



Universidad
de Navarra

Sistemas de cloranfenicol y
polivinilpirrolidona para aplicación
tópica

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química, curso 2022-2023

ALUMNO: LAURA VALENCIA FDEZ. DE MONJE

TUTOR: ITZIAR VÉLAZ RIVAS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora, la Dra. Itziar Vélaz, la oportunidad de formar parte de este proyecto. Desde el primer momento me transmitió la pasión por su trabajo y se implicó para que pudiese sacar el máximo partido de la experiencia, tanto como Alumna Interna como durante el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado.

Asimismo, quisiera agradecer a las personas del Departamento de Química y del grupo SUMBET, que me han ayudado a realizar los diferentes experimentos y me han aconsejado durante este trabajo. En particular, dar las gracias a Mikel Domeño, que me ha ayudado siempre que lo he necesitado y ha hecho la estancia en el laboratorio mucho más agradable. También a Oliver Rosas, que ha sido un gran compañero y cuya ayuda ha sido fundamental a lo largo de este proyecto.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a mi familia y amigos, por apoyarme y estar siempre que lo necesito.

RESUMEN

En este trabajo se han preparado sistemas conteniendo el antibiótico cloranfenicol (CAP) y el polímero polivinilpirrolidona (PVP) para su aplicación tópica. Se han obtenido y caracterizado dispersiones sólidas por el método del cosolvente y fibras poliméricas del sistema fármaco-polímero empleando la técnica de hilado por soplado en solución (SBS). Se ha estudiado la existencia de interacciones entre CAP y PVP, tanto en disolución mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia, como en estado sólido mediante espectroscopía infrarroja (FTIR-ATR), difracción de rayos X (DRX) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). A partir de las dispersiones sólidas en polvo y de las fibras poliméricas comprimidas en discos, se han estudiado las cinéticas de liberación del cloranfenicol y los datos experimentales se han ajustado a modelos matemáticos concretos. Una vez obtenidos los parámetros cinéticos ha sido posible determinar el mecanismo de liberación del fármaco. Se concluye que la presencia del polímero en las dispersiones sólidas y la presión aplicada al preparar los discos de fibras influyen en la liberación del principio activo, consiguiendo una liberación más controlada. Esto permitiría reducir la frecuencia adecuada para cambiar el apósito preparado con fibras y fármaco, disminuyendo así el riesgo de sobreinfección en la herida.

ABSTRACT

In this work, systems containing the antibiotic chloramphenicol (CAP) and the polymer polyvinylpyrrolidone (PVP) have been prepared for their topical application. Solid dispersions were obtained using the cosolvent method and were characterized, and polymeric fibers of the drug-polymer system were produced using the solution blow spinning (SBS) technique. The existence of interactions between CAP and PVP was studied, both in solution by UV-Vis and fluorescence spectroscopy, and in the solid state by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR-ATR), X-ray diffraction (XRD), and differential scanning calorimetry (DSC). The release kinetics of chloramphenicol were studied from the solid powder dispersions and from disks made out of compressed polymeric fibers, and the experimental data were fitted to specific mathematical models. Once the kinetic parameters were obtained, it was possible to determine the drug release mechanism. It is concluded that the presence of the polymer in the solid dispersions and the pressure applied when preparing the fiber disks influence the release of the active ingredient, achieving a more controlled release. This would permit a suitable reduction in the frequency of changing the dressing prepared with fibers and drugs, therefore reducing the risk of wound infection.

Palabras clave: Cloranfenicol, PVP, dispersión sólida, microfibras, hilado por soplado (SBS), cinéticas de liberación.

ABREVIATURAS

BCS Sistema de clasificación biofarmacéutica

CAP Cloranfenicol

DRX Difracción de rayos X

DS Dispersión sólida

DSC Calorimetría diferencial de barrido

ES Electrohilado

FTIR Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

MF Mezcla física

PVP Polivinilpirrolidona

SBS Hilado por soplado en solución

CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	8
1.1.	Ideas clave	8
1.2.	Cloranfenicol (CAP)	11
1.3.	Polivinilpirrolidona (PVP)	13
1.4.	Producción de fibras poliméricas	15
1.4.1.	Electrohilado (ES, electrospinning)	15
1.4.2.	Hilado por soplado en solución (SBS, solution blow spinning)	15
2	OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	17
3	MATERIAL Y MÉTODOS	18
3.1	Materiales	18
3.2	Métodos	18
3.2.1	INTERACCIONES MOLECULARES EN DISOLUCIÓN	18
3.2.1.1	Espectroscopía Ultravioleta Visible (UV-Vis)	18
3.2.1.2	Espectroscopía de fluorescencia	18
3.2.2	INTERACCIONES MOLECULARES EN ESTADO SÓLIDO	19
3.2.2.1	Dispersiones sólidas	19
3.2.2.2	Fibras poliméricas	19
3.2.2.2.1	<i>Formación de discos</i>	20
3.2.2.3	Estudio de las cinéticas de liberación de CAP desde polvo y discos	21
4	DISCUSIÓN Y RESULTADOS	23
4.1	INTERACCIONES MOLECULARES EN DISOLUCIÓN	23
4.1.1	Espectroscopía Ultravioleta Visible (UV-Vis)	23
4.1.2	Espectroscopía de fluorescencia	24
4.2	INTERACCIONES MOLECULARES EN ESTADO SÓLIDO	25
4.2.1	Dispersiones sólidas	25
4.2.1.1	<i>Espectroscopía infrarroja (FTIR)</i>	25
4.2.1.2	<i>Difracción de rayos X (DRX)</i>	27
4.2.1.3	<i>Calorimetría diferencial de barrido (DSC)</i>	28
4.2.2	Fibras poliméricas	29
4.2.2.1	<i>Análisis morfológico</i>	29

4.2.3	Estudio cinético de liberación.....	31
4.2.3.1	<i>Liberación de cloranfenicol desde polvo.....</i>	31
4.2.3.2	<i>Liberación de cloranfenicol desde discos de fibras.....</i>	34
5	CONCLUSIONES	36
6	PERSPECTIVAS DE FUTURO	37
7	BIBLIOGRAFÍA	39
8	ANEXO	46

Tabla de ilustraciones

Fig. 1. Estructura química del cloranfenicol (CAP).....	11
Fig. 2. Estructura química de la polivinilpirrolidona (PVP)	13
Fig. 3. Esquema del funcionamiento del hilado por soplado (SBS).....	15
Fig. 4. Imagen de los discos de fibras de PVP y CAP comprimidas	20
Fig. 5. Espectro UV-Vis de CAP	23
Fig. 6. Espectro de excitación y emisión de fluorescencia de CAP.	24
Fig. 7. Espectros FTIR de CAP, PVP, mezcla física (MF) y dispersiones sólidas	26
Fig. 8. Ilustración de las posibles interacciones entre CAP y PVP	27
Fig. 9. Difractogramas de rayos X de CAP, PVP, MF y dispersiones sólidas.....	27
Fig. 10. Curvas DSC de CAP, PVP, MF y dispersión sólida 30:70.....	28
Fig. 11. Morfología de las fibras de PVP obtenidas mediante SBS	30
Fig. 12. Distribución del diámetro medio de las fibras	30
Fig. 13. Perfiles de liberación de CAP desde formulaciones en polvo	32
Fig. 14. Perfiles de liberación de CAP desde discos de MF y fibras de PVP.	34

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Ideas clave

Este trabajo se enmarca en el proyecto LEISHMAFIBER (PID2020-112713RB-C21) de la Universidad de Navarra y la Universidad Carlos III de Madrid, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España, que pretende obtener fibras poliméricas mediante hilado por soplado (SBS) para vehicular antibióticos y otros fármacos contra la leishmaniasis por vía tópica.

Los **antibióticos** son un grupo amplio y heterogéneo de fármacos empleados para combatir las infecciones bacterianas (1). En cuanto a su *actividad*, pueden ser bactericidas, que matan a las bacterias, o bacteriostáticos, que ralentizan o inhiben su crecimiento (2). Según su *espectro de acción*, pueden ser de amplio espectro si actúan sobre especies diferentes de bacterias o de espectro reducido. Según sus *propiedades y estructura* pueden clasificarse en múltiples grupos: 1) betalactámicos, que tienen como núcleo un anillo central de beta-lactama (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos); 2) Macrólidos (eritromicina); 3) Peptídicos (poli-, glico-, lipopéptidos y polimixinas); 4) Aminoglicósidos (estreptomicina); 5) Quinolonas (levofloxacino); 6) Tetraciclinas (minociclina); 7) Anfenicoles (cloranfenicol); 8) Otros grupos como sulfonamidas, nitroderivados... (1).

Con respecto al mecanismo de acción, los antibióticos pueden aumentar la permeabilidad de la membrana celular, inhibir la síntesis de la pared celular o interferir en la síntesis de las proteínas o procesos metabólicos (2). Algunos pueden actuar sobre la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, como los aminoglucósidos o las tetraciclinas, o sobre la subunidad 50S, como el cloranfenicol (3).

El **Sistema de Clasificación Farmacéutica (BCS)** data de 1995 (4) y se emplea para clasificar los fármacos en función de su solubilidad intrínseca y permeabilidad intestinal según 4 grupos. Se consideran de clase I si su solubilidad y permeabilidad son altas; de clase II si su solubilidad es baja y su permeabilidad alta; de clase III si su solubilidad es alta y su permeabilidad baja, como es el caso del cloranfenicol (5); y de clase IV si su solubilidad y permeabilidad son bajas (6). Algunos fármacos han sido asignados a más de una clase del sistema (5).

La solubilidad y permeabilidad de los principios activos, que son generalmente comercializados en su forma cristalina, termodinámicamente más estable (7), puede modularse mediante su modificación física o formulación adecuada (7,8). Por ejemplo, para mejorar la solubilidad acuosa, se puede recurrir al uso de agentes tensioactivos, formulaciones basadas en lípidos o a la formación de dispersiones sólidas (9).

El concepto de **dispersiones sólidas (DS)** fue propuesto por primera vez por Sekiguchi y Obi en 1961 (10). Se trata de formulaciones farmacéuticas con uno o más principios activos dispersos homogéneamente en una matriz de uno o varios vehículos. Se pueden preparar DS mediante el método de fusión, del cosolvente o coprecipitación, de fusión- evaporación del disolvente, del amasado, por extrusión de fusión en caliente y mediante tecnología de fluidos supercríticos (7,11).

El **método de cosolvente o coprecipitación** consiste en disolver el fármaco y el polímero por separado en la mínima cantidad de disolvente volátil. A continuación, las disoluciones se mezclan y se procede a la evaporación del disolvente, que puede acelerarse mediante un rotavapor. Los disolventes más empleados son el metanol, etanol, acetato de etilo, agua, acetona o mezclas de estos (11).

El método de preparación puede afectar significativamente a la estructura de la DS y a la forma del principio activo (amorfo o parcialmente amorfo). Además de mejorar la solubilidad acuosa del fármaco (7,10,12,13), especialmente de los pertenecientes a la clase II o IV (baja solubilidad) BCS (14), la formación de dispersiones sólidas puede reducir el tamaño de partícula del fármaco (7).

Los vehículos empleados para preparar DS son mayoritariamente sustancias hidrofílicas, de bajo (azúcares) o alto (polímeros) peso molecular. Algunos de los polímeros más empleados son el polietilenglicol (PEG) y la polivinilpirrolidona (PVP) (7). Diferentes estudios justifican que la solubilidad acuosa de las dispersiones sólidas de fármacos como hidrocortisona, acetazolamida, prazepam, y sulfametoxazol aumentan al vehiculizarlas con PVP y PEG. Además, la PVP interacciona con los fármacos en las DS mediante fuerzas electrostáticas (ion/ion, ion/dipolo y dipolo/dipolo), fuerzas de van der Waals o puentes de hidrógeno. Estas interacciones limitan el movimiento del fármaco y aumentan la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida, estabilizando su forma amorfa (10,15).

Además de las DS, existen variedad de formas para vehiculizar el fármaco, en este caso para su **dosificación tópica**, como lociones, ungüentos, polvos, aerosoles, emulsiones, jabones... Actualmente, las formulaciones tipo ungüento representan el 80% de las preparaciones para el tratamiento de infecciones de la piel. Estas formas tienen como principal limitación que la absorción de los fármacos sistémicos en la piel es variable. Además, la duración de la acción es dependiente del grosor de la capa semisólida aplicada, que fluctúa según el paciente.

Las ventajas que presentan nuevas formulaciones, como los **parches transdérmicos** de fibras poliméricas cargadas con fármaco, respecto a formas de administración oral son diversas: liberan cantidades efectivas de fármaco en la superficie de la piel a una velocidad controlada, evitan la degradación del fármaco antes de ser transportado por todo el organismo (efecto de primer paso), reducen los efectos secundarios gastrointestinales, eliminan variables dependientes del paciente y previenen la invasión microbiana en la herida al actuar como barrera física (16–18). Estos apósitos deben ser fáciles e indoloros de aplicar, biocompatibles, antimicrobianos, deben proporcionar un entorno húmedo para la cicatrización de la herida y deben requerir los cambios mínimos (19).

Es necesario estudiar la cinética de liberación de los principios activos desde estos apósitos para garantizar que la dosis liberada es efectiva y alcanza niveles sostenidos en el tiempo (20). Los polímeros son los componentes más importantes de estos sistemas en cuanto a la liberación de los principios activos y en cuanto a las propiedades mecánicas de las formulaciones (17). Los más aplicados pertenecen a derivados de celulosa (quitosano y carragenina), poliacrilatos, alcohol polivinílico, PVP y siliconas (20).

Para mejorar la adhesividad de los parches sobre la piel, puede recurrirse a la combinación de diferentes polímeros. Por ejemplo, la adición de PVP al adhesivo polimetilmetacrilato (PMMA) mejoró la cohesión de la matriz debido a interacciones entre el grupo amida de la PVP y el grupo ácido carboxílico del PMMA (20).

La formación de apósitos para la regeneración de tejidos es una de las principales aplicaciones de las **micro y nanofibras**. Estas tienen diámetros pequeños, alta superficie específica, tamaño de poro pequeño y alta porosidad, flexibilidad, interconectividad espacial y pueden ser depositadas in situ sobre cualquier sustrato mediante técnicas como

el hilado por soplado (SBS) (21,22). Estas fibras proporcionan una excelente absorción del exudado de la herida y la permeación de oxígeno y aumentan la biodisponibilidad y absorción de los fármacos, manteniendo su concentración dentro de la ventana terapéutica y, generalmente, reduciendo sus efectos secundarios (18,23).

Un ejemplo del empleo de las fibras en parches para heridas son los comercializados por ConvaTec, como los apósitos preparados con la tecnología Hydrofiber® con plata y fibra de refuerzo, Aquacel® Ag. Estos cumplen las características mencionadas anteriormente (24).

1.2. Cloranfenicol (CAP)

El cloranfenicol o cloromicetina (CAP), (2,2-dicloro-N-[(1R,2R)-1,3-dihidroxi-1-(4-nitrofenil)propan-2-il]acetamida), es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, también anaerobias, que interfiere en la síntesis proteica bacteriana (25), es decir, inhibe el crecimiento de los microorganismos dentro de un individuo, pero no los elimina (3).

El cloranfenicol fue aislado por primera vez en 1947 por el equipo de Mildred Catherine Rebstock, y fue el primer antibiótico de amplio espectro en ser descubierto (26,27) y en ser producido comercialmente (28). Se obtiene del metabolismo del ácido corísmico de la bacteria grampositiva *Streptomyces venezuelae*, aislada del caracol *Lunatia heros*, y producida sintéticamente a escala industrial (29).

El CAP es un antibiótico perteneciente al grupo de los anfenicoles (1) y su estructura deriva del ácido dicloroacético, con una fracción nitrobenzeno conectado a un grupo propanol (3,27) (**Fig. 1**). Los grupos propanol y ácido dicloroacético deben estar intactos para presentar una buena actividad antimicrobiana y algunas sustituciones son posibles con el fin de aumentar su efecto ($R = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^+\text{Na}$, COCH_3 , PO_3^{2-}) (28).

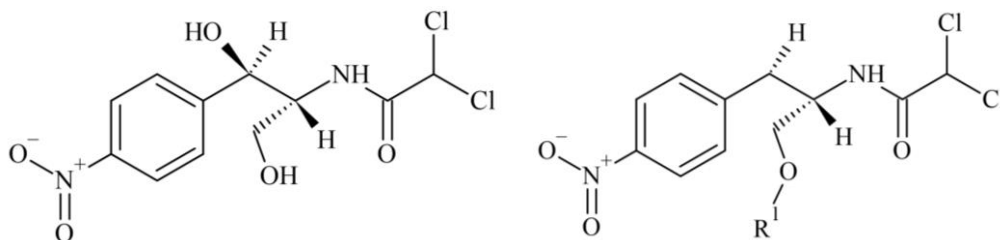


Fig. 1. Estructura química del cloranfenicol, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (**izq.**); R^1 sustituyente (**dcha.**). Dibujado mediante ACD/ChemSketch.

El cloranfenicol puede formar cristales finos en forma de aguja o placas alargadas, de color blanco, blanco grisáceo o blanco amarillento. Es inodoro y sus soluciones tienen un pH prácticamente neutro, pH 4,5 - 7,5 a 2,5 g/L a 20 °C (30). Es razonablemente estable en soluciones neutras o moderadamente ácidas (31). Su concentración de trabajo efectiva es 5 µg/mL, su punto/intervalo de fusión va de 149 a 152 °C y su pK_a es 5.5 (25).

Acerca de su solubilidad, es un antibiótico fácilmente soluble en etanol (50 mg/mL), metanol, butanol, propilenglicol (150.8 mg/mL), acetona, acetato de etilo y DMSO, siendo menos soluble en agua (2.5 g/L a 25°C) (25,31). Está clasificado como fármaco de clase III según en BCS (5).

En cuanto al **modo de acción** del CAP, este bloquea la síntesis de proteínas al inhibir la traducción de la subunidad ribosomal 50S en el paso peptidiltransferasa (aminoacil-RNA-transferasa) (32), es decir, impide la fijación del aminoacil ARNt, inhibiendo así el movimiento del ribosoma sobre el ARNm (3).

En cuanto a su **administración**, el CAP puede administrarse por vía oral e intramuscular, mediante comprimidos, suspensiones orales o inyecciones (26) y mediante vía tópica como colirios y pomadas. Sin embargo, el CAP es tóxico para las células de la médula ósea en humanos (26–28,33), pudiendo ocasionar reacciones de hipersensibilidad, el síndrome del niño gris en prematuros y recién nacidos (27,28,34), leucemia (33,34) y anemia aplásica (28,33). Por ese motivo actualmente no se usa como antibiótico de primera elección en personas por vía oral (28) y se suele reservar para el tratamiento de infecciones graves y potencialmente mortales, como la fiebre tifoidea (26,27) o la meningitis bacteriana (27–29), especialmente en pacientes alérgicos a los betalactámicos (28). Esto último se debe a que la molécula de CAP es pequeña y poco polar, lo que permite que atraviese la barrera hematoencefálica en el cerebro, donde otros antibióticos no podrían llegar (27–29).

En el ámbito veterinario, en la Unión Europea está prohibido emplear el CAP en animales productores de alimentos (Regulación No. 37/2010) (33,35) y esta definió el límite máximo de residuo (LMR) de CAP en alimentos importados de fuera de la UE en 0.3 µg/kg (33–36).

Sin embargo, el CAP puede ser usado por vía tópica en humanos y para el tratamiento de animales no productores de alimentos (37). En España se dispone de

soluciones tópicas como colirios y pomadas de cloranfenicol para administración oftálmica (27) como Colircusi Cloranfenicol® u Oftalmolosa cusi cloramfenicol® (38). También puede ser empleado para tratar infecciones bacterianas de oído o de la piel (27,28,34).

1.3. Polivinilpirrolidona (PVP)

La polivinilpirrolidona (PVP) (**Fig. 2**), también conocida como povidona, es un polímero sintético obtenido a partir de la polimerización por radicales libres de la N-vinil-2-pirrolidona, empleando peróxido de hidrógeno como iniciador de la reacción. Fue descubierta en 1938 por Walter Reppe (39).

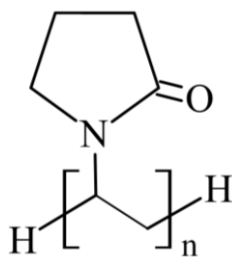


Fig. 2. Estructura química de la polivinilpirrolidona (ACD/ ChemSketch).

Una característica importante de la estructura de la PVP es la presencia de un anillo de pirrolidona, que incluye un átomo de nitrógeno con electrones desapareados y un grupo carbonilo. El grupo C=O confiere carácter de base de Lewis a las cadenas laterales del polímero, que junto con el grupo amida terciario es buen aceptor de protones. La PVP tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno con centros aceptores de electrones de diferentes fármacos (7).

Es un polvo fino, de color blanco a blanco-amarillento, inodoro e higroscópico. Es un polímero voluminoso, inerte, no tóxico, no iónico, estable y resistente a la temperatura (14,39).

La PVP se clasifica por el valor K, un valor característico relacionado con la viscosidad relativa en solución acuosa, basada en el peso molecular, que a su vez depende de la longitud de su cadena polimérica. Por lo tanto, el valor K se puede utilizar para caracterizar el peso molecular medio de polímero, siendo K10-K30 bajo (K15 ~10,000

g/mol), K30-K60 medio (K30 ~40,000 g/mol), K60-K90 alto (K90 ~ 360,000 g/mol) (40) y mayor de K90 muy alto (K120 ~2,500,000 g/mol) (41). Generalmente, cuanto mayor es el valor K, mayor es la viscosidad. Se utilizan diferentes tipos de PVP según el tipo de preparación y el propósito de la aplicación: K30 se utiliza como aglutinante y K15 como agente de recubrimiento (14).

La **solubilidad** es una de sus propiedades más importantes y el motivo de su amplio rango de aplicaciones. La PVP posee un eje hidrofóbico y grupos funcionales laterales hidrofílicos (7), por lo que puede interaccionar con múltiples disolventes como agua o disolventes orgánicos (alcoholes, cloroformo, aminas...). A partir de cierta proporción, la disolución es muy viscosa, más cuanto mayor peso molecular tenga el polímero (K120) (39).

En cuanto a sus **aplicaciones**, la PVP es empleado en medicina, en la industria alimentaria, cosmética, cerámica, textil y electrónica. Sin embargo, su aplicación más destacada es en la industria farmacéutica. En este campo, se elige la PVP debido a su naturaleza hidrofílica y solubilidad, adhesividad, lubricidad, excelente biocompatibilidad y su capacidad para formar complejos estables con fármacos (39,42,43). Estas cualidades permiten que pueda ser empleado como aglutinante, agente de recubrimiento, agente de suspensión, solubilizante, estabilizador y/o formador de poros. Entre las funciones farmacéuticas de la PVP se encuentran:

1. Mejorar la solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad de los fármacos, principalmente mediante la formación de dispersiones sólidas (DS).
2. Ajustar la tasa de liberación del fármaco. Por un lado, la PVP actúa como acelerante de la tasa de liberación debido a su alta hidrofilia y buena solubilidad en agua (14). Por otro lado, tiene la capacidad de retrasar la liberación del fármaco al interaccionar con él, prolongando su actividad y eliminando la toma de múltiples dosis (39). Estos efectos opuestos se deben a que propiedades como viscosidad e hidrofiliidad vienen determinadas por su estructura y longitud de la cadena.
3. Mejorar las propiedades físico-mecánicas de los preparados. La PVP puede formar parte de varias formas farmacéuticas, como comprimidos, películas, geles e hidrogeles, dispersiones sólidas o formulaciones transdérmicas (parches de nanofibras) (14,39). En el caso de los comprimidos, la PVP tiene efecto aglutinante

(14). En el caso de formulaciones para aplicación tópica, que deben resistir fuerzas externas como la abrasión, la PVP proporciona el contenido de agua adecuado, evitando generar parches quebradizos por defecto de humedad e impidiendo la proliferación de microorganismos por exceso de esta (14). Por lo tanto, puede emplearse como soporte del fármaco en nuevas formas de dosificación como las nanofibras para apósitos dérmicos.

1.4. Producción de fibras poliméricas

El depósito de nanofibras *in situ* se obtiene a través de diferentes técnicas, siendo el más empleado hasta el momento el electrohilado (23).

1.4.1. Electrohilado (ES, electrospinning)

El ES *in situ* es un método que puede depositar nanofibras en la superficie de la herida mediante la aplicación de una carga eléctrica a una solución polimérica (44,45). Se producen fibras estrechas, cuyo diámetro es del rango de 40 nm a 2 μm (44), con bajas tasas de deposición (del orden de 1 mL/h) (22).

Además de la lenta deposición, otras limitaciones para su uso a escala industrial son el empleo de disolventes clorados o fluorados altamente tóxicos (diclorometano, trifluoroetanol) (22) y la posibilidad de generar una descarga en los tejidos humanos y en los instrumentos quirúrgicos al aplicar el campo eléctrico (45).

1.4.2. Hilado por soplado en solución (SBS, solution blow spinning)

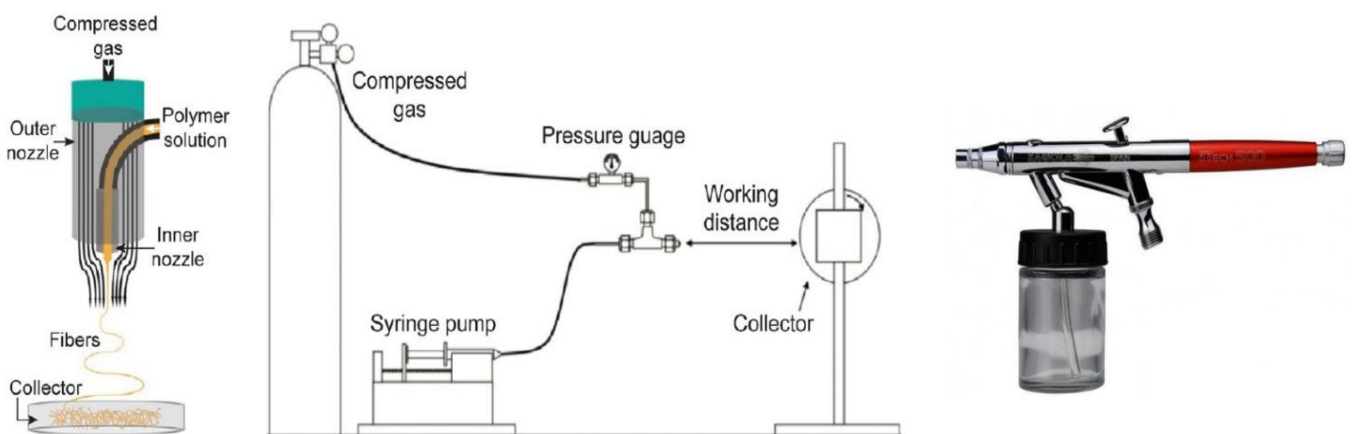


Fig. 3. Esquema de la boquilla de pulverización del aerógrafo (izq.) (22). Diagrama del montaje de SBS (centro) (22). Fotografía de un aerógrafo comercial (dcha.).

Como alternativa al ES, en 2009 el equipo de Eliton Medeiros (44) propuso el hilado por soplado en solución (SBS) (**Fig. 3**). Este reemplaza la electricidad de alto voltaje por una corriente de gas presurizado a alta velocidad para formar las fibras a partir de una solución polimérica. Esta técnica requiere un polímero disuelto en un solvente volátil y una fuente de gas presurizado que fluye alrededor de la solución de polímero. Estos dos flujos pueden integrarse utilizando un aerógrafo comercial (22) (**Fig. 3 dcha.**). El disolvente se evapora antes de que las micro y nanofibras de polímero se depositen sobre la superficie de recolección, que puede ser prácticamente cualquier sustrato (tejido vivo, tambor giratorio...) (18,22).

Entre las **ventajas** que presenta esta técnica se encuentran:

1. La técnica de SBS tiene una mayor tasa de producción de fibras que el ES (aproximadamente 10 veces más rápida) y puede emplearse para producir fibras a mayor escala y menores costos (18,45).
2. SBS no requiere de un campo eléctrico y utiliza un aparato simple, económico y portátil. El gas presurizado causa la evaporación del disolvente, creando una fibra de polímero, en un solo paso.
3. SBS es capaz de depositar fibras *in situ* en geometrías personalizadas.
4. SBS utiliza procesos similares a los utilizados en los métodos industriales de producción de fibra, lo que posibilita su futura aplicabilidad en la producción a gran escala (22).

Existen **factores** que afectan a la formación de fibras mediante SBS, entre los cuales destacan:

1. La influencia de la concentración de la solución de polímero. Al aumentar el porcentaje de polímero, aumenta el diámetro de las fibras (45), como se constató en diferentes estudios para las fibras de ácido poliláctico (PLA), óxido de polietileno (PEO) y PVP (22,39).
2. Elección del sistema polímero-disolvente. Diferentes disolventes generan fibras morfológicamente diferentes, ya que cambia la tasa de evaporación y la capacidad

de solubilizar compuestos (23). La evaporación puede aumentarse controlando la temperatura y la humedad, o aplicando una gran distancia de trabajo (50 cm) (22).

3. Influencia de la distancia de hilado. Esta es la distancia desde el puntero hasta el colector, que determina la distancia de movimiento del chorro de solución y el tiempo de volatilización del solvente. Cuanto menor es la distancia de hilado, menor es el tiempo de volatilización del solvente y el refinamiento del chorro, por lo que aumenta el diámetro de las fibras (45).
4. Las variables del proceso como la presión del gas y el caudal de la solución polimérica (22,46).

Las fibras pueden prepararse a partir de polímeros naturales o sintéticos, materiales a base de carbono, semiconductores y materiales compuestos (21). Los **polímeros más empleados** para producir fibras mediante SBS son el ácido poliláctico (PLA), la polivinilpirrolidona (PVP) y la combinación de ambas (18,22,47). Otros polímeros sintéticos frecuentemente empleados son la poli- ϵ -caprolactona (PCL), el alcohol polivinílico (PVA), el fluoruro de polivinilideno (PVDF) y el óxido de polietileno (PEO) (47).

2 OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

El objetivo principal de este trabajo es la preparación de sistemas de cloranfenicol (CAP) y polivinilpirrolidona (PVP) en forma de fibras y dispersiones sólidas para su aplicación tópica, que se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1. Estudio de las interacciones del sistema CAP-PVP en disolución mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia.
2. Preparación y caracterización de dispersiones sólidas fármaco-polímero mediante FTIR, DRX y DSC.
3. Obtención de fibras poliméricas de CAP-PVP mediante Hilado por Soplado (SBS).
4. Caracterización de las fibras poliméricas mediante microscopía óptica.
5. Estudio y análisis de las cinéticas de liberación del cloranfenicol desde dispersiones sólidas y fibras poliméricas.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Materiales

Polivinilpirrolidona (PVP) K90 (CAS: 9003-39-8, $P_m = 360,000$ g/mol, Sigma-Aldrich), cloranfenicol (CAP) (CAS: 56-75-7, $\geq 99.8\%$, $P_m = 323.13$ g/mol, Sigma-Aldrich) y etanol absoluto (99.5%, $P_m = 46.07$ g/mol, $\rho = 0.790$ kg/L, PanReac AppliChem).

3.2 Métodos

3.2.1 INTERACCIONES MOLECULARES EN DISOLUCIÓN

3.2.1.1 Espectroscopía Ultravioleta Visible (UV-Vis)

Se estudió la interacción de CAP y PVP, manteniendo la concentración de CAP constante en $5 \cdot 10^{-5}$ M y con concentraciones de PVP crecientes del 1 al 10 % (p/p) ambos en etanol. Se prepararon blancos con el porcentaje correspondiente de PVP para cada muestra, ya que la PVP posee un pico de absorción a $\lambda = 207$ nm y podría interferir en las medidas (48).

Se prepararon también disoluciones de CAP de 10^{-5} M a 10^{-4} M en agua desionizada para obtener la curva de calibrado. Todas las muestras se midieron con el equipo Cary 8454 UV-Vis (Agilent Technologies) a $\lambda = 274$ nm.

3.2.1.2 Espectroscopía de fluorescencia

Se prepararon disoluciones de CAP $5 \cdot 10^{-6}$ M con concentración constante y diferentes porcentajes de PVP 1-10% (p/p) en etanol. Se obtuvieron además los espectros de CAP $5 \cdot 10^{-6}$ M y PVP 10% (p/p) por separado con fines comparativos.

Los espectros de excitación se midieron entre 250 y 290 nm (salvo el de PVP 10 %, que se midió hasta 300 nm), y los de emisión en la región de 290 a 400 nm. Las medidas se realizaron con el espectrofluorímetro Perkin Elmer LS-50B de Edinburgh Instruments (Detector R928P. Lámpara Xe900) con $\text{step} = 1.00$ nm, rendija de 3.00 nm y se realizaron 2 repeticiones por ensayo. Las muestras se midieron con $\lambda_{\text{excitación}} = 274$ nm y $\lambda_{\text{emisión}}$ variables: CAP $5 \cdot 10^{-5}$ M con $\lambda_{\text{emisión}} = 336$ nm; PVP 10 % (p/p) con $\lambda_{\text{emisión}} = 297$; y CAP $5 \cdot 10^{-5}$ M- 6% (p/p) PVP con $\lambda_{\text{emisión}} = 325$ nm.

3.2.2 INTERACCIONES MOLECULARES EN ESTADO SÓLIDO

3.2.2.1 Dispersiones sólidas

Se prepararon dispersiones sólidas de diferentes proporciones de CAP-PVP (30:70, 50:50 y 70:30) mediante el método del cosolvente o coprecipitación (49). Este consiste en disolver en la cantidad mínima de disolvente posible el fármaco y el polímero por separado, y una vez disueltos, mezclarlos. El disolvente es etanol, por lo que, para facilitar su eliminación, se lleva la disolución a un 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) obteniendo el polvo de la dispersión sólida. Se preparó también la mezcla física (MF) 50:50, mezclando la misma cantidad de CAP y de PVP en polvo a fin de compararla con las dispersiones sólidas.

Una vez preparadas las dispersiones, se caracterizaron. Se obtuvieron los espectros de infrarrojo de 600 a 4000 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} con el equipo FTIR Shimadzu IRAffinity-1S empleando un accesorio ATR de diamante.

Además, se midieron los difractogramas de las muestras de CAP y PVP solos, MF y DS mediante el difractómetro de Rayos X Bruker D8 y el generador de Rayos X Kristalloflex K760. Las muestras se escanearon de 5 a 60° (2Theta), con un tamaño de paso de 0.031° y tiempo de paso de 2 segundos.

Para la obtención de los termogramas, se pesaron 1.6-3.7 mg de muestra y se calentaron de 30 a 220 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Todos los ensayos fueron realizados con un flujo de 50 mL/min de nitrógeno con el equipo DSC25 (192.168.10.10).

3.2.2.2 Fibras poliméricas

Las fibras se producen por el método de hilado por soplado (SBS: “solution blow spinning”) mediante un aerógrafo profesional (XTech 500, SAGOLA, de pico concéntrico de 0.5 mm, capacidad de copa de 22 cm^3 y presión de trabajo de 15-30 psi) y una fuente de aire comprimido que proporciona gas a 1.4±0.2 bar (Wenzhou hanfong machinery co. Ltd., 3 L, 1- 5HP, flujo 23 L/min). El aerógrafo se situó a 40 cm del punto de recogida y el regulador de caudal se coloca perpendicular al cuerpo del aerógrafo, con el fin de estandarizar la formación de las fibras.

Se preparó una disolución de 0.46% (p/p) CAP y 6% (p/v) PVP en etanol, y otra de únicamente 6% (p/v) PVP en etanol sin fármaco. Para ello, se disolvieron 3 g de PVP en 50 mL de etanol por duplicado, y en uno de los casos se añadieron 13.8 mg de CAP. Estas disoluciones se colocaron en el aerógrafo y se procedió a la obtención de las fibras. Una pequeña parte de las fibras obtenidas se recogieron para su estudio y la mayor parte de ellas se emplearon para la fabricación de discos por compresión.

Se tomaron imágenes mediante un microscopio óptico (Axiolab 5) a los siguientes aumentos: 10x, 20x y 50x. Se realizaron 50 medidas del diámetro de fibras seleccionadas aleatoriamente en diferentes puntos para 5 de las imágenes empleando el programa ImageJ (v1.4.3.x). Los datos obtenidos se ajustaron a un histograma con el programa OriginPro 8.5.1 (OriginLab Corporation) con el fin de determinar la distribución de los diámetros de las fibras y el diámetro medio.

3.2.2.2.1 Formación de discos

Se formaron discos a partir de las fibras con el fin de estandarizar los posteriores ensayos de liberación, mantener la superficie de liberación constante y evitar la disolución inmediata de las fibras al introducirlas en el medio. Para ello, se prepararon discos de ~ 300 mg de las fibras con 0,46% (p/p) CAP y 6% (p/v) PVP, de las fibras de solo polímero al 6% (p/v) con un 0,46% (p/p) de CAP añadido. Con fines comparativos, también se prepararon discos de la mezcla física CAP-PVP 50:50 en polvo y de la DS mediante cosolvente 0,46% (p/p) CAP y 6% (p/v) PVP. Cada preparación se introdujo en una prensa hidráulica manual (Perkin Elmer) y se le aplicó una presión de $5 \cdot 10^4$ N durante 1 minuto o 5 minutos según el ensayo, para evaluar la influencia de la compresión en la liberación de fármaco. Se obtuvieron discos de 2 mm de grosor, 1.3 cm de diámetro y área superficial constante (**Fig. 4**).



Fig. 4. Discos de fibras de 6 % (p/p) polivinilpirrolidona y 0,46% cloranfenicol producidas mediante SBS y comprimidas durante 1 minuto.

3.2.2.3 Estudio de las cinéticas de liberación de CAP desde polvo y discos

Se llevaron a cabo las liberaciones de fármaco a partir de las formulaciones en polvo (CAP, DS 30:70, 50:50 y 70:30, y MF 50:50) y los discos de fibras comprimidos durante 1 y 5 minutos (DF1 y DF5, respectivamente) y de MF comprimidos 1 minuto (DMF1); los ensayos se hicieron por duplicado. Se introdujo la formulación en agua desionizada a temperatura ambiente con agitación constante (100 rpm) y se tomó una muestra a intervalos de tiempo fijados. El pH se midió al inicio y al final de la liberación mediante un pH-metro (sensION+ pH3 Hach). Al tomar cada muestra, se añadió el volumen de agua equivalente para mantener el volumen de liberación constante.

Para las liberaciones desde **polvo**, se echaron ~100 mg de formulación en 500 mL de agua desionizada, y se extrajeron manualmente 2 mL de muestra con la jeringuilla (BD Emerald) con aguja (0.5 mm x16 mm, BD Microlance 3) cada 2 minutos al inicio, y espaciando más los tiempos de muestreo hasta alcanzar el equilibrio.

Para las liberaciones desde los **discos**, se introdujeron discos de ~300 mg en 50 mL de agua desionizada, tomando 1 mL de muestra con micropipeta. Se tomaron muestras en intervalos mayores de tiempo, al inicio cada 5 minutos y al final cada 30 minutos.

La absorbancia de las muestras se midió en el espectrofotómetro UV-Vis a $\lambda_{\text{máx}}=274$ nm y la concentración de CAP liberado se determinó mediante la ecuación

$$y = 3582.8x + 0.0127$$

siendo y la Absorbancia de la muestra a 274 nm y x la concentración molar.

Al verter la formulación al medio de liberación, la salida del fármaco puede darse, en general, según dos mecanismos: la difusión (debida al gradiente de concentración) y/o la relajación o hinchamiento de las cadenas del polímero (50). Ambos mecanismos generan perfiles de liberación en los que la concentración de fármaco detectada aumenta con el tiempo hasta llegar a una meseta, que indica el equilibrio del proceso de liberación.

Con el fin de entender el mecanismo de liberación que predomina en cada sistema fármaco-polímero, los datos de las liberaciones fueron ajustados a los siguientes modelos cinéticos (19,51,52) mediante el programa OriginPro 8.5.1 (OriginLab Corporation):

1. Modelo de Korsmeyer-Peppas

Es una fórmula semiempírica que describe el mecanismo de liberación del fármaco. Este modelo está diseñado para ajustar el 60 % de los datos de la liberación del fármaco, aunque puede ser válido para ajustar más datos.

$$M_t/M_\infty = k_{KP} \cdot t^n$$

Donde M_t es la cantidad de fármaco liberado en un instante determinado, M_∞ es la cantidad total de fármaco liberado, k_{KP} es una constante cinética, t es el tiempo de liberación (min) y n es el exponente de liberación, empleado para caracterizar el mecanismo de liberación. Valores de $n \leq 0.45$ se atribuyen a la difusión de Fick (el perfil de liberación se ajusta al modelo de Higuchi). Se trata de transporte de caso I, el fármaco difunde a través de la red. Cuando n se encuentra entre 0.45 y 0.89, implica la mezcla de mecanismos de difusión y relajación de las cadenas (difusión anómala, no Fickian). Por último, $n = 0.89$ implica la relajación de las cadenas de polímero (orden cero, caso II), y $n > 0.89$ es un caso de transporte de super caso II (52,53).

2. Modelo de Higuchi

El modelo cinético de Higuchi refleja una cantidad de liberación proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de liberación. Describe el mecanismo de liberación del fármaco desde matrices insolubles basándose en la difusión de Fick (53).

$$M_t/M_\infty = k_H \cdot t^{0,5}$$

Donde k_H es la constante de difusión de Higuchi.

3. Modelo de orden cero

El sistema de administración de fármacos de orden cero propone la liberación del fármaco a un ritmo constante durante toda la vida útil del dispositivo, independiente de la concentración de la dosis (54).

$$M_t/M_\infty = k_0 \cdot t$$

Donde k_0 es la constante de orden cero.

4. Modelo de primer orden

Este modelo describe generalmente sistemas para los que el porcentaje de liberación depende de la concentración de fármaco (52).

$$M_t/M_\infty = 1 - e^{-k_1 t}$$

Donde k_1 es la constante de primer orden.

5. Modelo de Peppas-Sahlin

Este modelo establece la liberación Fickiana y no Fickiana.

$$M_t/M_\infty = k_D \cdot t^m + k_R \cdot t^{2m}$$

El término $k_D t^m$ hace referencia a la contribución Fickiana, donde k_D es la constante difusional. El término $k_R t^{2m}$ se refiere a la relajación, donde k_R representa la constante de relajación y m es el exponente de difusión Fickiano para un sistema de liberación de cualquier geometría (52,55). Si este da un valor de ~ 0.45 , el mecanismo de liberación es la difusión de Fick para partículas esféricas. Si m se encuentra entre 0.45 y 0.89, la liberación se da mediante transporte anómalo (55).

4 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

4.1 INTERACCIONES MOLECULARES EN DISOLUCIÓN

4.1.1 Espectroscopía Ultravioleta Visible (UV-Vis)

En la **Fig. 5** se recogen los espectros UV-Vis de CAP $5 \cdot 10^{-5}$ M puro y en presencia de PVP al 6% (p/p) en etanol.

Se observa que el máximo a $\lambda=274$ nm no se desplaza, sin embargo, la Absorbancia aumenta en presencia de PVP. Este hecho podría implicar la existencia de interacciones entre CAP y PVP en disolución. Se obtuvieron también los espectros con diferentes % de polímero, pero no se observó una tendencia clara al aumentar la cantidad de PVP.

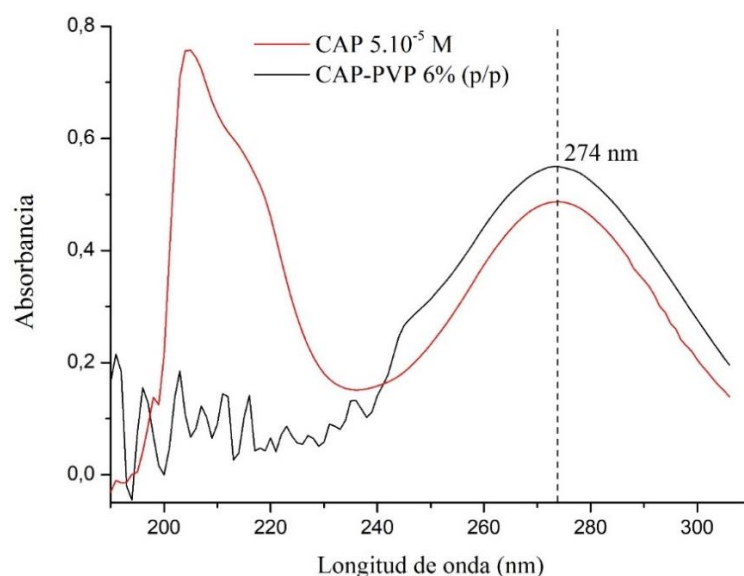


Fig. 5. Espectro UV-Vis de cloranfenicol (CAP) $5 \cdot 10^{-5}$ M en etanol y CAP $5 \cdot 10^{-5}$ M en presencia de polivinilpirrolidona (PVP) al 6% (p/p) en etanol.

4.1.2 Espectroscopía de fluorescencia

En la **Fig. 6** se muestran los espectros de excitación y emisión de CAP $5 \cdot 10^{-5}$ M solo y en presencia de 6 y 10% de PVP (p/p) en etanol. El espectro del CAP puro muestra una longitud de onda máxima a 304 nm, mientras que la PVP al 6% (p/p) se da a 323 nm, no hay solapamiento de espectros.

El espectro de excitación de CAP con 6% (p/p) PVP añadido no cambia respecto al de CAP, pero sí lo hace el espectro de emisión, que muestra un aumento en la intensidad y un claro desplazamiento hacia la derecha. Esta variación podría indicar la existencia de interacciones entre fármaco y polímero en disolución. La posible formación de enlaces débiles como puentes de hidrógeno entre CAP y PVP “inmovilizaría” las moléculas. Este aumento de rigidez podría ser el responsable del aumento de la intensidad de fluorescencia. Sin embargo, la existencia de interacción no puede asegurarse con firmeza.

En cuanto a las muestras de CAP con PVP en porcentajes crecientes (1-10% p/p), no siguen ninguna tendencia. La disolución de CAP con PVP al 2% (p/p), por ejemplo, muestra un gran aumento de intensidad respecto a los demás porcentajes de polímero añadido. Además, existe poca reproducibilidad en los valores de λ de emisión de las distintas muestras, por lo que sería recomendable repetir los experimentos.

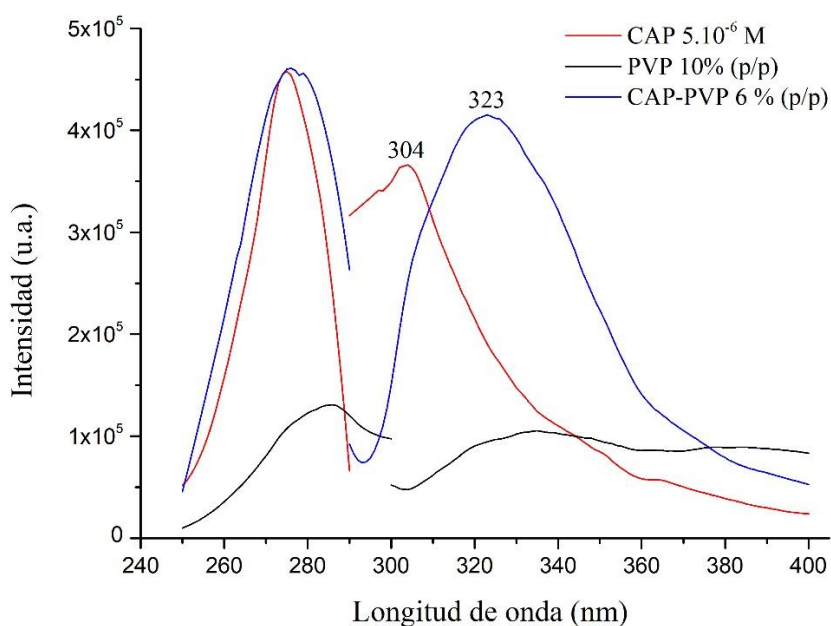


Fig. 6. Espectro de fluorescencia de cloranfenicol (CAP) $5 \cdot 10^{-5}$ M en etanol, CAP $5 \cdot 10^{-5}$ M en presencia de polivinilpirrolidona (PVP) al 6% (p/p) en etanol y PVP 10% (p/p) en etanol.

4.2 INTERACCIONES MOLECULARES EN ESTADO SÓLIDO

4.2.1 Dispersiones sólidas

4.2.1.1 *Espectroscopía infrarroja (FTIR)*

El objetivo de la espectroscopía infrarroja es averiguar si se producen interacciones en estado sólido entre las distintas preparaciones del sistema CAP-PVP. En el **Anexo** se recoge la tabla con la adjudicación de los tipos de vibración principales de CAP y PVP a sus números de onda (**Tabla A1**). Los espectros FTIR de todas las muestras se recogen en la **Fig. 7**. La banda de absorción ancha alrededor de 3500 cm^{-1} corresponde a la tensión O-H de los grupos hidroxilo presentes en todas las muestras.

Para el CAP, las tensiones N-H y C-H aparecen en torno a 3235 cm^{-1} y 3074 cm^{-1} , respectivamente. El pico a 1683 cm^{-1} se asocia al grupo C=O, y a 1620 cm^{-1} a la vibración de tensión de C=C. El grupo NO₂ y los enlaces C-Cl, característicos del CAP, muestran sus vibraciones de tensión a $1550\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ y 670 cm^{-1} , respectivamente.

Para la PVP, la vibración de tensión C-H de las cadenas de CH₂ y de C-H alifático aparecen un poco más bajas que para el CAP, en torno a 2990 cm^{-1} . La $\nu\text{ C=O}$ aparece también a menor número de onda, 1660 cm^{-1} , ya que forma parte de una lactama.

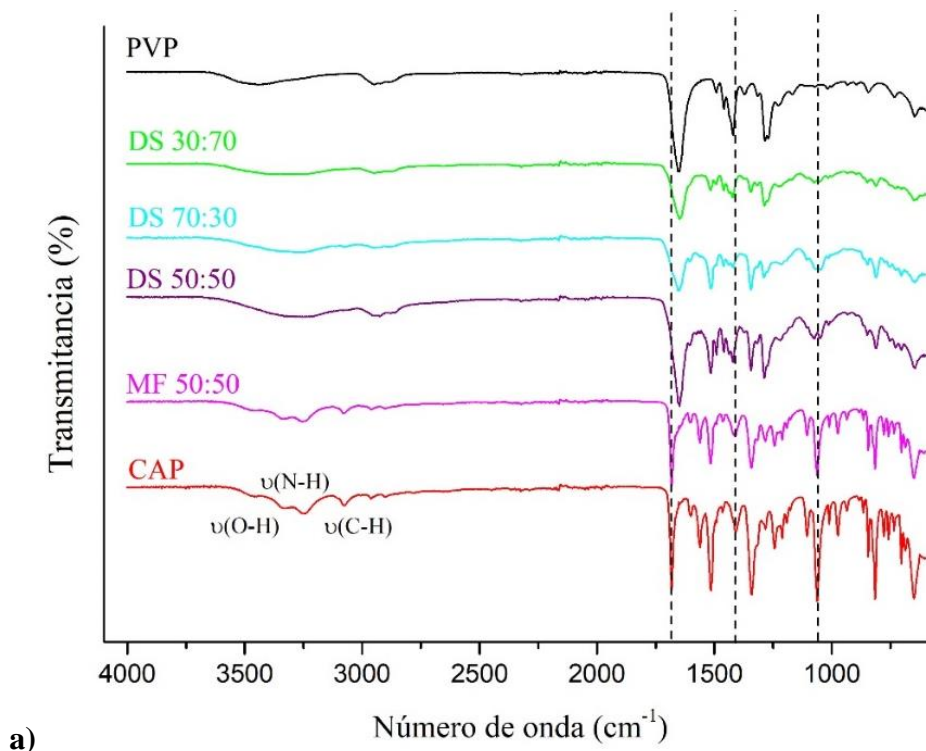


Fig. 7. Espectros FTIR de cloranfenicol (CAP), mezcla física (MF) 50:50, dispersiones sólidas (DS) 50:50, 70:30 y 30:70 y polivinilpirrolidona (PVP) a) de 4000 a 600 cm^{-1} ; b) ampliado de 1800 a 600 cm^{-1} .

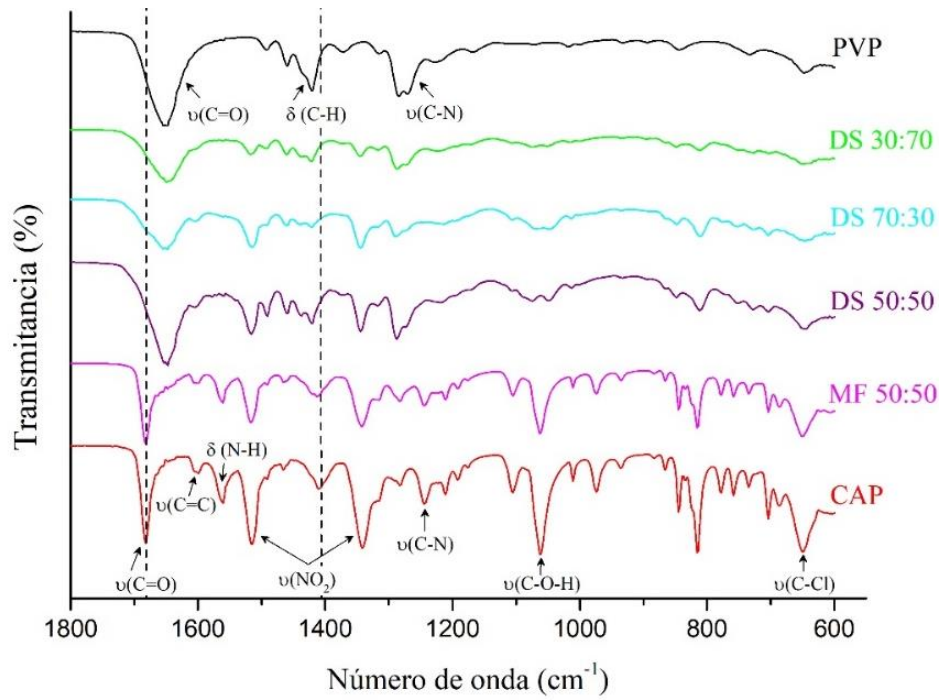


Fig. 8. Espectros FTIR de cloranfenicol (CAP), mezcla física (MF) 50:50, dispersiones sólidas (DS) 50:50, 70:30 y 30:70 y polivinilpirrolidona (PVP) a) de 4000 a 600 cm^{-1} ; b) ampliado de 1800 a 600 cm^{-1} .

A la hora de comparar los espectros, el de MF guarda mayor similitud con CAP, mientras que las dispersiones sólidas se asemejan más a la PVP.

A 1682 cm^{-1} aparece un pico en CAP, que se repite en la MF 50:50, pero no en las DS. Sin embargo, en estas aparece un pico ancho de la PVP a 1648 cm^{-1} , que en el caso de las dispersiones 50:50 y 70:30 podría estar tapado el pico a 1682 cm^{-1} del CAP.

Algunos picos del cloranfenicol aparecen en todas las preparaciones: 1602 cm^{-1} , 1514 cm^{-1} , 1340 cm^{-1} y 814 cm^{-1} , el de 1340 cm^{-1} se desplaza a número de onda mayor en todas las DS, y el de 814 cm^{-1} se ensancha hacia números de onda menores respecto al CAP. Para la PVP, la banda a 1420 cm^{-1} se repite en las DS y en la MF, y el pico a 269 cm^{-1} aparece también en las DS, pero no en la MF 50:50.

Todas estas variaciones parecen indicar que existe interacción entre el fármaco y el polímero. El grupo carbonilo de la PVP es capaz de formar puentes de hidrógeno con fármacos que poseen grupos hidroxilo (7), como el cloranfenicol (**Fig. 8**).

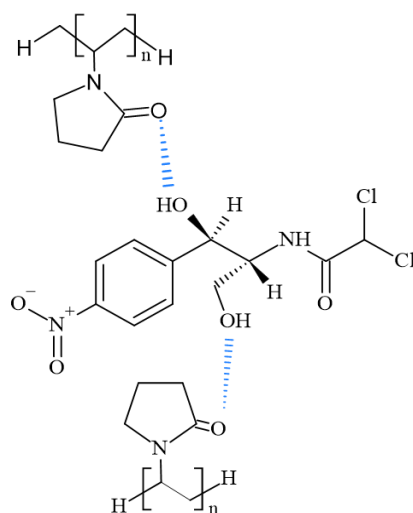


Fig. 9. Ilustración de las posibles interacciones entre el cloranfenicol (CAP) y la polivinilpirrolidona (PVP). Dibujado mediante ACD/ChemSketch.

4.2.1.2 Difracción de rayos X (DRX)

DRX se aplica para comparar la estructura cristalina de las muestras. Los difractogramas obtenidos se muestran en la **Fig. 9**.

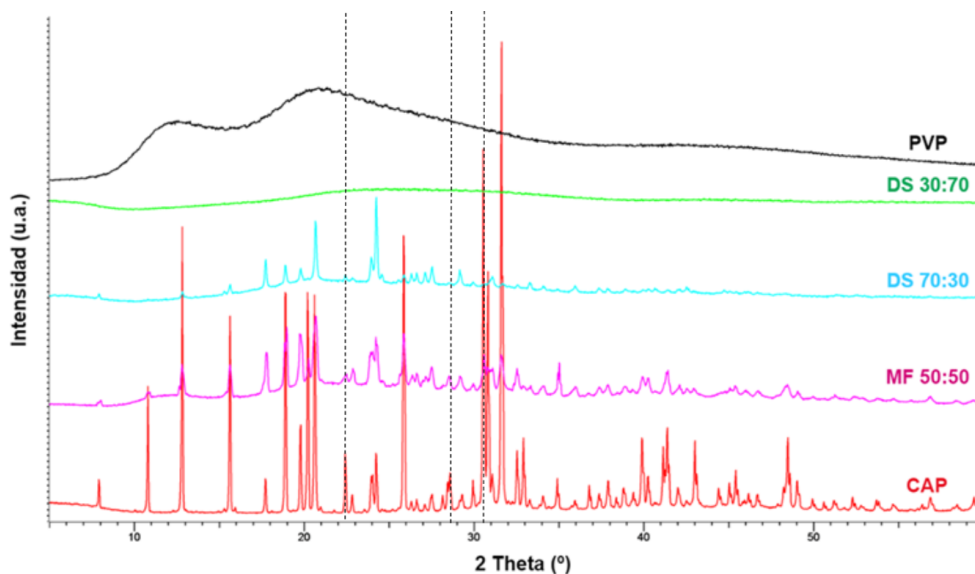


Fig. 10. Difractogramas de rayos X de cloranfenicol (CAP), mezcla física (MF) 50:50, dispersiones sólidas (DS) 70:30 y 30:70 y polivinilpirrolidona (PVP).

El difractograma del CAP muestra una gran cantidad de picos a lo largo de todo el espectro, propio de un compuesto altamente cristalino. La PVP pura, por otro lado, es de naturaleza amorfa y muestra dos picos anchos alrededor de $2\theta = 13^\circ$ y 21° (47,57,58).

Se puede observar que cuanto mayor es la proporción de polímero, más disminuye la cristalinidad. Por un lado, en la DS 70:30, los picos característicos de CAP tienen una intensidad mucho más baja, llegando incluso a desaparecer, como sucede a 15°, 22-23°, 28-29°. Los de CAP a 30.5° y 30.9°, que son más intensos, también desaparecen en la DS 70:30, y de 31° en adelante, la cristalinidad continúa disminuyendo. Por otro lado, la DS 30:70 es completamente amorfa ya que predomina la PVP.

La MF 50:50 presenta los picos característicos del difractograma del CAP, que son menos intensos, pero no están desplazados. También puede apreciarse cómo la línea base se curva alrededor de 13° y de 21°, debido a la influencia del polímero.

En futuros experimentos sería interesante comparar la mezcla física 50:50 con la dispersión sólida 50:50, para analizar cómo cambian las interacciones fármaco-polímero al aplicar el método del cosolvente.

4.2.1.3 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

En la **Fig. 10** se muestran los termogramas del análisis térmico por caloría diferencial de barrido de las muestras preparadas. En los Anexos (**Fig. A1** y **Fig. A2**) se muestran los de las DS 50:50 y 70:30.

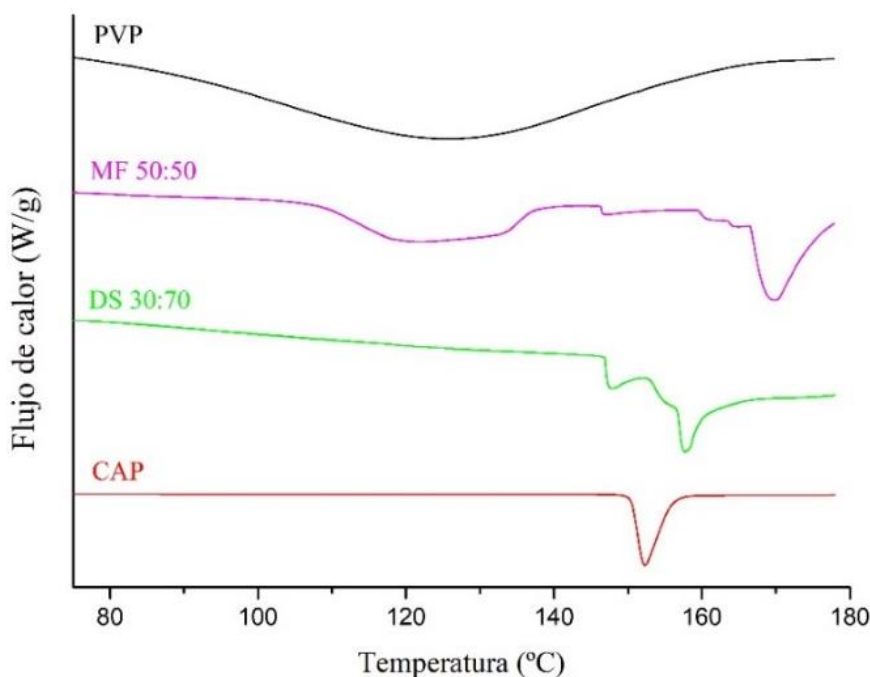


Fig. 11. Termogramas de cloranfenicol (CAP), mezcla física (MF) 50:50, dispersión sólida (DS) 30:70 y polivinilpirrolidona (PVP).

El termograma de CAP muestra un pico endotérmico característico a 152 °C, que corresponde a su punto de fusión (149-152 °C) (25). La curva de la PVP muestra un pico endotérmico ancho a 125 °C. Dependiendo del peso molecular medio (\bar{M}_w) del polímero, la temperatura de transición vítrea (Tg) de la PVP puede ir desde 100 °C ($\bar{M}_w = 2.5 \cdot 10^6$ g/mol) a 175 °C ($\bar{M}_w \sim 10^6$ g/mol) (59).

La MF 50:50 debería mostrar una combinación de los termogramas de CAP y de PVP, es decir, el pico a 152 °C y el pico ancho en torno a 125 °C, respectivamente. Sin embargo, el pico que correspondería al CAP aparece desplazado a 170 °C.

La Tg es un parámetro que afecta la estabilidad física. Las mezclas fármaco-polímero con mayor Tg suelen ser más estables (10,14), que en las dispersiones sólidas se debe a que se reduce la movilidad de las moléculas (60). Lo ideal sería que las DS aumentasen su Tg al formarse puentes de hidrógeno entre el CAP y los grupos carboxilo de la PVP aceptores de protones (14), algo que podría estar ocurriendo en la DS 30:70 y la MF 50:50 (**Fig. 8**).

4.2.2 Fibras poliméricas

4.2.2.1 *Análisis morfológico*

La **Fig. 11** muestra varias imágenes de las fibras obtenidas a partir de la disolución de 6 % (p/v) PVP en etanol con 0,46% (p/p) CAP y de la disolución de 6 % (p/v) PVP, obtenidas mediante SBS a 40 cm del colector. Estas fueron tomadas con microscopio electrónico a 10 y 20 aumentos. Asimismo, la **Fig. 12** muestra el histograma correspondiente a 250 medidas de los diámetros de las fibras.

En alguna imagen pueden observarse gotas de disolvente no volatilizado, por lo que habría que aumentar ligeramente la distancia de hilado, emplear disolventes más volátiles o variar la concentración de polímero (45).

La presencia de fármaco no altera la morfología de las fibras poliméricas, por lo que se eligen las que contienen CAP para realizar las medidas del diámetro. Este abarca un intervalo de 442 a 5251 nm, con un diámetro medio de 1612 nm. Predomina el intervalo de fibras con 1000-1500 nm de diámetro, que cuenta con 104 de las 250 medidas totales. Las fibras no muestran rupturas.

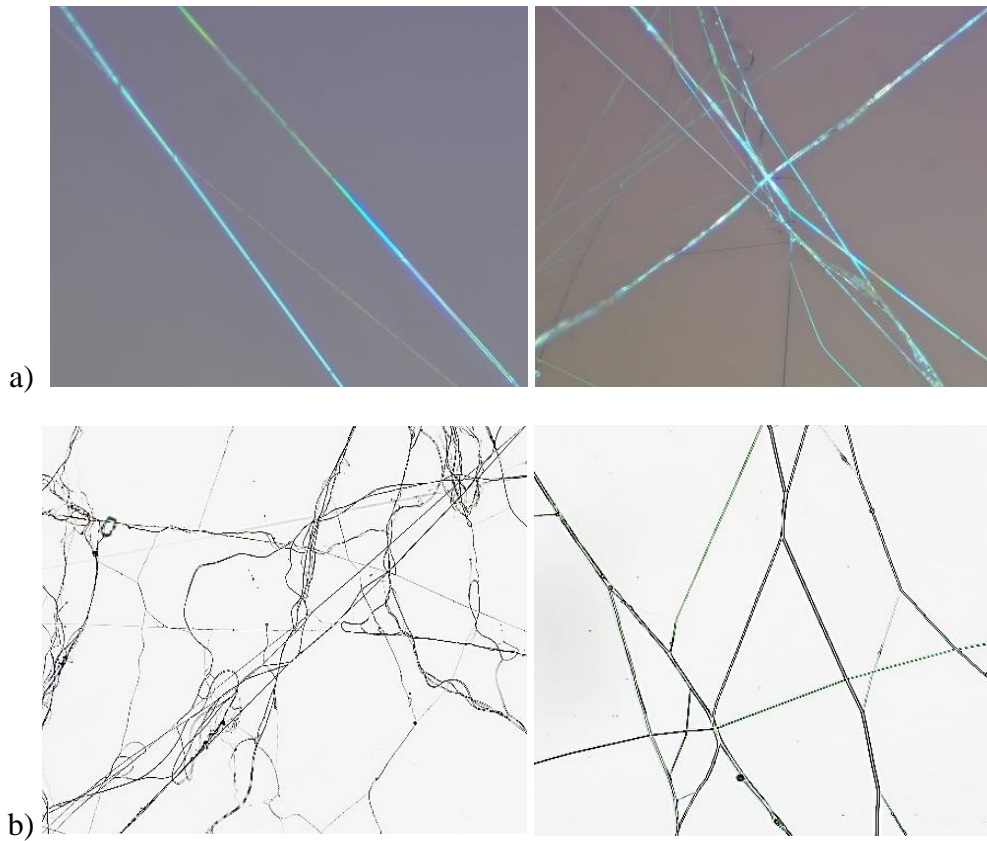


Fig. 12. Imágenes de las fibras de PVP obtenidas mediante SBS **a)** con 0.46 % de cloranfenicol a 20x **b)** sin cloranfenicol a 10x (izq.) y 20x (dcha.). Estas imágenes han sido tomadas con microscopio óptico.

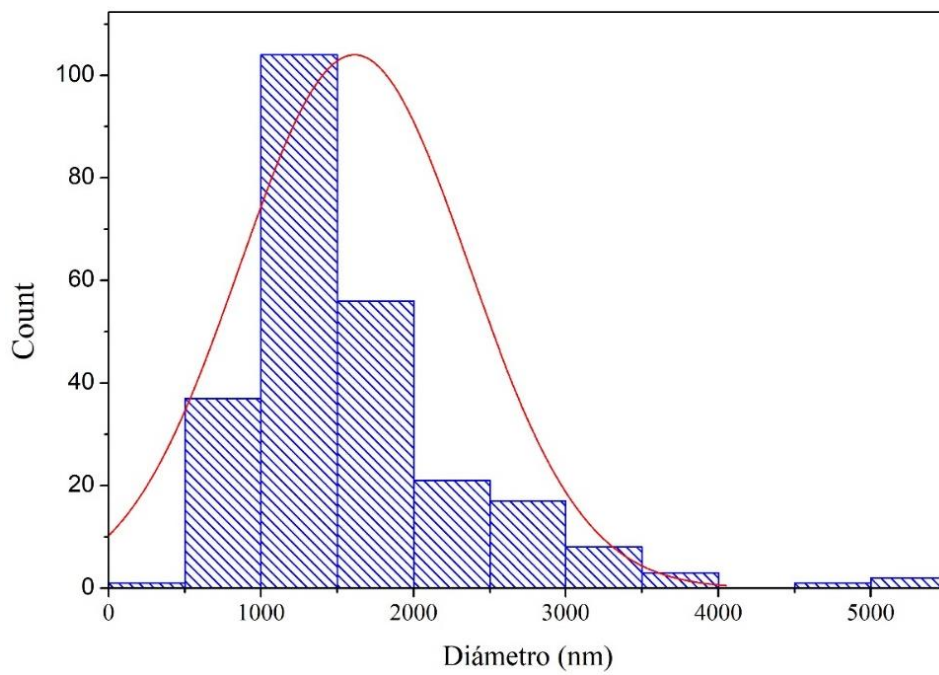


Fig. 13. Distribución del diámetro medio de las fibras de polivinilpirrolidona 6 % (p/p) con 0.46 % de cloranfenicol producidas mediante SBS.

4.2.3 Estudio cinético de liberación

4.2.3.1 *Liberación de cloranfenicol desde polvo*

En la **Fig. 13** se muestran los perfiles cinéticos de la liberación de CAP desde las diferentes muestras preparadas. Tras comprobar que se alcanzó el equilibrio, y respetando estos valores, en el caso de los perfiles correspondientes a CAP, DS 50:50, DS 70:30 y MF 50:50 se han añadido puntos en los tramos finales para unificar las gráficas.

En general, las cinéticas de las liberaciones mostradas en la **Fig. 13a** son muy rápidas. Al liberarse el fármaco desde polvo, la superficie de liberación es muy grande, lo que favorece la salida del principio activo. Destaca la DS 70:30, con un efecto *burst* más pronunciado: a los 3 minutos se libera el 94 % de CAP. Al contrario de lo esperado, la liberación desde la DS 70:30 transcurre a mayor velocidad que la del CAP solo. La heterogeneidad del tamaño de partícula podría explicar este resultado anómalo, ya que este no fue controlado en ninguna de las liberaciones en polvo. Además, al preparar dispersiones sólidas es posible que el tamaño de partícula se reduzca respecto al del fármaco solo (7), aumentando su superficie de liberación. A pesar de la rápida liberación, la cantidad de fármaco liberado es del 21 % respecto al añadido inicialmente, lo que podría deberse a su interacción con el polímero.

El perfil del CAP y el de la DS 50:50 se asemejan, especialmente hasta el min 8, en el que se ha liberado en torno a 80 % de fármaco respecto al máximo liberado (**Fig. 13^a**). El máximo de liberación de la DS 50:50 se alcanza a los 16 minutos, mientras que el del CAP, que se libera conforme a su solubilidad, a los 20 minutos. Además, la DS 50:50 libera el 64 % de CAP respecto a la cantidad total añadida, mientras que, en ausencia de polímero, solo se ha disuelto el 36% de fármaco. (**Fig. 13b**). Como en la DS 70:30, la preparación de la dispersión sólida no parece contribuir a la regulación de la liberación del principio activo (39), lo que podría explicarse por la heterogeneidad y/o disminución del tamaño de partícula.

En cuanto a MF 50:50, el máximo de liberación es a los 23 minutos, ligeramente superior al del CAP solo, y una liberación del 21 % respecto a la cantidad introducida inicialmente. La presencia de polímero en la MF 50:50 influye por tanto la liberación del fármaco, lo que podría deberse a las interacciones entre CAP y PVP en disolución discutidas en el **apartado 4.1**.

Por último, la DS 30:70 registra su máximo de liberación a los 33 minutos, y libera el 27 % de fármaco respecto a la cantidad inicial. Este caso es un ejemplo de la efectividad del polímero en producir liberaciones de fármaco sostenidas en el tiempo (39).

El pH apenas varía entre el inicio y el final de las liberaciones, por lo que el CAP no acidifica o basicifica el medio significativamente, tal y como se esperaba teniendo en cuenta su estructura (**Fig. 1**).

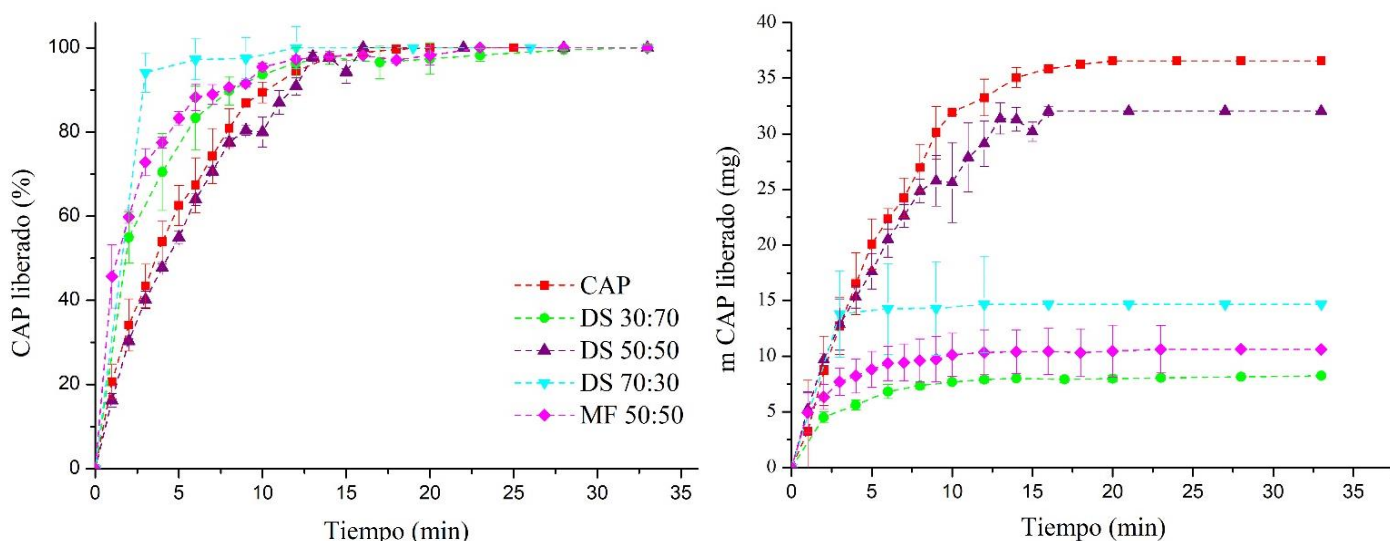


Fig. 14. Perfiles de liberación de cloranfenicol (CAP, 0.46%) desde CAP, DS 30:70, DS 50:50, DS 70:30 y MF 50:50 en polvo en agua a temperatura ambiente **a)** en %; **b)** en mg de fármaco liberado.

En la **Tabla 1** se muestran los parámetros cinéticos obtenidos al ajustar los datos de las liberaciones a los modelos matemáticos definidos en la **sección 3.2.2.2**. Se han ajustado los datos correspondientes al 100% de CAP liberado respecto a la cantidad máxima liberada. Se indican en **negrita** los valores de R^2 que muestran mejores ajustes. La DS 70:30 no ha sido ajustada a los modelos matemáticos ya que se dio el efecto *burst* y no se disponía de datos suficientes.

Los datos no se ajustan a orden cero en ninguna de las liberaciones desde polvo. Para la DS 50:50, el modelo general de Korsmeyer-Peppas (KP) da un exponente de liberación de 0.55 y una constante de 0.23. Comparándolo con el modelo de Higuchi, que fija n en 0.50, la constante es 0.26. Se puede deducir por tanto que, en este caso, el mecanismo de liberación predominante es la difusión de tipo Fickiano.

Por su parte, el modelo de Peppas Sahlin (PS) contempla dos procesos, por un lado, la difusión del fármaco y, por otro, el comportamiento de las cadenas de polímero

que se relajan y facilitan la salida del principio activo desde la matriz. En la **Tabla 1** se muestran los valores de k_D determinados para cada muestra estudiada. En los casos estudiados los valores de k_R son negativos, de modo que la difusión es el fenómeno principal observado. A pesar de ello, para la DS 50:50 el ajuste al primer orden es bueno, lo que sugiere un mecanismo donde predomina un comportamiento anómalo de difusión simple (52). Asimismo, el valor de m es 0.83, lo que indica que las partículas no son esféricas y confirma que son heterogéneas (55), que además difiere del valor de n de Korsmeyer-Peppas. Por lo tanto, aunque la difusión sea el mecanismo predominante, la DS 50:50 puede presentar cierto transporte anómalo debido a la heterogeneidad del tamaño de partícula, tal y como se ha mencionado en la discusión de la **Fig. 13**.

Por otra parte, la DS 30:70 y la MF 50:50 también se ajustan satisfactoriamente a los modelos de Peppas Sahlin, siendo predominante el mecanismo de difusión. El valor de m de la DS 30:70 y la MF 50:50 se ajusta al esperado para partículas esféricas liberadas a través de difusión de Fick (55). No obstante, las constantes cinéticas de Higuchi y KP no se asemejan tanto como en el caso anterior, y el ajuste a primer orden es bueno, por lo que el mecanismo está influido por la difusión anómala (52). DS 30:70 y MF 50:50 poseen valores mayores de la constante cinética de KP y PS, lo que denota la mayor velocidad de liberación del CAP, que se corresponde con la discusión de la **Fig. 13a**, en la que estas formulaciones presentan las mayores pendientes.

Tabla 1. Parámetros cinéticos de liberación de CAP a partir de dispersiones sólidas CAP-PVP 30:70 y 50:50, CAP y MF CAP-PVP 50:50. *(-) Indica valores negativos.

	Korsmeyer-Peppas			Higuchi		Primer orden		Orden cero		Peppas Sahlin			
	k_{KP} (min^{-n})	n	R^2	k_H ($\text{min}^{-0.5}$)	R^2	k_t (min^{-1})	R^2	k_0 (min^{-1})	R^2	k_D	k_R	m	R^2
DS 30:70	0.59 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.957	0.23 ± 0.02	0.477	0.32 ± 0.02	0.990	0.05 ± 0.01	-	0.51 ± 0.03	-	0.44 ± 0.02	0.993
DS 50:50	0.23 ± 0.02	0.55 ± 0.02	0.983	0.26 ± 0.01	0.981	0.18 ± 0.01	0.988	0.076 ± 0.004	0.782	0.18 ± 0.01	-	0.83 ± 0.04	0.995
CAP	0.30 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.959	0.26 ± 0.01	0.951	0.20 ± 0.01	0.994	0.07 ± 0.01	0.448	0.22 ± 0.01	-	0.79 ± 0.01	0.999
MF 50:50	0.58 ± 0.03	0.20 ± 0.02	0.958	0.27 ± 0.02	0.476	0.41 ± 0.02	0.970	0.07 ± 0.01	-	0.56 ± 0.02	-	0.45 ± 0.02	0.995

En resumen, la PVP puede modular la liberación del fármaco en disolución mediante la mezcla física o mediante las dispersiones sólidas, siendo la DS 30:70 la que mayor tiempo tarda en alcanzar el máximo de liberación, y la DS 50:50 la que mejor

modula la cantidad liberada del fármaco, con la constante cinética de KP y PS menor. Existen diferencias significativas en la cantidad de CAP liberado, aunque estas no muestran una tendencia clara. Esto puede deberse a la falta de control sobre el tamaño de partícula de las preparaciones.

4.2.3.2 Liberación de cloranfenicol desde discos de fibras

Como se ha indicado anteriormente, con el propósito de mantener la superficie de liberación constante durante los ensayos, una vez preparadas las fibras poliméricas cargadas con CAP, se obtuvieron discos de diámetro 1.3 cm por compresión de 300 mg de muestra (a 1 y 5 minutos de compresión, muestras DF1 y DF5, respectivamente). También se prepararon discos con la mezcla física comprimiendo durante 1 minuto (muestra DMF1). En el caso de las DS obtenidas por el método del cosolvente, no se pudo realizar la liberación debido a que, tras introducir la disolución con PVP al 6 % en el rotavapor, esta quedó como un plástico duro. Por lo tanto, la PVP al 6 % puede ser empleada para la obtención de fibras, pero no es válida para el método del cosolvente. En la **Fig. 14** se recopilan los perfiles de liberación obtenidos para cada muestra.

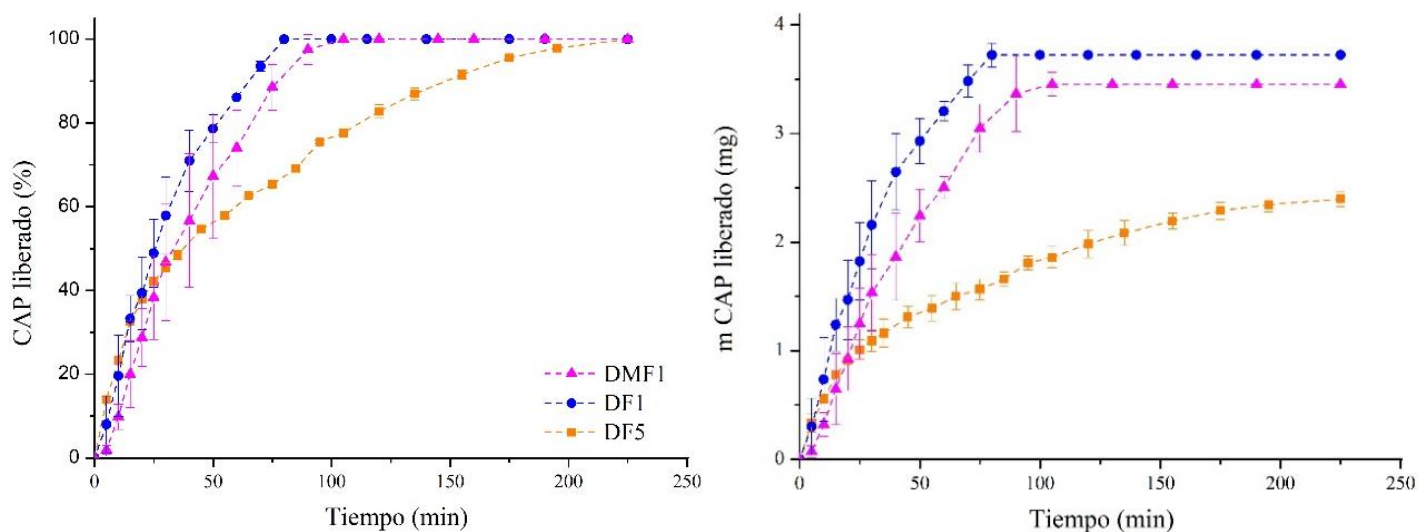


Fig. 15. Perfiles de liberación de cloranfenicol (CAP, 0.46%) desde discos de mezcla física (DMF1) y fibras de PVP 6 % compactadas durante 1 y 5 minutos (DF1 y DF5, respectivamente) en agua a temperatura ambiente a) en %; b) en mg de fármaco liberado.

En el caso de los discos de fibras y MF, hasta los 20-30 minutos el CAP se libera a la misma velocidad desde las tres formulaciones, liberándose aproximadamente el 40 % de fármaco respecto al máximo liberado (**Fig. 14a**). A partir de la media hora, los

perfiles de DF1 y DMF1 son prácticamente paralelos. La velocidad de liberación del CAP viene determinada por la pendiente de los perfiles, por lo que es muy parecida para DF1 y DMF1. La liberación desde las fibras es ligeramente más rápida, se alcanza el 100 % de CAP liberado a los 80 minutos, mientras que para la mezcla física se alcanza a los 105 minutos. En ambos casos los discos no se disgregaron, sino que se fueron erosionando poco a poco.

Sin embargo, el perfil de los discos compactos (DF5) muestra una liberación más sostenida en el tiempo, cuyo máximo se alcanza a los 225 minutos. Este hecho demuestra que un mayor tiempo de compresión de los discos facilita la modulación de la liberación del fármaco.

En la **Fig. 14b** se observa que DF1 y DMF1 ascienden en paralelo, por lo que al final de la liberación se libera prácticamente la misma cantidad de CAP respecto a la masa inicial (13.8 mg): el 27 % y el 25 %, respectivamente. En el caso de DF5, a los 225 minutos se libera el 17 % de la masa inicial.

En resumen, los discos comprimidos durante 1 minuto liberan una mayor cantidad de fármaco en menos tiempo. Esto podría ser de gran utilidad para su aplicación en un tratamiento de infección aguda. Sin embargo, los discos de fibras comprimidos durante 5 minutos muestran una liberación más controlada en el tiempo, lo que reduciría la necesidad de cambiar los apósitos y es más acorde a los objetivos que persigue este trabajo.

En la **Tabla 2** se muestran los parámetros cinéticos obtenidos al ajustar los datos de las liberaciones a los modelos matemáticos definidos en la **sección 3.2.2.2**. Se han ajustado los datos correspondientes al 100% de CAP liberado respecto a la cantidad máxima liberada. En la tabla se indican en negrita los valores de R^2 de los mejores ajustes.

Las liberaciones desde los discos muestran un mejor ajuste al modelo de Peppas Sahlin. En los tres predomina el mecanismo de difusión Fickiano, ya que la contribución de k_D es mayor que la de k_R . A pesar de ello, la relajación de las cadenas de PVP debe ser tomada en cuenta para obtener un ajuste adecuado. Para el DF5, n es < 0.45 , que se ajusta también al modelo de Higuchi, lo que confirma que el mecanismo predominante es la difusión Fickiana. El valor de m de DF5 es adecuado para el sistema, ya que se asemeja al valor esperado para partículas esféricas que se liberan según la difusión Fickiana, y al

valor de n de KP (55). El valor de la constante cinética de KP es superior al resto, ya que hasta los 13 minutos aproximadamente, la liberación desde el DF5 es más rápida que para los otros discos (**Fig. 14a**).

El valor de n de KP para DMF1 y DF1 se encuentra entre 0.45 y 0.89, lo que implica la mezcla de mecanismos de difusión y relajación de las cadenas (difusión anómala) (52). Además, presentan valores de m altos y diferentes de sus correspondientes exponentes de liberación (n) de KP, lo que confirma la existencia de un mecanismo distinto a la difusión de Fick y la presencia de partículas no esféricas (55).

Tabla 2. Parámetros cinéticos de liberación de CAP a partir de discos de ~ 300 mg de fibras 6% PVP y 0.46% CAP y de mezcla física de polímeros. *(-) Indica valores negativos.

	Korsmeyer-Peppas			Higuchi		Primer orden		Orden cero		Peppas Sahlin			
	$k_{KP} (\text{min}^{-n})$	n	R^2	$k_H (\text{min}^{-0.5})$	R^2	$k_t (\text{min}^{-1})$	R^2	$k_0 (\text{min}^{-1})$	R^2	k_D	k_R	m	R^2
DF5	0.103 ±0.006	0.43 ±0.01	0.992	0.074 ±0.001	0.979	0.017 ±0.001	0.964	0.006 ±0.001	0.450	0.07 ±0.01	-	0.57 ±0.02	0.997
DF1	0.05 ± 0.01	0.68 ±0.04	0.984	0.11 ±0.01	0.946	0.029 ±0.001	0.979	0.014 ±0.001	0.908	0.02 ±0.01	-	0.98 ±0.04	0.996
DMF1	0.03 ± 0.01	0.75 ±0.05	0.974	0.09 ±0.01	0.906	0.022 ±0.002	0.961	0.011 ±0.001	0.934	0.011 ±0.002	-	1.11 ±0.05	0.994

5 CONCLUSIONES

1. El estudio de los sistemas de cloranfenicol y polivinilpirrolidona mediante UV-Vis y espectroscopía de fluorescencia indican la posible presencia de interacciones fármaco-polímero en disolución.
2. El método del cosolvente es una forma eficaz de preparar dispersiones sólidas de cloranfenicol y polivinilpirrolidona.
3. Los análisis mediante FTIR, DRX y DSC muestran cambios en las dispersiones sólidas y la mezcla física respecto al CAP y la PVP puros. Estos podrían indicar la existencia de interacciones fármaco-polímero también en estado sólido, como, por ejemplo, puentes de hidrógeno entre el grupo carboxilo de la PVP y los grupos hidroxilo del CAP.
4. La producción de fibras poliméricas mediante hilado por soplado (SBS) es relativamente sencilla empleando polivinilpirrolidona y cloranfenicol, y podría ser

empleada para la fabricación de apósitos dérmicos de liberación sostenida tras convenir las proporciones adecuadas de fármaco y polímero.

5. Mediante SBS y empleando como disolvente etanol, ha sido posible obtener fibras de un diámetro medio de 1612 nm, bastante homogéneas y sin rupturas.
6. El diámetro de las fibras de PVP al 6 % (p/v) obtenidas mediante SBS no se ve afectado por la introducción de 0.46 % de CAP en la disolución.
7. Las liberaciones de CAP a partir de polvo son muy rápidas, produciéndose en alguna de ellas el efecto burst. A pesar de ello, la influencia del polímero logra modular la liberación, debido probablemente a su interacción con el fármaco en disolución. La mayor modulación de la salida del fármaco se produce en la dispersión sólida 50:50, y la liberación más sostenida en el tiempo se da para la DS 30:70. Existen diferencias significativas en la cantidad de CAP liberado para las diferentes formulaciones, aunque estas no muestran una tendencia clara.
8. Las liberaciones a partir de discos son más sostenidas en el tiempo que las formulaciones en polvo. Además, un mayor tiempo de compresión de las fibras ralentiza en mayor medida la liberación del fármaco, siendo las fibras comprimidas durante 5 minutos las de liberación más controlada (se libera el 17 % de la masa inicial a los 225 minutos). Este hecho permitiría reducir la frecuencia de cambio de los apósitos terapéuticos.

6 PERSPECTIVAS DE FUTURO

En cuanto a los estudios de liberación, en el futuro sería conveniente controlar el tamaño de partícula de las dispersiones sólidas o mezclas físicas preparadas mediante tamizado, ya que la superficie de liberación influye en la velocidad de liberación del fármaco. A menor tamaño de partícula, mayor superficie de liberación del fármaco. Además, sería adecuado realizar dichas liberaciones en un medio que simule la temperatura de la piel, calentando el medio a 35 °C mediante el SOTAX. Además, podría estudiarse la liberación de CAP a diferentes pH, entre ellos el de las heridas, que tiende a ser básico (en general en torno a pH 8) (61,62).

Sería interesante estudiar la liberación de CAP a partir de discos de mezcla física comprimidos durante 5 minutos, para evaluar qué parámetro tiene mayor influencia en la modulación, la compresión o la preparación de disoluciones sólidas y la interacción fármaco-polímero.

Dado que las liberaciones a partir de polvo han sido rápidas y en ocasiones se ha dado el efecto *burst*, podría tratar de combinarse la polivinilpirrolidona con otros polímeros que ofrezcan mayor hidrofobicidad, como el ácido poliláctico (PLA), para modular la liberación del cloranfenicol (18). Esta combinación de polímeros podría ser beneficiosa además para reforzar las propiedades mecánicas de las formulaciones, especialmente de las fibras poliméricas para la formación de parches dérmicos. Sería interesante estudiar las características físicas de las fibras, como su resistencia a tracción o módulo de Young (13).

Asimismo, podría estudiarse las interacciones moleculares y las cinéticas de liberación de las formulaciones de otros fármacos empleados para hacer frente a infecciones cutáneas con la PVP, como son la amoxicilina o la clorhexidina (16,63).

Las dispersiones sólidas en este trabajo han sido realizadas exclusivamente mediante el método del cosolvente. Cabría la posibilidad de comparar el efecto del método de preparación en las interacciones moleculares entre fármaco y polímero, por ejemplo, con el método de fusión (10,11).

En cuanto a la producción de fibras, para la técnica SBS pueden optimizarse los parámetros referidos a la disolución (concentración de polímero, disolvente...) y al equipo (distancia de hilado, presión del gas...), además de la temperatura y humedad. Además, las fibras podrían depositarse sobre un soporte fijo, un apósito de superficie de liberación controlada, y con el fin de modular la liberación del fármaco para minimizar el cambio de apósito.

Por último, podrían realizarse ensayos biológicos para comprobar la liberación del cloranfenicol y su efectividad sobre bacterias tanto Grampositivas (*Staphylococcus aureus*) como Gramnegativas (*Escherichia coli*), causantes comunes de infecciones cutáneas (16).

7 BIBLIOGRAFÍA

1. del Arco J. Antibióticos: situación actual. *Farmacia Abierta*. 2014;28(5):29-33.
2. Werth BJ. Generalidades sobre los fármacos antibacterianos. *Manual MSD*. 2022. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/generalidades-sobre-los-f%C3%A1rmacos-antibacterianos>
3. Kominami E. Síntesis quimioenzimática para la obtención de compuestos antiinfecciosos. [Trabajo Final de Grado, Universidad Complutense]. 2015.
4. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004;58(2):265-78.
5. Bergström CAS, Andersson SBE, Fagerberg JH, Ragnarsson G, Lindahl A. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 57(1):224-31.
6. Shukla T, Pandey SP, Upmanyu N, Sudheesh MS, Chandel HS, Pawan K, Porwal. The Biopharmaceutical Classification System (BCS): past and present scenario of scientific framework for bio-waiver extension and need of its validation. *Journal of Pharmaceutics and NDDS*. 2017;1(1):7-12.
7. Kaushal AM, Gupta P, Bansal AK. Amorphous drug delivery systems: molecular aspects, design, and performance. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2004;21(3):133-93.
8. Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;29(3-4):278-87.
9. Miller JM, Beig A, Carr RA, Webster GK, Dahan A. The solubility-permeability interplay when using cosolvents for solubilization: revising the way we use solubility-enabling formulations. *Molecular Pharmaceutics*. 2012;9(3):581-90.
10. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization,

- and aqueous solubilization of Biopharmaceutical Classification System class II drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(9):2527-44.
11. Rodríguez Armario B. Aplicación de las dispersiones sólidas a la elaboración de medicamentos [Trabajo Final de Grado, Universidad de Sevilla]. 2020.
 12. Mugheirbi NA, Marsac PJ, Taylor LS. Insights into water-induced phase separation in itraconazole-hydroxypropylmethyl cellulose spin coated and spray dried dispersions. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(12):4387-402.
 13. Panraksa P, Tipduangta P, Jantanasakulwong K, Jantrawut P. Formulation of orally disintegrating films as an amorphous solid solution of a poorly water-soluble drug. *Membranes (Basel)*. 2020;10(12):376-393.
 14. Luo Y, Hong Y, Shen L, Wu F, Lin X. Multifunctional role of polyvinylpyrrolidone in pharmaceutical formulations. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2021;22(34):1-16.
 15. Loftsson T, Friðriksdóttir H, Guðmundsdóttir TK. The effect of water-soluble polymers on aqueous solubility of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996;127(2):293-296.
 16. Auda SH, Mahrous GM, Ibrahim M, Shazly GA, Salem-Bekhet M. Novel chlorhexidine dermal patches, preparation characterization and antimicrobial evaluation. *Polymer Bulletin*. 2017;74(10):3995-4007.
 17. Can AS, Erdal MS, Güngör S, Özsoy Y. Optimization and characterization of chitosan films for transdermal delivery of ondansetron. *Molecules*. 2013;18(5):5455-71.
 18. Bonan RF, Bonan P, Batista AUD, Perez DEC, Castellano LRC, Oliveira JE, Medeiros ES. 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;134(19): 44802-11.
 19. Michailidou G, Christodoulou E, Nanaki S, Barmpalexis P, Karavas E, Vergkizi-Nikolakaki S, Bikiaris DN. Super-hydrophilic and high strength polymeric foam dressings of modified chitosan blends for topical wound delivery of chloramphenicol. *Carbohydrate Polymers*. 2019;208:1-13.

20. Valenta C, Auner BG. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004;58(2):279-89.
21. Bose S, Padilla V, Salinas A, Ahmad F, Lodge TP, Ellison CJ, Lozano K. Hierarchical design strategies to produce internally structured nanofibers. *Polymer Reviews*. 2022;0(0):1-36.
22. Daristotle JL, Behrens AM, Sandler AD, Kofinas P. A review of the fundamental principles and applications of Solution Blow Spinning. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2016;8(51):34951-63.
23. Daristotle JL, Lau LW, Erdi M, Hunter J, Djoum A, Srinivasan P, Wu X, Basu M, Ayyub OB, Sandler AD, Kofinas P. Sprayable and biodegradable, intrinsically adhesive wound dressing with antimicrobial properties. *Bioengineering and Translational Medicine*. 2020;5(1):e10132.
24. Apósito de hidrofibra® con plata y fibra de refuerzo Aquacel® Ag Extra. Convatec. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.convatec.com/es-co/productos/cuidado-avanzado-de-heridas/tipo-de-herida/pc-wound-burns/dd439fea-a0be-4328-b544-f430ee87f97a/>
25. Cloranfenicol. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. 2015. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83885>
26. Ruiz Medina LD. Estudio de la interacción entre seroalbúminas animales y cloranfenicol mediante técnicas de fotoluminiscencia molecular. [Trabajo Final de Máster, Universidad de Oviedo]. 2014.
27. Sweetman SC. *The complete drug reference*. 36 ed. Pharmaceutical Press. 2009.
28. Morales YE, Herrera C, Muñoz J. Cloranfenicol, un antibiótico clásico como alternativa en el presente. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2007;38(1):58-69.
29. Ramos AI, Braga TM, Silva P, Fernandes JA, Ribeiro-Claro P, De Fátima Silva Lopes M, Almeida Paz FA, Braga SS. Chloramphenicol-cyclodextrin inclusion compounds: Co-dissolution and mechanochemical preparations and antibacterial action. *CrystEngComm*. 2013;15(15):2822-34.

30. Ficha de datos de seguridad del cloranfenicol. Sigma-Aldrich. 2022. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/sds/sigma/c1919>
31. Description and relative solubility of USP and NF articles. Disponible el 26 abril 2023 en https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-E124FC65-4846-4731-BB90-913D6A16ED31_19_en-US
32. Merk. Acciones bioquímicas o fisiológicas del cloranfenicol. Disponible el 26 abril 2023 en https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/product/sigma/c0378?gclid=Cj0KCQjw8qmhBhClARIsANAtbofDJHaNjrDU2S2MHLT8cp6VfEhcyKVDUay9ibksmydmqmvAQNcgj4gaAqV1EALw_wcB&gclsrc=aw.ds
33. Vilian ATE, Oh SY, Rethinasabapathy M, Umapathi R, Hwang SK, Oh CW, Park B, Huh YS, Han YK. Improved conductivity of flower-like MnWO₄ on defect engineered graphitic carbon nitride as an efficient electrocatalyst for ultrasensitive sensing of chloramphenicol. *Journal of Hazardous Materials*. 2020;399:122868-79.
34. Bagheri Hashkavayi A, Bakhsh Raouf J, Ojani R, Hamidi Asl E. Label-free electrochemical aptasensor for determination of chloramphenicol based on gold nanocubes-modified screen-printed gold electrode. *Electroanalysis*. 2015;27(6):1449-56.
35. Mehta J, Van Dorst B, Rouah-Martin E, Herrebout W, Scippo ML, Blust R, Robbens J. In vitro selection and characterization of DNA aptamers recognizing chloramphenicol. *Journal of Biotechnology*. 2011;155(4):361-9.
36. Vu VP, Thinh TQ, Pham DT, Tran PD, Thierry B, Chu TX, Mai AT. Possible detection of antibiotic residue using molecularly imprinted polyaniline-based sensor. *Vietnam Journal of Chemistry*. 2019;57(3):328-33.
37. Scientific opinion on chloramphenicol in food and feed. *EFSA Journal*. 2014;12(11):3907-4053.
38. Cloranfenicol vía oftálmica. Clínica Universidad de Navarra. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/cloranfenicol-via-oftalmica>

39. Teodorescu M, Bercea M. Poly(vinylpyrrolidone) - a versatile polymer for biomedical and beyond medical applications. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2015;54(9):923-43.
40. Ingole SA, Kumbharkhane A. Temperature dependent broadband dielectric relaxation study of aqueous polyvinylpyrrolidone (PVP K-15, K-30 & K-90) using a TDR. *Physics and Chemistry of Liquids*. 2021;59(5):806-16.
41. Polivinilpirrolidona: estructura, propiedades, usos, efectos secundarios. Lifeder. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.lifeder.com/polivinilpirrolidona/>
42. Wang BL, Liu XS, Ji Y, Ren KF, Ji J. Fast and long-acting antibacterial properties of chitosan-Ag/polyvinylpyrrolidone nanocomposite films. *Carbohydrate Polymers*. 2012;90(1):8-15.
43. Milosavljevic V, Jelinkova P, Jimenez Jimenez AM, Moulick A, Haddad Y, Buchtelova H, Krizkova S, Heger Z, Kalina L, Richtera L, Kopel P, Adam V. Alternative synthesis route of biocompatible polyvinylpyrrolidone nanoparticles and their effect on pathogenic microorganisms. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(1):221-33.
44. Medeiros ES, Glenn GM, Klamczynski AP, Orts WJ, Mattoso LHC. Solution blow spinning: A new method to produce micro- and nanofibers from polymer solutions. *Journal of Applied Polymer Science*. 2009;113(4):2322-30.
45. Gao Y, Xiang HF, Wang XX, Yan K, Liu Q, Li X, Liu RQ, Yu M, Long YZ. A portable solution blow spinning device for minimally invasive surgery hemostasis. *Chemical Engineering Journal*. 2020;387:124052-9.
46. Vilches JL, De Souza Filho MSM, De Freitas Rosa M, Sanches A, Malmonge JA. Fabrication of fish gelatin microfibrillar mats by solution blow spinning. *Materials Research*. 2019;22:1-5.
47. Adam AA, Ali MKM, Dennis JO, Soleimani H, Shukur MFBA, Ibnaouf KH, Aldaghri OA, Ibrahim MA, All NFMA, Abdulkadir AB. Innovative methylcellulose-polyvinyl pyrrolidone-based solid polymer electrolytes impregnated with potassium salt: ion conduction and thermal properties. *Polymers (Basel)*. 2022;14(15):3055.

48. Zaman AC, Kaya C. Determination of quantity of materials in suspensions and in electrophoretic coatings by uv-visible absorption spectroscopy. *Journal of The Electrochemical Society*. 2015;162(11):3109-11.
49. Arakawa T, Gagnon P. Excluded cosolvent in chromatography. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;107(9):2297-305.
50. Aragón Fernández J, González Santos R, Fuentes Estévez G. Cinética de liberación de cefalexiana desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2009;75(3):345-363.
51. Ahmed L, Atif R, Salah Eldeen T, Yahya I, Omara A, Eltayeb M. Study the using of nanoparticles as drug delivery system based on mathematical models for controlled release. *International Journal of Latest Technology in Engineering*. 2019;VIII(V):52-6.
52. Machín R, Isasi JR, Vélaz I. Hydrogel matrices containing single and mixed natural cyclodextrins. Mechanisms of drug release. *European Polymer Journal*. 2013;49(12):3912-20.
53. Cui Y, Wang X, Cheng M, Zhang R, Wang L, Han M, Guo Y. Characterization and release kinetics model of thymol from starch-based nanocomposite film into food simulator. *Journal of Food Biochemistry*. 2022;46(10):e14326.
54. Laracuenta ML, Yu MH, McHugh KJ. Zero-order drug delivery: state of the art and future prospects. *Journal of Controlled Release*. 2020;327:834-56.
55. Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*. 1989;57(2):169-172.
56. Shi JH, Zhou YF. Inclusion interaction of chloramphenicol and heptakis (2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin: Phase solubility and spectroscopic methods. *Spectrochimica acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2011;83(1):570-4.
57. Abdelrazek EM, Abdelghany AM, Badr SI, Morsi MA. Structural, optical, morphological and thermal properties of PEO/PVP blend containing different concentrations of biosynthesized Au nanoparticles. *Journal of Materials Research and Technology*. 2018;7(4):419-31.

58. Naranappa V, Subramanian S, Hellas N, Nadas SC. Proton conducting polymer electrolyte based on poly (n-vinyl pyrrolidone) doped with ammonium iodide. *International Journal of Electroactive Materials*. 2015;3:20-27.
59. Zabska M, Jaskiewicz K, Kiersnowski A, Szustakiewicz K, Rathgeber S, Piglowski J. Spontaneous exfoliation and self-assembly phenomena in polyvinylpyrrolidone/synthetic layered silicate nanocomposites. *Radiation Physics and Chemistry*. 2011;80(10):1125-8.
60. Knopp MM, Tajber L, Tian Y, Olesen NE, Jones DS, Kozyra A, Löbmann K, Paluch K, Brennan CM, Holm R, Healy AM, Andrews GP, Rades T. Comparative study of different methods for the prediction of drug-polymer solubility. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(9):3408-19.
61. Vallejo L. Utilización de espectroscopía NIR y medidor de pH para medir y analizar la respuesta inmunitaria a una matriz de heridas autólogas utilizada en el tratamiento de heridas crónicas. Universidad Ana G. Méndez. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.bennetthealth.net/wp-content/uploads/2020/10/rd1-STUDY-SAWC-ES.pdf>
62. Conde E. El interés del pH en la cicatrización de las heridas. 2015. Disponible el 26 abril 2023 en <https://www.elenaconde.com/el-interes-del-ph-en-la-cicatrizacion-de-las-heridas/>
63. Conejo Fernández A, Martínez Roig A, Ramírez Balza O, Álvez González F, Hernández Hernández A, Baquero Artigao F, Alfayate Miguélez S, Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Moraga Llop F, de Lucas Gonzales R, Calvo Rey C. Documento de consenso SEIP-AEPap-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas micóticas de manejo ambulatorio. *Revista de Pediatría de Atención Primaria*. 2016;18(72):e149-e172.
64. El-Hinnawi MA, Najib NM. Ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions. Proton nuclear magnetic resonance and infrared studies. *International Journal of Pharmaceutics*. 1987;37:175-7.
65. Krasinskyi V, Suberlyak O, Kochubei V, Jachowicz T, Dulebová L, Zemke V. Nanocomposites Based on polyamide and montmorillonite obtained from a solution. *Advances in Science and Technology Research Journal*. 2020;14(3):192-8.

8 ANEXO

Tabla A1. Adjudicación teórica de los grupos funcionales a las bandas de FTIR del cloranfenicol (CAP) y la polivinilpirrolidona (PVP).

Tipo de vibración	Número de onda (cm ⁻¹)	
	CAP (19,56)	PVP (57,58,64,65)
Tensión O-H	Banda ancha ~ 3500	Banda ancha centrada en ~ 3500
Tensión N-H	3235	-
		2945 (de CH ₂)
Tensión C-H	3074 (de C-H aromático)	Banda ancha a ~ 2800 (de C-H alifático)
Tensión C=O	1683	Banda ancha a 1660
Tensión C=C	1620	-
Tensión NO ₂	1550–1500, 1350	-
Flexión C-H de CH ₂ y flexión O-H	-	1460
Tensión C-N y flexión C-H	-	1280
Tensión C-O-H	1105, 1065	-
Tensión C-Cl	~ 670	-
Flexión C-N	-	650

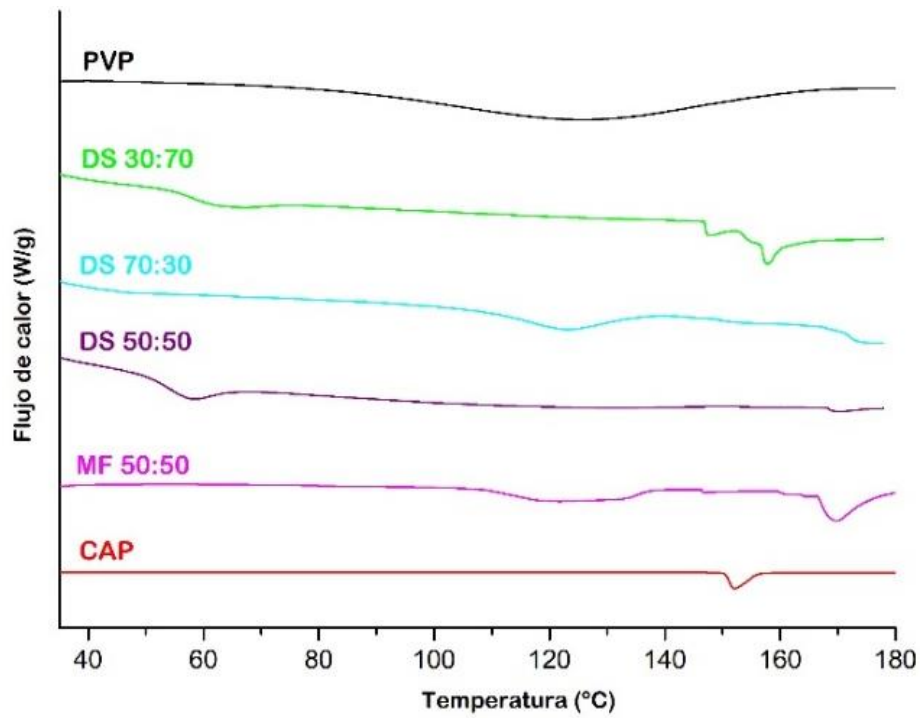


Fig. A1. Curvas DSC de cloranfenicol (CAP), mezcla física (MF) 50:50, dispersión sólida (DS) 30:70, 50:50 y 70:30, y polivinilpirrolidona (PVP).

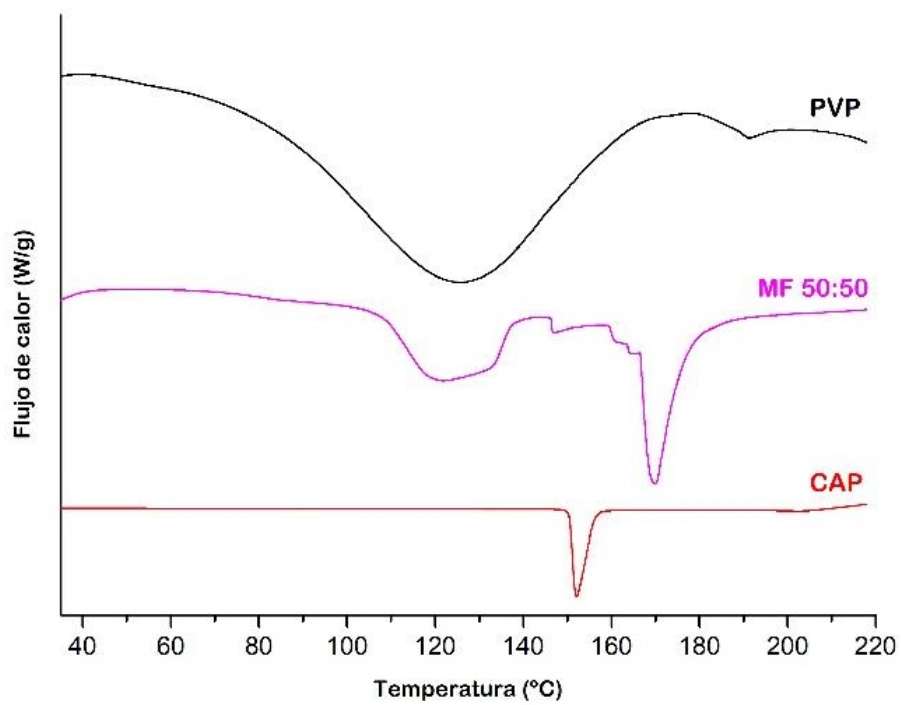


Fig. A2. Curvas DSC de cloranfenicol (CAP), mezcla física (MF) 50:50 y polivinilpirrolidona (PVP).