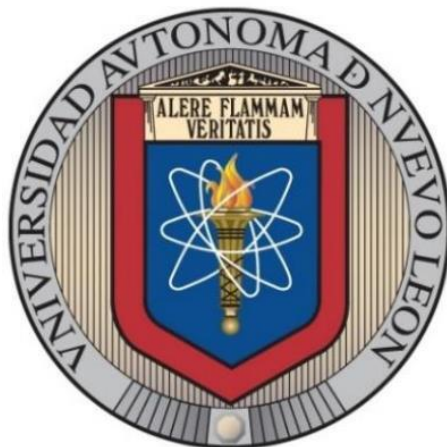


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA



TESIS

**“DESARROLLO DE NANOMATERIALES POLIMÉRICOS CON
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y MECÁNICAS PARA SU
POTENCIAL APLICACIÓN EN ÚLCERAS DIABÉTICAS”**

POR

CYNTHIA RUBÍ CASTRO GONZÁLEZ

**EN OPCIÓN AL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA
INGENIERÍA CON ORIENTACIÓN EN NANOTECNOLOGÍA**

SEPTIEMBRE, 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



TESIS

**“DESARROLLO DE NANOMATERIALES POLIMÉRICOS CON
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y MECÁNICAS PARA SU
POTENCIAL APLICACIÓN EN ÚLCERAS DIABÉTICAS”**

POR

CYNTHIA RUBÍ CASTRO GONZÁLEZ

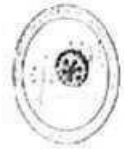
**EN OPCIÓN AL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA
INGENIERÍA CON ORIENTACIÓN EN NANOTECNOLOGÍA**

SEPTIEMBRE, 2019



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Los miembros del Comité de Tesis recomendamos que la Tesis Desarrollo de nanomateriales poliméricos con características físicas, químicas y mecánicas para su potencial aplicación en úlceras diabéticas] realizada por el alumno(a) Cynthia Rubi Castro Gonzalez ,con número de matrícula 1935038 , sea aceptada para su defensa como opción al grado de Maestría en Ciencias de la Ingeniería con orientación en Nanotecnología

El Comité de Tesis

Dr. Iván Eleazar Moreno Cortez
Director

Dr. Nasser Mohamed Noriega
Revisor

Dr. Reynaldo Esquivel González
Revisor

Vo. Bo.

Dr. Simón Martínez Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado



San Nicolás de los Garza, Nuevo León, 19 de septiembre de 2019

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a mis padres Ma del Refugio González y Juan Castro, quienes han estado en cada momento de mi vida impulsando y apoyando cada una de mis decisiones.

Agradezco al CONACYT por haber financiado mi maestría, al CIIDIT y la universidad autónoma de nuevo león por haberme permitido formarme en ellos.

Personalmente agradezco a mis asesores de tesis al Dr. Iván Moreno Cortez, la paciencia y apoyo con la que acompañó a lo largo de la maestría. Al Dr. Nasser Mohamed por estar al pendiente del desarrollo del proyecto y resolver cada una de mis dudas.

También doy las gracias al Dr. Reynaldo Villalonga y a la universidad complutense de Madrid por abrirme las puertas de su laboratorio durante mi estancia en Madrid, España.

Finalmente, gracias al Trio dinámico quienes han sido mi soporte principal durante estos últimos 2 años.

Índice

Introducción	8
Capítulo 1.- Antecedentes	9
1.0 La Diabetes	9
1.1 Tipos de diabetes mellitus.....	9
1.2 Complicaciones de DM	11
1.3 El pie diabético	12
1.4 Estadísticas internacionales de diabetes mellitus II.....	14
1.4.1 Estadísticas de diabetes mellitus II en México	14
1.5 Tratamientos convencionales de úlceras diabéticas.....	16
1.6 Tratamiento Actuales Utilizando Bioingeniería.	21
1.6.1 Hidrogeles	22
1.6.2 Alginatos.....	22
1.6.4 Películas delgadas y permeables al agua.	23
1.6.5 Apósitos con plata.....	23
1.7 Uso de la curcumina actualmente en el tratamiento de las úlceras diabéticas	23
1.8 Encapsulamiento de la molécula 1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-1,6-heptadieno-3, 5- diona.....	24
2. Curcumina.....	25
2.1 Taxonomía y Origen	25
2.2 Análisis Químico	26
2.2.1Propiedades físicas de la curcumina.....	27
2.3) Estabilidad.....	29
2.4) Actividad Biológica	29
2.4.1) Actividad Antibacterial	30
2.4.2) Actividad antiinflamatorio	31
2.4.3) Actividad antioxidante	32
3.- Ingeniería de Tejidos y Nanomateriales	32
3.1 Ingeniería de Tejidos	32
4.- Nanofibras	34
4.1) Nanofibras	34
4.2) Síntesis de las nanofibras	36

4.2.1) Nanofibras por estiramiento	38
4.2.2) Nanofibras por plantilla	38
4.2.3) Nanofibras por separación de fase.....	38
4.2.4) Nanofibras por autoensamblaje.....	39
4.2.5) Electrohilado	39
4.2.2 Electrohilado coaxial.	44
4.3 Nanofibras y liberación de fármacos.....	47
4.3.1 Liberación controlada.....	47
4.2) Polímeros	48
4.2.1) Polímeros para Nanofibras.....	48
4.3) PCL-PVP	49
Capítulo 2. Enfoque de la tesis.....	53
2.1 Justificación	53
2.2 Hipótesis.....	53
2.3 Objetivos	54
Capítulo 3.-Metodología y Experimentación.	55
3.1 Reactivos	55
3.2 Preparación de las soluciones poliméricas.....	56
<i>a) Solución de PCL-PVP.....</i>	<i>56</i>
<i>b) Solución de PCL-PVP-CUR (5%)</i>	<i>57</i>
3.3 Liberación de Fármacos	60
<i>A) Porcentaje real-teórico de la curcumina.....</i>	<i>60</i>
<i>B) Liberación de la curcumina.....</i>	<i>61</i>
3.4 Caracterización	63
3.4.1 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).....	63
3.4.2 Análisis termogravimétrico (TGA).....	64
3.4.3 Difracción de rayos X.....	64
3.4.4 Microscopia electrónica de barrido (SEM).....	65
3.4.5 Microscopia electrónica de transmisión (TEM)	65
3.4.6 Espectrofotometría de absorción UV-VIS.....	66
3.4.7 Espectrofotometría Infrarroja	66
3.4.8 Pruebas Mecánicas	67

Capítulo 4.-Resultados	68
4.1 Análisis por espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR)	68
4.2 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO	72
4.3 Microscopia de Transmisión electrónica.....	80
4.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	83
PCL-PVP.....	84
PCL-PVP-CUR.....	84
4.5 Análisis Termogravimétrico (TGA)	86
4.6.- DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	88
4.7.- Pruebas mecánicas.....	90
4.8.- Ensayos de Liberación de Curcumina	91
Capítulo 5.- Conclusiones	93
Bibliografía	95
Listas de tablas y figuras.....	106

Introducción

En el presente trabajo de investigación, se estudió y analizó el uso potencial de nanofibras electrohiladas de una mezcla de poli(caprolactona) y Polivinilpirrolidona, como vehículo para el transporte y liberación de la curcumina para su potencial aplicación en el tratamiento de heridas cutáneas derivadas del pie diabético.

La curcumina es un compuesto polifenólico de origen natural con una amplia gama de funciones biológicas favorables que incluyen: actividades anticancerígenas, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y desinfectantes. Sin embargo, este polifenol presenta una baja biodisponibilidad y estabilidad in vivo, por lo cual es necesario desarrollar un biomaterial capaz de servir como vehículo adecuado en el transporte y liberación de dicha molécula de manera sostenida y específica a niveles terapéuticos.

Se propuso el uso de nanofibras para el encapsulamiento de la curcumina, debido a que presenta la característica de imitar la morfología de las fibras de colágeno presentes en la matriz extracelular por lo cual, la interacción entre el tejido y las nanofibras se incrementa, evitando un rechazo por el cuerpo humano.

Capítulo 1.- Antecedentes

1.0 La Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada principalmente por hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. (Alberti & Zimmet, 1998)

1.1 Tipos de diabetes mellitus

La diabetes mellitus I (DM I), es una enfermedad caracterizadas por ser autoinmune. se cree que es originada bien por una disminución progresiva de la masa de las células β , las cuales son células endocrinas localizadas en los islotes pancreáticos, su función es la de secretar la insulina necesaria para sobrevivir, evitando el desarrollo de la ketoacidosis, lo cual originar un estado de coma y finalmente la muerte.

La diferencia entre la diabetes tipo I y tipo II radica en que el tipo I es originada debido a un ataque selectivo del sistema inmunitario dando como origen la generación excesiva de radicales libres originando una pérdida de células β .

El factor que desencadena el proceso de autodestrucción inmunológica es desconocido aún, una de las posibles explicaciones es que existen autoanticuerpos dirigidos de forma específica contra distintos componentes de las células β , linfocitos T con una capacidad regulatoria disminuida; o la implicación de algún virus del medio ambiente. (Ramesh, 2009)(You et al., 2005)

Diabetes mellitus tipo II (DM II): Es la más común a nivel mundial y se caracteriza por la resistencia y la secreción de la insulina, sin embargo, la característica principal de este tipo de diabetes es que se produce un aumento gradual de la glucosa a lo largo de los años, este aumento de glucosa se cree que es originado por problemas de sedentarismo y obesidad. sin embargo, no se ha comprobado la causa real para ningún tipo de DM. (International et al., 2009).

Diabetes Gestacional: La diabetes gestacional se define como cualquier resistencia a la glucosa, durante el embarazo, esta definición aplica cuando se administra insulina o se modifica la dieta debido a los niveles de glucosa incluso después del embarazo, sin excluir la posibilidad que la DM se haya originado antes.(Considerations, 2004).

1.2 Complicaciones de DM

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus tipo II (figura 1) incluyen:

- Retinopatía con pérdida potencial de la visión
- Nefropatía que conduce a insuficiencia renal
- Neuropatía periférica con riesgo de úlceras en el pie, amputaciones y articulaciones de Charcot
- Neuropatía autonómica que causa síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares y disfunción sexual.

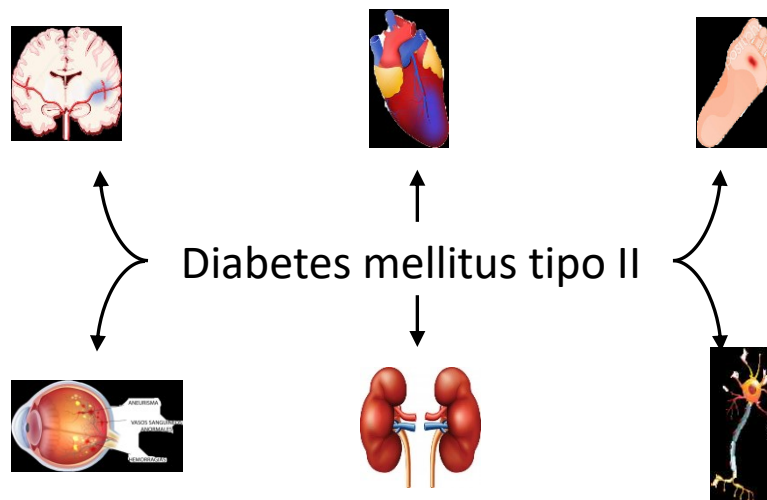


Figura 1 Principales Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II

La retinopatía con pérdida potencial de la visión y el pie diabético son los ingresos hospitalarios más frecuentes por parte de la población diabética (Narro, Secretario, & Salud, n.d.).

1.3 El pie diabético

El pie diabético está definido como un grupo de síndromes en el cual, la neuropatía, isquemia e infección conducen a la ruptura tisular, abarca desde una pequeña lesión cutánea hasta la gangrena extensa resultando en morbilidad y frecuentes amputaciones. En la figura 2 se muestran las causas comunes que generan úlceras diabéticas, lo cual puede comenzar como un simple raspón o bien una uña encarnada sin embargo el exceso de glucosa en la sangre altera los vasos sanguíneos, promoviendo la aparición de úlceras diabéticas.



Figura 2.- Principales Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II

Las úlceras diabéticas generan anomalías durante la fase de inflamación la cual está caracterizada no solo por la liberación de enzimas citotóxicas, radicales libres y mediadores inflamatorios que causan daños extensos en los tejidos circundantes (Kant et al. 2014); sino también por fibroblastos anormales, migración y proliferación de queratinocitos que retrasan la contracción y la reepitelización (Otranto, Paulino, & Monte-alto-costa, 2013). La dificultad para tratar úlceras diabéticas es el resultado de múltiples factores de riesgo relacionados entre sí como lo son la neuropatía periférica, dislipidemia, entre otros.

El pie diabético es la segunda causa de admisión hospitalaria por pacientes con DM II en México y la primera en USA, se estima que alrededor del 15 al 25 % de la población con DM II desarrolla úlceras diabéticas disminuyendo drásticamente su calidad de vida.

En los últimos 30 años, la ingeniería de tejidos ha estado desarrollando nuevos biomateriales (materiales empleados para reproducir o restablecer la función de tejidos vivos) que sean fisiológica y mecánicamente funcionales, dichos biomateriales pueden estar compuestos por polímeros naturales o sintéticos. (Gómez, Soto, & Múnera, 2012)

A partir de 1980 se desarrollaron polímeros biodegradables para la función de liberación específica y/o prolongada de fármacos.

1.4 Estadísticas internacionales de diabetes mellitus II

De acuerdo con las estadísticas proporcionadas por la organización mundial de la salud se ha estimado que existe una población aproximada de 366 millones de pacientes que sufren este padecimiento, se estima que para el año 2030, el número de personas afectadas con este padecimiento será de aproximadamente 552 millones de personas a nivel mundial. (Whiting, Guariguata, Weil, & Shaw, 2011).

1.4.1 Estadísticas de diabetes mellitus II en México

La encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino en 2016 (figura 3) investigó y reportó el estado de distintas enfermedades crónicas en México, entre ellas, la DM en la población mexicana con edad superior a los 20 años, a lo que se encontró que al menos 10,000,000 de habitantes padecen DM, siendo el país número 9 a nivel mundial en el número de casos con pacientes afectados; aunado a lo anterior se sabe que es la primera causa de muerte, con 5 pacientes muriendo cada 2 horas. Del 100% de los pacientes con DM en México, solo el 5.9% está bien controlado, el 56% está muy mal controlado y el 38.4% está controlado. México invierte 8,835 millos de pesos anuales en el control y planificación de DM.(Narro et al., n.d.)

La diabetes en México

Al menos 10 millones de habitantes están diagnosticados con la enfermedad.



Figura 3.- Estadísticas Nacionales de Diabetes en México

Fuente: Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados

La prevalencia de diabetes en México paso de 9.2% reportados para 2012 a 9.4% para 2016. Las complicaciones reportadas en adultos diabéticos fueron: visión disminuida (54.5%), daño en la retina (11.2%), pérdida de la vista (9.9%) y úlceras (9.1%) en 1 de cada 10 personas diagnosticadas, las amputaciones se observaron en 5.5%. Como complicaciones adicionales se reportó ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en la planta de los pies en 04 de cada 10 diabéticos (41.2%), 02 de cada 10 no pueden caminar más de 6 minutos sin sentir fatiga (20.4%). Por último, 46.4% de los adultos con diabetes no realiza alguna medida preventiva para retrasar o evitar complicaciones. En base a las cifras antes mencionadas es importante buscar nuevos tratamientos como lo son el desarrollo de nuevos biomateriales para lograr disminuir la pérdida de miembros tratando de regenerar los tejidos dañados permitiendo al paciente recuperar su calidad de vida.

1.5 Tratamientos convencionales de úlceras diabéticas

El tratamiento para úlceras diabéticas comúnmente empleado por el instituto mexicano del seguro social sugiere antes que nada realizar una prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con la finalidad de corroborar que la úlcera presentada por el paciente sea una complicación de la diabetes mellitus (DM), después se deberá realizar una valoración del riesgo para el desarrollo de úlcera diabética a través de la escala de “clasificación de Meggit- Wagner” (tabla 1), la cual tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud. Todos los pacientes deberán ser clasificados mediante escalas de valoración de riesgo lo antes posible (máximo 8 horas después de su ingreso) con el objetivo de identificar individuos en riesgo de desarrollar úlceras o gangrenas.

Tabla 1.- Clasificación de las úlceras diabéticas

Grado	Lesión	Característica
0	Ninguna, pie de riesgo.	Callos gruesos, cabezas metatarsianas prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
1	Úlceras superficiales.	Destrucción total del espesor de la piel.
2	Úlceras profundas.	Penetra en la piel, grasa ligamentos, pero sin afectar al hueso, infectada.
3	Úlceras profundas más absceso.	Extensa, profunda, secreción y mal olor.
4	Gangrena limitada	Necrosis de parte del pie.
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

El diagnóstico de tratamiento dependerá de la clasificación previa en la cual se encuentre la úlcera del paciente.

Grado 0: se entiende que se trata de un pie en riesgo sin heridas, en este caso se trata de educar al paciente para prevenir el desarrollo de las úlceras por lo que se sugiere un lavado correcto con jabón neutro y secado exhaustivo, el uso de cremas de urea, eliminar durezas como lo son los callos los cuales deberán ser eliminados por un podólogo y el uso de zapatos cómodos.

Grado 1: Lavado abundante de la lesión con solución salina al 0.9 %, desbridamiento de las flictenas (ampollas), si las hubiese. La piel periulceral habrá que mantenerla hidratada mediante ácidos grasos hiperoxigenados.

Grado 2: Vigilancia exhaustiva de la aparición de signos locales de infección: celulitis, exudado purulento mal olor, limpieza de la lesión con solución salina fisiológica al 0.9%, desbridamiento quirúrgico y/o cortante de esfácenos y del tejido necrótico, productos con enzimas proteolíticos o hidrogeles, tratamiento antibiótico según el antibiograma, sulfadiazina argéntica o los apósitos de plata.

Grado 3: Desbridamiento quirúrgico en las zonas donde halla celulitis, abscesos, osteomielitis, o signos de sepsis, Tratamiento con antibióticos.

Grado 4: Gangrena en los dedos del pie: el paciente debe ser hospitalizado para estudiar su circulación periférica y valorar tratamiento quirúrgico por parte del servicio de Cirugía Vascular (técnicas intervencionistas como bypass, angioplastia, amputación, entre otros).

Grado 5: Gangrena del pie: el paciente debe ser hospitalizado para amputación (Boulton, 1996).

Tratamientos farmacológicos (tabla 2), Según la escala de Wagner y el grado de infección de la úlcera diabética elegiremos los siguientes fármacos. (Siguiendo las recomendaciones establecidas según la Asociación Española de Cirujanos (AEC), Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) según el consenso del año 2007) (Viadé-Julià, 2006) (Asociación Española de Cirujanos (AEC), 2007).

Tabla 2.-Tratamientos Farmacológicos empleados en úlceras diabéticas

Grado de Herida	Tratamiento	Antibiótico
1 y 2	Antibioterapia y analgésicos	Amoxicilina/Ác. clavulánico 875/125 mg/8h (Augmentine ® 875/125 mg) o 1000/62,5 mg dos comprimidos c/12 h (Augmentine Plus ®). Moxifloxacino (Actira ®) 400 mg c/24 h. Clindamicina (Dalacin ®) 150-450 mg/6 h.
3 y o superiores	Antibioterapia intensiva	Piperacilina/tazobactam (Tazocel ®) 4/0,5 gr c/6- 8h. Ceftriaxona (Claforan ®) 1 g c/24h más metronidazol (Flagyl ®) 500 mg c/6-8 h / o vancomicina 1 g IV c/ 12 h. Ertapenem (Invanz ®) 1 g IV q 24 h + vancomicina 1 g IV c/ 12 h.
Pacientes muy graves	Antibioterapia intensiva	Piperacilina-tazobactam (Tazocel ®) 4/0,5 ugr c/6- 8h I.V + linezolid (Zyvoxid ®) 600 mg c/12 h. Glucopéptido Vancomicina 1 g c/ 12 h o teicoplanina (Targocid ®) 400 mg c/12-24h Tigeciclina (Tygacil ®) I.V (100 mg primera dosis, seguida de 50 mg I.V c/12h). + fluoroquinolona como Ciprofloxacino (Estecina ®) 200-400 mg c/12h, 1200 mg máximo al día. Levofloxacino (Tavanic ®) 250-500 mg I.V c/12- 24h) o amikacina I.V (15 mg/kg/d).

Durante el ingreso intrahospitalario la mayoría de los pacientes son tratados con multiterapia antibiótica. Siendo los siguientes medicamentos los más utilizados: ceftriaxona 53,8%, clindamicina 36,5%, amikacina 28,8%, gentamicina 25,0%, y ceftazidima 19,2%. Al egreso el 63,5% no se le indico cobertura antibiótica, sin embargo, ciprofloxacina y amoxicilina/ ácido clavulánico fueron los más indicados al momento del alta médica con 13,5% y 11,5% respectivamente.

La mayoría de los pacientes sufren un reingreso hospitalario debido a que no terminan el esquema completo de antibióticos, creando una resistencia microbiológica, que aunado a la mala práctica de higiene y cuidados propios de una ulcera diabética provoca un aumento en las extremidades amputadas.

Debido a lo anterior, es necesario la síntesis y el desarrollo de nuevos materiales que cumplan con las propiedades adecuadas de oxigenación, físicas, mecánicas, antibacteriales y antifúngicas para el tratamiento de úlceras relacionadas con el pie diabético; además que dichos nuevos materiales deben de ser de fácil aplicación y práctico para el paciente lo cual le permita tener una mejoría notable sin la necesidad de cuidados por parte del personal especializado.

1.6 Tratamiento Actuales Utilizando Bioingeniería.

Debido al gran problema que representan las úlceras diabéticas a nivel mundial, se han desarrollado nuevos biomateriales para tratar y/o disminuir las molestias generadas por las úlceras diabéticas. Existen numerosos biomateriales disponibles en el mercado y pueden ser clasificados según su composición, características o bien por la función a ejercer en la herida (absorbentes de exudado, bactericidas, desodorizantes, cicatrizantes, entre otros).

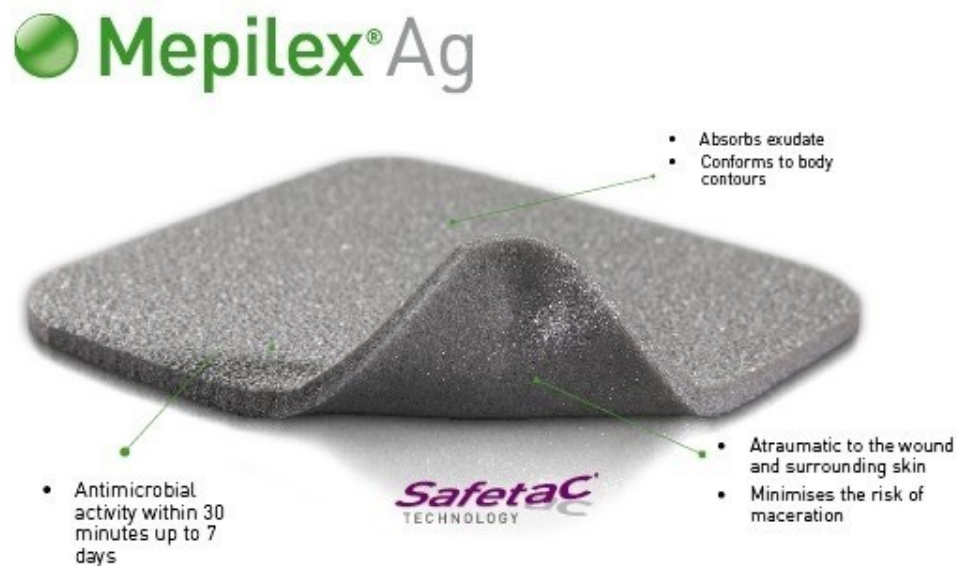


Figura 4.- Apósitos de plata empleados en la recuperación de heridas, comercializados por la empresa Safetac
Fuente: Safetac

1.6.1 Hidrogeles

Los hidrogeles están diseñados para eliminar el tejido necrosado mejorando las condiciones de cicatrización, su diseño está basado en sistemas microcristalinos de polisacáridos y polímeros muy absorbentes. Fang en 2008; evalúa el uso de hidrogeles adicionados con el medicamento becaplermin (Regranex® Ortho-McNeil Farmacéutica, Raritan, NJ), o con el factor de crecimiento derivado de plaquetas humano recombinante (rhPDGF-BB), en heridas diabéticas del antepié, analizando las ventajas del material propuesto frente a los métodos convencionales (Fang & Galiano, 2008).

1.6.2 Alginatos

Los alginatos son productos no antigénicos, hemostáticos y bioabsorbibles que presentan cierta actividad antibacteriana, son modificaciones de los hidrogeles a los cuales se les adicionan alginatos; que son derivados de las algas naturales, polisacáridos naturales formados por asociación de ácidos gulurónico y manurónico. Los alginatos absorben líquido seroso secretado por la herida y reaccionan químicamente con el formando un gel hidrofílico, el cual posee ciertas propiedades reológicas. Después de su aplicación se produce un intercambio de iones de sodio con el gel coloidal, creando un ambiente cálido y húmedo en el lecho de la herida, estas condiciones favorecen el proceso de cicatrización. Algunos nombres comerciales son: Curasorb (Covidien), SeaSorb (Coloplast) y Sorbsan (Unomedical) (Dumville, O'Meara, Deshpande, & Speak, 2013; "Terapéutica Local: Clasificación de productos | Úlceras.net," n.d.)

1.6.4 Películas delgadas y permeables al agua.

Son biomateriales permeables al vapor de agua y al oxígeno, sin embargo, no al agua ni a los microorganismos. Algunos ejemplos son Tegaderm (3M) y Opsite (Smith & Nephew).

1.6.5 Apósitos con plata

Generalmente son hidrofibras de polietileno cubiertas de plata nanocrsitalina o bien, apósitos hidrocélular con alginato y iones de plata metálica el principal mecanismo de acción es otorgado por el efecto bactericida que posee la plata y las hidrofibras proporcionan un efecto similar al otorgado por los hidrogeles, algunos ejemplos comerciales son: Acticoat (Smith &Nephew), Urgosorb Silver (Urgo) y Mepilex Ag (figura 4).

1.7 Uso de la curcumina actualmente en el tratamiento de las úlceras diabéticas

Debido a las propiedades medicinales de la curcumina (las cuales se encuentran detalladas en el punto 2) se ha estado investigando su potencial aplicación en el tratamiento de las úlceras producidas por la diabetes mellitus tipo II.

Chuengsamarn y Rattanamongkolgul en el año 2014 evaluaron la reducción aterogénico de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II con extracto de curcumina, el resultado de esta investigación fue favorable (Chuengsamarn, Rattanamongkolgul, & Phonrat, 2014)

En el año 2016 Ranjbar Mahammadi y Bahrami propusieron un biomaterial basado en nanofibras poliméricas compuestas por Policaprolactona y goma tragacanto, el cual tiene la función de encapsular a la curcumina, usando un porcentaje del 3% de curcumina (pureza 99%), logrando comprobar una reucción del 66% de cultivo bacteriano para bacterias gran positivas así como para bacterias gran negativas (Ranjbar-Mohammadi & Bahrami, 2016).

Sedghi y Shaabani en 2016 desarrollaron un biomaterial basado en nanofibras tipo núcleo – coraza, sintetizadas por la técnica de electrohilado coaxial. El material esta hecho a partir de quitosano y polinivil-alcohol y es utilizado como un sistema de liberación de fármaco (curcumina) para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Además se comparó la liberación del fármaco de nanofibras sintetizadas mediante la técnica de electrohilado axial y la coaxial, obteniendo una liberación sostenida y sin ráfagas por parte de las nanofibras tipo núcleo-coraza (Sedghi & Shaabani, 2016a).

1.8 Encapsulamiento de la molécula 1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-1,6-heptadieno- 3, 5- diona

En base a los antecedentes entes mencionados, en este trabajo se propone el encapsulamiento en nanofibras poliméricas del polifenol curcumina estructura 1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-1,6-heptadieno- 3, 5- diona esta molécula ha tenido distintos usos a lo largo de la historia, los primeros reportes datan del año 600 aC, se ha comprobado que tiene una capacidad de ser una molécula pluripotente esto quiere decir que le confiere la propiedad de regenerar casi cualquier tejido debido a que la

molécula posee con propiedades antibacteriales, antifúngicas y antioxidantes. En cuanto a su funcionamiento en comparación con los tratamientos actuales, se espera tener una liberación prolongada y sostenida lo cual permitirá al paciente una recuperación más rápida sin importar el grado de clasificación en la que se encuentre la ulcera diabética; además de que comparado con las cremas de plata que se propone como tratamiento en las úlceras de menor grado, la curcumina no provoca manchas en la piel por lo que el paciente no requerirá de tratamientos secundarios. (Sanz & Claramunt, 2015)

2. Curcumina

2.1 Taxonomía y Origen

La curcumina pertenece a la familia de los curcuminoides, pigmentos polifenólicos presentes en los rizomas de la planta cúrcuma (*cúrcuma longa linn*), la cual es de origen asiático y pertenece a la familia *zingibaraceae*, es de tallo largo y sus flores son de color blanco (González-Albadalejo et al., 2015). El rizoma de la planta es de aproximadamente 7 cm de largo por 2.5 cm de ancho y madura en aproximadamente 8 meses.

La cúrcuma ha sido utilizada desde hace miles de años, principalmente en China, Jamaica, Indonesia siendo los principales propósitos: aumentar el sabor a los alimentos, teñir telas de color y como medicina ayurvédica. En la medicina tradicional china se empleaba para dolores gastrointestinales, la medicina hindú tradicional utiliza la cúrcuma en depuraciones digestivas, fiebres, infecciones, disentería, artritis y problemas hepáticos (Duque & Fabi, 2009).

2.2 Análisis Químico

La curcumina, 1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-1,6-heptadieno- 3, 5- diona (**figura 5**), presenta un esqueleto hidroxicarbonado dicetónico con varios grupos funcionales, distintos según el derivado curcuminoide, dotando a la molécula de un comportamiento químico característico, sensible tanto al entorno químico adyacente como a la propia reactividad de dichos grupos funcionales resultando en las propiedades medicinales y farmacológicas antes mencionadas, algunos curcuminoideos naturales y sintéticos han sido analizados como neuroprotectores. (Lin et al., 2013)(Jirásek, Amslinger, & Rg Heilmann, 2014)

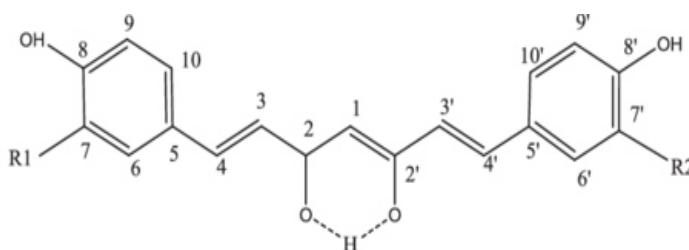


Figura 5.- Estructura de la curcumina 1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-1,6-heptadieno-3, 5- diona

La curcumina pertenece a la familia de los diarilheptanoides los cuales son compuestos naturales cuya estructura está conformada por dos anillos aromáticos separados por siete carbonos, posee una función 1,3-dicarbonilica y diversas insaturaciones.

2.2.1 Propiedades físicas de la curcumina

El aspecto físico de la curcumina es el de un polvo amarillo si cristaliza en medio ácido y rojo si lo hace en medio neutro-básico, formado por finas agujas.

Posee un punto de fusión de 183 °C.

Densidad: 1.28 g/cm³.

Peso molecular: 368.38

En este trabajo se utiliza específicamente la estructura que se observa en la figura 6, la cual es una estructura simétrica sin centros estrogénicos cuyo esqueleto está formado por dos anillos fenólicos conectados entre sí por un puente dicetónico α, β -insaturado por 7 carbonos con el grupo hidroxilo en *para* respecto al puente.

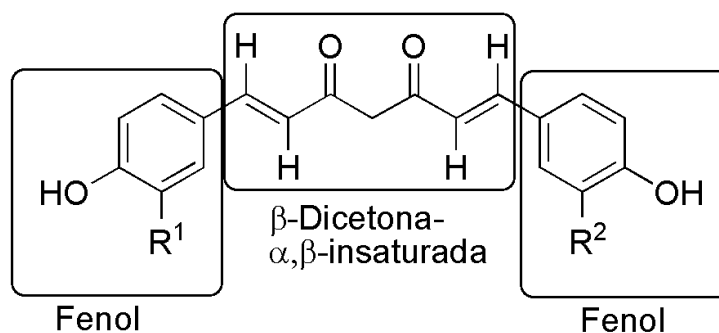


Figura 6.- Estructura de la curcumina

La curcumina es una molécula anfipática (figura 6), lo cual le otorga la capacidad de ser parcialmente soluble en agua y en disolventes orgánicos, presenta polaridad en el puente dicetónico α, β -insaturado.

Otra característica estructural importante es la tautomería ceto-enólica presentes en todos los curcuminoides (figura 7), específicamente en la curcumina, el cetoenol **1b** es el tautómero predominante, tanto en disoluciones acuosas como en disolventes orgánicos, así como en disolventes próticos polares y apróticos polares.

En disolventes no polares la curcumina existe como un tautómero *cis*-enol de conformación cerrada con un enlace de hidrogeno intramolecular, mientras que en disolventes polares adopta una conformación abierta con un enlace de hidrogeno intermolecular. (González-Albadalejo et al., 2015; Gonzalez, Marquet, & Moreno-Mañas, 1986; Semmelhack, 1977)

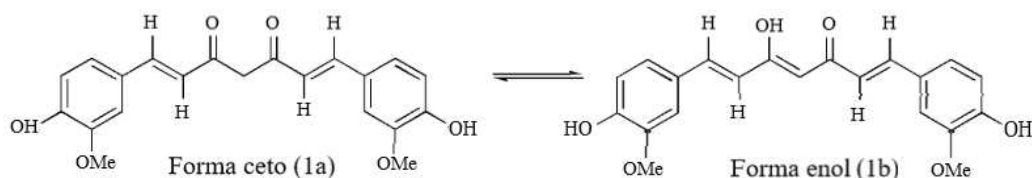


Figura 7.- Los dos tautómeros de la curcumina ceto (1^a) y enol (1b)

Fuente: (Elguero, 2015)

La molécula tiene propiedades que dependen del entorno:

- a) *La estructura diceto α , β - insaturada puede comportarse como dadora o aceptora de enlaces de hidrogeno.*
Esta propiedad está relacionada a la conformación abierta o cerrada de la estructura dependiendo de la polaridad de medio, si la molécula se encuentra en un entorno polar tendrá la capacidad de interaccionar con moléculas de agua y/o grupos polares proteicos. En la forma cerrada el H enólico forma parte de una interacción intramolecular.
- b) *Capacidad dadora y aceptora de grupos OH del anillo fenólico*
- c) *Capacidad aceptora de los grupos metoxi*
- d) *Alto nivel de coordinación con metales multivalentes y cationes no metálicos.*
- e) *Alto coeficiente de reparto (log K)*

2.3) Estabilidad

2.3.1) Efecto del pH y degradación

La curcumina presenta elevada estabilidad en pH ácidos e inestable a pH básicos y neutros. La elevada estabilidad en medio ácido es debido a la estructura de dieno conjugado, que en condiciones básicas o neutras es destruida al ser desprotonado el OH fenólico. (Wang et al., 1997).

La curcumina es una molécula fotosensible, siendo este el principal método de degradación molecular. La curcumina posee grupos cromóforos por lo cual es una molécula fotosensible. La degradación se lleva a cabo a través de la luz visible, ocurre mediante especies reactivas de oxígeno producidas por la curcumina a través del estado triplete de esta. (Kumavat et al., n.d.).

La molécula de la curcumina también se puede degradar por degradación química, la cual se produce por oxidación mediante peróxidos, radicales libres y iones oxígenos. (Bai et al., 2014)

2.4) Actividad Biológica

La curcumina presenta una importante actividad biológica gracias a que es una molécula pluripotente, capaz de promover la regeneración de la mayoría de los tejidos. La actividad biológica que presenta la molécula depende intrínsecamente del nivel estructural en el que se centre, en la figura 8 se aprecian las actividades biológicas más investigadas en el cuerpo humano como lo son; cicatrización, anticancerígeno,

disminución de la artritis, inhibición de patógenos presentes en las úlceras provocadas por la diabetes mellitus tipo II, alzhéimer, nefrotoxicidad, entre otros.

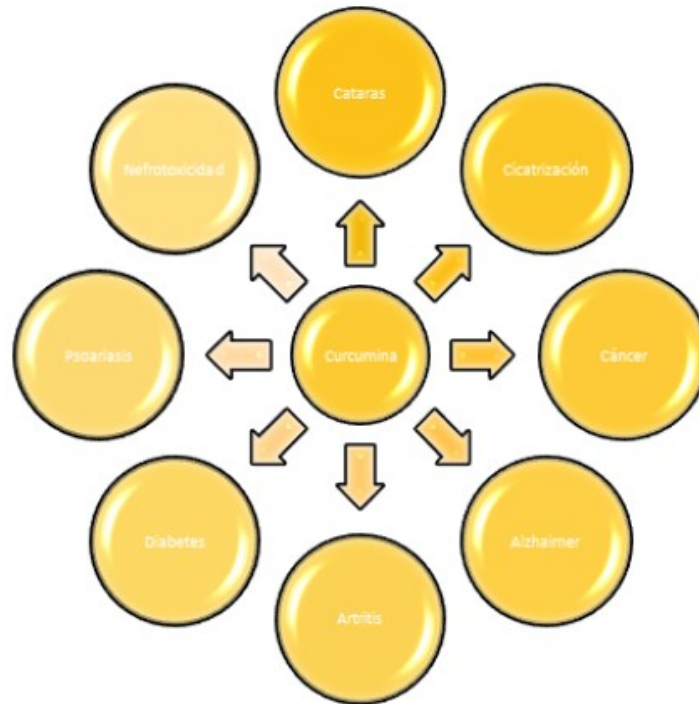


Figura 8.- Actividad Biológica de la curcumina

2.4.1) *Actividad Antibacterial*

La infección de las heridas por organismos patógenos, así como el aumento de la resistencia a los antibióticos, han propiciado que se incremente el interés por los extractos de plantas como una nueva alternativa de antisépticos y agentes antimicrobianos (Agyare *et al.*, 2013b)

La curcumina presenta mecanismos antibacteriales (figura 9), los cuales actúan de manera inhibitoria contra la polimerización FtsZ, suprimiendo el ensamblaje FtsZ el cual conduce a la interrupción de la división celular procariótica (Mishima, 2004), en la Figura 5 se muestra el mecanismo que sigue la curcumina para desarrollar la capacidad antibacteriana en células eucariotas.

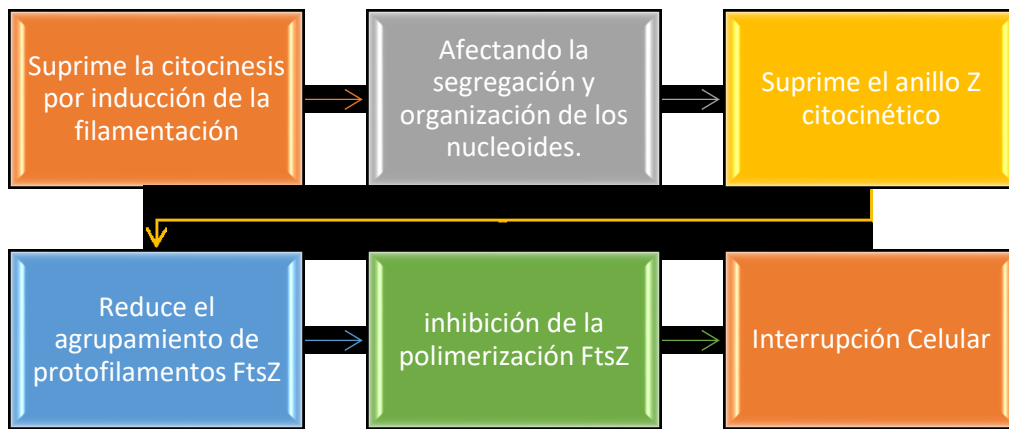


Figura 9.- Mecanismo antibacteriano de la curcumina en células procariotas

2.4.2) Actividad antiinflamatorio

El factor de necrosis tumoral (TNF- α), las ciclooxygenasas COX-1 y COX-2, la α 1-glicoproteína ácida humana y la proteína de diferenciación mieloide 2, son moléculas inflamatorias presentes en los procesos biológicos. Analizando específicamente la interacción del TNF- α , se detalla que la curcumina actúa en estas moléculas mediante unión directa por interacciones no covalentes, tales como interacciones hidrófobas, interacciones π - π aromáticas en Tyr201, interacciones ion- π en Lys126 y enlaces de H. También puede influir o incluso interrumpir la señal de transducción entre TNF y su receptor por unión directa, y por lo tanto suprimir la inflamación inducida. (Singh & Aggarwal, 1995).

Se ha reportado en pacientes con úlceras diabéticas cantidades de TNF- α 100 veces mayor comparadas con heridas agudas en pacientes sin DM II, además de disminuir el factor el TNF- α , la úlcera cura con terapia compresiva por lo que, con el uso de la curcumina encapsulada en un biomaterial nanoestructurado, se espera poder ser más específicos en el bloqueo de la acción del TNF- α .

2.4.3) *Actividad antioxidante*

El proceso de cicatrización de las heridas es afectado por diversos factores entre los cuales se *encuentran agentes oxidantes*, de inflamación e infecciones causadas por agentes microbianos.

Los antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas, la cual es causada por los efectos de los radicales libres. La actividad antioxidante de la curcumina se debe a su estructura dicetónico 1a, actúa como dador de H de esta manera se neutralizan los radicales libres, aprovechando esta propiedad se espera lograr un proceso de cicatrización adecuado para cada tipo de herida sin importar el grado en la que se encuentre según la clasificación de Wagner (Jovanovic, Steenken, Boone, & Simic, 1999)

3.- Ingeniería de Tejidos y Nanomateriales

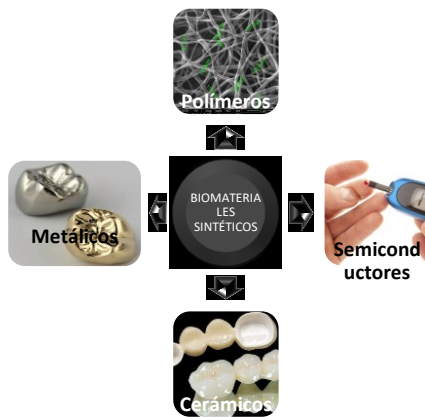
3.1 Ingeniería de Tejidos

La ingeniería de tejidos es una rama de la ingeniería que tiene como finalidad el desarrollo de nuevos sustitutos, materiales biológicos, con la finalidad de resolver problemas clínicos, quirúrgicos y de la vida cotidiana asociados a la pérdida total o parcial de un tejido u órgano.

En este campo de la ciencia se aplican principio de ingeniería, ciencias de materiales, así como técnicas tradicionales de biología molecular, gracias a ello se ha logrado un avance significativo.

Los más destacados y utilizados son los implantes dentales, prótesis de cadera, lentillas de contacto, terapias, trasplantes de órganos, todo con la finalidad de cumplir con los objetivos básicos de la bioingeniería, los cuales son: mantener, reparar o reemplazar un tejido u órgano. Para lograr tales objetivos es necesario que el biomaterial cumpla con una serie de requisitos los cuales son:

- 1) Ser biocompatible, el organismo receptor no debe desarrollar mecanismos de rechazo ante su presencia.
- 2) No tóxico o carcinógeno.
- 3) Debe ser químicamente estable en el caso en que se vaya a emplear por un periodo de tiempo determinado, en el caso en que sea permanente debe ser biodegradable.
- 4) Propiedades mecánicas adecuadas (resistencia, dureza, características superficiales, tiempo de fatiga y el peso).



Los materiales o biomateriales utilizados hoy en día (figura 10) presentan una serie de problemas de biocompatibilidad y de degradación, esto origina un rechazo del cuerpo hacia el biomaterial dando como respuesta, inflamación, prurito, infecciones, entre otros. Por esta razón es necesaria la búsqueda de alternativas a los materiales comunes.

Figura 10.- Principales aplicaciones de biomateriales sintéticos

Los

nanomateriales a diferencia de los materiales poseen similitudes dimensionales a las estructuras que componen tejidos y órganos, de esta manera se prevé un rechazo por parte del cuerpo.

4.- Nanofibras

4.1) Nanofibras

La nanotecnología ha hecho aportaciones importantes a la medicina, un campo de interés específico es producir homónimos sintéticos de la matriz extracelular, al usar nanotecnología obtenemos muchas características similares e importantes para lograr que el material sea biocompatible.

En ingeniería de tejidos, las propiedades de las nanofibras resultan novedosas y con mayores ventajas en su aplicación final comparada con los materiales convencionales.

En el cuerpo humano existen numerosas estructuras de nanofibras y nanoporos lo cual impulsa la investigación en esta área.

La nanoescala juega un rol importante debido a que la matriz extracelular interactúa con células y tiene una topografía en la escala submicronica, un ejemplo de ello es la membrana basal que separa los tejidos epiteliales, endoteliales, fibras musculares y el sistema nervioso de los compartimientos del tejido conectivo posee una mezcla de poros y fibras con tamaño de rango nanométrico. (Abrams, Bentley, Nealey, & Murphy, 2002)

La literatura indica claramente que las células responden a la nanotopografía de sustratos sintéticos en términos de adhesión, proliferación, migración y expresión génica. (Chew, Wen, Dzenis, & Leong, 2006), debido a esto existe la necesidad de producir nanoestructuras mediante técnicas de fabricación simples, fáciles de replicar a escala y a bajo costo para aplicaciones como la ingeniería de tejidos. La mayoría de los enfoques de la ingeniería de tejidos implica un andamio para que las células se adhieran, diferencien, proliferen, y eventualmente desarrollarse en un tejido adecuado para la implantación.

Se suelen utilizar **nanofibras** que funcionan como andamios porosos los cuales sirven como modelos tridimensionales que proporciona el soporte adecuado para que las células se adhieran, proliferen y mantengan sus funciones específicas.

Las Nanofibras son fibras poliméricas con un diámetro inferior a 500 nanómetros. Se obtienen a partir de técnicas especiales que permiten obtener esas fibras ultrafinas, de propiedades muy particulares y de diversas aplicaciones, como en aplicaciones cardiológicas, dérmicas, odontológicas, cosméticas, ortopedia, un ejemplo de ello es el

trabajo realizado por Keun Kwon, Kidoaki, & Matsuda en 2005 estudiaron la relación entre el diámetro de las fibras con la adhesión, la proliferación y morfología de las células endoteliales presentes en el cordón umbilical (HUVECs).

Estos materiales pueden ser de origen natural como la seda, el ácido hialurónico, el quitosano, entre muchos otros, sin embargo, también existen de origen sintético, como son los fosfatos cálcicos estos se fabrican para parecerse a los huesos.

La hidroxiapatita o polímeros tales como la Policaprolactona, el polietilenglicol, la Polivinilpirrolidona, son materiales que ya han sido aprobados por la FDA (administración de alimentos y medicamentos, por sus siglas en inglés) (Lian & Meng, 2017).

4.2) Síntesis de las nanofibras

Las nanofibras poliméricas pueden ser sintetizadas por diversas técnicas como lo son: estiramiento, síntesis por plantilla, separación de fases, autoensamblaje y electrohilado, las cuales serán detalladas en este subtema. En las tablas 3 (a) y (b) se muestra la comparación, ventajas y desventajas en la síntesis de nanofibras mediante distintas técnicas de electrohilado.

Tabla 3(a). - Comparación de procesos de las técnicas de obtención de nanofibras.

Proceso	Avance tecnológico	Escalamiento	Repetibilidad	Conveniente para procesar	Control en el diámetro de fibras
Estiramiento	Laboratorio	x	✓	✓	X
Síntesis por plantilla	Laboratorio	x	✓	✓	✓
Separación de Fase	Laboratorio	x	✓	✓	X
Autoensamblaje	Laboratorio	x	✓	x	X
Electrohilado	Laboratorio (Potencial aplicación industrial)	✓	✓	✓	✓

Tabla 3 b). - Ventajas y desventajas de los procesos de electrohilado

Proceso	Ventajas	Desventajas
Estiramiento	Equipo mínimo	Proceso discontinuo
Síntesis por plantilla	Se pueden obtener fibras de diferentes diámetros, cambiando la plantilla	
Separación de Fase	Equipo mínimo necesario, las propiedades mecánicas de la matriz pueden ser modificadas, ajustando la concentración del polímero.	Limitado a polímeros específicos
Autoensamblaje	Obtención de nanofibras pequeñas	Proceso complejo
Electrohilado	Obtención de largas y continuas nanofibras, bajo costo de producción.	Inestabilidad del jet

4.2.1) Nanofibras por estiramiento

El proceso de síntesis por estiramiento consiste en hacer largas hebras de nanofibras una a la vez por medio de una micropipeta, este proceso se divide en dos etapas las cuales son: la etapa de tracción, la cual se acompaña de una solidificación que convierte el material hilado en una fibra sólida y la etapa de evaporación del disolvente. (Huang, Zhang, Kotaki, & Ramakrishna, n.d.; Ma, 2004).

4.2.2) Nanofibras por plantilla

El método de síntesis por plantilla consiste en utilizar una plantilla de membrana nanoporosa conformada por poros cilíndricos con diámetros uniformes para producir nanofibras solidas o nanofibras huecas (nanotubos).

4.2.3) Nanofibras por separación de fase

La síntesis de nanofibras por separación de fase es realizada por inducción térmica, consiste en separar una solución polimérica homogénea en un sistema multifase mediante cambios termodinámicos, este método de síntesis se divide en 5 etapas: 1) disolución del polímero, 2) separación líquido-líquido, 3) gelificación, 4) extracción del disolvente del gel con agua y congelación, 5) liofilización al vacío. (Ma & Zhang, 1999; Martínez-Pérez, Olivas-Armendariz, Castro-Carmona, & García-Casillas, n.d.; Vasita & Katti, 2006)

4.2.4) Nanofibras por autoensamblaje

La técnica de síntesis de nanofibras por autoensamblaje es utilizada para producir nanofibras. Esta técnica está basada en el proceso de doblamiento natural de los residuos de los aminoácidos los cuales forman estructuras tridimensionales únicas. (Navdeep B. Malkar, Janelle L. Lauer-Fields, Darius Juska, & Fields*, 2003).

El proceso de autoensamblaje de las nanofibras está influenciado por condiciones externas como lo son el pH, temperatura y fuerza iónica. Durante este proceso se ven implicadas diversas interacciones y fuerzas como lo son; las interacciones hidrófobas, enlaces de hidrogeno, fuerzas de van der Waals, electrostáticas (C. Zhang et al., 2014).

4.2.5) Electrohilado

El proceso de electrohilado permite obtener fibras, por estiramiento de una solución viscoelástica, el diámetro de las fibras obtenidas fluctúa entre las micras, submicras y nanómetros. Este tipo de material posee una característica especial: un área superficial grande con relación al volumen. Además de flexibilidad, alta porosidad, rendimiento mecánico superior cuando se compara con otras formas del material o del material en bulk (Ramalingam & Ramakrishna, n.d.; Sill & von Recum, 2008).

El montaje de la técnica de electrohilado Figura 11, consta de:

- Un capilar a través del cual debe ser expulsada la solución polimérica (aguja, cono, etc)
- Una fuente de alto voltaje que posee dos electrodos los cuales deben conectarse uno al lugar de salida de la solución y otro directamente al

- Plato colector (lamina de metal conductor, mandril rotativo, etc) donde se depositarán las fibras.

La técnica consiste en hacer girar soluciones poliméricas a través de campos eléctricos, se basa en aplicar suficientes fuerzas eléctricas, las cuales deben romper la tensión superficial de la solución polimérica cargada, de esta manera a un voltaje determinado, serán expulsados finos chorros o jets desde el capilar hasta el plato colector. El jet se mueve en la dirección del campo eléctrico, elongándose de acuerdo a las fuerzas externas e internas pudiendo experimentar inestabilidad debido a ciertos factores (Xue, Chen, Yin, Jia, & Ma, 2011). El disolvente se evapora y los segmentos de fibras son depositados en el plato colector.

La técnica puede ser desarrollada de forma horizontal o vertical según se desee, el principal inconveniente al trabajar en posición vertical es la posible salida de gotas de solución desde el capilar hacia el plato colector las cuales pueden caer sobre las fibras depositadas haciendo defectuosa la superficie de estas e interrumpiendo el proceso.

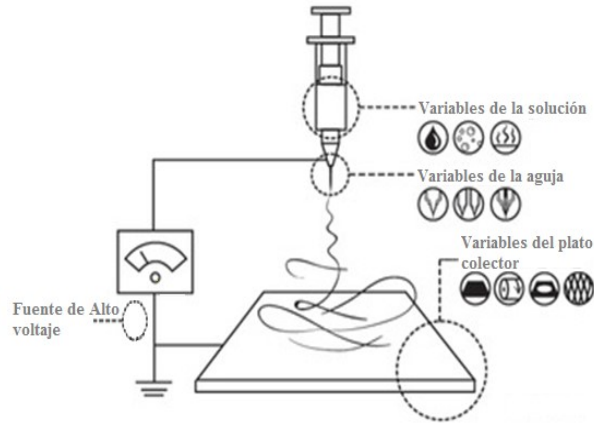


Figura 11.- Equipo utilizado para la técnica de electrohilado
Fuente: Von Recum Lab

Para comenzar la síntesis de las Nanofibras por la técnica de electrohilado es necesario realizar una dilución completa del polímero, esta debe de ser homogénea para evitar el taponamiento del capilar (aguja) durante el proceso y promover la obtención de fibras homogéneas.

Los polímeros poseen la propiedad de ser dieléctricos, esto quiere decir que en presencia de un campo eléctrico la posición de estos puede cambiar en respuesta a la aplicación de campos eléctricos, este fenómeno explica el estiramiento que ocurre en el proceso de electrohilado.

La solución debe ser depositada en un capilar (se recomienda utilizar jeringas), una vez que está depositada se aplica el voltaje, cuando este potencial eléctrico se aplica las cargas se acumulan dando como origen la formación de una gota en la punta de la aguja,

en la proporción en la que la fuerza del campo eléctrico se incrementa, la gota se alarga para crear una forma cónica conocida como *cono de Taylor* (Duque Sánchez, Rodríguez, & López, 2014; Paul, 2005).

La fuerza del campo eléctrico supera las fuerzas de tensión superficial o cohesión de la solución, por consiguiente, el chorro expulsado del capilar comienza un recorrido durante el cual es alargado debido a las fuerzas electrostáticas mientras tanto, el disolvente se evapora y finalmente, las fibras solidifican a su llegada al plato colector. En la tabla 4 se muestran los principales parámetros y propiedades en el proceso de electrohilado, los distintos tipos de nanofibras y sus aplicaciones se encuentran en la tabla 5.

Tabla 4.- Parámetros y propiedades en el proceso de electrohilado

Parámetro		Propiedad que aporta
Concentración de la solución polimérica	↑	Dificulta el flujo de la solución a través del capilar
	↓	Las fibras se rompen en gotas antes de llegar al colector
Conductividad de la solución	↑	Mayor transporte de cargas, mayor estiramiento de la solución, fibras más delgadas.
	↓	Menor transporte de cargas, menor estiramiento de la solución, fibras más gruesas.
Tensión Superficial	↑	Aparición de defectos (beads) en las fibras.
	↓	Obtención de fibras lisas.
Distancia aguja- colector	↑	Las fibras pueden romperse debido a su propio peso, obtención de fibras delgadas.
	↓	Poco tiempo para la evaporación del solvente, por tanto, las fibras llegan húmedas al plato colector.
Voltaje	↑	Fibras gruesas, distorsión del jet, aparición de beads.
	↓	Poco impulso para llegada de la solución al plato colector.
Flujo de salida	↑	Fibras más gruesas, beads con mayores tamaños.
	↓	Mayor tiempo para evaporación del solvente, fibras sin defectos.
Humedad relativa	↑	Aparición de poros en las nanofibras.

Tabla 5.- Tipos de Fibras y sus principales aplicaciones

Tipo de Fibra	Aplicaciones
Aplanadas y cintas	Biosensores, debido a que presentan la propiedad de transferir electrones y actividad electroquímica.
Helicoidales	Nanosistemas electromecánicos, componentes ópticos avanzados y liberación de fármacos
Ramificadas	Liberación de fármacos, debido a su morfología puede promover la acumulación de medicamento en alguna región específicamente.
Huecas	Nano dispositivos electrónicos, conversores de energía, liberación de fármacos entre otros.
Fibras con poros	Ingeniería de tejidos, catálisis, sensores

4.2.2 Electrohilado coaxial.

Electrohilado coaxial (figura 12) es una modificación o una ampliación de la técnica convencional que ha permitido electrohilar simultáneamente distintos polímeros dentro de una estructura formada por un núcleo y una corteza de nanofibras lo que lo ha llevado a ser en una de las mejores opciones para la obtención de nanofibras con elementos de diferente naturaleza. Esta modificación de síntesis se basa en una boquilla pequeña dentro de otra más grande que resulta en una estructura de nanofibras conformada por un núcleo y una corteza.



Figura 12.- Equipo utilizado para electrohilado coaxial

En este tipo de sistema diferentes fármacos, proteínas, enzimas o cepas, pueden ser incorporadas en el núcleo protegidas por la cubierta que puede ser de un polímero más estable mecánicamente o en su defecto menos degradable, lo cual se espera que sirva para aumentar la biodisponibilidad de la curcumina al estar protegida por la mezcla de PCL y PVP.

La solución que actúa como corteza puede servir como vehículo de esa solución principal, este tipo de Nanofibras añade una capa adicional sobre la velocidad de liberación del fármaco lo que permite un mayor control y la obtención de un perfil de liberación sostenido (comparado con las nanofibras obtenidas por el método de electrohilado axial), (G. M. Kim et al., 2013; Ramalingam & Ramakrishna, n.d.) permitiendo encapsular fármacos de diferente naturaleza y con diversas características.

Jiang et al. utilizaron electrohilado coaxial para fabricar fibras con PCL como recubrimiento y BSA con dextrano como núcleo.

Zhang et al. en 2005, evaluaron de igual forma la encapsulación de BSA en este caso conjugada con isotiocianato en una carcasa formada por PCL, muchos otros autores han trabajado con PCL de forma coaxial (Y. Z. Zhang, Venugopal, Huang, Lim, & Ramakrishna, 2005). Tiwari et al. estudiaron la liberación de la metoclopramida hidrocloreuro a través de fibras fabricadas por medio de electrohilado coaxial de diversos polímeros intentando reducir la liberación repentina del fármaco (Y. Z. Zhang et al., 2005).

En este trabajo de tesis se propone la realización de Nanofibras poliméricas tipo núcleo-coraza este tipo de Nanofibras tiene la principal característica de presentar una liberación prolongada y homogénea, las Nanofibras estarán compuestas de una conjugación de polímeros, dichos polímeros fueron seleccionados en base al análisis de sus características. La Conformación de las Nanofibras está dada de la siguiente manera: Policaprolactona y Polivinilpirrolidona como Coraza y de una mezcla de Policaprolactona Polivinilpirrolidona y curcumina como Núcleo, con la finalidad de aumentar la biodisponibilidad de la curcumina y así aprovechar las propiedades biológicas de esta molécula.

4.3 Nanofibras y liberación de fármacos.

La liberación de fármacos es la primera etapa del proceso de la acción del fármaco en el cuerpo humano, constituye la “salida” del vehículo con el que fue fabricado. Las propiedades del vehículo representan un papel importante debido a que una de sus funciones más importantes es crear el ambiente ideal para que el fármaco se absorba correctamente. Mediante la aplicación de distintos procesos farmacodinámicos, se puede modificar la liberación de fármaco, pudiendo liberar de forma lenta o rápida. (Hernández Herrero, 2011)

4.3.1 Liberación controlada

La liberación controlada es un proceso eficiente de liberación de medicamentos durante algún tratamiento médico, tiene como principal objetivo formar un balance entre la cinética de liberación del medicamento y minimizar los efectos secundarios y la toxicidad que pudiera o no contener el vehículo (Yih & Al-Fandi, 2006).

Entre más pequeñas sean las moléculas del fármaco a encapsular, así como el revestimiento en el que se encapsula, la absorción del fármaco en el cuerpo humano será mejor. Por esta razón la distribución de fármacos por medio de nanofibras poliméricas es un medio ideal, debido a que basa la liberación en el incremento de la velocidad de disolución del fármaco, debido al aumento de la superficie por unidad de área (fármaco y vehículo), además el uso de nanofibras permite controlar el perfil de liberación modificando propiedades de estas como lo son: morfología, porosidad, entre otras.

4.2) Polímeros

Los polímeros están formados por largas cadenas moleculares, estas cadenas están conformadas por unidades repetidas de monómero y están unidas mediante enlaces covalentes.

Un monómero debe de estar conformado por grupos funcionales amino ($-NH_2$) o en su defecto, debe de tener enlaces dobles con la finalidad de poder reaccionar en condiciones óptimas y de esta manera proporcionar estabilidad al enlace covalente que existe entre las unidades que se repiten.

Los polímeros presentan propiedades atractivas para muchas aplicaciones (ropa, empaques para alimentos, liberación de fármacos, diseño de autos, naves, ingeniería de tejidos, sedas artificiales, agarosa, entre muchas otras) ya que debido a su baja densidad pueden ser fácilmente moldeados además de ser económicos y el proceso de síntesis es relativamente fácil comparado con otros materiales.

4.2.1) Polímeros para Nanofibras

No existe un estándar para la selección de polímeros aplicados en nanofibras, la selección del polímero depende estrictamente de la función para la cual estén destinadas dichas Nanofibras (Duque Sánchez et al., 2014).

Existen polímeros con diferentes moléculas y fuentes que conducirán a distintas propiedades tales como la viscosidad de la solución del hilado, la morfología de las nanofibras, la resistencia mecánica, la biocompatibilidad y las características fisicoquímicas.

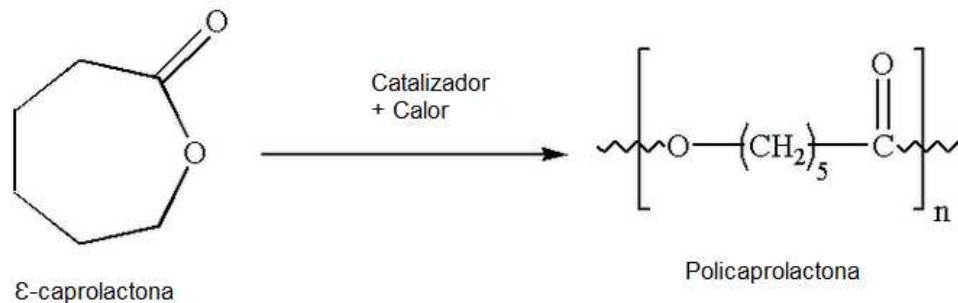


Figura 13.- Polimerización de apertura de anillo de ϵ -caprolactona a policaprolactona.
Fuente: ("Policaprolactona - Wikipedia, la enciclopedia libre," 2017)

4.3) PCL-PVP

La Poli (ϵ -caprolactona) o PCL es un polímero biodegradable, sintetizado a partir de la polimerización de apertura del anillo de la beta-caprolactona (figura 13), esta polimerización se produce utilizando catalizadores aniónicos, catiónicos o mediante radicales libres de 2 - metileno - 1-3 - dioxepano (Albertsson, 2002), otorgando una estructura simple, conformada por unidades de metileno, que a su vez dan lugar a grupos forman éster. Gracias a su estructura simple es posible que se produzca una rotación ligera entre las unidades de monómeros, lo cual le otorga propiedades interesantes; un punto de transición vítrea muy bajo (-60°C).

Se trata de un polímero semicristalino con punto de fusión de 58-64°C, baja viscosidad y fácil procesabilidad. A temperatura ambiente, la Policaprolactona de cadena corta es amorfa y blanda y gomosa, sin embargo, se cristaliza fácilmente, lo que resulta en el refuerzo del material mejorando sus propiedades mecánicas.

La PCL se bioabsorbe en aproximadamente 2 años, por consecuencia su mayor campo de aplicación es la liberación de fármacos y directamente en la ingeniería de tejidos, sin embargo al evaluar las propiedades mecánicas de este polímero se puede resumir que no tiene la elasticidad propia de un tejido, a temperaturas ideales para un ser vivo pero es sabido que en la liberación de fármacos presenta una cinética de degradación, modelado y fabricación personalizables de acuerdo al área diana a la cual este dirigido, además la matriz polimérica resultante, presenta tamaños de poros que favorece el crecimiento del tejido, permitiendo de esta manera una liberación controlada de fármacos (Bonifazi, Milano, & Garofalo, 2011; Gunatillake, Adhikari, & Gadegaard, 2003).

Se utiliza la PCL específicamente en este proyecto debido a que ha sido reportado su aplicación en el área biomédica además de estar aprobado por la administración de alimentos y bebidas (FDA, por sus siglas en ingles), la PCL tiene la característica de ser altamente **miscible** por lo que se combina bien con otros polímeros, al realizar una combinación con otro polímero nos permitirá mejorar propiedades, además de mejorar la adherencia hacia un tejido hidrofílico como lo es la piel (Bölgen, Mencelo ~ Glu, Acatay, Vargel, & Pi,skinpi, Pi,skin, 2005).

En base a las propiedades analizadas de este polímero y con la finalidad de modificar específicamente la hidrofobicidad y la elasticidad del material se ve en la necesidad de idear una combinación de polímeros hidrofílicos, que cubra con todas las características y propiedades adecuadas para el desarrollo del proyecto.

Polivinilpirrolidona

La Polivinilpirrolidona (PVP) es un polímero, higroscópico, amorfo, soluble en agua y solvente, posee un pH estable, buenas propiedades de adhesión y cohesión, alta polaridad lo cual hace propenso a formar complejos con donadores de hidrogeno como lo son algunos fenoles y ácidos carboxílicos.

Otras propiedades por las cuales se seleccionó la PVP es que posee una buena dispersión lo cual permite a ciertos componentes distribuirse homogéneamente a lo largo de la cadena polimérica.

Entre sus propiedades químicas se encuentra que tiene un punto de fusión a 170-190°C y presenta un pH estable a 4-5 cuando se disuelve en agua.

Para lograr la liberación óptima de la curcumina es necesario realizar una conjugación en la matriz polimérica, el conjugado entre el polifenol y los modificadores poliméricos debe diseñarse para mostrar las características farmacocinéticas deseables in vivo.

Kaneda et al. en 2004 realizo una evaluación de distintos polímeros solubles en agua en el cual se determinó que la Polivinilpirrolidona (PVP) mostró el tiempo de residencia

promedio más largo (MRT), comparado con polímeros como el polietilenglicol (PEG), la polidimetilacrilamida (PDAAm).

En este mismo estudio comprobaron que cada modificador polimérico no iónico mostró una distribución tisular diferente, los resultados sugirieron que la PVP es el modificador polimérico más adecuado para prolongar la vida útil de la circulación de un fármaco y localizar el fármaco conjugado en la sangre. (Kaneda et al., 2004)

Capítulo 2. Enfoque de la tesis

2.1 Justificación

La Diabetes Mellitus es un trastorno presente en más de un tercio de la población mundial, la cual genera múltiples complicaciones, una de las más frecuentes es las úlceras diabéticas.

Se investigó el uso de nanofibras para su potencial aplicación como tratamiento para las úlceras diabéticas, debido a que presenta la característica de imitar la morfología característica de las fibras de colágeno que en la matriz extracelular por lo cual, la interacción entre el tejido y las nanofibras se incrementa.

Se espera que las nanofibras con curcumina permitan la oxigenación necesaria para la herida, además permiten una distribución de fármaco sostenida comparada con otros métodos debido a su gran relación área superficial contra volumen y su similitud macroscópica con un vendaje de curación.

2.2 Hipótesis

Las nanofibras poliméricas de Policaprolactona-Polivinilpirrolidona-curcumina sintetizadas mediante la técnica de electro hilado coaxial cumplen con las características fisicoquímicas para su potencial aplicación en el tratamiento de pacientes con úlceras diabéticas.

2.3 Objetivos

Objetivos

- ✓ Encontrar los parámetros de operación y de solución (flujo, voltaje, distancia), adecuados para sintetizar nanofibras poliméricas de PCL- PVP- CUR con una morfología óptima mediante electrohilado coaxial.
- ✓ Evaluar la relación óptima polímeros/curcumina (morfología, biodisponibilidad)
- ✓ Seleccionar y evaluar sus propiedades fisicoquímicas. (propiedades térmicas, grupos funcionales, interacción curcumina matriz, hidroficidad, adhesión, etc).
- ✓ Seleccionar y evaluar sus propiedades mecánicas. (módulo elástico y porcentaje de elongación a la ruptura)
- ✓ Evaluar degradación y biodisponibilidad en medios que simulen la bioquímica de la piel
- ✓ Evaluar potencial antimicrobiano mediante pruebas microbiológicas para bacterias Gram Positivas y Gram negativas.

Capítulo 3.-Metodología y Experimentación.

3.1 Reactivos

- Policaprolactona Mw 80,000 adquirido a través de Sigma Aldrich con número de catálogo 440744.
- Polivinilpirrolidona k90, adquirido a través de Sigma Aldrich con número de catálogo 81440
- Curcumina 65% adquirido a través de Sigma Aldrich con número de catálogo C1386
- Hidróxido de Potasio, adquirido a través de Emplura con número de catálogo 1.05012
- Ácido Acético Glacial 99.5%, adquirido a través de Sigma Aldrich
- Acido Fórmico 90.5%, adquirido a través de Fermont, con número de catálogo PQ01195
- Cloroformo anhidrido 99%, adquirido a través de Sigma Aldrich con número de catálogo 288306

3.2 Preparación de las soluciones poliméricas

a) Solución de PCL-PVP

La preparación de PCL-PVP se encuentra representada en la figura 14, la cual consiste en pesar 2.599 gr de Policaprolactona (Mw 80.000, Sigma Aldrich), 1.2998 gr de Polivinilpirrolidona (k90, Sigma Aldrich) y 0.08346 gr de Hidróxido de Potasio (99.5%, Fermont), se depositaron en un frasco de 50 ml, posteriormente se añadieron 24 ml de ácido acético (99.5%, Sigma Aldrich) y 6 ml de ácido fórmico (99%, Fermont), una vez añadidos los ácidos se tapó el frasco y se selló con Parafilm para evitar contaminación. El frasco se puso en agitación magnética por 24 horas a 40°C y 1200 rpm.

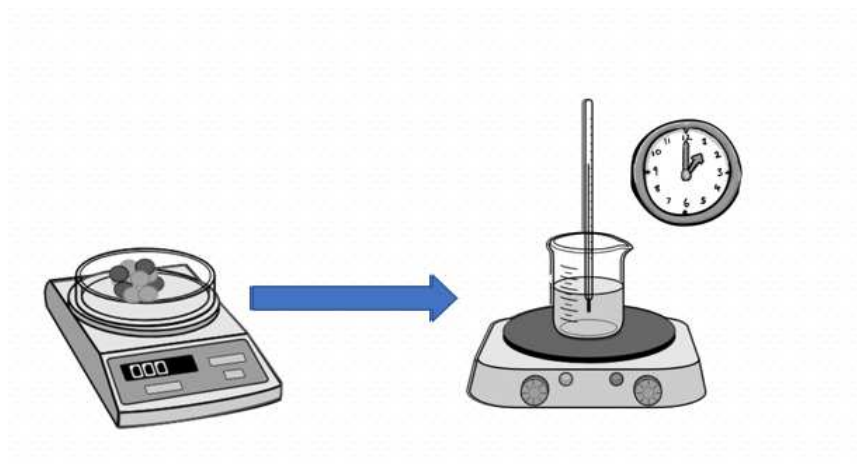


Figura 14.- Procedimiento para la preparación de PCL-PVP

b) Solución de PCL-PVP-CUR (5%)

La preparación de PCL-PVP-CUR (5%) consistió en tomar 5 ml de la solución de PCL-PVP después se añadieron 0.0327 gr de Curcumina (66.5%, Sigma Aldrich) los cuales fueron depositados en un frasco el cual se cerró y selló con Parafilm, además se recubrió con aluminio para evitar la fotodegradación de la curcumina. El frasco se llevó a agitación magnética a temperatura ambiente por 4 horas a 1200 rpm (figura 15).

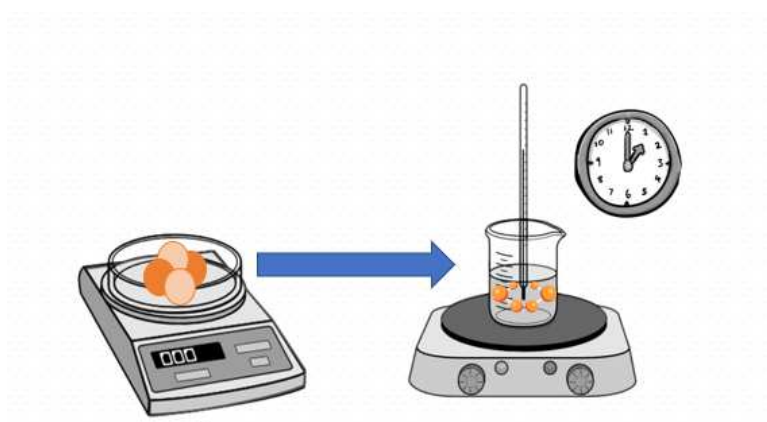


Figura 15.- Procedimiento para la preparación de la solución de PCL-PVP-CUR

3.3 Montaje del Equipo de Electrohilado

La realización de la síntesis del nanomaterial propuesto en el presente trabajo fue realizada por las técnicas de electrohilado axial y coaxial.

Para la técnica de electrohilado axial (figura 16) es necesario contar con:

- A. Una Jeringa con aguja o capilar; por donde será expulsada la solución polimérica.
- B. Bomba de Inyección; Permite mantener un flujo controlado.

- C. Una fuente de voltaje que posee dos electrodos los cuales deben conectarse uno al lugar de salida de la solución y otro directamente al plato colector; la cual sirve para romper la tensión superficial del polímero y provocar una elongación del chorro polimérico promoviendo la formación del cono de Taylor.
- D. Plato Colector; en el cual se depositarán las Nanofibras.

Para la realización de nanofibras bajo la técnica de electrohilado axial se utilizaron las siguientes condiciones:

- a) Distancia de 15 cm de la punta de la jeringa al plato colector
- b) Flujo de inyección de 0.40 ml/h
- c) Voltaje aplicado de 15kV

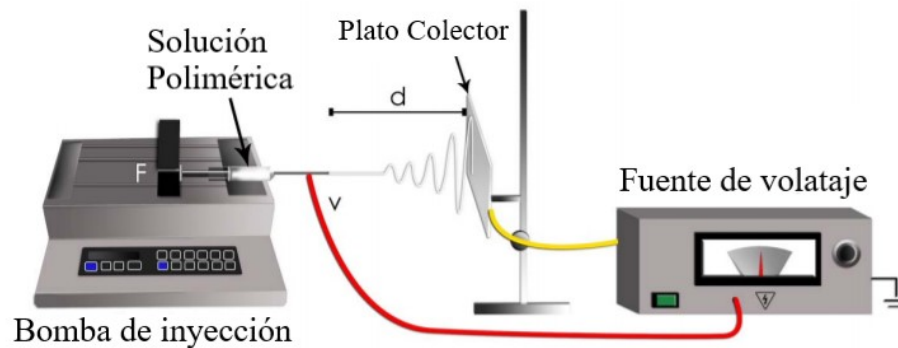


Figura 16.- Representación esquemática del método de síntesis de electrohilado axial donde f es el flujo inyectado por la bomba, v es el voltaje aplicado, d es la distancia entre el capilar y el plato colector.

Adaptado de la Fuente: (Torres, 2015)

Para la técnica de electrohilado coaxial (figura 17) fue necesario realizar un dispositivo el cual permitiera electrohilar simultáneamente las dos soluciones poliméricas (PCL-PVP y PCL-PVP-CUR) dentro de una sola nanofibra, el cual se basó en la obtención de un capilar que tuviera una boquilla pequeña dentro de otra más grande lo cual da como resultado Nanofibras conformadas por un núcleo (boquilla pequeña) y corteza (boquilla grande).

Para la técnica de electrohilado coaxial es necesario contar con:

- A. Un dispositivo que permita electrohilar coaxialmente.
- B. Una jeringa de 3ml con aguja o capilar 23G; por donde será inyectada la solución polimérica correspondiente a la coraza de la nanofibra, una jeringa de 3 ml con aguja 17G la cual inyectará la solución del núcleo.
- C. Dos bombas de inyección; las cuales permiten mantener un flujo controlado.
- D. Una fuente de voltaje que posee dos electrodos los cuales deben conectarse uno al lugar de salida de la solución y otro directamente al plato colector; la cual sirve para romper la tensión superficial del polímero y provocar una elongación del chorro polimérico promoviendo la formación del cono de Taylor.
- E. Colector aterrizado, en el cual se depositarán las nanofibras.

Para la realización de nanofibras bajo la técnica de electrohilado coaxial se utilizaron las siguientes condiciones:

- a) Distancia de 15 cm de la punta de la jeringa al plato colector
- b) Flujo de inyección de 0.30 ml/h para la coraza y 0.15 ml/h para el núcleo
- c) Voltaje aplicado de 17.5kV

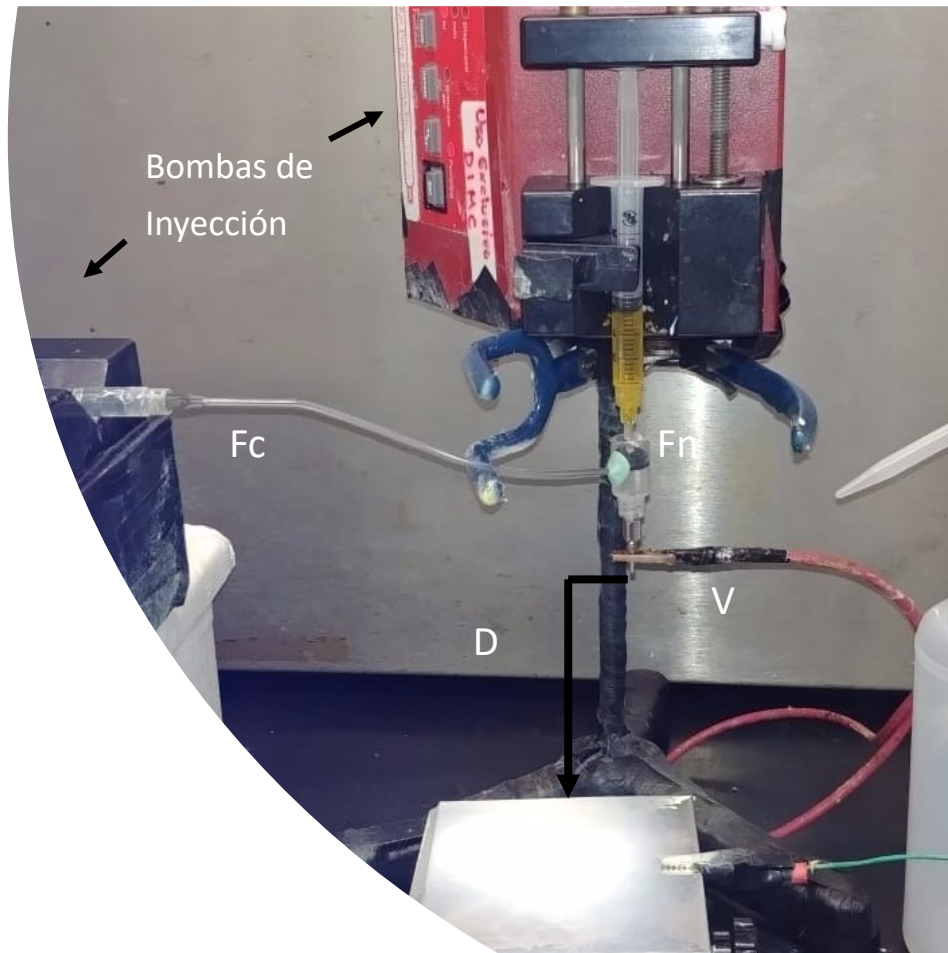


Figura 17.- Representación esquemática del método de síntesis de electrohilado coaxial donde Fc es el flujo de la coraza y Fn es el flujo del núcleo inyectado por la bomba, v es el voltaje aplicado, D es la distancia entre el capilar y el plato colector.

3.3 Liberación de Fármacos

A) Porcentaje real-teórico de la curcumina

La obtención del porcentaje real teórico de la curcumina presente en las nanofibras se llevó a cabo de la siguiente manera en la figura 18 se representa la metodología grafica realizada en dicho análisis.

Se pesaron 5 mg de nanofibras sintetizadas por método de electrohilado axial y 5 mg coaxial después, cada una de las muestras se introduce en un tubo falcón, se dispersa en 5 ml de ácido acético, se redispersan en 5 ml de ácido fórmico, posteriormente se analiza la solución resultante por espectrofotometría uv-vis a 432 nm.

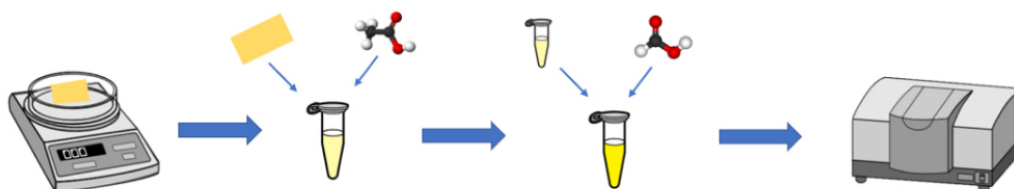


Figura 18.- Metodología para la obtención de la cantidad real presente en las nanofibras

B) Liberación de la curcumina

El perfil de liberación de la curcumina se realizó a 37. 5° C en PBS (8.0 pH) para nanofibras axiales y coaxiales, la metodología está representado en la figura 19, los experimentos se realizaron por cuadruplicado para obtener resultados más confiables.

Se pesaron 3 mg de nanofibras y se añaden en tubos eppendorf, se adicionan 3 ml de PBS y se llevan a termo agitación (37. 5°) por intervalos de tiempo de 5, 10, 20, 30, 60,

90 y 120 minutos y se analiza la cantidad liberada por espectrofotometría UV-VIS (432 nm) en cada uno de los tiempos señalados.

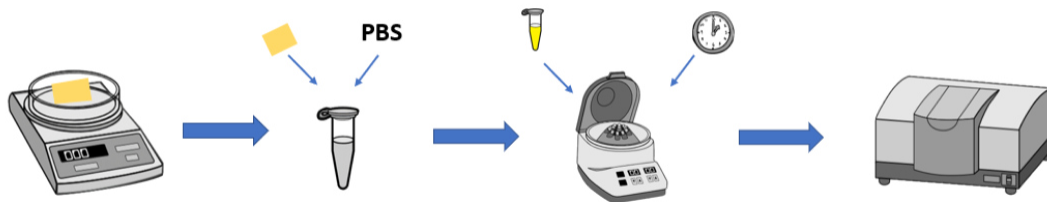


Figura 19.- Metodología realizada de la liberación de la curcumina

En el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de dos nanomateriales a base de policaproctona, polivinilpirrolidona y curcumina. Los nanomateriales fueron sintetizados mediante la técnica de electrohilado axial y electrohilado coaxial, dicha técnica nos permite obtener una morfología capaz de imitar una matriz extracelular con la finalidad de lograr biocompatibilidad.

Se realizó una comparación entre las Nanofibras obtenidas por método axial y coaxial con la finalidad de identificar la mejor nanoestructura para su potencial aplicación en las úlceras provocadas por Diabetes Mellitus tipo II.

3.4 Caracterización

A) Para la caracterización del nanomaterial resultante, se han utilizado distintos equipos los cuales se describen a continuación.

3.4.1 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Esta técnica se utilizó para la caracterización de las Nanofibras poliméricas, así como para el análisis de la temperatura de fusión y transición vítrea. Para la realización del análisis se utilizó un calorímetro diferencia de barrido modelo TA Instruments Q2000 (figura 19 b), el cual se encuentra conectado a un sistema de enfriamiento de nitrógeno líquido, este sistema permite trabajar en un intervalo de temperatura comprendido entre 0 a $350^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Para el análisis, las muestras se depositan en capsulas de aluminio, cuyo peso aproximado es de 5.0 mg, el análisis se realizó con una velocidad de calentamiento de $10^{\circ}/\text{min}$.

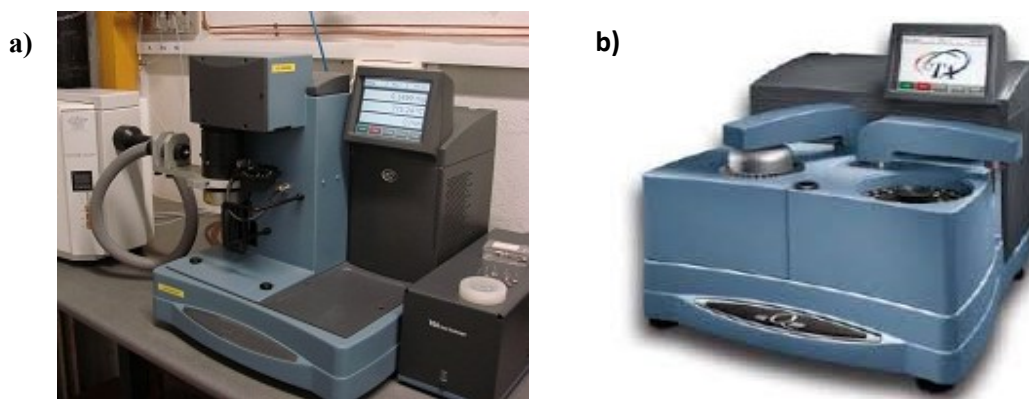


Figura 20.- Equipos utilizados para a) análisis termogravimétrico b) análisis de calorimetría diferencia de barrido

3.4.2 Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis TGA se utilizó principalmente para la caracterización del nanomaterial obtenido en lo que respecta a su composición. Los ensayos se realizan en un analizador termogravimétrico TGA Q500 (figura 19a) bajo nitrógeno y velocidad de calentamiento 5°C/min, entre 0 y 450°C.

3.4.3 Difracción de rayos X

Las medidas de difracción de las nanofibras poliméricas se realizan en un Difractómetro modelo PANalytical Empyrean: CuK α radiation ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) operated at 45 kV, 40 mA. Los difractogramás se registran cubriendo un intervalo angular comprendido entre $10 < 2\varphi < 45^\circ$, registrando cada segundo 0,01°, a una temperatura de 25°C. El método utilizado para la adquisición de los difractogramás se realiza por reflexión del haz incidente sobre la muestra, produciéndose un error estimado en la posición de las reflexiones de $\pm 0,02^\circ$.



Figura 21.- Difractómetro modelo PANalytical Empyrean

3.4.4 Microscopia electrónica de barrido (SEM)

El estudio y análisis de la forma y el tamaño de las nanofibras poliméricas, se realiza mediante microscopia electrónica de barrido. Se depositó una pequeña cantidad de Nanofibras sobre un porta muestras, las cuales fueron cubiertas con una película de oro, se analizó con un microscopio electrónico de barrido modelo FEI Nova Nano Sem Modelo 200, operando a 20 kV. El recubrimiento con oro se realiza con un Sputter Coater Blazer modelo SCD-004 en una atmósfera de argón de 0,05 torr y una corriente de 20 mA.

3.4.5 Microscopia electrónica de transmisión (TEM)

El análisis por microscopia electrónica de transmisión se realizó para confirmar la morfología tipo núcleo-coraza de las muestras. En una rejilla de carbono se depositó una pequeña cantidad de fibra, las cuales fueron analizadas con el microscopio electrónico de transmisión (TEM) modelo FEI TEM Titan G2 80-300 operado a 300 kv (figura 20b).

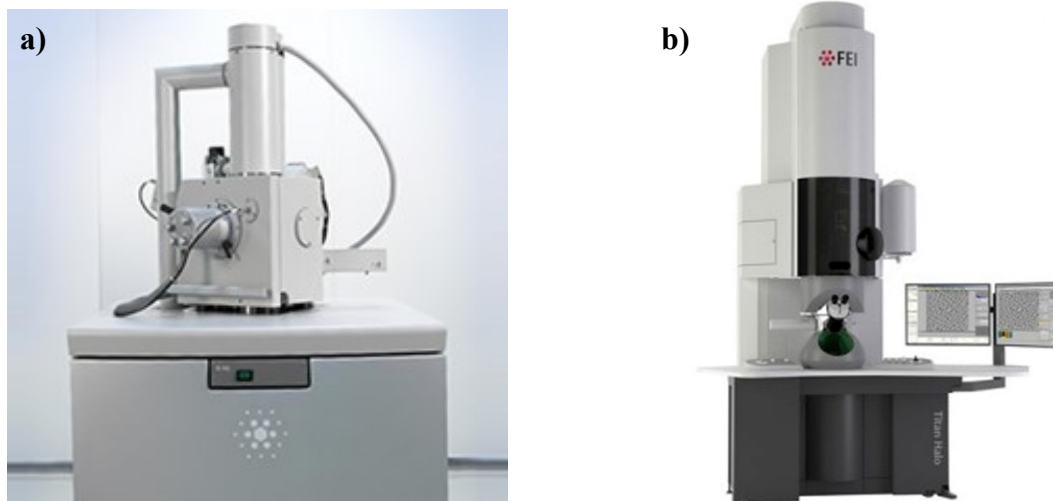


Figura 22.- Microscopios utilizados para la caracterización morfológica a) microscopio electrónico de barrido modelo FEI Nova Nano Sem Mo-del 200 b) microscopio electrónico de transmisión modelo FEI TEM Titan G2 80-300

3.4.6 Espectrofotometría de absorción UV-VIS

La espectrofotometría de absorción UV-VIS se utiliza con el fin de conocer la eficiencia de liberación del polifenol a emplear. Las medidas se realizan con un espectrofotómetro el cual se muestra en la figura 21a modelo Perkin Elmer Lambda UV 35, a una longitud de 432 nm.

3.4.7 Espectrofotometría Infrarroja

La espectrofotometría infrarroja se utilizó para caracterizar los grupos funcionales del material, así como confirmar la presencia de la curcumina y estudiar la integración de la PCL y PVP.

Se utiliza un espectrofotómetro mostrado en la figura 21b; PerkinElmer FT-IR/FIR Frontier con accesorio de ATR en el intervalo de $3300-500\text{ cm}^{-1}$

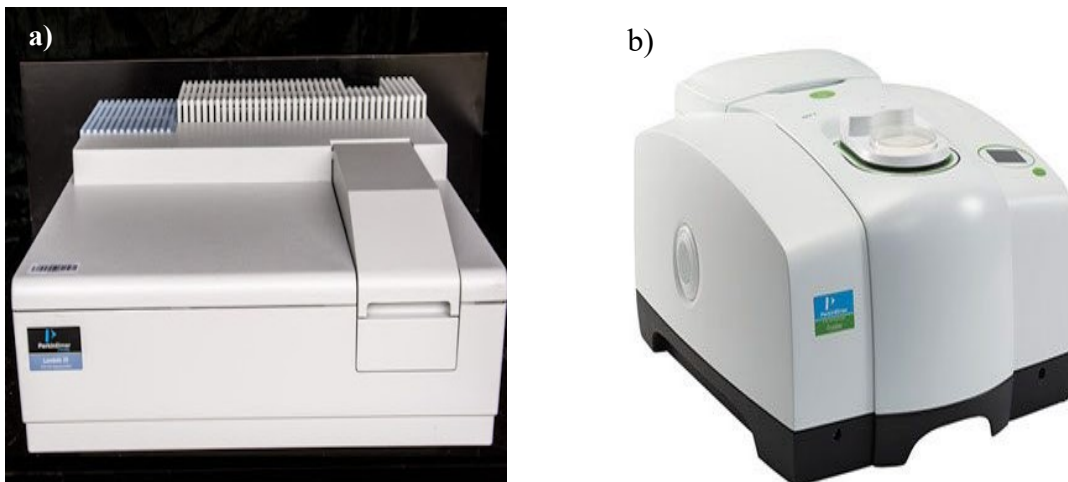


Figura 23.- Equipos utilizados para caracterización espectroscópica a) espectrofotómetro modelo Perkin Elmer Lambda UV 35 b) espectrofotómetro PerkinElmer FT-IR/FIR Frontier.

3.4.8 Pruebas Mecánicas

Se realizaron pruebas mecánicas con la finalidad de ver el comportamiento del material para su evaluación en aplicaciones biológicas, para el análisis de las muestras fue necesario preparar 3 probetas por muestra a evaluar (axial, coaxial y blanco) de 7 cm de largo por 1 cm de ancho, midiendo el espesor para su posterior análisis.

B) Equipos y Materiales utilizado para la síntesis del nanomaterial.

Equipos

- 2 Fuentes de alto voltaje de corriente directa marca Gam-ma, modelo ES30P-5W/DAM
- Bomba de inyección New Era PumpSystems, modelo NE-300.
- Jeringas 22 G de 5ml BD Plastipak
- Jeringas 22G de 3 ml BD Plastipak

Capítulo 4.-Resultados

4.1 Análisis por espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR)

La espectroscopia de infrarrojo es una técnica la cual permite la identificación de grupos funcionales. Es una técnica de identificación más que de determinación de masas, con la cual nos permite confirmar la presencia de los polímeros (PCL y PVP) así como la presencia del polifenol (CUR) y ver los cambios originados.

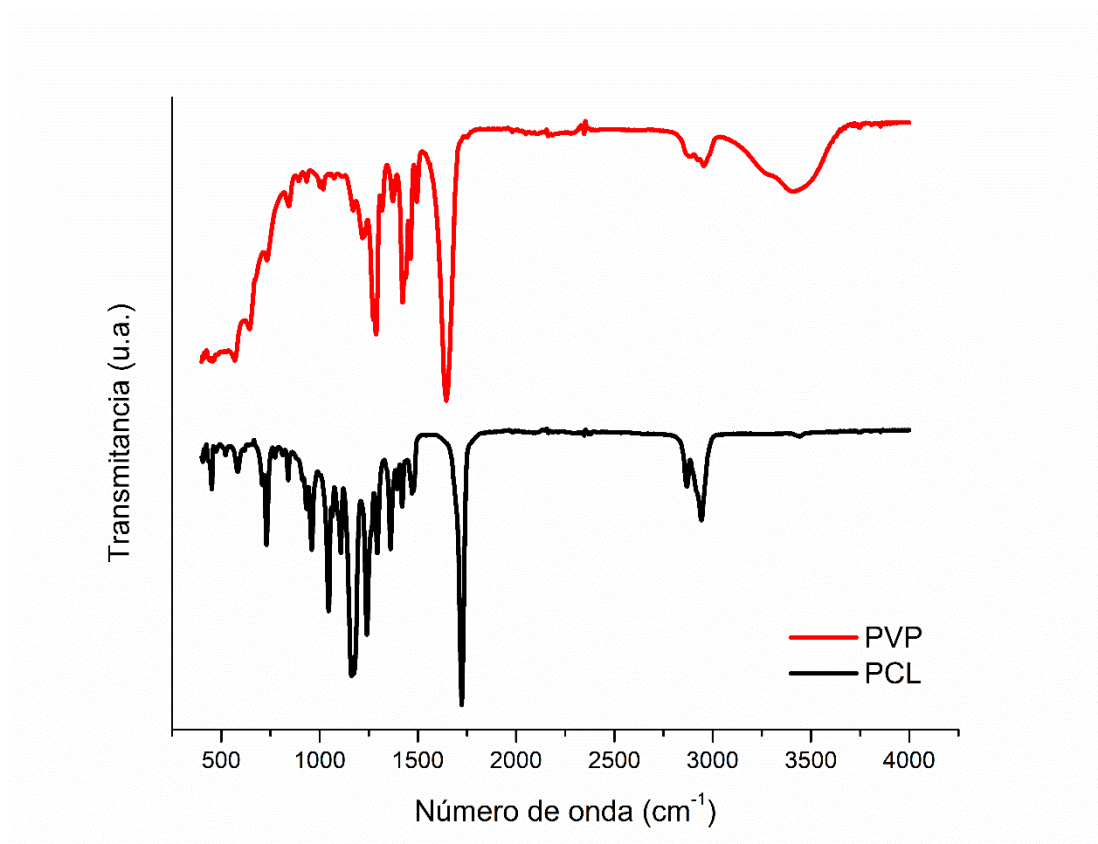


Figura 24.- Espectros FT-IR de nanofibras electrohiladas de PVP (rojo) y PCL (negro)

En la figura 24 se muestra el espectro de PCL, en el cual se observan claramente las bandas de absorción características de este polímero, la máxima absorción se observa a 1722 cm^{-1} la cual corresponde al éster carbonil de la policaprolactona. A $1,463\text{ cm}^{-1}$ y 1421 cm^{-1} se observan bandas de absorción las cuales se debe a un estiramiento de los grupos C-H. La banda localizada a $1,366\text{ cm}^{-1}$ corresponde a un estiramiento simétrico del grupo C-O, las bandas de absorción a 1292 cm^{-1} y 1287 cm^{-1} asignadas a los grupos C-O y C-C se han relacionado con la parte cristalina de la policaprolactona. A $1,171\text{ cm}^{-1}$ y 1046 cm^{-1} se evidencia la presencia de estiramientos correspondientes a grupos C-O and C-C, los cuales se han relacionado con la fase amorfa de la policaprolactona (Ranjbar-Mohammadi & Bahrami, 2016).

Así mismo en la figura 24 se analiza el espectro de PVP, en el cual aparecen las bandas de absorción a 1656 cm^{-1} la cual corresponde al estiramiento del grupo C=O en la amida primaria, a $2,955\text{ cm}^{-1}$, el cual corresponde a un estiramiento asimétrico del grupo C-H₂ del anillo de la pirrolidina, la banda de absorción a 2894 cm^{-1} y 2891 cm^{-1} corresponde a estiramientos simétricos del grupo CH₂. En 3336 cm^{-1} , se muestra una banda de absorción perteneciente a un estiramiento de los grupos OH, para los grupos C-N se muestran bandas de absorción a 1494 cm^{-1} y 1277 cm^{-1} ; a 1457 cm^{-1} se encuentran los grupos C-H cm^{-1} , estos grupos son propios de una deformación de los grupos CH₂ (G. M. Kim et al., 2013) (Rahma et al., 2016)

El espectro de las nanofibras de PCL-PVP-CUR se muestra en la figura 25, en el cual se demuestra la incorporación de la curcumina a la matriz polimérica compuesta por PCL y PVP, en el cual se pueden observar los picos de absorción característicos de cada uno de los polímeros y del polifenol. Con respecto al método de síntesis para la preparación de las nanofibras, éste no muestra efecto alguno en las bandas de absorción de ambas nanofibras.

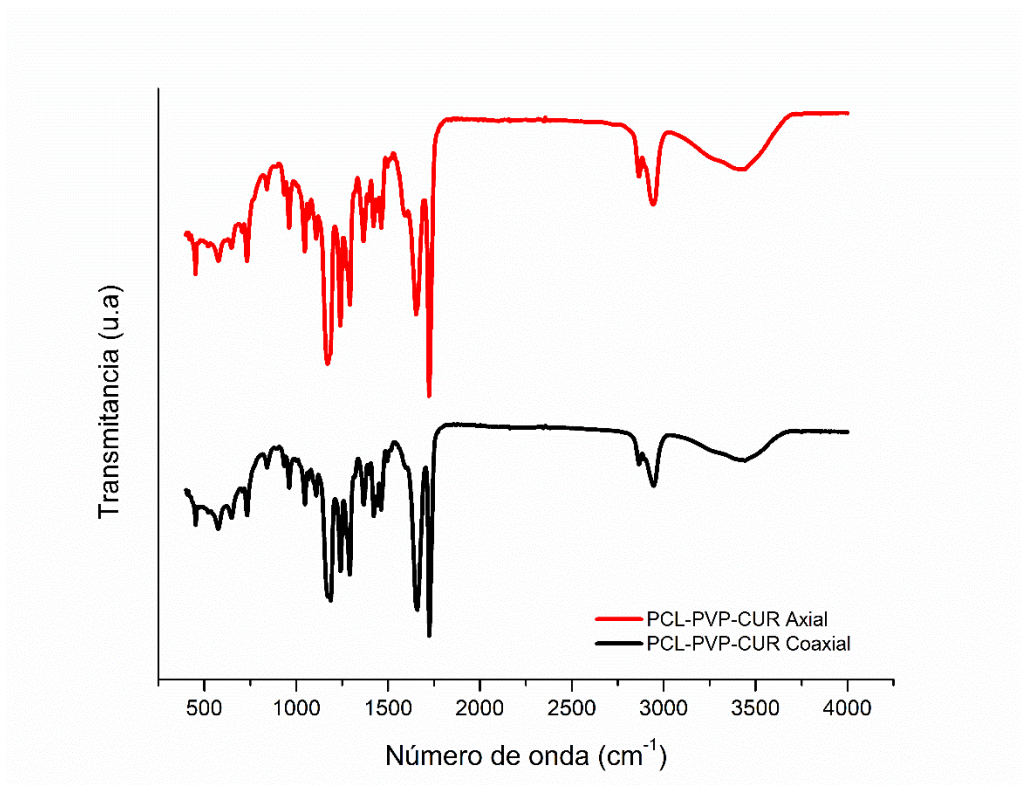


Figura 25.- Espectros FT-IR de nanofibras de PCL-PVP-CUR electrohiladas por método coaxial (negro) y método axial (rojo). En la tabla 6 se muestran las bandas de absorción de los grupos funcionales principales de cada uno de los componentes de las nanofibras resultantes.

A 3444 cm^{-1} se muestra la banda de absorción perteneciente al grupo fenol de la curcumina, este pico de absorción se encuentra un ligeramente desplazado lo cual indica que los grupos R-OH de la curcumina y los grupos OH del PVP (3376 cm^{-1}) se encuentran interaccionando, a 2952 cm^{-1} se observa el movimiento asimétrico del anillo de pirrol, a 2860 cm^{-1} se encuentra el grupo -CH de la PCL así como la banda del éster carbonil a 1725 cm^{-1} . A 1659 cm^{-1} se localizan grupos C=C y C=O, los cuales se sugiere que son interacciones de PCL, PVP y CUR ya que los tres presentan ese tipo de grupos en el mismo número de onda, lo mismo sucede con los grupos CH presentes en el rango de 1300 a 1100 cm^{-1} . En este contexto, se termina por confirmar la presencia de la curcumina al detectar el movimiento de grupos CCH a 1597 cm^{-1} , este tipo de enlaces pertenecen específicamente a anillos aromáticos, los cuales están presentes en la molécula de la curcumina, por los resultados mencionados se concluye la presencia de la curcumina en la matriz polimérica.

Tabla 6.- Asignación de Picos de FT-IR

Picos de FT-IR	Número de Onda
$\nu(\text{O-H})$	3444 cm^{-1}
Asymmetric $\nu(\text{CH}_2)$ of pyrrole ring	2952 cm^{-1}
PCL $\nu(\text{CH})$	2860 cm^{-1}
PCL ester carbonyl	1725 cm^{-1}
$\nu(\text{C=C})$ $\nu(\text{C=O})$	1659 cm^{-1}
$\nu(\text{CCH})$ of aromatic ring	1597 cm^{-1}
CH ₂	1286 cm^{-1}

4.2 MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO

El diámetro, la morfología y la estructura son las propiedades básicas que forman una membrana. En el presente trabajo se sintetizaron nanofibras realizadas a partir de policaprolactona (PCL) y polivinilpirrolidona (PVP) las cuales se utilizaron como vehículo para el encapsulamiento de curcumina. El proceso de síntesis se realizó por la técnica de electrohilado axial y coaxial, usando parámetros adecuados entre los cuales se incluyen: solventes, concentración de polímero y velocidad de flujo, distancia, voltaje, etc.

Tabla 7.- Parámetros experimentales de las nanofibras sintetizadas

Coraza	Núcleo	Solvente	Flujo Coraza (ml/h)	Flujo Núcleo (ml/h)	Distancia (cm)	Voltaje (V)
PCL-PVP	Hilado normal	PVP agua, PCL etanol DCM (3:1)	0.3	-	12	15
PCL-PVP 13%, KOH	Hilado normal	Ácido Fórmico y acético (80:20)	0.3	-	14	15
PCL-PVP, K ₂ HPO ₄ 13% CUR 3%	Hilado normal	Ácido Fórmico y acético (80:20)	0.4	-	14	12
PCL/PVP K ₂ HPO ₄ 13%, CUR 3%	CUR 3%	Ácido Fórmico y acético (80:20)	0..25	0.5	14	20-22
PCL/PVP K ₂ HPO ₄ 13%	PCL/PVP k ₂ hpo ₄ cur 5.2%	Ácido Fórmico y acético (80:20)	0.25	0.5	17	15
PCL/PVP K ₂ HPO ₄ 13%	PCL/PVP K ₂ HPO ₄ 13% CUR 5%	Ácido Fórmico y acético (80:20)	0.25	0.5	14	15
PCL/PVP KOH13%	PCL/PVP KOH 5MG/ML DE CURCUMA	Ácido Fórmico y acético (80:20)	0.2	0.5	13	12.5

La tabla 7 muestra los parámetros optimizados, con los cuales se realizó la síntesis de las nanofibras; en la misma se detallan los parámetros de operación y de solución: variaciones en las concentraciones de polímeros, polifenol y sales adicionadas con la finalidad de aumentar la conductividad y por consiguiente disminuir el tamaño de

diámetro. Para lograr la optimización del proceso de síntesis se estudiaron distintas mezclas de solventes, los cuales dieron lugar a distintas morfologías.

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de las nanofibras se llevó a cabo mediante dos métodos: axial y coaxial. La caracterización morfológica de las nanofibras se realizó por microscopio electrónico de barrido además se realizó en dos partes para comparar el efecto del solvente sobre la morfología de las nanofibras.

DCM, Etanol y agua (3:1) fueron empleados como solventes de PVP y PCL 10% (w/v) respectivamente.

En la primera caracterización se analizaron las muestras por microscopía electrónica de barrido, en la figura 24 se muestran la imagen de SEM de las nanofibras de PCL-PVP electrohiladas por el método axial; utilizando diclorometano (DCM), etanol y agua (3:1) como solventes. Las fibras presentan diámetros ~1000 nm (figura 26), los cuales se encuentran en un rango superior al ideal para recrear una matriz extracelular (Naranjo, Noguera-Salvá, & Guerrero, 2009).

Los resultados obtenidos mediante microscopía electrónica de barrido muestran que la superficie se encontró libre de defectos, la matriz polimérica estaba compuesta por nanofibras entrecruzadas y sin un ordenamiento, la mayoría de las nanofibras presentó diámetros superiores a los 800 nm alcanzando los 5000 nm, el rango de variación de los diámetros fue considerablemente grande, a pesar de encontrar la matriz polimérica libre de defectos, se descartó el uso de estos solventes debido al diámetro obtenido.

En base a la morfología obtenida, es necesario optimizar los parámetros de operación de la síntesis de electrohilado, así como la selección de uno o varios solventes; con la finalidad de obtener valores centrales de diámetros inferiores a los 250 nm.

La selección del solvente se llevó a cabo analizando distintas tablas de propiedades de los mismos (Mitchell, 2015), por lo que se decidió elaborar una mezcla de ácido acético y ácido fórmico 80:20 logrando así una reducción importante en los diámetros.

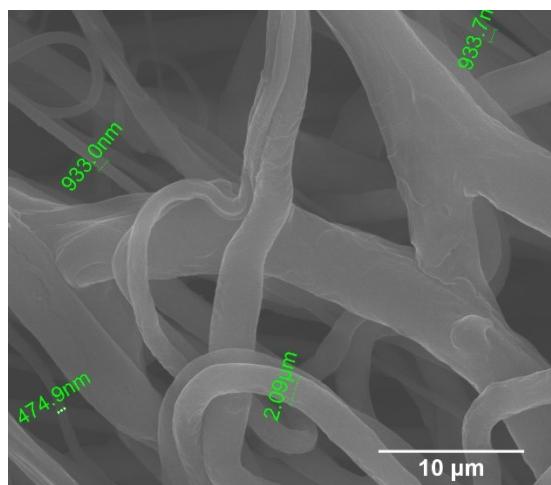


Figura 26.- Nanofibras de PCL-PVP 10% electrohiladas por método axial, utilizando DCM, etanol y agua como solventes.

En la figura 27 se exponen las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de barrido; las figuras 27a y 27b se realizaron por electrohilado axial, las figuras 27c, 27d, 27e y 27f, fueron sintetizadas por electrohilado coaxial, para ambos tipos de fibras se realizaron variaciones en las condiciones de operación o concentración de la curcumina.

La figura 28 presenta el análisis de distribución de diámetros de cada una de las micrografías presentadas en la figura 27 los cuales presentan el mismo orden.

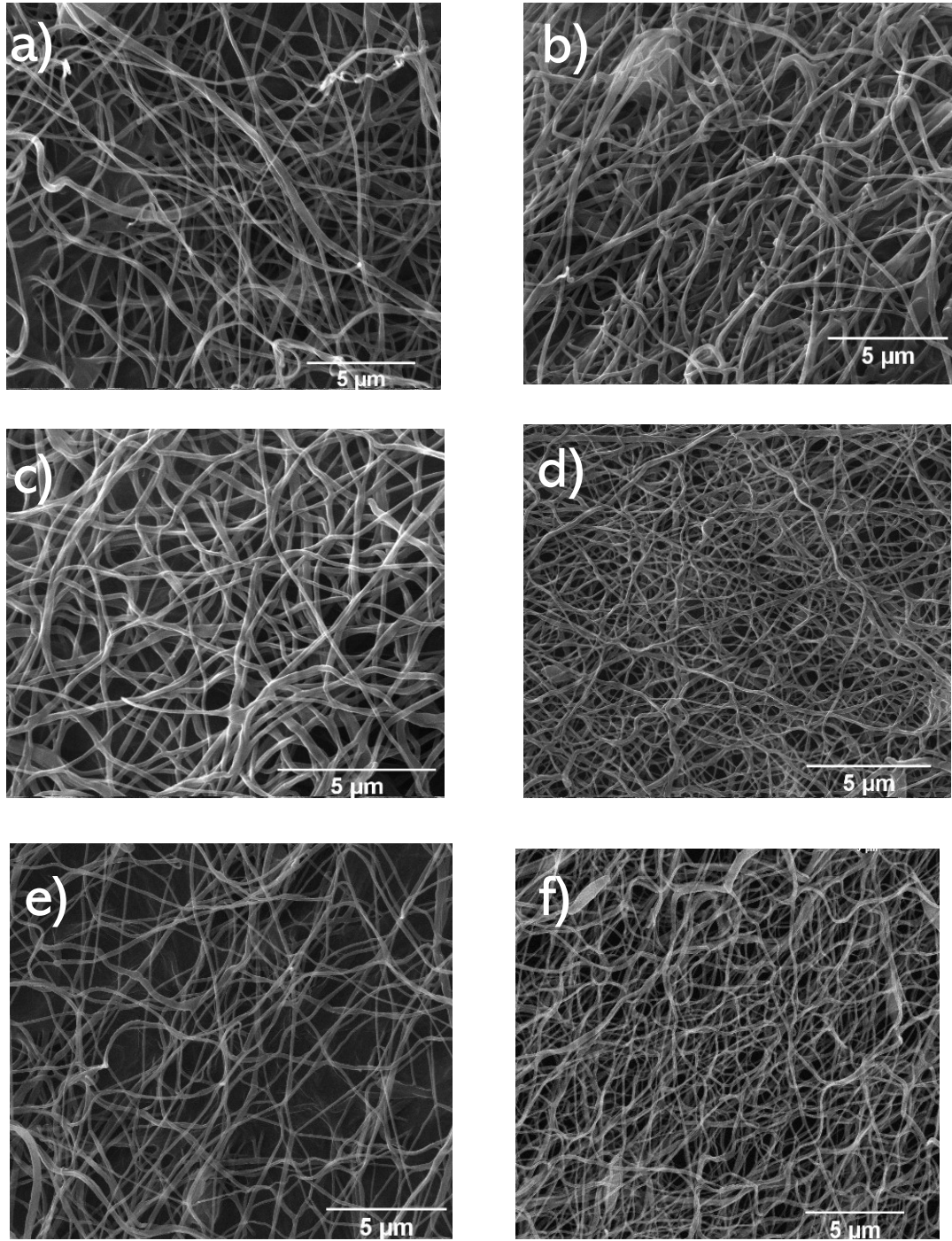


Figura 27.- Imágenes SEM de nanofibras obtenidas por la técnica de electrohilado. a) PCL-PVP 13% b) PCL-PVP/CUR 5% c) PCL-PVP/ PCL-PVP-CUR 5%, d) PCL-PVP/CUR 5%, e) PCL-PVP/CUR 3%, f) PCL-PVP/PCL-PVP-CUR 3%,

En la segunda caracterización se analizó un blanco (figura 27a), el cual está compuesto por nanofibras electrohiladas axialmente, sintetizadas a partir de PCL y PVP (13%) adicionadas con KOH, utilizando una mezcla de ácido acético y ácido fórmico (80:20) como solventes. De las cuales se obtuvo un valor central del tamaño de diámetro de 83.25 y una r^2 de 0.673 (figura 28a) lo cual se encuentra por debajo del diámetro reportado para algunos sistemas similares al presentado en este trabajos (Keun Kwon et al., 2005; G. M. Kim et al., 2013) además la superficie de la matriz polimérica se encontró libre de goteo y de defectos tipo cuenta, por esta razón se prosiguió a adicionar la curcumina, así como a electrohilar en el sistema coaxial.

Las nanofibras de pcl-pvp-cur electrohiladas axialmente se muestran en la figura 27b, la cual presenta ramificaciones en su estructura además de presentar ocasionalmente defectos de tipo cuenta; estos podrían acumular curcumina y provocar una liberación no homogénea sin embargo al ser muy pocos los defectos, no se considera grave este parámetro.

De igual manera que en las demás figuras el análisis de distribución de diámetros correspondiente a la figura 27b se encuentra detallado en la figura 28b el cual muestra un valor central de diámetro de 129.30 y una r^2 de .90, lo cual indica que hay un aumento en el diámetro de las fibras obtenidas al adicionar la curcumina.

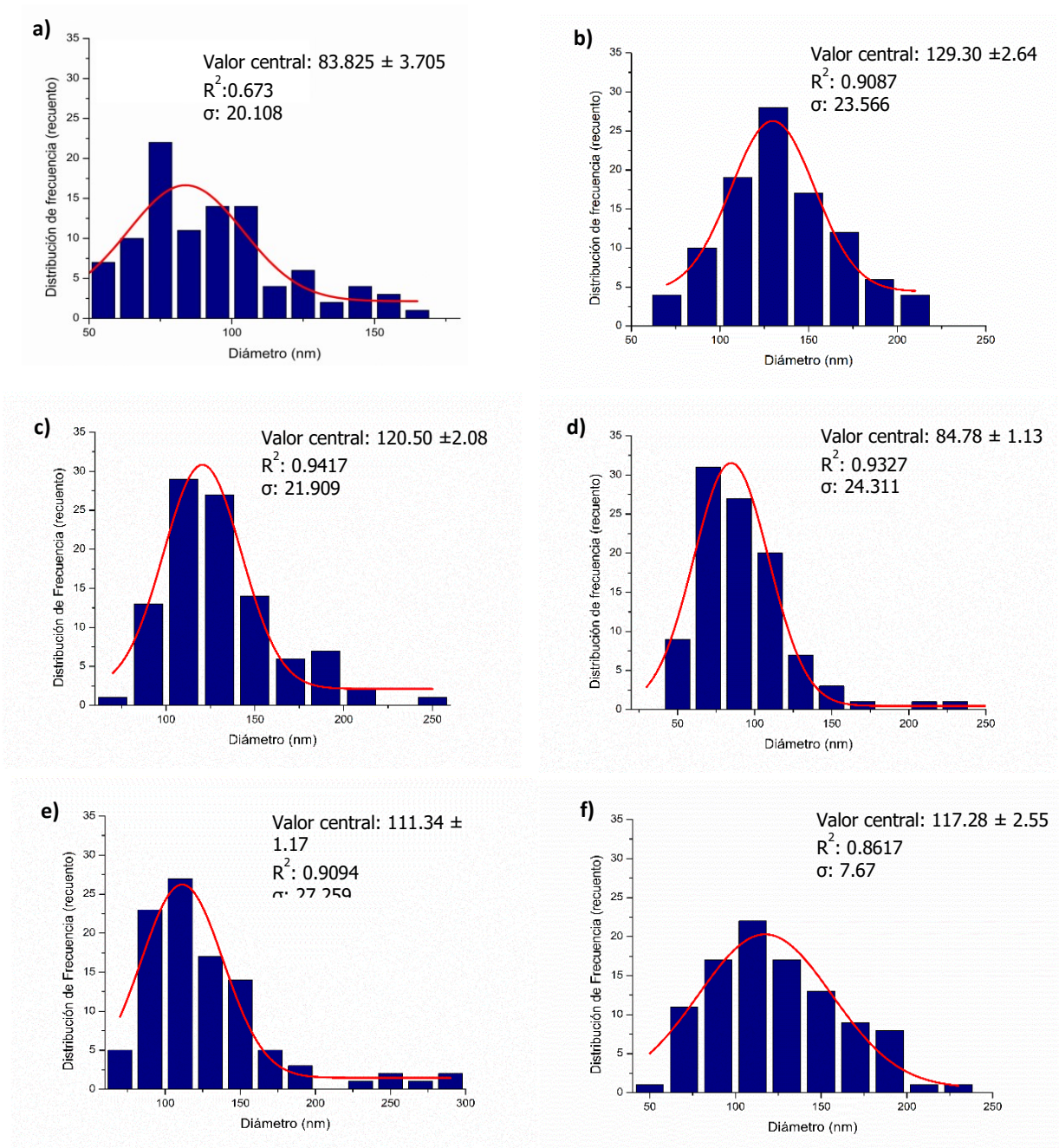


Figura 28.- Distribución del tamaño de diámetros de las muestras de la figura 19; a) PCL-PVP 13% b) PCL-PVP-CUR 3% c) PCL-PVP/PCL-PVP-CUR 5% d) PCL-PVP/CUR 5% e) PCL-PVP/CUR 3% f) PCL-PVP/ PCL-PVP-CUR 5%

La figura 27c presenta una conformación de pcl-pvp como coraza y pcl-pvp-cur como núcleo, esta conformación no presentó goteos u otro tipo de defectos durante el proceso de electrohilado.

Es importante señalar que hubo una reducción en el tamaño de diámetro 120.50 nm (figura 28c) obtenido comparado con las nanofibras axiales con curcumina, esto podría ser debido a que hay menos cantidad de curcumina presente en la solución utilizada.

La figura 27d, e y f, muestra imágenes SEM de nanofibras sintetizadas por método coaxial, donde solo hubo variación en la concentración de la curcumina. Este tipo de fibras presentó goteo al momento de electrohilar lo cual se evidenció no solo en las imágenes obtenidas, sino también a simple vista al observar la mata de nanofibras electrohilada. De igual manera, en estas muestras se tuvieron problemas al desprender las fibras del colector, si bien son las que presentan un menor diámetro (figura 28 d, e y f), también son las que presentan mayores entrecruzamientos y/o ramificaciones, lo cual podría afectar la liberación de la curcumina al reducir la relación área contra volumen de la matriz nanofibras y dificultar de esta manera la difusión de la curcumina hacia el medio de reacción respectivamente.

Las mejores morfologías se encuentran expresadas en la figura 27b y 27c las cuales corresponden a nanofibras tipo axial y coaxial respectivamente, ambas cuentan con valores centrales de diámetro ideales para mimetizar la matriz extracelular, lo cual reduce la probabilidad de un rechazo por parte del cuerpo humano hacia el biomaterial. Se busca comparar la morfología coaxial y la axial para buscar el mejor encapsulamiento de la curcumina además de comparar la liberación, se espera que la nanofibras coaxiales presenten una liberación sostenida y más lenta mientras que para las axiales se espera una liberación en ráfagas y rápida.

4.3 Microscopia de Transmisión electrónica.

Para obtener una mayor comprensión de la morfología y estructura de las nanofibras sintetizadas por método coaxial se realizó microscopia electrónica de transmisión con la finalidad de corroborar la morfología tipo núcleo-coraza de las nanofibras (pcl-pvp como coraza y como núcleo pcl-pvp-cur).

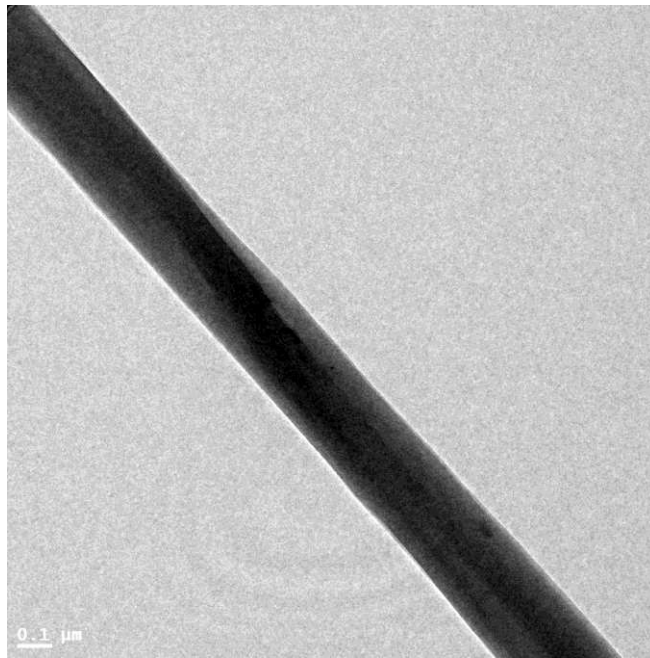
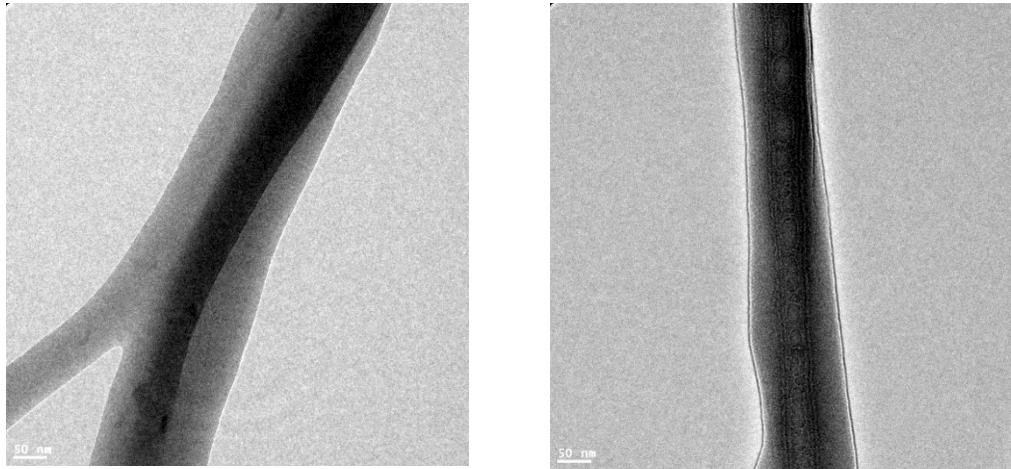


Figura 29.- Imagen TEM de nanofibras tipo núcleo (pcl-pvp) – coraza (pcl-pvp-cur) a escala 0.1 μm

En la figura 29 y en la figura 30 se observan nanofibras tipo núcleo-coraza a diferentes escalas en las cuales se aprecia claramente que efectivamente cumplen con la morfología esperada.

Es importante señalar que los diámetros exhibidos por las nanofibras de las figuras 30a y 30b fueron de 220 nm para la coraza y de 120 para el núcleo; 177nm en la coraza y 84 para el núcleo. Lo cual da se encuentra por debajo al diámetro reportado por Aytac et al. y por Aytac, Zeynep et al. quienes reportan diámetros superiores a los 500 nm, como se mencionó anteriormente el obtener diámetros menores genera mejor biocompatibilidad entre el material y el cuerpo humano al aumentar la relación área contra volumen(Aytac & Uyar, 2017; Li, Zhu, Chen, Jia, & Ma, 2017).



A) Nanofibra de PCL-PVP-CUR con ramificación B) Nanofibra de PCL-PVP-CUR
Figura 30- Imagen TEM de nanofibras tipo núcleo (pcl-pvp) – coraza (pcl-pvp-cur) a escala 50 nm

En 2017 Aytac, Zeynep et al, reportaron el encapsulamiento de curcumina en nanofibras tipo núcleo-coraza (figura 31), en su trabajo confirman la morfología tipo núcleo coraza por TEM y por fluorescencia, el colorante fue cargado directamente en la soluciones que electrohilaron, al comparar las imágenes que dichos autores obtienen con las presentadas en este trabajo son muy similares por lo que se confirma el encapsulamiento de la curcumina (Li et al., 2017)

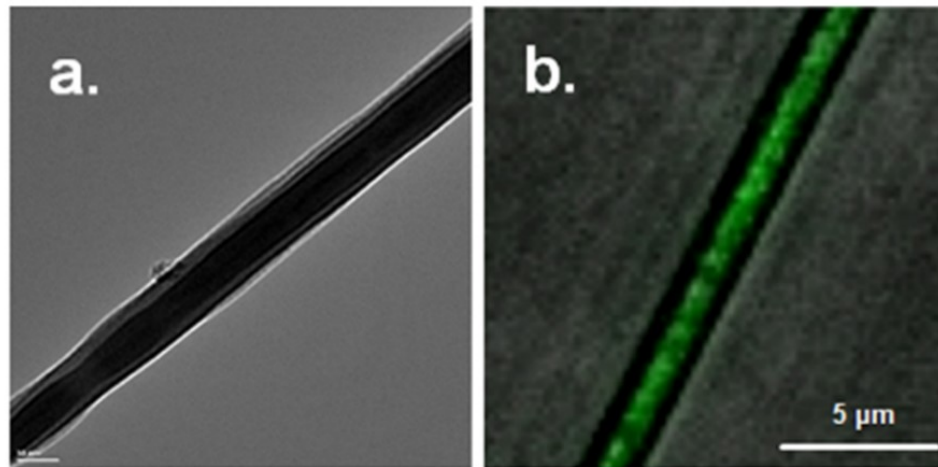


Figura 31.- Imágenes de nanofibras de cCUR/HPbCD-IC-sPLA-NF obtenidas por a) TEM b) CLSM
Imagen obtenida de International Journal of Pharmaceutics (Li et al., 2017)

4.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

La figura 32 muestra el termograma de curcumina al 66% la cual muestra un pico endotérmico a 174°C indicando el punto de fusión de la curcumina en estado cristalino, (Rahma et al., 2016).

En la figura 32b se identifica una disminución en el área bajo la curva del pico endotérmico de fusión característico del PCL, al añadir curcumina a las nanofibras esto es debido a una interrupción de la formación de los dominios cristalinos dentro del polímero lo cual afecta tanto el grado de cristalinidad como su punto de fusión (*Principles and Applications of Thermal Analysis*, n.d.-a).

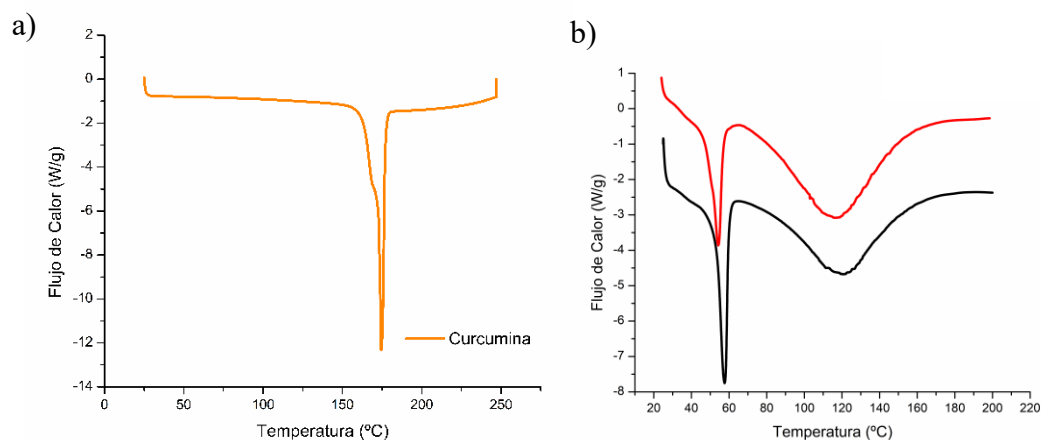


Figura 32.- Termogramas a) Curcumina b) Nanofibras de PCL-PVP (negro) PCL-PVP-CUR (rojo)

En la figura 32b se muestran una comparación entre las nanofibras electrohiladas sintetizadas con curcumina y las muestras sin curcumina con la finalidad de observar que efecto tiene la integración de la curcumina en la estabilidad térmica de la matriz

polimérica de pcl-pvp. La figura en negro exhibe los resultados obtenidos de las nanofibras de pcl-pvp mientras que la banda roja muestra los de pcl-pvp-cur, de igual manera en la tabla 8 se encuentran los cambios presentados en dicho termograma.

En el termograma de pcl-pvp se muestran dos picos importantes el primero; un pico endotérmico a 57.56 (T_m) °C, el cual indica el punto de fusión de la PCL según lo reportado por Lemoine, Michael Brachais et al en 2010(Lemoine, Brachais, Boni, Brachais, & Couvercelle, 2010).

Tabla 8.- Resultados de DSC de nanofibras de PCL-PVP y PCL-PVP-CUR

PCL-PVP	PCL-PVP-CUR
Transición Vítrea (T _g)	Transición Vítrea (T _g)
Punto Medio	Punto Medio
111.9. °C	105.22 °C
Punto de Fusión (T _m)	Punto de Fusión (T _m)
Pico Máximo Área	Pico Máximo Área
57.56°C 36.8421 J/g	54.24°C 21.64 J/g

En la muestra de PCL-PVP se muestra claramente la Transición vítrea a 111.90° C(T_g) del PVP lo que indica que la molécula comienza a exhibir transiciones, originando rotaciones y vibraciones de grupos funcionales laterales y movimientos en la cadena principal, finalmente la molécula del PVP puede moverse independientemente de la matriz polimérica.

Diversos autores reportan la T_g del PVP a 180°C , es importante señalar que el polímero se encuentra interaccionando con PCL, el cual es un material semicristalino, esta interacción podría estar provocando un descenso en la T_g del PVP; aunque esto también puede ser debido a la presencia de un pico de relajación resultante del estrés inducido en el proceso de electrohilado. (Hancock, Shamblin Sheri L., & Zografi George, 1995; *Principles and Applications of Thermal Analysis*, n.d.-b).

Así mismo en el termograma de pcl-pvp-cur se aprecian los mismos picos, el único cambio significativo se encuentra en el primer pico a 54°C , correspondiente al punto de fusión del PCL; la transición vítrea del material presenta un ligero descenso, a 105°C . Tanto como la temperatura de fusión del PCL como la temperatura de transición vítrea (T_g) son reducidas en comparación con las nanofibras de PCL-PVP, esto podría ser ocasionado por la adición de la curcumina, la cual estaría interactuando con la parte cristalina de la PCL, provocando una disminución en el tamaño del cristal de la fase cristalina de la matriz polimérica, al interrumpir las interacciones intermoleculares entre las cadenas moleculares de ambos polímeros. En la figura 30a se muestran los resultados obtenidos en el análisis de calorimetría para la curcumina, se muestra un pico endotérmico a 174° el cual corresponde al punto de fusión de la curcumina según lo reportado por Ranjbar-Mohammadi en 2016, este pico no se muestra en el termograma de la pcl-pvp-cur, lo cual podría deberse a la integración homogénea de la curcumina en el sistema, así como también a la poca concentración de curcumina utilizada en la preparación de las muestras (Ranjbar-Mohammadi & Bahrami, 2016).

4.5 Análisis Termogravimétrico (TGA)

Los resultados TGA se muestran en la figura 33 los cuales muestran la pérdida de peso la cual inicia aproximadamente a los 28°C para las nanofibras de PCL-PVP y termina en 250°C mientras que para las adicionadas con CUR muestra un aumento iniciado a 38°C y dando lugar a una rápida termo degradación de los compuestos la cual inicia a 259°C, lo cual corresponde con la temperatura de degradación de la curcumina, finalizando en 400 °C; esto quiere decir que al adicionar curcumina a la matriz polimérica de PCL-PVP el sistema presenta una mayor estabilidad térmica (Ranjbar-Mohammadi & Bahrami, 2016; Sedghi & Shaabani, 2016b).

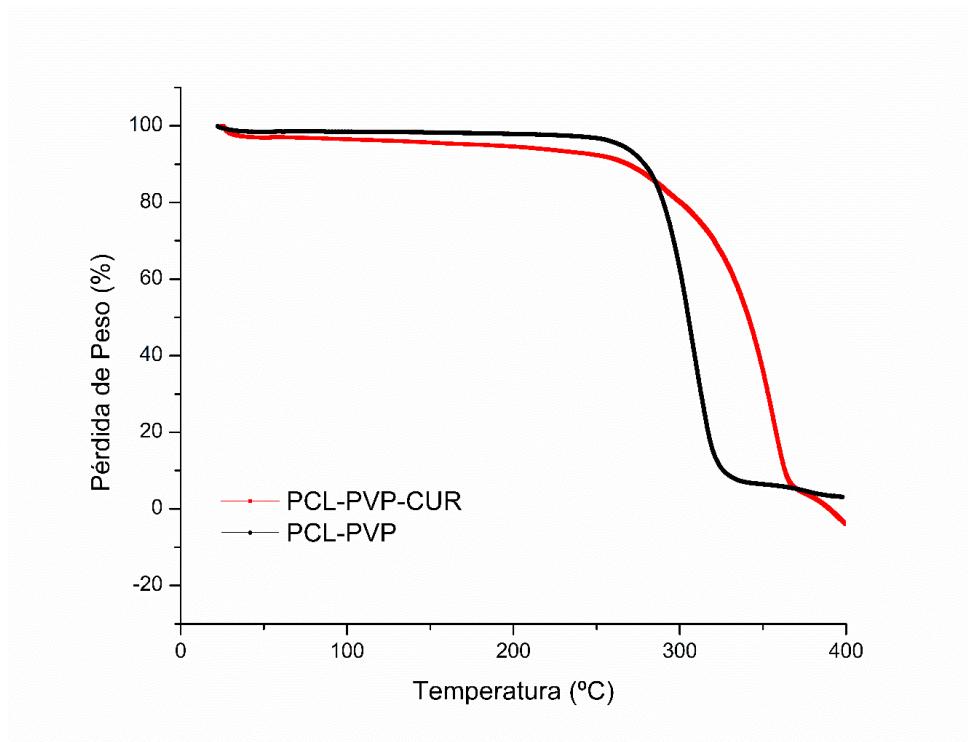


Figura 33.- Resultados de TGA de nanofibras de PCL-PVP y PCL-PVP-CUR

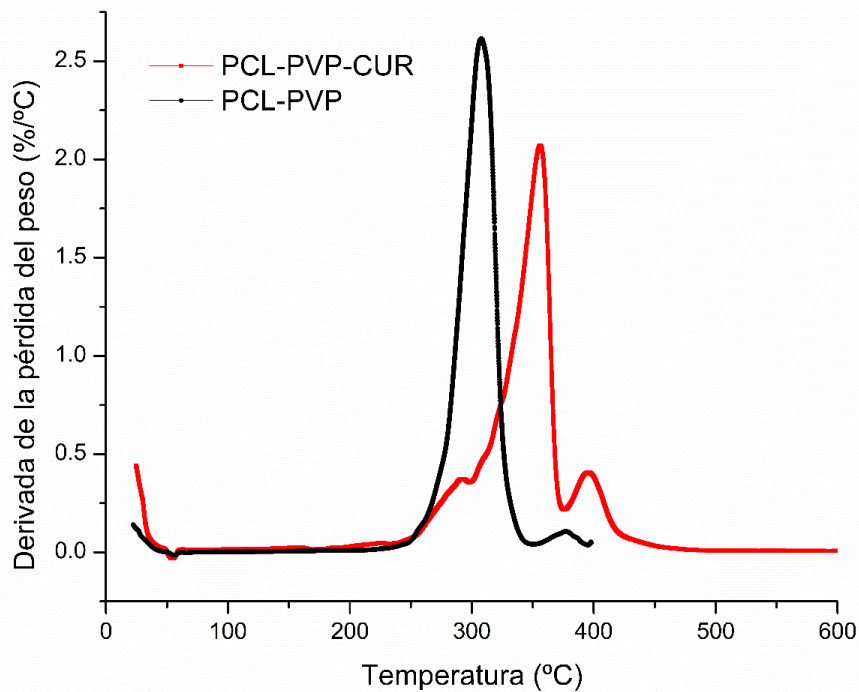


Figura 34.- Derivada de las curvas TGA de nanofibras de PCL-PVP y PCL-PVP-CUR

En la figura 34 se muestra la presencia de un pequeño pico endotérmico a 57° para nanofibras de PCL-PVP y a 54° PCL-PVP-CUR, este pico corresponde al Punto de fusión de la PCL, otro cambio interesante es que al adicionar curcumina al sistema, provoca un corrimiento hacia la derecha, lo cual indica que los grupos ROH de la curcumina se encuentran interaccionando con los grupos NH del PVP otorgando así mayor estabilidad térmica; para la muestra de PCL-PVP termina la termodegradación a los 349°C mientras que para la muestra adicionada con curcumina termina en 375°C (Coronel Delgado, Ciro Velásquez, & Restrepo Molina, 2015; Pinzón-García et al., 2017; Rezaei & Nasirpour, 2018).

4.6.- DIFRACCIÓN DE RAYOS X

El análisis cristalográfico se realizó con la finalidad de explicar los cambios ocurridos en la estructura cristalina de las nanofibras, detectar el estado físico de la curcumina en las nanofibras y confirmar los datos obtenidos por el análisis térmico.

En la figura 36 se muestran las reflexiones obtenidas mediante el análisis de difracción de rayos x para las nanofibras de pcl-pvp y pcl-pvp-cur. Para las nanofibras de pcl-pvp los difractogramas muestran dos prominentes reflexiones a 21.42° y a 23.79° , estas reflexiones pueden ser atribuidas a la difracción de los planos (110) y (200) característicos del PCL (Y. Kim, Ran, Sung, & Hyeong, 2012).

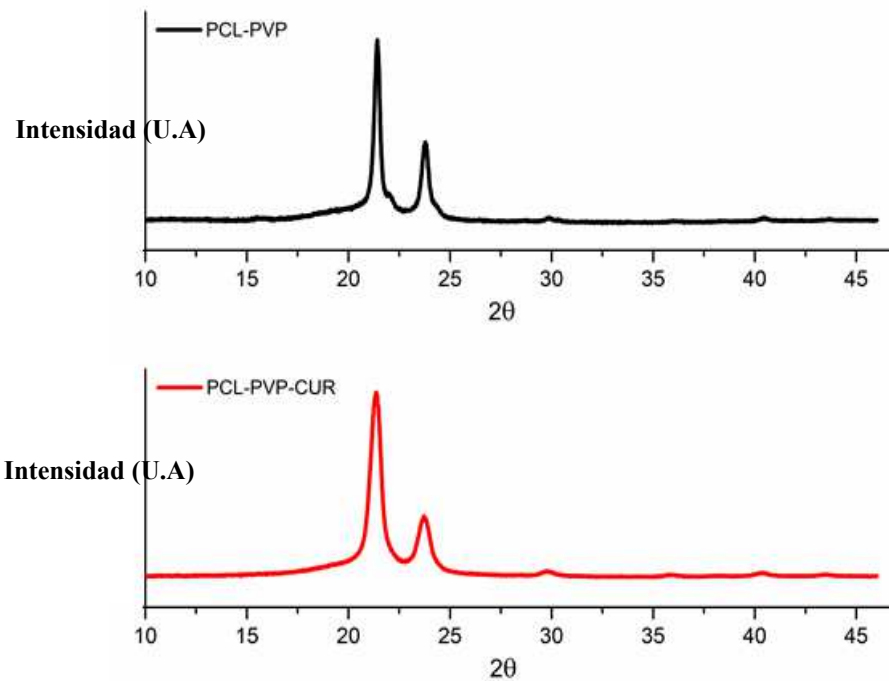


Figura 36.- Reflexiones de DRX de nanofibras de pcl-pvp (negro), pcl-pvp-cur (rojo).

En el difractograma correspondiente a la PCL-PVP-CUR no se muestra ninguna reflexión característica de la curcumina esto se atribuye a que la curcumina se encuentra homogéneamente distribuida en el sistema originando ligeros cambios para las nanofibras adicionadas con curcumina, las cuales presentan un ligero corrimiento orientado a la izquierda es decir 21.36° y 23.72° , lo cual sugiere una separación en el empaquetamiento de las cadenas poliméricas el cual es debido a la interacción molecular de la curcumina en el sistema. Esta inclusión es debido a que los compuestos hidrofóbicos como lo son la PCL y la curcumina pueden crear enlaces no covalentes con sus grupos hidrofóbicos. En el ensamblaje, las moléculas donadoras son distintas entre sí, es decir no presentan un ordenamiento y, por lo tanto, no pueden formar cristales, (Jiang, Mo, & Yu, 2012; Rahma et al., 2016; Rezaei & Nasirpour, 2018).

4.7.- Pruebas mecánicas.

La tabla 9 muestra las propiedades mecánicas más relevantes obtenidas de las curvas de esfuerzo y deformación, las cuales son; módulo de elasticidad y deformación a la fractura.

El módulo de elasticidad y el esfuerzo a la fractura son reducidos en un 28.66% y en un 32.66% respectivamente con la adición de la curcumina en la matriz polimérica de PCL-PVP. Lo anterior indica una diferencia considerable tanto como para el módulo de elasticidad como para la deformación a la fractura en las muestras con curcumina, lo cual nos lleva a deducir que existe una buena miscibilidad entre el PCL-PVP y la curcumina, en concordancia con los análisis de FT-IR los cuales mostraron claras interacciones con los grupos funcionales de las cadenas poliméricas al añadir la curcumina a la matriz polimérica. (Sridhar et al., 2014). Este proceso de fragilización marcará un parámetro importante a tomar en cuenta en la aplicación final de las nanofibras de PCL-PVP que contienen la molécula de curcumina, dado que se piensa utilizar estas muestras en forma de parche para liberar la curcumina en las heridas de los pacientes diabéticos.

Tabla 9.- Propiedades Mecánicas de las nanofibras

Tipo de Fibra	Módulo de elasticidad	Deformación a la fractura
a) PCL-PVP-CUR	55.53 Mpa	0.606 mm
c) PCL-PVP	77.84 Mpa	0.90 mm

4.8.- Ensayos de Liberación de Curcumina

En la figura 37 se encuentra expresado el comportamiento de liberación de la curcumina, la cual fue encapsulada en nanofibras de PCL-PVP axiales y coaxiales. La liberación de curcumina para nanofibras electrohiladas axialmente se encuentran representadas en la misma figura, en ella se observa que la liberación es de tipo ráfaga, esto quiere decir que la liberación se efectúa de manera desordenada, lo cual se evidencia en el grafico al obtener barras de error grandes en los primeros puntos de liberación.

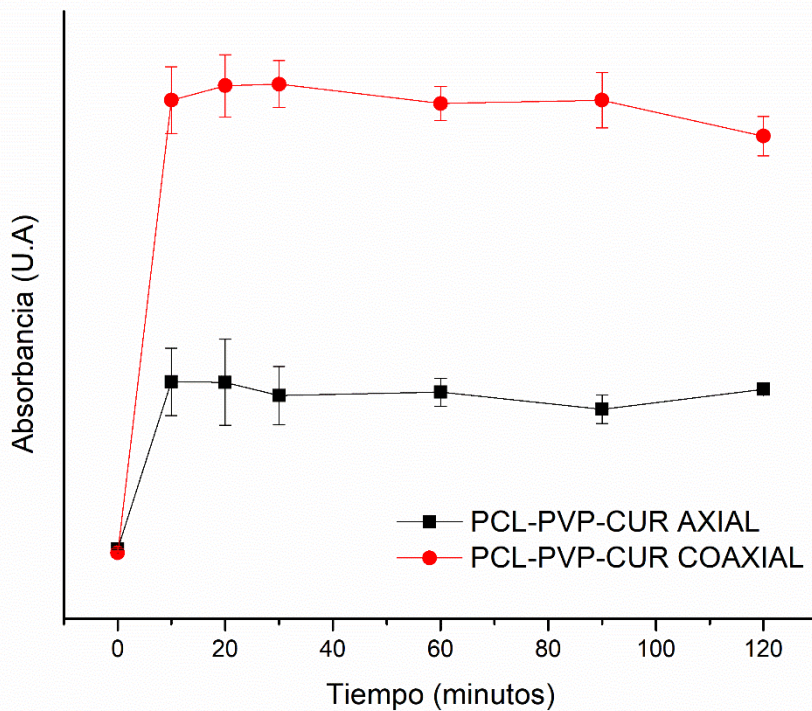


Figura 37.- Eficiencia de encapsulación de la curcumina en nanofibras de PCL-PVP electrohilada por método axial

Es importante señalar que la liberación es muy rápida alcanzando la máxima absorbancia en 20 minutos, logrando una estabilidad a los 120 minutos.

También en la figura 37 se muestra la eficiencia de encapsulamiento de la curcumina en nanofibras de PCL-PVP electrohiladas por método coaxial. Al igual que en las nanofibras electrohiladas por método axial, se observa una rápida liberación alcanzando su valor máximo a los 20 minutos, sin embargo es evidente que hay mayor liberación de curcumina esto es probablemente debido a que la encapsulación de la curcumina se logró con mayor efectividad en el interior de las nanofibras tipo núcleo-coraza, por lo que la curcumina esta menos expuesta a sufrir algún proceso de degradación y liberación de la matriz polimérica al entrar en contacto con el medio de liberación.

La liberación en nanofibras tipo núcleo-coraza es más ordenada, por lo cual la liberación de la curcumina mediante este sistema se estabiliza a los 30 minutos y permanece así hasta los 120 minutos, donde empieza a haber una degradación de la curcumina.

Al comparar los resultados obtenidos para la eficiencia de encapsulación de la curcumina, muestran claramente que el sistema de liberación de curcumina de nanofibras de PCL-PVP con mayor eficiencia es el electrohilado por método coaxial, cabe resaltar que estos resultados están acorde a lo reportado en la literatura (Aytac & Uyar, 2017; Fu et al., 2014; Li et al., 2017).

Capítulo 5.- Conclusiones

Habiendo explicado y analizado los resultados obtenidos del presente proyecto se concluye principalmente lo siguiente:

- Se confirma la hipótesis pues el material cumple con las propiedades físicas químicas mecánicas para su potencial aplicación en úlceras diabéticas
- Se logro exitosamente el encapsulamiento de la curcumina en la matriz polimérica, lo cual se comprobó mediante análisis de FT-IR y se complementó con DRX. La síntesis de nanofibras fue exitosa por los dos métodos planteados al inicio del proyecto, por método axial y coaxial, esta última morfología núcleocoraza se confirmó mediante análisis TEM
- El nanomaterial creado a partir de policaprolactona, polivinilpirrolidona y curcumina presenta una morfología ideal para recrear una matriz extracelular, esto es una morfología nanofibrosa y con diámetros en el rango nanométrico, lo cual reduce drásticamente un rechazo del material por el cuerpo humano.
- El nanomaterial resultante de policaprolactona, polivinilpirrolidona y curcumina presenta una alta estabilidad térmica, lo cual le confiere una resistencia térmica adecuada para su uso como parche dérmico.

- Las propiedades mecánicas de las nanofibras electrohiladas de PCL-PVP con curcumina, le confieren la adecuada resistencia mecánica para su uso en el tratamiento in situ de heridas diabéticas.
- La liberación de la curcumina por nanofibras electrohiladas por método coaxial resulta de manera mayormente uniforme comparadas con las nanofibras electrohiladas por método axial, así mismo se concluye que el encapsulamiento es mejor para las nanofibras coaxiales pues se obtiene una mayor absorbancia lo cual podría indicar que hay menor degradación por consecuencia de una mejor encapsulación de la molécula de la curcumina en el interior de la matriz nanofibrosa de PCL-PVP.

Bibliografía

Abrams, G. A., Bentley, E., Nealey, P. F., & Murphy, C. J. (2002). *Electron Microscopy of the Canine Corneal Basement Membranes. Cells Tissues Organs* (Vol. 170). Retrieved from www.karger.com

Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation, 539–553.

Albertsson, A.-C. (2002). *Degradable aliphatic polyesters*. Springer. Retrieved from [https://books.google.es/books?id=BQRqCQAAQBAJ&pg=PA108&lpg=PA108&dq=Pitt+CG+\(1990\)+Poly-e-caprolactone+and+its+copolymers.+In:+Chapter+3,+Chasin+M,+Langer+R+\(Eds\),+Biodegradable+polymers+as+drug+delivery+systems.+Marcel+Dekker,+New+York,+71.&source=bl&ots=T1RfMQ8aTU&sig=ACfU3U2jxgq16viQOSixxb8veDYh8u-BxQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwi42Nj1zr3hAhVOUBoKHZyCBMYQ6AEwAXoECAgQAQ#v=onepage&q=Pitt CG \(1990\) Poly-e-caprolactone and its copolymers. In%3A Chapter 3%2C Chasin M%2C Langer R \(Eds\)%2C Biodegradable polymers as drug delivery systems. Marcel Dekker%2C New York%2C 71.&f=false](https://books.google.es/books?id=BQRqCQAAQBAJ&pg=PA108&lpg=PA108&dq=Pitt+CG+(1990)+Poly-e-caprolactone+and+its+copolymers.+In:+Chapter+3,+Chasin+M,+Langer+R+(Eds),+Biodegradable+polymers+as+drug+delivery+systems.+Marcel+Dekker,+New+York,+71.&source=bl&ots=T1RfMQ8aTU&sig=ACfU3U2jxgq16viQOSixxb8veDYh8u-BxQ&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwi42Nj1zr3hAhVOUBoKHZyCBMYQ6AEwAXoECAgQAQ#v=onepage&q=Pitt CG (1990) Poly-e-caprolactone and its copolymers. In%3A Chapter 3%2C Chasin M%2C Langer R (Eds)%2C Biodegradable polymers as drug delivery systems. Marcel Dekker%2C New York%2C 71.&f=false)

Aytac, Z., & Uyar, T. (2017). Core-coraza nanofibers of curcumin/cyclodextrin inclusion complex and polylactic acid: Enhanced water solubility and slow release of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, 518(1–2), 177–184.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.061>

Bai, G., Yu, C., Cheng, C., Hao, E., Wei, Y., Mu, X., & Jiao, L. (2014). Syntheses and photophysical properties of BF₂ complexes of curcumin analogues. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12(10), 1618–1626. <https://doi.org/10.1039/c3ob42201a>

Bölgen, N., Mencelo Ğlu, Y. Z., Acatay, K., Vargel, İ, & Pişkinpi, Pişkin, E. (2005). *In vitro and in vivo degradation of non-woven materials made of poly(ε-caprolactone) nanofibers prepared by electrospinning under different conditions*. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* (Vol. 16). Retrieved from <http://research.sabanciuniv.edu/551/1/3011800001164.pdf>

Bonifazi, E., Milano, A., & Garofalo, L. (2011). Superficial migratory thrombophlebitis in a 10-year-old girl. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 21(4), 213–216.

Chew, S., Wen, Y., Dzenis, Y., & Leong, K. (2006). The Role of Electrospinning in the Emerging Field of Nanomedicine. *Current Pharmaceutical Design*, 12(36), 4751–4770. <https://doi.org/10.2174/138161206779026326>

Chuengsamarn, S., Rattanamongkolgul, S., & Phonrat, B. (2014). ScienceDirect Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract : a randomized controlled trial ☆. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(2), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.013>

Considerations, O. (2004). Gestational Diabetes Mellitus, 27, 88–90.

Coronel Delgado, A. Y., Ciro Velásquez, H. J., & Restrepo Molina, D. A. (2015). Thermal and Thermodynamic Characterization of a Dye Powder From Liquid Turmeric Extracts By Spray Drying. *Revista Facultad Nacional de Agronomía*, 69(1), 7845–7854. <https://doi.org/10.15446/rfna.v69n1.54752>

- Dumville, J. C., O'Meara, S., Deshpande, S., & Speak, K. (2013). Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7), CD009101. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009101.pub3>
- Duque, A. L., & Fabi, D. (2009). Rios Eunice - Caracterizacion de curcumina, (19), 18–22.
- Duque Sánchez, L. M., Rodriguez, L., & López, M. (2014). Enero de 2013 Duque et al. *Electrospinning 10. Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen* (Vol. 14). Retrieved from <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/ENE13/duque.pdf>
- Elguero, J. (2015). Curcumin and curcuminoids : chemistry , structural studies and biological properties. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*, 81(4), 278–310.
- Fang, R. C., & Galiano, R. D. (2008). A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Biologics : Targets & Therapy*, 2(1), 1–12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707423>
- Fu, S. Z., Meng, X. H., Fan, J., Yang, L. L., Wen, Q. L., Ye, S. J., ... Li, Z. (2014). Acceleration of dermal wound healing by using electrospun curcumin-loaded poly(ϵ -caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) fibrous mats. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 102(3), 533–542. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33032>
- Gómez, C. M. A., Soto, G. J. M., & Múnera, L. M. R. (2012). Sustitutos Cutáneos Desarrollados Por Ingeniería De Tejidos. *Iatreia*, 25(1), 42–53.
- González-Albadalejo, J., Sanz, D., Claramunt, R. M., Lavandera, J. L., Alkorta, I., & Elguero, J. (2015). Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *An Real Acad Farm*, 81, 278–310. <https://doi.org/10.20965/jdr.2014.p0128>
- Gonzalez, A., Marquet, J., & Moreno-Mañas, M. (1986). Metal complexes in organic

synthesis. *Tetrahedron*, 42(15), 4253–4257. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87650-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87650-X)

Gunatillake, P. A., Adhikari, R., & Gadegaard, N. (2003). Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *European Cells and Materials*, 5, 1–16.
<https://doi.org/10.22203/eCM.v005a01>

Hancock, B. C., Shamblin Sheri L., & Zografis George. (1995). Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures. *Pharmaceutical Research*, 12(6). Retrieved from
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1023%2FA%3A1016292416526.pdf>

Hernández Herrero, G. (2011). *Tratado de medicina farmacéutica*. Editorial Médica Panamericana.

Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (n.d.). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites.
[https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7)

International, A., Committee, E., Diabe-, A., Federation, I. D., Committee, I. E., International, T., & Committee, E. (2009). International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis, 32(7). <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>

Jiang, Y. N., Mo, H. Y., & Yu, D. G. (2012). Electrospun drug-loaded core-sheath PVP/zein nanofibers for biphasic drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 438(1–2), 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.053>

Jirásek, P. J., Amslinger, S., & Rg Heilmann, J. (2014). Synthesis of Natural and Non-natural Curcuminoids and Their Neuroprotective Activity against Glutamate-Induced Oxidative Stress in HT-22 Cells. <https://doi.org/10.1021/np500396y>

- Jovanovic, S. V., Steenken, S., Boone, C. W., & Simic, M. G. (1999). H-Atom Transfer Is A Preferred Antioxidant Mechanism of Curcumin. <https://doi.org/10.1021/ja991446m>
- Kaneda, Y., Tsutsumi, Y., Yoshioka, Y., Kamada, H., Yamamoto, Y., Kodaira, H., ... Mayumi, T. (2004). The use of PVP as a polymeric carrier to improve the plasma half-life of drugs, *25*, 3259–3266. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.003>
- Keun Kwon, I., Kidoaki, S., & Matsuda, T. (2005). Electrospun nano- to microfiber fabrics made of biodegradable copolyesters: structural characteristics, mechanical properties and cell adhesion potential. *Biomaterials*, *26*(18), 3929–3939. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2004.10.007>
- Kim, G. M., Le, K. H. T., Giannitelli, S. M., Lee, Y. J., Rainer, A., & Trombetta, M. (2013). Electrospinning of PCL/PVP blends for tissue engineering scaffolds. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *24*(6), 1425–1442. <https://doi.org/10.1007/s10856-013-4893-6>
- Kim, Y., Ran, M., Sung, M., & Hyeong, O. (2012). Polyphenol-loaded polycaprolactone nanofibers for effective growth inhibition of human cancer cells. *Materials Chemistry and Physics*, *133*(2–3), 674–680. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2012.01.050>
- Kumavat, S. D., Chaudhari, Y. S., Borole, P., Mishra, P., Shenghani, K., & Duvvuri, P. (n.d). *DEGRADATION STUDIES OF CURCUMIN*. Retrieved from www.ijpr.com
- Lemoine, M., Brachais, C.-H., Boni, G., Brachais, L., & Couvercelle, J.-P. (2010). Characterizations of Thermoplastic Block Elastomers Based on Polybutadiene and ϵ -Caprolactone. <https://doi.org/10.1080/10601325.2010.492041>
- Li, H., Zhu, J., Chen, S., Jia, L., & Ma, Y. (2017). Fabrication of aqueous-based dual drug loaded silk fibroin electrospun nanofibers embedded with curcumin-loaded RSF nanospheres for drugs controlled release †. <https://doi.org/10.1039/c7ra12394a>

- Lian, H., & Meng, Z. (2017). Melt electrospinning vs. solution electrospinning: A comparative study of drug-loaded poly (ϵ -caprolactone) fibres. *Materials Science and Engineering C*, 74, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.024>
- Lin, X., Ji, S., Qiao, X., Hu, H., Chen, N., Dong, Y., ... Ye, M. (2013). Density Functional Theory Calculations in Stereochemical Determination of Terpecurcumins J–W, Cytotoxic Terpene-Conjugated Curcuminoids from *Curcuma longa* L. <https://doi.org/10.1021/jo401859u>
- Ma, P. X. (2004). Scaffolds for tissue fabrication. *Materials Today*, 7(5), 30–40. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(04\)00233-0](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(04)00233-0)
- Ma, P. X., & Zhang, R. (1999). Synthetic nano-scale fibrous extracellular matrix. *Journal of Biomedical Materials Research*, 46(1), 60–72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199907\)46:1<60::AID-JBM7>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199907)46:1<60::AID-JBM7>3.0.CO;2-H)
- Martínez-Pérez, C. A., Olivas-Armendariz, I., Castro-Carmona, J. S., & García-Casillas, P. E. (n.d.). *Scaffolds for Tissue Engineering Via Thermally Induced Phase Separation*. Retrieved from www.intechopen.com
- Mitchell, G. R. (2015). *Electrospinning*. <https://doi.org/10.1039/9781849735575>
- Naranjo, T. Á., Noguera-Salvá, R., & Guerrero, F. F. (2009). *La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I) Extracellular matrix: morphology, function and biotensegrity (part I)*. *Rev Esp Patol* (Vol. 42). Retrieved from <http://www.patologia.es/volumen42/vol42-num4/pdf%20patologia%2042-4/42-04-02.pdf>
- Narro, J., Secretario, R., & Salud, D. E. (n.d.). *DIRECTORIO SECRETARÍA DE SALUD*. Retrieved from <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

- Navdeep B. Malkar, †, Janelle L. Lauer-Fields, Darius Juska, and, & Fields*, G. B. (2003). Characterization of Peptide–Amphiphiles Possessing Cellular Activation Sequences. <https://doi.org/10.1021/BM0256597>
- Otranto, M., Paulino, A., & Monte-alto-costa, A. (2013). Insulin resistance impairs cutaneous wound healing, (mm), 464–472. <https://doi.org/10.1111/wrr.12042>
- Paul, P. (2005). *An introduction to electrospinning process. Man-Made Textiles in India* (Vol. 48). <https://doi.org/10.1142/9789812567611>
- Pinzón-García, A. D., Cassini-Vieira, P., Ribeiro, C. C., de Matos Jensen, C. E., Barcelos, L. S., Cortes, M. E., & Sinisterra, R. D. (2017). Efficient cutaneous wound healing using bixin-loaded PCL nanofibers in diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 105(7), 1938–1949. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33724>
- Policaprolactona - Wikipedia, la enciclopedia libre. (2017). Retrieved June 15, 2019, from <https://es.wikipedia.org/wiki/Policaprolactona>
- Principles and Applications of Thermal Analysis*. (n.d.-a). Retrieved from <http://td.chem.msu.ru/uploads/files/courses/special/specprac-ta/lit/Gabbott - Principles and Applications of Thermal Analysis.pdf>
- Principles and Applications of Thermal Analysis*. (n.d.-b). Retrieved from <http://td.chem.msu.ru/uploads/files/courses/special/specprac-ta/lit/Gabbott - Principles and Applications of Thermal Analysis.pdf>
- Rahma, A., Munir, M. M., Khairurrijal, Prasetyo, A., Suendo, V., & Rachmawati, H. (2016). Intermolecular Interactions and the Release Pattern of Electrospun Curcumin-Polyvinylpyrrolidone) Fiber. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 39(2), 163–173. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00391>

- Ramalingam, M., & Ramakrishna, S. (n.d.). *Nanofiber composites for biomedical applications*. Retrieved from [https://books.google.es/books?id=XU7pCAAQBAJ&pg=PA193&lpg=PA193&dq=Fang+J,+Niu+H,+Lin+T,Wang+X+%22Applications+of+Electrospun+Nanofibers,%22+Chin.+Sci.+Bull,+53,+2265+\(2008\)&source=bl&ots=1vS3krYmRl&sig=ACfU3U1-41CDGMwSpIQwv15YcQXnDQI6pA&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwj1uqa-nMDhAhX66OAKHcGJAY0Q6AEwBH0ECACQAQ#v=onepage&q=Fang J%2C Niu H%2C Lin T%2CWang X %22Applications of Electrospun Nanofibers%2C%22 Chin. Sci. Bull%2C 53%2C 2265 \(2008\)&f=false](https://books.google.es/books?id=XU7pCAAQBAJ&pg=PA193&lpg=PA193&dq=Fang+J,+Niu+H,+Lin+T,Wang+X+%22Applications+of+Electrospun+Nanofibers,%22+Chin.+Sci.+Bull,+53,+2265+(2008)&source=bl&ots=1vS3krYmRl&sig=ACfU3U1-41CDGMwSpIQwv15YcQXnDQI6pA&hl=es-419&sa=X&ved=2ahUKEwj1uqa-nMDhAhX66OAKHcGJAY0Q6AEwBH0ECACQAQ#v=onepage&q=Fang+J%2C+Niu+H%2C+Lin+T%2C+Wang+X+%22Applications+of+Electrospun+Nanofibers%2C%22+Chin.+Sci.+Bull%2C+53%2C+2265+(2008)&f=false)
- Ramesh, K. T. (2009). *Mechanical Failure Processes in Nanomaterials*. *Nanomaterials*. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09783-1_6
- Ranjbar-Mohammadi, M., & Bahrami, S. H. (2016). Electrospun curcumin loaded poly(ϵ -caprolactone)/gum tragacanth nanofibers for biomedical application. *International Journal of Biological Macromolecules*, *84*, 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.024>
- Rezaei, A., & Nasirpour, A. (2018). Encapsulation of curcumin using electrospun almond gum nanofibers: fabrication and characterization. *International Journal of Food Properties*, *21*(1), 1608–1618. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1503300>
- Sanz, D., & Claramunt, R. M. (2015). *Curcumin and curcuminoids: Chemistry, structural studies and biological properties*. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/298834950>
- Sedghi, R., & Shaabani, A. (2016a). Electrospun biocompatible core/shell polymer-free core structure nanofibers with superior antimicrobial potency against multi drug resistance organisms. *Polymer (United Kingdom)*, *101*, 151–157.

<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.08.060>

Sedghi, R., & Shaabani, A. (2016b). Electrospun biocompatible core/shell polymer-free core structure nanofibers with superior antimicrobial potency against multi drug resistance organisms. *Polymer*, *101*, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.08.060>

Semmelhack, M. F. (1977). Arene-Metal Complexes in Organic Synthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *295*(1), 36–51. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb41821.x>

Sill, T. J., & von Recum, H. A. (2008). Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials*, *29*(13), 1989–2006. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.01.011>

Singh, S., & Aggarwal, B. B. (1995). *Activation of Transcription Factor NF-B Is Suppressed by Curcumin (Diferulolylmethane)**. Retrieved from <http://www.jbc.org/>

Sridhar, R., Ramanan, S., Venugopal, J. R., Sundarrajan, S., Pliszka, D., Sivasubramanian, S., ... Ramakrishna, S. (2014). Curcumin- and natural extract-loaded nanofibres for potential treatment of lung and breast cancer: *in vitro* efficacy evaluation. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, *25*(10), 985–998. <https://doi.org/10.1080/09205063.2014.917039>

Terapéutica Local: Clasificación de productos | Úlceras.net. (n.d.). Retrieved July 3, 2019, from <https://www.ulceras.net/monografico/119/106/terapeutica-local-clasificacion-de-productos.html>

Un nuevo tratamiento para el pie diabético con nanopartículas desarrollado en México | Código F. (2017). Retrieved June 15, 2019, from <https://codigof.mx/nuevo-tratamiento-pie-diabetico-nanoparticulas-desarrollado-en-mexico/>

- Vasita, R., & Katti, D. S. (2006). Nanofibers and their applications in tissue engineering. *International Journal of Nanomedicine*, 1(1), 15. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426767/>
- Wang, Y.-J., Pan, M.-H., Cheng, A.-L., Lin ~', L.-I., Ho, Y.-S., Hsieh, C.-Y., & Lin, J.-K. (1997). *PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (Vol. 15). Retrieved from https://ac.els-cdn.com/S0731708596020249/1-s2.0-S0731708596020249-main.pdf?_tid=e8e2ba61-141d-458f-a8ad-5ffb3f18ca82&acdnat=1551880953_8c7b8283dc88b3c9986ba7d3bab31442
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94(3), 311–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>
- Xue, C.-H., Chen, J., Yin, W., Jia, S.-T., & Ma, J.-Z. (2011). Superhydrophobic conductive textiles with antibacterial property by coating fibers with silver nanoparticles. *Applied Surface Science*, 258, 2468–2472. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2011.10.074>
- Yih, T. C., & Al-Fandi, M. (2006). Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems. *Journal of Cellular Biochemistry*, 97(6), 1184–1190. <https://doi.org/10.1002/jcb.20796>
- You, S., Cobbold, S., Alyanakian, M., Gouarin, C., Barriot, S., Garcia, C., ... Chatenoud, L. (2005). Pathogenic T-Cells. *Diabetes*, 54(May), 1415–1422. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1415>
- Zhang, C., Xue, X., Luo, Q., Li, Y., Yang, K., Zhuang, X., ... Liang, X.-J. (2014). Self-Assembled Peptide Nanofibers Designed as Biological Enzymes for Catalyzing Ester

Hydrolysis. *ACS Nano*, 8(11), 11715–11723. <https://doi.org/10.1021/nn5051344>

Zhang, Y. Z., Venugopal, J., Huang, Z. M., Lim, C. T., & Ramakrishna, S. (2005).

Characterization of the surface biocompatibility of the electrospun PCL-Collagen nanofibers using fibroblasts. *Biomacromolecules*, 6(5), 2583–2589.

<https://doi.org/10.1021/bm050314k>

Listas de tablas y figuras

Tabla 1.- Clasificación de las úlceras diabéticas	16
Tabla 2.-Tratamientos Farmacológicos empleados en úlceras diabéticas	19
Tabla 3(a). - Comparación de procesos de las técnicas de obtención de nanofibras	37
Tabla 4.- Parámetros y propiedades en el proceso de electrohilado.....	43
Tabla 5.- Tipos de Fibras y sus principales aplicaciones	44
Tabla 6.- Asignación de Picos de FT-IR	71
Tabla 7.- Parámetros experimentales de las nanofibras sintetizadas.....	72
Tabla 8.- Resultados de DSC de nanofibras de PCL-PVP y PCL-PVP-CUR.....	84
Tabla 9.- Propiedades Mecánicas de las nanofibras	90
Figura 1 Principales Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II.....	11
Figura 2.- Principales Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II	12
Figura 3.- Estadísticas Nacionales de Diabetes en México <i>Fuente: Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados</i>	15
Figura 4.- Apósitos de plata empleados en la recuperación de heridas, comercializados por la empresa Safetac <i>Fuente: Safetac</i>	21
Figura 5.- Estructura de la curcumina 1,7-bis-(4-hidroxi-3 metoxifenil)-1,6-heptadieno- 3, 5-diona	26
Figura 6.- Estructura de la curcumina	27
Figura 7.- Los dos tautómeros de la curcumina ceto (1ª) y enol (1b) <i>Fuente: (Elguero, 2015)</i>	28
Figura 8.- Actividad Biológica de la curcumina	30
Figura 9.- Mecanismo antibacterial de la curcumina en células procariotas	31
Figura 10.- Principales aplicaciones de biomateriales sintéticos.....	34
Figura 11.- Equipo utilizado para la técnica de electrohilado <i>Fuente: Von Recum Lab</i>	41
Figura 12.- Equipo utilizado para electrohilado coaxial.....	45
Figura 13.- Polimerización de apertura de anillo de ϵ -caprolactona a policaprolactona. <i>Fuente: ("Policaprolactona - Wikipedia, la enciclopedia libre," 2017)</i>	49
Figura 14.- Procedimiento para la preparación de PCL-PVP.....	56
Figura 15.- Procedimiento para la preparación de la solución de PCL-PVP-CUR	57

Figura 16.- Representación esquemática del método de síntesis de electrohilado axial donde f es el flujo inyectado por la bomba, v es el voltaje aplicado, d es la distancia entre el capilar y el plato colector. Adaptado de la Fuente: (Torres, 2015)..... 58

Figura 17.- Representación esquemática del método de síntesis de electrohilado coaxial donde F_c es el flujo de la coraza y F_n es el flujo del núcleo inyectado por la bomba, v es el voltaje aplicado, D es la distancia entre el capilar y el plato colector. 60

Figura 18.- Metodología para la obtención de la cantidad real presente en las nanofibras 61

Figura 19.- Metodología realizada de la liberación de la curcumina 62

Figura 20.- Equipos utilizados para a) análisis termogravimétrico b) análisis de calorimetría diferencia de barrido..... 63

Figura 21.- Difractómetro modelo PANalytical Empyrean..... 64

Figura 22.- Microscopios utilizados para la caracterización morfológica a) microscopio electrónico de barrido modelo FEI Nova Nano Sem Mo-del 200 b) microscopio electrónico de transmisión modelo FEI TEM Titan G2 80-300 65

Figura 23.- Equipos utilizados para caracterización espectroscópica a) espectrofotómetro modelo Perkin Elmer Lambda UV 35 b) espectrofotómetro PerkinElmer FT-IR/FIR Frontier. 66

La espectroscopia de infrarrojo es una técnica la cual permite la identificación de grupos funcionales. Es una técnica de identificación más que de determinación de masas, con la cual nos permite confirmar la presencia de los polímeros (PCL y PVP) así como la presencia del polifenol (CUR) y ver los cambios originados.

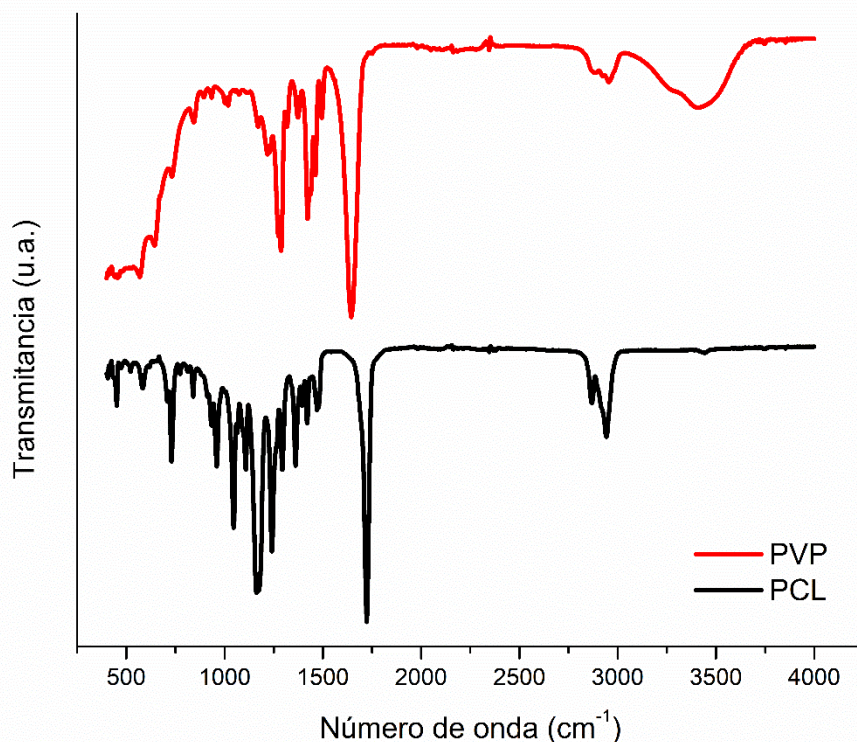


Figura 24.- Espectros FT-IR de nanofibras electrohiladas de PVP (rojo) y PCL (negro)..... 68

Figura 25.- Espectros FT-IR de nanofibras de PCL-PVP-CUR electrohiladas por método coaxial (negro) y método axial (rojo). En la tabla 6 se muestran las bandas de absorción de los grupos funcionales principales de cada uno de los componentes de las nanofibras resultantes.....	70
Figura 26.- Nanofibras de PCL-PVP 10% electrohiladas por método axial, utilizando DCM, etanol y agua como solventes.....	74
Figura 27.- Imágenes SEM de nanofibras obtenidas por la técnica de electrohilado. a) PCL-PVP 13% b) PCL-PVP/CUR 5% c) PCL-PVP/ PCL-PVP-CUR 5%, d) PCL-PVP/CUR 5%, e) PCL-PVP/CUR 3%, f) PCL-PVP/PCL-PVP-CUR 3%,	75
Figura 28.- Distribución del tamaño de diámetros de las muestras de la figura 19; a) PCL-PVP 13% b) PCL-PVP-CUR 3% c) PCL-PVP/PCL-PVP-CUR 5% d) PCL-PVP/CUR 5% e) PCL-PVP/ CUR 3% f) PCL-PVP/ PCL-PVP-CUR 5%	77
Figura 29.- Imagen TEM de nanofibras tipo núcleo (pcl-pvp) – coraza (pcl-pvp-cur) a escala 0.1 μm	80
Figura 30- Imagen TEM de nanofibras tipo núcleo (pcl-pvp) – coraza (pcl-pvp-cur) a escala 50 nm.....	81
Figura 31.- Imágenes de nanofibras de cCUR/HPbCD-IC-sPLA-NF obtenidas por a) TEM b) CLSM <i>Imagen obtenida de International Journal of Pharmaceutics (Li et al., 2017)</i>	82
Figura 32.- Termogramas a) Curcumina b) Nanofibras de PCL-PVP (negro) PCL-PVP-CUR (rojo).....	83
Figura 33.- Resultados de TGA de nanofibras de PCL-PVP y PCL-PVP-CUR.....	86
Figura 34.- Derivada de las curvas TGA de nanofibras de PCL-PVP y PCL-PVP-CUR	87
Figura 35 Principales Complicaciones de la diabetes mellitus tipo II Intensidad (U.A)	88
Figura 36.- Reflexiones de DRX de nanofibras de pcl-pvp (negro), pcl-pvp-cur (rojo).	88
Figura 37.- Eficiencia de encapsulación de la curcumina en nanofibras de PCL-PVP electrohilada por método axial.....	91