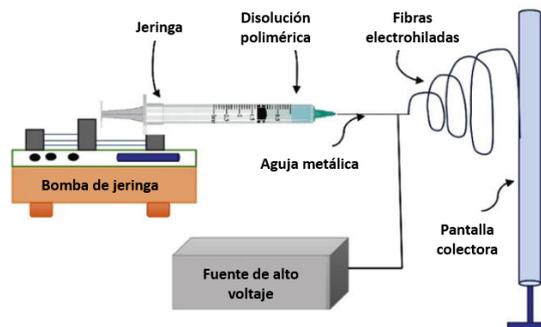


Figura 4. Montaje de ES con sus componentes señaladas. Modificado de (Kumar Sharma & Rachel James, 2022).

Existen dos configuraciones estándar para el ES: vertical y horizontal. En la configuración horizontal, a diferencia de en la vertical, se evita la deposición de gotas de la disolución que no se han electrohilado sobre la membrana colectora, ya que caen por el efecto de la gravedad antes de llegar a esta. Sin embargo, en la configuración vertical, la gravedad contribuye al movimiento de los chorros de la disolución, facilitando la labor del campo electrostático (Calzón Gutiérrez, 2016).

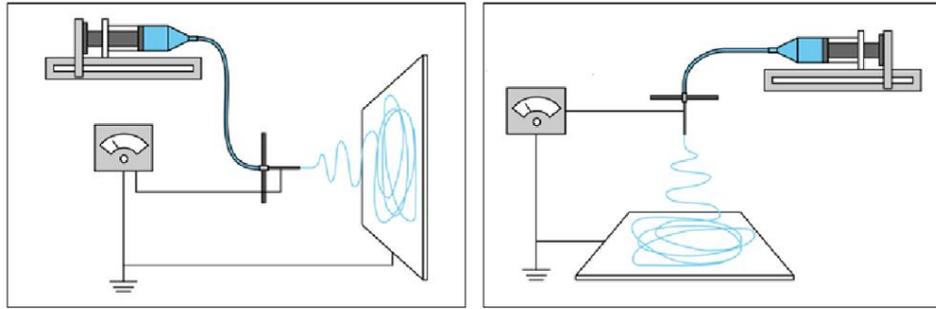


Figura 5. Configuraciones en horizontal (izquierda) y vertical (derecha) de un montaje de ES. Modificado de (Duque et al., 2013).

1.4.2. Materiales usados en electrohilado

El ES se puede llevar a cabo de dos maneras en función del estado del material a partir del cual se forman las nanofibras: en fundido y en disolución. En el ES en fundido, en lugar de usar disolventes, se pasa el polímero fundido a través de capilares. De esta forma, se evitan problemas relacionados con la acumulación y toxicidad de los solventes (Dalton et al., 2006). Sin embargo, esta técnica presenta ciertos inconvenientes: alta temperatura de procesamiento, peor control sobre la morfología de las fibras, equipos más complejos y costosos, dificultades en la incorporación de aditivos, etc. Por todo ello, en este trabajo nos centramos en la utilización de ES a partir de disoluciones poliméricas.

Durante los últimos años, se han ido descubriendo y utilizando nuevos polímeros aptos para la fabricación de nanofibras mediante ES. Dentro de esta gama encontramos polímeros tanto naturales como sintéticos. Los polímeros naturales, como el colágeno o la elastina, presentan mejor biocompatibilidad y baja toxicidad en comparación a los sintéticos, además de la capacidad de ser portadoras eficientes de proteínas (Pierschbacher & Ruoslahti, 1984). Por otro lado, los polímeros sintéticos permiten un ajuste más amplio de las propiedades mecánicas y tasa de degradación (Hakkarainen, 2002). Para la fabricación de las nanofibras en las que se basa el desarrollo de este trabajo, fueron utilizados dos polímeros sintéticos en los cuales nos centraremos: alcohol polivinílico (PVA) y ácido poli-L-láctico (PLLA). Sus estructuras químicas aparecen en la Figura 6.

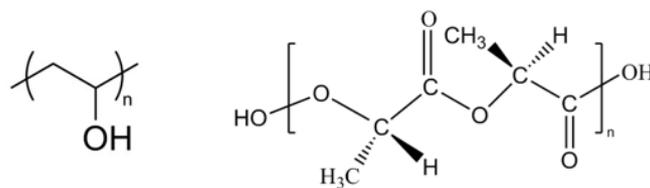


Figura 6. Estructura química del PVA (izquierda) y PLLA (derecha). Fuentes: (Polylactide, Inc., 2024; Mariano, 2012).

El alcohol polivinílico o PVA es un polímero sintético soluble en agua que se obtiene por polimerización del vinil acetato, dando lugar a PVAc, y posterior hidrólisis del grupo acetato (Buwalda et al., 2014). El grado de hidrólisis del polímero, su tacticidad y peso molecular afectan en gran medida a sus propiedades físicas y químicas: solubilidad en agua, biodegradabilidad, cristalinidad, resistencia mecánica, etc.

El estudio llevado a cabo por (DeMerlis & Schoneker, 2003) demuestra la baja toxicidad del PVA con nula actividad mutagénica al ser introducido en el cuerpo humano. Respecto a su biodegradabilidad, esta depende del entorno. La biodegradación del PVA se lleva a cabo de manera eficiente en condiciones aeróbicas en medio acuoso. La capacidad de modificar sus capacidades en función del grado de hidrólisis, excelente biocompatibilidad, facilidad en la formación de fibras y estabilidad térmica y mecánica lo hacen un material idóneo para ser electrohilado (Jeong Kim et al., 2002), mientras que su alta hidrofiliidad permite su utilización en la fabricación de sistemas de liberación controlada de fármacos con un perfil rápido de liberación (Li et al., 2022).

El ácido poli-L-láctico o PLLA es un biopolímero sintético de la familia de los ácidos polilácticos (PLAs) con una estructura semicristalina que se forma a partir de la polimerización de la L-lactida (Donate et al., 2020). El interés que suscitan los polímeros de esta familia como biomateriales se debe a su baja toxicidad en comparación a otros polímeros sintéticos y sus excelentes propiedades físicas y mecánicas, que son capaces de mantenerse durante largos periodos de tiempo (Lopresti et al., 2020).

El PLLA es reconocido como un polímero reabsorbible con una cinética de degradación lenta (con tiempos de degradación entre 1 y 12 semanas si es usado en ES) debida al grupo funcional metilo de su estructura, que aumenta la hidrofobicidad. Sin embargo, esta velocidad de degradación puede variar en función de su cristalinidad, microestructura y tensiones. Un menor grado de cristalinidad y mayores tensiones en su estructura conllevan una cinética más rápida. Durante su degradación por hidrólisis se libera ácido láctico, que el cuerpo es capaz de excretar en forma de agua y dióxido de carbono. Por todo ello, el PLLA es un material usado en sistemas de liberación controlada de fármacos (Capuana et al., 2022).

La combinación de PVA y PLLA ha sido probada anteriormente en un estudio llevado a cabo por Mahboudi et al., donde se fabricaron andamios a través de ES de estos dos polímeros para evaluar la diferenciación condrogénica de células madre (Mahboudi et al., 2020). Los cultivos llevados a cabo con estas fibras uniformes y lisas presentaron mayor viabilidad y tasa de proliferación que el resto, lo que nos puede dar un indicio de la compatibilidad de estos dos materiales.

Disolventes usados en ES: disolventes verdes

El disolvente cumple dos roles principales en el proceso de ES: disolver completamente las partículas del polímero a electrohilar y llevarlas hasta la pantalla colectora (Ohkawa et al., 2004). Existe una gran cantidad de disolventes usados en ES que permiten obtener fibras homogéneas y con la menor cantidad posible de defectos. Sin embargo, muchos de ellos, como el cloroformo o la dimetilformamida, son productos tóxicos con efectos adversos sobre el medio ambiente (Duque et al., 2013). Como solución ante este problema, surgen los conocidos como disolventes verdes. Estos solventes innovadores poseen una variedad de atributos como su carácter no inflamable, baja toxicidad, amigabilidad con el entorno y baja tensión superficial, que los convierte en opciones de solventes excelentes (Naziri Mehrabani et al., 2022). Dentro de este grupo encontramos al dimetilsulfóxido (DMSO) y el acetato de etilo (EA), capaces de disolver con eficacia el PVA y el PLLA, por lo que serán los disolventes utilizados en la fabricación de las nanofibras en este proyecto.

1.4.3. Parámetros del proceso de electrohilado

Los resultados al aplicar la técnica de ES dependen de distintos parámetros agrupados en 3 categorías: parámetros de la disolución, del proceso y ambientales. El control de todos estos parámetros resulta clave para el éxito de la técnica. La elección de cada uno está muy ligada al resto, lo que dota al ES de un alto nivel de complejidad.

Parámetros de la disolución

- **Concentración de polímero.** La concentración está directamente relacionada con el diámetro de las fibras. Altas concentraciones dan lugar a fibras más anchas y reducen la probabilidad de formación de perlas. Sin embargo, si la concentración es demasiado elevada, puede obstruir el sistema de inyectado, mientras que concentraciones excesivamente bajas hacen que las fibras no lleguen al colector y formen gotas en el camino (Yang et al., 2004).
- **Tensión superficial.** Una menor tensión superficial de las disoluciones reduce la posibilidad de formación de defectos o perlas en las fibras. El potencial aplicado será capaz de estirar más la gota sobre la punta de la aguja metálica, creando chorros más finos. Este valor depende tanto del polímero como del disolvente (Doshi & Reneker, 1995).
- **Viscosidad.** Soluciones viscosas dan lugar a fibras gruesas y largas, mientras baja viscosidad implica fibras cortas y más finas (Shahreen & Chase, 2015).
- **Conductividad.** Si una disolución tiene mayor conductividad, transportará mayor cantidad de cargas que harán que el chorro se estire, dando lugar a fibras más finas con menor número de imperfecciones (Bhardwaj & Kundu, 2010).
- **Volatilidad del disolvente.** Si el disolvente es más volátil, la evaporación en el camino que recorre el chorro hasta la pantalla colectora será mayor y favorecerá la formación de poros en la superficie de las fibras (Yang et al., 2004).

Parámetros del proceso

- **Voltaje aplicado.** La fuerza electrostática generada por el voltaje aplicado debe ser superior a la tensión superficial de las disoluciones para que se produzca el chorro. Este es el voltaje mínimo por debajo del cual no es posible obtener fibras. Una vez superado este valor, el diámetro de las fibras disminuye con el voltaje, pues mayores fuerzas electrostáticas aumentan el estrechamiento de las fibras. Sin embargo, si el voltaje aplicado es demasiado elevado, el cono de Taylor pierde estabilidad y se forman fibras más gruesas y con defectos de gota, pues el disolvente no es capaz de evaporarse en el tiempo de vuelo del chorro (Herrero, 2022; Tijing et al., 2019).
- **Distancia entre la aguja metálica y el colector.** La idea generalizada es que mayores distancias entre la punta de la aguja inyectora y la pantalla colectora conllevan una disminución del diámetro

de las fibras, ya que existe un mayor tiempo de vuelo de los chorros. Distancias demasiado elevadas pueden hacer que estos chorros no lleguen al colector y caigan por efecto de su propio peso. Si la distancia es demasiado corta, el disolvente no se evapora completamente y se crean fibras húmedas que dan lugar a una membrana continua en lugar de fibrosa (Kang et al., 2010) (Tijing et al., 2019).

- **Flujo de salida.** Si el flujo de salida de la disolución a través de la aguja metálica no es demasiado elevado, se evita la formación de perlas en las fibras por acumulaciones de la disolución en la punta que viajan hasta el colector. Por tanto, al aumentar el flujo de salida, además de obtener un mayor diámetro de fibra, crece el número de defectos en la membrana (Yuan et al., 2004).
- **Diámetro de la aguja metálica.** Un diámetro demasiado elevado de la aguja inyectora puede aumentar la probabilidad de formación de nodos en las fibras.

Parámetros ambientales

- **Humedad relativa.** Un aumento en la humedad puede provocar la aparición de poros y perlas en la superficie de las fibras. El agua que se acumule sobre las fibras puede tener efectos en su morfología. Además, este parámetro puede determinar la velocidad de evaporación de los disolventes: un disolvente volátil se puede evaporar muy rápido si se encuentra en un ambiente seco (Casper et al., 2004).
- **Temperatura.** La temperatura tanto de la disolución como del ambiente influyen en el proceso de ES. Normalmente, se suele trabajar a temperatura ambiente, pero a altas temperaturas se consiguen diámetros de fibra más uniformes (Demir et al., 2002).

1.4.4. Electrohilado coaxial

El electrohilado coaxial (ES coaxial) es una modificación de la técnica convencional explicada anteriormente. En este caso, se pueden electrohilar dos polímeros diferentes con propiedades completamente distintas, pudiendo aprovechar todas sus ventajas. Para producir estas fibras, se utiliza una boquilla con dos agujas de distinto diámetro. La de menor diámetro se introduce sobre la mayor de manera que las dos disoluciones no entren en contacto hasta que salen de la aguja y se exponen al campo electrostático. Se crea una estructura con un núcleo (*core*) y una cubierta (*shell*) tal y como se muestra en la Figura 7 (Tong et al., 2012).

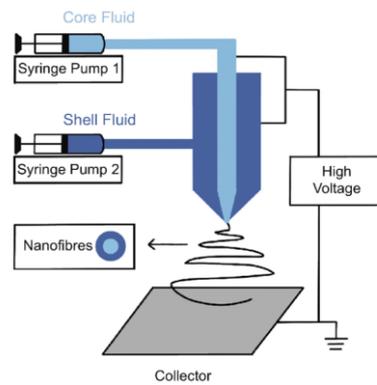


Figura 7. Montaje de ES coaxial. Fuente: (Li et al., 2022).

Este modelo es idóneo para la fabricación de sistemas de liberación controlada de fármacos, pues se puede introducir en el núcleo de la fibra el medicamento que se quiere suministrar, recubierto por un material con un perfil de degradación más lento que permita controlar la velocidad de liberación (Duque et al., 2013). El PVA es un material comúnmente usado como núcleo debido principalmente a su hidrofiliidad, pero también por su estabilidad química y térmica, capacidad de formar fibras y bajo coste. Por otro lado, para la capa externa, se deben usar materiales hidrofóbicos con un perfil de degradación lenta, como es el caso del PLLA (Li et al., 2022).

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Los métodos llevados a cabo en este trabajo se pueden clasificar en 4 grupos según la fase del proceso de desarrollo del sistema de liberación controlada de ciprofloxacino mediante electrohilado coaxial: preparación de las disoluciones (2.1), caracterización de las disoluciones (2.2), electrohilado (2.3), caracterización de las membranas (2.4) y ensayo de liberación de ciprofloxacino (2.5).

2.1. Preparación de las disoluciones

El primer paso para llevar a cabo cualquier parte del proceso es la preparación de las disoluciones. Es necesaria una correcta planificación para poder elegir los disolventes adecuados para cada tipo de polímero utilizado y determinar las proporciones de las disoluciones. La concentración de los polímeros se mide en porcentaje de masa por volumen (% m/v), utilizando el Sistema Internacional (SI). Para este trabajo, se escogieron dos polímeros sintéticos: alcohol polivinílico (PVA) (Poly(vinyl alcohol) average Mw 130000 Da, 99+% hydrolyzed, Sigma-Aldrich, San Luis, USA) y ácido poli-L-láctico (PLLA) (PURASORB® PL 18, Corbion N.V., Ámsterdam, Países Bajos). Las concentraciones de PVA y PLLA varían según el propósito de las disoluciones preparadas (electrohilado uniaxial o coaxial) y fueron optimizadas en trabajos previos realizados por investigadores del CBIT.

Como disolventes, se utilizaron DMSO (Dimetilsulfóxido purísimo, Scharlab S.L., Barcelona, España) y EA (Etilo acetato para síntesis, Scharlab S.L., Barcelona, España). Mientras que el PVA se disolvió únicamente en DMSO, para las disoluciones de PLLA se utilizó una mezcla 50:50 de DMSO y EA. Las disoluciones de PVA se prepararon al 5 (para el núcleo de las fibras coaxiales) y al 15% m/v (para electrohilado uniaxial). Por su parte, el PLLA se disolvió al 10 (para el recubrimiento de las fibras coaxiales) y 15% m/v (tanto para electrohilado uniaxial como para el recubrimiento de las fibras coaxiales). Se prepararon 40 mL de cada disolución con el fin de utilizarlas para el electrohilado y su caracterización. Para completar la disolución de los polímeros, se dejaron una noche en estufa a 85 °C sobre un agitador magnético.

El ciprofloxacino (Ciprofloxacina, Sigma-Aldrich, San Luis, USA) se incorporó a las disoluciones destinadas a formar las fibras uniaxiales (PVA al 15% m/v y PLLA al 15% m/v) y el núcleo de las fibras coaxiales (PVA al 5% m/v). La concentración de ciprofloxacino utilizada fue de 5 mg/mL. Los disolventes empleados fueron los mismos que para las disoluciones sin ciprofloxacino, aunque el método de preparación es ligeramente distinto. En primer lugar, se disuelve el fármaco en el DMSO y se deja en agitación durante unos 15 minutos para homogeneizar la mezcla. Pasado ese tiempo, se incorpora el polímero y, en el caso del PLLA, el volumen restante de EA. Estas disoluciones se mantienen en una estufa a 85 °C con agitación magnética, al igual que aquellas que no contienen ciprofloxacino.

Todas las disoluciones preparadas se conservan en la nevera a 4 °C para evitar su degradación. Dado que el electrohilado se realiza con las disoluciones a temperatura ambiente, antes de ser utilizadas se llevan a la

estufa a 85 °C durante aproximadamente una hora para conseguir una menor viscosidad de la disolución. Posteriormente se enfrían a temperatura ambiente.

El proceso de preparación de estas disoluciones debe llevarse a cabo en una cabina de extracción de gases, ya que tanto el DMSO como el EA son disolventes volátiles que emiten gases a temperatura ambiente que pueden ser nocivos para la salud humana. De esta manera, se aseguran unas condiciones de trabajo seguras, reduciendo la exposición del trabajador a sustancias potencialmente peligrosas.

Las propiedades de las disoluciones son un parámetro importante que influye en los resultados del ES. Por lo tanto, es fundamental realizar una caracterización adecuada de las mismas, tal y como se explica en el apartado 2.2.

2.2. Caracterización de las disoluciones

En este trabajo, se midieron la densidad y tensión superficial de todas las disoluciones empleadas para la fabricación de las membranas. Los experimentos se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones en las que se realizó el ES, con el fin de reproducir al máximo posible las propiedades de las disoluciones en el momento de la electrohilatura. Se ajustaron la temperatura de las disoluciones, así como la humedad relativa y la temperatura del entorno, a los niveles ambientales.

2.2.1. Densidad

La densidad de las disoluciones (ρ) desempeña un papel crucial en el proceso de ES, afectando varios aspectos de este, como la tasa de flujo de inyección, el diámetro de las fibras, sus propiedades mecánicas y la estabilidad del proceso. Por ello, es esencial conocer con precisión la densidad de las disoluciones para ajustar adecuadamente los parámetros del proceso de electrohilado.

Para medir estos valores se llevó a cabo un análisis volumétrico mediante la utilización de picnómetros como los que se muestran en la Figura 8 (Picnómetro Gay-Lussac 10 mL ESM. H-8/9, Vidra Foc S.A., Valencia, España). Estos son recipientes con un volumen conocido que permiten, mediante la medición de la masa contenida, calcular la densidad de las disoluciones.

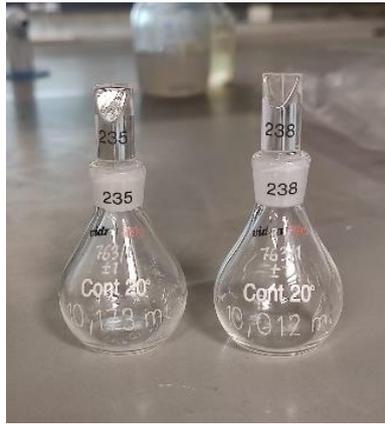


Figura 8. Picnómetros utilizados para la medida de la densidad de las disoluciones.

Se realiza una calibración previa con agua destilada, cuya densidad (ρ) a temperatura ambiente se conoce gracias a los datos recogidos en la literatura. Para ello, llenamos el picnómetro con agua destilada y medimos la masa (m) del agua contenida en su interior. Con estos datos, se calcula el volumen interno del picnómetro a partir de la ecuación (1), que será usado como volumen del picnómetro (V) en los cálculos siguientes.

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (1)$$

Una vez conocido el volumen del picnómetro, se deberá verter la disolución de la cual se quiere obtener su densidad y medir la masa introducida. El valor de la densidad se obtendrá dividiendo la masa de la disolución entre el volumen contenido en el picnómetro según la ecuación (1).

Entre las diferentes medidas se deben limpiar adecuadamente los picnómetros para evitar que existan restos de las disoluciones en su interior, ya que podría afectar al cálculo de las densidades. Estos se llevan a un baño de ultrasonidos (Sonorex Digitec, Bandelin Electronic GmbH & Co. KG, Berlín, Alemania) dentro de un bote ISO con el disolvente correspondiente en función de la solución polimérica a medir: agua destilada para las disoluciones que contienen PVA y acetona para las que contienen PLLA.

2.2.2. Tensión superficial

Como se explicó anteriormente en el apartado 1.4.3, la tensión superficial influye en la formación de defectos sobre la superficie de las fibras, además de afectar a su diámetro. Con bajas tensiones superficiales se consiguen fibras electrohiladas con menores diámetros y se reduce la posibilidad de formación de defectos.

La ley de Tate se utiliza para determinar la tensión superficial basándose en el equilibrio entre el peso de una gota suspendida en la punta de un capilar y la fuerza debida a la tensión superficial que impide que la gota caiga (Riba & Esteban, 2014). La ecuación fundamental de esta ley es:

$$m \cdot g = \gamma \cdot 2 \cdot \pi \cdot r \quad (2)$$

donde m es la masa de la gota, g la aceleración de la gravedad, γ la tensión superficial, y $2 \cdot \pi \cdot r$ el perímetro mojado en la frontera entre el líquido y el capilar.

Para aplicar esta ley de manera precisa, se deben considerar varios factores. La velocidad de formación de la gota es crucial; la gota debe formarse lentamente para minimizar los efectos hidrodinámicos y asegurar una forma regular. Se recomienda un tiempo de formación superior a 30 segundos para evitar gotas irregulares.

Debido a que la ley de Tate original tiende a subestimar la tensión superficial real, ya que supone que toda la gota cuelga idealmente desde el capilar, se introduce un factor de corrección (F). Este factor ajusta el cálculo para considerar que no toda la gota se desprende del capilar, lo cual es más representativo de la realidad. El factor de corrección se determina según la aproximación matemática de Lee-Chan-Pogaku como una función del radio adimensional (β), donde r es el radio de la aguja y V el volumen de una gota ideal vista como una esfera con el mismo radio que la aguja (Earnshaw et al., 1996).

$$F\left(\frac{r}{V^{1/3}}\right) = 1 - 0,921 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right) - 2,109 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right)^2 + 13,38 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right)^3 - 27,29 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right)^4 + 27,53 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right)^5 - 13,58 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right)^6 + 2,593 \cdot \left(\frac{r}{V^{1/3}}\right)^7 \quad (3)$$

Con este factor de corrección, la ecuación modificada para calcular la tensión superficial se convierte en:

$$m \cdot g = F \cdot \gamma \cdot 2 \cdot \pi \cdot r \quad (4)$$

Para realizar el experimento, se utilizó un recipiente cubierto con Parafilm® con el fin de evitar la evaporación de los disolventes volátiles utilizados como se muestra en la Figura 9. A través de un orificio, se introdujo una jeringa con una aguja de 21 G (0,8 mm de diámetro) con la que se dejaron caer 10 gotas de la disolución. Se midió su masa con una balanza de precisión para posteriormente obtener el peso de una gota individual y aplicarlo a la ecuación anterior para despejar el valor de la tensión superficial.



Figura 9. Imagen del proceso de deposición de gotas de las disoluciones en el interior del recipiente sellado.

2.3. Electrohilado uniaxial y coaxial

En la técnica de ES, las disoluciones preparadas se someten a un campo electrostático generado por una fuente de alta tensión conectada a una aguja metálica por la que se inyecta el material. Las cargas presentes en la disolución hacen que la gota acumulada en la punta de la aguja metálica se deforme y formen filamentos que viajan por el aire y se estiran hasta llegar a una membrana colectora conectada a tierra. Durante el proceso de hiladura la mayor parte del disolvente se evaporaba, formándose fibras sólidas en el colector.

La principal diferencia entre el ES uniaxial y el coaxial es la morfología de las fibras generadas. En el ES uniaxial, se utiliza una única disolución que forma una fibra homogénea, mientras que en el coaxial se inyectan dos disoluciones inmiscibles con agujas concéntricas para formar fibras con una estructura núcleo-recubrimiento. Las fibras uniaxiales se fabricaron a partir de las disoluciones de PVA y PLLA, ambas al 15% m/v. Para la fabricación de las fibras coaxiales, se usó PVA al 5% m/v para el núcleo y PLLA al 10% m/v y al 15 % m/v en la capa externa. Todas estas fibras se fabricaron tanto con las disoluciones que contenían ciprofloxacino como con las que no lo portaban, teniendo en cuenta que el recubrimiento de las fibras coaxiales en ningún caso llevó el fármaco.

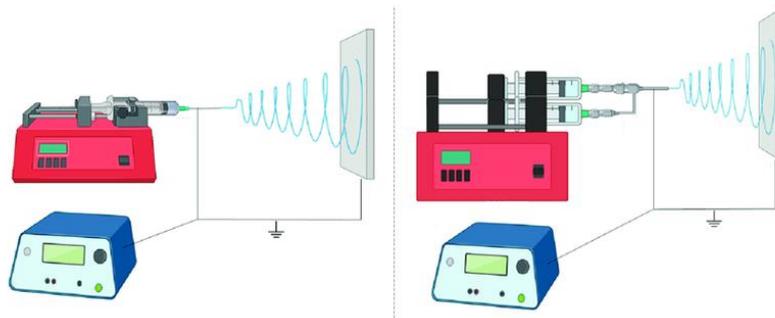


Figura 10. Montaje de ES uniaxial (izquierda) y coaxial (derecha). Modificado de (de Freitas et al., 2024).

El montaje utilizado en el proyecto se muestra en la Figura 11. En esta imagen se encuentran señalados todos sus componentes: una jeringa con la disolución polimérica (a) unida a una bomba de jeringa (NE 1000 RS-232, New Era Pump Systems Inc., Farmingdale, USA) (e), una aguja metálica con un calibre de 16 G (16 gauge, Metal Hub Needle, 2 in, point style 3, 6/PK, Hamilton Company, Reno, USA) (b), un colector rotatorio cubierto de papel de aluminio para facilitar la deposición de las fibras (c) y un cable de conexión (d) a la fuente de alta tensión (FC30P04, Glassman High Voltage Inc., High Bridge, USA) (f). Además de estos elementos, la cabina contaba con recubrimientos plásticos que aislaban los componentes metálicos, un sistema de control de la humedad y temperatura y un flujo de aire forzado para eliminar los gases producidos por la evaporación de los disolventes.

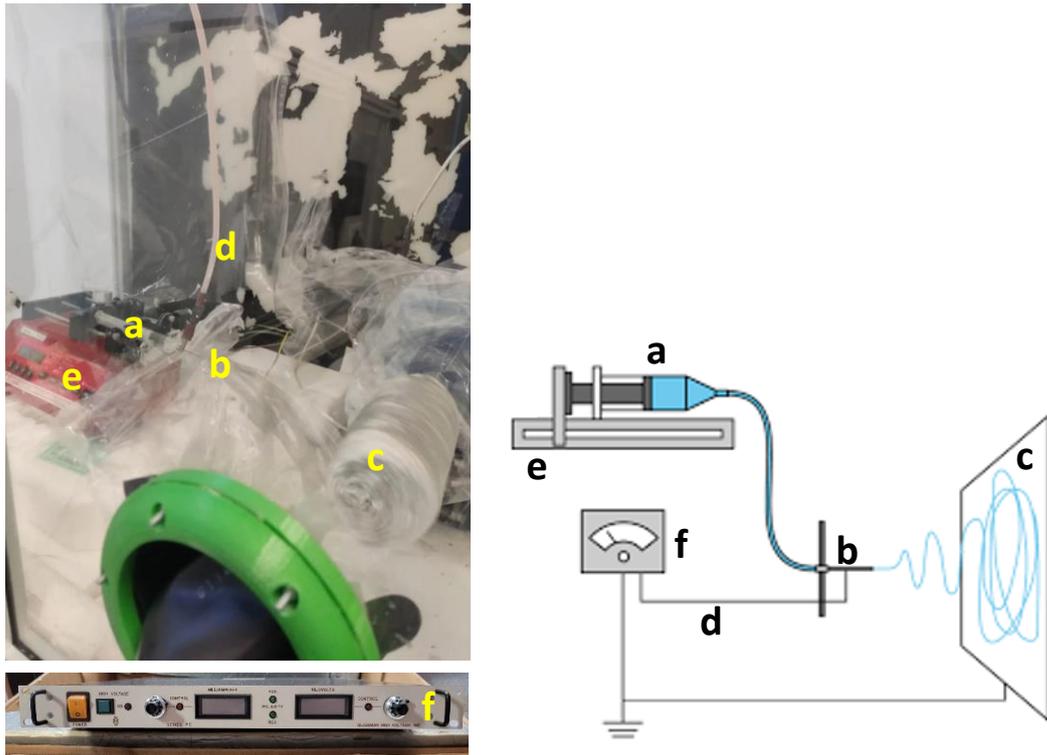


Figura 11. Imagen (izquierda) y esquema (derecha) del montaje usado para ES uniaxial con sus partes señaladas. Fuente: (Duque et al., 2013).

Los parámetros utilizados en el proceso de *electrospinning* (ES) uniaxial fueron obtenidos del estudio previo realizado por Mares Bou (Mares Bou, 2022). Se trabajó con una distancia de 20 cm entre la punta de la aguja y el colector, un flujo de inyección de 1 mL/h, un voltaje de 15 kV y una velocidad de rotación del colector de 30 rpm. Durante el proceso, se monitorearon la humedad relativa y la temperatura, las cuales correspondían a las condiciones ambientales. La temperatura se mantuvo entre 22 y 26 °C, mientras que la humedad relativa varió en un rango de 26 % a 50 %.

El montaje de ES coaxial difiere del uniaxial en la utilización de dos bombas de jeringa, una para cada una de las disoluciones empleadas, y la inclusión de una pieza metálica que guía las dos disoluciones a través de agujas concéntricas de calibre 21 G (21 gauge, Metal Hub Needle, 2 in, point style 3, 6/PK, Hamilton Company, Reno, USA) y 16 G (16 gauge, Metal Hub Needle, 2 in, point style 3, 6/PK, Hamilton Company, Reno, USA). En este caso, se emplearon flujos de inyección diferentes para las dos disoluciones, siendo estos de 1 mL/h para el material del núcleo (PVA) y de 2 mL/h para el recubrimiento (PLLA).

El paso final del proceso de fabricación de las membranas mediante electrohilado consistió en dejarlas durante la noche en una campana de extracción de gases, con el fin de evaporar los restos de solventes que pudieran quedar en las fibras. La notación de las muestras se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de las membranas fabricadas.

Nomenclatura	Descripción
PVA 15% C±	Membrana formada por ES uniaxial a partir de la disolución de PVA al 15% m/v con (+) o sin (-) ciprofloxacino
PLLA 15% C±	Membrana formada por ES uniaxial a partir de la disolución de PLLA al 15% m/v con (+) o sin (-) ciprofloxacino
Coaxial A1 (PLLA 15% PVA 5%) C±	Membrana formada por ES coaxial con recubrimiento de PLLA al 15% m/v y núcleo de PVA al 5% m/v con (+) o sin (-) ciprofloxacino
Coaxial A2 (PLLA 10% PVA 5%) C±	Membrana formada por ES coaxial con recubrimiento de PLLA al 10% m/v y núcleo de PVA al 5% m/v con (+) o sin (-) ciprofloxacino

2.4. Caracterización de las membranas

La caracterización de las membranas obtenidas es crucial para entender y optimizar sus propiedades físicas, químicas y mecánicas, asegurando su adecuación para aplicaciones específicas. Para lograr una caracterización integral, se emplean diversas técnicas analíticas que proporcionan información detallada sobre diferentes aspectos de las membranas: espectroscopía infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), un análisis del diámetro de las membranas a partir de imagen de microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM) y medidas del ángulo de contacto de gotas de agua sobre las membranas (WCA).

2.4.1. Espectroscopía infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica analítica que permite obtener espectros infrarrojos de transmitancia, absorción, emisión, fotoconductividad o dispersión en sólidos, líquidos y gases. Estos espectros proporcionan información detallada sobre la composición química y las estructuras moleculares del material estudiado.

El funcionamiento del FTIR se basa en la absorción de radiación infrarroja por las moléculas del material. Las moléculas experimentan transiciones vibracionales específicas cuando absorben radiación infrarroja a ciertas longitudes de onda. Estas transiciones se manifiestan como picos en el espectro infrarrojo, cada uno correspondiente a un modo vibracional particular de un grupo funcional en la molécula.

La estructura del espectrómetro FTIR utilizado (FTIR Alpha, Bruker Corporations, Billerica, USA) se muestra en la Figura 12. La radiación infrarroja de una fuente policromática se divide en dos haces mediante un interferómetro de Michelson. Un haz se refleja en un espejo móvil y el otro en un espejo fijo. Ambos haces se recombinan para generar un patrón de interferencia que depende de la diferencia de trayectoria óptica entre ellos. Este patrón de interferencia se registra con un detector a medida que el espejo móvil se desplaza, produciendo un interferograma.

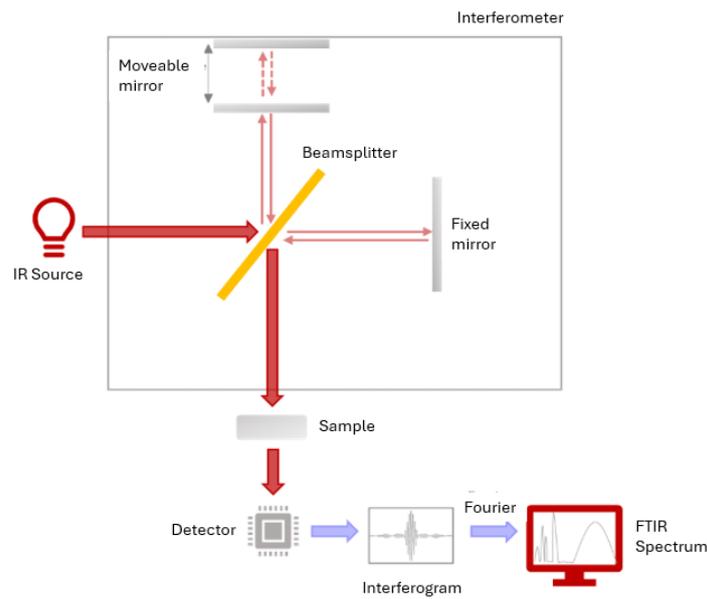


Figura 12. Funcionamiento de un sistema de FTIR. Fuente: (Edinburgh Instruments, 2023).

El interferograma, que contiene información en el dominio del tiempo, debe transformarse al dominio de la frecuencia para obtener el espectro infrarrojo. Esto se logra mediante la transformada de Fourier, lo que da nombre a la técnica. El resultado es un espectro de transmitancia infrarroja que muestra la cantidad de luz transmitida en función del número de onda, proporcionando una manera de distinguir inequívocamente las moléculas de los materiales presentes en la muestra.

Se obtuvieron gráficas correspondientes al espectro de cada una de las membranas fabricadas con el fin de confirmar la presencia de polímeros utilizados y comprobar que no existían impurezas o agentes contaminantes en las fibras electrohiladas. El programa integrado en el equipo de FTIR incluye una librería con los espectros de un amplio abanico de materiales y es capaz de compararlos con los resultados obtenidos para detectar la composición química de las muestras analizadas.

2.4.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una técnica utilizada para el análisis de las propiedades térmicas de un material. A partir de las curvas obtenidas, se pueden obtener datos de suma importancia para la caracterización de las membranas, como la temperatura de transición vítrea (T_g), la temperatura de fusión (T_f) y el grado de cristalinidad. Existen dos tipos de DSC: el DSC de flujo térmico y el DSC de compensación de potencia. En este trabajo, se usa el primero de ellos.

El DSC de flujo térmico mide la diferencia en la tasa de flujo de calor entre una muestra y un material de referencia, en función de la temperatura, mientras ambos están sometidos a un programa de temperatura controlado. El calor no es una variable medible de forma directa, por lo que es necesario un método de medida indirecto para calcular el calor expulsado o absorbido por la muestra. Para ello, se utiliza una

referencia y se monitoriza la diferencia de temperatura entre esta y la muestra, lo cual es proporcional a la capacidad calorífica del material (Menczel et al., 2023).

Para este análisis, se prepararon muestras de aproximadamente 10 mg de cada una de las membranas fabricadas que fueron encapsuladas en crisoles como los que se muestran en la Figura 13 e introducidas en el equipo de DSC (DSC 8000, Perkin Elmer Inc., Waltham, USA). Se realizaron dos barridos de temperatura a una velocidad de 20 °C/min desde -80 °C a 240 °C de manera que se incluyesen las temperaturas de transición vítrea y de fusión de los polímeros utilizados, las cuales se recogen en la Tabla 2. El primero de los barridos es utilizado para eliminar la memoria térmica del material, mientras que el segundo es el utilizado para obtención de los resultados.



Figura 13. Crisoles propios del DSC 8000 de Perkin Elmer.

Tabla 2. Temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_f) de los polímeros utilizados en ES (PVA y PLLA) (Reguieg et al., 2020).

	T_g (°C)	T_f (°C)
PVA	75	200-300
PLLA	55-65	170-180

El termograma obtenido representa la diferencia del flujo de calor de la muestra y el crisol vacío con el exterior en función de la temperatura aplicada. Los picos y cambios de pendientes en la gráfica representan las transiciones térmicas más importantes, como la T_g , o la T_f .

2.4.3. Diámetro de las fibras

El diámetro de las fibras está determinado por diversos parámetros del proceso de ES (tensión superficial de las disoluciones, voltaje aplicado, concentración del polímero, distancia entre la aguja y el colector, etc.), tal y como se explica en el apartado 1.4.3. Es por ello que resulta de gran interés medir el diámetro de las fibras obtenidas para poder ajustar los parámetros que influyen en su formación.

La microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM) proporciona imágenes de alta resolución y gran profundidad de campo de la superficie de la muestra. La información que se puede obtener de estas imágenes es tanto morfológica (forma y tamaño de las fibras) como topográfica (características de la superficie como rugosidad, porosidad y texturas). Al tratarse de una técnica que incide un haz de electrones sobre las muestras, estas deben ser conductoras. Por tanto, debieron ser cubiertas con un recubrimiento de oro en vacío (Leica Microsystems, modelo EM MED020, España).

software que realiza mediciones automáticas del ángulo de contacto de las gotas sobre la superficie analizada. En el procedimiento experimental, la membrana se coloca en la plataforma central del instrumento y se deja caer una gota de 2 μL de agua destilada sobre ella. Esta medición se repite con 10 gotas de agua diferentes para reducir el error en la medida.

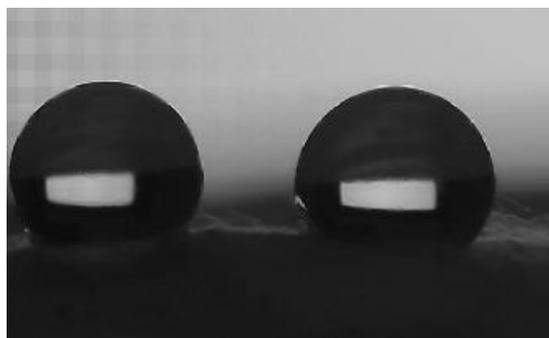


Figura 15. Imagen obtenida con la cámara del goniómetro de ángulo de contacto.

2.5. Liberación de ciprofloxacino

El ensayo de liberación cobra gran relevancia dentro del estudio, ya que permite estudiar el modo de liberación del ciprofloxacino a partir de las distintas membranas en función de los materiales, técnicas y parámetros de ES utilizados. Consiste en la medición de la cantidad de ciprofloxacino liberado por muestras de las membranas fabricadas que fueron cargadas con el fármaco en instantes específicos previamente determinados, con el objetivo de hallar el perfil de liberación de cada una a lo largo del tiempo.

Se utilizaron muestras, tanto uniaxiales como coaxiales, de aproximadamente 10 mg, con y sin ciprofloxacino, pues estas últimas sirvieron como control. Las membranas eran muy finas, por lo que se tuvieron que seleccionar superficies elevadas y plegarlas para conseguir la cantidad de material necesaria para el ensayo de liberación y un tamaño reducido para introducirlas en los pocillos. Se usaron dos placas de cultivo con 24 pocillos, una para las membranas uniaxiales y otra para las coaxiales, donde se utilizó cada una de las filas para colocar 4 muestras de cada membrana en 1,5 mL de un tampón fosfato salino (PBS). Las placas utilizadas se muestran en la Figura 16. Las membranas que contenían PLLA flotaban sobre el medio acuoso, por lo que fue necesario usar perlas inertes de vidrio para que estuviesen completamente sumergidas en el PBS.

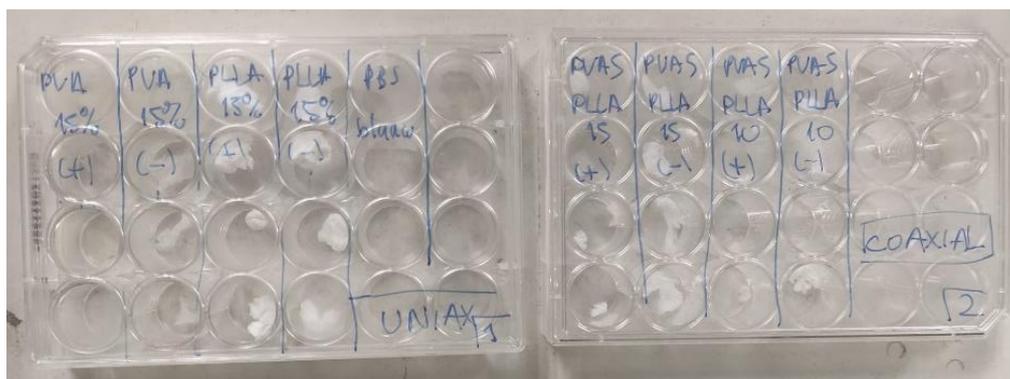


Figura 16. Placas con las que se realizó el ensayo de liberación. Cada muestra se identifica con la fila en la que se encuentra (de arriba abajo: A, B, C, D) y la membrana a la que pertenece (1: PVA 15% C+, 2: PVA 15% C-, 3: PLLA 15% C+, 4: PLLA 15% C-, 5: coaxial A1 (PLLA 15% | PVA 5%) C+, 6: coaxial A1 (PLLA 15% | PVA 5%) C-, 7: coaxial A2 (PLLA 10% | PVA 5%) C+, 8: coaxial A2 (PLLA 10% | PVA 5%) C-).

Se tomaron muestras del medio en 12 tiempos preseleccionados hasta los 40 días, los cuales se muestran en la Tabla 3. En cada uno de estos instantes, se extrajeron 0,5 mL del medio de liberación y se almacenaron a 4 °C hasta su análisis. Los pocillos se rellenaron con 0,5 mL de PBS después de cada extracción para mantener constante el volumen del medio. Entre cada tiempo de extracción, las placas de cultivo se conservaron en estufa a 37 °C para simular las condiciones fisiológicas del cuerpo humano. Debido al riesgo de evaporación del medio a esta temperatura, las placas fueron selladas con papel Parafilm® para prevenir la pérdida de volumen.

Tabla 3. Tiempos de extracción de las muestras, donde "h" significa horas y "d", días tras el inicio del ensayo.

t1	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	t9	t10	t11	t12
2 h	4 h	8 h	1 d	2 d	3 d	4 d	7 d	10 d	23 d	30 d	40 d

Es importante destacar que en el primer día del ensayo se tomaron 3 muestras del medio. Esto es debido a la alta velocidad de liberación en las membranas uniaxiales de PVA. La inclusión de estos puntos de tiempo es crucial para obtener una curva representativa del perfil de liberación de estas membranas en las etapas iniciales del ensayo.

Conjuntamente a este experimento, se hizo una medición de la cantidad de ciprofloxacino que había en las membranas al principio y final del ensayo previamente descrito. Para ello, se tomaron 4 muestras de aproximadamente de 10 mg de cada una de las membranas cargadas con ciprofloxacino, las cuales fueron encapsuladas en botes roscados de tapa negra de 2 mL. Del mismo modo, las membranas utilizadas en el ensayo de liberación fueron recolectadas después de los 40 días y colocadas en este tipo de frascos. A estos se les añadió 0,5 mL de agua destilada y 1 mL de cloroformo, disolventes específicos del PVA y PLLA respectivamente, con el fin de disolver las muestras. Para asegurar la disolución completa, las muestras se mantuvieron en una estufa a 85 °C durante toda la noche. De esta manera, se logró que el fármaco contenido en las membranas se acumulase en el agua destilada de las muestras.

Posteriormente, las muestras se centrifugaron a 13000 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos en una centrifugadora (modelo 5804R, Eppendorf). Después de este proceso, solo se extrajo el agua donde el fármaco se encontraba disuelto, la cual quedaba separada del cloroformo debido a la inmiscibilidad y diferencia de densidades entre ambos líquidos. Estas muestras fueron utilizadas para cuantificar la cantidad de ciprofloxacino presente en las membranas al inicio y al final del ensayo de liberación.

Para la medición de la concentración de ciprofloxacino en las muestras extraídas, se utilizó el espectrofotómetro de microvolúmenes *NanoDrop One* (NanoDrop One, Thermo Scientific, Waltham, USA), el cual se muestra en la Figura 17. Se utilizó el método de detección de proteínas general por absorbancia a 280 nm, donde se mide la absorbancia de la muestra a esa longitud de onda.

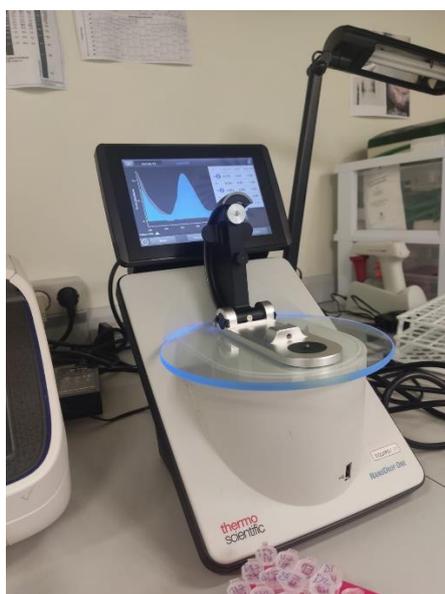


Figura 17. Espectrofotómetro de volúmenes *NanoDrop One* utilizado.

El *NanoDrop One* trabaja con volúmenes de 1 a 2 μL , siendo las gotas depositadas de 2 μL . Antes de analizar las muestras, es necesario tomar una referencia (blanco) del medio en el que se encuentra el ciprofloxacino a medir. Para las muestras tomadas de los pocillos en el ensayo de liberación, este blanco se realizó con PBS. En el caso de las membranas disueltas en agua y cloroformo, el blanco se preparó con agua destilada. Después de analizar cada gota, el equipo proporciona valores de concentración en mg/mL , absorbancia a 280 nm (A_{280}) e índice de pureza de la muestra (A_{280}/A_{260}).

Cabe destacar que, debido a la utilización de un método en el que no se especificaron las propiedades del ciprofloxacino, la concentración reportada por el *NanoDrop One* no representa el valor real de las muestras. Por lo tanto, se llevó a cabo una curva de calibrado para transformar los valores de absorbancia en concentraciones reales de ciprofloxacino. Se prepararon dos soluciones base del fármaco, una en PBS y otra en agua destilada, ambas con una concentración de 1,5 mg/mL . Se tomó 1 mL de cada una de estas disoluciones y se realizaron 9 diluciones seriadas 1:1 para obtener una reducción progresiva de la concentración del antibiótico. A partir de las ecuaciones de las rectas ajustadas a los datos obtenidos, se

calculó la ecuación necesaria para convertir el valor de absorbancia (A280) que nos daba el equipo en concentraciones de ciprofloxacino en $\mu\text{g/mL}$.

Las gráficas correspondientes al ensayo de liberación del ciprofloxacino muestran la masa acumulada del fármaco liberada a lo largo del tiempo. Para determinar la masa presente en el medio donde se encontraban las membranas en cada momento, se multiplicó la concentración medida por el *NanoDrop One* por el volumen de PBS en los pocillos (1,5 mL). La masa liberada durante un intervalo de tiempo específico se calculó como la diferencia entre la masa presente en el medio al principio y al final de dicho intervalo, excluyendo la masa contenida en el volumen extraído en el primero de los tiempos.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el siguiente capítulo se muestran los resultados obtenidos en este Trabajo Final de Grado a partir de los ensayos descritos en el apartado 2. Estos nos permiten describir las propiedades de las disoluciones utilizadas y las membranas obtenidas por electrohilado para comprender su funcionamiento como sistemas de liberación controlada de ciprofloxacino.

3.1. Caracterización de las disoluciones

A continuación, en la Tabla 4, se presentan los valores obtenidos para la densidad y tensión superficial de las disoluciones empleadas en ES como la media de las medidas realizadas junto a la desviación estándar de las mismas.

Tabla 4. Valores obtenidos de densidad (en g/mL) y tensión superficial (en mN/m) de las disoluciones utilizadas.

Polímero	Concentración del polímero (% m/v)	ciprofloxacino (+ ó -)	Densidad (g/mL)	Tensión superficial (mN/m)
PVA	5	-	1,1023 ± 0,0010	77,2 ± 1,6
		+	1,10618 ± 0,00047	81,2 ± 2,7
	15	-	1,1126 ± 0,0017	64,74 ± 0,95
		+	1,1134 ± 0,0014	66,65 ± 0,63
PLLA	10	-	1,02424 ± 0,00070	62,21 ± 0,60
	15	-	1,04103 ± 0,00046	69,14 ± 0,76
		+	1,0373 ± 0,0013	67,5 ± 1,7

Los picnómetros son instrumentos extremadamente precisos, lo que se refleja en sus desviaciones estándar muy bajas. Gracias a esta precisión, los resultados obtenidos con picnómetros son altamente fiables, permitiendo mediciones exactas y reproducibles en la determinación de las densidades de las disoluciones.

Como se puede observar en la Tabla 4, las disoluciones creadas a partir de PVA presentan en conjunto mayor densidad que aquellas que contienen PLLA. Esto es debido principalmente a la diferencia de

densidades de los disolventes. Mientras que el PVA se disolvió únicamente en DMSO, con una densidad de 1,100 g/mL, para el PLLA se empleó una mezcla 50:50 de DMSO y EA, cuya densidad disminuye hasta los 0,902 g/mL. Por tanto, la masa de disolvente utilizado en las disoluciones de PVA fue mayor que en las de PLLA, dando lugar a mayores valores de la densidad.

Por otro lado, como era de esperar, la densidad de las disoluciones aumentó en función de la concentración del polímero en la muestra. Esto se refleja en las disoluciones tanto de PLLA como de PVA. Respecto a la adición de ciprofloxacino, las diferencias observadas no se pueden considerar significativas, ya que los valores se encuentran dentro de un rango muy estrecho con desviaciones estándar bajas: $[1,1023 \pm 0,0010, 1,10618 \pm 0,00047]$ g/mL para la disolución de PVA al 5% m/v, $[1,1126 \pm 0,0017, 1,1134 \pm 0,0014]$ g/mL para la de PVA al 15% y $[1,0373 \pm 0,0013, 1,04103 \pm 0,00046]$ g/mL para la de PLLA al 15%. Así, se puede concluir que la presencia del fármaco no altera sustancialmente la densidad de las disoluciones.

La tensión superficial de una disolución polimérica está afectada por una mayor cantidad de factores en comparación con la densidad, lo que resulta en un comportamiento más complejo y multifacético. Por ello, no se encuentra una línea de tendencia clara en nuestros resultados. Entre estos factores que afectan a la tensión superficial se encuentran los siguientes: propiedades y concentración del polímero, naturaleza del disolvente, presencia de aditivos y temperatura (Servín Medina et al., 2016).

La concentración del polímero en la muestra afecta directamente a su tensión superficial. A bajas concentraciones, las cadenas poliméricas pueden extenderse con mayor facilidad a lo largo del disolvente y estabilizar la interfaz entre la disolución y el aire, disminuyendo así la tensión superficial.

Las interacciones entre el polímero y el disolvente también son fundamentales para la determinación de la tensión superficial. El DMSO es un disolvente polar que puede formar fuertes interacciones con los grupos hidroxilo (-OH) de la cadena del PVA, un polímero altamente hidrofílico. Por su parte, el PLLA es un polímero hidrofóbico con menor capacidad para formar enlaces de hidrógeno con el DMSO y el EA. La mezcla de estos dos disolventes, además, puede resultar en interacciones menos favorables en la interfaz líquidos-gas. Por todo ello, las disoluciones de PVA tendrán un mayor valor de tensión superficial que las de PLLA, ya que las fuerzas de interacción a vencer para aumentar su superficie en una unidad serán mayores (Domínguez et al., 2014).

El ciprofloxacino provoca cambios en las interacciones moleculares que ocurren entre los polímeros y los disolventes, ya que puede crear puentes de hidrógeno que compiten con las moléculas del polímero. De esta manera, aumentan las interacciones ciprofloxacino-polímero o ciprofloxacino-disolvente. La menor diferencia entre las disoluciones de PVA al 15% m/v respecto a las formadas por el mismo polímero a menor concentración (5% m/v) indica que el efecto de la adición del fármaco disminuye cuanto mayor sea la concentración del polímero.

Todos los resultados presentados en la Tabla 4 son acordes a lo recién explicado a excepción de las disoluciones de PVA al 15% m/v, las cuales presentan menores tensiones superficiales que aquellas con menor concentración del polímero. Debido a su alta viscosidad, la medida de la tensión superficial de estas disoluciones se llevó a cabo con una temperatura ligeramente mayor que el resto. De lo contrario, hubiese aumentado la probabilidad de que la aguja utilizada en el experimento se hubiese visto obstruida. En general, la tensión superficial disminuye con la temperatura debido a un aumento de la agitación térmica que reduce el valor de las fuerzas de cohesión (Palmer, 1976).

Las propiedades de las disoluciones utilizadas en ES tienen una gran influencia en el proceso. Por tanto, los resultados obtenidos en este apartado ayudarán a comprender con mayor facilidad la morfología y comportamiento de las membranas fabricadas.

3.2. Caracterización de las membranas

Espectroscopía de infrarrojos por Transformada de Fourier (FTIR)

La técnica de FTIR se utiliza para determinar la presencia de ciertos elementos en las muestras. Al ser aplicada sobre las membranas electrohiladas, podemos determinar si los materiales utilizados en las disoluciones están presentes en las fibras fabricadas. En la Figura 18, se muestran los espectros FTIR de las membranas que no contenían ciprofloxacino.

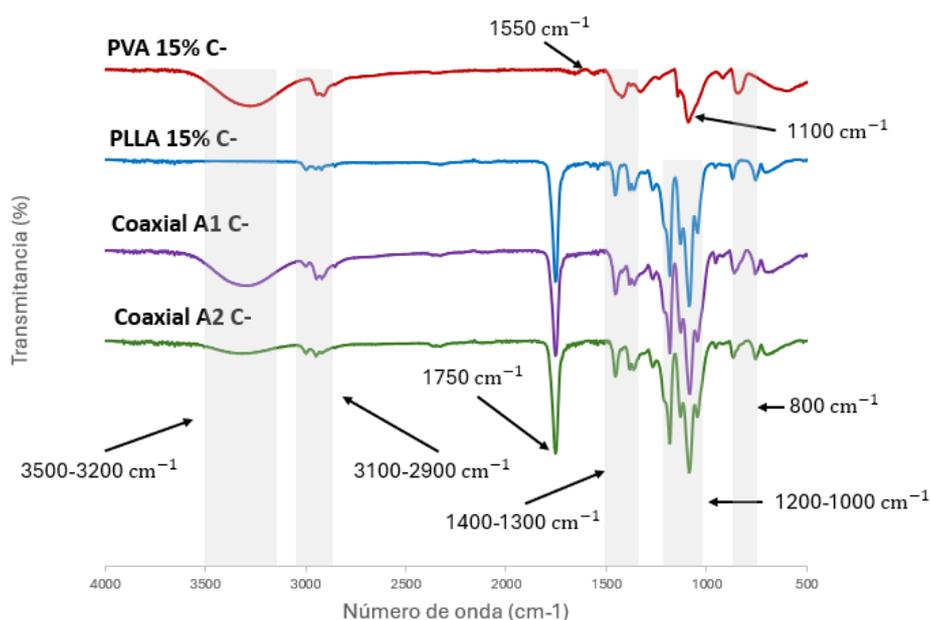


Figura 18. Espectros FTIR de las membranas de PVA al 15%, PLLA al 15%, coaxial A1 y coaxial A2, todas sin ciprofloxacino. Aparecen marcados los picos y bandas características de los espectros representados.

En un espectro de infrarrojo, la información contenida entre los 4000 y los 1500 cm^{-1} representa la vibración de los grupos funcionales presentes en la estructura de las moléculas del material. Esta región se suele dividir en 3 partes para facilitar el análisis del espectro: entre 4000 y 2500 cm^{-1} aparecen enlaces de unión simple con el hidrógeno (por ejemplo, O-H, C-H y N-H); entre 2500 y 2000 cm^{-1} pueden apreciarse picos debidos a enlaces triples ($\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{O}$ o $\text{C}\equiv\text{N}$); y el rango de 2000 a 1500 cm^{-1} presenta picos de frecuencia debidos a la presencia de enlaces dobles. Por debajo de los 1500 cm^{-1} , comienza la región de huella digital. Las bandas que aparecen en esta región son a menudo causadas por varios tipos de vibraciones de enlaces en el esqueleto de las moléculas y son esenciales para su identificación, ya que

permiten a cada material tener un espectro único y reconocible, de ahí el nombre de esta región (Pedro Pedro Martín Mondragón Cortez, 2020).

El espectro situado en la parte superior de la Figura 18 corresponde al obtenido de la membrana de fibras uniaxiales formada a partir de la disolución al 15% m/v de PVA. En este se pueden detectar aproximadamente los picos característicos del PVA: 3500-3300 cm^{-1} (banda ancha debida al estiramiento de los enlaces O-H), 2900 cm^{-1} (estiramiento simétrico y asimétrico de los grupos CH_2), 1600-1500 cm^{-1} (presencia de agua por absorción de humedad ambiental debido a la naturaleza hidrofílica del PVA), 1400-1300 cm^{-1} (deformación del CH_2), 1200-1000 cm^{-1} (estiramiento del enlace C-O en los grupos hidroxilo) y 800 cm^{-1} (deformación fuera del plano C-H). En la Figura 19, se muestra un espectro de FTIR de *films* obtenidos a partir de PVA por Jipa et al. (Jipa et al., 2012). Las semejanzas en la localización de los picos principales y los resultados del análisis realizado por el propio equipo de espectroscopía infrarroja nos permiten confirmar la presencia del PVA en nuestras muestras.

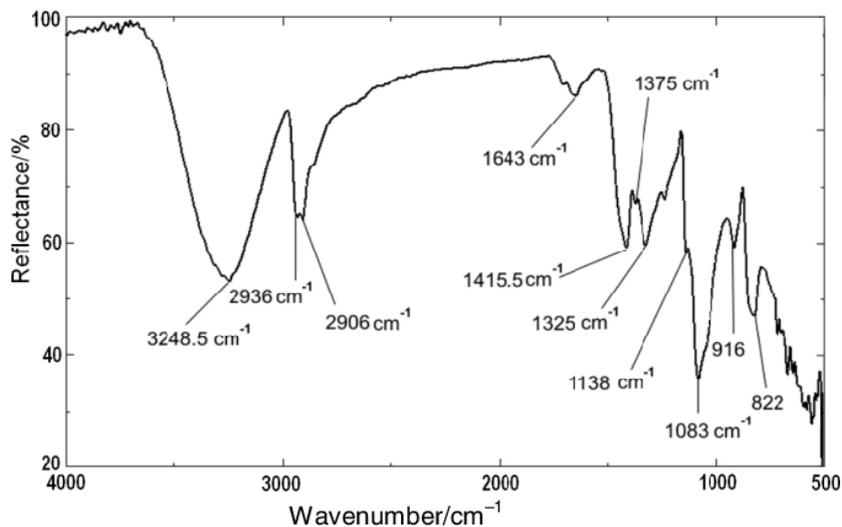


Figura 19. Espectro FTIR del PVA. Fuente: (Jipa et al., 2012).

Por otro lado, la gráfica azul de la Figura 18 representa el espectro FTIR de la membrana uniaxial de PLLA al 15% m/v. Al igual que con la membrana de PVA, se puede identificar la localización aproximada de los picos principales: 3100-2900 cm^{-1} (estiramiento simétrico y asimétrico de los grupos etilo CH_2 y metilo CH_3), 1750 cm^{-1} (estiramiento de los grupos carbonilo C=O), 1450-1300 cm^{-1} (deformaciones de los grupos metilo CH_3), 1200-1000 cm^{-1} (estiramiento simétrico y asimétrico del éster C-O-C) y 800 cm^{-1} (deformación fuera del plano C-H). Los picos principales de la Figura 20 coinciden aproximadamente con los del espectro obtenido. Estos resultados, junto con el análisis del equipo utilizado, constituyen evidencias sólidas de la presencia de PLLA en la membrana.

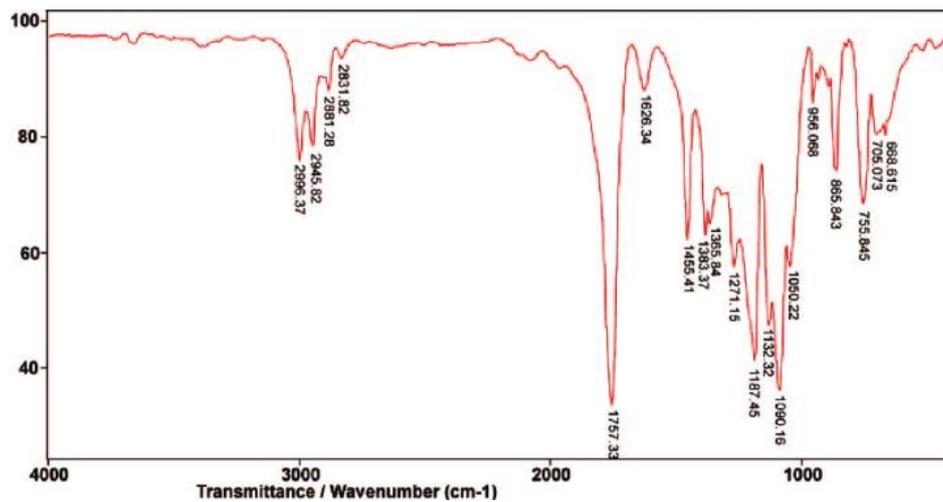


Figura 20. Espectro FTIR del PLLA. Fuente: (Singla et al., 2012).

Los espectros FTIR de las membranas coaxiales presentados en la Figura 18 combinan características propias de los dos polímeros presentes en las muestras. Ambas gráficas son prácticamente idénticas a la del PLLA en la mayoría de su trazo, pues forma el recubrimiento de las fibras y se encuentra en mayor cantidad que el PVA (las disoluciones utilizadas de PLLA se encuentran al 10% y 15% m/v, mientras que las de PVA, al 5% m/v). La mayoría de los picos característicos del PLLA son fácilmente reconocibles: 1750 cm^{-1} , $1450\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ o $1200\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$, por ejemplo. Sin embargo, también se reconocen bandas propias del espectro de PVA, como la de $3500\text{ a }3300\text{ cm}^{-1}$, o un alargamiento del pico a 2900 cm^{-1} . A partir de este análisis, podemos concluir que el electrohilado coaxial ha funcionado correctamente, y las fibras fabricadas utilizando esta técnica contienen tanto PLLA como PVA.

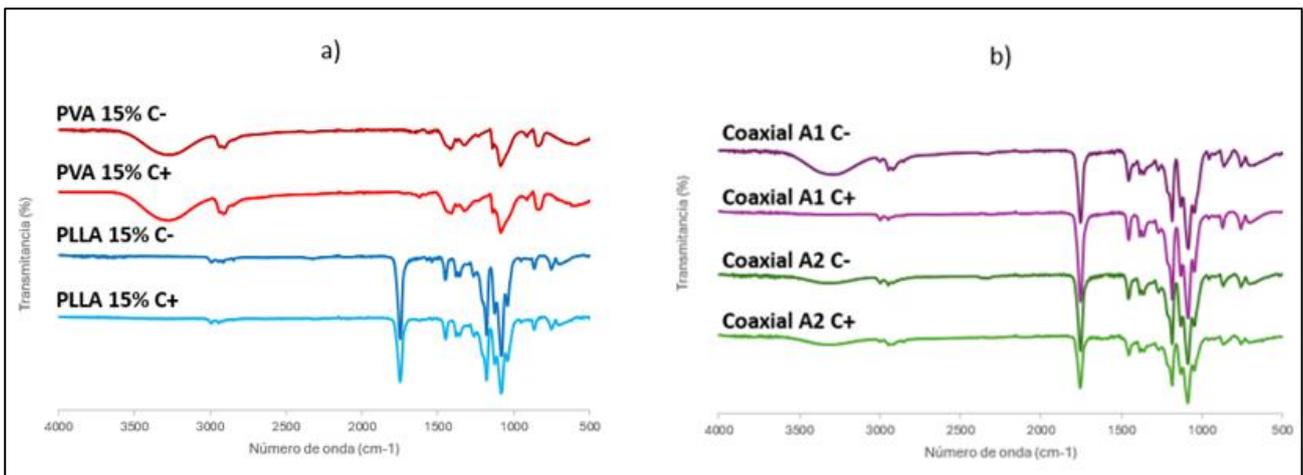


Figura 21. Espectros FTIR de las membranas fabricadas. En la figura a) se muestra el espectro de $500\text{ a }4000\text{ cm}^{-1}$ de las membranas uniaxiales con y sin ciprofloxacino, mientras que en la imagen b) aparecen los espectros de las coaxiales.

En la Figura 21 se muestran todos los espectros FTIR obtenidos de las membranas fabricadas. La imagen a) incluye los espectros de las fibras uniaxiales y la imagen b), los de las coaxiales. Se representan conjuntamente las membranas que contienen ciprofloxacino y las que no están cargadas con el fármaco. Con las gráficas obtenidas mediante el equipo de FTIR, resulta complicado encontrar variaciones que confirmen la presencia de ciprofloxacino en las muestras. Para ello, deberían presentarse características intermedias entre los espectros presentados en la Figura 18, correspondiente a los espectros de las membranas sin antibiótico, y la Figura 22, que muestra el espectro infrarrojo del ciprofloxacino puro.

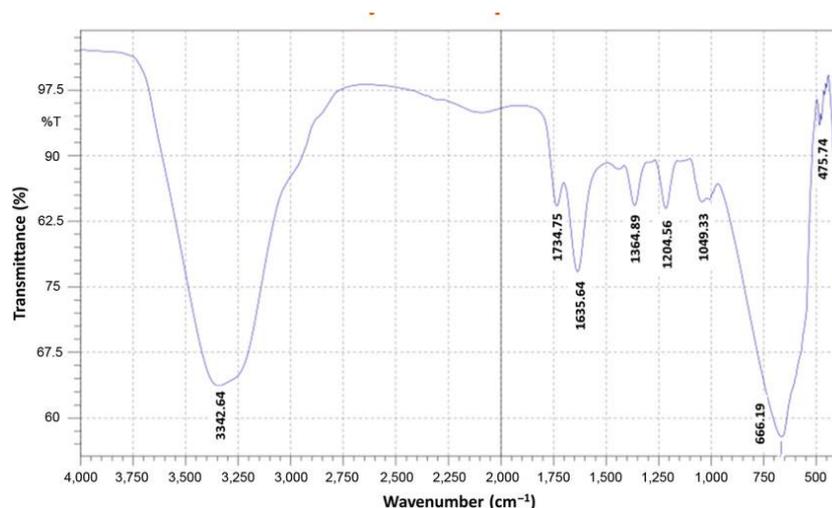


Figura 22. Espectro FTIR del ciprofloxacino puro. Fuente: (Khan et al., 2016).

Estos resultados no quieren decir que no haya ciprofloxacino en las muestras que deberían contenerlo. Se han de considerar las limitaciones de la técnica cualitativa empleada, especialmente teniendo en cuenta que la masa utilizada del fármaco en la preparación de las disoluciones es relativamente baja en comparación a la de los polímeros: cada disolución de 40 mL contenía 200 mg de ciprofloxacino, mientras que la masa de los polímeros era de 2, 4 o 6 g en función de la concentración de PLLA o PVA deseada. Por tanto, se deben realizar pruebas complementarias para confirmar la presencia del fármaco en las membranas.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El DSC es otra técnica esencial para confirmar la presencia de materiales en las membranas y evaluar cómo el proceso de electrohilado afecta a sus propiedades térmicas y de cristalización. El software integrado en el equipo de medida permite la obtención de los termogramas y la lectura de estos para la identificación de temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_f). Una T_g se identifica como un salto en el termograma sin modificación de la pendiente. Por otra parte, las T_f aparecen como curvas cóncavas en la gráfica, ya que la fusión es un proceso endotérmico, es decir, necesita energía calorífica para que ocurra. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la Tabla 5, que recoge las T_g y T_f del PVA, el PLLA y las membranas fabricadas a partir de estos.

Tabla 5. Temperaturas de transición vítrea (T_g) y de fusión (T_f) obtenidas mediante DSC de los polímeros utilizados (PVA y PLLA) y las membranas fabricadas.

Muestra	T_g (°C)	T_f (°C)
PVA sin electrohilar	71,82	228,12
PLLA sin electrohilar	54,80	148,93
PVA 15% C-	65,07	226,65
PVA 15% C+	75,78	220,13
PLLA 15% C-	53,45	148,42
PLLA 15% C+	58,26	147,80
Coaxial A1 (PLLA 15% PVA 5%) C-	39,15	142,06
Coaxial A1 (PLLA 15% PVA 5%) C+	62,16	161,81/165,70
Coaxial A2 (PLLA 10% PVA 5%) C-	48,32	146,12/153,90
Coaxial A2 (PLLA 10% PVA 5%) C+	63,33	161,65/165,73

Los valores de T_g y T_f para los polímeros sin electrohilar son similares a los presentados en la Tabla 2. Las pequeñas diferencias que aparecen pueden ser debidas a los parámetros del proceso de enfriamiento y calentamiento llevado a cabo por el DSC, como la velocidad de calentamiento.

Al aplicar el proceso de ES sobre las disoluciones sin el fármaco, se detecta una disminución de la temperatura de transición vítrea en las membranas. La T_g pasa de 71,82 °C y 54,80 °C para el PVA y PLLA puro, respectivamente, a 65,07 °C y 75,78 °C para los materiales hechos membrana. El electrohilado produce fibras de diámetros micrométricos con una alta relación superficie-volumen. La mayor área superficial puede dar lugar a una mayor movilidad de las cadenas poliméricas, reduciendo la T_g . Por otro lado, la T_f no se ve prácticamente alterada, por lo que se puede concluir que el electrohilado no afecta al punto de fusión de los materiales utilizados.

La T_g en las fibras coaxiales (39,15 °C para la membrana coaxial A1 C- y 48,32 °C para la coaxial A2 C-) disminuye notablemente respecto a la de las uniaxiales (65,07 °C para el PVA uniaxial y 53,45 para el PLLA uniaxial). Las fibras coaxiales presentan una estructura heterogénea con una interfaz entre el recubrimiento de PLLA y el núcleo de PVA, dos polímeros con interacciones entre ellos muy débiles, lo que facilita el movimiento de las cadenas y una disminución de la T_g . Además, esta reducción es mayor conforme se incrementa la concentración de PLLA en la disolución utilizada, pues mayor cantidad de PLLA implica un aumento de la influencia del material en las propiedades de la membrana. Como se vio en la Tabla 5, la T_g del PLLA es menor que la del PVA, por lo que el incremento de la concentración del PLLA

provocará un desplazamiento a la izquierda de la curva. En la misma tabla, se puede ver que hay 2 valores para la T_f en las últimas 3 membranas por la presencia de ambos materiales en la muestra. La ausencia de un segundo pico en la membrana coaxial A1 sin ciprofloxacino puede significar una disminución de la cantidad relativa de uno de los dos polímeros en la muestra.

La adición de ciprofloxacino, a pesar de representar un bajo porcentaje de la masa total de la disolución, tiene un efecto apreciable en las gráficas de DSC. En todos los casos, provoca un aumento de la T_g , mientras que la T_f varía de manera despreciable. El ciprofloxacino puede formar enlaces de hidrógeno con el PVA y el PLLA, aumentando la densidad de entrecruzamientos físicos en las matrices poliméricas. De esta manera, será necesaria una mayor cantidad de energía para que las cadenas puedan moverse libremente, resultando en un aumento de la T_g .

Ángulo de contacto (WCA)

Teniendo como objetivo el uso de las membranas como vehículo para la liberación controlada de ciprofloxacino, es importante evaluar su hidrofobicidad. Esta propiedad ejerce una influencia significativa en varios aspectos, como la interacción con el medio acuoso, la tasa de liberación del fármaco, la compatibilidad biológica y las propiedades mecánicas y estructurales de las membranas. A continuación, se presentan las medidas del ángulo de contacto del agua sobre las membranas, representadas en forma de gráfico de barras en la Figura 23.

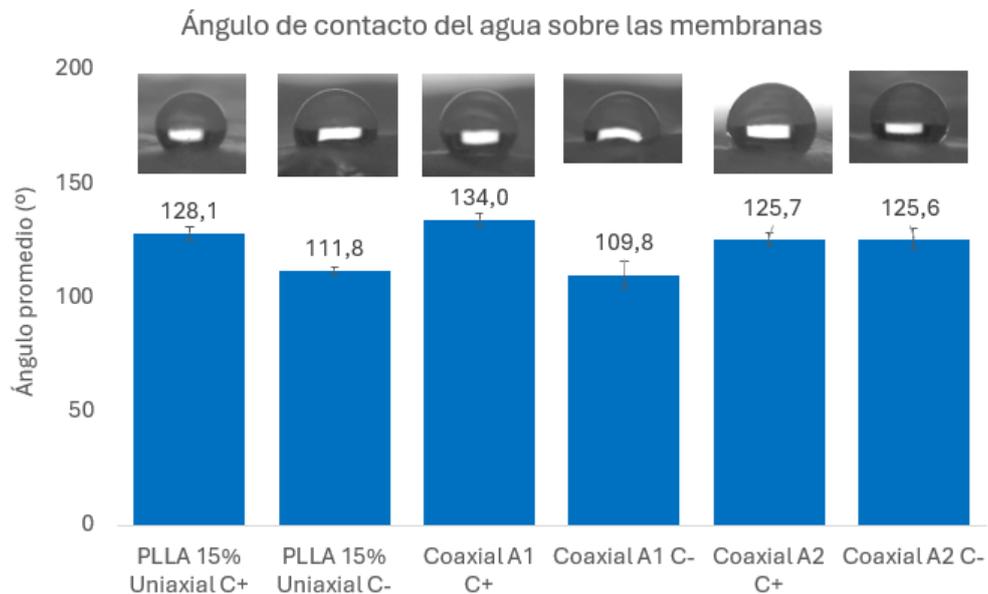


Figura 23. Media y desviación estándar del ángulo de contacto del agua sobre cada una de las membranas fabricadas. Sobre cada columna se muestra una imagen de una gota de agua sobre cada una de las membranas.

No se presentan medidas del ángulo de contacto sobre las membranas uniaxiales de PVA. Este polímero es conocido por su naturaleza altamente hidrofílica y soluble en agua de modo que, al colocar las gotas de agua sobre la membrana, esta se disuelve instantáneamente. Este hecho indica que las membranas que únicamente contienen PVA son hidrosolubles, lo que conlleva tanto ventajas como desventajas. Por un lado, cabe esperar una excelente biocompatibilidad y una fácil eliminación del material. Sin embargo, para el propósito de este estudio, estas membranas no son adecuadas como sistemas de liberación controlada del fármaco en plazos de tiempo medio-largos (> 48 h), pero sí para cortos plazos (< 24 h) ya que se desintegrarían rápidamente al entrar en contacto con el medio, resultando en una liberación prácticamente inmediata de todo el ciprofloxacino contenido en su interior.

Por otro lado, el resto de las membranas presentaron un ángulo de contacto elevado, superior a 90° , por lo que se pueden considerar de naturaleza hidrofóbica. Esta hidrofobicidad se debe principalmente a la presencia de PLLA en las fibras uniaxiales y en la superficie de las coaxiales. En el contexto de la liberación de fármacos, una alta hidrofobicidad permite lograr un perfil de liberación más prolongado al reducir la interacción con el entorno acuoso. Además, esta característica reduce significativamente la capacidad de adherencia y proliferación celular, lo cual es imprescindible en aplicaciones biomédicas como implantes o insertos oculares donde la adhesión celular ha de ser algo a evitar.

Diámetro de las fibras (FESEM)

Las imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM) no solo permiten estimar el diámetro medio de las fibras, sino que también facilita el análisis su morfología, incluyendo rugosidad, porosidad, defectos en las fibras, entre otros aspectos. A continuación, se presentan las imágenes a partir de las cuales se realizaron las mediciones de los diámetros junto con los histogramas que representan los datos obtenidos para cada conjunto.

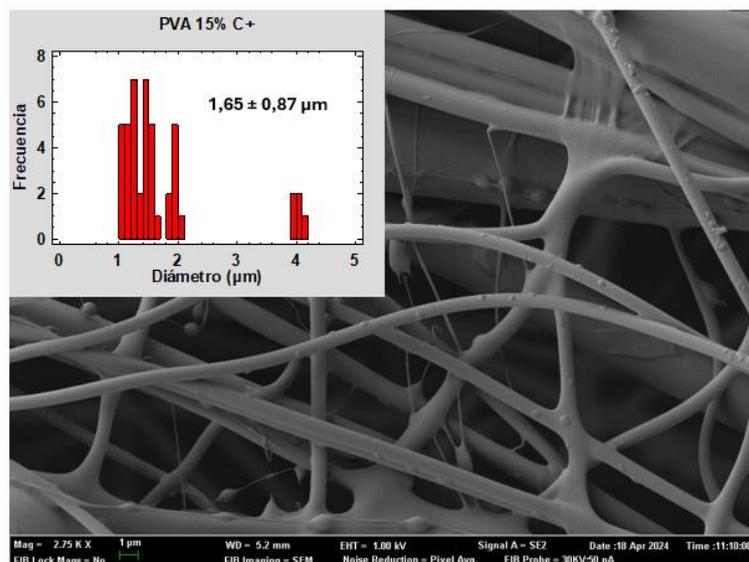


Figura 24. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PVA al 15% m/v con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media \pm SD = $1,65 \pm 0,87 \mu\text{m}$).

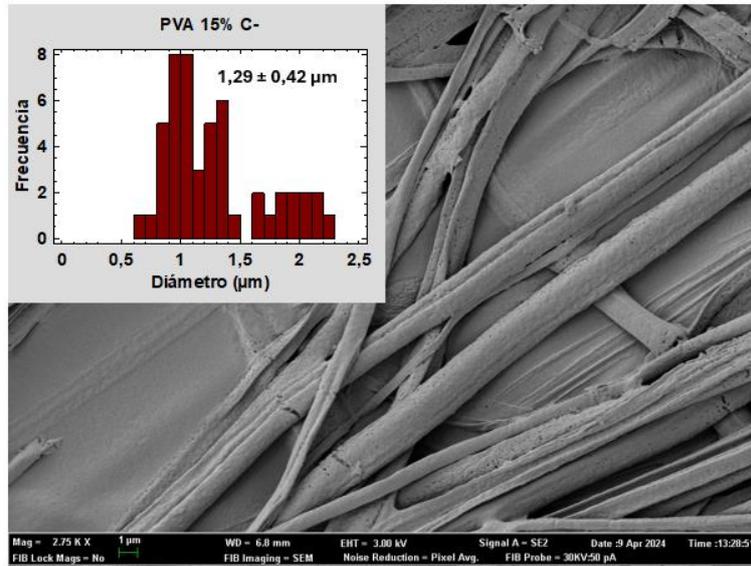


Figura 25. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PVA al 15% m/v sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,29 ± 0,42 μm).

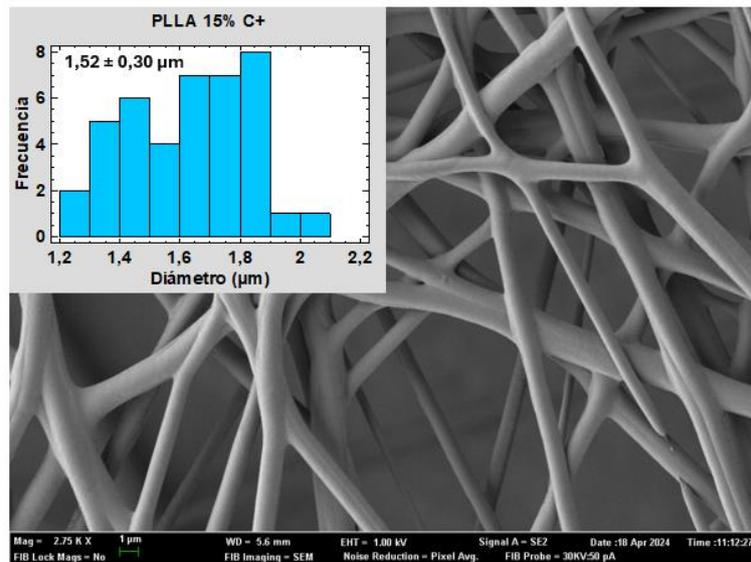


Figura 26. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PLLA al 15% m/v con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,52 ± 0,30 μm).

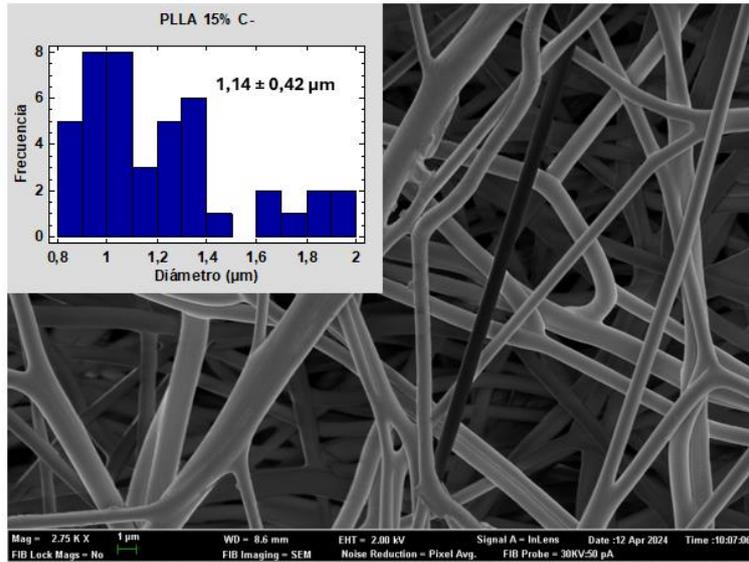


Figura 27. Imagen FESEM de las fibras uniaxiales de PLLA al 15% m/v sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,14 ± 0,42 μm).

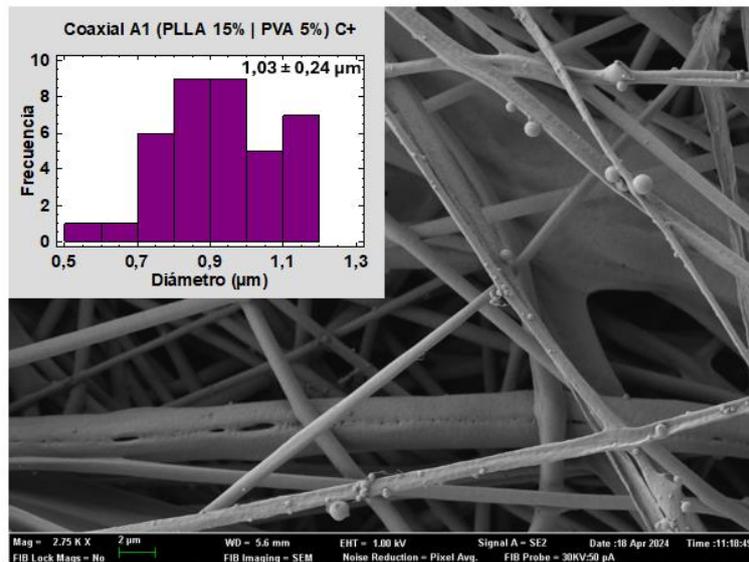


Figura 28. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A1 con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,03 ± 0,24 μm).

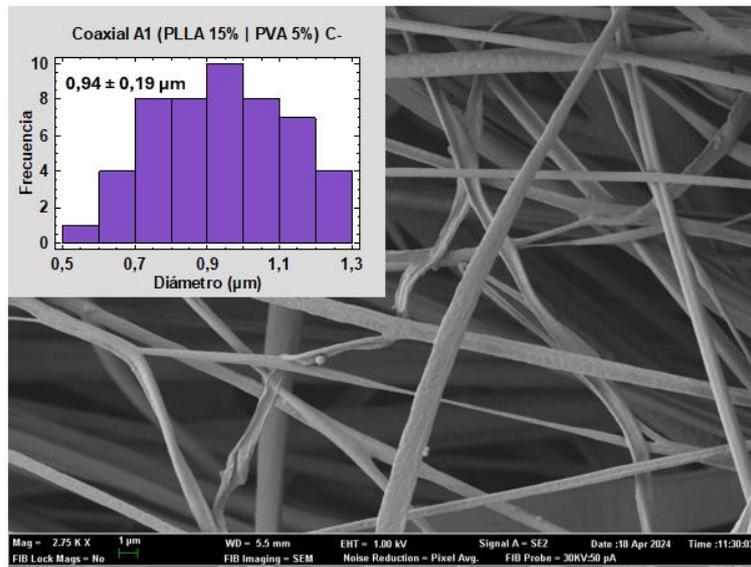


Figura 29. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A1 sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 0,94 ± 0,19 μm).

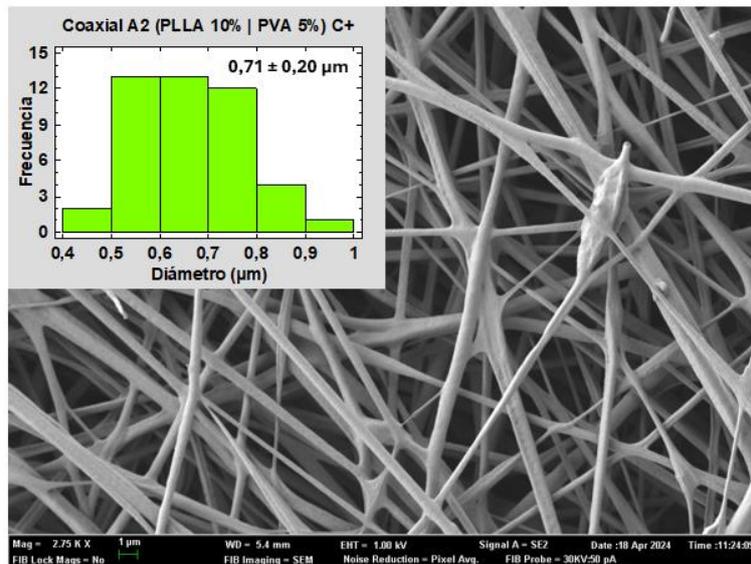


Figura 30. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A2 con ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 0,71 ± 0,20 μm).

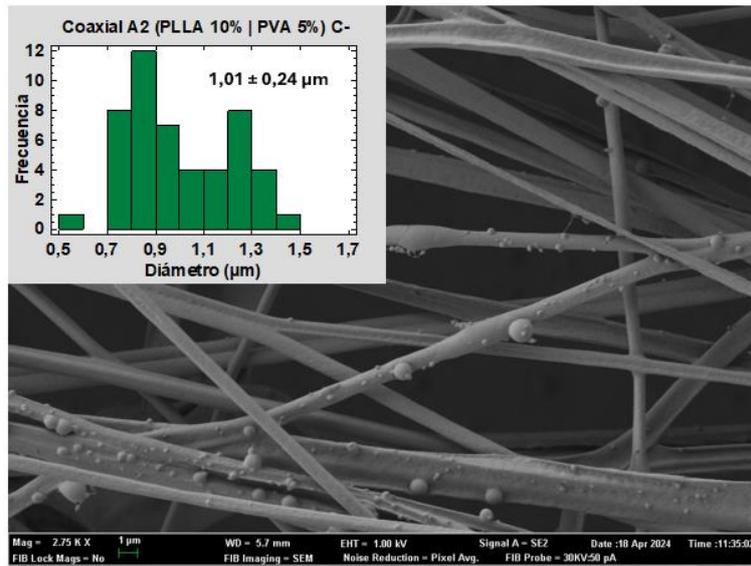


Figura 31. Imagen FESEM de las fibras coaxiales A2 sin ciprofloxacino e histograma con los resultados de la medida del diámetro de las fibras (media ± SD = 1,01 ± 0,24 μm).

Con los datos obtenidos, se buscó comparar las distribuciones de los distintos grupos con el objetivo de encontrar diferencias significativas en los diámetros de las fibras. Se estudió la normalidad de los diferentes conjuntos de datos, determinando que los diámetros de las fibras de la membrana de PVA al 15% C- y la coaxial A2 C- no presentaban una distribución normal con un 95% de confianza. Al tener distribuciones normalizadas y no normalizadas, se optó por hacer un análisis no paramétrico mediante la prueba de Kruskal-Wallis. En la Figura 32 se presentan los resultados obtenidos, representados en un gráfico de barras que muestra la media y la desviación estándar de las medidas de diámetros en cada una de las membranas fabricadas.

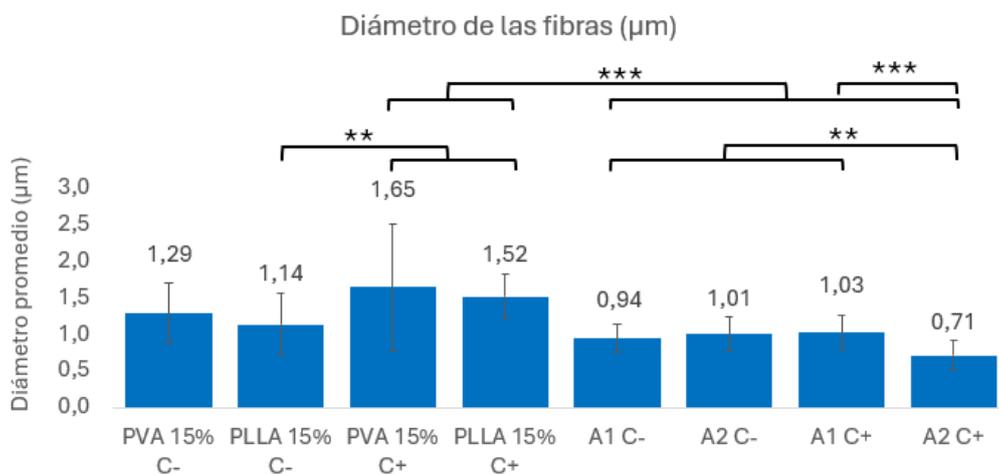


Figura 32. Media y desviación estándar de los diámetros de las fibras de cada membrana fabricada. Diferencias significativas con (*) $p < 0,05$, (**) $p < 0,01$, (***) $p < 0,001$.

En la gráfica superior se observan diferencias significativas detectadas con distintos niveles de confianza. A un nivel del 99%, se ha determinado que el diámetro de las fibras de la membrana coaxial A2 con ciprofloxacino es significativamente menor que en las demás membranas coaxiales. Asimismo, con el mismo nivel de confianza, las membranas uniaxiales cargadas con el fármaco muestran un diámetro mayor que la uniaxial de PLLA al 15% m/v sin el mismo. Por último, con un nivel de confianza del 99.9%, se han identificado diferencias significativas entre las membranas uniaxiales con ciprofloxacino y todas las membranas coaxiales, así como entre las dos membranas coaxiales cargadas con el fármaco.

Este análisis puede ser de ayuda a la hora de analizar las diferencias morfológicas y funcionales de las membranas. Sin embargo, se han de tener en cuenta sus limitaciones. Un volumen de 50 datos obtenidos de únicamente 2 imágenes de cada membrana no es lo suficientemente representativo. Un mayor número de datos permitiría obtener una distribución más normalizada y facilitaría la realización de análisis estadísticos más potentes, como ANOVA.

En cuanto a la superficie de las fibras, no se observan poros o zonas con rugosidad, a excepción de las fibras uniaxiales de PVA al 15% sin ciprofloxacino. Las membranas fueron fabricadas bajo humedades relativas inferiores al 50%. Un incremento en la humedad relativa ambiental podría promover la formación de poros en las fibras, lo cual facilitaría la difusión del fármaco a través de la matriz polimérica.

En las fibras coaxiales se observan perlas que son visibles bajo microscopio electrónico. Estas perlas son cúmulos de PVA que el PLLA no ha sido capaz de encapsular completamente, resultando en una reducción de la cantidad relativa de PVA en las fibras afectadas. Esto también podría afectar la masa de ciprofloxacino presente en la membrana coaxial A1, reduciendo la cantidad del fármaco en las muestras. Por el contrario, las fibras de la membrana coaxial A2 cargada con ciprofloxacino no muestran tales defectos. La importancia de este análisis se evaluará a partir de los resultados del ensayo de liberación.

3.3. Liberación de ciprofloxacino

En esta sección se presentan los resultados del ensayo de liberación de ciprofloxacino, el cual resulta crucial para estudiar la viabilidad de las membranas fabricadas por ES como vehículo para la liberación controlada del fármaco. Los resultados previos, en los que se caracterizaban las disoluciones y las membranas, que incluyen la caracterización de disoluciones y membranas, ayudan a comprender las propiedades fisicoquímicas del sistema. Estas propiedades son esenciales para interpretar los perfiles de liberación del ciprofloxacino, ya que la eficacia del proceso depende de la interacción entre el fármaco y las fibras poliméricas, influenciada por sus propiedades de solubilidad y superficie.

Las curvas de calibrado obtenidas y representadas en la Figura 33 nos permiten calcular la concentración de fármaco en las muestras acuosas a partir de la absorbancia medida a 280 nm por el espectrofotómetro. La ecuación de la recta de ajuste se muestra en las gráficas, donde la variable x es el valor de A_{280} y la y , la concentración conocida del fármaco.

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

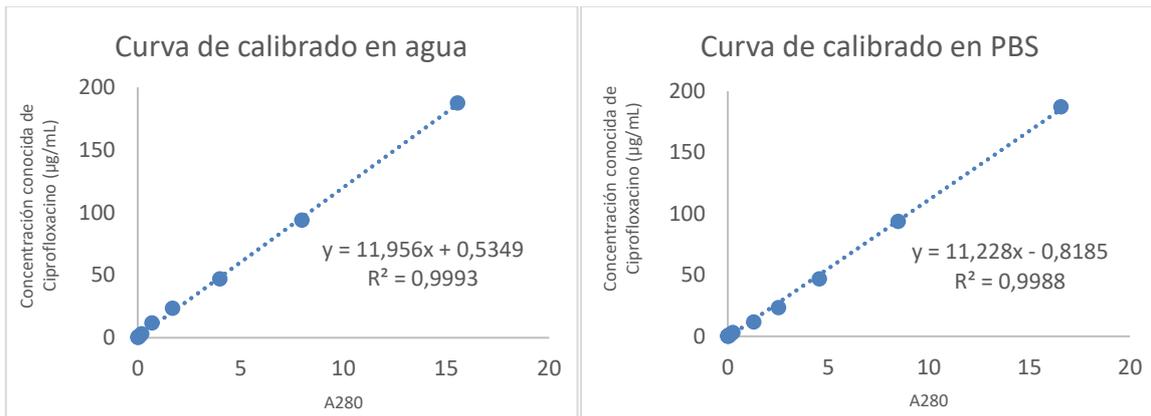


Figura 33. Curvas de calibrado de ciprofloxacino en agua (izquierda) y PBS (derecha).

Los resultados del ensayo de liberación de ciprofloxacino se presentan en la Figura 34 y la Figura 35. La Figura 34 muestra la masa acumulada del fármaco liberado (en μg) en función del tiempo, mientras que en la Figura 35 la masa de ciprofloxacino está normalizada en función de la masa total de la membrana al inicio del ensayo. Los valores se obtienen a partir de la media de las 4 muestras evaluadas de cada membrana junto a su desviación estándar.

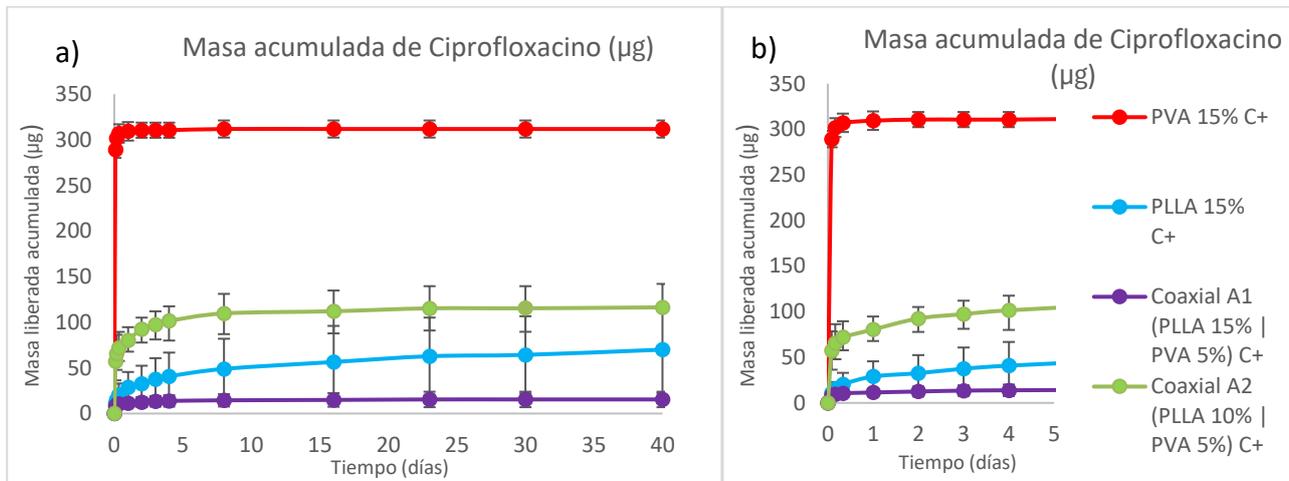


Figura 34. Masa acumulada de ciprofloxacino (en μg) en función del tiempo (en días). La figura a) abarca la totalidad de las muestras recogidas en 40 días; la b) muestra únicamente los 5 primeros días.

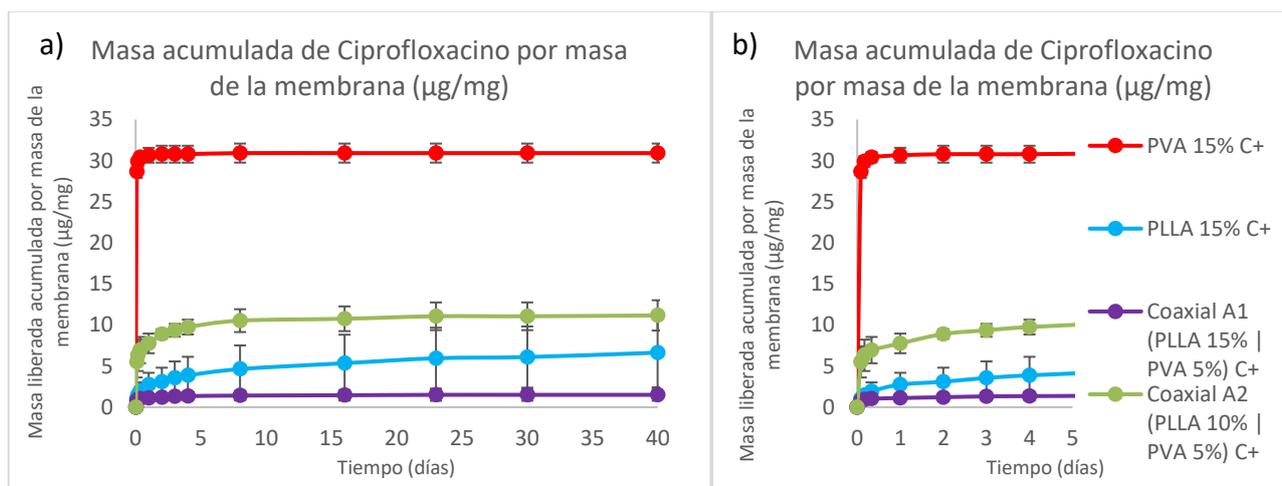


Figura 35. Masa acumulada de ciprofloxacino normalizada según la masa de la membrana al inicio del ensayo (en $\mu\text{g}/\text{mg}$) en función del tiempo (en días). La figura a) abarca la totalidad de las muestras recogidas en 40 días; la b) muestra únicamente los 5 primeros días.

El perfil de liberación claramente más rápido pertenece a las fibras uniaxiales de PVA, las cuales liberaron en promedio $309 \pm 10 \mu\text{g}$ de ciprofloxacino en el primer día. Esto se debe a la naturaleza altamente hidrofílica de las membranas uniaxiales de PVA, lo cual promueve una liberación más rápida del fármaco. Este hecho motivó la utilización del electrohilado coaxial para recubrir el PVA y lograr perfiles de liberación intermedios.

En contraste, el PLLA muestra una liberación más lenta debido a su alta hidrofobicidad. Las fibras que componen las membranas de PLLA no presentan poros significativos, lo que implica que la liberación de ciprofloxacino al medio ocurre principalmente por degradación de las membranas y posterior difusión del fármaco. A diferencia de las membranas uniaxiales de PVA, las membranas de PLLA continúan liberando el fármaco incluso después de 40 días desde el inicio del ensayo. Los datos para cada punto temporal muestran una alta desviación estándar, posiblemente atribuible a irregularidades en la formación de las fibras y la distribución no homogénea del fármaco en las membranas sintetizadas

Es crucial analizar también el papel de las fibras coaxiales. La membrana coaxial A1 exhibe la menor cantidad de liberación de ciprofloxacino durante el ensayo. Estas fibras tienen un diámetro significativamente mayor que las de la membrana coaxial A2, ya que el aumento en la concentración de PLLA en las soluciones resulta en una cubierta más gruesa y robusta con una fuerte interacción con el núcleo de PVA, lo que dificulta la difusión del fármaco. Además, las imágenes de FESEM muestran la presencia de algunas fibras abiertas, lo que podría causar que el PLLA no recubra completamente el PVA con el fármaco, reduciendo notablemente la cantidad de fármaco presente en las muestras a largo plazo y su rápida exposición de difusión al medio de liberación

Por el contrario, la membrana coaxial A2 presenta un perfil de liberación intermedio entre la uniaxial de PVA y las demás membranas. El recubrimiento de PLLA al 10% m/v permite prolongar el periodo de liberación del ciprofloxacino sin dificultar demasiado su difusión a través de las fibras.

El cálculo de la masa de ciprofloxacino contenida en las membranas al inicio y al final del ensayo es una herramienta útil para comprender los resultados anteriores. La Tabla 6 presenta la media y desviación

estándar de las medidas realizadas sobre las 4 muestras de cada una de las membranas cargadas con el fármaco.

Tabla 6. Media y desviación estándar de la masa de ciprofloxacino contenida en las membranas al inicio y final del ensayo de liberación.

Muestra	Masa inicial de ciprofloxacino (μg)	Masa final de ciprofloxacino (μg)
PVA 15%	42,3 \pm 6,7	0,83 \pm 0,13
PLLA 15%	61 \pm 19	79 \pm 30
Coaxial A1 (PLLA 15% PVA 5%)	15,2 \pm 7,5	0,59 \pm 0,39
Coaxial A2 (PLLA 10% PVA 5%)	38 \pm 29	1,73 \pm 0,25

Como se observa en la tabla anterior, la masa inicial de ciprofloxacino en las muestras de la membrana coaxial A1 (PLLA 15% | PVA 5%) es notablemente inferior en comparación con las demás, lo cual concuerda con el análisis realizado sobre las imágenes de FESEM y ayuda a explicar los resultados del ensayo de liberación. La liberación reducida de esta membrana no se debe necesariamente a la dificultad de difusión del fármaco a través las fibras. Es posible el flujo interno de PVA no haya sido correcto por alguna obstrucción en la aguja, dando lugar a una apreciable cantidad de fibras huecas. Estas fibras tienden a romperse y abrirse, razón por la cual se observan fibras abiertas en las imágenes de FESEM. Si efectivamente la disolución interna no ha fluido correctamente, la cantidad de ciprofloxacino en estas membranas será menor que en el resto.

Las demás mediciones, más que valores reales, nos dan una indicación del porcentaje de ciprofloxacino liberado por las membranas. La membrana uniaxial de PVA al 15% y las dos coaxiales liberan prácticamente la totalidad de su contenido. Sin embargo, la media de las masas de ciprofloxacino medidas en las muestras de la membrana uniaxial de PLLA al 15% al final del ensayo es mayor que al inicio. Como se observó en las gráficas de liberación a lo largo del tiempo, la alta desviación estándar en las muestras de PLLA al 15% se debe a la falta de homogeneidad en la membrana, lo cual también puede explicar estos resultados. Igualmente, se deduce que el porcentaje de ciprofloxacino liberado en las membranas uniaxiales de PLLA es considerablemente menor en comparación con las demás membranas.

Para obtener resultados más robustos y claros, sería necesario aumentar el número de muestras. Esto permitiría obtener estimaciones más precisas y confiables, reduciendo la variabilidad y el error aleatorio asociado con el tamaño reducido de la muestra. Además, un mayor número de muestras facilitaría la identificación de patrones y tendencias más sutiles, mejorando la capacidad para detectar diferencias significativas entre los distintos tipos de fibras.

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES

A lo largo de este Trabajo Final de Grado se documentan y discuten los resultados obtenidos del estudio realizado, permitiendo extraer una serie de conclusiones que sintetizan la información recopilada.

El estudio de las propiedades de las membranas fabricadas evidenció la importancia de la caracterización de las disoluciones, ya que sus características influyen notablemente en el proceso de formación de las nanofibras. Según la concentración de los polímeros, el disolvente utilizado y la adición de ciprofloxacino, se obtuvieron diferentes valores de densidad y tensión superficial que afectan a las propiedades de las fibras electrohiladas.

Mediante análisis cualitativos realizados con FTIR y DSC, se comprobó la presencia de los polímeros en las fibras y la influencia del proceso de electrohilado en las propiedades térmicas de los materiales. Las membranas uniaxiales presentaron características muy similares a las de los polímeros en estado puro, mientras que las coaxiales combinaron aspectos propios tanto del PVA como del PLLA. De esta manera, se confirma la presencia de ambos polímeros en estas fibras, verificando el correcto funcionamiento del electrohilado coaxial.

Por otra parte, los resultados obtenidos del análisis de imágenes de FESEM y de los experimentos de WCA proporcionan una base para comprender la morfología y el funcionamiento de las membranas como vehículo para la liberación controlada de ciprofloxacino. A partir del ensayo de liberación, se estimaron los perfiles de liberación de cada una de las membranas, comprobando la rápida liberación de la membrana uniaxial de PVA y la baja cantidad del fármaco liberado a partir de la membrana de PLLA, acorde a la naturaleza hidrofílica e hidrofóbica, respectivamente, de ambos polímeros. La membrana coaxial A1, con una concentración de PLLA del 15% m/v, presentó problemas durante su fabricación, lo que disminuyó la cantidad del fármaco contenido en el interior de las fibras, afectando a su perfil de liberación. Finalmente, con una concentración en la capa externa de PLLA al 10% m/v, se logró un sistema con una velocidad de liberación intermedia entre las dos uniaxiales a partir de las membranas coaxiales A2. Modificando ligeramente la concentración del polímero, se podrán ajustar los tiempos de administración del fármaco para conseguir un sistema de liberación controlada que cumpla con los requerimientos específicos de cada caso.

En resumen, este Trabajo Final de Grado demuestra el potencial del electrohilado coaxial de PVA y PLLA para la liberación controlada de ciprofloxacino, aportando una sólida base para el desarrollo de futuros dispositivos biomédicos. Estos resultados abren nuevas oportunidades para mejorar la eficacia y la seguridad de los tratamientos médicos mediante la ingeniería de materiales poliméricos.

CAPÍTULO 5. TRABAJOS FUTUROS

A lo largo del proyecto, se han identificado una serie de limitaciones que afectan a la fabricación y estudio de las membranas electrohiladas. Es fundamental destacar estas limitaciones, ya que orientan las futuras investigaciones en este campo.

- La elevada densidad de las disoluciones utilizadas dificultó su empleo en el proceso de ES y su caracterización. Para un análisis más completo de los resultados, hubiese sido crucial medir la viscosidad y conductividad de las disoluciones, debido a su significativa influencia en la formación de las fibras. Sin embargo, los equipos especializados disponibles en el laboratorio presentaban dificultades de limpieza y riesgo de daño, lo que impidió su uso. Por lo tanto, para un estudio detallado de los parámetros que afectan al ES, será necesario implementar técnicas y equipos específicamente diseñados para manejar muestras con alta viscosidad a temperatura ambiente.
- Para garantizar la validez de los resultados, es necesario repetir los experimentos pertinentes con el fin de incrementar el tamaño de la muestra en aquellos casos donde sea requerido. Posteriormente, se deberán realizar análisis estadísticos rigurosos de las medidas obtenidas que lo permitan. En caso de haber dispuesto de un mayor tiempo para la fase experimental, se habría incrementado el número de medidas tomadas en cada uno de los ensayos. Esta tarea se llevará a cabo en futuros trabajos del proyecto para mejorar la precisión y la robustez de los resultados obtenidos.
- Se ha de tener en mente el objetivo del proyecto INOCOES-CAT, que es el desarrollo de un tratamiento postoperatorio de cataratas a partir de las membranas que se han fabricado. Este tratamiento no debe incluir únicamente un antibiótico como el ciprofloxacino, sino que su prescripción suele ir acompañada de la de un antiinflamatorio no esteroideo para la prevención del edema e inflamación de la mácula y un corticoesteroide para reducir el dolor postoperatorio y agilizar el proceso de recuperación de la vista (Matossian, 2020). Por ello, se debe desarrollar un sistema que de alguna manera combine tres fármacos de estos grupos y los administre con perfiles de liberación diferentes en función de la prescripción del médico. En este aspecto, se podrían fabricar membranas que contengan 3 tipos de fibras, cada una cargada con fármaco distinto, en las que se ajusten los parámetros de las disoluciones y el proceso de ES en función de los resultados que se deseen obtener. Si no, se debería encontrar la manera de combinar 3 membranas separadas en un mismo dispositivo biomédico para la liberación conjunta de los fármacos.
- Entre los siguientes pasos a dar en el proyecto, se encuentra el diseño y desarrollo de un sistema dinámico para estudiar la liberación de las membranas en un entorno que reproduzca las características del ojo en un ensayo *in vitro*. La idea es fabricar una estructura a partir de impresión 3D que implemente un sistema de microfluídica para simular el flujo de lágrimas en el ojo y recoja muestras a su salida para ser analizadas en intervalos concretos de tiempo. Este modelo no

pretende imitar perfectamente el movimiento y la geometría del ojo, pero se considera una aproximación lo suficientemente buena para estudiar los procesos de liberación de fármacos en el ojo.

CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

- Assali, M., Zaid, A. N., Abdallah, F., Almasri, M., & Khayyat, R. (2017). Single-walled carbon nanotubes-ciprofloxacin nanoantibiotic: Strategy to improve ciprofloxacin antibacterial activity. In *International Journal of Nanomedicine*, 12. <https://doi.org/10.2147/IJN.S140625>
- Benítez-Villalba, J. C., Barrios, M., & Benítez-Peña, M. (2023). Validación de una metodología analítica para la cuantificación de la ciprofloxacina en huevos de gallinas mediante HPLC. In *Reportes Científicos de La FACEN*, 14(1). <https://doi.org/10.18004/rcfacen.2023.14.1.50>
- Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. In *Biotechnology Advances* (Vol. 28, Issue 3). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>
- Buwalda, S. J., Boere, K. W. M., Dijkstra, P. J., Feijen, J., Vermonden, T., & Hennink, W. E. (2014). Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. In *Journal of Controlled Release*, 190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.052>
- Calzón Gutiérrez, A. (2016). Desarrollo de un equipo de electrospinning para obtención de nanofibras alineadas de recombinámeros tipo elastina. [Trabajo Final de Grado, Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/18336>
- Capuana, E., Lopresti, F., Ceraulo, M., & La Carrubba, V. (2022). Poly-L-Lactic Acid (PLLA)-Based Biomaterials for Regenerative Medicine: A Review on Processing and Applications. In *Polymers*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/polym14061153>
- Carron, A., Samudio, M., Laspina, F., Fariña, N., Sanabria, R. R., Cibils, D., Ramirez, L., Carron, J., & Mino De Kaspar, H. (2013). Eficacia de la aplicación tópica de 0,3% ciprofloxacina en la reducción de la biota conjuntival de pacientes operados de cataratas. In *Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 88(9). <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2013.01.001>
- Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2004). Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: Effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. In *Macromolecules*, 37(2). <https://doi.org/10.1021/ma0351975>
- Castro Coelho, S., Nogueiro Estevinho, B., & Rocha, F. (2021). Encapsulation in food industry with emerging electrohydrodynamic techniques: Electrospinning and electrospraying – A review. In *Food Chemistry*, 339. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127850>
- Cheng, H., Yang, X., Che, X., Yang, M., & Zhai, G. (2018). Biomedical application and controlled drug release of electrospun fibrous materials. In *Materials Science and Engineering C*, 90(750-763). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.007>

- Chew, S. Y., Wen, J., Yim, E. K. F., & Leong, K. W. (2005). Sustained release of proteins from electrospun biodegradable fibers. In *Biomacromolecules*, 6(4). <https://doi.org/10.1021/bm0501149>
- Chong, E. T. J., Ng, J. W., & Lee, P. C. (2023). Classification and Medical Applications of Biomaterials—A Mini Review. In *BIO Integration*, 4(2). <https://doi.org/10.15212/bioi-2022-0009>
- Cicinelli, M. V., Buchan, J. C., Nicholson, M., Varadaraj, V., & Khanna, R. C. (2023). Cataracts. In *The Lancet*, 401(10374). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01839-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01839-6)
- Dalton, P. D., Calvet, J. L., Mourran, A., Klee, D., & Möller, M. (2006). Melt electrospinning of poly-(ethylene glycol-block-ε-caprolactone). In *Biotechnology Journal*, 1(9). <https://doi.org/10.1002/biot.200600064>
- de Freitas, C. F., Souza, P. R., Jacinto, G. S., Braga, T. L., Ricken, Y. S., Souza, G. K., Caetano, W., Radovanovic, E., Arns, C. W., Rai, M., & Muniz, E. C. (2024). Silver Nanoparticles In Situ Synthesized and Incorporated in Uniaxial and Core–Shell Electrospun Nanofibers to Inhibit Coronavirus. In *Pharmaceutics*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020268>
- DeMerlis, C. C., & Schoneker, D. R. (2003). Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). In *Food and Chemical Toxicology*, 41(3). [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00258-2](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00258-2)
- Demir, M. M., Yilgor, I., Yilgor, E., & Erman, B. (2002). Electrospinning of polyurethane fibers. In *Polymer*, 43(11). [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(02\)00136-2](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(02)00136-2)
- Domínguez, O. J., Toro, M. A., & Serrano, E. M. (2014). Enseñanza del concepto de fuerzas intermoleculares en ingeniería química: Su relación con propiedades medibles. In *Formacion Universitaria*, 7(5). <https://doi.org/10.4067/S0718-50062014000500003>
- Donate, R., Monzón, M., & Alemán-Domínguez, M. E. (2020). Additive manufacturing of PLA-based scaffolds intended for bone regeneration and strategies to improve their biological properties. In *E-Polymers*, 20(1). <https://doi.org/10.1515/epoly-2020-0046>
- Doshi, J., & Reneker, D. H. (1995). Electrospinning process and applications of electrospun fibers. In *Journal of Electrostatics*, 35(2–3). [https://doi.org/10.1016/0304-3886\(95\)00041-8](https://doi.org/10.1016/0304-3886(95)00041-8)
- Duque, L., Rodriguez, L., & López, M. (2013). Electrospinning: La Era De Las Nanofibras. In *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 14(1). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4115102>
- Earnshaw, J. C., Johnson, E. G., Carroll, B. J., & Doyle, P. J. (1996). The drop volume method for interfacial tension determination: An error analysis. *Journal of Colloid and Interface Science*, 177(1). <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.0015>
- Edinburgh Instruments. (2023). *What is FTIR Spectroscopy | FTIR Spectrum*. <https://www.edinst.com/blog/what-is-ftir-spectroscopy/>
- Fang, X., & Reneker, D. H. (1997). DNA fibers by electrospinning. *Journal of Macromolecular Science - Physics*, 36(2). <https://doi.org/10.1080/00222349708220422>
- Fu, Y., & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. In *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(4). <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>

- Gil, E. S., & Hudson, S. M. (2004). Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. In *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 29(12). <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.08.003>
- Hakkarainen, M. (2002). Aliphatic polyesters: Abiotic and biotic degradation and degradation products. In *Advances in Polymer Science*, 157. https://doi.org/10.1007/3-540-45734-8_4
- Herrero, M. (2022). Desarrollo de andamiajes con porosidad estratificada basados en poliésteres como soportes en co-cultivo celular indirecto. [Tesis Doctoral, Universitat Politècnica de València]. <https://riunet.upv.es/handle/10251/190919>
- Huang, C., Soenen, S. J., van Gulck, E., Vanham, G., Rejman, J., Van Calenbergh, S., Vervaet, C., Coenye, T., Verstraelen, H., Temmerman, M., Demeester, J., & De Smedt, S. C. (2012). Electrospun cellulose acetate phthalate fibers for semen induced anti-HIV vaginal drug delivery. *Biomaterials*, 33(3). <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.10.004>
- Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites Science and Technology*, 63(15), 2223–2253. [https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7)
- Hussein-Al-Ali, S. H., Abudoleh, S. M., Abualassal, Q. I. A., Abudayeh, Z., Aldalahmah, Y., & Hussein, M. Z. (2022). Preparation and characterisation of ciprofloxacin-loaded silver nanoparticles for drug delivery. *IET Nanobiotechnology*, 16(3), 92–101. <https://doi.org/10.1049/nbt2.12081>
- Jeong Kim, S., Jun Park, S., Young Kim, I., Hee Lee, Y., & Kim, S. I. (2002). Thermal characteristics of poly(vinyl alcohol) and poly(vinylpyrrolidone) IPNs. *Journal of Applied Polymer Science*, 86(8). <https://doi.org/10.1002/app.11096>
- Jipa, I. M., Stoica, A., Stroescu, M., Dobre, L. M., Dobre, T., Jinga, S., & Tardei, C. (2012). Potassium sorbate release from poly(vinyl alcohol)-bacterial cellulose films. *Chemical Papers*, 66(2). <https://doi.org/10.2478/s11696-011-0068-4>
- Kang, H., Zhu, Y., Jing, Y., Yang, X., & Li, C. (2010). Fabrication and electrochemical property of Ag-doped SiO₂ nanostructured ribbons. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 356(1–3). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.01.009>
- Khan, M. Z. H., Aziz, M. A., Hasan, M. R., & Al-Mamun, M. R. (2016). The role of drug as corrosion inhibitor for mild steel surface characterization by SEM, AFM, and FTIR. *Anti-Corrosion Methods and Materials*, 63(4). <https://doi.org/10.1108/ACMM-11-2015-1597>
- Kumar Sharma, G., & Rachel James, N. (2022). Electrospinning: The Technique and Applications. In *Recent Developments in Nanofibers Research*. 10.5772/intechopen.105804
- Li, J., Liu, Y., & Abdelhakim, H. E. (2022). Drug Delivery Applications of Coaxial Electrospun Nanofibres in Cancer Therapy. In *Molecules*, 27(6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27061803>
- Linares Ortega, O., & Espinosa Calderón, A. (2023). ¿Cómo funcionan los métodos de electrohilado para fabricación de fibras poliméricas? - Interempresas. <https://www.interempresas.net/Plastico/Articulos/462990-Como-funcionan-los-metodos-de-electrohilado-para-fabricacion-de-fibras-polimericas.html>

- Lopresti, F., Carfi Pavia, F., Vitrano, I., Kersaudy-Kerhoas, M., Brucato, V., & La Carrubba, V. (2020). Effect of hydroxyapatite concentration and size on morpho-mechanical properties of PLA-based randomly oriented and aligned electrospun nanofibrous mats. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103449>
- Mahboudi, H., Sadat Hosseini, F., Kehtari, M., Hassannia, H., Enderami, S. E., & Nojehdehi, S. (2020). The effect of PLLA/PVA nanofibrous scaffold on the chondrogenesis of human induced pluripotent stem cells. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(10). <https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1600516>
- Mares Bou, S. (2022). Development of Polyvinyl Alcohol-Based Electrospinning Membranes for Controlled Release Drug Delivery. [Trabajo Final de Máster, Universitat Politècnica de València] <http://hdl.handle.net/10251/188291>
- Mariano. (2012, marzo 20). *Alcohol de polivinilo*. Tecnología de los Plásticos. <https://tecnologiadelosplasticos.blogspot.com/2012/03/alcohol-de-polivinilo.html>
- Matossian, C. (2020). Noncompliance with Prescribed Eyedrop Regimens Among Patients Undergoing Cataract Surgery—Prevalence, Consequences, and Solutions. *US Ophthalmic Review*. <https://doi.org/10.17925/USOR.2020.13.1.18>
- Menczel, J. D., Andre, R., Kohl, W. S., Krongauz, V. V., Lőrinczy, D., Reading, M., & Grebowicz, J. (2023). Fundamentals of DSC. In *Handbook of Differential Scanning Calorimetry: Techniques, Instrumentation, Inorganic, Organic and Pharmaceutical Substances*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811347-9.00005-9>
- Naziri Mehrabani, S. A., Vatanpour, V., & Koyuncu, I. (2022). Green solvents in polymeric membrane fabrication: A review. In *Separation and Purification Technology*, 298. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2022.121691>
- Ohkawa, K., Kim, H., & Lee, K. (2004). Biodegradation of electrospun poly-(E-caprolactone) non-woven fabrics by pure-cultured soil filamentous fungi. *Journal of Polymers and the Environment*, 12(4). <https://doi.org/10.1007/s10924-004-8148-y>
- Palmer, S. J. (1976). The effect of temperature on surface tension. *Physics Education*, 11(2). <https://doi.org/10.1088/0031-9120/11/2/009>
- Pedro Pedro Martín Mondragón Cortez. (2020). Capítulo 6. Análisis de los espectros de infrarrojo. In *Análisis de los espectros de infrarrojo*. <https://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1023/743/1/Cap%206%20Análisis%20de%20Olos%20espectros%20de%20infrarrojo.pdf>
- Pierschbacher, M. D., & Ruoslahti, E. (1984). Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature*, 309(5963). <https://doi.org/10.1038/309030a0>
- Poly lactide, Inc. (2024). *Poly-L-lactic acid (PLLA)*. Polylactide. <https://polylactide.com/poly-l-lactide/>
- Reguieg, F., Ricci, L., Bouyacoub, N., Belbachir, M., & Bertoldo, M. (2020). Thermal characterization by DSC and TGA analyses of PVA hydrogels with organic and sodium MMT. *Polymer Bulletin*, 77(2). <https://doi.org/10.1007/s00289-019-02782-3>

- Riba, J. R., & Esteban, B. (2014). A simple laboratory experiment to measure the surface tension of a liquid in contact with air. *European Journal of Physics*, 35(5). <https://doi.org/10.1088/0143-0807/35/5/055003>
- Santa, C. F., & López Osorio, B. L. (2023). Materiales poliméricos en nanomedicina: transporte y liberación controlada de fármacos. *Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 37(142), 79–88. [https://doi.org/10.18257/raccefyn.37\(142\).2013.2538](https://doi.org/10.18257/raccefyn.37(142).2013.2538)
- Serrano Espinosa, J. (2020). Optimización de fabricación de nanofibras electrohiladas de soluciones proteicas. [Trabajo Final de Máster, Universidad Miguel Hernández]. <http://hdl.handle.net/11000/25747>
- Servín Medina, V. A., Becerra, L., Baldenegro, L., Dued, A., & Rivera, J. (2016). Estudio de la temperatura, humedad relativa, presión y densidad como variables de influencia para la medición de tensión superficial de líquidos. *Simposio de Metrología*. <http://cidesi.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1024/392>
- Shahreen, L., & Chase, G. G. (2015). Effects of electrospinning solution properties on formation of beads in Tio₂ fibers with PdO particles. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 10(3). <https://doi.org/10.1177/155892501501000308>
- Singla, P., Mehta, R., Berek, D., & Upadhyay, S. N. (2012). Microwave assisted synthesis of poly(lactic acid) and its characterization using size exclusion chromatography. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 49(11). <https://doi.org/10.1080/10601325.2012.722858>
- Tijing, L. D., Yao, M., Ren, J., Park, C. H., Kim, C. S., & Shon, H. K. (2019). Nanofibers for Water and Wastewater Treatment: Recent Advances and Developments. In *Energy, Environment, and Sustainability*. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3259-3_20
- Tong, H. W., Zhang, X., & Wang, M. (2012). A new nanofiber fabrication technique based on coaxial electrospinning. *Materials Letters*, 66(1). <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2011.08.095>
- Tucker, N., Stanger, J. J., Staiger, M. P., Razzaq, H., & Hofman, K. (2012). The history of the science and technology of electrospinning from 1600 to 1995. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 7(3). <https://doi.org/10.1177/155892501200702s10>
- Valizadeh, A., & Farkhani, S. M. (2014). Electrospinning and electrospun nanofibres. *IET Nanobiotechnology*, 8(2). <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2012.0040>
- Yang, Q., Zhenyu, L. I., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C. E., & Wei, Y. (2004). Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly(vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, 42(20), 3721–3726. <https://doi.org/10.1002/polb.20222>
- Yuan, X. Y., Zhang, Y. Y., Dong, C., & Sheng, J. (2004). Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. *Polymer International*, 53(11). <https://doi.org/10.1002/pi.1538>
- Zetterberg, M., & Celojovic, D. (2015). Gender and cataract-The role of estrogen. In *Current Eye Research*, 40(2). <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.898774>

DOCUMENTO II: PRESUPUESTO

INTRODUCCIÓN

En el presente documento se detalla el presupuesto necesario para la elaboración de este Trabajo Final de Grado. Este análisis presupuestario abarca todos los costos estimados, incluyendo los materiales, recursos humanos, equipos y servicios necesarios para llevar a cabo el proyecto de manera eficiente y efectiva. Además, se tienen en cuenta los presupuestos, incluyendo un 21% de impuesto sobre el valor añadido (IVA), un 13% de gastos generales y un 3% de costes indirectos.

La planificación financiera es un componente crítico para asegurar la viabilidad y el éxito del proyecto, proporcionando una visión clara y estructurada de las inversiones requeridas y permitiendo la adecuada gestión de los recursos disponibles. A continuación, se presentan las distintas tablas asociadas a este análisis, incluyendo los cuadros de mano de obra, materiales, maquinaria, de precios descompuestos y unitarios y de mediciones, finalizando con el presupuesto desglosado y un resumen de este.

CUADRO DE MANO DE OBRA

En esta sección se presentan los costes asociados a la mano de obra necesaria para la realización del proyecto. Estos se estipulan como el salario bruto promedio en España para las profesiones a las que pertenecen los partícipes del proyecto.

Cuadro de mano de obra

Página 1

Núm.	Código	Denominación de la mano de obra	Precio	Horas	Total
1	MO01	Ingeniero cotutor TFG	30,000	51,000 h	1.530,00
2	MO02	Ingeniero tutor TFG	30,000	72,500 h	2.175,00
3	MO03	Ingeniero biomédico junior	17,650	244,500 h	4.315,49
				Total mano de obra:	8.020,490

CUADRO DE MATERIALES

En el cuadro de materiales se presentan los útiles de los cuales se ha hecho uso en el proyecto, desde licencias de *software* hasta material fungible de laboratorio. Los precios se han establecido en base a los marcados por los proveedores o páginas web propias.

Cuadro de materiales

Página 1

Núm.	Código	Denominación del material	Precio	Cantidad	Total
1	MAT01	CYPE	900,000	1,000 u	900,00
2	MAT02	Statgraphics Centurion XIX	461,760	1,000 u	461,76
3	MAT03	Micropipeta 20 uL	300,000	1,000 u	300,00
4	MAT04	Micropipeta 1000 uL	300,000	1,000 u	300,00
5	MAT05	DMSO	100,000	0,280 L	28,00
6	MAT06	Cloroformo	80,000	1,000 L	80,00
7	MAT07	Licencia Microsoft Office	69,000	1,000 u	69,00
8	MAT08	Caja puntas micropipeta 1000 uL	65,250	2,000 u	130,50
9	MAT09	Caja puntas micropipeta 20 uL	60,200	2,000 u	120,40
10	MAT10	Picnómetro Gay-Lusaac	59,980	2,000 u	119,96
11	MAT11	Phosphate-Buffered Saline PBS	51,840	1,010 L	52,36
12	MAT12	Máscara de gases	30,500	1,000 u	30,50
13	MAT13	Pieza metálica para ES coaxial	30,000	1,000 u	30,00
14	MAT14	Bata de laboratorio	22,500	1,000 u	22,50
15	MAT15	EA	21,000	0,080 L	1,68
16	MAT16	Gafas protectoras	8,950	1,000 U	8,95
17	MAT17	Jeringa 10 mL	8,000	6,000 u	48,00
18	MAT18	Máscara de partículas	7,250	1,000 u	7,25
19	MAT19	Caja de guantes de nitrilo	7,000	2,000 u	14,00
20	MAT20	Botes ISO 50 mL	5,650	7,000 u	39,55
21	MAT21	Pinzas metálicas	5,500	1,000 u	5,50
22	MAT22	Vaso de precipitados 50 mL	3,500	9,000 u	31,50
23	MAT23	Placa 24 pocillos transparente	3,420	2,000 u	6,84
24	MAT24	Cuchara de sólidos	3,310	1,000 u	3,31
25	MAT25	Aguja 21 G	2,000	1,000 u	2,00
26	MAT26	Aguja 16 G	2,000	3,000 u	6,00
27	MAT27	Crisoles DSC	0,910	10,000 u	9,10
28	MAT28	EVA	0,380	16,000 g	6,08
29	MAT29	Viales roscados de tapa negra 5 mL	0,230	75,000 u	17,25
30	MAT30	PLLA	0,200	20,000 g	4,00
31	MAT31	Agua destilada	0,200	1,010 L	0,20
32	MAT32	Tubo Eppendorf 1,5 mL	0,070	300,000 u	21,00
33	MAT33	Tubo Eppendorf 0,5 mL	0,050	100,000 u	5,00
34	MAT34	Ciprofloxacino	0,007	500,000 mg	3,50
Total materiales:					2.885,690

CUADRO DE MAQUINARIA

El coste de maquinaria se estimó haciendo uso de la amortización según la ecuación (1):

$$A = \frac{C \cdot t_{uso}}{t_{amort}} \quad (1)$$

Donde A es el coste del equipo en el tiempo utilizado, C es el coste total del equipo, t_{uso} es el tiempo que se ha estado utilizando el equipo y t_{amort} el tiempo en el que se quiere amortizar el equipo. Para simplificar cálculos, el tiempo de amortización se ha estimado como el tiempo de vida útil del equipo, siendo este de 5 o 10 años en función de su durabilidad. Por ejemplo, el tiempo de vida útil de un portátil es menor que el de una microbalanza de precisión, pues el portátil se ve sujeto a un mayor desgaste por su uso y está más condicionado por el avance de la tecnología.

Cuadro de maquinaria

Página 1

Núm. Código	Denominación de la maquinaria	Precio	Cantidad	Total
1 MAQ01	Equipo DSC	13,350	10,000 h	133,50
2 MAQ02	Equipo FTIR	11,360	3,000 h	34,08
3 MAQ03	Microbalanza de precisión	0,560	3,000 h	1,68
4 MAQ04	Agitador magnético	0,410	84,000 h	34,44
5 MAQ05	Goniómetro de ángulo de contacto	0,320	4,000 h	1,28
6 MAQ06	Ordenador portátil	0,250	142,000 h	35,50
7 MAQ07	Fuente de alto voltaje	0,230	22,000 h	5,06
8 MAQ08	Centrifugadora	0,220	0,170 h	0,04
9 MAQ09	Estufa a 37 °C	0,200	960,000 h	192,00
10 MAQ10	Estufa a 85 °C	0,200	114,000 h	22,80
11 MAQ11	Espectrofotómetro de microvolúmenes UV-Vis NanoDrop One	0,160	19,000 h	3,04
12 MAQ12	Baño de ultrasonidos	0,080	2,000 h	0,16
13 MAQ13	Bomba de jeringa	0,040	22,000 h	0,88
Total maquinaria:				464,460

CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Cuadro de precios nº 1

Nº	Designación	Importe	
		En cifra (Euros)	En letra (Euros)
1.1	1 Definición y control del proyecto h Reunión inicial y planteamiento del proyecto	80,237	OCHENTA EUROS CON VEINTICUATRO CÉNTIMOS
1.2	h Reuniones semanales de control	80,237	OCHENTA EUROS CON VEINTICUATRO CÉNTIMOS
	2 Material de laboratorio		
2.1	U Material de protección	85,696	OCHENTA Y CINCO EUROS CON SETENTA CÉNTIMOS
2.2	u Material fungible y general	914,012	NOVECIENTOS CATORCE EUROS CON UN CÉNTIMO
	3 Preparación de las disoluciones		
3.1	u Disoluciones de PVA	194,011	CIENTO NOVENTA Y CUATRO EUROS CON UN CÉNTIMO
3.2	u Disoluciones de PLLA	116,637	CIENTO DIECISEIS EUROS CON SESENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
	4 Electrohilado		
4.1	u Electrohilado uniaxial	301,687	TRESCIENTOS UN EUROS CON SESENTA Y NUEVE CÉNTIMOS
4.2	u Electrohilado coaxial	420,642	CUATROCIENTOS VEINTE EUROS CON SESENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
	5 Caracterización de las disoluciones		
5.1	u Medida de la densidad	196,854	CIENTO NOVENTA Y SEIS EUROS CON OCHENTA Y CINCO CÉNTIMOS
5.2	u Medida de la tensión superficial	98,468	NOVENTA Y OCHO EUROS CON CUARENTA Y SIETE CÉNTIMOS

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Cuadro de precios nº 1			
Nº	Designación	Importe	
		En cifra (Euros)	En letra (Euros)
6.1	6 Caracterización de las membranas u Espectroscopia infrarroja FTIR	206,886	DOSCIENTOS SEIS EUROS CON OCHENTA Y NUEVE CÉNTIMOS
6.2	u Calorimetría diferencial de barrido DSC	294,117	DOSCIENTOS NOVENTA Y CUATRO EUROS CON DOCE CÉNTIMOS
6.3	u Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo FESEM	968,818	NOVECIENTOS SESENTA Y OCHO EUROS CON OCHENTA Y DOS CÉNTIMOS
6.4	u Ángulo de contacto de gua WCA	86,736	OCHENTA Y SEIS EUROS CON SETENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
7.1	7 Estudio de liberación de ciprofloxacino u Ensayo de liberación	756,308	SETECIENTOS CINCUENTA Y SEIS EUROS CON TREINTA Y UN CÉNTIMOS
7.2	u Medida inicial y final de las membranas	245,336	DOSCIENTOS CUARENTA Y CINCO EUROS CON TREINTA Y CUATRO CÉNTIMOS
7.3	u Medida de la concentración en las muestras	436,267	CUATROCIENTOS TREINTA Y SEIS EUROS CON VEINTISIETE CÉNTIMOS
8.1	8 Desarrollo del TFG u Licencias y programas	1.473,683	MIL CUATROCIENTOS SETENTA Y TRES EUROS CON SESENTA Y OCHO CÉNTIMOS
8.2	h Búsqueda bibliográfica	18,437	DIECIOCHO EUROS CON CUARENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
8.3	h Análisis de los resultados	49,337	CUARENTA Y NUEVE EUROS CON TREINTA Y CUATRO CÉNTIMOS
8.4	h Redacción de la memoria	18,437	DIECIOCHO EUROS CON CUARENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
8.5	h Elaboración del presupuesto	18,437	DIECIOCHO EUROS CON CUARENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
8.6	h Corrección del TFG	71,152	SETENTA Y UN EUROS CON QUINCE CÉNTIMOS
8.7	h Preparación de la exposición y defensa	18,437	DIECIOCHO EUROS CON CUARENTA Y CUATRO CÉNTIMOS
8.8	h Defensa final del TFG	79,980	SETENTA Y NUEVE EUROS CON NOVENTA Y OCHO CÉNTIMOS

CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Anejo de justificación de precios

Nº	Código	Ud	Descripción	Total
1 Definición y control del proyecto				
1.1	01.01	h	Reunión inicial y planteamiento del proyecto	
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250
	MO01	1,000 h	Ingeniero cotutor TFG	30,000
	MO02	1,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	77,900
			Precio total por h	80,237
1.2	01.02	h	Reuniones semanales de control	
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250
	MO01	1,000 h	Ingeniero cotutor TFG	30,000
	MO02	1,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	77,900
			Precio total por h	80,237
Nº	Código	Ud	Descripción	Total
2 Material de laboratorio				
2.1	02.01	U	Material de protección	
	MAT12	1,000 u	Máscara de gases	30,500
	MAT14	1,000 u	Bata de laboratorio	22,500
	MAT16	1,000 U	Gafas protectoras	8,950
	MAT18	1,000 u	Máscara de partículas	7,250
	MAT19	2,000 u	Caja de guantes de nitrilo	7,000
		3,000 %	Costes indirectos	83,200
			Precio total por U	85,696
2.2	02.02	u	Material fungible y general	
	MAT03	1,000 u	Micropipeta 20 uL	300,000
	MAT04	1,000 u	Micropipeta 1000 uL	300,000
	MAT08	2,000 u	Caja puntas micropipeta 1000 uL	65,250
	MAT09	2,000 u	Caja puntas micropipeta 20 uL	60,200
	MAT21	1,000 u	Pinzas metálicas	5,500
	MAT24	1,000 u	Cuchara de sólidos	3,310
	MAT32	300,000 u	Tubo Eppendorf 1,5 mL	0,070
	MAT33	100,000 u	Tubo Eppendorf 0,5 mL	0,050
	MAQ03	3,000 h	Microbalanza de precisión	0,560
		3,000 %	Costes indirectos	887,390
			Precio total por u	914,012

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Nº	Código	Ud	Descripción	Total
----	--------	----	-------------	-------

3 Preparación de las disoluciones

3.1	03.01	u	Disoluciones de PVA		
	MAT05	0,200 L	DMSO	100,000	20,00
	MAT20	4,000 u	Botes ISO 50 mL	5,650	22,60
	MAT22	2,000 u	Vaso de precipitados 50 mL	3,500	7,00
	MAT28	16,000 g	PVA	0,380	6,08
	MAT34	400,000 mg	Ciprofloxacino	0,007	2,80
	MAQ04	48,000 h	Agitador magnético	0,410	19,68
	MAQ10	48,000 h	Estufa a 85 °C	0,200	9,60
	MO02	1,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	30,00
	MO03	4,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	70,60
		3,000 %	Costes indirectos	188,360	5,65
Precio total por u					194,011

3.2	03.02	u	Disoluciones de PLLA		
	MAT05	0,080 L	DMSO	100,000	8,00
	MAT15	0,080 L	EA	21,000	1,68
	MAT20	3,000 u	Botes ISO 50 mL	5,650	16,95
	MAT22	2,000 u	Vaso de precipitados 50 mL	3,500	7,00
	MAT30	20,000 g	PLLA	0,200	4,00
	MAT34	100,000 mg	Ciprofloxacino	0,007	0,70
	MAQ04	36,000 h	Agitador magnético	0,410	14,76
	MAQ10	36,000 h	Estufa a 85 °C	0,200	7,20
	MO03	3,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	52,95
		3,000 %	Costes indirectos	113,240	3,40
Precio total por u					116,637

Nº	Código	Ud	Descripción	Total
----	--------	----	-------------	-------

4 Electrohilado

4.1	04.01	u	Electrohilado uniaxial		
	MAT17	2,000 u	Jeringa 10 mL	8,000	16,00
	MAT26	1,000 u	Aguja 16 G	2,000	2,00
	MAQ07	10,000 h	Fuente de alto voltaje	0,230	2,30
	MAQ10	2,000 h	Estufa a 85 °C	0,200	0,40
	MAQ13	10,000 h	Bomba de jeringa	0,040	0,40
	MO02	2,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	60,00
	MO03	12,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	211,80
		3,000 %	Costes indirectos	292,900	8,79
Precio total por u					301,687

4.2	04.02	u	Electrohilado coaxial		
	MAT13	1,000 u	Pieza metálica para ES coaxial	30,000	30,00
	MAT17	2,000 u	Jeringa 10 mL	8,000	16,00
	MAT26	1,000 u	Aguja 16 G	2,000	2,00
	MAT25	1,000 u	Aguja 21 G	2,000	2,00
	MAQ07	12,000 h	Fuente de alto voltaje	0,230	2,76
	MAQ10	2,000 h	Estufa a 85 °C	0,200	0,40
	MAQ13	12,000 h	Bomba de jeringa	0,040	0,48
	MO02	3,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	90,00
	MO03	15,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	264,75
		3,000 %	Costes indirectos	408,390	12,25
Precio total por u					420,642

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Nº	Código	Ud	Descripción	Total
----	--------	----	-------------	-------

5 Caracterización de las disoluciones

5.1	05.01	u	Medida de la densidad	
	MAT10	2,000 u	Picnómetro Gay-Lusaac	59,980
	MAQ10	2,000 h	Estufa a 85 °C	0,200
	MAQ12	2,000 h	Baño de ultrasonidos	0,080
	MO03	4,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	191,120
Precio total por u				196,854

5.2	05.02	u	Medida de la tensión superficial	
	MAT17	2,000 u	Jeringa 10 mL	8,000
	MAT22	2,000 u	Vaso de precipitados 50 mL	3,500
	MAT26	1,000 u	Aguja 16 G	2,000
	MO03	4,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	95,600
Precio total por u				98,468

Nº	Código	Ud	Descripción	Total
----	--------	----	-------------	-------

6 Caracterización de las membranas

6.1	06.01	u	Espectroscopia infrarroja FTIR	
	MAQ02	3,000 h	Equipo FTIR	11,360
	MO02	3,500 h	Ingeniero tutor TFG	30,000
	MO03	3,500 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	200,860
Precio total por u				206,886

6.2	06.02	u	Calorimetría diferencial de barrido DSC	
	MAT27	10,000 u	Crises DSC	0,910
	MAQ01	10,000 h	Equipo DSC	13,350
	MO02	3,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000
	MO03	3,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	285,550
Precio total por u				294,117

6.3	06.03	u	Microscopia electrónica de barrido de emisión de campo FESEM	
	MO02	4,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000
	MO03	4,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
	OT01	30,000 h	Servicio de microscopia electrónica	25,000
		3,000 %	Costes indirectos	940,600
Precio total por u				968,818

6.4	06.04	u	Ángulo de contacto de gua WCA	
	MAT22	1,000 u	Vaso de precipitados 50 mL	3,500
	MAQ05	4,000 h	Goniómetro de ángulo de contacto	0,320
	MO03	4,500 h	Ingeniero biomédico junior	17,650
		3,000 %	Costes indirectos	84,210
Precio total por u				86,736

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
7 Estudio de liberación de ciprofloxacino					
7.1	07.01	u	Ensayo de liberación		
	MAT11	1,000 L	Phosphate-Buffered Saline Solution PBS	51,840	51,84
	MAT23	2,000 u	Placa 24 pocillos transparente	3,420	6,84
	MAQ09	960,000 h	Estufa a 37 °C	0,200	192,00
	MO02	2,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	60,00
	MO03	24,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	423,60
		3,000 %	Costes indirectos	734,280	22,03
			Precio total por u		756,308
7.2	07.02	u	Medida inicial y final de las membranas		
	MAT06	1,000 L	Cloroformo	80,000	80,00
	MAT29	75,000 u	Viales roscados de tapa negra 5 mL	0,230	17,25
	MAT31	1,000 L	Agua destilada	0,200	0,20
	MAQ10	24,000 h	Estufa a 85 °C	0,200	4,80
	MAQ08	0,170 h	Centrifugadora	0,220	0,04
	MO02	1,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	30,00
	MO03	6,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	105,90
		3,000 %	Costes indirectos	238,190	7,15
			Precio total por u		245,336
7.3	07.03	u	Medida de la concentración en las muestras		
	MAT11	0,010 L	Phosphate-Buffered Saline Solution PBS	51,840	0,52
	MAT22	2,000 u	Vaso de precipitados 50 mL	3,500	7,00
	MAQ11	19,000 h	Espectrofotómetro de microvolúmenes UV-Vis NanoDrop One	0,160	3,04
	MO02	2,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	60,00
	MO03	20,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	353,00
		3,000 %	Costes indirectos	423,560	12,71
			Precio total por u		436,267

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Nº	Código	Ud	Descripción		Total
8 Desarrollo del TFG					
8.1	08.01	u	Licencias y programas		
	MAT07	1,000 u	Licencia Microsoft Office	69,000	69,00
	MAT02	1,000 u	Statgraphics Centurion XIX	461,760	461,76
	MAT01	1,000 u	CYPE	900,000	900,00
		3,000 %	Costes indirectos	1.430,760	42,92
			Precio total por u		1.473,683
8.2	08.02	h	Búsqueda bibliográfica		
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250	0,25
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	17,65
		3,000 %	Costes indirectos	17,900	0,54
			Precio total por h		18,437
8.3	08.03	h	Análisis de los resultados		
	MO01	0,500 h	Ingeniero cotutor TFG	30,000	15,00
	MO02	0,500 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	15,00
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	17,65
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250	0,25
		3,000 %	Costes indirectos	47,900	1,44
			Precio total por h		49,337
8.4	08.04	h	Redacción de la memoria		
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250	0,25
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	17,65
		3,000 %	Costes indirectos	17,900	0,54
			Precio total por h		18,437
8.5	08.05	h	Elaboración del presupuesto		
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250	0,25
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	17,65
		3,000 %	Costes indirectos	17,900	0,54
			Precio total por h		18,437
8.6	08.06	h	Corrección del TFG		
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250	0,25
	MO01	1,000 h	Ingeniero cotutor TFG	30,000	30,00
	MO02	1,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	30,00
	MO03	0,500 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	8,83
		3,000 %	Costes indirectos	69,080	2,07
			Precio total por h		71,152
8.7	08.07	h	Preparación de la exposición y defensa		
	MAQ06	1,000 h	Ordenador portátil	0,250	0,25
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	17,65
		3,000 %	Costes indirectos	17,900	0,54
			Precio total por h		18,437
8.8	08.08	h	Defensa final del TFG		
	MO01	1,000 h	Ingeniero cotutor TFG	30,000	30,00
	MO02	1,000 h	Ingeniero tutor TFG	30,000	30,00
	MO03	1,000 h	Ingeniero biomédico junior	17,650	17,65
		3,000 %	Costes indirectos	77,650	2,33
			Precio total por h		79,980

CUADRO DE MEDICIONES

01 Definición y control del proyecto

Nº	Ud	Descripción	Medición
01.01	H	Reunión inicial y planteamiento del proyecto	
			Total h : 3,00
01.02	H	Reuniones semanales de control	
			Total h : 30,00

02 Material de laboratorio

Nº	Ud	Descripción	Medición
02.01	U	Material de protección	
			Total U : 1,00
02.02	U	Material fungible y general	
			Total u : 1,00

03 Preparación de las disoluciones

Nº	Ud	Descripción	Medición
03.01	U	Disoluciones de PVA	
			Total u : 1,00
03.02	U	Disoluciones de PLLA	
			Total u : 1,00

04 Electrohilado

Nº	Ud	Descripción	Medición
04.01	U	Electrohilado uniaxial	
			Total u : 1,00
04.02	U	Electrohilado coaxial	
			Total u : 1,00

05 Caracterización de las disoluciones

Nº	Ud	Descripción	Medición
05.01	U	Medida de la densidad	
			Total u : 1,00
05.02	U	Medida de la tensión superficial	
			Total u : 1,00

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

06 Caracterización de las membranas

Nº	Ud	Descripción	Medición
06.01	U	Espectroscopía infrarroja FTIR	
			Total u : 1,00
06.02	U	Calorimetría diferencial de barrido DSC	
			Total u : 1,00
06.03	U	Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo FESEM	
			Total u : 1,00
06.04	U	Ángulo de contacto de agua WCA	
			Total u : 1,00

07 Estudio de liberación de ciprofloxacino

Nº	Ud	Descripción	Medición
07.01	U	Ensayo de liberación	
			Total u : 1,00
07.02	U	Medida inicial y final de las membranas	
			Total u : 1,00
07.03	U	Medida de la concentración en las muestras	
			Total u : 1,00

08 Desarrollo del TFG

Nº	Ud	Descripción	Medición
08.01	U	Licencias y programas	
			Total u : 1,00
08.02	H	Búsqueda bibliográfica	
			Total h : 12,00
08.03	H	Análisis de los resultados	
			Total h : 15,00
08.04	H	Redacción de la memoria	
			Total h : 60,00
08.05	H	Elaboración del presupuesto	
			Total h : 6,00
08.06	H	Corrección del TFG	
			Total h : 10,00
08.07	H	Preparación de la exposición y defensa	
			Total h : 6,00
08.08	H	Defensa final del TFG	
			Total h : 0,50

PRESUPUESTO

Presupuesto parcial nº 01 Definición y control del proyecto

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
01.01	H	Reunión inicial y planteamiento del proyecto			
		Total h :	3,00	80,237	240,71
01.02	H	Reuniones semanales de control			
		Total h :	30,00	80,237	2.407,11
Total Presupuesto parcial nº 01 Definición y control del proyec...					2.647,820

Presupuesto parcial nº 02 Material de laboratorio

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
02.01	U	Material de protección			
		Total U :	1,00	85,696	85,70
02.02	U	Material fungible y general			
		Total u :	1,00	914,012	914,01
Total Presupuesto parcial nº 02 Material de laboratorio :					999,710

Presupuesto parcial nº 03 Preparación de las disoluciones

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
03.01	U	Disoluciones de PVA			
		Total u :	1,00	194,011	194,01
03.02	U	Disoluciones de PLLA			
		Total u :	1,00	116,637	116,64
Total Presupuesto parcial nº 03 Preparación de las disoluciones ...					310,650

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Presupuesto parcial nº 04 Electrohilado

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
04.01	U	Electrohilado uniaxial			
			Total u :	1,00	301,687
					301,69
04.02	U	Electrohilado coaxial			
			Total u :	1,00	420,642
					420,64
Total Presupuesto parcial nº 04 Electrohilado :					722,330

Presupuesto parcial nº 05 Caracterización de las disoluciones

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
05.01	U	Medida de la densidad			
			Total u :	1,00	196,854
					196,85
05.02	U	Medida de la tensión superficial			
			Total u :	1,00	98,468
					98,47
Total Presupuesto parcial nº 05 Caracterización de las disoluci...					295,320

Presupuesto parcial nº 06 Caracterización de las membranas

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
06.01	U	Espectros copia infrarroja FTIR			
			Total u :	1,00	206,886
					206,89
06.02	U	Calorimetría diferencial de barrido DSC			
			Total u :	1,00	294,117
					294,12
06.03	U	Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo FES EM			
			Total u :	1,00	968,818
					968,82
06.04	U	Ángulo de contacto de gua WCA			
			Total u :	1,00	86,736
					86,74
Total Presupuesto parcial nº 06 Caracterización de las membrana...					1.556,570

Electrohilado coaxial de alcohol polivinílico y ácido poli-L-láctico para la liberación controlada de ciprofloxacino

Presupuesto parcial nº 07 Estudio de liberación de ciprofloxacino

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
07.01	U	Ensayo de liberación			
		Total u :	1,00	756,308	756,31
07.02	U	Medida inicial y final de las membranas			
		Total u :	1,00	245,336	245,34
07.03	U	Medida de la concentración en las muestras			
		Total u :	1,00	436,267	436,27
Total Presupuesto parcial nº 07 Estudio de liberación de ciprof...					1.437,920

Presupuesto parcial nº 08 Desarrollo del TFG

Nº	Ud	Descripción	Medición	Precio	Importe
08.01	U	Licencias y programas			
		Total u :	1,00	1.473,683	1.473,68
08.02	H	Búsqueda bibliográfica			
		Total h :	12,00	18,437	221,24
08.03	H	Análisis de los resultados			
		Total h :	15,00	49,337	740,06
08.04	H	Redacción de la memoria			
		Total h :	60,00	18,437	1.106,22
08.05	H	Elaboración del presupuesto			
		Total h :	6,00	18,437	110,62
08.06	H	Corrección del TFG			
		Total h :	10,00	71,152	711,52
08.07	H	Preparación de la exposición y defensa			
		Total h :	6,00	18,437	110,62
08.08	H	Defensa final del TFG			
		Total h :	0,50	79,980	39,99
Total Presupuesto parcial nº 08 Desarrollo del TFG :					4.513,950

HOJA RESUMEN

Capítulo	Importe
1 Definición y control del proyecto	2.647,820
2 Material de laboratorio	999,710
3 Preparación de las disoluciones	310,650
4 Electrohilado	722,330
5 Caracterización de las disoluciones	295,320
6 Caracterización de las membranas	1.556,570
7 Estudio de liberación de ciprofloxacino	1.437,920
8 Desarrollo del TFG	4.513,950
Presupuesto de ejecución material	12.484,270
13% de gastos generales	1.622,955
0% de beneficio industrial	0,000
Suma	14.107,225
21% IVA	2.962,517
Presupuesto de ejecución por contrata	17.069,742

Asciende el presupuesto de ejecución por contrata a la expresada cantidad de DIECISIETE MIL SESENTA Y NUEVE EUROS CON SETENTA Y CUATRO CÉNTIMOS.