

Desarrollo de fibras poliméricas de PLA/PVP incorporadas con Clorhexidina para la prevención de infecciones cutáneas

Rosas de la Rosa Oliver Alejandro (décimo semestre en Ingeniería Química)^{1,2,*}, Bernal Cuevas Ramiro Antonino (profesor asesor)¹, Acevedo Escalante Manuel Francisco (profesor asesor)¹ y Vélaz Rivas Itziar (profesor responsable)^{2*}.

¹Universidad Iberoamericana Puebla, San Andrés Cholula, Puebla, México

²Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Resumen

Actualmente, existe un incremento alarmante en la resistencia a los antibióticos por diversos microorganismos patógenos, generando un problema de salud pública global. Las infecciones bacterianas pueden provocar que el tejido muera por falta de irrigación sanguínea. En 2019 México fue el segundo país con mayor número de muertes por esta causa. Ante esto, se desarrollaron fibras poliméricas de polivinilpirrolidona (PVP) y ácido poliláctico (PLA) con clorhexidina (CHX) incorporada para su administración vía tópica. Se analizaron las interacciones moleculares de las disoluciones CHX-PVP y CHX-PLA tanto en disolución mediante espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis) y de fluorescencia, como en estado sólido mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), difracción de Rayos X (DRX), análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Posteriormente, se realizaron fibras a partir de disoluciones fármaco-polímero mediante la técnica de hilado por soplado (SBS), que se caracterizaron morfológicamente mediante microscopía óptica. Finalmente, se determinó la liberación de fármaco desde fibras y dispersiones sólidas mediante espectrofotometría UV-Vis. Los ensayos demostraron la presencia de interacciones moleculares fármaco-polímero tanto en disoluciones como en estado sólido. Las fibras obtenidas presentan diámetros entre 1625-2237 nm, siendo las de CHX-PVP las que presentan más roturas y discontinuidad de tamaño. Se observa que, en general, la liberación de CHX es impulsada por mecanismos de difusión. Se concluye que las fibras de PVP y PVP/PLA/PVP son efectivas para liberaciones de fármaco más rápidas mientras que las fibras de PLA y PLA/PVP/PLA para liberaciones continuas a largo plazo.

Palabras clave: Fibras poliméricas, polivinilpirrolidona, ácido poliláctico, clorhexidina, interacciones moleculares, hilado por soplado (SBS), cinéticas de liberación.

*Autor Corresponsal: oliver.rosas@iberopuebla.mx, itzvelaz@unav.es

Introducción

Actualmente, existe un incremento alarmante en el desarrollo de resistencia a los antibióticos por diversos microorganismos patógenos, generando un problema de salud pública global. La propagación de estos microorganismos sigue evolucionando rápidamente en todo el mundo. Esto, principalmente, ha sido causa de la falta de seguimiento adecuado de los esquemas terapéuticos actuales [1, 2].

La resistencia de estos microorganismos es una de las mayores amenazas para la salud [3, 4]. La lista mundial de patógenos prioritarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017 clasifica a las *Enterobacterias*, *Pseudomonas* y *A. Baumannii* en la categoría de máxima prioridad [5].

Las infecciones bacterianas pueden provocar la coagulación de los vasos sanguíneos del área infectada, provocando que el tejido muera por falta de irrigación sanguínea. Algunas infecciones necrosantes de la piel se extienden profundamente a lo largo de la superficie del tejido conjuntivo que cubre el músculo (fascitis necrosante), mientras que otras se extienden en las capas externas de la piel (celulitis necrosante). Dichas infecciones se deben, comúnmente, a la combinación de diferentes tipos de bacterias [6].

Con base en la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), en 2019 México registró 2872 fallecimientos por enfermedades de la piel y el tejido

subcutáneo, convirtiéndose en el segundo país de la OCDE con mayor número de muertes de este tipo [7]. La demora en el diagnóstico y el tratamiento, así como una insuficiente extirpación quirúrgica del tejido muerto empeoran el pronóstico [6].

Los sistemas de administración de liberación inmediata convencionales han sido criticados por no ser capaces de proporcionar una terapia óptima para enfermedades crónicas, así como por su potencial para inducir efectos adversos. Esto se debe principalmente a los patrones típicos de liberación y absorción rápidos y pulsados de su carga de fármaco, produciendo una concentración sistémica del fármaco que fluctúa rápidamente [8]. Ante esto, la nanotecnología tiene una gran importancia en el área farmacéutica, gracias al desarrollo de materiales que mejoran los efectos terapéuticos de los fármacos, ejemplo de ello son los apósitos, constituidos por nanofibras poliméricas [1].

Actualmente existen diversos apósitos comerciales para el tratamiento de lesiones cutáneas como: Hyalofill-f®, Halobac®, Membracel®, xCell®, Dengiflex®, etc. [1, 9]. Sin embargo, este tipo de apósitos están conformados de fibras a escala micrométrica, que tienen una reducida área superficial para la transferencia de materia, respecto a las fibras nanométricas [1].

Aunado a lo anterior, los biomateriales se han convertido en una parte integral de la medicina actual. Reportado su uso y efectividad en ingeniería de tejidos [10-13], administración de fármacos [14], terapia celular personalizada [15]; tratamiento de cáncer por inmunoterapia [16]; aplicaciones

ambientales y de energía [17]; entre otras [18]. De esta primer área, destacan los trabajos de Abdulghani et al. [11] y Whitaker et al. [13], donde concluyeron que los biomateriales pueden diseñarse para mejorar la modulación del comportamiento de las células inmunitarias, pudiendo transferirse en parte a la metodología *in situ* y permitiendo un ciclo de desarrollo más rápido.

Actualmente, diversos estudios han reportado la efectividad del fármaco Clorhexidina (CHX) ante el tratamiento y prevención de infecciones por actividad microbiana. Se ha demostrado su uso como solución tópica, dentro de apósitos y con diferentes soluciones para prevenir o tratar infecciones de las heridas por quemaduras [19] y se ha probado que la clorhexidina reduce la formación de biopelículas polimicrobianas [20].

El hilado por soplado en solución (SBS) es una técnica de fabricación que permite obtener fibras con diámetros submicrométricos mediante el uso de gas presurizado [21]. Ante ello, se han reportado trabajos que han demostrado la efectividad del método SBS para la producción de nanomateriales, como son andamios fibrosos [22], micro y nanofibras poliméricas [23, 24], apósitos conformados por uno o más polímeros [21, 25], etc. Entre los trabajos más destacados se encuentra el realizado por Domínguez et al. en [26] donde demostraron que el método SBS es una técnica apropiada para preparar materiales a base de polisulfona con morfología controlada. Finalmente, se mencionó que la velocidad de alimentación y la presión del aire inflúan en la cantidad de fibras producidas, mientras que la presión del aire, la distancia de trabajo y la velocidad de alimentación tuvieron un mayor impacto en el tamaño de fibras. Por otro lado, González et al. realizaron fibras poliméricas de fluoruro de polivinilideno (PVDF), óxido de polietileno (PEO) y etilvinilacetato (EVA) utilizando SBS, concluyendo que dicha técnica demostró ser efectiva para la preparación de fibras poliméricas submicrométricas de estos polímeros [25].

Durante los últimos años, diversas publicaciones relacionadas con las nanofibras poliméricas en el campo de las aplicaciones médicas han aparecido en la literatura [1, 27, 28, 29, 30, 31]. Uno de los principales usos de las nanofibras poliméricas es como nuevos portadores para el suministro de moléculas terapéuticas tópicos y locales, así como su comportamiento de liberación controlada y sostenida [17]. Se han realizado trabajos donde se evalúa la eficiencia y características de hidrogeles [28], fibras de acetato de polivinilo (PVA) [27], polivinilpirrolidona (PVP) [31], ácido poliláctico (PLA) [1, 29] y PVP/PLA [30] al incorporarles fármacos para el tratamiento y/o prevención de infecciones. Entre los resultados obtenidos: Gama menciona que las fibras de PVA con gentamicina y diclofenaco embebidos inhibieron el crecimiento bacteriano de *B. subtilis* y *E. coli*, indicando que las fibras son útiles para el tratamiento de infecciones generadas por lesiones cutáneas [27]; Bonan et al. desarrollaron y caracterizaron nanofibras de PVP y PLA cargadas con aceite de copaiba mediante SBS, obteniendo fibras suaves y continuas, concluyendo que la técnica de SBS fue efectiva para la creación de estas fibras, la PVP y el aceite aumentaron el diámetro de las fibras sin causar cambios morfológicos, el FTIR demostró la presencia de aceite en las

fibras y se afirmó que es posible producir membranas fibrosas con gran potencial en la aplicación de apósitos controlando la relación de PLA/PVP y la presencia de aceite [30]; finalmente, Gama et al. desarrollaron apósitos de PLA/PCL incorporados con levofloxacin, obteniendo apósitos capaces de absorber el 100% del fármaco adicionado y lo libera casi en su totalidad en medio líquido, teniendo potencial como una forma farmacéutica para la administración del fármaco vía transdérmica [1].

Considerando la problemática que existe a nivel mundial y nacional reportada por múltiples instancias con respecto a la tasa de mortalidad por infecciones cutáneas causadas por microorganismos y las consecuencias que estas tienen en los pacientes, el presente trabajo propone el desarrollo de fibras de PLA y PVP con clorhexidina incorporada, los cuales, debido a su biocompatibilidad, estructura altamente porosa y diversidad morfológica podrían ofrecer ventajas significativas como una aplicación directa sobre el sitio afectado, promoviendo la absorción y liberación del antibiótico de manera controlada, una reducción de la posibilidad de infección, la disminución de las dosis empleadas y un fácil apego al esquema terapéutico indicado [1, 27, 32, 33]. De la misma manera, se pretenden analizar los parámetros cinéticos y perfiles de liberación del fármaco desde dispersiones sólidas y fibras a lo largo del tiempo y se intentará elucidar el mecanismo de liberación en cada caso, análisis que, generalmente, son omitidos en las investigaciones actuales sobre administración de fármacos desde fibras poliméricas a pesar de su relevancia para describir el comportamiento de liberación de fármaco en el medio.

Metodología

En la Fig. 1 se muestra la metodología empleada para la realización del presente trabajo, la cual se describe a continuación.

Materiales

PVP ($P_m=360,000$ g/mol, Sigma-Aldrich), PLA (producido por Resinex España, SL, y manufacturado por Nature Works LLC (Blair, NE, USA)), CHX ($\geq 99.5\%$, $P_m=505.45$ g/mol, Sigma-Aldrich), etanol (99.5%, PanReac AppliChem) y diclorometano (DCM) (99.95%, Quimipur).

Interacciones moleculares en estado líquido

Se elaboraron disoluciones de PVP al 10, 9 y 6% p/p y PLA al 9, 8 y 6% p/p utilizando como disolvente etanol y diclorometano, respectivamente. Posteriormente, se prepararon disoluciones de CHX al 3.0×10^{-5} , 2.0×10^{-5} y 1.0×10^{-6} M utilizando como solvente etanol, diclorometano y las disoluciones de PVP y PLA antes mencionadas (las disoluciones PVP y PLA al 9% p/p solo se utilizaron en las disoluciones al 1.0×10^{-6} M). Finalmente, se recolectaron los espectros de absorbancia de las disoluciones al 1.0×10^{-5} M en intervalos de 200-325 nm utilizando un espectrofotómetro UV-Visible de matriz de diodo Agilent Cary 8454 (Santa Clara, CA, USA) y se recopilieron los espectros de fluorescencia de las disoluciones al 1.0×10^{-6} M en un rango de 300-400 nm (PVP) y 300-440 nm (PLA) utilizando un

espectrofluorímetro Perkin Elmer LS-50B; λ excitación: 290 nm, λ emisión: 340 nm, apertura de rendijas: 3 nm (5 repeticiones por ensayo).

Preparación de dispersiones sólidas

Se prepararon dispersiones sólidas de CHX-PVP y CHX-PLA utilizando el método del cosolvente [34], disolviendo los polímeros y el fármaco por separado usando la mínima cantidad de disolventes (etanol para PVP y diclorometano para PLA); una vez disueltos, se mezcló el fármaco con cada polímero y se eliminó el disolvente por rotavapor (Rotavapor R-200, controlador de vacío V-800 y baño calefactor B-490 Büchi, temperatura de baño de 100 °C y presión de 100 mbar) para el etanol y por evaporación natural para el diclorometano en proporciones fármaco-polímero 30-70, 40-60 y 50-50 p/p. Con efectos comparativos se prepararon mezclas físicas (MF) de CHX-PVP y CHX-PLA en proporción 50-50 p/p, las cuales consistieron en mezclar el fármaco con cada polímero en estado sólido.

Interacciones moleculares en estado sólido

Una vez eliminado el disolvente de las dispersiones, se procedió a analizarlas junto a la CHX, PVP y PLA en estado sólido. La Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR) se realizó con un espectrómetro FTIR Shimadzu IRAffinity-1S equipado con un accesorio ATR de diamante. Los espectros se registraron con resolución de 4 cm^{-1} (100 escaneos). Para el análisis por difracción de Rayos X (DRX) se empleó un difractor de rayos X Bruker D8 y un generador de rayos X Kristalloflex K760. Analizando las muestras en un rango de 5-60° (2 θ), D(2 θ) de 0.03° cada 2 segundos. Los análisis termogravimétricos (TGA) se realizaron con un analizador térmico TA Instruments SDT650. Las medidas se realizaron de 35-1000 °C con velocidad de calentamiento de 20 °C/min. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó con un calorímetro TA Instruments DSC25. Las medidas fueron recopiladas de -20–200 °C con velocidad de paso de 20 °C/min.

Elaboración de fibras

Se prepararon soluciones de PVP y PLA 6% p/v disueltos en etanol y diclorometano, respectivamente, a las cuales se les incorporó clorhexidina 0.46% p/p con respecto al polímero en base seca, para ello se disolvieron 3 g de polímero en 50 mL de disolvente y se añadieron 13.8 mg de fármaco. Una vez disueltas las soluciones, fueron colocadas en un equipo SBS para la obtención de fibras, conformado por un sistema de hilado (aerógrafo profesional XTech 500, SAGOLA, de pico concéntrico de 0.5 mm), un colector de malla con portaobjeto y una fuente de aire comprimido (Wenzhou hanfong machinery co. Ltd., 3 L, 1-5HP). La solución fue inyectada a través de la boquilla interna con un flujo de 129.31 $\mu\text{L}/\text{min}$ y el gas presurizado fue suministrado con una presión de 1.4 \pm 0.2 bar.

Análisis morfológico

Las muestras de las fibras se analizaron en un microscopio óptico Axiolab 5 (Carl Zeiss Suzhou, Co. Ltd., Suzhou, China) a magnificaciones de X20, X50 y X100. El diámetro de las fibras se determinó utilizando el software ImageJ

(Versión 1.54b de Java) realizando 50 mediciones por cada imagen de las muestras. Los datos recolectados se analizaron utilizando el software OriginPro 2019b (Versión 9.6.5.169 de OriginLab) para determinar el diámetro promedio y la distribución de las fibras.

Elaboración de discos

Para obtener ensayos homogéneos y reproducibles, se hicieron discos de fármaco-polímero de 1.3 mm de diámetro y 1 mm de ancho. Para ello, se pesaron 110 mg de fibras con fármaco y se colocaron en una prensa hidráulica PerkinElmer 25T con una presión de 5 $\times 10^{-4}$ N por 5 minutos. Por otro lado, se elaboraron discos mixtos que contenían ambos polímeros y fármaco. Se colocaron en la prensa 110 mg de fibras totales en el siguiente orden: 40% p/p de PLA, 20% p/p de PVP y 40% p/p de PLA con respecto al peso total para obtener discos mixtos PLA/PVP/PLA. Asimismo, se prepararon discos mixtos de fibras PVP/PLA/PVP.

Liberación de clorhexidina desde dispersiones sólidas y fibras

Las liberaciones se desarrollaron utilizando el método de cestillo USP [35] a 50 rpm. Se colocó la cantidad de cada dispersión sólida y MF preparadas conteniendo 7 mg de CHX en un recipiente SOTAX AT7 smart (Sotax, Basel, Suiza) que contenía 500 mL de agua desionizada como medio de liberación a 35 °C. Se recolectaron alícuotas de 2 mL, las cuales fueron sustituidas por medio fresco para mantener un volumen constante. Por otro lado, las liberaciones desde fibras se realizaron con toma de muestra manual colocando los discos a base de fibras en cestillos dentro de vasos de precipitado de 25 mL, con 20 mL de medio de liberación a temperatura ambiente y recolectando alícuotas de 800 μL .

En ambos casos, se recolectaron 27 alícuotas en 4 horas de experimento (3 ensayos por muestra).

Medición de fármaco liberado por UV-Vis

Se midió la absorbancia de las alícuotas obtenidas anteriormente utilizando un espectrofotómetro UV-Visible; se determinó la absorbancia en el máximo de absorción del fármaco en PVP [36] y PLA, $\lambda_{\text{máx}}$ =254 y 267 nm, respectivamente. Para determinar la concentración de CHX liberada ([CHX]) se empleó la siguiente ecuación de la recta de calibrado:

$$y = 28709x + 5.1 \times 10^{-3} \quad (1)$$

Siendo y la absorbancia obtenida en los $\lambda_{\text{máx}}$ y x la [CHX] en molaridad (M).

Una vez conocida la [CHX], se procedió a determinar el porcentaje de clorhexidina liberada en cada muestra con respecto a la cantidad total de fármaco liberado.

Modelos matemáticos

Para determinar los mecanismos de liberación de clorhexidina desde DS y fibras, se ajustaron los resultados correspondientes al 80% de clorhexidina liberada, respecto a la cantidad total de fármaco liberada en cada experimento a lo largo del tiempo a 6 modelos matemáticos [37-43]:

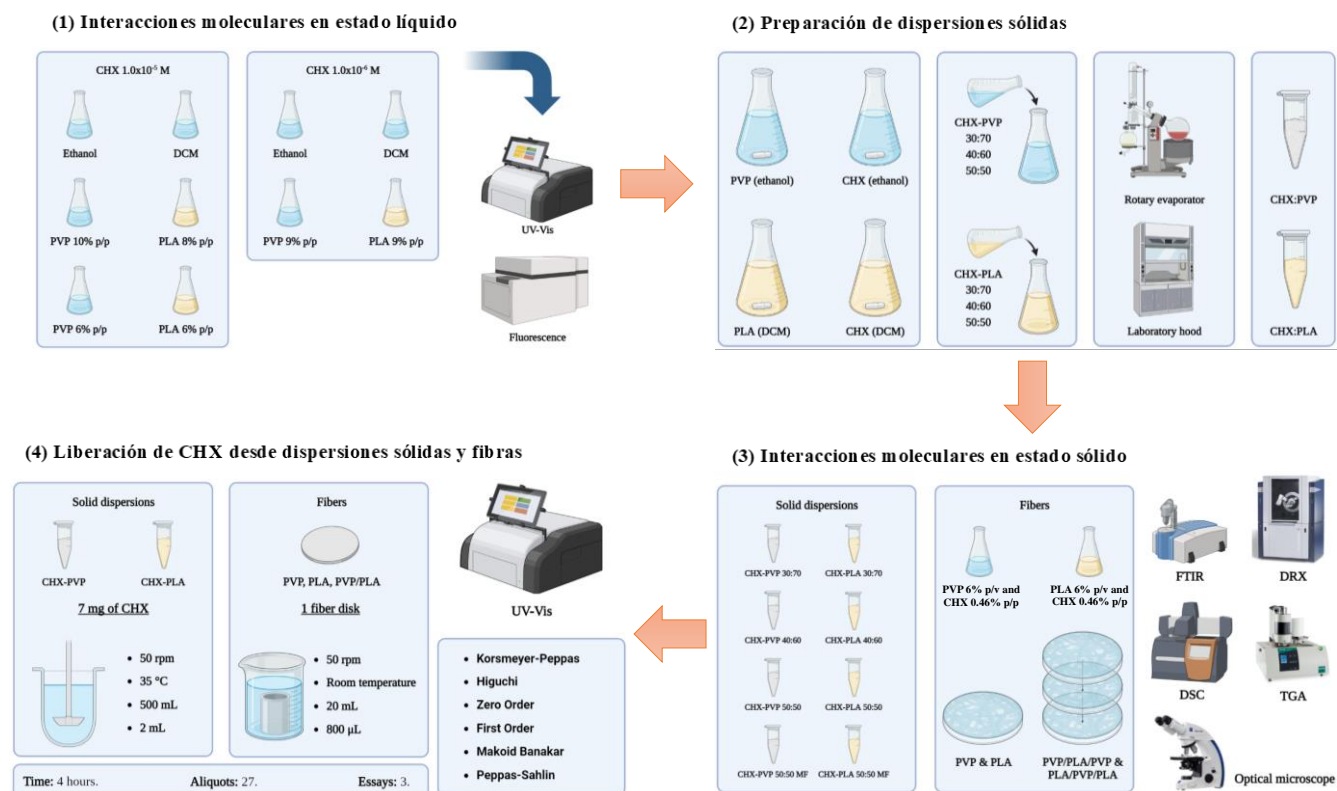


Fig. 1. Metodología empleada para la elaboración del presente trabajo.

Korsmeyer-Peppas:

$$M_t/M_\infty = k_{KP} t^n \quad (2)$$

Higuchi:

$$M_t/M_\infty = k_H t^{0.5} \quad (3)$$

Cinética de orden cero:

$$M_t/M_\infty = k_0 t \quad (4)$$

Cinética de primer orden:

$$M_t/M_\infty = 1 - e^{-k_1 t} \quad (5)$$

Makoid-Banakar:

$$M_t/M_\infty = k_{MB} t^n e^{-ct} \quad (6)$$

Peppas-Sahlin:

$$M_t/M_\infty = k_D t^m + k_R t^{2m} \quad (7)$$

Donde t es el tiempo de liberación (min.), M_t la cantidad de fármaco liberado en función del tiempo, M_∞ la cantidad total de fármaco liberado, k_{KP} , k_H , k_0 , k_1 , k_{MB} , k_D y k_R son constantes cinéticas, n y m son exponentes difusionales, los cual indican el mecanismo de liberación del fármaco y c es la tasa de desactivación de primer orden.

Resultados y Discusión

Interacciones moleculares en estado líquido

Espectroscopia Ultravioleta Visible (UV-Vis)

En la Fig. 2 se muestran los espectros de absorbancia de la clorhexidina pura y en contacto con PVP y PLA a diferentes concentraciones.

Las diferencias entre los espectros de CHX pueden deberse a la polaridad del disolvente empleado [44]. En comparación con la clorhexidina, en ambas gráficas, se observa un aumento en la absorbancia de las disoluciones fármaco-polímero, así como un desplazamiento en la longitud de onda de $\lambda_{m\acute{a}x}$ en función de la concentración del polímero, siendo más notorio en disoluciones CHX-PLA. Esto sugiere la presencia de interacciones moleculares entre la clorhexidina y cada polímero [45, 46].

Análisis de fluorescencia

En la Fig. 3 se representan los espectros de emisión de la clorhexidina pura y en contacto con PVP y PLA al 9% p/p. A los espectros del PVP (Fig. 3a) se les restó la señal Raman del etanol para presenciar las interacciones químicas fármaco-polímero [47]. Los espectros muestran picos máximos en intervalos de 320-340 nm, correspondientes a los clorobencenos de la clorhexidina [44]. Se observan cambios en la intensidad del pico máximo de las disoluciones fármaco-polímero en comparación con la clorhexidina pura. Estos cambios pueden ser indicativo de interacciones moleculares entre el fármaco y los polímeros [48].

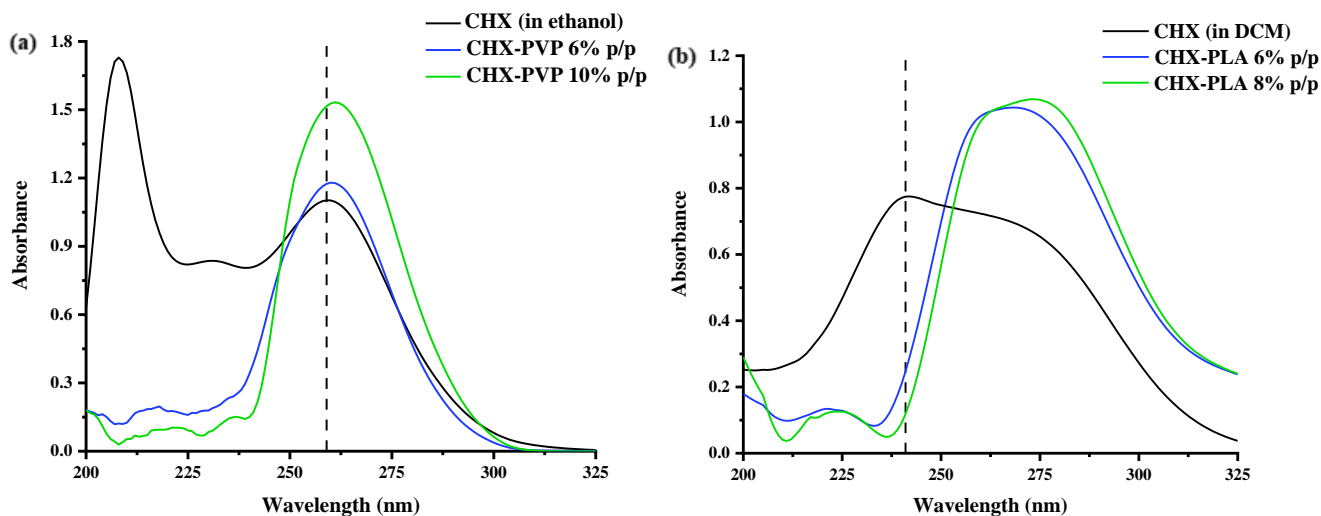


Fig. 2. Espectros UV-Vis de CHX a concentraciones fijas de (a) 2.0×10^{-5} M y en presencia de PVP al 6 y 10% p/p en etanol y (b) 3.0×10^{-5} M en presencia de PLA 6 y 8% p/p en diclorometano.

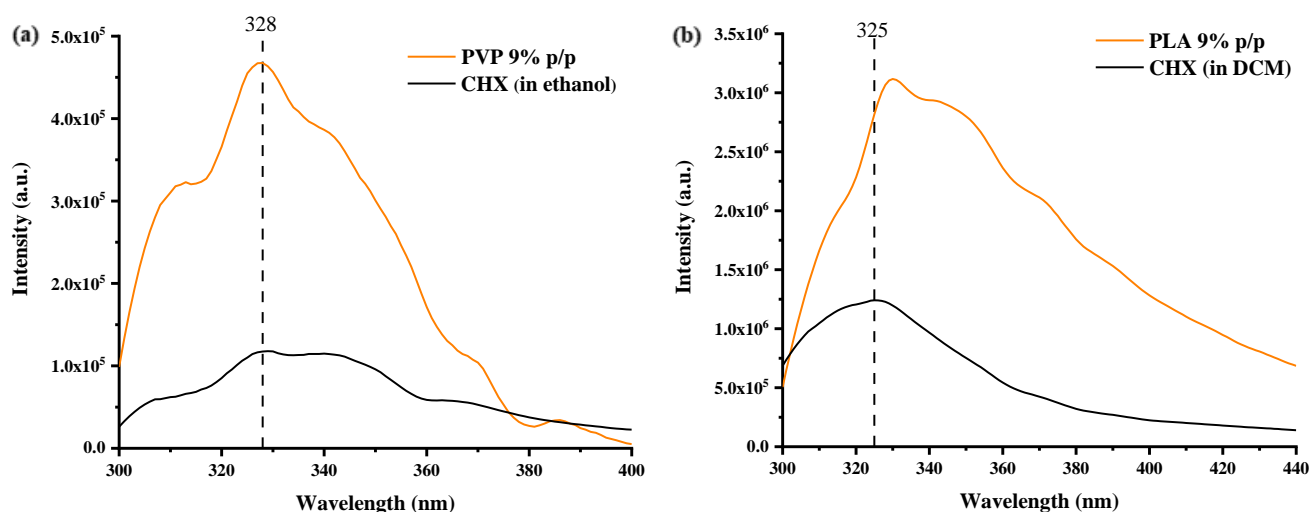


Fig. 3. Espectros de emisión de CHX 1.0×10^{-6} M en presencia de (a) PVP y (b) PLA 9% p/p en etanol y diclorometano, respectivamente ($\lambda_{excitación}$: 290 nm, $\lambda_{emisión}$: 328 nm).

Interacciones moleculares en estado sólido.

Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR).

Los espectros de FTIR de compuestos puros (CP) y dispersiones sólidas (DS) de CHX-PVP y CHX-PLA se observan en la Fig. 4. El espectro IR de la clorhexidina muestra picos de absorción a 1598.0 cm^{-1} (banda de flexión N-H), 1532.5 cm^{-1} (banda de flexión N-H de amina aromática), 1476.2 cm^{-1} (modo de tensión C=N), 1246.9 cm^{-1} (modo de tensión C-N de amina aromática), 1086.6 y 1005.2 cm^{-1} (modo de tensión C-N) y 810.7 cm^{-1} (modo de tensión C=C) [49, 50]. El espectro de PVP (Fig. 4a) muestra picos a 1650.4 cm^{-1} (modo de tensión C=O) y 1284.5 cm^{-1} (asociada al enlace C-N de una amina) [50, 51, 52]. El espectro de PLA (Fig. 4b) presenta picos a 1749.5 cm^{-1} (modo de tensión C=O de un grupo éster), 1450.9 cm^{-1} (banda de flexión CH_3 simétrico), 1358.9 cm^{-1} (banda de flexión CH_3 asimétrico), 1087.6 cm^{-1} (banda de tensión C-O de éster alifático) [50, 53, 54].

Los espectros de las dispersiones sólidas CHX-PVP presentan desplazamientos en bandas típicas de clorhexidina y PVP como el enlace C=N (de 1476.2 a 1486.5 cm^{-1}) y C-N (de 1246.9 cm^{-1} y 1284.5 cm^{-1} a una sola banda en 1287.2 cm^{-1}).

Los espectros de las dispersiones sólidas CHX-PLA muestran desplazamientos en bandas típicas de clorhexidina y PLA como enlaces N-H (de 1598.0 a 1575.9 cm^{-1} y de 1532.5 a 1520.1 cm^{-1}), C=N (de 1476.2 a 1492.4 cm^{-1}) y C=C (de 810.7 a 823.0 cm^{-1}).

Los espectros IR de las MF muestran picos típicos presentes en los CP (CHX, PVP y PLA).

Lo anterior sugiere la presencia de interacciones moleculares entre la clorhexidina y cada polímero en las dispersiones sólidas. Por otro lado, se propone la falta de interacciones moleculares en las MF fármaco-polímero [51-57].

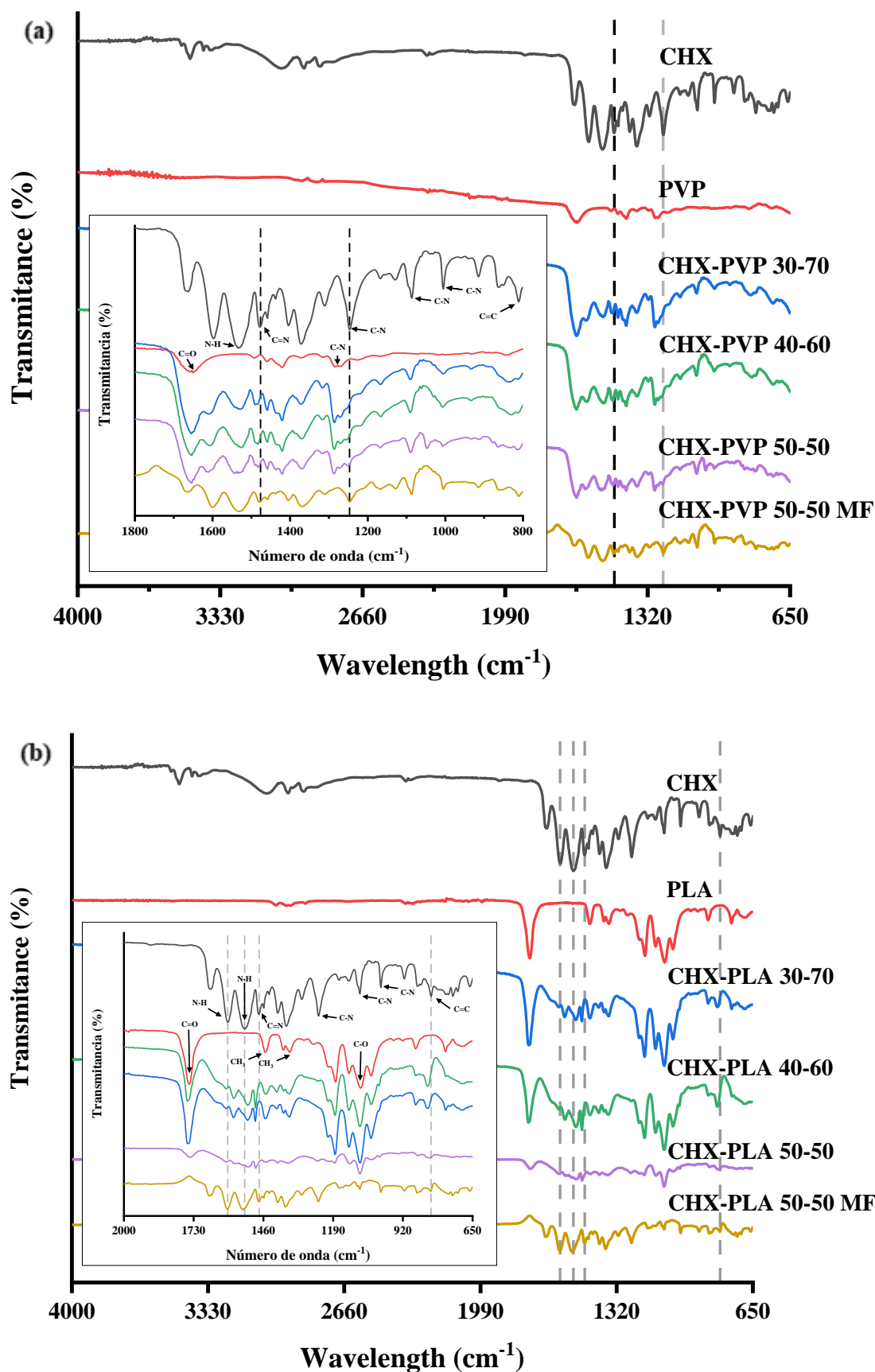


Fig. 4. Espectros FTIR de compuestos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) (a) CHX-PVP y CHX-PLA. Se representan espectros ATR-FTIR completos ($4000\text{--}650\text{ cm}^{-1}$) y, en la parte inferior, el zoom ($2000\text{--}650\text{ cm}^{-1}$).

Difracción de Rayos X (DRX)

Los difractogramas de las dispersiones sólidas fármaco-polímero se representan en la Fig. 5. El espectro de clorhexidina presenta gran cantidad de picos, mostrando alta cristalinidad [58]. El espectro de PVP (Fig. 5a) muestra picos característicos en 12.0° y 20.8° [59-62] y el espectro de PLA (Fig. 5b) presenta picos en 16.7° y 19.1° [61].

Los difractogramas de las dispersiones CHX-PVP 30-70 y 40-60 muestran compuestos amorfos. A su vez, la composición CHX-PVP 50-50 presenta cambios en intensidad en 7.3° , 12.0° , 20.8° y 24.7° .

Los difractogramas de las dispersiones CHX-PLA son similares al PLA puro, sin embargo, se presentan cambios leves en 19.0° y 22.4° .

Las MF muestran picos característicos de sus CP.

El cambio en los difractogramas sugiere la presencia de interacciones moleculares en las dispersiones fármaco-polímero, a diferencia de las MF donde estas no se establecen [63, 64].

Análisis termogravimétrico (TGA)

Los termogramas de las dispersiones fármaco-polímero y compuestos puros se representan en la Fig. 6. La Tabla 1 muestra los porcentajes de pérdida de masa y la temperaturas de sus picos máximos. El termograma de la CHX reportó pérdidas de masa a 209.17°C y 472.72°C , atribuidas al punto de degradación del grupo biguanida y al grupo paracloroanilina, respectivamente [65-67]. El espectro de PVP mostró una pérdida de masa a 437.70°C , atribuido a la ruptura del enlace carbonilo [68-71]. El termograma de PLA presenta una pérdida de masa a 366.2°C , atribuido a reacciones de transesterificación [72-74].

Los termogramas de las MF y dispersiones fármaco-polímero, presentan pérdidas de masa en temperaturas cercanas a los componentes puros.

Los cambios en la temperatura de degradación sugieren la presencia de interacciones químicas y aumento en la estabilidad de los enlaces entre los componentes de las dispersiones fármaco-polímero y MF. Se sugiere que las MF presentan interacciones moleculares en la etapa de fusión.

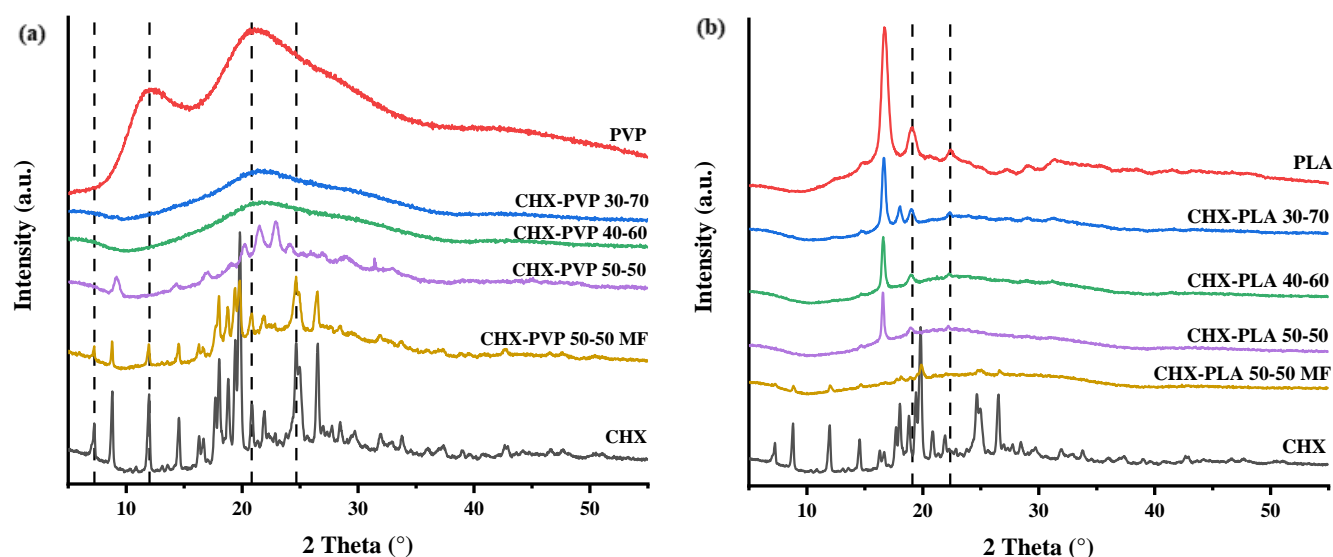


Fig. 5. Difractogramas de Rayos X de compuestos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) (a) CHX-PVP y (b) CHX-PLA.

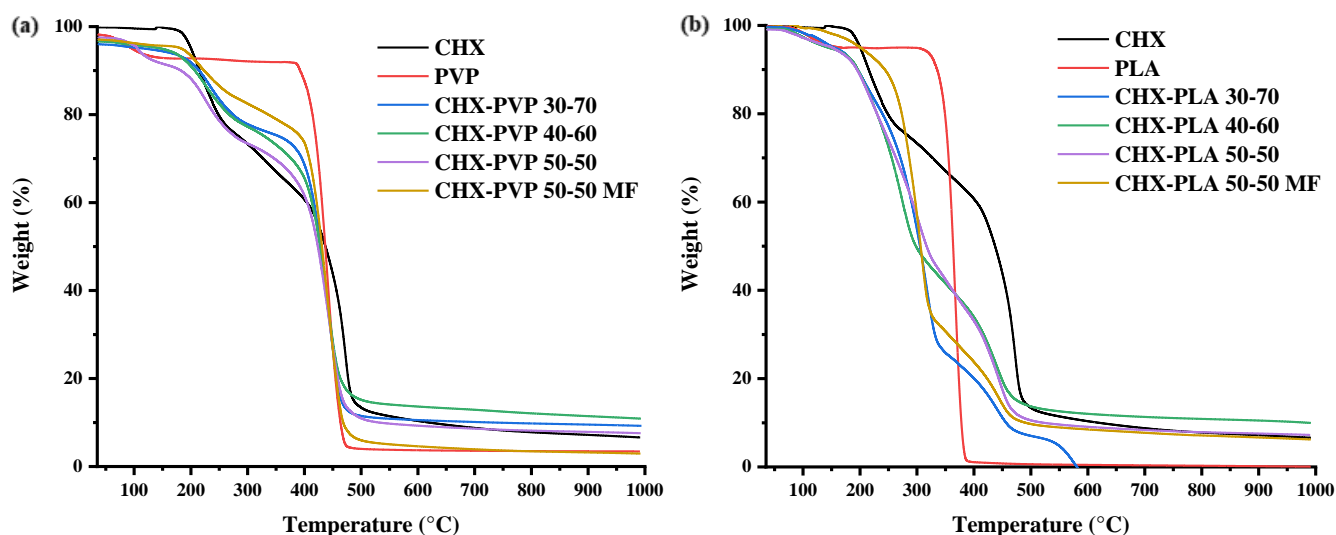


Fig. 6. Termogramas de compuestos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) (a) CHX-PVP y (b) CHX-PLA.

Tabla 1. Porcentaje de pérdida de masa y temperatura del pico máximo obtenidos del análisis TGA de los compuestos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) fármaco-polímero.

Compound / System	Mass loss (%)	Maximum peak temperature (°C)
CHX	27.155	209.17
	52.349	472.72
PVP	88.096	437.70
30:70	17.434	231.31
	63.842	438.87
40:60	18.124	222.77
	58.031	439.70
CHX:PVP	18.480	224.69
	62.037	442.83
50:50 MF	13.980	216.86
	71.716	439.10
PLA	94.283	366.16
30:70	72.125	317.84
	16.011	440.85
	9.061	575.32
40:60	51.823	279.90
CHX:PLA	25.519	439.94
	51.679	304.15
50:50	30.360	443.00
	63.575	308.53
50:50 MF	15.316	444.09

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Los termogramas de las dispersiones sólidas fármaco-polímero y compuestos puros se representan en la Fig. 7, y los valores térmicos de las gráficas se muestran en la Tabla 2. Los termogramas DSC de la clorhexidina, PVP y PLA muestra picos endotérmicos principales a 136.03 °C, 163.93 °C y 163.44 °C, respectivamente, correspondiente a sus puntos de fusión [75-81].

Los espectros DSC de las dispersiones CHX-PVP (Fig. 7a) y CHX-PLA (Fig. 7b), presentan picos endotérmicos entre los valores de los picos de los compuestos puros. Por otro lado, las MF de ambas dispersiones presentan picos endotérmicos similares a los compuestos puros.

El desplazamiento de los picos endotérmicos sugiere la presencia de interacciones moleculares en las dispersiones sólidas por cosolvente, al igual que se descarta la presencia de estas interacciones en las MF [57, 82].

Fibras

Análisis morfológico

En la Fig. 8 se representa la morfología de las fibras obtenidas por SBS a magnificaciones de X20, X50 y X100. La Fig. 9 muestra los histogramas correspondientes a la distribución de los diámetros de las fibras antes mencionadas.

Las fibras del sistema CHX-PVP presentan rupturas, no linealidad, poca formación de aglomeraciones y diámetros entre 586-4099 nm, con diámetro promedio de 1625 nm.

Las fibras del sistema CHX-PLA presentan linealidad, poca formación de aglomeraciones, sin rupturas. Los diámetros están comprendidos entre 1314-3769 nm, con diámetro promedio de 2237 nm.

Las fibras de CHX-PLA muestran mayor diámetro y dispersión de tamaños en comparación con las fibras de CHX-PVP.

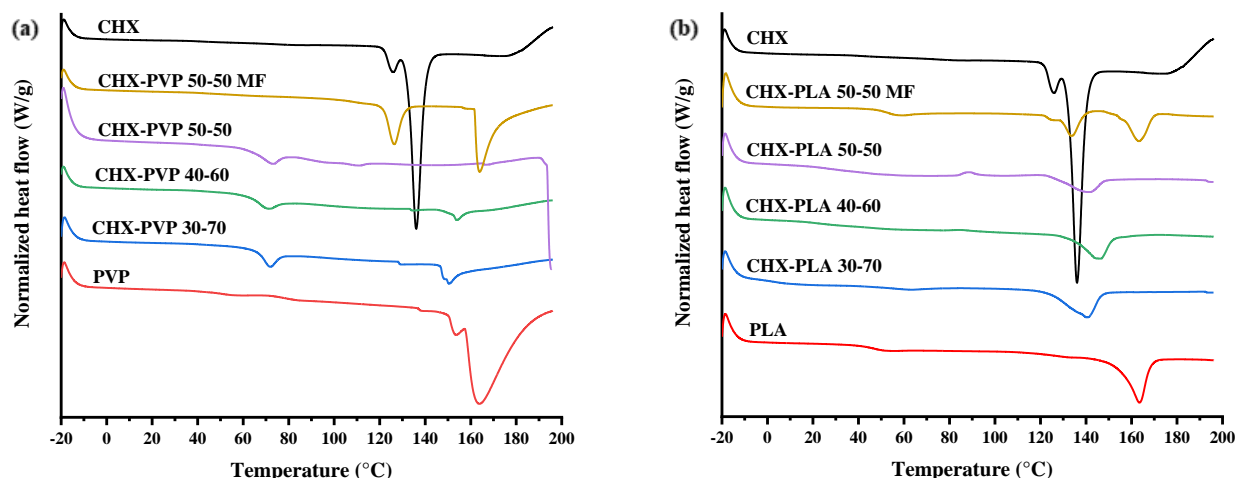


Fig. 7. Diagramas DSC de compuestos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) (a) CHX-PVP y (b) CHX-PLA.

Tabla 2. Entalpía, onset, endset y temperatura de picos endotérmicos obtenidos del análisis DSC de los compuestos puros, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) fármaco-polímero.

Compound / System		Peak temperature (°C)	Enthalpy (J/g)
CHX		136.03	94.260
PVP		163.93	159.76
CHX: PVP	30:70	150.53	23.960
	40:60	150.06	7.9100
	50:50	72.870	8.2800
	50:50 MF	126.37	22.500
		163.96	45.960
PLA		163.44	30.300
CHX: PLA	30:70	140.44	26.820
	40:60	146.26	19.880
	50:50	140.27	14.870
	50:50 MF	133.75	13.360
		163.20	18.580

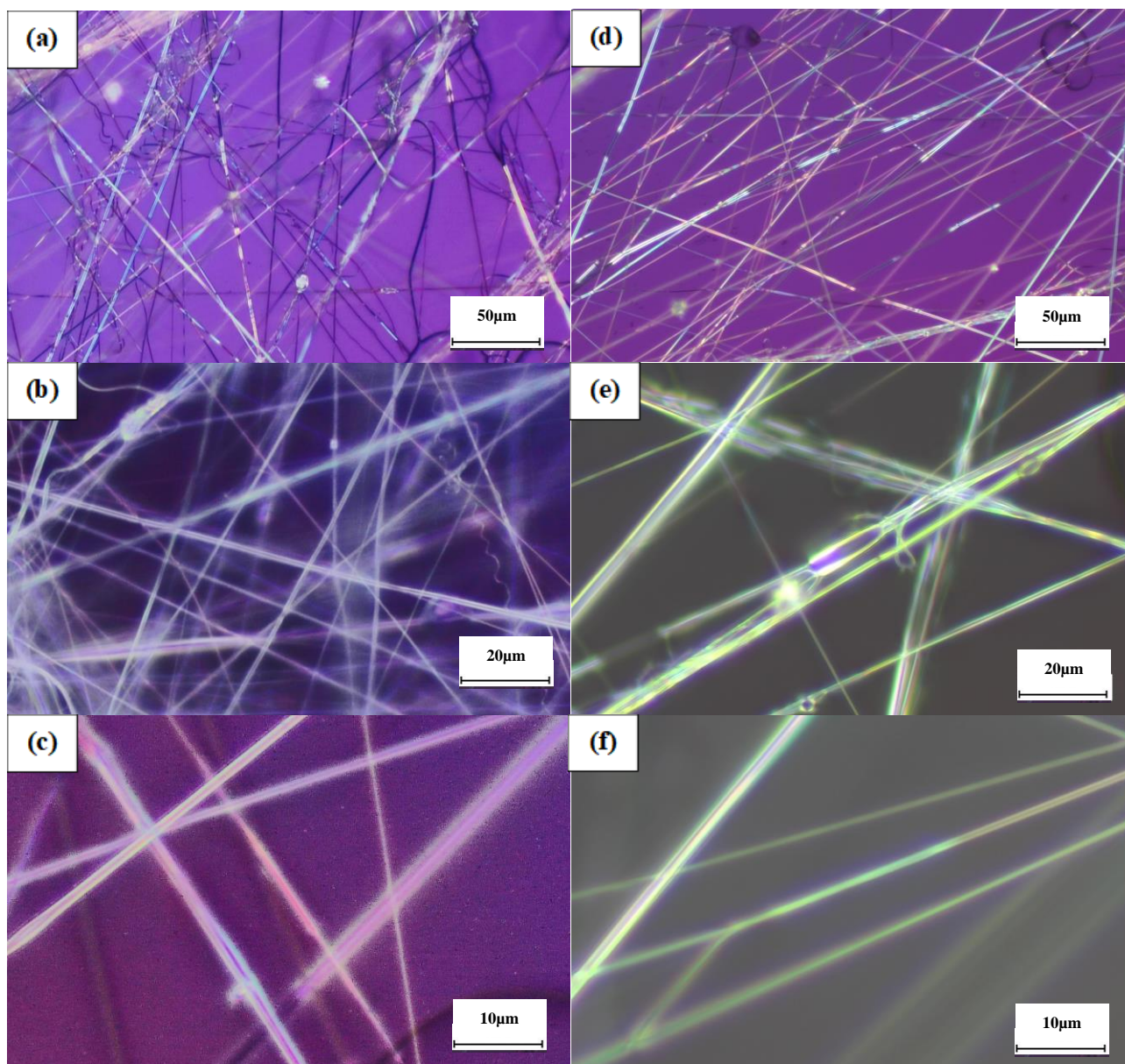


Fig. 8. Morfología de fibras obtenidas por SBS de (a, b, c) CHX-PVP y (d, e, f) CHX-PLA a magnificaciones de X20, X50 y X100, respectivamente.

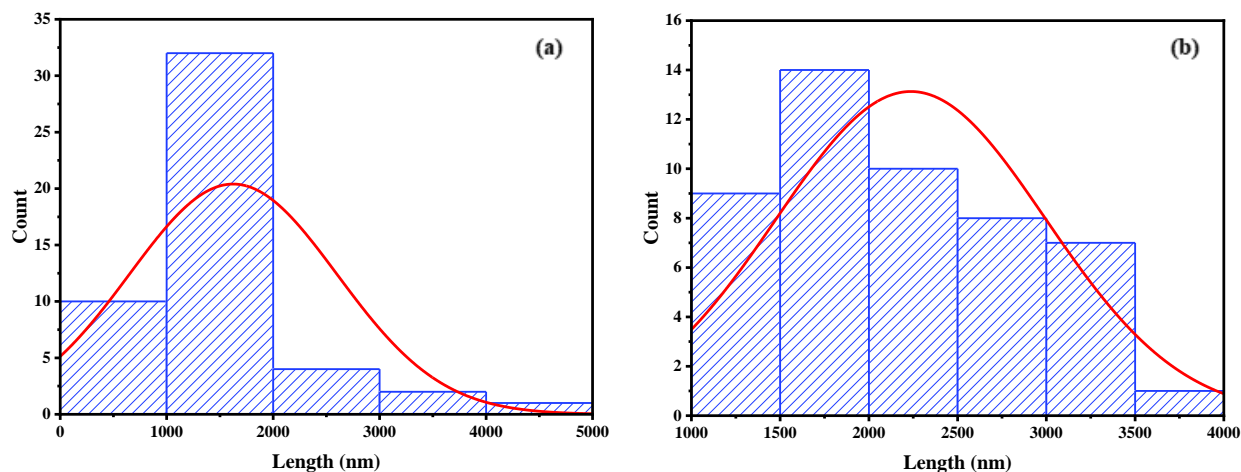


Fig. 9. Distribución del diámetro medio de las fibras: (a) CHX-PVP y (b) CHX-PLA.

Estudios de liberación

Liberación de clorhexidina desde dispersiones sólidas

La Fig. 10 recoge los perfiles de liberación de clorhexidina con respecto a la cantidad inicial en las muestras en función del tiempo de los sistemas fármaco-polímero con tamaño de partícula (tp) mayor a 160 nm (Fig. 10a y 10b) y entre 160-250 nm (Fig. 10c y 10d) en agua a 35 °C.

A $tp > 160$ nm, los sistemas CHX-PVP 50-50 y CHX-PLA 40-60 presentan mayor liberación mantenida en el tiempo,

en comparación con los otros sistemas. Mientras que a tp controlados, estos fueron los sistemas CHX-PVP 40-60 y CHX-PLA 30-70.

La liberación de clorhexidina es inversamente proporcional al tp, relacionada con un aumento superficial, facilitando la disolución del fármaco [83, 84].

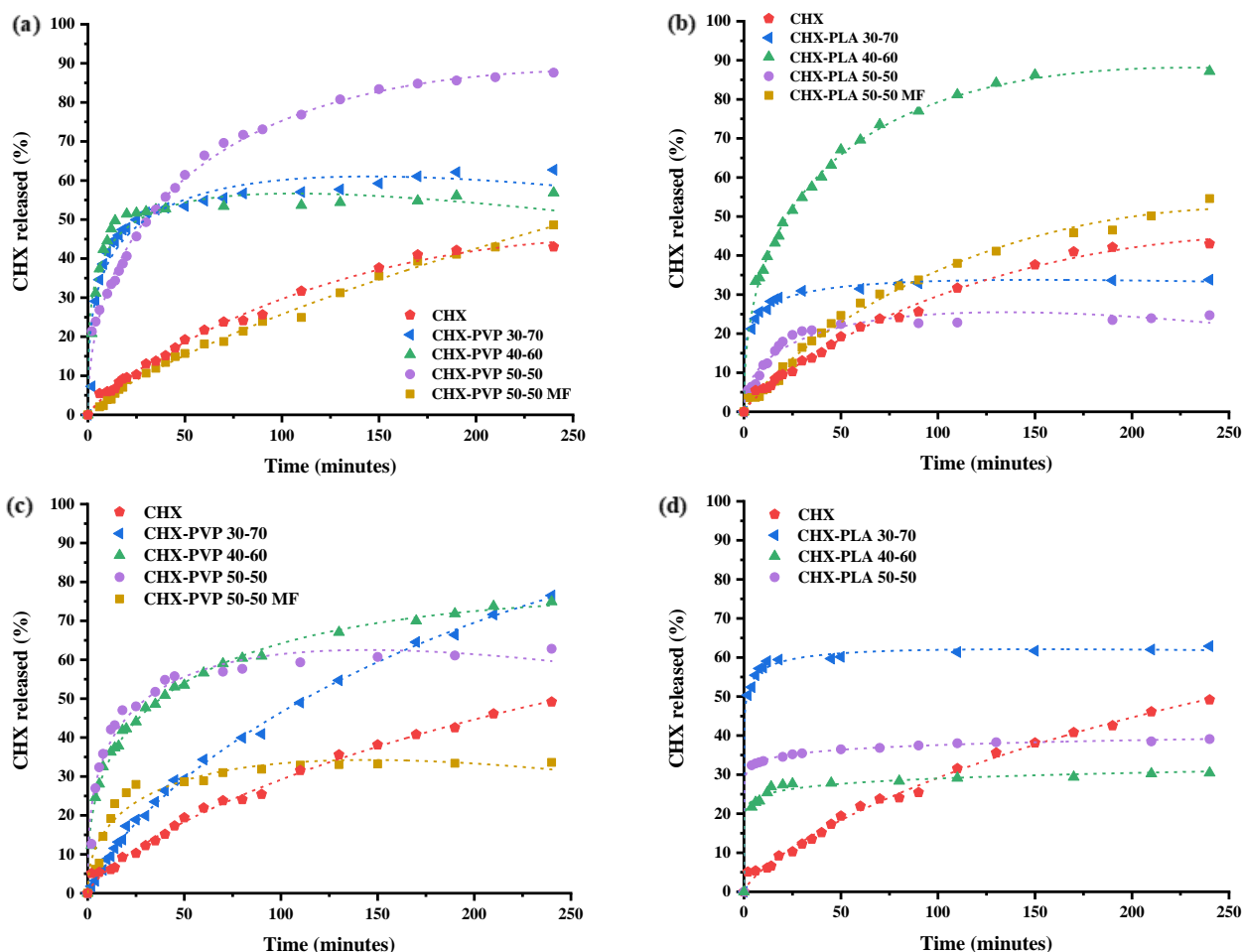


Fig. 10. Diagramas de liberación de clorhexidina en función del tiempo desde CHX pura, dispersiones sólidas y mezclas físicas (MF) de CHX-PVP y CHX-PLA (a, b) tamaño de partícula mayor a 160 nm y (c, d) tamaño de partícula entre 160 y 250 nm a 35°C en agua.

En la Tabla 3 se recopilan los parámetros cinéticos desde dispersiones sólidas. Los ajustes fueron al 80% de CHX liberada respecto al total de fármaco liberado.

Las liberaciones de clorhexidina a partir de MF CHX-PVP y dispersiones CHX-PVP 30-70 y 50-50, y CHX-PLA 30-70 y 40-60 con $tp > 160$ nm y liberaciones a partir de dispersiones sólidas CHX-PVP y CHX-PLA y MF con tp 160-250 nm se ajustan a los modelos Makoid-Banakar y Peppas-Sahlin.

Lo anterior sugiere que las liberaciones a partir de estos sistemas son impulsadas por mecanismos de difusión (k_D) según el modelo de Peppas-Sahlin [38], además de

proponer que son mecanismos de orden cero continuados por procesos de primer orden según el modelo de Makoid-Banakar [40].

Por otro lado, la liberación a partir de dispersiones CHX-PVP 40-60, CHX-PLA 50-50 y MF CHX-PLA con $tp > 160$ nm se ajustan a cinéticas de primer orden. Sugiriendo un comportamiento anómalo de difusión simple [38].

El aumento de las constantes k_{MB} y k_D y disminución de valores de n y m de los sistemas con $tp > 160$ nm en comparación con los sistemas con tp entre 160-250 nm, sugieren predominios en mecanismos de difusión [38, 40, 42].

Tabla 3. Parámetros cinéticos de liberación de CHX desde dispersiones sólidas y mezclas físicas con PVP y PLA en agua a 35 °C. *(-) Indica valores negativos.

Polymer Drug:polymer	Korsmeyer-Peppas			Higuchi		Zero order		First order		Makoid-Banakar				Peppas-Sahlin (m incógnita)					
	k _{KP} (min ⁻ⁿ)	n	R ²	k _H (min ^{-0.5})	R ²	k ₀ (min ⁻¹)	R ²	k _I (min ⁻¹)	R ²	k _{MB}	n	c (1x10 ²) (min ⁻ⁿ)	R ²	k _D	k _R	m	R ²		
tp>160 nm	CHX	3.79±0.37	0.62±0.02	0.986	6.51±0.16	0.960	0.560±0.030	0.805	1.20±0.04	0.983	1.93±0.28	0.82±0.04	0.220±0.041	0.994	1.90±0.21	-	0.83±0.03	0.995	
	PVP	30:70	42.4±3.5	0.17±0.02	0.874	9.49±0.73	-	0.693±0.111	-	9.22±0.79	0.866	32.6±3.6	0.28±0.04	0.206±0.061	0.920	33.9±3.4	-	0.35±0.03	0.929
		40:60	56.2±4.6	0.11±0.02	0.885	9.20±1.19	-	0.618±0.141	-	17.8±1.0	0.973	45.7±4.6	0.22±0.04	0.208±0.070	0.934	49.7±5.5	-	0.30±0.03	0.945
		50:50	18.9±1.0	0.32±0.01	0.981	8.15±0.27	0.817	0.628±0.062	-	2.82±0.18	0.920	13.5±0.6	0.44±0.01	0.166±0.019	0.996	13.1±0.7	-	0.49±0.01	0.995
		50:50 MF	1.70±0.12	0.74±0.01	0.996	5.48±0.19	0.924	0.467±0.013	0.948	0.832±0.028	0.979	1.48±0.23	0.78±0.04	0.0408±0.0397	0.996	1.46±0.23	-	0.79±0.04	0.996
	PLA	30:70	61.2±2.6	0.098±0.011	0.980	9.59±1.40	-	0.631±0.176	-	18.7±1.9	0.942	54.1±2.1	0.15±0.01	0.100±0.023	0.994	59.8±2.7	-	0.24±0.01	0.995
		40:60	24.1±1.3	0.28±0.01	0.976	9.15±0.43	0.655	0.737±0.101	-	3.65±0.25	0.898	17.1±0.5	0.40±0.01	0.178±0.013	0.998	16.6±0.6	-	0.46±0.01	0.997
		50:50	30.0±3.9	0.23±0.03	0.867	8.70±0.77	0.354	0.583±0.110	-	6.25±0.27	0.980	17.4±2.6	0.46±0.05	0.366±0.073	0.953	18.8±2.6	-	0.49±0.04	0.952
		50:50 MF	3.86±0.47	0.60±0.02	0.978	6.21±0.15	0.960	0.515±0.028	0.804	1.13±0.02	0.994	1.56±0.26	0.88±0.05	0.301±0.046	0.993	1.85±0.26	-	0.83±0.03	0.992
	tp entre 160-250 nm	CHX	2.96±0.23	0.65±0.01	0.994	5.99±0.14	0.962	0.497±0.021	0.880	0.979±0.030	0.983	2.27±0.38	0.73±0.05	0.0772±0.0437	0.994	2.21±0.36	-	0.74±0.04	0.994
PVP		30:70	3.09±0.18	0.64±0.01	0.996	5.98±0.14	0.964	0.498±0.022	0.875	1.02±0.03	0.990	2.17±0.20	0.75±0.03	0.118±0.026	0.998	2.17±0.18	-	0.76±0.02	0.998
		40:60	25.1±1.1	0.26±0.01	0.980	8.34±0.41	0.577	0.619±0.079	-	3.61±0.32	0.816	20.4±1.0	0.34±0.02	0.116±0.022	0.991	20.4±1.0	-	0.39±0.02	0.993
		50:50	38.1±3.8	0.19±0.02	0.917	9.10±0.86	0.169	0.643±0.124	-	9.75±0.80	0.947	28.8±2.9	0.32±0.03	0.230±0.055	0.966	29.9±3.0	-	0.38±0.03	0.971
		50:50 MF	30.4±4.9	0.24±0.04	0.864	9.02±0.67	0.492	0.672±0.105	-	6.63±0.47	0.966	18.6±3.8	0.43±0.07	0.320±0.094	0.930	19.6±3.7	-	0.47±0.05	0.931
PLA		30:70	81.8±1.5	0.038±0.005	0.993	9.63±1.94	-	0.581±0.204	-	63.7±9.5	0.948	79.1±1.7	0.06±0.01	0.0379±0.0160	0.995	104±4	-	0.13±0.01	0.997
		40:60	69.2±2.1	0.069±0.008	0.985	9.23±1.36	-	0.596±0.157	-	22.0±2.4	0.922	64.2±2.7	0.10±0.02	0.0597±0.0260	0.990	75.0±4.5	-	0.18±0.02	0.992
		50:50	76.8±0.4	0.048±0.001	0.999	9.40±1.31	-	0.628±0.165	-	20.3±2.9	0.951	75.6±0.7	0.05±0.00	0.0088±0.0042	0.999	95.6±1.2	-	0.09±0.01	0.999

Liberación de clorhexidina desde fibras

Las fibras de PVP y PVP/PLA/PVP presentan liberaciones de fármaco más rápida en comparación a las fibras de PLA y PLA/PVP/PLA (Fig. 11).

Sugiriendo que la PVP, al ser hidrofílica, se hincha en el sistema, contribuyendo a la rápida liberación de clorhexidina [85]. Por otro lado, las fibras de PLA, al ser hidrofóbicas, son portadoras estables para la liberación controlada de clorhexidina [86, 87].

Los perfiles de liberación desde fibras se ajustan satisfactoriamente a los modelos de Makoid-Banakar y Peppas-Sahlin cuyo valor de m se estableció como incógnita con coeficientes $R^2 > 0.995$ (Tabla 5). Dichas liberaciones son impulsadas por mecanismos de difusión [38], además de ser mecanismos de orden cero continuados por procesos de primer orden [40].

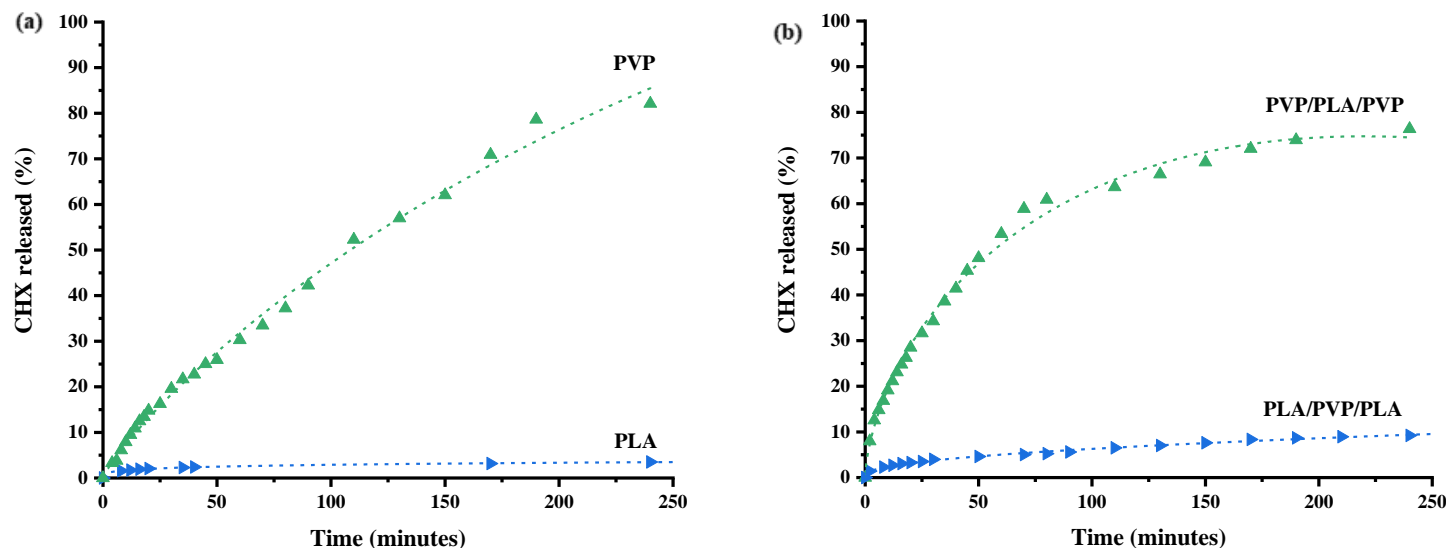


Fig. 11. Perfiles de liberación de clorhexidina en función del tiempo desde fibras obtenidas por SBS (a) de un solo polímero y (b) de la mezcla de polímeros en agua a temperatura ambiente.

Tabla 4. Parámetros cinéticos de liberación de CHX desde fibras de un polímero y mezcla de polímeros en agua a temperatura ambiente. *(-) Indica valores negativos.

Polymer Drug:polymer	Korsmeyer-Peppas			Higuchi		Zero order		First order		Makoid-Banakar				Peppas-Sahlin (m incógnita)			
	k_{KP} (min^{-n})	n	R^2	k_H ($\text{min}^{-0.5}$)	R^2	k_0 (min^{-1})	R^2	k_1 (min^{-1})	R^2	k_{MB}	n	c (1×10^2) (min^{-n})	R^2	k_D	k_R	m	R^2
PVP	1.84 ± 0.14	0.74 ± 0.02	0.994	5.71 ± 0.21	0.918	0.507 ± 0.016	0.940	0.910 ± 0.034	0.974	1.36 ± 0.22	0.83 ± 0.04	0.0906 ± 0.0422	0.995	1.31 ± 0.19	-	0.85 ± 0.04	0.995
PLA	24.5 ± 0.8	0.20 ± 0.01	0.996	4.17 ± 0.63	0.139	0.119 ± 0.039	-	2.64 ± 0.54	0.705	22.4 ± 0.7	0.23 ± 0.01	0.0114 ± 0.0031	0.999	22.3 ± 0.8	-	0.27 ± 0.01	0.999
PVP/PLA/PVP	11.2 ± 0.9	0.42 ± 0.02	0.972	7.70 ± 0.17	0.949	0.621 ± 0.055	0.319	2.10 ± 0.07	0.978	6.18 ± 0.42	0.62 ± 0.02	0.273 ± 0.025	0.996	6.34 ± 0.38	-	0.64 ± 0.02	0.995
PLA/PVP/PLA	3.90 ± 0.18	0.46 ± 0.01	0.995	3.19 ± 0.04	0.990	0.124 ± 0.016	0.258	0.353 ± 0.025	0.898	4.72 ± 0.35	0.42 ± 0.02	-	0.997	4.59 ± 1.54	0.68 ± 1.51	0.32 ± 0.10	0.997

Conclusiones, perspectivas y recomendaciones

Los cambios en los espectros UV-Vis y fluorescencia indican la presencia de interacciones moleculares entre la clorhexidina y los polímeros en disolución.

Los análisis de FTIR, DRX y métodos térmicos muestran que las dispersiones sólidas en polvo fármaco-polímero presentan interacciones moleculares que dan estabilidad al sistema, no así en las MF.

La preparación de dispersiones sólidas fármaco-polímero mediante el método del cosolvente, facilita y modula la liberación de fármaco a 35°C en agua. Libera hasta 85% del fármaco inicial en el sistema CHX-PVP 50-50.

Las liberaciones desde PLA son generalmente rápidas, alcanzando, en 30 minutos, el máximo porcentaje de CHX liberado, siendo la dispersión sólida 30-70 la que mejores resultados presenta (60%).

El tp y la liberación de CHX son inversamente proporcionales, en concordancia con un aumento de superficie, facilitando la disolución del fármaco.

Las fibras de CHX-PVP obtenidas por SBS son más finas, presentan más roturas y discontinuidad de tamaño que las de CHX-PLA.

La liberación de CHX a partir de fibras de PVP y PVP/PLA/PVP es significativamente más rápida que desde

fibras de PLA y PLA/PVP/PLA, debido al carácter hidrofílico de la PVP.

Los perfiles de liberación de CHX desde polvo y fibras, se ajustan satisfactoriamente a los modelos Makoid-Banakar y Peppas-Sahlin. Esto implica que los procesos de liberación son impulsados por difusión, y sugiere que se suman varios mecanismos.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo podrían ser complementados al analizar la influencia de los parámetros del equipo SBS sobre la morfología de las fibras obtenidas; realizar ensayos biológicos para determinar la efectividad de las liberaciones desde fibras ante bacterias Gram positivas y Gram negativas; ajustar los mecanismos de liberación a otros modelos cinéticos de liberación de fármaco con respecto al tiempo [40, 42]; y analizar la influencia de la modificación del fármaco o los polímeros empleados.

Agradecimientos

El presente trabajo ha sido financiado por el proyecto "Multifunctional sprayable wound dressings obtained by solution blow spinning for the treatment of skin diseases" (PID2020-112713RB-C21). Ministerio de Ciencia e Innovación de España (Programa: "Retos de la Sociedad"). Universidad de Navarra and Universidad Carlos III. Since 2021 till 2023.

Referencias

1. Gama, N., Casañas, R., Aguilar, M., Maldonado, J. y Jaime, R. **Desarrollo y caracterización de nanofibras poliméricas incorporadas con levofloxacin.** *Avances de investigación en Nanociencias, Micro y Nanotecnologías*, vol. 3, pp. 65-80, 2021. <https://www.omniscience.com/books/index.php/monographs/catalog/download/130/565/1066-1?inline=1> (Activo marzo de 2023).
2. Brink, A. J. **Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally.** *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 32, pp. 609-616, 2019. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000608> (Activo marzo de 2023).
3. Lutgring, J. D. **Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat.** *Seminars in Diagnostic Pathology*, vol. 36, pp. 182-186, 2019. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.04.011> (Activo marzo 2023).
4. Barletta, R., Pérez, L., Castro, G., Pujol, M., Barletta, J. y Dueñas, Y. **Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: a challenge for current therapeutic.** *Medisur*, 2018. <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v16n2/ms15216.pdf> (Activo marzo de 2023).
5. Nordmann, P. y Poirel, L. **Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria.** *Clinical Infectious Diseases*, vol. 69, pp. S521-S528, 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824> (Activo marzo de 2023).
6. Wingfield, E. **Infecciones necrosantes de la piel.** *Manual MSD. University of British Columbia*, 2021. <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-de-la-piel/infecciones-bacterianas-de-la-piel/infecciones-necrosantes-de-la-piel> (Activo marzo de 2023).
7. Statista Research Department. **Ranking de los países de la OCDE con mayor número de muertes por enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo en 2019.** *Statista Research Department*, 2022. <https://es.statista.com/estadisticas/589759/numero-de-muertes-por-enfermedades-de-la-piel-en-determinados-paises-de-la-ocde/> (Activo marzo de 2023).
8. Abdelkader, H., Fathalla, Z., Seyfoddin, A., Farahani, M., Thrimawithana, T., Allahham, A. y Alany, R. G. **Polymeric long-acting drug delivery systems (LADDs) for treatment of chronic diseases: Inserts, patches, wafers, and implants.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113957> (Activo marzo de 2023).
9. Cielecka, I., Szustak, M., Kalinowska, H., Gendaszewska-Darmach, E., Ryngajto, M., Maniukiewicz, W. y Bielecki, S. **Glycerol-plasticized bacterial nanocellulose-based composites with enhanced flexibility and liquid sorption capacity.** *Cellulose*, vol. 26, pp. 5409-5496, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02501-1> (Activo marzo de 2023).
10. Bhaskar, B., Rao, P. S., Kasoju, N., Nagarjuna, V. y Baadhe, R. R. **Biomaterials in Tissue Engineering and Regenerative Medicine.** *Springer Nature Singapore Pte Ltd*, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0002-9> (Activo marzo de 2023).

11. Abdulghani, S. y Mitchell, G. **Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review**. *Biomolecules*, vol. 9, p. 750, 2019. <https://doi.org/10.3390/biom9110750> (Activo marzo de 2023).
12. Gao, C. **Polymeric Biomaterials for Tissue Regeneration**. *Springer Nature Singapore Pte Ltd*, 2016. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-2293-7> (Activo marzo de 2023).
13. Whitaker, R., Hernaez-Estrada, B., Hernandez, R. M., Santos-Vizcaino, E. y Spiller, K. L. **Immunomodulatory Biomaterials for Tissue Repair**. *Chemical Reviews*, vol. 121, pp. 11305–11335, 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00895> (Activo marzo de 2023).
14. Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., Velásquez-Cock, J. A., Cañas-Gutierrez, A. I., Restrepo-Múnera, L. M., Gañán-Rojo, P. F. y Castro-Herazo, C. I. **Aplicaciones biomédicas de biomateriales poliméricos**. *Universidad Nacional de Colombia, DYNA*, vol. 84, p. 241, 2017. <https://doi.org/10.15446/dyna.v84n201.60466> (Activo marzo de 2023).
15. Facklam, A. L., Volpatti, L. R. y Anderson, D. G. **Biomaterials for Personalized Cell Therapy**. *Advanced Materials*, vol. 32, 2019. <https://doi.org/10.1002/adma.201902005> (Activo marzo de 2023).
16. Yang, F., Shi, K., Jia, Y.-p., Hao, Y., Peng, J.-r. y Qian, Z.-y. **Advanced biomaterials for cancer immunotherapy**. *Acta Pharmacologica Sin.*, vol. 41, pp. 911–927, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0372-z> (Activo marzo de 2023).
17. Ding, B., y Yu, J. **Electrospun Nanofibers for Energy and Environmental Applications**. *Springer Berlin Heidelberg*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-54160-5> (Activo marzo de 2023).
18. Thenmozhi, S., Dharmaraj, N., Kadirvelu, K. y Kim, H. Y. **Electrospun nanofibers: New generation materials for advanced applications**. *Materials Science and Engineering: B*, vol. 217, pp. 36–48, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2017.01.001> (Activo marzo de 2023).
19. Abdel-Sayed, P., Tornay, D., Hirt-Burri, N., de Buys Roessingh, A., Raffoul, W. y Applegate, L. A. **Implications of chlorhexidine use in burn units for wound healing**. *Burns*, vol. 46, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.12.008> (Activo marzo de 2023).
20. Brown, J. L., Townsend, E., Short, R. D., Williams, C., Woodall, C., Nile, C. J. y Ramage, G. **Assessing the inflammatory response to in vitro polymicrobial wound biofilms in a skin epidermis model**. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, vol. 8, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41522-022-00286-z> (Activo marzo de 2023).
21. Domínguez, J. **Nuevos materiales nanocompuestos preparados mediante Solution Blow Spinning con potenciales propiedades inducidas**. *Tesis doctoral, Universidad Carlos III de Madrid*, 2021. <https://e-archivo.uc3m.es/handle/10016/34211> (Activo marzo de 2023).
22. Czarnecka, K., Wojasiński, M., Ciach, T. y Sajkiewicz, P. **Solution Blow Spinning of Polycaprolactone—Rheological Determination of Spinnability and the Effect of Processing Conditions on Fiber Diameter and Alignment**. *Materials*, vol. 14, 2021. <https://doi.org/10.3390/ma14061463> (Activo marzo de 2023).
23. De Castro Monsóres, K. G., da Silva, A. O., de Sant' Ana Oliveira, S., Weber, R. P. y Dias, M. L. **Production of nanofibers from solution blow spinning (SBS)**. *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 16, pp. 1824–1831, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.12.098> (Activo marzo de 2023).
24. Medeiros, E. S., Glenn, G. M., Klamczynski, A. P., Orts, W. J. y Mattoso, L. H. **Solution blow spinning: A new method to produce micro- and nanofibers from polymer solutions**. *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 113, pp. 2322–2330, 2009. <https://doi.org/10.1002/app.30275> (Activo marzo de 2023).
25. Gonzalez, B. J., Teno, J., Torres, D. y Diaz, M. **Solution Blow Spinning and Obtaining Submicrometric Fibers of Different Polymers**. *International Journal of Nanoparticles and Nanotechnology*, 2017. <http://doi.org/10.35840/2631-5084/5507> (Activo marzo de 2023).
26. Domínguez, J. E., Kasiri, A. y González-Benito, J. **Wettability behavior of solution blow spun polysulfone by controlling morphology**. *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 138, 2020. <https://doi.org/10.1002/app.50200> (Activo marzo de 2023).
27. Gama, N. (June de 2017). **Nanofibras de aplicación farmacológica para el tratamiento de lesiones cutáneas**. *Tesis de maestría, Instituto Politécnico Nacional*. <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/23538> (Activo marzo de 2023).
28. Chen, Z.-Y., Gao, S., Zhang, Y.-W., Zhou, R.-B. y Zhou, F. **Antibacterial biomaterials in bone tissue engineering**. *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 9, pp. 2594–2612, 2021. <https://doi.org/10.1039/D0TB02983A> (Activo marzo de 2023).
29. Llorens, E., Calderón, S., del Valle, L. J. y Puiggalí, J. **Polybiguanide (PHMB) loaded in PLA scaffolds displaying high hydrophobic, biocompatibility and antibacterial properties**. *Materials Science and Engineering: C*, vol. 50, pp. 74–84, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.100> (Activo marzo de 2023).
30. Bonan, R. F., Bonan, P. R., Batista, A. U., Perez, D. E., Castellano, L. R., Oliveira, J. E. y Medeiros, E. S. **Poly(lactic acid)/poly(vinyl pyrrolidone) membranes produced by solution blow spinning: Structure, thermal, spectroscopic, and microbial barrier properties**. *Journal of Applied Polymer Science*, 2017. <https://doi.org/10.1002/app.44802> (Activo marzo de 2023).
31. Dong, W.-H., Liu, J.-X., Mou, X.-J., Liu, G.-S., Huang, X.-W., Yan, X. y Long, Y.-Z. **Performance of polyvinyl pyrrolidone-isatis root antibacterial wound dressings produced in situ by handheld electrospinner**. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 188, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110766> (Activo marzo de 2023).

32. Teodorescu, M. y Bercea, M. **Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications.** *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, vol. 54, pp. 923–943, 2015. <https://doi.org/10.1080/03602559.2014.979506> (Activo marzo de 2023).
33. Luo, Y., Hong, Y., Shen, L., Wu, F. y Lin, X. **Multifunctional Role of Polyvinylpyrrolidone in Pharmaceutical Formulations.** *AAPS PharmSciTech*, vol. 22, 2021. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-020-01909-4> (Activo marzo de 2023).
34. Arakawa, T. y Gagnon, P. **Excluded Cosolvent in Chromatography.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 107, pp. 2297–2305, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.05.006> (Activo marzo de 2023).
35. Rahman, Z., Dharani, S., Khuroo, T. y Khan, M. A. **Potential Application of USP Paddle and Basket Dissolution Methods in Discriminating for Portioned Moist Snuff and Snus Smokeless Tobacco Products.** *AAPS PharmSciTech*, 2021. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01894-8> (Activo marzo de 2023).
36. Duckworth, P. F., Maddocks, S. E., Rahatekar, S. S. y Barbour, M. E. **Alginate films augmented with chlorhexidine hexametaphosphate particles provide sustained antimicrobial properties for application in wound care.** *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, vol. 31, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06370-0> (Activo marzo de 2023).
37. Cui, Y., Wang, X., Cheng, M., Zhang, R., Wang, L., Han, M. y Guo, Y. **Characterization and release kinetics model of thymol from starch-based nanocomposite film into food simulator.** *Journal of Food Biochemistry*, vol. 46, 2022. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14326> (Activo marzo de 2023).
38. Machin, R., Isasi, J. R. y Vélaz, I. **Hydrogel matrices containing single and mixed natural cyclodextrins. Mechanisms of drug release.** *European Polymer Journal*, vol. 49, pp. 3912–3920, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.08.020> (Activo marzo de 2023).
39. Laracuenta, M.-L., Yu, M. H. y McHugh, K. J. **Zero-order drug delivery: State of the art and future prospects.** *Journal of Controlled Release*, vol. 327, pp. 834–856, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.020> (Activo marzo de 2023).
40. Makoid, M., Dufoure, A. y Banakar, U. **Modelling of dissolution behaviour of controlled release systems.** *STP Pharma*, vol. 3, pp. 49–58, 1993. https://www.researchgate.net/publication/311714832_Modelling_of_dissolution_behaviour_of_controlled_release_systems (Activo marzo de 2023).
41. Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C. y Xie, S. **DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles.** *The AAPS Journal*, vol. 12, pp. 263–271, 2010. <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9185-1> (Activo marzo de 2023).
42. Costa, P. y Lobo, J. M. **Evaluation of Mathematical Models Describing Drug Release from Estradiol Transdermal Systems.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 29, pp. 89–97, 2003. <https://doi.org/10.1081/ddc-120016687> (Activo marzo de 2023).
43. Peppas, N. A. y Sahlin, J. J. **A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation.** *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 57, pp. 169–172, 1989. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90306-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90306-2) (Activo marzo de 2023).
44. Skoog, D. A. y West, D. M. **Principios de análisis instrumental.** Cengage Learning, 2008.
45. Bilbao, M. S. **Saline Solution in the Formation of Para-Chloroaniline in the Reaction Between Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite.** *EC Dental Science*, 2017. https://www.researchgate.net/publication/315663613_EC_DENTAL_SCIENCE_Saline_Solution_in_the_Formation_of_Para-Chloroaniline_in_the_Reaction_Between_Chlorhexidine_and_Sodium_Hypochlorite (Activo marzo de 2023).
46. Aqeel, Y., Siddiqui, R., Anwar, A., Shah, M. R. y Khan, N. A. **Gold Nanoparticle Conjugation Enhances the Antiacanthamoebic Effects of Chlorhexidine.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 60, pp. 1283–1288, 2016. <https://doi.org/10.1128/aac.01123-15> (Activo marzo de 2023).
47. Dolenko, T. A., Burikov, S. A., Dolenko, S. A., Efitorov, A. O., Platinin, I. V., Yuzhakov, V. I. y Patsaeva, S. V. **Raman Spectroscopy of Water–Ethanol Solutions: The Estimation of Hydrogen Bonding Energy and the Appearance of Clathrate-like Structures in Solutions.** *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 119, pp. 10806–10815, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b06678> (Activo marzo de 2023).
48. Hursy, M. y DeLong, R. **Spectral signature analysis of surfacefunctionalized nanoparticles.** *Molecular devices*, 2016. <https://www.moleculardevices.com/sites/default/files/en/assets/app-note/br/spectral-signature-analysis-of-surface-functionalized-nanoparticles.pdf> (Activo marzo de 2023).
49. Garala, K., Joshi, P., Patel, J., Ramkishan, A. y Shah, M. **Formulation and evaluation of periodontal in situ gel.** *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, vol. 3, 2013. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.108961> (Activo marzo de 2023).
50. Sigma-Aldrich. **IR Spectrum Table & Chart.** Sigma-Aldrich, 2023. <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/photometry-and-reflectometry/ir-spectrum-table> (Activo marzo de 2023).
51. Dhumale, V. A., Gangwar, R. K., Datar, S. S. y Sharma, R. B. **Reversible Aggregation Control of Polyvinylpyrrolidone Capped Gold Nanoparticles as a Function of pH.** *Materials Express*, vol. 2, pp. 311–318, 2012. <http://dx.doi.org/10.1166/mex.2012.1082> (Activo marzo de 2023).

52. Zhang, J., Yuan, B. y Ren, H. **Synthesis and Characterization of PVP/Tb4/3L*7H2O Luminescent Complex.** *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, vol. 170, 2018. <http://dx.doi.org/10.1088/1755-1315/170/3/032043> (Activo marzo de 2023).
53. Chieng, B., Ibrahim, N., Yunus, W. y Hussein, M. **Poly(lactic acid)/Poly(ethylene glycol) Polymer Nanocomposites: Effects of Graphene Nanoplatelets.** *Polymers*, vol. 6, pp. 93–104, 2013. <https://doi.org/10.3390/polym6010093> (Activo marzo de 2023).
54. Mofokeng, J. P., Luyt, A. S., Tábi, T. y Kovács, J. **Comparison of injection moulded, natural fibre-reinforced composites with PP and PLA as matrices.** *Journal of Thermoplastic Composite Materials*, vol. 25, pp. 927–948, 2011. <http://dx.doi.org/10.1177/0892705711423291> (Activo marzo de 2023).
55. Bryaskova, R., Pencheva, D., Nikolov, S. y Kantardjiev, T. **Synthesis and comparative study on the antimicrobial activity of hybrid materials based on silver nanoparticles (AgNps) stabilized by polyvinylpyrrolidone (PVP).** *Journal of Chemical Biology*, vol. 4, pp. 185–191, 2011. <https://doi.org/10.1007/s12154-011-0063-9> (Activo marzo de 2023).
56. Chiaregato, C. G. y Faez, R. **Micronutrients encapsulation by starch as an enhanced efficiency fertilizer.** *Carbohydrate Polymers*, vol. 271, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118419> (Activo marzo de 2023).
57. Priyadarshini, B., Selvan, S., Narayanan, K. y Fawzy, A. **Characterization of Chlorhexidine-Loaded Calcium-Hydroxide Microparticles as a Potential Dental Pulp-Capping Material.** *Bioengineering*, vol. 4, 2017. <https://doi.org/10.3390/bioengineering4030059> (Activo marzo de 2023).
58. Cortés, M. E., Sinisterra, R. D., Avila-Campos, M. J., Tortamano, N. y Rocha, R. G. **The Chlorhexidine: β -Cyclodextrin Inclusion Compound: Preparation, Characterization and Microbiological Evaluation.** *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 40, pp. 297–302, 2001. <https://doi.org/10.1023/a:1012788432106> (Activo marzo de 2023).
59. Han, G.-H., Lee, S.-H., Seo, M.-g. y Lee, K.-Y. **Effect of polyvinylpyrrolidone (PVP) on palladium catalysts for direct synthesis of hydrogen peroxide from hydrogen and oxygen.** *RSC Advances*, vol. 10, 2020. <http://dx.doi.org/10.1039/D0RA03148H> (Activo marzo de 2023).
60. Hotaby, W. E., Sherif, H. H., Hemdan, B. A., Khalil, W. A. y Khalil, S. K. **Assessment of in situ-Prepared Polyvinylpyrrolidone-Silver Nanocomposite for Antimicrobial Applications.** *Acta Physica Polonica (APP)*, vol. 131, pp. 1554–1560, 2017. <http://dx.doi.org/10.12693/APhysPolA.131.1554> (Activo marzo de 2023).
61. Da Silva, A. N., de Moura, M. R. y Zadorosny, R. **Formation of copper oxide II in polymer solution-blow-spun fibers and the successful non-woven ceramic production.** *Materials Chemistry and Physics*, vol. 278, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2021.125525> (Activo marzo de 2023).
62. Abedini, A., Saion, E., Larki, F., Zakaria, A., Noroozi, M. y Soltani, N. **Room Temperature Radiolytic Synthesized Cu@CuAlO2-Al2O3 Nanoparticles.** *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, pp. 11941–11953, 2012. <https://doi.org/10.3390/ijms130911941> (Activo marzo de 2023).
63. Nanaki, S., Barmapalexis, P., Iatrou, A., Christodoulou, E., Kostoglou, M. y Bikiaris, D. **Risperidone Controlled Release Microspheres Based on Poly(Lactic Acid)-Poly(Propylene Adipate) Novel Polymer Blends Appropriate for Long Acting Injectable Formulations.** *Pharmaceutics*, vol. 10, 2018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030130> (Activo marzo de 2023).
64. Sun, R., Zhang, J., Whaley, R. A., Sukhorukov, G. B. y Cattell, M. J. **Synthesis, Drug Release, and Antibacterial Properties of Novel Dendritic CHX-SrCl2 and CHX-ZnCl2 Particles.** *Pharmaceutics*, vol. 13, 2021. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111799> (Activo marzo de 2023).
65. Haseeb, R., Lau, M., Sheah, M., Montagner, F., Quiram, G., Palmer, K. y Rodrigues, D. **Synthesis and Characterization of New Chlorhexidine-Containing Nanoparticles for Root Canal Disinfection.** *Materials*, vol. 9, 2016. <https://doi.org/10.3390/ma9060452> (Activo marzo de 2023).
66. Steckiewicz, K. P., Cieciorński, P., Barcińska, E., Jaśkiewicz, M., Narajczyk, M., Bauer, M. y Inkielewicz-Stepniak, I. **Silver Nanoparticles as Chlorhexidine and Metronidazole Drug Delivery Platforms: Their Potential Use in Treating Periodontitis.** *International Journal of Nanomedicine*, vol. 17, pp. 495–517, 2022. <https://doi.org/10.2147/ijn.s339046> (Activo marzo de 2023).
67. Onetto, D., Correa, V., Araya, P., Yévenes, I. y Neira, M. **Efecto del ultrasonido endodóntico sobre clorhexidina al 2% en la formación de paracloroanilina. Estudio in vitro.** *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, vol. 8, pp. 185–191, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2015.06.002> (Activo marzo de 2023).
68. Salles, T. H., Lombello, C. B. y Ávila, M. A. **Electrospinning of Gelatin/Poly (Vinyl Pyrrolidone) Blends from Water/Acetic Acid Solutions.** *Materials Research*, vol. 18, pp. 509–518, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-1439.310114> (Activo marzo de 2023).
69. Zhu, K., Wang, G., Zhang, S., Du, Y., Lu, Y., Na, R. y Zhang, Y. **Preparation of organic-inorganic hybrid membranes with superior antifouling property by incorporating polymer-modified multiwall carbon nanotubes.** *RSC Advances*, vol. 7, pp. 30564–30572, 2017. <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA04248E> (Activo marzo de 2023).
70. Alahmad, A., Eleoui, M., Falah, A. y Alghoraibi, I. **Preparation of colloidal silver nanoparticles and structural characterization.** *Physical Sciences Research International*, vol. 1, pp. 89–96, 2013.

- https://www.researchgate.net/publication/270426924_Preparation_of_colloidal_silver_nanoparticles_and_structural_characterization/citations (Activo marzo de 2023).
71. Ang, A., Ashaari, Z., Bakar, E. S. y Ibrahim, N. A. **Synthesis and Thermal Stability of Glyoxalated Alkali Lignin-Polyvinylpyrrolidone Resins.** *BioResources*, vol. 11, 2016. <http://dx.doi.org/10.15376/biores.11.2.4306-4318> (Activo marzo de 2023).
 72. Khalili, P., Xiaoling, L. I., Zirui, Z. H. y Blinzler, B. **Fully Biodegradable Composites: Thermal, Flammability, Moisture Absorption and Mechanical Properties of Natural Fibre-Reinforced Composites with Nano-Hydroxyapatite.** *Materials*, vol. 12, p. 1145, 2019. <https://doi.org/10.3390/ma12071145> (Activo marzo de 2023).
 73. Yan, Y., Gu, X., Li, L., Li, H., Sun, J. y Zhang, S. **Preparation and characterization of intumescent flame retardant biodegradable poly(lactic acid) nanocomposites based on sulfamic acid intercalated layered double hydroxides.** *Fibers and Polymers*, vol. 18, pp. 2060–2069, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/s12221-017-1153-2> (Activo marzo de 2023).
 74. Alam, J., Alam, M., Raja, M., Abduljaleel, Z. y Dass, L. **MWCNTs-Reinforced Epoxidized Linseed Oil Plasticized Polylactic Acid Nanocomposite and Its Electroactive Shape Memory Behaviour.** *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 15, pp. 19924–19937, 2014. <https://doi.org/10.3390/ijms151119924> (Activo marzo de 2023).
 75. For Biotechnology Information, N. C. **Chlorhexidine.** *PubChem Compound Summary for CID 9552079*, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorhexidine> (Activo marzo de 2023).
 76. Auda, S. H., Mahrous, G. M., Ibrahim, M. A., Shazly, G. A. y Salem-Bekhit, M. M. **Novel chlorhexidine dermal patches, preparation characterization and antimicrobial evaluation.** *Polymer Bulletin*, vol. 74, pp. 3995–4007, 2017. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00289-017-1935-0> (Activo marzo de 2023).
 77. Acofarma. **Fichas de información técnica Polivinil Pirrolidona.** Acofarma, 2013. <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f6dba975663cb688.pdf> (Activo marzo de 2023).
 78. Kurakula, M. y Rao, G. S. **Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition.** *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 60, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102046> (Activo marzo de 2023).
 79. Chen, J.-M., Tseng, Y.-Y., Lee, D., Lin, Y.-T., Lin, S.-H., Lee, T.-Y. y Ito, H. **A Robust Experimental Model to Explore the Three-Dimensional Printing of Polylactide Parts: Solution versus Melt Extrusion.** *Applied Sciences*, vol. 10, 2020. <https://doi.org/10.3390/app10020509> (Activo marzo de 2023).
 80. Cuiffo, M. A., Snyder, J., Elliott, A. M., Romero, N., Kannan, S. y Halada, G. P. **Impact of the Fused Deposition (FDM) Printing Process on Polylactic Acid (PLA) Chemistry and Structure.** *Applied Sciences*, vol. 7, 2017. <https://doi.org/10.3390/app7060579> (Activo marzo de 2023).
 81. Kim, H.-C., Kim, D.-Y., Lee, J.-E. y Park, K. **Improvement of mechanical properties and surface finish of 3d-printed polylactic acid parts by constrained remelting.** *Advanced Materials Letters*, vol. 8, pp. 1199–1203, 2017. <http://dx.doi.org/10.5185/amlett.2017.1686> (Activo marzo de 2023).
 82. Hammannavar, P. B., Baraker, B. M., Bhajantri, R. F., Ravindrachary, V. y Lobo, B. **DBS investigation on films of cobalt chloride doped PVA-PVP blend.** *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 618, 2015. doi:10.1088/1742-1007/618/1/012034 <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/618/1/012034> (Activo marzo de 2023).
 83. Hanasaki, I., Nagura, R. y Kawano, S. **Coarse-grained picture of Brownian motion in water: Role of size and interaction distance range on the nature of randomness.** *The Journal of Chemical Physics*, vol. 142, 2015. <https://doi.org/10.1063/1.4913748> (Activo marzo de 2023).
 84. Wang, L., Chen, X., Song, Y. y Qi, L. **Experimental Investigation on Diffusion Coefficients of CH₄ in Coal under High-Temperature and -Pressure Conditions.** *ACS Omega*, vol. 5, pp. 25634–25646, 2020. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02571> (Activo marzo de 2023).
 85. Cao, Y., Shen, C., Yang, Z., Cai, Z., Deng, Z. y Wu, D. **Polycaprolactone/polyvinyl pyrrolidone nanofibers developed by solution blow spinning for encapsulation of chlorogenic acid.** *Food Quality and Safety*, 2022. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyac014> (Activo marzo de 2023).
 86. Gajić, I., Stojanović, S., Ristić, I., Ilić-Stojanović, S., Pilić, B., Nešić, A. y Nikolić, L. **Electrospun Poly(lactide) Fibers as Carriers for Controlled Release of Biochanin A.** *Pharmaceutics*, vol. 14, 2022. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030528> (Activo marzo de 2023).
 87. Sun, B., Duan, B. y Yuan, X. **Preparation of core/shell PVP/PLA ultrafine fibers by coaxial electrospinning.** *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 102, pp. 39–45, 2006. <https://doi.org/10.1002/app.24297> (Activo marzo de 2023).