



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA
Y METALURGIA**

**EVALUACIÓN DE LA ELECTROHILABILIDAD
DE SOLUCIONES COMPUESTAS DE
QUITOSANO/POLICAPROLACTONA PARA LA
SÍNTESIS DE NANOFIBRAS CON POTENCIAL
USO EN EL DESARROLLO DE UN SISTEMA DE
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACO**

Tesis

Que para obtener el título de:

INGENIERO EN MATERIALES

Presenta

CESAR DEAN OROZCO CARVALLO

Hermosillo, Sonora

Junio 2023

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA
Y METALURGIA**

**EVALUACIÓN DE LA ELECTROHILABILIDAD DE
SOLUCIONES COMPUESTAS DE
QUITOSANO/POLICAPROLACTONA PARA LA
SÍNTESIS DE NANOFIBRAS CON POTENCIAL
USO EN EL DESARROLLO DE UN SISTEMA DE
LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACO**

Tesis

Que para obtener el título de:

INGENIERO EN MATERIALES

Presenta

CESAR DEAN OROZCO CARVALLO

Hermosillo, Sonora

Junio 2023

UNIVERSIDAD DE SONORA
VOTOS APROBATORIOS

Hermosillo, Sonora, a 09 de Junio del 2023

DR. PAUL ZAVALA RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO
INGENIERÍA QUÍMICA Y METALURGIA

Por medio de la presente, nos permitimos informarle que los miembros del Jurado designado para evaluar la Tesis Profesional “EVALUACIÓN DE LA ELECTROHILABILIDAD DE SOLUCIONES COMPUESTAS DE QUITOSANO/POLICAPROLACTONA PARA LA SÍNTESIS DE NANOFIBRAS CON POTENCIAL USO EN EL DESARROLLO DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACO” presentada por:

CESAR DEAN OROZCO CARVALLO

La han revisado y cada uno de los integrantes da su **VOTO APROBATORIO** ya que cumple con los requisitos parciales para la obtención del Título de:

INGENIERO EN MATERIALES

<u>09/06/2023</u>	
Fecha	DRA. CARMEN SARAI ROCHÍN WONG
<u>09/06/2023</u>	
Fecha	DR. PAUL ZAVALA RIVERA
<u>09/06/2023</u>	
Fecha	DR. JESÚS MANUEL QUIROZ CASTILLO
<u>09/06/2023</u>	
Fecha	DRA. CINDY ALEJANDRA GUTIÉRREZ VALENZUELA

DEDICATORIA

Trabajo dedicado a la búsqueda del conocimiento

AGRADECIMIENTOS

A mi familia.

A mis maestros.

A mis amigos.

A los departamentos y laboratorios que me apoyaron para el desarrollo del presente trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	11
I.1 Introducción	11
I.2 Objetivo General	14
I.3 Objetivos Particulares	14
II. ANTECEDENTES	15
II.1 Nanotecnología.....	15
II.2 Nanofibras.....	17
II.2.1 Métodos de Síntesis	18
II.3 Electrospinning	21
II.3.1 Principio de Funcionamiento	22
II.3.1.1 Generación de Carga	22
II.3.1.2 Formación del Cono de Taylor	23
II.3.1.3 Eyección del Jet.....	24
II.3.1.4 Adelgazamiento del Jet.....	24
II.3.2 Parámetros del Proceso	26
II.3.2.1 Conductividad	27
II.3.2.2 Voltaje y Polaridad	28
II.3.2.3 Viscoelasticidad	29
II.3.2.4 Orientación del Equipo.....	32
II.3.3 Nanofibras como Sistemas de Liberación Controlada de Fármaco. 32	32
II.4 Quitosano.....	36
II.4.1 Electrospinnabilidad y Estrategias de Mejora.....	37
II.4.1.1 PCL Como Polímero Acarreador.....	38
III. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	44
III.1 Materiales	44
III.2 Preparación de las Soluciones Poliméricas	44
III.3 Proceso de Electrospinning	45

III.4	Caracterización.....	46
III.4.1	Reometría.....	46
III.4.2	Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).....	46
III.4.3	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier por interacción de Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR).....	47
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48
IV.1	Ensayo Reológico de las Soluciones Poliméricas.....	48
IV.2	SEM.....	53
IV.2.1	Sistemas de CS.....	53
IV.2.2	Sistemas de PCL.....	54
IV.2.3	Sistemas de CS/PCL.....	58
IV.2.4	Sistemas de CS/PCL + 5FU.....	66
IV.3	FTIR-ATR.....	68
IV.3.1	Espectros FTIR-ATR de los Reactivos.....	68
IV.3.1.1	Qitosano.....	68
IV.3.1.2	Policaprolactona.....	69
IV.3.1.3	5-Fluorouracilo.....	71
IV.3.1.4	Ácido Acético.....	72
IV.3.2	Espectros FTIR-ATR de las Fibras Poliméricas Sintetizadas.....	73
IV.3.3	Espectros FTIR de las fibras poliméricas cargadas con 5FU.....	75
V.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	77
VI.	ANEXO.....	80
VI.1	OBTENCIÓN DE LA ECUACIÓN 1.....	80
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Representación esquemática de algunos métodos para la síntesis de nanofibras.	21
Figura 2. Representación esquemática del equipo de electrospinning en su configuración más básica y de las fuerzas que gobiernan el principio de funcionamiento del proceso.	26
Figura 3. Representación de un gráfico en escala logarítmica de viscosidad específica (η_s) contra concentración del polímero (C) donde se muestra la dependencia en la morfología de las fibras en función de la concentración crítica de entrelazamiento (C_e).	31
Figura 4. Representación de algunos perfiles de liberación de fármaco en función del tiempo.....	33
Figura 5. Representación esquemática de algunas arquitecturas obtenidas por la técnica de electrospinning con las que es posible el diseño de DDS.....	34
Figura 6. Representación de la estructura molecular del quitosano con sus dos unidades de repetición N-acetilglucosamina (n) y glucosamina (y) para quitosano con un 100% > DDA (Hasnain <i>et al.</i> , 2022).	37
Figura 7. Estructura molecular del PCL (Plyusnina <i>et al.</i> , 2023).	39
Figura 8. Curva de flujo de viscosidad dinámica (η) contra velocidad de deformación por cizalla (γ) en escala logarítmica para soluciones de PCL en AA al 90%.	51
Figura 9. Curva de flujo de viscosidad dinámica (η) contra velocidad de deformación por cizalla (γ) en escala logarítmica para soluciones de CS en AA al 90%.....	52

Figura 10. Micrografías SEM de los sistemas obtenidos por electrospinning a partir de las soluciones poliméricas de PCL a) 15 wt%, b)20 wt% y c)23 wt% electrohiladas a 15 y 20 kV.	56
Figura 11. Histogramas de la distribución de tamaño de diámetro con ajuste Gaussiano (línea azul) de las fibras obtenidas por electrospinning a partir de las soluciones de PCL a) 20 wt% y 23 wt% electrohiladas a 15 y 20 kV.	57
Figura 12. Micrografías SEM de los sistemas compuestos CS/PCL obtenidos por electrospinning a partir de las soluciones poliméricas a) G, b) H y c) I electrohiladas a 15 y 20 kV.	62
Figura 13. Histogramas de la distribución de tamaño de diámetro con ajuste Gaussiano (línea azul) de las fibras obtenidas por electrospinning a partir de las soluciones de CS/PCL a) G, b) H y c) I electrohiladas a 15 y 20 kV.	63
Figura 14. Micrografía SEM (izq) e histograma de la distribución de tamaño de diámetro (dcha) del sistema compuesto CS/PCL obtenido por electrospinning a partir de la solución polimérica J electrohilada a 15 kV.	64
Figura 15. Micrografía SEM (izq) e histograma de la distribución de tamaño de diámetro (dcha) de los sistemas compuesto CS/PCL con diferente porcentaje de CS obtenidos por electrospinning a partir de las soluciones poliméricas a) K, b) H y c) L electrohiladas a 15 kV.	65
Figura 16. Micrografía SEM (izq) e histograma de la distribución de tamaño de diámetro (dcha) de las soluciones a) E y b) H electrohiladas a 15 kV, a las cuales se les incorporó el fármaco modelo 5 – fluorouracilo.	67
Figura 17. Espectro FTIR del reactivo de quitosano (LMWC, 50-190 kDa, Sigma-Aldrich).	69
Figura 18. Espectro FTIR del reactivo de la policaprolactona (80 kDa, Sigma-Adrich).	70
Figura 19. Espectro FTIR del reactivo de 5-FU.	71

Figura 20. Espectro FTIR del reactivo de ácido acético.	72
Figura 21. Espectros FTIR de las fibras poliméricas producidas por electrospinning a partir de c) policaprolactona 20wt% y e) policaprolactona/quitosano (Muestra H), y lo reactivos usados para su síntesis: a) AA, b) CS (LMW, Sigma Aldrich) y c) PCL (80 kDa, Sigma Aldrich)	75
Figura 22. Espectro FTIR de a) reactivo de 5-FU, b) fibras de PCL 20%wt, c) fibras de CS/PCL (Muestra H), d) fibras de PCL 20 wt% cargadas con 5-fluourouracilo y e) fibras de CS/PCL (Muestra H) cargadas con 5-fluourouracilo.	76

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla I. Comparativa de los trabajos de investigación tomados como base para el desarrollo del presente trabajo	41
Tabla II. Soluciones poliméricas estudiadas para la elaboración de fibras por electrospinning en el presente trabajo	45
Tabla III. Viscosidad de las soluciones poliméricas de CS y PCL analizadas por reometría y su variación con la γ_{app} calculada (considerando $13.2629 \text{ s}^{-1} \sim 13.5 \text{ s}^{-1}$).....	52
Tabla IV. Tabla comparativa entre las características del reactivo de CS utilizado en el presente trabajo y en algunas investigaciones reportadas en la literatura. Sombreado en verde la principal diferencia que favorece la obtención de fibras.	53
Tabla V. Resumen del análisis del tamaño de diámetro de las fibras producidas a partir de las soluciones de PCL.....	57
Tabla VI. Comparativa entre las características de los reactivos utilizados en el presente trabajo y en algunas investigaciones reportadas en la literatura. Sombreado en verde la principal diferencia que favorece la obtención de fibras	59
Tabla VII. Resumen del análisis del tamaño de diámetro de las fibras producidas a partir de las soluciones de CS/PCL.....	66
Tabla VIII. Comparativa del diámetro de las soluciones E y H electrohiladas a 15 kV cuando se incorporó el fármaco modelo de 5-fluorouracilo.....	68

RESUMEN

El electrospinning es una técnica para la producción de micro o nanofibras que se caracteriza por ser un proceso flexible y apto para diferentes polímeros naturales y sintéticos. Las fibras sintetizadas por esta técnica representan una gran herramienta para el diseño de sistemas de liberación controlada de fármaco, ya que al ajustar el diámetro, porosidad, composición y arquitectura de las fibras es posible el diseño de diferentes perfiles de liberación que se ajusten a las necesidades de la aplicación.

El quitosano es un polímero natural que cuenta con propiedades de interés comercial en el campo biomédico, sin embargo, presenta una alta dificultad para ser electrohilado debido a su estructura rígida, características de gelificación, pobre solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos y la formación de un polielectrolito en solución. Debido a esto, se han adoptado diferentes estrategias para la obtención de fibras a partir de este polímero.

En este trabajo se propuso emplear un sistema polimérico compuesto utilizando policaprolactona como polímero acarreador para mejorar la capacidad del quitosano de ser electrohilado de tal manera que se aprovecha la sinergia de sus propiedades sin alterar su naturaleza química y se obtiene un material con propiedades superiores y de mayor campo de aplicación. Además, se analizó el empleo de quitosano de bajo peso molecular (50-190 kDa) y el uso de ácido acético concentrado al 90 % (v/v) como solvente.

Se evaluó la electrohilabilidad de las soluciones poliméricas de los polímeros individuales y de los sistemas compuestos al analizar los efectos que tienen los parámetros de concentración, voltaje y viscosidad en la morfología de las fibras obtenidas, utilizando en conjunto las técnicas de reometría, y microscopía electrónica de barrido. Además, las síntesis del material deseado fue confirmada mediante la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier.

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I.1 Introducción

El cáncer representa uno de los problemas en salud de mayor complejidad debido a su carácter evolutivo, la capacidad de afectar a diferentes tejidos y su diversidad genética. La gran heterogeneidad de este grupo de padecimientos hace que la existencia de diferentes alternativas de tratamiento sea de gran ayuda para mejorar su efectividad según las necesidades del paciente. El electrospinning es una técnica para la producción de micro o nanofibras que se caracteriza por ser un proceso flexible, continuo, rápido y apto para diferentes polímeros naturales y sintéticos. Las fibras sintetizadas por esta técnica se depositan en forma de una membrana no tejida con alta área superficial y con una red de poros interconectados. Esta estructura inherente del proceso de electrospinning ha despertado el interés para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármaco, ya que al ajustar el diámetro, porosidad, composición y arquitectura de las fibras es posible el diseño de diferentes perfiles de liberación que se ajusten a las necesidades de la aplicación. De esta manera, la membrana proporciona una nueva forma de terapia local para la administración de quimioterápicos en el tratamiento de cáncer (Ahmed Barhoum *et al.*, 2019) .

La capacidad para la formación de fibras uniformes no solo depende de la naturaleza química del polímero, sino que también de interacciones reológicas y electrostáticas complejas en las cuales van a estar involucradas las propiedades de la solución, condiciones ambientales y parámetros de procesamiento. La gran cantidad de parámetros experimentales y la interrelación que existen entre estas variables dificulta la obtención de nano fibras uniformes con diámetros por debajo de los 100 nm. La obtención de diámetros en la nanoescala generalmente implica: la incorporación de aditivos para ajustar la conductividad y tensión superficial; la aplicación de postratamientos; y/o el empleo de fuerzas de elongación adicionales que involucran modificaciones al arreglo experimental o a

alguno de los componentes de la configuración básica del equipo (Wen *et al.*, 2022).

El quitosano es un polímero natural de gran interés comercial para aplicaciones biomédicas debido a su gran abundancia e inherente biocompatibilidad y biodegradabilidad. Además de esto, la naturaleza policatiónica del quitosano en condiciones de pH ácido le brinda propiedades antimicrobianas, mucoadherencia y la sensibilidad al estímulo del pH para accionar su solubilidad, de manera que lo potencia como un sistema de liberación controlada de fármaco en el tratamiento de tumores cancerígenos (Vunain *et al.*, 2017). A pesar de sus grandes ventajas, este polímero presenta dificultad para ser electrohilado debido a su estructura rígida, pobre solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos y la formación de un polielectrolito en solución debido a la protonación del grupo amino, lo que va a dar origen a la repulsión entre las cadenas poliméricas y a la obtención de soluciones muy viscosas a bajas concentraciones, impidiendo alcanzar la concentración necesaria para que exista suficiente entrelazamiento entre las cadenas y así poder formar fibras continuas (Klossner *et al.*, 2008). Las estrategias reportadas en la literatura que se han utilizado para mejorar la electrohilabilidad del quitosano están enfocadas en lograr un efecto apantallamiento o neutralización del grupo amino protonado. Entre estas estrategias se encuentran: mezclar el quitosano con un polímero acarreador como el óxido de polietileno (Pakravan *et al.*, 2011), el uso del ácido trifluoroacético como solvente (Ohkawa *et al.*, 2004), empleo de quitosano de bajo grado de desacetilación (Geng *et al.*, 2005) y la formación de complejos con ciclodextrina (Burns *et al.*, 2015). A pesar de que estas estrategias facilitan el proceso de electrospinning, la completa neutralización o eliminación del grupo amino resulta también en la eliminación propiedades atractivas del quitosano que son resultado de su naturaleza catiónica.

En este trabajo se propuso emplear un sistema polimérico compuesto utilizando policaprolactona como polímero acarreador para mejorar la capacidad del

quitosano de ser electrohilado de tal manera que se aprovecha la sinergia de sus propiedades sin alterar su naturaleza química y se obtiene un material con propiedades superiores y de mayor campo de aplicación. Además, se evaluó el empleo de quitosano de bajo peso molecular (50-190 kDa) y el uso de ácido acético concentrado al 90 % (v/v) como solvente. Se analizaron los efectos que tienen los parámetros de concentración, voltaje y viscosidad en la morfología de las fibras obtenidas, utilizando en conjunto las técnicas de reometría, microscopía electrónica de barrido y la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier.

I.2 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar nanofibras a base de quitosano de bajo peso molecular y policaprolactona mediante la técnica de electrospinning, optimizando los parámetros que afectan el proceso de formación y su obtención en la nanoescala, para uso potencial en la incorporación y liberación controlada de fármacos

I.3 Objetivos Particulares

- Obtener curvas de flujo para determinar el comportamiento reológico de las soluciones poliméricas de PCL y CS a electrohilar.
- Sinterizar nanofibras de PCL variando la concentración del polímero y el voltaje utilizado.
- Sintetizar nanofibras a base de PCL y quitosano variando la concentración del polímero y el voltaje utilizado.
- Determinar el efecto que tiene la variación de la concentración de quitosano dentro de las nanofibras compuestas de PCL-CS.
- Obtener en todos los sistemas la distribución de tamaños y morfología por medio de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).
- Incorporar 5-FU como modelo de fármaco en las nanofibras compuestas de PCL y CS, observar su efecto en la morfología y tamaño
- Comprobar la síntesis de las nanofibras compuestas, así como la adición del fármaco a través de la identificación de grupos funcionales característicos por medio de Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR).

II. ANTECEDENTES

II.1 Nanotecnología

La nanotecnología es un campo de investigación emergente que ha tenido un rápido crecimiento y expansión desde su introducción en la segunda mitad del siglo XX. Esta área de la tecnología centra sus actividades en el diseño, fabricación, caracterización y utilización de estructuras funcionales con al menos una de sus dimensiones en la nanoescala, la cual está definida en el rango de 1-100 nanómetros (Kelsall *et al.*, 2005).

El interés tecnológico y comercial de esta área de estudio nace del entendimiento científico de que el comportamiento de un material macrométrico difiere de su contraparte nanométrica simplemente por su miniaturización en esta escala, lo que permite ampliar el campo de aplicación de los materiales al otorgar a la materia propiedades nuevas o mejoradas sin la necesidad de alterar su naturaleza química (Ahmed Barhoum *et al.*, 2019). Esto es lo que ha impulsado el desarrollo y el alcance de la nanotecnología, convirtiéndola en un campo multidisciplinario de gran impacto en las diferentes áreas del conocimiento como son la electrónica, óptica, medicina, farmacología, genética, agricultura, ciencia de los materiales, entre otras (Leena *et al.*, 2021).

El establecimiento del límite superior de la nanoescala (100 nm) ha sido tema de discusión entre la comunidad científica y en realidad representa un límite aproximado. Mientras que una parte de la comunidad considera aceptable incrementar ligeramente dicho límite, otra parte incluso propone hacer equivalente el concepto de la nanoescala como lo establece el sistema métrico decimal (1-1000 nm). A pesar de las diferencias en cuanto a la definición de la nanoescala, el rango de longitud de 1-100 nm es el más aceptado y fue regularizado por diferentes autoridades internacionales, como la Organización Internacional de Normalización (ISO), bajo el argumento de que es en este rango donde, predominantemente, los materiales empiezan a exhibir propiedades que

no son extrapolables del comportamiento que estos presentan a mayor tamaño (Ahmed Barhoum *et al.*, 2019). Este cambio inherente en las propiedades fisicoquímicas de un material al pasar a la nanoescala se debe a dos principales razones:

A) Aumento del área superficial

La superficie de un material denota a la capa más externa que está en contacto directo con el medio circundante. Esta capa está formada por átomos o moléculas que no poseen el mismo ambiente químico que aquellos que se encuentran en el interior del material, es decir, no están coordinados o enlazados por el mismo tipo y número de especies químicas, por lo que se encuentran en un mayor estado energético y tienden a reaccionar con el medio en busca de estabilidad (William D. Callister & Rethwisch, 2013).

Un aumento en el área superficial significaría incrementar la cantidad de átomos o moléculas disponibles en la superficie y con ello la energía superficial sistema, por lo que las fuerzas y efectos superficiales se vuelven más relevantes (Joudeh & Linke, 2022). Esto se puede lograr mediante la reducción del tamaño de partícula del sistema debido a que es inversamente proporcional a la relación superficie-volumen y superficie-masa (Kelsall *et al.*, 2005), es decir, si un material es pulverizado aumenta su área superficial ya que cada partícula obtenida posee una nueva superficie expuesta mientras que la masa y el volumen original del sistema se mantiene constante. Esto se traduce en un mejor aprovechamiento del material al existir una mayor cantidad de puntos de interacción o área de trabajo efectiva para que el sistema pueda llevar a cabo procesos físicos o químicos, además de que facilita el acoplamiento de funcionalidades sobre su superficie para otorgar un comportamiento deseado.

B) Aparición de Fenómenos cuánticos

Un material macrométrico se caracteriza por tener un comportamiento continuo, de manera que las propiedades que observamos en esta escala son valores promedio que son resultado de los efectos promediados de los átomos o

moléculas individuales que conforman el material. Por otro lado, un material en la nanoescala, al estar formado por una menor cantidad de átomos o moléculas empieza a tener un comportamiento modal, de tal manera que las propiedades adquieren solo ciertos valores específicos o discretos (G. Ramalingam *et al.*, 2020).

II.2 Nanofibras

Al igual que en los materiales tradicionales, las dimensiones y forma geométrica son factores importantes que influyen en el comportamiento y campo de aplicación de los nanomateriales. El grado de confinamiento espacial que posea un material en la nanoescala da origen a diferentes tipos de sistemas nanoestructurados: sistemas 0D (Confinamiento en las tres direcciones espaciales), sistemas 1D (Confinamiento en dos direcciones) y los sistemas 2D (Confinamiento en una dirección). Entre mayor sea el confinamiento más prominentes serán los efectos superficiales y efectos cuánticos, sin embargo, esto no quiere decir que los sistemas 0D sean los de mayor interés tecnológico, si no que cada uno de ellos poseen ventajas que los potencian de acuerdo a la aplicación deseada (Kelsall *et al.*, 2005).

Las nanofibras son un ejemplo de sistemas nanoestructurados que se caracterizan por poseer una alta relación de aspecto (Razón entre longitud y ancho) y cuyos diámetros se encuentran en el rango de 1-100 nm. Al tener dos de sus dimensiones confinadas en la nanoescala poseen características sobresalientes que han permitido mejorar el desempeño de las fibras tradicionales, así cómo, extender su uso en aplicaciones más avanzadas como el desarrollo de dispositivos biomédicos, de remediación ambiental, de defensa, para el almacenamiento y producción de energía, entre otros (Ahmed Barhoum *et al.*, 2019).

Estas aplicaciones suelen exigir comportamientos que un sistema monofásico no podría satisfacer por sí solo. Es por esto que la investigación en la producción de

nanofibras está más enfocada en el desarrollo de sistemas compuestos. Este tipo de materiales son elaborados a partir de la mezcla de dos o más constituyentes que difieren en composición química, de manera que se obtiene un nuevo sistema que combina las propiedades de los materiales que lo componen, potenciando sus ventajas y compensando sus defectos (M. Ramalingam & Ramakrishna, 2017) .

Las nanofibras compuestas elaboradas a base de materiales poliméricos son las de mayor relevancia actual (Anusiya & Jaiganesh, 2022). Los polímeros son macromoléculas formadas por la unión de varias unidades de repetición, llamadas monómeros, que se unen mediante enlaces covalentes para la formación de largas cadenas moleculares. Estos materiales se caracterizan ,principalmente, por su baja densidad, flexibilidad, trabajabilidad, facilidad de modificación química y la existencia una amplia distribución de propiedades físicas y químicas por la gran diversidad en cuanto a su composición y combinaciones posibles, por lo que cuentan con características atractivas para la producción de sistemas compuestos (Smith & Hashemi, 2014). Aunque los polímeros poseen propiedades mecánicas y temperaturas de trabajo inferiores a los materiales cerámicos y metálicos, pueden fungir como matriz o material aglutinante de estos materiales para mejorar su procesamiento al igual que mejorar las propiedades del polímero. Otro aspecto importante es que a partir de los polímeros es posible obtener nanofibras de carbono que cuentan con alto módulo de elasticidad, flexibilidad y buena conductividad térmica y eléctrica (Ahmed Barhoum *et al.*, 2019).

II.2.1 Métodos de Síntesis

A pesar de las grandes ventajas que ofrecen los nanomateriales, muchos de los sistemas desarrollados a nivel experimental no llegan a ser producidos a nivel industrial para su comercialización. Una de las principales causas de esto es que los métodos de síntesis utilizados son procesos complejos que requieren de equipos especializados que no pueden ser escalados para una producción en

masa ya que conllevarían a altos costos y tiempos de operación. En el caso de las nanofibras existen varios métodos de fabricación (Figura 1) que se basan en el uso de distintos procesos físicos o químicos, ya sea para la miniaturización de un material en bulto a escala nanométrica (Métodos top-down), o para controlar la aglomeración de precursores moleculares hasta alcanzar la estructura y dimensiones deseadas (Métodos bottom-up). Algunos de estos métodos son:

- a) **Drawing:** Método top-down basado en la elongación mecánica de una solución polimérica mediante el uso de una punta muy delgada. Es una técnica sencilla que requiere de equipo básico y económico, sin embargo, representa un proceso discontinuo con baja tasa de producción que está limitado a nivel experimental y con el que difícilmente se pueden obtener fibras con diámetros menores a los 100 nm.
- b) **Autoensamblaje:** Método bottom-up basado en la organización molecular y estructural de precursores químicos en forma de fibras. Aunque es posible obtener nanofibras muy delgadas con diámetros que van de 1-10 nm, representa un proceso muy complejo que requiere el correcto diseño de los precursores y del medio de síntesis para lograr interacciones no covalentes específicas que conduzcan a formación de estructuras bien ordenadas como son las fibras. Otro aspecto negativo de este método es que posee una baja tasa de producción y por tanto difícilmente puede ser escalado a nivel industrial.
- c) **Síntesis por Plantilla:** Método top-down que se puede realizar a través de la infiltración y posterior solidificación de material en los nanoporos cilíndricos de un molde o mediante su extrusión a través de una membrana y posterior solidificación en un baño de precipitación. Este método posee la capacidad de trabajar con materiales poliméricos, cerámicos y metálicos, así como, es posible obtener diferentes diámetros de acuerdo al tamaño de poro de la plantilla. A

pesar de sus ventajas, mediante esta técnica no es posible producir fibras individuales de gran longitud y es necesario un tratamiento de remoción de la plantilla mediante un método de disolución o calcinación, lo cual limita los materiales que pueden utilizarse.

- d) Freeze-drying:** Método de separación de fase que permite la formación de un material con estructura fibrosa mediante un proceso de liofilización direccional que consiste en la nucleación y crecimiento controlado de los cristales de hielo. En su mayoría, las fibras obtenidas por esta técnica carecen de la geometría tubular tradicional y en realidad consisten en paredes delgadas distribuidas de forma aleatoria con grosores que van generalmente de los 50-600 nm. Representa un proceso lento ya que involucra varias etapas de secado. (Gupta & Moghe, 2013; Ibrahim & Sandy, 2018)

Los inconvenientes que presentan los métodos de síntesis antes mencionados dificultan la creación de un proceso de manufactura rentable que logre adecuarse a las necesidades del mercado para una producción en masa. Es por esto que, actualmente, la investigación en el desarrollo de nanofibras está muy inclinada hacia el uso de una técnica que se caracteriza específicamente por su gran flexibilidad del proceso, lo cual le otorga la capacidad de adaptarse según las necesidades requeridas: El electrospinnig.

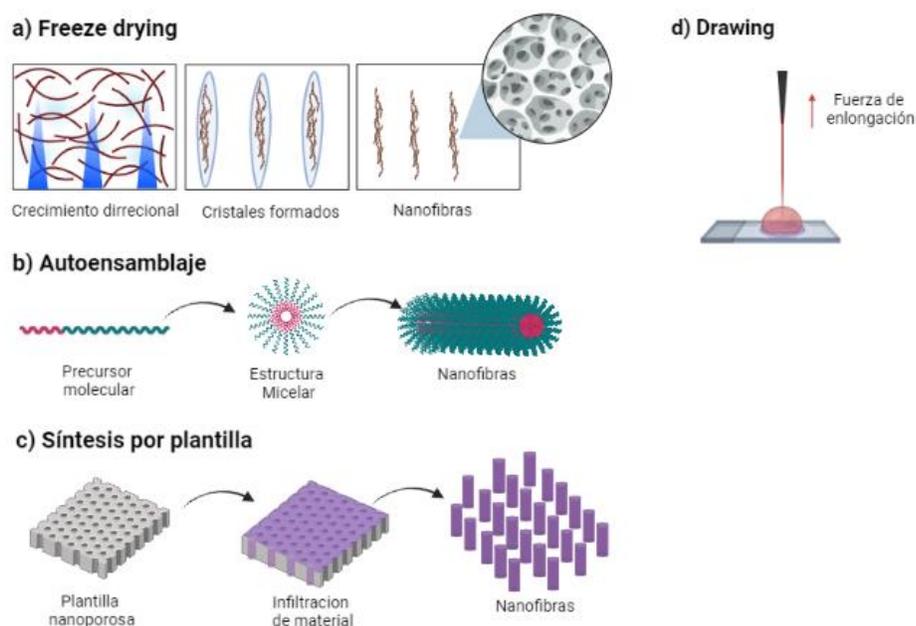


Figura 1. Representación esquemática de algunos métodos para la síntesis de nanofibras.

II.3 Electrospinning

El electrospinning es una técnica top-down que permite la síntesis de micro o nanofibras mediante el uso de fuerzas electrostáticas para el estiramiento uniaxial de una solución polimérica. En su configuración más básica, el proceso de electrospinning (Figura 2) consta de los siguientes componentes: una fuente de alto voltaje (comúnmente de corriente directa), un sistema de inyección (bomba de jeringa), un capilar o spinneret (aguja de jeringa de punta plana) y un sistema de recolección (superficie fija conductora). Su funcionamiento consiste en cargar eléctricamente la solución polimérica al aplicar una diferencia de voltaje entre el capilar y la superficie colectora, de esta manera el campo eléctrico generado va a impulsar a la solución hacia la superficie colectora, evaporando el solvente y causando la elongación de las fibras durante su viaje (Williams *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2019).

La elaboración de fibras por electrospinning sobresale de las demás técnicas al ser un proceso flexible, continuo, rápido, y apto para diferentes polímeros naturales y sintéticos, además de que permite obtener fibras metálicas y cerámicas mediante post tratamientos de fibras poliméricas que posean precursores de estos materiales. La flexibilidad del proceso de electrospinning radica en la posibilidad de realizar modificaciones al arreglo experimental o a alguno de los componentes de la configuración básica del equipo. Esto ha dado origen a una amplia cantidad de variaciones de la técnica, a través de las cuales es posible obtener diferentes estructuras (multiaxial, huecas, janus, laminados, etc.), así como, controlar de mejor manera la orientación, diámetro, distribución de tamaño, composición, área y tiempo de deposición de las fibras. En realidad, es gracias a estas modificaciones a través de las cuales es posible alcanzar diámetros por debajo de los 100 nm y tasas de producción altas para una producción en masa (Nadaf *et al.*, 2022; Wen *et al.*, 2022).

II.3.1 Principio de Funcionamiento

La técnica de electrospinning es descrita como un ejemplo de un proceso electrohidrodinámico en donde se combinan principios reológicos y de electrostática involucrados en el transporte de carga y masa del fluido. Dentro de las fuerzas que gobiernan las dinámicas de flujo de la solución polimérica (Figura 2) se encuentran: fuerzas coulómbicas y electrostáticas, generadas por la interacción entre los portadores de carga y el campo eléctrico externo; fuerzas viscoelásticas, originadas por la resistencia al flujo o deformación de la solución; fuerza de presión ejercida por la bomba de jeringa; fuerzas gravitacionales y de arrastre por el aire (Xue *et al.*, 2019) .

II.3.1.1 Generación de Carga

La técnica de electrospinning comienza con la extrusión de la solución polimérica a través de la aguja mediante un flujo constante programado previamente mediante la bomba de jeringa. Durante su recorrido a través de las paredes de la

aguja, la solución polimérica va a experimentar un flujo cortante debido al movimiento relativo entre las capas de fluido, de manera que la solución se va a mover más rápido cerca del eje de la aguja que de las paredes de esta (Kara *et al.*, 2020; Stace *et al.*, 2019).

Al aplicar una diferencia de potencial entre la aguja y la superficie colectora es posible cargar eléctricamente la solución. El mecanismo de generación de carga para electrolitos débiles más aceptado consiste en la disociación potenciada debido al campo eléctrico aplicado. Aquellos iones que posean la misma polaridad que la aguja van a migrar hacia la superficie del menisco en dirección al contraelectrodo, mientras que los iones de carga opuesta van a ser atraídos por la aguja. Esta distribución de los iones de carga opuesta favorece la reacción de disociación en la dirección de formación de iones libres y suprime los procesos de recombinación. Debido al alto voltaje que es empleado, algunos autores también consideran la posibilidad de la generación de carga a través del mecanismo de emisión de campo que consiste en la inyección directa de electrones por el fenómeno cuántico de efecto túnel, de manera que los electrones se asocian a las moléculas del solvente para formar portadores de carga iónicos (Collins *et al.*, 2012).

II.3.1.2 Formación del Cono de Taylor

El aumentando gradual en el voltaje aplicado va a causar el aumento en la densidad de carga de la superficie de la gota. Esta acumulación de iones con la misma carga va a inducir una deformación que va a alterar la forma esférica de la gota, de tal manera que se va a ver obligada a aumentar su área superficial con el objetivo de reducir la repulsión electrostática entre los iones. Esta deformación es conocida como el cono de Taylor, el cual es el resultado del balance de fuerzas electrostáticas, la tensión superficial y fuerzas viscoelásticas (Xue *et al.*, 2019).

II.3.1.3 Eyección del Jet

En los materiales conductores las cargas superficiales tienen a acumularse en regiones afiladas o de gran curvatura, generando así un campo eléctrico de mayor intensidad en dicha zona. En el caso del electrospinning, las cargas se van a acumular en el vértice del cono de Taylor, por lo que al superar un valor crítico de voltaje causará una deformación del cono conocida como jet, el cual consiste en un chorro de fluido que es eyectado del vértice del cono que dará inicio al flujo extensional de la solución que conducirá a la formación de fibras (Leena *et al.*, 2021; Stace *et al.*, 2019). Sin embargo, para que esto sea posible es necesario que la solución polimérica posea un comportamiento intermedio entre un conductor y un dieléctrico perfecto. En el caso de un conductor perfecto, el campo eléctrico externo interactúa con su superficie de tal manera que siempre se dirige de forma perpendicular a ella y se establece que no existe una componente paralela que induzca el movimiento de cargas ya que la distribución de las cargas para alcanzar el equilibrio electrostático es instantánea al no haber resistencia en su movimiento. Por otro lado, un dieléctrico perfecto no posee conductividad por la ausencia de cargas libres que puedan moverse (Angammana & Jayaram, 2010; Choi *et al.*, 2012).

De acuerdo con el modelo de Taylor-Melcher de conductores débiles (leaky dielectric fluids), el fluido a electrohilar debe tener la capacidad de poder conducir carga del interior a la superficie de la gota y de propiciar el campo eléctrico de forma tangencial a dicha superficie. Es gracias a los esfuerzos eléctricos tangenciales que las cargas pueden moverse al vértice del cono de Taylor y provocar una alta densidad de carga que cause la eyección del jet (Angammana & Jayaram, 2010; Collins *et al.*, 2012).

II.3.1.4 Adelgazamiento del Jet

Una vez formado el jet, el fluido se va a enfrentar a dos tipos de inestabilidades durante su movimiento: La inestabilidad de Rayleigh-Plateau y la inestabilidad de

flexión. La inestabilidad de Rayleigh-Plateau es una perturbación en el flujo columnar del fluido que causa el rompimiento del jet, ya que el fluido trata de reducir el área superficial favoreciendo la forma esférica. Esta perturbación causa defectos en la morfología de las fibras conocidos como perlititas o beads, lo que da origen a estructuras de tipo varicocele, bead-on-string o, en su caso más extremo, a la atomización de la solución. Esta inestabilidad puede ser suprimida a través de las propiedades viscoelásticas y la conductividad de la solución polimérica que tienen la capacidad de atenuar los efectos causados por la tensión superficial (Xue *et al.*, 2019).

De forma contraria a la inestabilidad de Rayleigh-Plateau que requiere ser eliminada, la inestabilidad de flexión es fundamental para el proceso de electrospinning ya que representa la base para la obtención de fibras con diámetros muy pequeños. Inicialmente, el jet consiste en un segmento recto que va desacelerando gradualmente debido a los efectos de las fuerzas viscoelásticas y la tensión superficial. Esta desaceleración hace que el jet sea sensible a la inestabilidad de flexión que es el resultado de la repulsión electrostática de las cargas superficiales presentes en el jet debido al solvente. Esta repulsión va a causar una fuerza resultante lateral que va a actuar de forma radial al eje axial del jet, induciendo un movimiento en espiral de la solución (Xue *et al.*, 2019). Este movimiento causa un fuerte adelgazamiento del jet que puede provocar velocidades de deformación por el flujo extensional que se estiman que van desde los $800 - 1200 \text{ s}^{-1}$ (Stijnman *et al.*, 2011). Este mismo adelgazamiento facilita la evaporación del solvente, sin embargo, las fibras poliméricas depositadas tienden a acumular cargas residuales debido a la permanencia de solvente remanente y la mala conductividad de los polímeros. Esto afecta el área de deposición, la uniformidad en el grosor de la membrana y la productividad del proceso (Xue *et al.*, 2019).

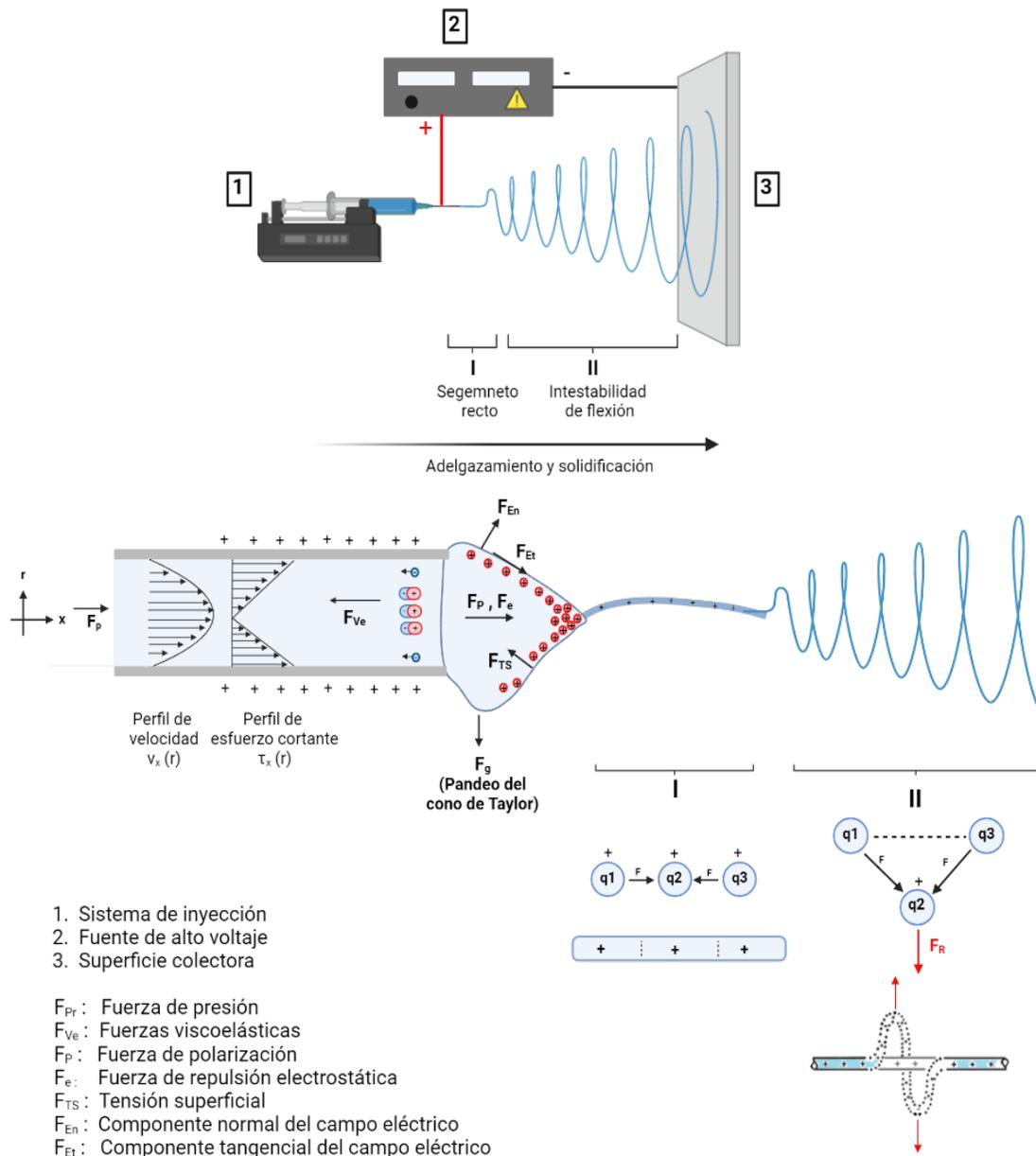


Figura 2. Representación esquemática del equipo de electrospinning en su configuración más básica y de las fuerzas que gobiernan el principio de funcionamiento del proceso.

II.3.2 Parámetros del Proceso

El análisis de las físicas que gobiernan la producción de fibras mediante esta técnica resulta en un estudio muy complejo ya que las fibras resultantes se ven

influenciadas por una gran cantidad de parámetros (propiedades de la solución, condiciones ambientales y parámetros de procesamiento), los cuales se encuentran interrelacionados unos con otros. Es por esto que, actualmente, sigue siendo un reto el poder predecir el diámetro y uniformidad de las fibras producidas en ausencia de un modelo matemático que logre englobar la gran cantidad variables involucradas, por lo que el ajuste de los parámetros para la optimización del proceso sigue siendo a prueba y error y guiado por observaciones de estudios previos (Collins *et al.*, 2012; Xue *et al.*, 2019). Esta forma de operación consume mucho tiempo y recursos, de manera que es necesario enfocar la investigación en otras herramientas de modelación como machine learning que tiene la capacidad de implementar un aprendizaje iterativo a través del ingreso de una gran cantidad de datos para encontrar correlaciones entre ellos.

Para la optimización de los parámetros del proceso de electrospinning, es importante entender que cada una de estas variables posee un rango de trabajo útil y el cual va a depender para cada sistema a estudiar. Es necesario superar un valor crítico para la obtención de fibras uniformes pero un exceso conllevaría a un proceso inestable. Debido a que variaciones de un parámetro afecta a los demás, la idea en la optimización es encontrar un balance en las magnitudes de los parámetros de tal manera que cada uno de estos se encuentre dentro de su rango útil.

II.3.2.1 Conductividad

La densidad de carga superficial gobierna las inestabilidades de flexión y Rayleigh-Plateau, por lo que la conductividad es muy importante. Este parámetro está determinado por el tipo de solvente, el polímero y, en el caso de usarse, de los aditivos incorporados en la solución. Al ir aumentando gradualmente la conductividad de la solución, la tendencia es que disminuya el diámetro de las fibras obtenidas al existir una mayor densidad de carga superficial y, por tanto, una mayor fuerza de elongación. Además de esto, esta misma fuerza de

elongación axial favorece la forma tubular del jet limitando así la formación de perlititas por acción de la tensión superficial. Sin embargo, si la conductividad es muy alta limitará la formación del cono de Taylor ya que suprimirá los esfuerzos eléctricos tangenciales necesarios para la acumulación de una alta densidad de carga superficial (Angamma & Jayaram, 2010; Williams *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2019).

II.3.2.2 Voltaje y Polaridad

El voltaje aplicado afecta la cantidad de carga generada y la intensidad del campo eléctrico, por lo que tiene un fuerte efecto en diámetro de las fibras obtenidas. Como se mencionó anteriormente, al ir aumentando gradualmente el voltaje aumenta la densidad de carga superficial hasta provocar la eyección del jet. A partir de este momento, el incremento en el voltaje reduce el diámetro de las fibras producidas debido a una mayor intensidad del campo eléctrico que va a provocar una mayor fuerza de elongación. Sin embargo, un exceso de voltaje da como resultado una eyección más agresiva de una mayor cantidad de fluido. Al no existir un correcto balance entre el flujo de alimentación impartido por la bomba de jeringa y el volumen de fluido eyectado, la gota colgante en forma de cono de Taylor se va a consumir, lo que puede provocar el taponamiento de la aguja o la formación de múltiples jets. La aparición de múltiples jets da como resultado en un proceso inestable que conlleva la obtención de fibras más gruesas, una distribución de diámetros más heterogénea y a la aparición de defectos morfológicos, ya que la densidad de carga se va a repartir entre los jets formados, por lo que van a experimentar menores fuerzas de elongación (Liu *et al.*, 2019).

La polaridad del voltaje aplicado a la aguja puede ser tanto positiva como negativa. Este parámetro es una de las variables menos estudiadas experimentalmente. Algunos autores proponen que la polaridad influye en el diámetro de las fibras ya que la densidad de carga y las fuerzas de elongación por repulsión electrostática dependen de la carga y la movilidad del ion (Ura *et*

al., 2020). Además de esto, la polaridad también afecta la orientación de los grupos funcionales presentes en las cadenas poliméricas y, por tanto, influye en la composición y propiedades superficiales de las fibras resultantes. Este efecto es más evidente en los polielectrolitos, que son en aquellos polímeros que en solución poseen grupos funcionales con carga eléctrica. Estos grupos con carga también pueden atenuar o potenciar la repulsión electrostática de acuerdo con el tipo de carga que se acumula en la superficie (Urbanek *et al.*, 2017).

Otra forma en la que la polaridad puede emplearse es mediante el uso de voltaje de corriente alterna (AC). Al variar la polaridad del voltaje aplicado es posible producir segmentos de jet que alternen carga positiva y negativa. Se ha encontrado que el uso de voltaje AC es una posible solución para la neutralización de las cargas remanentes en las fibras producidas y, por tanto, es posible obtener membranas de mayor grosor. Sin embargo, se tienden a producir fibras de mayor diámetro ya que la inestabilidad de flexión se ve atenuada al suprimirse la repulsión de las cargas superficiales (Xue *et al.*, 2019).

II.3.2.3 Viscoelasticidad

La concentración, el peso molecular y la viscosidad, son parámetros que se encuentran profundamente relacionados unos con otros y son determinantes en las propiedades reológicas de la solución polimérica. La tendencia que existe es que al aumentar la concentración o el peso molecular del polímero a utilizar aumenta el diámetro de las fibras debido a que aumenta la viscosidad, por lo que se requiere de un mayor esfuerzo para causar la elongación de la solución. Sin embargo, para estudiar el proceso de electrospinning y predecir de mejor manera el resultado es necesario analizar la viscoelasticidad de la solución (Shenoy *et al.*, 2005).

Como se mencionó anteriormente en la sección II.3.1, el electrospinning posee dos tipos de flujo: un flujo cortante, experimentado por el movimiento de la solución a través de las paredes de la aguja y un flujo extensional, experimentado

por la elongación del jet durante su parte lineal y la zona de inestabilidad de flexión. Es por esto que, tanto la componente viscosa como la componente elástica de la solución son de gran importancia para la obtención de fibras. Si la viscosidad de la solución es demasiado alta la solución no podrá fluir a través de la aguja y va a causar su taponamiento. Por otra parte, si la solución no posee suficiente viscoelasticidad no será capaz de soportar la elongación y suprimir los efectos de la inestabilidad de Rayleigh-Plateau, lo cual va a causar el rompimiento del jet y formación de gotas o perlitas en las fibras (Xue *et al.*, 2019).

Los efectos que tienen la concentración y el peso molecular en la viscoelasticidad de la solución se pueden unificar en un solo parámetro conocido como entrelazamiento de las cadenas poliméricas (chain entanglement). El entrelazamiento se refiere a la formación de una red de cadenas poliméricas interpenetradas con la capacidad de enrollarse unas con otras, por lo que el libre movimiento de una cadena va a estar obstaculizado por la presencia de las demás cadenas (Chisca *et al.*, 2012; Pawlak, 2019). La capacidad para formar entrelazamientos va a depender de la estructura, peso molecular, composición y concentración del polímero. Al aumentar el peso molecular y la concentración del polímero aumenta el número de entrelazamientos, ya que la posibilidad de una cadena polimérica de poder formar un loop o lazo alrededor de otras cadenas se ve potenciada al poseer una mayor longitud y/o existir un mayor número de ellas (Williams *et al.*, 2018)

Una forma de poder predecir la concentración necesaria para que la solución polimérica tenga suficiente densidad de entrelazamiento que provea de una viscoelasticidad adecuada para la obtención de fibras libre de defectos, es mediante el modelo de Colby-Rubinstein. En este modelo se establece que la viscosidad específica (η_s) y la concentración del polímero (C) en la solución obedecen una relación de potencia ($y = ax^b$), donde de acuerdo al exponente se establecen diferentes regímenes de comportamiento. En el régimen diluido, donde no hay entrelazamiento, la relación de potencia es aproximadamente $\eta_s \sim$

$C^{1-1.25}$, mientras que en el régimen semidiluido, donde existe entrelazamiento, la relación es $n_s \sim C^{4.25-4.5}$ (Mishra *et al.*, 2018).

De esta forma, al hacer un gráfico en escala logarítmica de la viscosidad específica en función de la concentración (Figura 3) es posible visualizar el cambio en el régimen de comportamiento a través del punto de inflexión de la pendiente de la curva, donde la pendiente de cada régimen representa el exponente de la relación de potencia. El punto de inflexión es conocido como concentración crítica de entrelazamiento (C_e) y representa el inicio de la formación de entrelazamientos. Se ha encontrado que para polímeros neutros la concentración a utilizar deber ser $C = 2-2.5 C_e$, mientras que para polielectrolitos $C = 8-10 C_e$, con el objetivo de obtener fibras sin perlitas (Pakravan *et al.*, 2011).

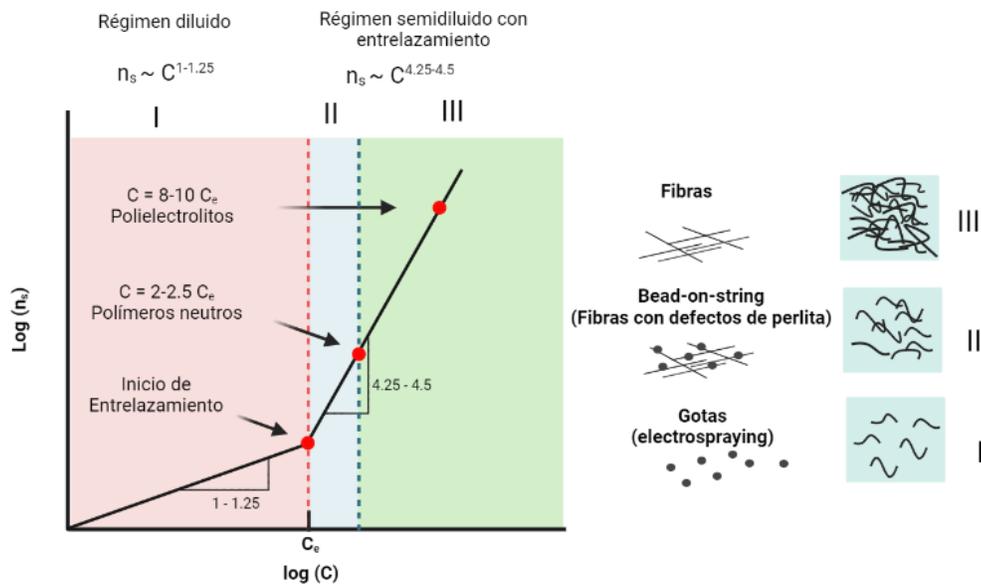


Figura 3. Representación de un gráfico en escala logarítmica de viscosidad específica (n_s) contra concentración del polímero (C) donde se muestra la dependencia en la morfología de las fibras en función de la concentración crítica de entrelazamiento (C_e).

II.3.2.4 Orientación del Equipo

Debido a que la masa de fluido eyectado es muy pequeña, muchos autores omiten el efecto de la gravedad en el proceso de electrospinning, sin embargo, se ha encontrado que este parámetro tiene influencia en la formación del cono de Taylor, la trayectoria del jet y el diámetro de las fibras resultantes. Una forma de observar esta influencia es a través de la orientación en la que está dispuesto el equipo. En la configuración horizontal la gravedad genera un pandeo en el cono de Taylor en dirección del suelo. Esto provoca que el jet siga una trayectoria parabólica y no un segmento recto inicial, lo cual dificulta controlar el área de deposición de las fibras de manera que existen pérdidas por fibras que se depositan por debajo de la placa de recolección. En cuanto a la configuración vertical, las fibras se pueden depositar en dirección de la gravedad (top-down) o en sentido contrario (bottom-up). Se ha reportado que la configuración top-down resulta en fibras de menor diámetro debido a que la gravedad representa una fuerza de elongación adicional. Por otro lado, la configuración bottom-up produce las fibras de mayor diámetro (Suresh *et al.*, 2020).

II.3.3 Nanofibras como Sistemas de Liberación Controlada de Fármaco.

Los sistemas de liberación controlada de fármaco (DDS) son biomateriales diseñados para controlar la cinética y lugar de liberación de bioactivos con el objetivo de proveer al organismo la dosis adecuada de un fármaco en el tejido enfermo correspondiente para así lograr un tratamiento más efectivo del padecimiento y limitar la aparición de posibles efectos secundarios. Existen diferentes sistemas que han sido estudiados para esta aplicación, siendo los sistemas nanoestructurados (nanopartículas, micelas, liposomas, películas delgadas, nanofibras, etc) los de mayor interés debido a su alta área superficial que facilita la solubilidad del fármaco y la incorporación de funcionalidades sobre su superficie para otorgar un comportamiento deseado (hidrofóbico, hidrofílico, especificidad celular, etc.) (Williams *et al.*, 2018).

El electrospinning debido a su gran flexibilidad del proceso representa una herramienta muy versátil para el desarrollo de DDS. Las fibras sintetizadas por esta técnica poseen una estructura característica en forma de una membrana no tejida con alta área superficial que forma una red de poros interconectados. De esta manera, al ajustar el diámetro, porosidad, composición y arquitectura de las fibras es posible el diseño de diferentes perfiles de liberación (Figura 4) que se ajusten a las necesidades de la aplicación. Fibras con una cinética liberación rápida se distinguen por: el uso de polímeros hidrofílicos, los cuales se disuelven más fácilmente en el medio acuoso del cuerpo; diámetros muy pequeños, los cuales proveen una alta área superficial; membranas con alta porosidad y gran tamaño de poro, lo cual facilita la difusión del medio a través de membrana; y baja cristalinidad del polímero, donde un empaquetamiento más compacto restringe la penetración del medio en la estructura (Kajdič *et al.*, 2019; Zdraveva *et al.*, 2017).

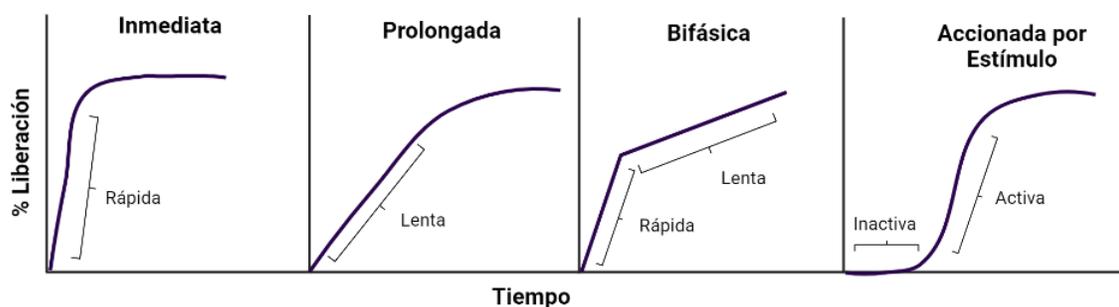


Figura 4. Representación de algunos perfiles de liberación de fármaco en función del tiempo.

Para obtener un perfil de liberación más prolongado se pueden usar mezclas de polímeros hidrofóbico/hidrofílico y también modificar la arquitectura de las fibras, las cuales pueden ser: monolítica (monoaxiales), core/shell (multiaxiales), janus (side-by-side), laminar tipo sándwich y bead-on-string (Figura 5). La estructura monolítica es la más sencilla de preparar, sin embargo, presenta la desventaja

de una liberación burst inicial debido al porcentaje del fármaco que queda de manera superficial. Este problema se ve suprimido con la arquitectura core/shell, de manera que el polímero que contiene el fármaco se encuentra en el núcleo mientras que una capa exterior recubre su superficie. Además de esto, esta arquitectura posee una eficiencia de encapsulamiento del 100% y puede incluso incorporar diferentes activos en las diferentes capas para dar un tratamiento múltiple o causar una liberación bifásica (Kajdič *et al.*, 2019).

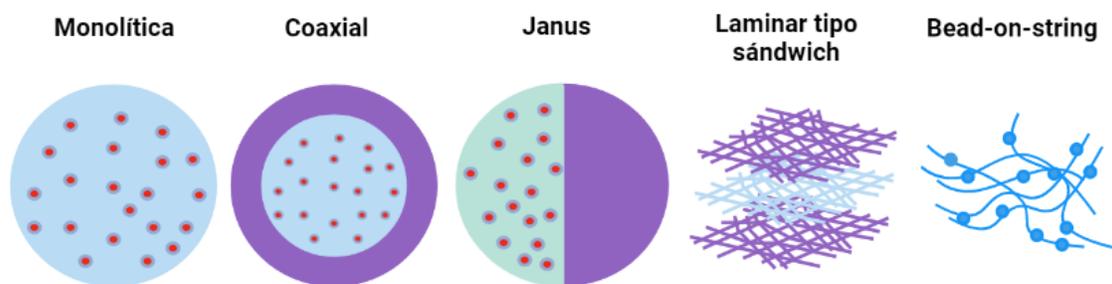


Figura 5. Representación esquemática de algunas arquitecturas obtenidas por la técnica de electrospinning con las que es posible el diseño de DDS.

El electrospinning tiene una alta eficiencia de encapsulamiento y capacidad de carga del fármaco. El activo se puede incorporar antes o después de la formación de las fibras, ya sea mediante electrospinning directo de la solución polimérica con el fármaco disuelto o mediante un proceso de adsorción a través de la funcionalización superficial de las fibras depositadas (Kajdič *et al.*, 2019). Otro aspecto importante es que esta técnica es operada a condiciones ambientales normales, de manera que no necesariamente requiere de la aplicación de temperatura, luz o presión, por lo que permite la incorporación o encapsulación de activos o sustancias de interés que sean sensibles a estos parámetros (Stace *et al.*, 2019).

Al estar en un estado sólido, las membranas fibrosas obtenidas por electrospinning están pensadas como DDS de carácter tópico, es decir, mediante el contacto directo del material con el tejido. Sus rutas de administración pueden

ser superficial (mascarilla, parche y lente ocular), sublingual o como implante transdérmico, intravaginal, ocular y de tejido profundo. De esta manera, uno de los mayores intereses del uso de nanofibras como DDS es para el tratamiento de cáncer. El cáncer es uno de los problemas en salud de mayor complejidad que existen debido a que es un grupo de padecimientos muy heterogéneo ya que tienen diferentes mutaciones genéticas, tienen la capacidad de afectar a diferentes órganos, poseen diferentes niveles de agresividad y tienen la capacidad de evolucionar debido a su hiperplasia patológica que implica una división celular descontrolada. Esta heterogeneidad hace que la existencia de diferentes tratamientos sea de gran ayuda ya que brinda un mayor número de alternativas que se puede adaptar según las necesidades del tipo de cáncer. Las nanofibras elaboradas por electrospinning representan una alternativa como una nueva forma de terapia local junto a la radioterapia y la intervención quirúrgica. En caso de que no haya posibilidad de metástasis, las nanofibras pueden sustituir la administración sistémica del fármaco y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios para que el paciente pueda sobrellevar de mejor manera el tratamiento. La membrana como implante podría usarse en los siguientes casos: como un co-tratamiento después de una extracción quirúrgica o reducción por radioterapia; como terapia principal en aquellos casos donde la zona del tumor imposibilite su extracción; para el tratamiento de cáncer cerebral debido a la dificultad del quimioterápico sistémico de superar la barrera hematoencefálica; entre otros (Ahmed Barhoum *et al.*, 2019; Qorri *et al.*, 2020; Yildizhan *et al.*, 2018). Una ventaja de las fibras como DDS es que al estar en estado sólido, se pueden almacenar más fácilmente y por mayor tiempo en comparación a los sistemas líquidos nanoparticulados en los que se debe cuidar la estabilidad coloidal en suspensión mediante efecto estérico o por potencial Z para evitar su aglomeración (Stace *et al.*, 2019).

II.4 Quitosano

El quitosano es un biopolímero semicristalino de origen natural que se obtiene de un polisacárido llamado quitina, el cual se encuentra presente en las paredes celulares de hongos y en exoesqueletos de crustáceos e insectos. La quitina está formada por unidades repetitivas de N-acetilglucosamina, caracterizada por la presencia del grupo funcional N-acetilo (-NHCOCH₂). El quitosano se obtiene a partir de la desacetilación de la quitina que consiste en la remoción de los grupos acetilo que da origen a la glucosamina, la cual se distingue de la N-acetilglucosamina por la presencia del grupo amino (-NH₂). El quitosano se compone tanto de unidades de N-acetilglucosamina como de glucosamina (Figura 6), siendo esta última la que se encuentra en mayor proporción (>50%). Además de los grupos funcionales amino y N-acetilo, el quitosano también posee grupos hidroxilo en su cadena, lo que da origen a fuertes interacciones inter e intramoleculares por puente de hidrógeno. Estas interacciones dificultan la solubilidad del quitosano en la mayoría de los solventes, sin embargo, su disolución es posible en soluciones acuosas de ácidos diluidos con pH < 6. El mecanismo de disolución consiste en la protonación del grupo amino (-NH₃⁺) debido al pH ácido, lo que causa la repulsión electrostática entre las cadenas y, por tanto, suprime sus interacciones.

El quitosano es un polímero de gran interés comercial para aplicaciones biomédicas debido a su gran abundancia e inherente biocompatibilidad y biodegradabilidad. Además de esto, la naturaleza policationica del quitosano en condiciones de pH ácido le brinda propiedades antimicrobianas, mucoadherencia y la sensibilidad a este estímulo para accionar su solubilidad, de manera que lo potencia como un material útil para el diseño de DDS en el tratamiento de tumores cancerígenos que se caracterizan por poseer un microambiente ácido. Estas propiedades también pueden ser ajustadas, es decir, pueden ser atenuadas o mejoradas al variar el peso molecular, el grado de desacetilación (DDA) del quitosano y tamaño de partícula /área superficial.

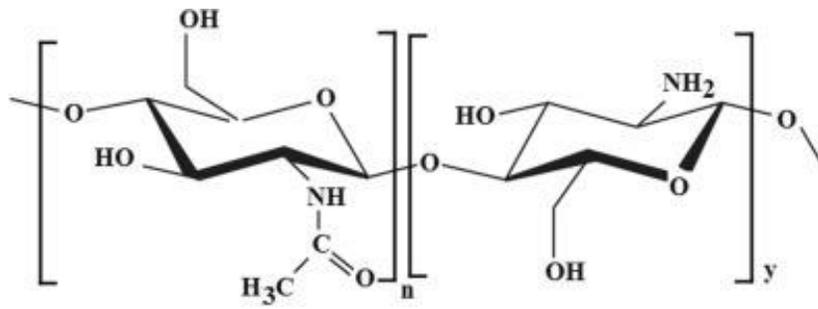


Figura 6. Representación de la estructura molecular del quitosano con sus dos unidades de repetición N-acetilglucosamina (n) y glucosamina (y) para quitosano con un 100% > DDA (Hasnain *et al.*, 2022).

II.4.1 Electrospinnabilidad y Estrategias de Mejora

A pesar de sus grandes ventajas, el quitosano presenta una alta dificultad para ser electrohilado. El mayor problema de las soluciones de quitosano consiste en la formación de un polielectrolito catiónico en solución que causa la repulsión entre las cadenas poliméricas, lo cual conlleva a la obtención de soluciones muy viscosas a bajas concentraciones, impidiendo alcanzar la concentración necesaria para que exista suficiente entrelazamiento entre las cadenas y así poder vencer los efectos de la inestabilidad de Rayleigh-Plateau para la formación de un jet estable que produzca fibras continuas sin defectos. El quitosano también posee una estructura molecular rígida, tiene tendencia a gelificar y presenta una pobre solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos, de manera que limita la elección del solvente, la adición de aditivos o la mezcla con algún otro polímero. Sumado a estos factores, la reproducibilidad experimental también se ve dificultada ya que, dependiendo de la fuente y proceso de obtención, el reactivo de quitosano puede tener diferente peso molecular y grado de desacetilación, lo cual influye fuertemente en el proceso de electrospinning.

Debido a estas dificultades, se han adoptado diferentes estrategias que tienen como base lograr un efecto de apantallamiento, blindaje o neutralización del

grupo amino protonado con el objetivo de reducir la repulsión electrostática de las cadenas poliméricas y así poder alcanzar el suficiente entrelazamiento. El grupo de investigación de Ohkawa *et al.* (2004) fue el primero en estudiar la habilidad de quitosano para ser electrohilado en relación con el solvente usado (ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido dicloroacético ácido acético 0.2 M, ácido Clorhídrico 0.1 M). Este grupo de investigación encontró que solo es posible la obtención de fibras al usar TFA como solvente debido a la formación de sales estables con el grupo amino protonado por la interacción electrostática con el anión trifluoroacetato (CF_3COO^-) (Ohkawa *et al.*, 2004). Debido a que el TFA es altamente corrosivo y tóxico, Geng *et al.* propuso el uso de quitosano de bajo DDA (54%) disuelto en ácido acético (AA) concentrado con el objetivo de obtener soluciones menos viscosas y más concentradas. Además, se encontró que con el uso de AA concentrado al 90% era posible disolver quitosano al 7 wt% y reducir al máximo la tensión superficial de la solución (Geng *et al.*, 2005). Tomando en cuenta las observaciones anteriores, De Vrieze *et al.* (2007) probó soluciones de quitosano de mayor DDA (75-84%) pero de peso molecular más alto (190-310 kDa) en AA al 90%. Aunque este grupo de investigación logró la obtención de fibras, se observó aun la presencia de unos pocos defectos de perlita (De Vrieze *et al.*, 2007). El grupo de investigación de Burns *et al.* encontró que es posible electrohilar soluciones de quitosano mediante la formación de un complejo con ciclodextrina, el cual es un oligosacárido cíclico capaz de encerrar el grupo amino protonado en su cavidad formando interacciones de anfitrión-huésped (Burns *et al.*, 2015). A pesar de que estas estrategias facilitan el proceso de electrospinning, la completa neutralización o eliminación del grupo amino resulta también en la eliminación propiedades atractivas del quitosano que son resultado de su naturaleza catiónica.

II.4.1.1 PCL Como Polímero Acarreador

Otra estrategia que se ha adoptado para facilitar la obtención de fibras de quitosano es mediante el uso un polímero acarreador, que es un polímero

electrohilable y generalmente neutro (Pakravan *et al.*, 2011). De esta manera, no se altera la naturaleza química del quitosano y se puede aprovechar la sinergia de las propiedades de ambos polímeros para la obtención de un material compuesto con propiedades superiores y mayor campo de aplicación.

La policaprolactona (PCL) es un polímero sintético que consiste en un poliéster semicristalino (Figura 7). Al igual que el quitosano, este polímero posee biocompatibilidad y biodegradabilidad, sin embargo, debido a su naturaleza hidrofóbica posee una menor velocidad de degradación en el ambiente del cuerpo, por lo que se podría usar para el diseño de DDS con un perfil de liberación más prolongado para un tratamiento de mayor duración. Otro punto importante es que la combinación de quitosano con PCL puede mejorar la manejabilidad del implante debido a que las fibras de quitosano se caracterizan por sus pobres propiedades mecánicas debido a su fragilidad (de Cassan *et al.*, 2020). Durante el electrospinning, la rápida solidificación de la solución conlleva a la formación de fibras de menor cristalinidad que el reactivo usado debido a que las cadenas poliméricas no tienen el tiempo suficiente para organizarse en una estructura ordenada y compacta. La PCL también se caracteriza por su baja temperatura de fusión (60°C) y temperatura de transición vítrea (-60°C) , por lo que su cristalinidad podría ajustarse a ,relativamente, bajas temperaturas para modificar la solubilidad y propiedades mecánicas de la membrana (Flamini *et al.*, 2022; A. Sarasam & Madihally, 2005).

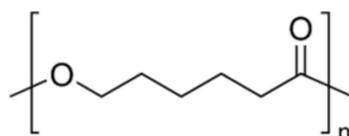


Figura 7. Estructura molecular del PCL (Plyusnina *et al.*, 2023).

La PCL tiene la capacidad de formar soluciones homogéneas de una sola fase con una gran variedad de polímeros, incluyendo el quitosano. Sin embargo, la

dificultad resulta en encontrar un solvente común para ambos polímeros y que sea apto para el proceso de electrospinning. La PCL es soluble en diferentes solventes orgánicos (cloroformo, benceno, tolueno, ácido acético, ácido fórmico, etc.) e insoluble en agua. Por otro lado, el quitosano es soluble en soluciones acuosas ácidas e insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos (Labet & Thielemans, 2009; Luo *et al.*, 2012). La mayor parte de los artículos reportados donde llevan a cabo el proceso de electrospinning para soluciones de PCL o PCL/quitosano para aplicaciones biomédicas se basan en el uso de una mezcla de ácido fórmico (AF) y ácido acético en una relación de 7:3.

El interés por el uso de AA es que representa el solvente menos tóxico con el que es posible obtener fibras de PCL a través de la técnica de electrospinning. Sin embargo, debido a que es un ácido muy débil posee muy baja disociación y, por tanto, baja conductividad. La baja conductividad hace que el aporte de la fuerza de elongación electrostática no sea lo suficiente para suprimir la inestabilidad de Rayleigh-Plateau, por lo que se debe compensar con un mayor aporte de la viscoelasticidad mediante el uso de soluciones de alta concentración. Esto a su vez complica la obtención de fibras por debajo de los 100 nm, como lo encontrado por Ferreira *et al.* quienes reportaron la obtención de fibras de PCL libre de defectos con un diámetro de 1360 nm a partir de soluciones con una concentración mayor o igual a 20 wt% (Ferreira *et al.*, 2014). La idea en el uso de ácido fórmico como co-solvente se basa en potenciar la fuerza de elongación al aumentar la conductividad y la constante dieléctrica de la solución. El ácido fórmico se ioniza más fácilmente, por lo que posee una mayor conductividad que el AA, sin embargo, esto también lo convierte en un ácido más fuerte y por tanto más corrosivo y tóxico. En un estudio realizado por Luo *et al.* (2012) se encontró que los solventes que poseen una constante dieléctrica alta, como el ácido fórmico, favorecen la formación de fibras sin defectos y la obtención de diámetros más pequeños. La constante dieléctrica representa una medida de la facilidad con la que un material es polarizado con la aplicación de un campo eléctrico. De esta

manera, si el solvente posee un alta constante dieléctrica se van a formar dipolos que se van a orientar para potenciar el campo eléctrico aplicado al aumentar la repulsión electrostática entre las cargas , produciendo una fuerza de elongación adicional para suprimir la inestabilidad de Rayleigh-Plateau (Luo *et al.*, 2012). En la tabla 1 se muestra una recopilación de los parámetros experimentales implementados en las investigaciones reportadas en la literatura que se tomaron como base para este trabajo para la producción de fibras de PCL, quitosano y PCL/quitosano mediante la técnica de electrospinning.

Tabla I. Comparativa de los trabajos de investigación tomados como base para el desarrollo del presente trabajo

Polímero	Solvente	Concentración	Polímero Acarreador	Diámetro	Referencia
CS DDA: 78% Mv= 210 kDa	TFA	7 wt%	x	480 nm	(Ohkawa <i>et al.</i> , 2004)
CS DDA= 54% Mv= 106 kDa	AA al 90%	7 wt%	x	130 nm	(Geng <i>et al.</i> , 2005)
CS DDA= 75-85% Mw= 190-310 kDa	AA al 90%	3 wt%	x	70 ± 45 nm Pocos defectos de perlita	(De Vrieze <i>et al.</i> , 2007)

PCL Mw= 80 kDa	AA	20 wt%	x	1360 ± 330 nm	(Ferreira <i>et al.</i> , 2014)
PCL Mw = 80 kDa	AF	7 wt%	x	89.5 ± 1.4 nm	(Luo <i>et al.</i> , 2012)
CS DDA= 97.5% Mw= 85 kDa	AA al 50%	4 wt% CS/PEO 50/50	Óxido de polietileno (PEO) 600 kDa	123 nm	(Pakrava n <i>et al.</i> , 2011)
CS DDA= 75-85% Mw= 190-310 kDa	AF/AA 7:3	PCL 6 wt% + CS 10 % Solo PCL :14 wt%	PCL Mw= 80 kDa	PCL /CS= 112 ± 23 PCL = 374 ± 110 nm	(Van Der Schueren <i>et al.</i> , 2012)
CS DDA= 75-85 % Mw= 190-310 kDa	AF/AA 7:3	PCL 6 wt% +CS 2%w - 3:1 Solo PCL :12 wt%	PCL Mw= 80 kDa	PCL /CS= 136.8 ± 41.8 nm PCL = 385 ± 128.2 nm	(Hadjianf ar <i>et al.</i> , 2018)

CS DDA= >75 % Mw= 310-3750 kDa	AF/AA 7:3	PCL 6% (w/v) + , κ- Carragenina 0.6% (w/v) + CS/PCL 20%	PCL Mw= 80 kDa κ- Carragenin a	59 ± 14 nm	(Vargas- Osorio <i>et al.</i> , 2022)
CS DDA= 75-85 % Mw= 148 kDa	AA al 32 %	PEO 1.8 wt% + CS 1.6 wt%	PEO 900 kDa	62 ± 9 nm	(Klossner <i>et al.</i> , 2008)

III. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

III.1 Materiales

Quitosano de bajo peso molecular (LMWCS 448869, lote # STBF3282V, 50-190 kDa, DDA 84%, polvo) y policaprolactona (Mn 80 kDa, pellets) fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. El ácido acético glacial con una pureza $\geq 99.7\%$ fue proporcionado JALMEK CIENTÍFICA S.A de C.V. El fármaco modelo 5-fluorouracilo (F6627, lote # MKCD1558, $\geq 99\%$ HPLC, polvo) también fue proporcionado por Sigma-Aldrich. Todos los reactivos fueron utilizados sin ningún tipo de tratamiento previo.

III.2 Preparación de las Soluciones Poliméricas

Los parámetros experimentales escogidos para definir los procesos de disolución de las mezclas poliméricas y de síntesis de las fibras por electrospinning están basados en los protocolos experimentales reportados por las investigaciones que vienen en la Tabla I. Primeramente, se realizaron las soluciones de los polímeros individuales a diferentes concentraciones en unidades de $\%(w/w)$. En el caso del PCL, se prepararon soluciones de 15, 20 y 23 wt%, mientras que para el CS se prepararon soluciones de 2, 3 y 4 wt%, siendo la concentración de 4 wt% el límite de solubilidad con el que fue posible la obtención de soluciones homogéneas. Ambos polímeros se disolvieron usando AA al 90% (v/v) como solvente y mediante el uso agitación magnética durante 24 h a 30° C con 15 min de sonicación adicional. En el caso de los sistemas compuestos de CS/PCL, primeramente, se disolvieron los pellets de PCL y luego se incorporó el reactivo de quitosano bajo las mismas condiciones de disolución utilizadas con los polímeros individuales. En estos sistemas, se probaron diferentes concentraciones de PCL (Tabla II) a las cuales se le adicionó CS en un 20% con respecto a la masa de PCL usada. El porcentaje de CS se varió en 10, 20 y 30 % con respecto a la masa de PCL para el sistema compuesto más propicio para la obtención de fibras en la nanoescala. Las soluciones poliméricas cargadas con

el fármaco modelo de 5-fluorouracilo (5-FU) se prepararon bajo las mismas condiciones de disolución. El fármaco se añadió primero en 5% con respecto a la masa de PCL usada.

Tabla II. Soluciones poliméricas estudiadas para la elaboración de fibras por electrospinning en el presente trabajo

Muestra	CS C %(w/w)	PCL C %(w/w)	Relación CS/PCL	CS +PCL C %(w/w)
A	4 wt%	0 wt%	100/0	4 wt%
B	3 wt%	0 wt%	100/0	3 wt%
C	2 wt%	0 wt%	100/0	2 wt%
D	0 wt%	15 wt%	0/100	15 wt%
E	0 wt%	20 wt%	0/100	20 wt%
F	0 wt%	23 wt%	0/100	23 wt%
G	1.1 wt%	5.5 wt%	20%, 1:5	6.6 wt%
H	1.2 wt%	6 wt%	20%, 1:5	7.2 wt%
I	1.3 wt%	6.5 wt%	20%, 1:5	7.8 wt%
J	1.8 wt%	9 wt%	20%, 1:5	10.8 wt%
K	0.6 wt%	6 wt%	10%, 1:10	6.6 wt%
L	1.8 wt%	6 wt%	30%, 3:10	7.8 wt%

III.3 Proceso de Electrospinning

Una vez preparadas las soluciones poliméricas, se dejaron templar a temperatura ambiente (25 °C) y se procedió a realizar el proceso de electrospinning. Se utilizó una jeringa de 5 mL con una aguja de punta plana de acero inoxidable 22 G (diámetro interno: 0.40 mm). Las soluciones fueron alimentadas con un flujo de 0.3 mL/h mediante el uso de una bomba de jeringa programable (NE-1000 New Era Pump Systems Inc.). Se utilizó una placa de recolección plana de 10x10 cm que se encontraba a una distancia de separación fija de 10 cm con respecto a la punta de la aguja. Se probaron dos diferentes voltajes, 15 y 20 kV, utilizando una

fuentes de alto voltaje DC (Spellman's CZE1000R Auto-Reversing), otorgando la polaridad positiva a la aguja mientras que la placa servía de contraelectrodo. El proceso se realizó utilizando la configuración básica horizontal durante un tiempo de deposición de 2 horas para cada una de las soluciones.

III.4 Caracterización

III.4.1 Reometría

Se utilizó reometría rotacional para determinar el comportamiento reológico y la viscosidad zero (η_0) de las soluciones poliméricas de los polímeros individuales. Para esto se realizó un ensayo reológico de tipo estacionario a 25°C para obtener las curvas de flujo de viscosidad dinámica (η) contra velocidad de deformación por cizalla ($\dot{\gamma}$). El ensayo se realizó mediante un reómetro rotacional Anton Paar (MCR102 SN81309481) a través de la modalidad geométrica de cilindros concéntricos (celda CC27), variando la $\dot{\gamma}$ desde 0.02 - 4000 s⁻¹. Además, se utilizaron las ecuaciones de Navier-Stokes en conjunto con la ecuación de Hagen-Poiseuille para determinar la velocidad de deformación por cizalla aparente ($\dot{\gamma}_{app}$) que va a ejercer la solución por su paso a través de las paredes de la aguja.

III.4.2 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)

Se utilizó la técnica de caracterización SEM para estudiar la morfología de las fibras sintetizadas y su correlación con los parámetros experimentales del proceso de electrospinning. La obtención de las micrografías SEM se realizó mediante un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-7800F a diferentes magnificaciones (500x, 1000x, 5000x, 10000x y 20000x) y operado a un voltaje de aceleración de 5 kV. Las fibras fueron montadas en el porta muestras utilizando cinta adhesiva de carbono doble cara y fueron recubiertas con una capa conductora de oro (10 mA, 10 s) a través de la técnica de sputtering realizada con el equipo CRESSINGTON SPUTTER COATER 108auto. Para la obtención

de una distribución de diámetros representativa se midieron los diámetros de 200 fibras a partir de diferentes micrografías SEM a diferentes magnificaciones mediante el uso del programa de procesamiento digital de imágenes ImageJ. La obtención de los histogramas, el tamaño de diámetro promedio y su respectiva desviación estándar, se llevó a cabo mediante el programa OriginPro 9 a partir de un ajuste gaussiano realizado por el mismo programa.

III.4.3 Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier por interacción de Reflectancia Total Atenuada (FTIR-ATR)

Se utilizó la espectroscopia FTIR-ATR para realizar un análisis cualitativo de la composición química de cada uno de los reactivos utilizados y de las fibras sintetizadas a partir de estos. Los espectros de bandas características obtenidos fueron analizados y comparados para identificar las señales correspondientes de los grupos funcionales propios de cada sistema, con el objetivo de confirmar la síntesis del material deseado, identificar posibles interacciones entre los componentes del sistema, detectar la presencia de solvente remanente en las fibras, y la posible degradación química de los polímeros y el fármaco modelo durante los procesos de disolución y electrospinning. Para obtener los espectros FTIR de las fibras, las membranas frescas obtenidas directamente después del proceso de electrospinning fueron colocadas sobre el accesorio ATR y analizadas sin ningún tipo de tratamiento previo. El análisis de FTIR-ATR se realizó en un espectrómetro FTIR Nicolet iS50 ThermoFisher con un accesorio ATR de cristal de diamante en un rango de 525 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} y 128 barridos para el fondo y cada una de las muestras.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1 Ensayo Reológico de las Soluciones Poliméricas

Al comparar las curvas de flujo de las soluciones de PCL (Figura 8) y las soluciones de CS (Figura 9) es posible apreciar dos puntos importantes. El primero de ellos es que el quitosano forma soluciones muy viscosas a muy bajas concentraciones en comparación al PCL (Tabla III). Esto se debe a que el quitosano posee un mayor peso molecular y a su naturaleza policatiónica en solución que va a causar la repulsión entre las cadenas poliméricas y, por tanto, el aumento de su volumen hidrodinámico. Este resultado pone en evidencia la gran influencia que tiene el DDA sobre la viscosidad de las soluciones de quitosano. El grupo de investigación de Geng *et al.* (2005) logró obtener soluciones concentradas de quitosano (106 kDa) al 7 wt% en AA al 90% con una viscosidad de tan solo 0.484 Pa*s. Por otro lado, en este trabajo se obtuvieron soluciones con un máximo de 4 wt% de quitosano (50-190 kDa) en el mismo solvente y con un valor de viscosidad de 4.5 Pa*s. La principal diferencia se debe a que, en nuestro caso, se utilizó quitosano con un DDA del 84%, mientras que Geng *et al.* utilizaron quitosano con un DDA del 54%, justo por encima del límite de ser considerado quitina (DDA<50%). La obtención de soluciones concentradas a relativamente bajas viscosidades, como en el caso de las soluciones de PCL, es lo que idealmente se aspira obtener ya que facilita los procesos de disolución y de electrospinning, al permitir alcanzar la concentración necesaria para la obtención de fibras sin defectos. Además de esto, también se amplía el rango de trabajo útil a menores flujos de alimentación y menores diámetros de los spinnerets, de manera que existe una mayor posibilidad en la obtención de fibras nanométricas al variar estos parámetros ya que se disminuye el riesgo de taponamiento de la aguja.

El segundo punto importante que se observa al comparar las curvas de flujo de las soluciones de ambos polímeros es en relación a su comportamiento reológico.

Las soluciones de PCL presentan un comportamiento newtoniano de manera que obedecen la ley de viscosidad de newton, donde la viscosidad permanece constante independiente de la velocidad de deformación. Por otro lado, en las soluciones de quitosano se observa un comportamiento no newtoniano de adelgazamiento por cizalla (pseudoplastico o shear-thinning), que es aquel comportamiento reológico donde la viscosidad disminuye al incrementar la velocidad de deformación. Es normal que, en algunos sistemas, como en las soluciones de quitosano (Figura 9), este comportamiento no sea uniforme a lo largo de la curva de viscosidad contra velocidad de deformación, si no que existe una región newtoniana a bajas $\dot{\gamma}$ donde la viscosidad logra permanecer constante, seguida de una región de adelgazamiento.

El adelgazamiento por cizalla nos puede dar una idea del entrelazamiento entre las cadenas poliméricas en solución y, por tanto, representa un indicador de la capacidad que tiene la solución polimérica para formar fibras. Esto se debe a que este comportamiento reológico se atribuye a rearrreglos microestructurales que ocurren como resultado del rompimiento de entrelazamientos entre las cadenas poliméricas, de manera que estas se van a desentrelazar, estirar y orientar en sentido de la fuerza aplicada lo que va a provocar la caída de la viscosidad. De esta manera, la presencia del adelgazamiento por cizalla conlleva a una solución con poca capacidad para formar entrelazamientos, siendo el entrelazamiento de las cadenas poliméricas la clave para que la solución tenga la suficiente viscoelasticidad para suprimir la inestabilidad de Rayleigh-Plateau y soportar la fuerte elongación electrostática para la formación de un jet estable que conduzca a la formación de fibras libres de defectos. En un estudio realizado por Stijnman *et al.* (2011) se evaluó la capacidad de diferentes polisacáridos para ser electrohilados en función de su comportamiento reológico. En este estudio se encontró que aquellas soluciones poliméricas que presentan un fuerte adelgazamiento por cizalla no son aptas para ser electrohiladas (Stijnman *et al.*, 2011).

Al analizar el movimiento del fluido a través de la aguja mediante las ecuaciones de Navier-Stokes en conjunto con la ecuación de Hagen-Poiseuille, es posible determinar una expresión para encontrar la velocidad de deformación por cizalla aparente ($\dot{\gamma}_{app}$) que se va a experimentar en la pared de la aguja en función del flujo de alimentación (Q) y del radio (R) de la aguja usada (Ecuación 1). Considerando un flujo de alimentación de 0.3 mL/h y una aguja con diámetro interno de 0.40 mm, se obtiene un $\dot{\gamma}_{app} = 13.263 \text{ s}^{-1}$. Este valor se encuentra en la región de adelgazamiento (Figura 9), de manera que es lo suficientemente grande para causar el desentrelazamiento de las cadenas poliméricas y causar una caída en la viscosidad de la solución como se muestra en la tabla III.

$$\dot{\gamma}_{app} = \frac{4Q}{\pi R^3}$$

(Ec.1)

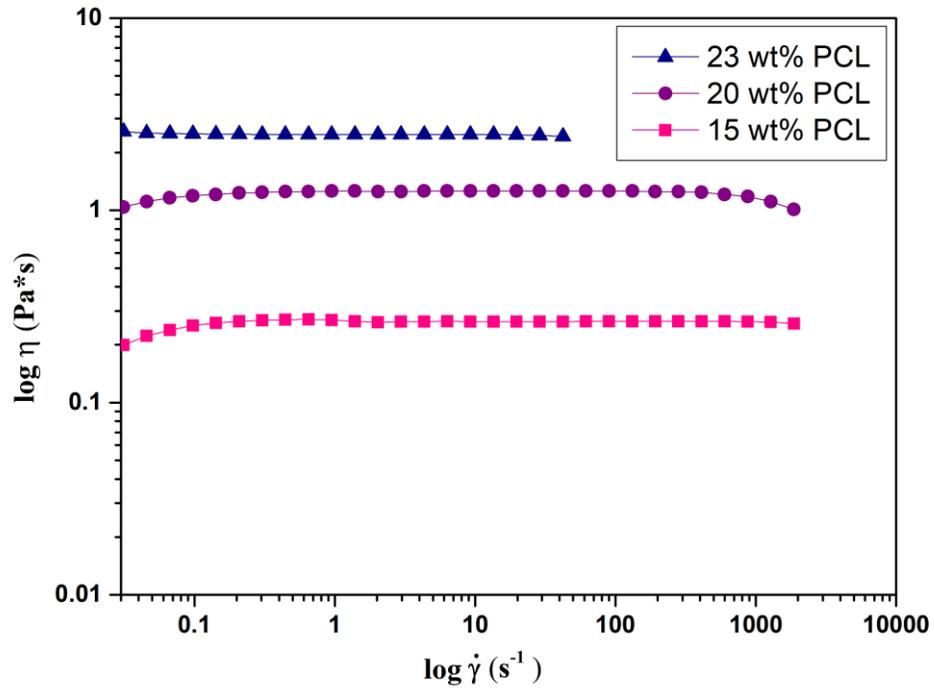


Figura 8. Curva de flujo de viscosidad dinámica (η) contra velocidad de deformación por cizalla ($\dot{\gamma}$) en escala logarítmica para soluciones de PCL en AA al 90%.

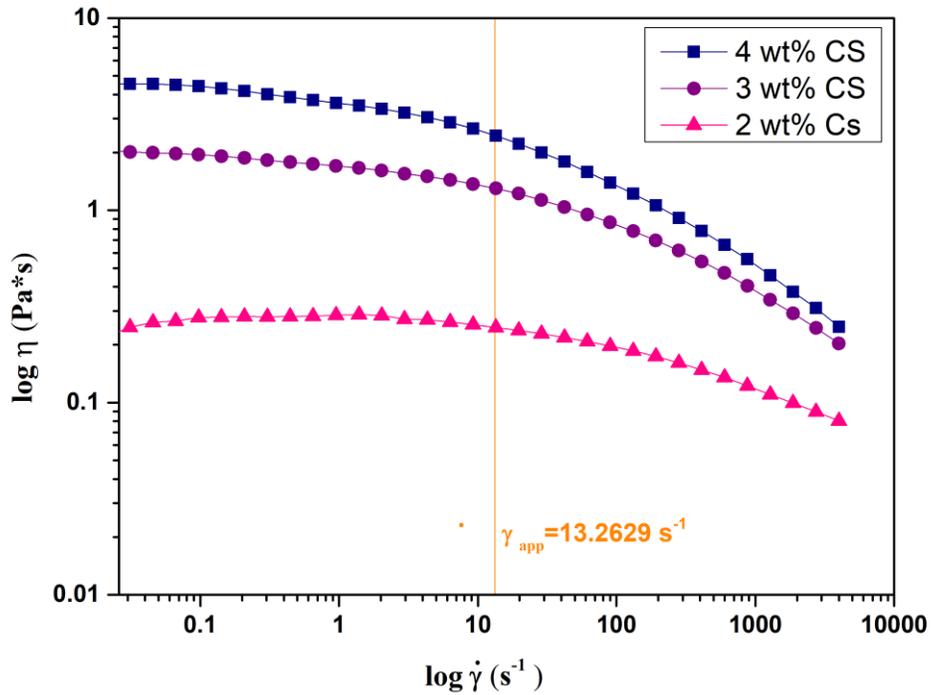


Figura 9. Curva de flujo de viscosidad dinámica (η) contra velocidad de deformación por cizalla ($\dot{\gamma}$) en escala logarítmica para soluciones de CS en AA al 90%.

Tabla III. Viscosidad de las soluciones poliméricas de CS y PCL analizadas por reometría y su variación con la $\dot{\gamma}_{app}$ calculada (considerando $13.2629 \text{ s}^{-1} \sim 13.5 \text{ s}^{-1}$)

Solución	η_0 ($\text{Pa}\cdot\text{s}$)	η a 13.5 s^{-1} ($\text{Pa}\cdot\text{s}$)
4 wt% CS	4.5	2.44
3 wt% CS	1.9	1.3
2 wt% CS	0.28	0.24
15 wt% PCL	0.26	0.26
20 wt% PCL	1.26	1.26
23 wt% PCL	2.48	2.48

IV.2 SEM

IV.2.1 Sistemas de CS

A diferencia de Geng *et al.* (2005) y De Vrieze (2007) (Tabla IV), no fue posible la obtención de fibras de quitosano a partir de las soluciones poliméricas preparadas (A, B y C). El proceso de electrospinning para estas soluciones resultó en la formación de un jet inestable incapaz de soportar la inestabilidad de Rayleigh-Plateau y la fuerte elongación electrostática, lo cual se manifestó en la eyección y deposición de gotas sobre la superficie colectora. Además, la solución de CS más concentrada (4 wt%) dificultaba su extrusión a través de la jeringa debido a su alta viscosidad y el proceso se detenía a los pocos minutos por el taponamiento de la aguja. Debido a estas dificultades, no se obtuvieron las micrografías SEM para estas soluciones. Con estos resultados se puede apreciar que el uso de quitosano de bajo grado de desacetilación y de mayor peso molecular que el utilizado en este trabajo favorece la formación de entrelazamientos para la obtención de fibras al brindar a la solución la suficiente viscoelasticidad para suprimir los efectos antes mencionados.

Tabla IV. Tabla comparativa entre las características del reactivo de CS utilizado en el presente trabajo y en algunas investigaciones reportadas en la literatura. Sombreado en verde la principal diferencia que favorece la obtención de fibras.

Referencia	CS C %(w/w)	Peso Molecular	DDA	Solvente	Sistema Obtenido
(Geng <i>et al.</i> , 2005)	7 wt%	Mv: 106 kDa	54%	AA 90%	Fibras 130 nm
(De Vrieze <i>et al.</i> , 2007)	3 wt%	Mw: 190- 310 kDa	75- 85%	AA 90%	Fibras con pocas perlitas (70 ± 45 nm)

Presente	2,3,4	Mw: 50-190	84%	AA 90%	Electrospraying
Trabajo	wt%	kDa			(Gotas)

IV.2.2 Sistemas de PCL

En el caso de las soluciones de PCL si fue posible la obtención de fibras y sus características morfológicas estuvieron sujetas a las variaciones de la concentración y del voltaje aplicado (Figura 10). Si nos enfocamos, primeramente, en el efecto que tiene la concentración en la morfología, se puede observar la transición entre una estructura bead-on-string a 15 wt% y la formación de fibras uniformes a 20 wt%. Además, un aumento en la concentración, 23 wt%, resulta en la obtención de fibras más gruesas debido a su mayor viscosidad. Estos resultados coinciden con las observaciones reportadas por Ferreira *et al.* donde fue posible la obtención de fibras libres de defectos a partir de soluciones con una concentración mayor o igual a 20 wt%. Sin embargo, el diámetro reportado para la concentración de 20 wt% (1360 ± 330 nm) es muy grande en comparación al obtenido por nuestra solución (203.38 ± 94 nm). Una de las posibles causas de esto es que en nuestro caso se usó un mayor voltaje y AA al 90% diluido en agua como solvente, lo cual resulta en una mayor fuerza de elongación y una mayor conductividad de la solución debido a la capacidad de disociación del AA potenciada al mezclarse con agua. Por otro lado, también se pone en evidencia la ventaja de usar ácido fórmico como solvente para la obtención de fibras en la nanoescala libres de defectos utilizando menores concentraciones, como lo reportado por Luo *et al.* (2012) donde se obtuvieron nanofibras (89.5 ± 1.4 nm) a una concentración de tan solo 7 wt%.

El efecto que tiene el aumento del voltaje de 15 kV a 20 kV se puede observar al comparar las micrografías SEM y los histogramas con las distribuciones de tamaño de diámetro (Figura 11). En estos es posible apreciar que las soluciones poliméricas electrohiladas a 20 kV dan como resultado un proceso de

electrospinning muy inestable que conlleva a la obtención de fibras más gruesas (Tabla V), una distribución de diámetros más heterogénea y a la aparición de defectos morfológicos. Estos resultados coinciden con las observaciones reportadas por Liu *et al.* (2019) quien describe estos mismos efectos por la aparición de múltiples jets debido al exceso de voltaje aplicado en el proceso de electrospinning. Al comparar las micrografías SEM de la solución de 15 wt%, se observa una mayor densidad de defectos de perlita a un voltaje 20 kV. En el caso de la solución de 20 wt%, las micrografías SEM muestran fibras más gruesas y la aparición de defectos en forma de perlitas alargadas, mientras que en los histogramas se observa una distribución más heterogénea con un comportamiento bimodal. La solución de 23 wt% también muestra fibras muy gruesas no uniformes y una distribución de tamaños más heterogénea que posiblemente se deba a los efectos combinados del alto voltaje y una mayor viscosidad, ya que esta última dificulta la eyección del polímero causando acumulación de basura/residuos que pueden deformar aún más el cono o jet formado.

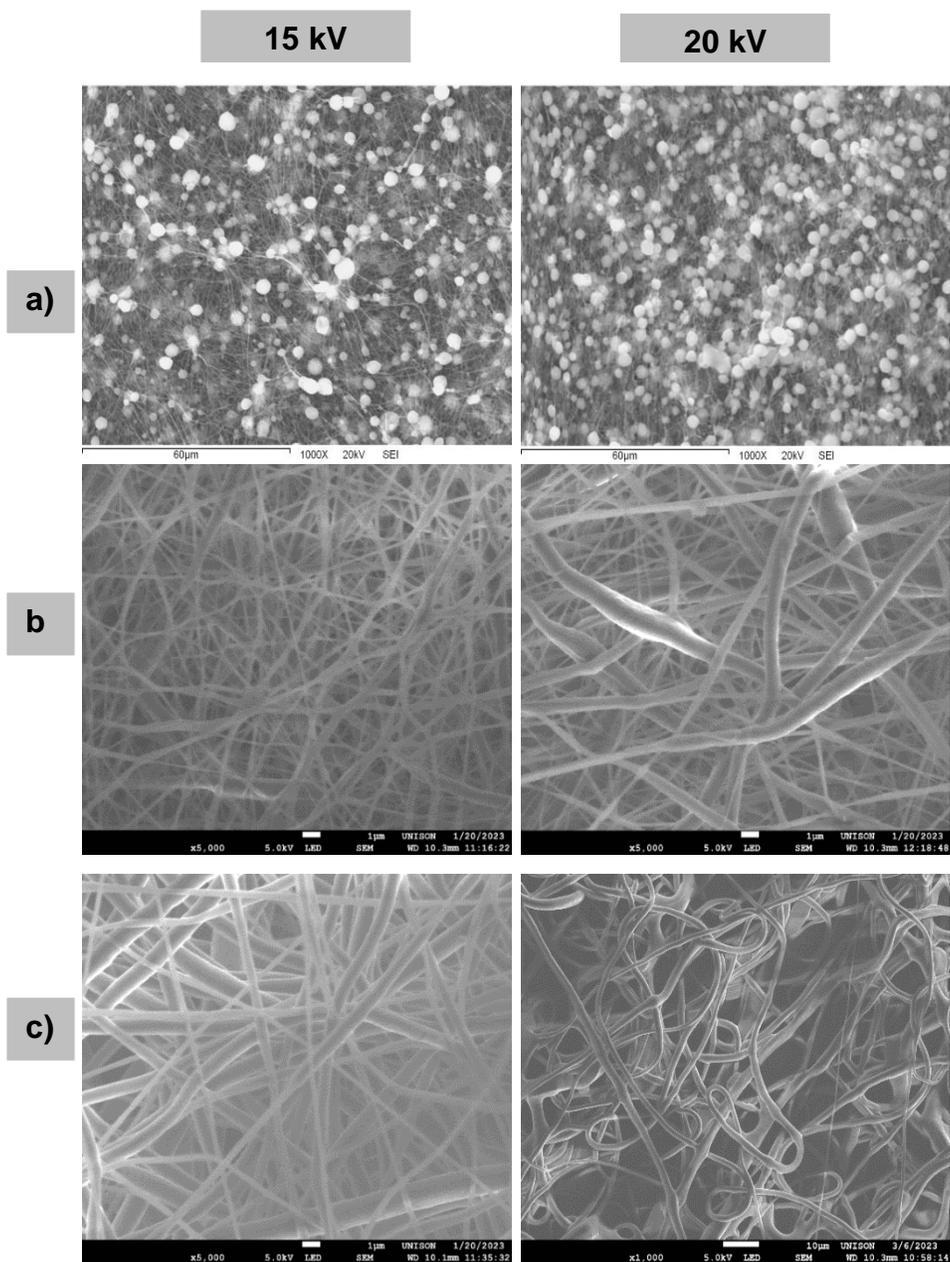


Figura 10. Micrografías SEM de los sistemas obtenidos por electrospinning a partir de las soluciones poliméricas de PCL a) 15 wt%, b) 20 wt% y c) 23 wt% electrohiladas a 15 y 20 kV.

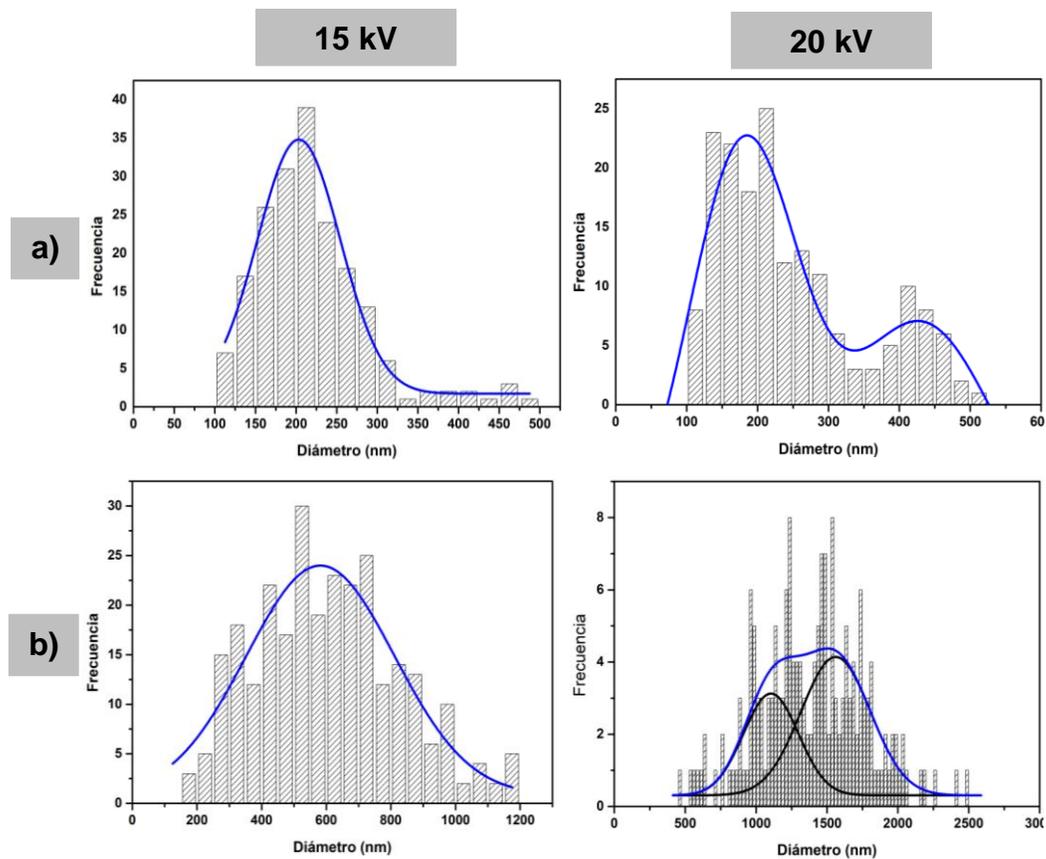


Figura 11. Histogramas de la distribución de tamaño de diámetro con ajuste Gaussiano (línea azul) de las fibras obtenidas por electrospinning a partir de las soluciones de PCL a) 20 wt% y 23 wt% electrohiladas a 15 y 20 kV.

Tabla V. Resumen del análisis del tamaño de diámetro de las fibras producidas a partir de las soluciones de PCL.

Muestra	Sistema obtenido	Voltaje	Diámetro promedio (nm)	Dmin (nm)	Dmáx (nm)
D	Bead-on-string	15 kV	x	x	x
	Bead-on-string	20 kV	x	x	x
E	Fibras	15 kV	203.38 ± 94	110.44	490.72

	Fibras no uniformes	20 kV	180.36 ± 104 430.66 ± 104	101.19	504.47
F	Fibras	15 kV	581.85 ± 223	180.59	1171.77
	Fibras no uniformes	20 kV	1104.52 ± 380 1561.39 ± 380	459.26	2483.70

IV.2.3 Sistemas de CS/PCL

Al analizar las micrografías SEM de las soluciones compuestas de CS/PCL (Figura 12) se puede observar que en cada una ellas existen la presencia del defecto de perlita. Sin embargo, se observa una notable menor densidad de este defecto si lo comparamos con la solución de PCL a 15 wt%. A pesar de que la concentración polimérica total de las soluciones compuestas CS/PCL es mucho menor a la de PCL (6.6, 7.2 y 7.8 wt% < 15 wt%) se favoreció la formación de fibras. Esto se atribuye a que ambos polímeros actúan sinérgicamente para la formación de las mismas, la policaprolactona como polímero acarreador permitiendo electrohilar quitosano y el quitosano aportando viscosidad y densidad de carga al medio para suprimir los efectos de la inestabilidad de Rayleigh-Plateau. Estos resultados coinciden con las observaciones reportadas por Van der Schueren *et al.* (2012) quienes lograron obtener fibras de PCL con una concentración mínima de 14 wt% utilizando AF/AA 7:3 como solvente, mientras que solo se necesitó una concentración polimérica total de 6.6 wt% cuando se añadió CS. La razón por la que Van der Shueren *et al.* (2012) fue capaz de obtener fibras libres de defectos a dicha concentración, posiblemente se deba al uso de ácido fórmico como cosolvente y al empleo de una versión del reactivo de quitosano de mayor peso molecular que va a aportar una mayor viscoelasticidad a la solución al favorecer la formación de entrelazamientos. Este

mismo efecto también podría resultar si se usa una versión de mayor peso molecular del polímero acarreador, como lo encontrado por Klossner *et al.* (2008), quienes reportaron la obtención de nanofibras compuestas de CS utilizando óxido de polietileno como polímero acarreador con un peso molecular de 900 kDa, ácido acético al 32 % (v/v) como cosolvente y una concentración polimérica total de solo 3.4 wt% (Tabla VI). En este caso, el solvente también desempeña un papel importante ya que el ácido acético al estar menos concentrado posee una mayor capacidad de disociación y, por tanto, una mayor conductividad, lo cual favorece la obtención de fibras libres de defectos y con un menor diámetro.

Tabla VI. Comparativa entre las características de los reactivos utilizados en el presente trabajo y en algunas investigaciones reportadas en la literatura. Sombreado en verde la principal diferencia que favorece la obtención de fibras

Referencia	Solvente	CS	Polímero Acarreador (PA)	CS/PA	CS+PA	Sistema Obtenido
(Van Der Schueren <i>et al.</i> , 2012)	AF/AA 7:3	75-85% DDA 190-310-kDa C = 0.6 wt%	PCL 80 kDa C = 6 wt%	1:10	6.6 wt%	Fibras 112 ± 23 nm
(Klossner <i>et al.</i> , 2008)	AA al 32 %	75-85% DDA 148 kDa C = 1.6 wt%	PEO 900 kDa C = 1.8 wt%	8:9	3.4 wt%	Nanofibras 62 ± 9 nm

Presente Trabajo	AA al 90 %	84% DDA	PCL	1:10	6.6 wt%	Bead-on string
		50-190 kDa	80 kDa			57.66 ± 34 nm
		C = 0.6 wt %	C = 6 wt%			

Al analizar el efecto que tiene la concentración en el diámetro de las fibras obtenidas (Tabla VII), se puede observar, en una primera instancia, que, al aumentar la concentración polimérica total, el diámetro de las fibras también aumenta. Sin embargo, esto ocurre de forma contraria si se comparan las soluciones H, K y L, donde se fijó la concentración de PCL y se varió el porcentaje de CS añadido. En estas soluciones se observa que al aumentar la concentración polimérica total disminuye el diámetro de las fibras de obtenidas. Este resultado coincide con lo reportado por Klossner et. al, donde el diámetro disminuyó de 129 ± 16 nm a 62 ± 9 nm al variar la relación de CS/PEO de 2:3 a 8:9 pasando de una concentración polimérica total de 3 wt% a 3.4 wt%. Este comportamiento se atribuyó a la naturaleza policationica del CS en solución, lo cual aumenta la densidad de carga superficial y, por tanto, la fuerza de elongación que va a experimentar el jet. Por otro lado, al comparar las micrografías SEM de estas soluciones (Figura 15) se puede apreciar que un alto porcentaje de quitosano, 30%, conlleva a un aumento considerable en la cantidad de defectos de perlita. Esto posiblemente se deba a que el PCL no tiene la capacidad de acarear el exceso de CS y a que la solución se va a acercar más al comportamiento que posee el quitosano.

Se podría pensar que aumentar la concentración polimérica de ambos polímeros por encima de las soluciones probadas sería lo más conveniente para deshacerse del defecto de perlita, sin embargo, para efectos de este trabajo no se cumplirían con los objetivos planteados para la obtención de fibras en la

nanoescala. Hay que tener en cuenta que el porcentaje de quitosano que se puede añadir está determinado por la concentración de PCL en la solución, de manera que aumentar la cantidad de PCL significaría también limitar el porcentaje de quitosano que se puede añadir debido al gran incremento en la viscosidad que este proporciona. Como se muestra en la figura 14, se evaluó la posibilidad de aumentar la concentración polimérica total en 10.8 wt% al utilizar una concentración de PCL del 9 wt% con un porcentaje de CS del 20%. La micrografía SEM muestra aun la presencia del defecto de perlita, además de que el diámetro obtenido (Tabla VII) está por encima de la nanoescala. Esto implicaría que se requiere una concentración de PCL más alta y, por tanto, la posible reducción del porcentaje de CS añadido.

Al igual que en los sistemas de puro PCL, el aumento del voltaje aplicado de 15 kV a 20 kV conlleva a la obtención de fibras más gruesas (Tabla V), una distribución de diámetros más heterogénea (Figura 13) y a la aparición de defectos morfológicos (Figura 12).

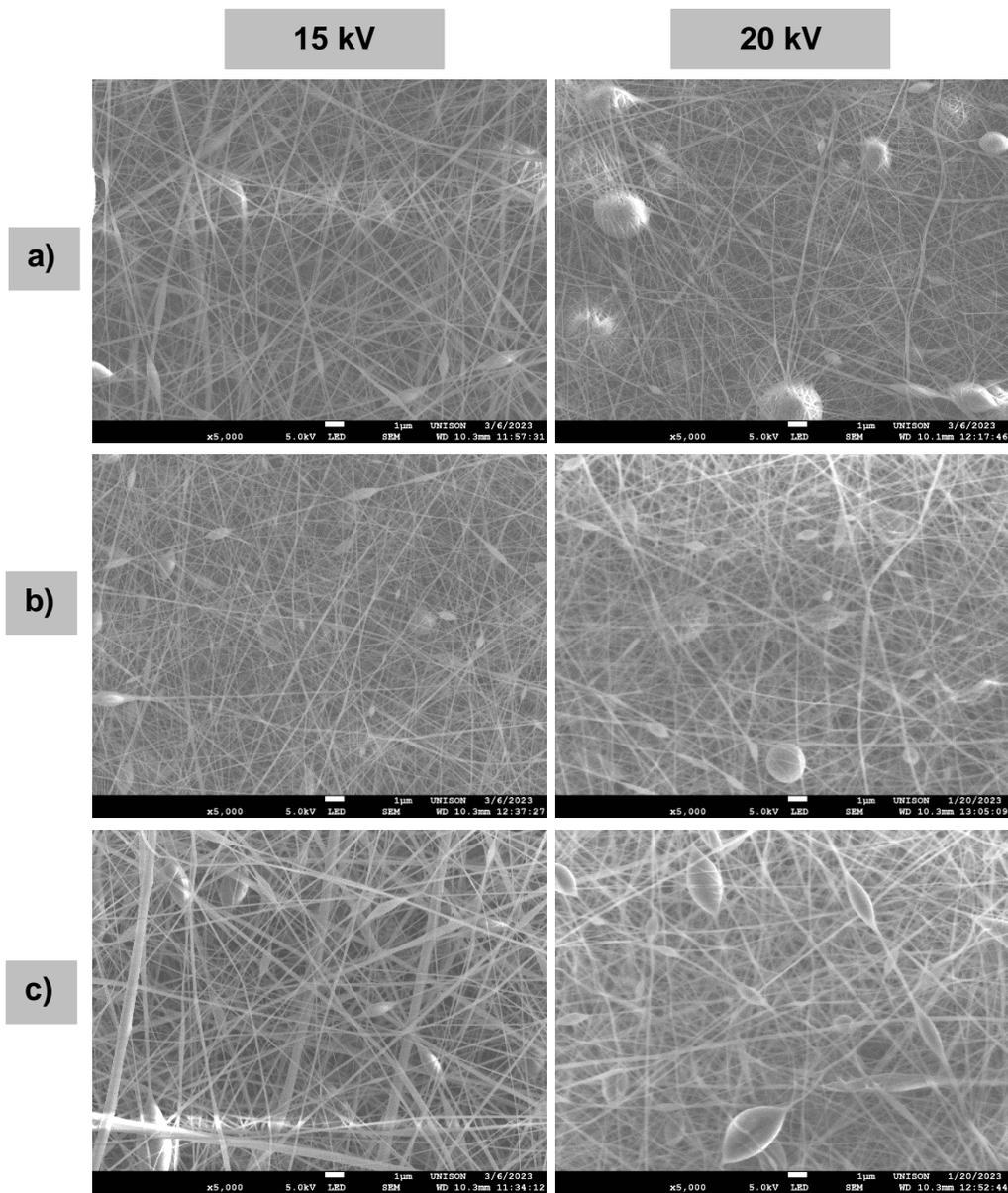


Figura 12. Micrografías SEM de los sistemas compuestos CS/PCL obtenidos por electrospinning a partir de las soluciones poliméricas a) G, b) H y c) I electrohiladas a 15 y 20 kV.

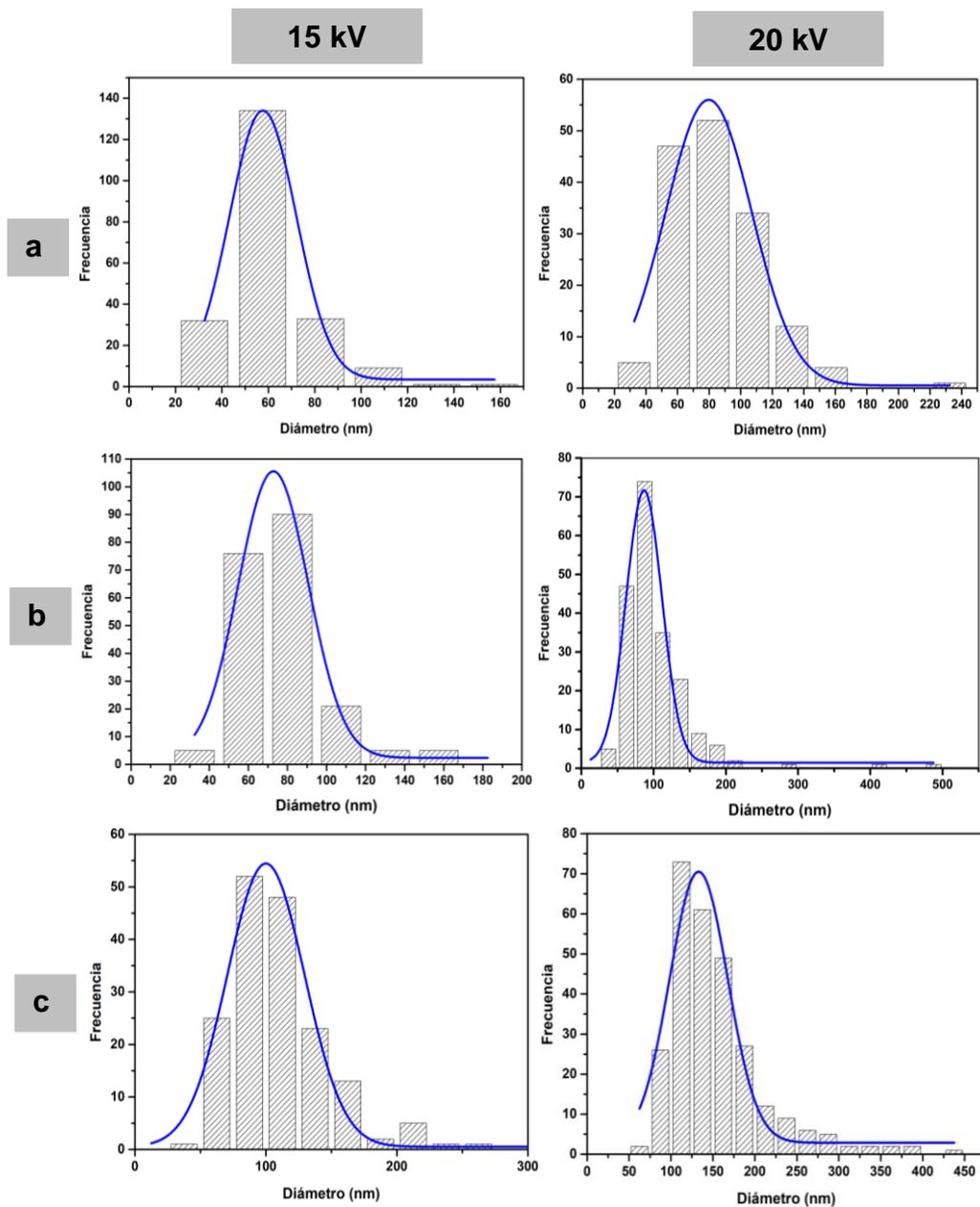


Figura 13. Histogramas de la distribución de tamaño de diámetro con ajuste Gaussiano (línea azul) de las fibras obtenidas por electrospinning a partir de las soluciones de CS/PCL a) G, b) H y c) I electrohiladas a 15 y 20 kV.

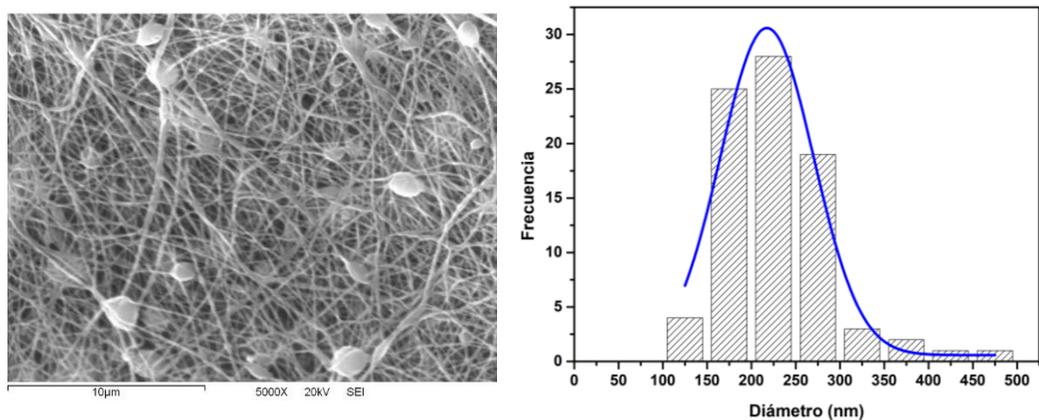


Figura 14. Micrografía SEM (izqqa) e histograma de la distribución de tamaño de diámetro (dcha) del sistema compuesto CS/PCL obtenido por electrospinning a partir de la solución polimérica J electrohilada a 15 kV.

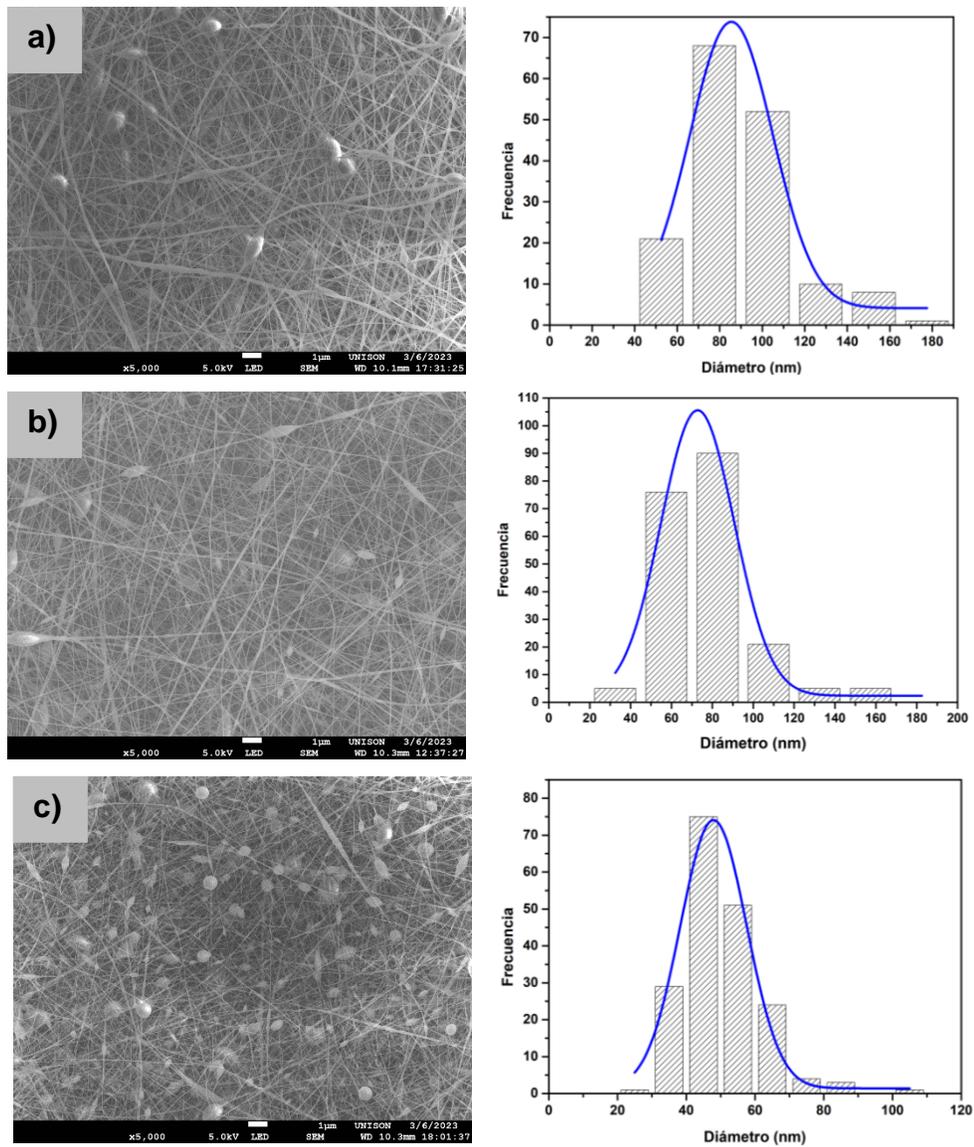


Figura 15. Micrografía SEM (izqda) e histograma de la distribución de tamaño de diámetro (dcha) de los sistemas compuesto CS/PCL con diferente porcentaje de CS obtenidos por electrospinning a partir de las soluciones poliméricas a) K, b) H y c) L electrohiladas a 15 kV.

Tabla VII. Resumen del análisis del tamaño de diámetro de las fibras producidas a partir de las soluciones de CS/PCL

Muestra	Sistema obtenido	Voltaje	Diámetro promedio (nm)	Dmin (nm)	Dmáx (nm)
G	Bead-on-string	15 kV	57.66 ± 34	24.79	154.80
	Bead-on-string	20 kV	79.76 ± 64	37.18	232.34
H	Bead-on-string	15 kV	72.80 ± 42	33.85	169.84
	Bead-on-string	20 kV	85.60 ± 57	44.41	493.26
I	Bead-on-string	15 kV	100.05 ± 69	43.57	256.49
	Bead-on-string	20 kV	132.99 ± 81	62.36	445.86
J	Bead-on-string	15 kV	217.56 ± 123	139.87	475.74
K	Bead-on-string	15 kV	85.48 ± 45	45.71	176.44
L	Bead-on-string	15 kV	47.93 ± 23	29.57	104

IV.2.4 Sistemas de CS/PCL + 5FU

Al comparar las micrografías SEM de las soluciones con (Figura 16) y sin el fármaco modelo de 5-fluorouracilo, se puede observar que no existe prácticamente un cambio en la morfología de las fibras obtenidas. Sin embargo, si existe un ligero aumento en el diámetro de las fibras cargadas con este fármaco. Este resultado coincide que lo reportado por Hadjianfar *et al.* (2018), quién también desarrolló fibras de PCL y sistemas compuestos CS/PCL. Este

aumento fue atribuido a que la incorporación del 5-FU si tiene un efecto en la viscosidad al aumentarla ligeramente, pero no afecta a la conductividad de la solución.

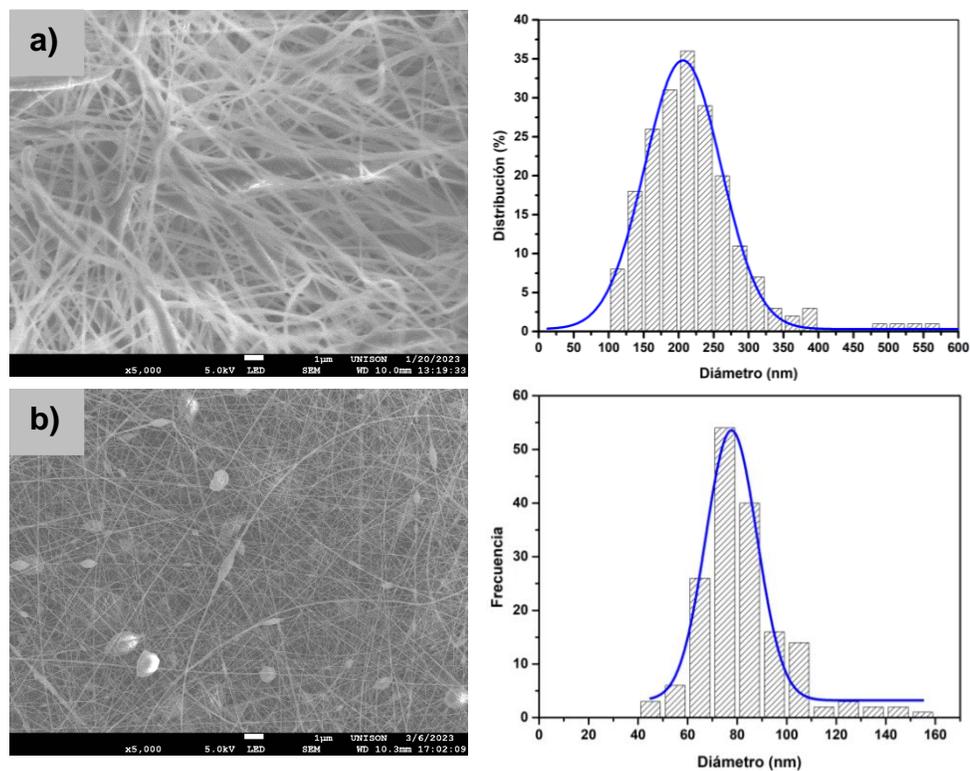


Figura 16. Micrografía SEM (izq) e histograma de la distribución de tamaño de diámetro (dcha) de las soluciones a) E y b) H electrohiladas a 15 kV, a las cuales se les incorporó el fármaco modelo 5 – fluorouracilo.

Tabla VIII. Comparativa del diámetro de las soluciones E y H electrohiladas a 15 kV cuando se incorporó el fármaco modelo de 5-fluorouracilo

Muestra	Sistema obtenido	Diámetro promedio (nm)	
		Sin 5-FU	Con 5-FU
E	Fibras	72.80 ± 42	77.37 ± 24
H	Bead-on-string	203.38 ± 94	206.04 ± 104

IV.3 FTIR-ATR

IV.3.1 Espectros FTIR-ATR de los Reactivos

IV.3.1.1 Quitosano

La figura 17 muestra el espectro FTIR del reactivo de quitosano. La banda de absorción ancha centrada a un número de onda de 3326 cm^{-1} corresponde a las vibraciones de tensión O-H y N-H de los grupos funcionales hidroxilo y amino. Las bandas a 2920 y 2870 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de tensión C-H asimétrica y simétrica, respectivamente. Los picos a 1651 y 1317 cm^{-1} confirman la presencia de la unidad monomérica no desacetilada del quitosano ya que corresponden a las bandas de absorción de tipo amida I y amida III, las cuales son resultado de las vibraciones de tensión del grupo carbonilo y del grupo C-N presentes en el grupo N-acetilo (-NHCOCH₃). La banda a 1586 cm^{-1} muestra la vibración de flexión N-H correspondiente al grupo amino. Los picos en 1417 y 1374 cm^{-1} se atribuyen a la vibración C-H de deformación simétrica de los grupos -CH₂ y -CH₃, respectivamente. Las bandas a 1150 y 1059 cm^{-1} se atribuyen a la

vibración de tensión simétrica y asimétrica C-O-C correspondiente al puente que forma el enlace glucosídico que une los monómeros del quitosano. Por otro lado, las bandas a 1024 y 989 cm^{-1} se atribuyen a las vibraciones de tensión C-O de los grupos hidroxilos secundarios y primarios respectivamente. El último pico característico a 893 cm^{-1} corresponde a la vibración de flexión C-H de tipo wagging de la estructura esquelética de la piranosa (Bhardwaj *et al.*, 2020; El-araby *et al.*, 2022).

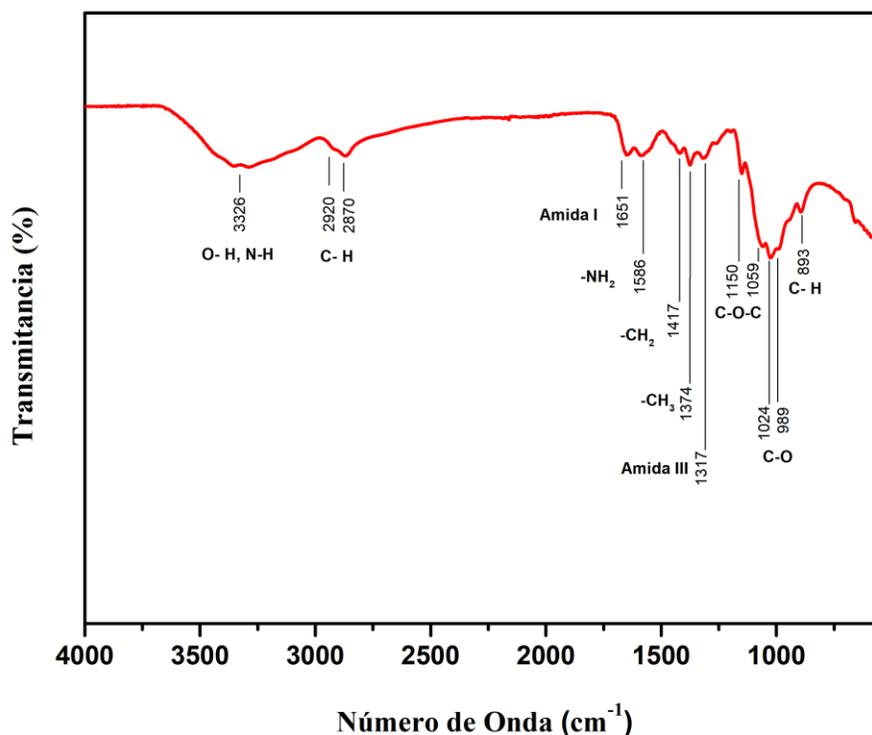


Figura 17. Espectro FTIR del reactivo de quitosano (LMWC, 50-190 kDa, Sigma-Aldrich).

IV.3.1.2 Policaprolactona

En el espectro FTIR del reactivo de la policaprolactona (Figura 18) se observan dos bandas de absorción a 2944 y 2864 cm^{-1} , las cuales corresponden a las vibraciones de tensión C-H asimétrica y simétrica de los grupos CH₂. A 1720 cm^{-1}

¹ se presenta una banda de absorción muy intensa correspondiente a la vibración de tensión C=O del grupo carbonilo. La banda a 1294 cm⁻¹ corresponde a los efectos sumados de las vibraciones de tensión C-O y C-C de la parte cristalina de la policaprolactona, mientras que la banda a 1160 cm⁻¹ se atribuye a dichas vibraciones en la parte amorfa del polímero. A 1240 cm⁻¹ se observa una banda de absorción que corresponde a la vibración C-O-C asimétrica (Ali *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2020). A 3437 cm⁻¹ se logra apreciar un pico muy débil que, generalmente, no se suele plasmar en el espectro FTIR del PCL, ya que corresponde a los grupos hidroxilo que se pueden encontrar únicamente en los extremos de las cadenas poliméricas como resultado de la terminación del proceso de polimerización por apertura de anillo de la ε-caprolactama.

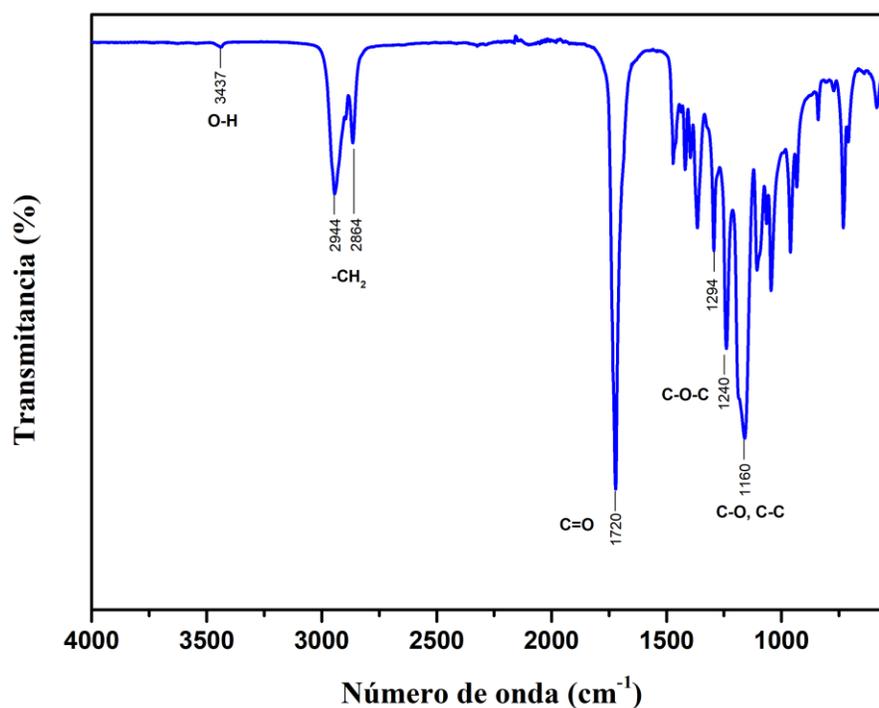


Figura 18. Espectro FTIR del reactivo de la policaprolactona (80 kDa, Sigma-Adrich).

IV.3.1.35-Fluorouracilo

En el espectro FTIR del 5-fluorouracilo (Figura 19) se observa una banda ancha alrededor de los 3130-2800 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión N-H. La banda a 1720 cm^{-1} se atribuye a la vibración de tensión asimétrica del grupo carbonilo, mientras que la banda a 1643 cm^{-1} corresponde a las vibraciones de tensión C=C y C=O simétrica. La banda a 1428 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión C-F mientras que la banda a 1243 cm^{-1} se atribuye a la vibración de tensión C-N. La banda a 1349 cm^{-1} confirma la vibración de la estructura del anillo pirimidina, mientras que los picos a 867, 801 cm^{-1} y 745 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de flexión C-H fuera del plano del grupo CF=CH (Hadjianfar *et al.*, 2018; Samy *et al.*, 2022; Varshosaz *et al.*, 2018)

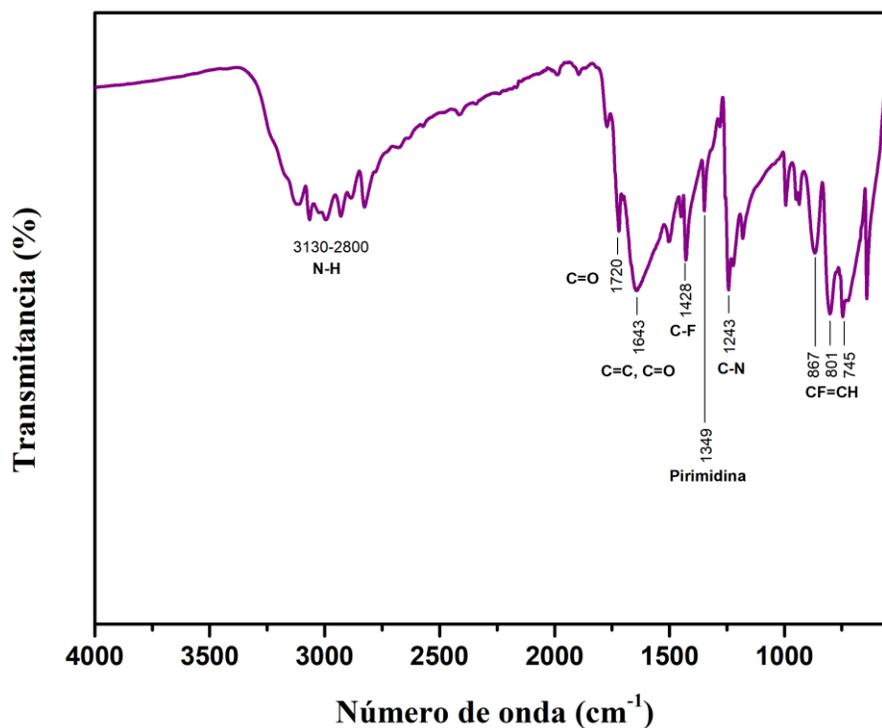


Figura 19. Espectro FTIR del reactivo de 5-FU.

IV.3.1.4 Ácido Acético

En la figura 20 se observa el espectro FTIR del reactivo de ácido acético que fue utilizado. Alrededor de los $3300 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ se encuentran los efectos sumados de las vibraciones de tensión de los grupos O-H y C-H, así como, de las interacciones por puente de hidrógeno que se superponen para formar una banda muy ancha. A los 1702 cm^{-1} se observa una banda de absorción muy fuerte que corresponde a la vibración de tensión del grupo carbonilo. La banda a 1408 cm^{-1} se atribuye a las vibraciones de tensión del grupo CH_3 . La banda a 1287 cm^{-1} se le atribuye la vibración de flexión O-H, mientras que el pico a 1229 cm^{-1} se le atribuye a la vibración de tensión C-O. La banda de absorción a 626 cm^{-1} se le atribuye la vibración de flexión O-C-O (Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST), 2021).

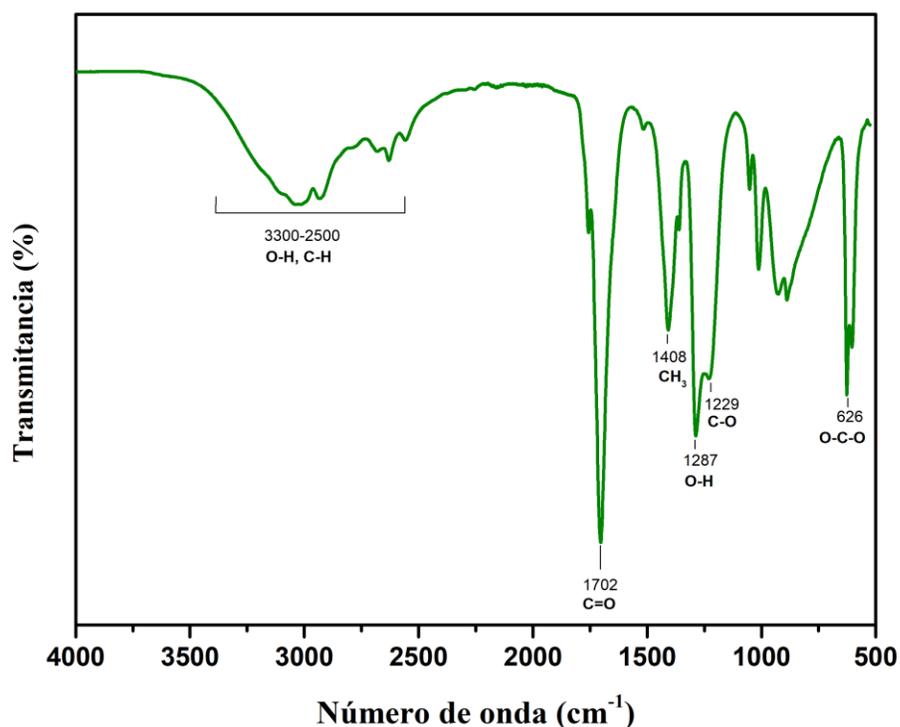


Figura 20. Espectro FTIR del reactivo de ácido acético.

IV.3.2 Espectros FTIR-ATR de las Fibras Poliméricas Sintetizadas

La figura 21 muestra los espectros FTIR de las fibras elaboradas mediante electrospinning a partir de las soluciones poliméricas de policaprolactona (20 wt%) y del sistema compuesto CS/PCL (Muestra H), así como, de los reactivos utilizados para sus síntesis. Las fibras de PCL (Figura 21d) mostraron un espectro FTIR con un patrón de bandas características prácticamente igual al obtenido por el reactivo de PCL (Figura 21c). En el caso de las fibras del sistema compuesto, se confirmó la presencia de PCL a través de sus bandas características a 2944 y 2864 cm^{-1} (C-H), 1720 cm^{-1} (C=O), 1240 cm^{-1} (C-O-C) y 1160 cm^{-1} (C-O). Por otro lado, la presencia de quitosano en las fibras compuestas (Figura 21e) fue confirmada mediante las señales detectadas a 3326 cm^{-1} (O-H y N-H), 1651 cm^{-1} (Amida I), 1586 cm^{-1} (-NH₂) y 1059 cm^{-1} (C-O-C).

El quitosano posee grupos funcionales amino, hidroxilo y N-acetilo, los cuales tienen la capacidad de formar enlaces por puente de hidrógeno con el grupo carbonilo del PCL, sin embargo, al analizar los espectros FTIR no se observaron cambios evidentes en la posición de las bandas características de ambos polímeros que se pudieran atribuir a interacciones por puente de hidrógeno o a la formación de nuevos enlaces químicos entre estos dos sistemas, lo que coincide con la mayoría de los resultados reportados en la literatura (Hadjianfar *et al.*, 2022; Jana *et al.*, 2014; Malheiro *et al.*, 2010; A. R. Sarasam *et al.*, 2006). Esto no significa que no existan enlaces por puente de hidrógeno en el sistema compuesto, si no que a través de la técnica de FTIR no fue posible detectar estas interacciones cuya identificación se dificulta cuando una banda representa la suma de señales que se superponen, por lo que es necesario realizar un análisis más profundo mediante el uso de herramientas o técnicas complementarias (Gordon *et al.*, 2005). En un estudio realizado por Senda *et al.* (2002) se logró evidenciar la presencia de enlaces por puente de hidrógeno en películas

delgadas compuestas de PCL con CS al aplicar el método deconvolución espectral diferencial sobre la banda a 1724 cm^{-1} del grupo carbonilo. Mediante este método fue posible separar la banda en sus señales constituyentes, donde se identificó el crecimiento de una ligera banda a 1710 cm^{-1} que se atribuyó a los enlaces por puente de hidrogeno entre ambos polímeros (Senda *et al.*, 2002) . Otro grupo de investigación, Sarasam *et al.* (2005), comprobó la presencia de interacciones por puente de hidrógeno en andamios elaborados con PCL y CS mediante el uso la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el estudio de la miscibilidad de soluciones poliméricas a través de la teoría de Flory-Huggins. El parámetro de interacción de Flory-Huggins resultó negativo, indicando la miscibilidad de ambos polímeros en porcentajes de PCL a partir del 50%, y por tanto la presencia de interacciones por puente de hidrógeno que lleve a la formación de mezclas de una sola fase. A través del DSC se observó la depresión de la temperatura de fusión del PCL y del porcentaje de cristalinidad, lo que se atribuyó a la formación de interacciones por puente de hidrógeno con el quitosano (A. Sarasam & Madihally, 2005).

Tanto en los espectros FTIR de las fibras de PCL como del sistema compuesto PCL/CS, no se detectaron señales correspondientes a las bandas características del ácido acético a $3300 - 2500\text{ cm}^{-1}$ (O-H y C-H), 1702 cm^{-1} (C=O), 1408 cm^{-1} (CH₃), 1287 cm^{-1} (O-H) , 1229 cm^{-1} (C-O) y 626 cm^{-1} (O-C-O), por lo que se podría inferir una correcta evaporación del solvente durante el proceso de electrospinning, sin embargo, sería necesario el uso de otras técnicas de mayor sensibilidad como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), para determinar de mejor manera la cantidad de solvente remanente (Shim & Sah, 2020). En estos mismos sistemas tampoco se evidenció la degradación por hidrólisis del PCL debido a las condiciones de disolución, la cual se destacaría por un aumento notable en la banda de absorción del grupo O-H a 3437 cm^{-1} (Ekram *et al.*, 2019; Erdal *et al.*, 2020), aunque técnicas de caracterización complementarias como la cromatografía por exclusión de masas,

reometría o viscosimetría, serían necesarias para determinar cambios en el peso molecular.

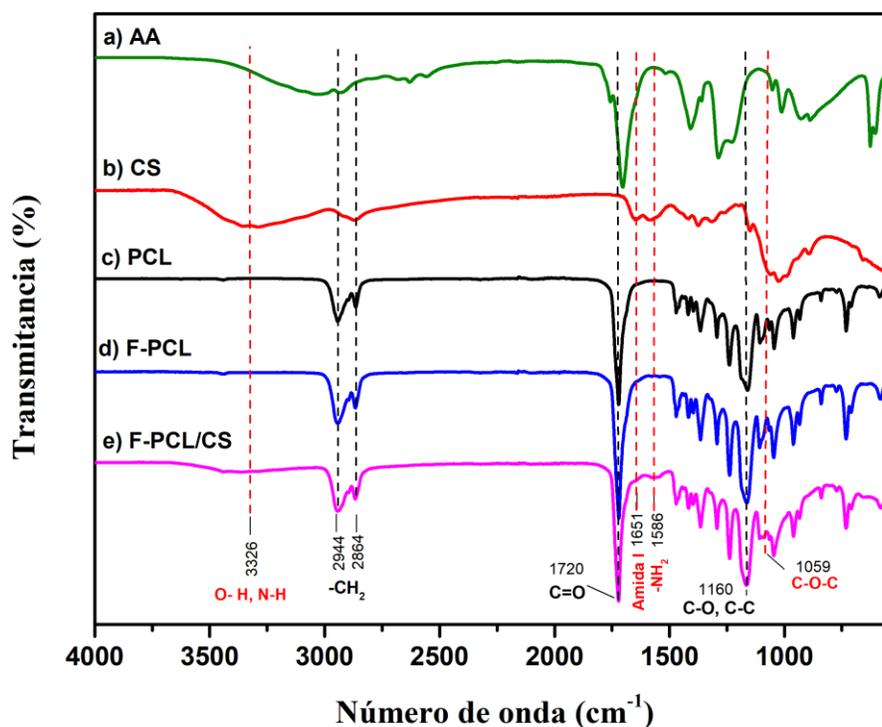


Figura 21. Espectros FTIR de las fibras poliméricas producidas por electrospinning a partir de c) policaprolactona 20 wt% y e) policaprolactona/quitosano (Muestra H), y lo reactivos usados para su síntesis: a) AA, b) CS (LMW, Sigma Aldrich) y c) PCL (80 kDa, Sigma Aldrich).

IV.3.3 Espectros FTIR de las fibras poliméricas cargadas con 5FU

En la Figura 22 se pueden comparar los espectros FTIR de las fibras poliméricas producidas con y sin el fármaco modelo de 5-fluorouracilo. En los espectros de las fibras que fueron cargadas con el fármaco se puede observar la aparición de nuevas bandas correspondientes a esta sustancia, así como, la presencia de los picos característicos de ambos polímeros. Las bandas de absorción alrededor de

los $3130-3064\text{ cm}^{-1}$ corresponden a las vibraciones N-H del 5-fluoracilo, las cuales se superponen ligeramente con la banda ancha del quitosano atribuida a las vibraciones O-H y N-H. A 1643 cm^{-1} se observa una banda correspondiente a las vibraciones de tensión C=C y C=O simétrica del fármaco, la cuales se superponen con la banda de absorción de Amida I del quitosano. Las bandas a 867 y 801 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de flexión C-H fuera del plano del grupo CF=CH. Al igual que en las fibras poliméricas sin el fármaco, no se detectaron bandas de absorción que se pueden atribuir a interacciones por puente de hidrógeno, presencia de solvente remanente o a la degradación de alguno de los componentes, lo que coincide con los resultados encontrados en la literatura (Esfahani *et al.*, 2021; Hadjianfar *et al.*, 2022; Varshosaz *et al.*, 2018).

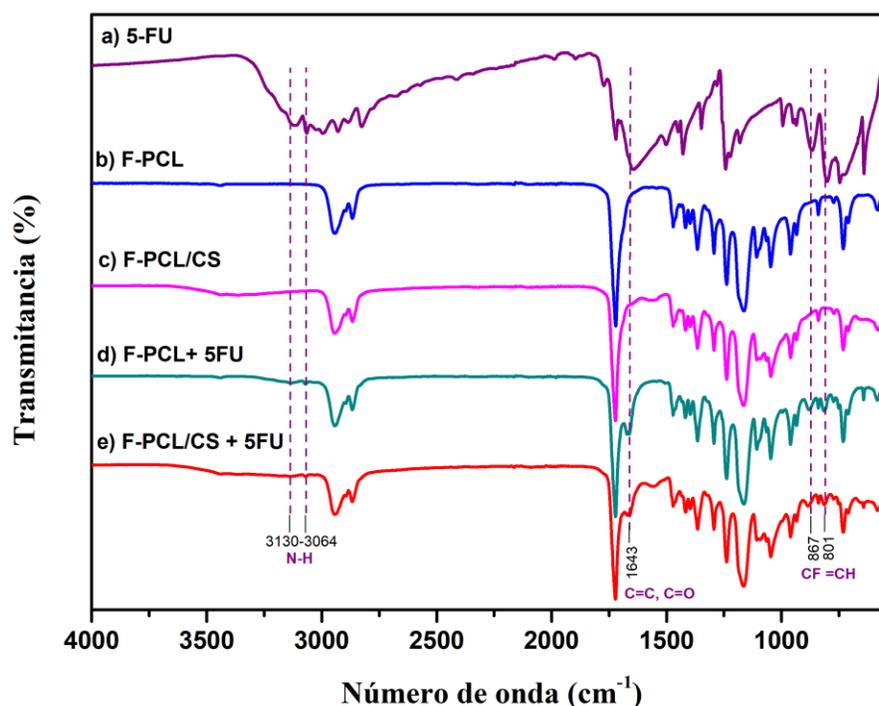


Figura 22. Espectro FTIR de a) reactivo de 5-FU, b) fibras de PCL 20%wt, c) fibras de CS/PCL (Muestra H), d) fibras de PCL 20 wt% cargadas con 5-fluourouracilo y e) fibras de CS/PCL (Muestra H) cargadas con 5-fluourouracilo.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se sintetizaron fibras compuestas de CS/PCL con diámetros en la nanoescala a través de la técnica de electrospinning, sin embargo, estas presentaron una estructura bead-on-string en cada de una de las concentraciones y proporciones probadas. La presencia de este defecto de perlita significa que estos sistemas, bajo los parámetros de electrospinning establecidos, no tienen la capacidad para la formación de un proceso estable que conlleve a la obtención de nanofibras uniformes.

A través de la caracterización reológica se pudo evidenciar la incapacidad del quitosano para ser electrohilado por sí solo debido a la formación de soluciones muy viscosas a bajas concentraciones y a la existencia de un comportamiento de adelgazamiento por cizalla que se traduce en una menor capacidad para la formación de entrelazamientos entre las cadenas poliméricas. Esto se vio reflejado en el proceso de síntesis, donde se observó un proceso de electro spraying para las soluciones de quitosano, de manera que es necesario resaltar la importancia de la elasticidad de las soluciones poliméricas, ya que el simple hecho de aumentar la viscosidad de una solución no implica que se vayan a formar suficientes entrelazamientos para la obtención de fibras. Por otro lado, la presencia de un comportamiento newtoniano y la obtención de soluciones más concentradas a relativamente bajas viscosidades, como en el caso de las soluciones de PCL, son características favorables que mejoran la manejabilidad de las soluciones al facilitar los procesos de disolución y de electrospinning.

Haciendo uso conjunto de la microscopía electrónica de barrido (SEM) y del análisis del tamaño de diámetro, se lograron identificar los efectos que tienen los parámetros de concentración y voltaje en la morfología de las fibras producidas.

Se observó que un aumento en la concentración puede ayudar en la transición de una estructura bead-on-string a la obtención de fibras libres de defectos. Sin embargo, esto no se pudo lograr para las soluciones compuestas de CS/PCL, pero si se logró evidenciar la ventaja de mezclar ambos polímeros ya que actúan sinérgicamente. El PCL como polímero acarreador para electrohilar CS y el CS aportando densidad de carga y viscosidad, favoreciendo la obtención de fibras. Otro aspecto que se observó es que un aumento en la concentración polimérica total causa un aumento en el diámetro de las fibras. No obstante, al variar el porcentaje de quitosano en 10,20 y 30% a una concentración fija de 6 wt% de PCL se observó una disminución en el diámetro de las fibras atribuido al aporte en la densidad de carga debido a la naturaleza policatiónica del quitosano. Con el aumento en el voltaje aplicado se demostró que un exceso de este parámetro resulta en un proceso inestable que conlleva un incremento en el tamaño de diámetro, la aparición de defectos morfológicos y a una distribución de tamaño de diámetro más heterogénea. En el caso de las fibras cargadas con el fármaco, la incorporación del 5-FU no afectó la morfología de las fibras, pero si causó un aumento en el diámetro de estas, por lo que es necesario tener en cuenta este efecto si el objetivo es el desarrollo de fibras en la nanoescala.

Con el análisis de FTIR-ATR se logró confirmar la síntesis del material deseado y la correcta remoción del solvente al identificar únicamente la presencia de las bandas características tanto de los polímeros como del fármaco incorporado en la solución. De esta manera se puede inferir que los procesos de disolución y de electrospinning no afectan a la integridad química de estos componentes.

Es necesario continuar con la investigación para una mejor optimización de este sistema ya que la aleatoriedad en la presencia, distribución y tamaño del defecto de perlita afecta la reproducibilidad del material y la consistencia en sus propiedades, por lo que no se podría desempeñar adecuadamente como un sistema de liberación controlada de fármaco. Contemplando lo investigado en la literatura, los resultados obtenidos y la aplicación como DDS, algunas propuestas

para mejorar la electrospinnabilidad de soluciones compuestas de CS/PCL serían: el uso de versiones de reactivos de mayor peso molecular , ya sea del PCL como polímero acarreador, o del quitosano con el objetivo de mejorar la formación de entrelazamientos entre las cadenas poliméricas ; evaluar la posibilidad en el uso de diluciones menos concentradas de ácido acético para aumentar la conductividad de la solución; y el uso de un cilindro rotatorio como sistema de recolección para la obtención de nanofibras, ya que es posible la reducción del diámetro al modificar la velocidad de rotación. Otras estrategias como el uso de surfactantes para reducir la tensión superficial o el uso de sales para aumentar la conductividad podrían comprometer la biocompatibilidad del material ya que quedarían formando parte de las fibras. Otro aspecto importante que hay que tomar en cuenta es que el laboratorio donde se realizó el proceso de electrospinnig no tenía un control estricto en la temperatura y humedad ambiental y son factores que afectan la reproducibilidad experimental, ya que pueden alterar la viscosidad, evaporación del solvente y la conductividad.

VI. ANEXO.

VI.1 OBTENCIÓN DE LA ECUACIÓN 1

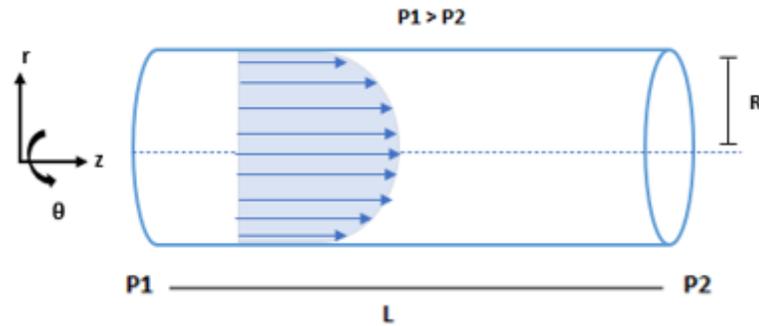


Figura 23. Representación del sistema de análisis en coordenadas cilíndricas del flujo de la solución a través de la aguja.

Consideraciones de Análisis:

- **Fluido newtoniano,** $\eta = \text{cte}$
- **Líquido incompresible,** $\rho = \text{cte}$
- **Estado estacionario,** $\frac{d}{dt} = 0$
- **Flujo unidireccional en z,** $v_z = v_z(r)$, $v_{r,\theta} = 0$
- **Flujo debido a la diferencia de presión,** $g_{r,z,\theta} = 0$

Ecuación de Conservación de la Masa

$$\cancel{\frac{\partial \rho}{\partial t}} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (\cancel{\rho v_r}) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} (\cancel{\rho v_\theta}) + \cancel{\frac{\partial}{\partial z} (\rho v_z)} = 0$$

Ecuaciones de Conservación del Momento

$$[r] \quad \rho \left(\cancel{\frac{\partial v_r}{\partial t}} + v_r \cancel{\frac{\partial v_r}{\partial r}} + \frac{v_\theta}{r} \cancel{\frac{\partial v_r}{\partial \theta}} - \frac{v_\theta^2}{r} + v_z \cancel{\frac{\partial v_r}{\partial z}} \right)$$

$$= -\frac{\partial P}{\partial r} + \cancel{\rho g_r} + \eta \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r v_r) \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_r}{\partial \theta^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + \cancel{\frac{\partial^2 v_r}{\partial z^2}} \right]$$

$$\begin{aligned}
[\theta] \quad & \rho \left(\frac{\partial v_\theta}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_\theta}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_\theta}{\partial \theta} + \frac{v_\theta v_r}{r} + v_z \frac{\partial v_\theta}{\partial z} \right) \\
= & -\frac{1}{r} \frac{\partial P}{\partial \theta} + \rho g_\theta + \eta \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r v_\theta) \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_\theta}{\partial \theta^2} + \frac{2}{r^2} \frac{\partial v_r}{\partial \theta} + \frac{\partial^2 v_\theta}{\partial z^2} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
[z] \quad & \rho \left(\frac{\partial v_z}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_z}{\partial r} + \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial v_z}{\partial \theta} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) \\
= & -\frac{\partial P}{\partial z} + \rho g_z + \eta \left[\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial v_z}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v_z}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} \right]
\end{aligned}$$

Debido a las condiciones impuestas enfocamos el análisis en la componente z de las ecuaciones de movimiento. Las derivadas parciales se sustituyen por ordinarias ya que $v = v(r)$ y $P = P(z)$.

$$[z] \quad 0 = -\frac{dP}{dz} + \eta \left[\frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dv_z}{dr} \right) \right]$$

$$\frac{dP}{dz} = cte$$

$$\frac{dP}{dz} = \frac{P_2 - P_1}{Z_2 - Z_1} = -\frac{P_1 - P_2}{L} = -\frac{\Delta P}{L}$$

$$-\frac{\Delta P}{L} = \frac{\eta}{r} \frac{d}{dr} \left(r \frac{dv_z}{dr} \right)$$

$$\int -\frac{r\Delta P}{\eta L} dr = d \left(r \frac{dv_z}{dr} \right)$$

$$-\frac{r\Delta P}{2\eta L} + \frac{c1}{r} = \frac{dv_z}{dr} = \dot{\gamma}$$

$$\int \left(-\frac{r\Delta P}{2\eta L} + \frac{c1}{r} \right) dr = \int dv_z$$

$$v_z(r) = -\frac{r^2 \Delta P}{4\eta L} + c_1 \ln(r) + c_2$$

Aplicando condiciones de frontera

$$\rightarrow v_z(0) = \text{finito}$$

$$v_z(0) = 0 + c_1 \ln(0) + c_2 = \text{finito} \therefore \mathbf{c_1 = 0}$$

$$\rightarrow v_z(R) = 0$$

$$c_2 = \frac{R^2 \Delta P}{4\eta L}$$

$$v_z(r) = \frac{\Delta P}{4\eta L} [R^2 - r^2]$$

$$Q = \int_0^R \int_0^{2\pi} \frac{\Delta P}{4\eta L} [R^2 - r^2] r d\theta dr = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8\eta L}$$

Para encontrar la velocidad de deformación por cizalla aparente que va a ejercer el fluido en la pared de la aguja evaluamos en R y relacionamos con la ecuación de Hagen-Poiseuille.

$$\dot{\gamma}(R) = \frac{R \Delta P}{2\eta L}$$

$$\Delta P = \frac{8Q\eta L}{\pi R^4}$$

$$\dot{\gamma}_{app} = \frac{4Q}{\pi R^3}$$

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Ali, S., Khatri, Z., Oh, K. W., Kim, I. S., & Kim, S. H. (2014). Preparation and characterization of hybrid polycaprolactone/cellulose ultrafine fibers via electrospinning. *Macromolecular Research*. <https://doi.org/10.1007/s13233-014-2078-x>
- Angamma, C. J., & Jayaram, S. H. (2010). A Modified Electrospinning Method for Conductive and Insulating Materials. *Proc. ESA Annual Meeting on Electrostatics*, 3(April 2016), 1–7. http://www.electrostatics.org/images/ESA2010_L3_Angamma.pdf
- Anusiya, G., & Jaiganesh, R. (2022). A review on fabrication methods of nanofibers and a special focus on application of cellulose nanofibers. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2022.100262>
- Barhoum, Ahmed, Bechelany, M., & Hamdy, A. (2019). Handbook of Nanofibers. In *Handbook of Nanofibers*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-53655-2>
- Bhardwaj, S., Bhardwaj, N. K., & Negi, Y. S. (2020). Effect of degree of deacetylation of chitosan on its performance as surface application chemical for paper-based packaging. *Cellulose*. <https://doi.org/10.1007/s10570-020-03134-5>
- Burns, N., Burroughs, M., Gracz, H., Pritchard, C. Q., Brozena, A. H., Willoughby, J. A., & Khan, S. (2015). Cyclodextrin facilitated electrospun chitosan nanofibers. *RSC Advances*. <https://doi.org/10.1039/C4RA09662B>
- Chisca, S., Barzic, A. I., Sava, I., Olaru, N., & Bruma, M. (2012). Morphological and rheological insights on polyimide chain entanglements for electrospinning produced fibers. *Journal of Physical Chemistry B*, 116(30), 9082–9088. <https://doi.org/10.1021/jp302957r>

- Choi, K. H., Muhammad, N. M., Rehmani, M. A. A., & Kim, D. S. (2012). Hybrid piezo-electrostatic inkjet head for printed electronics. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*, 226(3), 842–857. <https://doi.org/10.1177/0954406211414985>
- Collins, G., Federici, J., Imura, Y., & Catalani, L. H. (2012). Charge generation, charge transport, and residual charge in the electrospinning of polymers: A review of issues and complications. *Journal of Applied Physics*, 111(4). <https://doi.org/10.1063/1.3682464>
- de Cassan, D., Becker, A., Glasmacher, B., Roger, Y., Hoffmann, A., Gengenbach, T. R., Easton, C. D., Hänsch, R., & Menzel, H. (2020). Blending chitosan-g-poly(caprolactone) with poly(caprolactone) by electrospinning to produce functional fiber mats for tissue engineering applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(18), 1–11. <https://doi.org/10.1002/app.48650>
- De Vrieze, S., Westbroek, P., Van Camp, T., & Van Langenhove, L. (2007). Electrospinning of chitosan nanofibrous structures: Feasibility study. *Journal of Materials Science*, 42(19), 8029–8034. <https://doi.org/10.1007/s10853-006-1485-6>
- Ekram, B., Abd El-Hady, B. M., El-Kady, A. M., Amr, S. M., Gabr, H., Waly, A. I., & Guirguis, O. W. (2019). Enhancing the Stability, Hydrophilicity, Mechanical and Biological Properties of Electrospun Polycaprolactone in Formic Acid/Acetic Acid Solvent System. *Fibers and Polymers*, 20(4), 715–724. <https://doi.org/10.1007/s12221-019-8795-1>
- El-araby, A., El Ghadraoui, L., & Errachidi, F. (2022). Usage of biological chitosan against the contamination of post-harvest treatment of strawberries by *Aspergillus niger*. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2022.881434>
- Erdal, N. B., Lando, G. A., Yadav, A., Srivastava, R. K., & Hakkarainen, M. (2020).

Hydrolytic degradation of porous crosslinked poly(ϵ -caprolactone) synthesized by high internal phase emulsion templating. *Polymers*. <https://doi.org/10.3390/POLYM12081849>

Esfahani, R. E., Zahedi, P., & Zarghami, R. (2021). 5-Fluorouracil-loaded poly(vinyl alcohol)/chitosan blend nanofibers: morphology, drug release and cell culture studies. *Iranian Polymer Journal (English Edition)*, *30*(2), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s13726-020-00882-w>

Ferreira, J. L., Gomes, S., Henriques, C., Borges, J. P., & Silva, J. C. (2014). Electrospinning polycaprolactone dissolved in glacial acetic acid: Fiber production, nonwoven characterization, and in Vitro evaluation. *Journal of Applied Polymer Science*, *131*(22), 37–39. <https://doi.org/10.1002/app.41068>

Flamini, M. D., Lima, T., Corkum, K., Alvarez, N. J., & Beachley, V. (2022). Annealing post-drawn polycaprolactone (PCL) nanofibers optimizes crystallinity and molecular alignment and enhances mechanical properties and drug release profiles. *Materials Advances*, *3*(7), 3303–3315. <https://doi.org/10.1039/d1ma01183a>

Geng, X., Kwon, O., & Ñ, J. J. (2005). *Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution*. *26*, 5427–5432. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.066>

Gordon, S. H., Cao, X., Mohamed, A., & Willett, J. L. (2005). Infrared spectroscopy method reveals hydrogen bonding and intermolecular interaction between components in polymer blends. *Journal of Applied Polymer Science*, *97*(3), 813–821. <https://doi.org/10.1002/app.21775>

Gupta, B. S., & Moghe, A. K. (2013). Nanofiber structures for medical biotextiles. In *Biotextiles As Medical Implants* (1st ed.). Woodhead Publishing Limited. <https://doi.org/10.1533/9780857095602.1.48>

Hadjianfar, M., Semnani, D., & Varshosaz, J. (2018). Polycaprolactone/chitosan

blend nanofibers loaded by 5-fluorouracil: An approach to anticancer drug delivery system. *Polymers for Advanced Technologies*. <https://doi.org/10.1002/pat.4417>

Hadjianfar, M., Semnani, D., Varshosaz, J., Mohammadi, S., & Tehrani, S. P. R. (2022). 5FU-loaded PCL/Chitosan/Fe₃O₄ Core-Shell Nanofibers Structure: An Approach to Multi-Mode Anticancer System. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. <https://doi.org/10.34172/apb.2022.060>

Hasnain, S., Beg, S., & Nayak, A. (Eds.). (2022). *Chitosan in Drug Delivery* (1st ed.). Academic Press Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2018-0-05332-3>

Ibrahim, A., & Sandy, A. (2018). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In A. Barhoum, M. Bechelany, & A. Makhlof (Eds.), *Handbook of Nanofibers*. Springer, Cham. [https://doi.org/Verify currency and authenticity via CrossMark](https://doi.org/Verify%20currency%20and%20authenticity%20via%20CrossMark) Cite this entry Alghoraibi, I., Alomari, S. (2018). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In: Barhoum, A., Bechelany, M., Makhlof, A. (eds) *Handbook of Nanofibers*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42789-8_11-2

Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). (2021). *Acetic acid*. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=acido+acetico&Units=SI&clR=on&cES=on#Electronic-Spec>

Jana, S., Leung, M., Chang, J., & Zhang, M. (2014). Effect of nano- and micro-scale topological features on alignment of muscle cells and commitment of myogenic differentiation. *Biofabrication*, 6(3). <https://doi.org/10.1088/1758-5082/6/3/035012>

Joudeh, N., & Linke, D. (2022). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801528-5.00001-4>

- Kajdič, S., Planinšek, O., Gašperlin, M., & Kocbek, P. (2019). Electrospun nanofibers for customized drug-delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51(January), 672–681. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.038>
- Kara, Y., He, H., & Molnár, K. (2020). Shear-aided high-throughput electrospinning: A needleless method with enhanced jet formation. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(37), 1–13. <https://doi.org/10.1002/app.49104>
- Kelsall, R. W., Hamley, I. W., & Geoghegan, M. (2005). Nanoscale Science and Technology. In *Nanoscale Science and Technology*. John Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470020873>
- Klossner, R. R., Queen, H. A., Coughlin, A. J., & Krause, W. E. (2008). Correlation of Chitosan ' s Rheological Properties and Its Ability to Electrospin. *Biomacromolecules*, 2947–2953. <https://doi.org/10.1021/bm800738u>
- Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: A review. *Chemical Society Reviews*, 38(12), 3484–3504. <https://doi.org/10.1039/b820162p>
- Leena, M. M., Yoha, K. S., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2021). Nanofibers in Food Applications. In K. Knoerzer & K. Muthukumarappan (Eds.), *Innovative Food Processing Technologies A Comprehensive Review* (pp. 634–650). Elsevier. <https://doi.org/Cham>, Switzerland
- Liu, Z., Ju, K., Wang, Z., Li, W., Ke, H., & He, J. (2019). Electrospun Jets Number and Nanofiber Morphology Effected by Voltage Value: Numerical Simulation and Experimental Verification. *Nanoscale Research Letters*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-019-3148-y>
- Luo, C. J., Stride, E., & Edirisinghe, M. (2012). Mapping the influence of solubility and dielectric constant on electrospinning polycaprolactone solutions.

- Macromolecules*, 45(11), 4669–4680. <https://doi.org/10.1021/ma300656u>
- Malheiro, V. N., Caridade, S. G., Alves, N. M., & Mano, J. F. (2010). New poly(ϵ -caprolactone)/chitosan blend fibers for tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, 6(2), 418–428. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.07.012>
- Mishra, R., Militky, J., & Venkataraman, M. (2018). Electrospun nanofibers. In *Nanotechnology in Textiles: Theory and Application*. Woodhead Publishing in association with The Textile Institute. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102609-0.00002-X>
- Nadaf, A., Gupta, A., Hasan, N., Fauziya, N., Ahmad, S., Kesharwani, P., & Ahmad, F. J. (2022). Recent update on electrospinning and electrospun nanofibers: current trends and their applications. *RSC Advances*, 12(37), 23808–23828. <https://doi.org/10.1039/d2ra02864f>
- Ohkawa, K., Cha, D., Kim, H., Nishida, A., & Yamamoto, H. (2004). Electrospinning of Chitosan. *Macromolecular Rapid Communications*, 1600–1605. <https://doi.org/10.1002/marc.200400253>
- Pakravan, M., Heuzey, M., & Aji, A. (2011). A fundamental study of chitosan / PEO electrospinning. *Polymer*, 52(21), 4813–4824. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2011.08.034>
- Pawlak, A. (2019). The Entanglements of Macromolecules and Their Influence on the Properties of Polymers. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 220(10), 1–25. <https://doi.org/10.1002/macp.201900043>
- Plyusnina, I. O., Budylin, N. Y., & Shapagin, A. V. (2023). Phase Equilibria, Diffusion and Structure in the Epoxypolycaprolactone System. *Polymers*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/polym15010117>
- Qorri, B., DeCarlo, A., Mellon, M., & Szewczuk, M. R. (2020). Drug delivery systems in cancer therapy. In *Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems* (pp. 423–454). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12->

819838-4.00016-X

- Ramalingam, G., Kathirgamanathan, P., Ravi, G., Elangovan, T., Arjun kumar, B., Manivannan, N., & Kasinathan, K. (2020). Quantum Confinement Effect of 2D Nanomaterials. *Quantum Dots - Fundamental and Applications*, 1–12. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90140>
- Ramalingam, M., & Ramakrishna, S. (2017). Nanofiber Composites for Biomedical Applications. In *Nanofiber Composites for Biomedical Applications* (1st Editio, Vol. 4, Issue 1). Woodhead Publishing.
- Samy, M., Abdallah, H. M., Awad, H. M., & Ayoub, M. M. H. (2022). In vitro release and cytotoxicity activity of 5-fluorouracil entrapped polycaprolactone nanoparticles. *Polymer Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03804-9>
- Sarasam, A., & Madihally, S. V. (2005). Characterization of chitosan-polycaprolactone blends for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 26(27), 5500–5508. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.071>
- Sarasam, A. R., Krishnaswamy, R. K., & Madihally, S. V. (2006). Blending chitosan with polycaprolactone: Effects on physicochemical and antibacterial properties. *Biomacromolecules*, 7(4), 1131–1138. <https://doi.org/10.1021/bm050935d>
- Senda, T., He, Y., & Inoue, Y. (2002). Biodegradable blends of poly(ϵ -caprolactone) with α -chitin and chitosan: Specific interactions, thermal properties and crystallization behavior. *Polymer International*, 51(1). <https://doi.org/10.1002/pi.793>
- Shenoy, S. L., Bates, W. D., Frisch, H. L., & Wnek, G. E. (2005). Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: Good solvent, non-specific polymer-polymer interaction limit. *Polymer*, 46(10), 3372–3384. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.03.011>
- Shim, H., & Sah, H. (2020). Assessment of residual solvent and drug in PLGA

- microspheres by derivative thermogravimetry. *Pharmaceutics*, 12(7), 1–16.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070626>
- Smith, W. F., & Hashemi, J. (2014). *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales* (McGRAW-HILL (Ed.); Quinta edi).
- Stace, E. T., Mouthuy, P. A., Carr, A. J., & Ye, H. C. (2019). Biomaterials: Electrospinning. In *Comprehensive Biotechnology* (Third Edit, Vol. 5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64046-8.00273-1>
- Stijnman, A. C., Bodnar, I., & Hans Tromp, R. (2011). Electrospinning of food-grade polysaccharides. *Food Hydrocolloids*, 25(5), 1393–1398.
<https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.01.005>
- Suresh, S., Becker, A., & Glasmacher, B. (2020). Impact of apparatus orientation and gravity in electrospinning—a review of empirical evidence. *Polymers*, 12(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/polym12112448>
- Ura, D. P., Rosell-Llompart, J., Zaszczyńska, A., Vasilyev, G., Gradys, A., Szewczyk, P. K., Knapczyk-Korczak, J., Avrahami, R., Šišková, A. O., Arinstein, A., Sajkiewicz, P., Zussman, E., & Stachewicz, U. (2020). The role of electrical polarity in electrospinning and on the mechanical and structural properties of as-spun fibers. *Materials*, 13(18).
<https://doi.org/10.3390/ma13184169>
- Urbanek, O., Sajkiewicz, P., & Pierini, F. (2017). The effect of polarity in the electrospinning process on PCL/chitosan nanofibres' structure, properties and efficiency of surface modification. *Polymer*, 124, 168–175.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.07.064>
- Van Der Schueren, L., Steyaert, I., De Schoenmaker, B., & De Clerck, K. (2012). Polycaprolactone/chitosan blend nanofibres electrospun from an acetic acid/formic acid solvent system. *Carbohydrate Polymers*, 88(4), 1221–1226.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.01.085>

- Vargas-Osorio, Z., Ruther, F., Chen, S., Sengupta, S., Liverani, L., Michálek, M., Galusek, D., & Boccaccini, A. R. (2022). Environmentally friendly fabrication of electrospun nanofibers made of polycaprolactone, chitosan and κ -carrageenan (PCL/CS/ κ -C). *Biomedical Materials (Bristol)*, 17(4). <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac6eaa>
- Varshosaz, J., Jajanian-Najafabadi, A., Soleymani, A., & Khajavinia, A. (2018). Poly (butylene adipate-co-terephthalate) electrospun nanofibers loaded with 5-fluorouracil and curcumin in treatment of colorectal cancer cells. *Polymer Testing*, 65. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2017.11.020>
- Vunain, E., Mishra, A. K., & Mamba, B. B. (2017). Fundamentals of chitosan for biomedical applications. In *Chitosan Based Biomaterials: Volume 1: Fundamentals* (Vol. 1). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100230-8.00001-7>
- Wen, X., Xiong, J., Lei, S., Wang, L., & Qin, X. (2022). Diameter Refinement of Electrospun Nanofibers: From Mechanism, Strategies to Applications. *Advanced Fiber Materials*, 4(2), 145–161. <https://doi.org/10.1007/s42765-021-00113-8>
- William D. Callister, J., & Rethwisch, D. G. (2013). Material Science and Engineering. In *Materials Science and Engineering* (9th ed.). Wiley.
- Williams, G. R., Raimi-Abraham, B. T., & Luo, C. J. (2018). *Nanofibres in Drug Delivery*. UCL Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/j.ctv550dd1>
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications [Review-article]. *Chemical Reviews*, 119(8), 5298–5415. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593>
- Yildizhan, H., Barkan, N. P., Turan, S. K., Demiralp, Ö., Demiralp, F. D. Ö., Uslu, B., & Özkan, S. A. (2018). Treatment strategies in cancer from past to present. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* (1st

- ed., pp. 1–37). William Andrew Applied Science.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2016-0-04190-6>
- Zdraveva, E., Fang, J., Mijovic, B., & Lin, T. (2017). Electrospun nanofibers. In *Structure and Properties of High-Performance Fibers*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100550-7.00011-5>
- Zhang, Y., Ullah, I., Zhang, W., Ou, H., Domingos, M., Gloria, A., Zhou, J., Li, W., & Zhang, X. (2020). Preparation of electrospun nanofibrous polycaprolactone scaffolds using nontoxic ethylene carbonate and glacial acetic acid solvent system. *Journal of Applied Polymer Science*.
<https://doi.org/10.1002/app.48387>
- Ali, S., Khatri, Z., Oh, K. W., Kim, I. S., & Kim, S. H. (2014). Preparation and characterization of hybrid polycaprolactone/cellulose ultrafine fibers via electrospinning. *Macromolecular Research*. <https://doi.org/10.1007/s13233-014-2078-x>
- Angamma, C. J., & Jayaram, S. H. (2010). A Modified Electrospinning Method for Conductive and Insulating Materials. *Proc. ESA Annual Meeting on Electrostatics*, 3(April 2016), 1–7.
http://www.electrostatics.org/images/ESA2010_L3_Angamma.pdf
- Anusiya, G., & Jaiganesh, R. (2022). A review on fabrication methods of nanofibers and a special focus on application of cellulose nanofibers. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*.
<https://doi.org/10.1016/j.carpta.2022.100262>
- Barhoum, Ahmed, Bechelany, M., & Hamdy, A. (2019). Handbook of Nanofibers. In *Handbook of Nanofibers*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-53655-2>
- Bhardwaj, S., Bhardwaj, N. K., & Negi, Y. S. (2020). Effect of degree of deacetylation of chitosan on its performance as surface application chemical

for paper-based packaging. *Cellulose*. <https://doi.org/10.1007/s10570-020-03134-5>

Burns, N., Burroughs, M., Gracz, H., Pritchard, C. Q., Brozena, A. H., Willoughby, J. A., & Khan, S. (2015). Cyclodextrin facilitated electrospun chitosan nanofibers. *RSC Advances*. <https://doi.org/10.1039/C4RA09662B>

Chisca, S., Barzic, A. I., Sava, I., Olaru, N., & Bruma, M. (2012). Morphological and rheological insights on polyimide chain entanglements for electrospinning produced fibers. *Journal of Physical Chemistry B*, *116*(30), 9082–9088. <https://doi.org/10.1021/jp302957r>

Choi, K. H., Muhammad, N. M., Rehmani, M. A. A., & Kim, D. S. (2012). Hybrid piezo-electrostatic inkjet head for printed electronics. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*, *226*(3), 842–857. <https://doi.org/10.1177/0954406211414985>

Collins, G., Federici, J., Imura, Y., & Catalani, L. H. (2012). Charge generation, charge transport, and residual charge in the electrospinning of polymers: A review of issues and complications. *Journal of Applied Physics*, *111*(4). <https://doi.org/10.1063/1.3682464>

de Cassan, D., Becker, A., Glasmacher, B., Roger, Y., Hoffmann, A., Gengenbach, T. R., Easton, C. D., Hänsch, R., & Menzel, H. (2020). Blending chitosan-g-poly(caprolactone) with poly(caprolactone) by electrospinning to produce functional fiber mats for tissue engineering applications. *Journal of Applied Polymer Science*, *137*(18), 1–11. <https://doi.org/10.1002/app.48650>

De Vrieze, S., Westbroek, P., Van Camp, T., & Van Langenhove, L. (2007). Electrospinning of chitosan nanofibrous structures: Feasibility study. *Journal of Materials Science*, *42*(19), 8029–8034. <https://doi.org/10.1007/s10853-006-1485-6>

- Ekram, B., Abd El-Hady, B. M., El-Kady, A. M., Amr, S. M., Gabr, H., Waly, A. I., & Guirguis, O. W. (2019). Enhancing the Stability, Hydrophilicity, Mechanical and Biological Properties of Electrospun Polycaprolactone in Formic Acid/Acetic Acid Solvent System. *Fibers and Polymers*, 20(4), 715–724. <https://doi.org/10.1007/s12221-019-8795-1>
- El-araby, A., El Ghadraoui, L., & Errachidi, F. (2022). Usage of biological chitosan against the contamination of post-harvest treatment of strawberries by *Aspergillus niger*. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2022.881434>
- Erdal, N. B., Lando, G. A., Yadav, A., Srivastava, R. K., & Hakkarainen, M. (2020). Hydrolytic degradation of porous crosslinked poly(ϵ -caprolactone) synthesized by high internal phase emulsion templating. *Polymers*. <https://doi.org/10.3390/POLYM12081849>
- Esfahani, R. E., Zahedi, P., & Zarghami, R. (2021). 5-Fluorouracil-loaded poly(vinyl alcohol)/chitosan blend nanofibers: morphology, drug release and cell culture studies. *Iranian Polymer Journal (English Edition)*, 30(2), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s13726-020-00882-w>
- Ferreira, J. L., Gomes, S., Henriques, C., Borges, J. P., & Silva, J. C. (2014). Electrospinning polycaprolactone dissolved in glacial acetic acid: Fiber production, nonwoven characterization, and in Vitro evaluation. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(22), 37–39. <https://doi.org/10.1002/app.41068>
- Flamini, M. D., Lima, T., Corkum, K., Alvarez, N. J., & Beachley, V. (2022). Annealing post-drawn polycaprolactone (PCL) nanofibers optimizes crystallinity and molecular alignment and enhances mechanical properties and drug release profiles. *Materials Advances*, 3(7), 3303–3315. <https://doi.org/10.1039/d1ma01183a>
- Geng, X., Kwon, O., & Å, J. J. (2005). *Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution*. 26, 5427–5432.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.066>

Gordon, S. H., Cao, X., Mohamed, A., & Willett, J. L. (2005). Infrared spectroscopy method reveals hydrogen bonding and intermolecular interaction between components in polymer blends. *Journal of Applied Polymer Science*, 97(3), 813–821. <https://doi.org/10.1002/app.21775>

Gupta, B. S., & Moghe, A. K. (2013). Nanofiber structures for medical biotextiles. In *Biotextiles As Medical Implants* (1st ed.). Woodhead Publishing Limited. <https://doi.org/10.1533/9780857095602.1.48>

Hadjianfar, M., Semnani, D., & Varshosaz, J. (2018). Polycaprolactone/chitosan blend nanofibers loaded by 5-fluorouracil: An approach to anticancer drug delivery system. *Polymers for Advanced Technologies*. <https://doi.org/10.1002/pat.4417>

Hadjianfar, M., Semnani, D., Varshosaz, J., Mohammadi, S., & Tehrani, S. P. R. (2022). 5FU-loaded PCL/Chitosan/Fe₃O₄ Core-Shell Nanofibers Structure: An Approach to Multi-Mode Anticancer System. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. <https://doi.org/10.34172/apb.2022.060>

Hasnain, S., Beg, S., & Nayak, A. (Eds.). (2022). *Chitosan in Drug Delivery* (1st ed.). Academic Press Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2018-0-05332-3>

Ibrahim, A., & Sandy, A. (2018). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In A. Barhoum, M. Bechelany, & A. Makhoulf (Eds.), *Handbook of Nanofibers*. Springer, Cham. [https://doi.org/Verify currency and authenticity via CrossMark](https://doi.org/Verify%20currency%20and%20authenticity%20via%20CrossMark) Cite this entry Alghoraibi, I., Alomari, S. (2018). Different Methods for Nanofiber Design and Fabrication. In: Barhoum, A., Bechelany, M., Makhoulf, A. (eds) *Handbook of Nanofibers*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42789-8_11-2

Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). (2021). *Acetic acid*.

<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=acido+acetico&Units=SI&clR=on&cES=on#Electronic-Spec>

- Jana, S., Leung, M., Chang, J., & Zhang, M. (2014). Effect of nano- and micro-scale topological features on alignment of muscle cells and commitment of myogenic differentiation. *Biofabrication*, 6(3). <https://doi.org/10.1088/1758-5082/6/3/035012>
- Joudeh, N., & Linke, D. (2022). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801528-5.00001-4>
- Kajdič, S., Planinšek, O., Gašperlin, M., & Kocbek, P. (2019). Electrospun nanofibers for customized drug-delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51(January), 672–681. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.038>
- Kara, Y., He, H., & Molnár, K. (2020). Shear-aided high-throughput electrospinning: A needleless method with enhanced jet formation. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(37), 1–13. <https://doi.org/10.1002/app.49104>
- Kelsall, R. W., Hamley, I. W., & Geoghegan, M. (2005). Nanoscale Science and Technology. In *Nanoscale Science and Technology*. John Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/0470020873>
- Klossner, R. R., Queen, H. A., Coughlin, A. J., & Krause, W. E. (2008). Correlation of Chitosan ' s Rheological Properties and Its Ability to Electrospin. *Biomacromolecules*, 2947–2953. <https://doi.org/10.1021/bm800738u>
- Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: A review. *Chemical Society Reviews*, 38(12), 3484–3504. <https://doi.org/10.1039/b820162p>

- Leena, M. M., Yoha, K. S., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2021). Nanofibers in Food Applications. In K. Knoerzer & K. Muthukumarappan (Eds.), *Innovative Food Processing Technologies A Comprehensive Review* (pp. 634–650). Elsevier. <https://doi.org/Cham, Switzerland>
- Liu, Z., Ju, K., Wang, Z., Li, W., Ke, H., & He, J. (2019). Electrospun Jets Number and Nanofiber Morphology Effected by Voltage Value: Numerical Simulation and Experimental Verification. *Nanoscale Research Letters*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-019-3148-y>
- Luo, C. J., Stride, E., & Edirisinghe, M. (2012). Mapping the influence of solubility and dielectric constant on electrospinning polycaprolactone solutions. *Macromolecules*, *45*(11), 4669–4680. <https://doi.org/10.1021/ma300656u>
- Malheiro, V. N., Caridade, S. G., Alves, N. M., & Mano, J. F. (2010). New poly(ϵ -caprolactone)/chitosan blend fibers for tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, *6*(2), 418–428. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.07.012>
- Mishra, R., Militky, J., & Venkataraman, M. (2018). Electrospun nanofibers. In *Nanotechnology in Textiles: Theory and Application*. Woodhead Publishing in association with The Textile Institute. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102609-0.00002-X>
- Nadaf, A., Gupta, A., Hasan, N., Fauziya, N., Ahmad, S., Kesharwani, P., & Ahmad, F. J. (2022). Recent update on electrospinning and electrospun nanofibers: current trends and their applications. *RSC Advances*, *12*(37), 23808–23828. <https://doi.org/10.1039/d2ra02864f>
- Ohkawa, K., Cha, D., Kim, H., Nishida, A., & Yamamoto, H. (2004). Electrospinning of Chitosan. *Macromolecular Rapid Communications*, 1600–1605. <https://doi.org/10.1002/marc.200400253>
- Pakravan, M., Heuzey, M., & Aji, A. (2011). A fundamental study of chitosan / PEO electrospinning. *Polymer*, *52*(21), 4813–4824.

<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2011.08.034>

- Pawlak, A. (2019). The Entanglements of Macromolecules and Their Influence on the Properties of Polymers. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 220(10), 1–25. <https://doi.org/10.1002/macp.201900043>
- Plyusnina, I. O., Budylin, N. Y., & Shapagin, A. V. (2023). Phase Equilibria, Diffusion and Structure in the Epoxypolycaprolactone System. *Polymers*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/polym15010117>
- Qorri, B., DeCarlo, A., Mellon, M., & Szewczuk, M. R. (2020). Drug delivery systems in cancer therapy. In *Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems* (pp. 423–454). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819838-4.00016-X>
- Ramalingam, G., Kathirgamanathan, P., Ravi, G., Elangovan, T., Arjun kumar, B., Manivannan, N., & Kasinathan, K. (2020). Quantum Confinement Effect of 2D Nanomaterials. *Quantum Dots - Fundamental and Applications*, 1–12. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90140>
- Ramalingam, M., & Ramakrishna, S. (2017). Nanofiber Composites for Biomedical Applications. In *Nanofiber Composites for Biomedical Applications* (1st Editio, Vol. 4, Issue 1). Woodhead Publishing.
- Samy, M., Abdallah, H. M., Awad, H. M., & Ayoub, M. M. H. (2022). In vitro release and cytotoxicity activity of 5-fluorouracil entrapped polycaprolactone nanoparticles. *Polymer Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03804-9>
- Sarasam, A., & Madihally, S. V. (2005). Characterization of chitosan-polycaprolactone blends for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 26(27), 5500–5508. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.071>
- Sarasam, A. R., Krishnaswamy, R. K., & Madihally, S. V. (2006). Blending chitosan with polycaprolactone: Effects on physicochemical and antibacterial properties. *Biomacromolecules*, 7(4), 1131–1138.

<https://doi.org/10.1021/bm050935d>

- Senda, T., He, Y., & Inoue, Y. (2002). Biodegradable blends of poly(ϵ -caprolactone) with α -chitin and chitosan: Specific interactions, thermal properties and crystallization behavior. *Polymer International*, 51(1). <https://doi.org/10.1002/pi.793>
- Shenoy, S. L., Bates, W. D., Frisch, H. L., & Wnek, G. E. (2005). Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: Good solvent, non-specific polymer-polymer interaction limit. *Polymer*, 46(10), 3372–3384. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.03.011>
- Shim, H., & Sah, H. (2020). Assessment of residual solvent and drug in PLGA microspheres by derivative thermogravimetry. *Pharmaceutics*, 12(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070626>
- Smith, W. F., & Hashemi, J. (2014). *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales* (McGRAW-HILL (Ed.); Quinta edi).
- Stace, E. T., Mouthuy, P. A., Carr, A. J., & Ye, H. C. (2019). Biomaterials: Electrospinning. In *Comprehensive Biotechnology* (Third Edit, Vol. 5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64046-8.00273-1>
- Stijnman, A. C., Bodnar, I., & Hans Tromp, R. (2011). Electrospinning of food-grade polysaccharides. *Food Hydrocolloids*, 25(5), 1393–1398. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.01.005>
- Suresh, S., Becker, A., & Glasmacher, B. (2020). Impact of apparatus orientation and gravity in electrospinning—a review of empirical evidence. *Polymers*, 12(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/polym12112448>
- Ura, D. P., Rosell-Llompart, J., Zaszczynska, A., Vasilyev, G., Gradys, A., Szewczyk, P. K., Knapczyk-Korczak, J., Avrahami, R., Šišková, A. O., Arinstein, A., Sajkiewicz, P., Zussman, E., & Stachewicz, U. (2020). The role of electrical polarity in electrospinning and on the mechanical and structural

- properties of as-spun fibers. *Materials*, 13(18).
<https://doi.org/10.3390/ma13184169>
- Urbanek, O., Sajkiewicz, P., & Pierini, F. (2017). The effect of polarity in the electrospinning process on PCL/chitosan nanofibres' structure, properties and efficiency of surface modification. *Polymer*, 124, 168–175.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.07.064>
- Van Der Schueren, L., Steyaert, I., De Schoenmaker, B., & De Clerck, K. (2012). Polycaprolactone/chitosan blend nanofibres electrospun from an acetic acid/formic acid solvent system. *Carbohydrate Polymers*, 88(4), 1221–1226.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.01.085>
- Vargas-Osorio, Z., Ruther, F., Chen, S., Sengupta, S., Liverani, L., Michálek, M., Galusek, D., & Boccaccini, A. R. (2022). Environmentally friendly fabrication of electrospun nanofibers made of polycaprolactone, chitosan and κ -carrageenan (PCL/CS/ κ -C). *Biomedical Materials (Bristol)*, 17(4).
<https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac6eaa>
- Varshosaz, J., Jajanian-Najafabadi, A., Soleymani, A., & Khajavinia, A. (2018). Poly (butylene adipate-co-terephthalate) electrospun nanofibers loaded with 5-fluorouracil and curcumin in treatment of colorectal cancer cells. *Polymer Testing*, 65. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2017.11.020>
- Vunain, E., Mishra, A. K., & Mamba, B. B. (2017). Fundamentals of chitosan for biomedical applications. In *Chitosan Based Biomaterials: Volume 1: Fundamentals* (Vol. 1). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100230-8.00001-7>
- Wen, X., Xiong, J., Lei, S., Wang, L., & Qin, X. (2022). Diameter Refinement of Electrospun Nanofibers: From Mechanism, Strategies to Applications. *Advanced Fiber Materials*, 4(2), 145–161. <https://doi.org/10.1007/s42765-021-00113-8>

- William D. Callister, J., & Rethwisch, D. G. (2013). Material Science and Engineering. In *Materials Science and Engineering* (9th ed.). Wiley.
- Williams, G. R., Raimi-Abraham, B. T., & Luo, C. J. (2018). *Nanofibres in Drug Delivery*. UCL Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/j.ctv550dd1>
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications [Review-article]. *Chemical Reviews*, 119(8), 5298–5415. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593>
- Yildizhan, H., Barkan, N. P., Turan, S. K., Demiralp, Ö., Demiralp, F. D. Ö., Uslu, B., & Özkan, S. A. (2018). Treatment strategies in cancer from past to present. In *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* (1st ed., pp. 1–37). William Andrew Applied Science. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/C2016-0-04190-6>
- Zdraveva, E., Fang, J., Mijovic, B., & Lin, T. (2017). Electrospun nanofibers. In *Structure and Properties of High-Performance Fibers*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100550-7.00011-5>
- Zhang, Y., Ullah, I., Zhang, W., Ou, H., Domingos, M., Gloria, A., Zhou, J., Li, W., & Zhang, X. (2020). Preparation of electrospun nanofibrous polycaprolactone scaffolds using nontoxic ethylene carbonate and glacial acetic acid solvent system. *Journal of Applied Polymer Science*. <https://doi.org/10.1002/app.48387>