

ELECTROSPINNING: LA ERA DE LAS NANOFIBRAS

Lina Marcela Duque Sánchez¹, Leonardo Rodriguez², Marcos López^{1,*}

1) Grupo Vía L-Arginina Óxido Nítrico (VILANO), Biotecnología Innovación y Desarrollo. Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca. Santander.

2) Grupo de Bioingeniería, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca – Santander. Correo electrónico: marcoslopez@fcv.org

Recibido: Octubre 2012; Aceptado: Noviembre 2012

RESUMEN

La técnica de electrospinning o electrohilado, ha sido ampliamente estudiada durante los últimos años gracias a la posibilidad de crear fibras en escala micro y nanométrica para una gran variedad de aplicaciones biomédicas, esta técnica aporta a los elementos desarrollados diversas características como: amplia superficie por unidad de área, porosidad y una serie de propiedades mecánicas, siendo atractiva a nivel biotecnológico. La técnica es versátil y de fácil ensamble lo que ha permitido procesar una gran variedad de polímeros, integrando en los últimos años otras clases de materiales, sin embargo durante el desarrollo del proceso existen una serie de variables que influyen en las características de los elementos obtenidos, ya sea porque están ligadas a las características del material base o porque su desempeño está relacionado con otros parámetros dentro del proceso. El objetivo de esta revisión es clarificar la influencia e interrelación de algunas variables en el proceso así como dar a conocer los más importantes avances en el desarrollo de la técnica y en lo referente a liberación de fármacos para aplicaciones médicas.

Palabras claves: electrospinning, nanofibras, liberación de fármacos.

ABSTRACT

The electrospinning technique has been widely studied during the last few years thanks to the possibility to create fibers in the micro and nano scales for a variety of biomedical applications. This technique provides diverse characteristics to the developed elements such as: high surface to area ratio, porosity and a group of mechanic characteristics, and other traits that are attractive in Biotechnology line. The technique ensemble is versatile and easy; this is why it has been able to process a lot of polymers and other kinds of materials. Nevertheless during the development of the process there are parameters that have an influence over the obtained elements, perhaps due to the characteristics of the base material or due to others parameters into the process. The main purpose of this review is to clarify the influence and the interrelation between some variables in the process and also to inform about the most important advances in the development of the technique and in drug delivery for medical applications.

Keywords: electrospinning, nanofibers, drugs delivery.

1. INTRODUCCIÓN

El proceso de electrospinning permite obtener fibras por medio de estiramiento coaxial de una solución viscoelástica [1], estas fibras poseen diámetros que van de las sub micras a los nanómetros rangos en los que es posible encontrar características únicas, entre las que se encuentra: un área superficial muy grande en relación al volumen [2] (en el caso de las nanofibras, esta relación puede ser un aproximado de 10^3 veces más que una microfibra) [3], flexibilidad en la superficie, alta porosidad [4–8], poros interconectados [9] y un rendimiento mecánico superior comparado con otras formas ya conocidas del material, estas características hacen de las nanofibras, óptimos candidatos para una variedad de aplicaciones, entre ellas: ingeniería de tejidos [10–17], textiles [11, 18–21], elementos para cubrir heridas [22, 23], medios de filtración [24–26], membranas especiales [7, 27] y diversas aplicaciones medicas [22, 28, 29] tales como reemplazo de huesos, implantes

dentales, sistemas de liberación de farmacos, injertos vasculares, vasos sanguíneos artificiales entre otros.

La técnica consiste en hacer girar soluciones de polímero a través de altos campos eléctricos, se basa en aplicar suficientes fuerzas eléctricas que superen las fuerzas de la tensión superficial en la solución de polímero cargado, de esta forma a un voltaje determinado, finos chorros de solución son expulsados desde el capilar hasta el plato colector. Posteriormente el chorro se mueve en la dirección del campo eléctrico, elongándose de acuerdo a las fuerzas externas e internas y experimentando inestabilidad en algunas ocasiones [30]. El disolvente se evapora y los segmentos de fibras son depositados al azar en un sustrato.

2. HISTORIA

La técnica de electrospinning es una técnica antigua, su origen se remonta a más de 60 años [31], fue observada por *Rayleigh* en 1897, quien evaluó el efecto de inducir cargas eléctricas en chorros de agua, así como la inestabilidad asimétrica del flujo del jet. Estudiada en detalle por *Zeleny* en 1914, a través del análisis del comportamiento de las gotas de solución en el extremo de un capilar y el inicio del proceso de modelamiento matemáticamente del comportamiento de los fluidos bajo las fuerzas electroestáticas [32] y patentada por *Cooley* [33], *Morton* [34] y *Formhals* [35], quien en 1934 logró describir de forma explícita el proceso, para ello trabajó con acetato de celulosa en su primera patente, para su segundo desarrollo ensambló un nuevo sistema con un mayor control de la distancia entre el capilar y el colector, con el cual redujo de forma considerable los inconvenientes observados en sus primeras investigaciones. Más adelante investigadores como *Reneker* 1994 – 1995 profundizaron en la técnica [36–41]. Solo hasta hace pocos años debido a la demanda de materiales con dimensiones en escala nanométrica, la técnica de electrospinning se ha convertido en un proceso más atractivo gracias a la habilidad de transformar un amplio rango de materiales en forma de nanofibras a bajo costo y con relativa simplicidad [42].

3. ELECTROSPINNING

El típico montaje para la ejecución de la técnica de electrospinning Figura 1, consta de un capilar a través del cual debe ser expulsada la solución polimérica (aguja, cono, etc); una fuente de alto voltaje que posee dos electrodos los cuales deben conectarse uno al lugar de salida de la solución y otro directamente al plato colector (lamina de metal conductor, mandril rotativo, etc) [3, 43, 44] donde se depositarán las fibras posterior a la evaporación del disolvente.

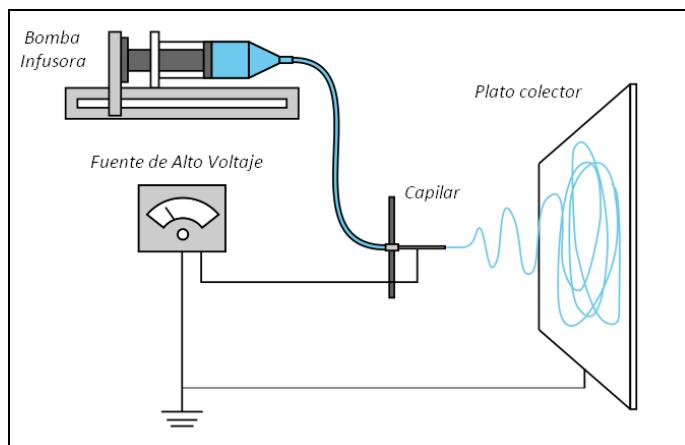


Figura 1. Ensamble del sistema de electrospinning.

La técnica puede ser desarrollada de forma horizontal o vertical según se deseé, Figura 2, el principal inconveniente al trabajar en posición vertical es la posible salida de gotas de solución desde el capilar hacia el plato colector las cuales pueden caer sobre las fibras depositadas haciendo defectuosa la superficie de las mismas e interrumpiendo el proceso. Para impulsar la solución a través del capilar puede utilizarse una bomba de infusión; si se trabaja de forma horizontal con cono como capilar, la salida de la solución puede estar determinada por la fuerza de gravedad ligada a la viscosidad de la solución.

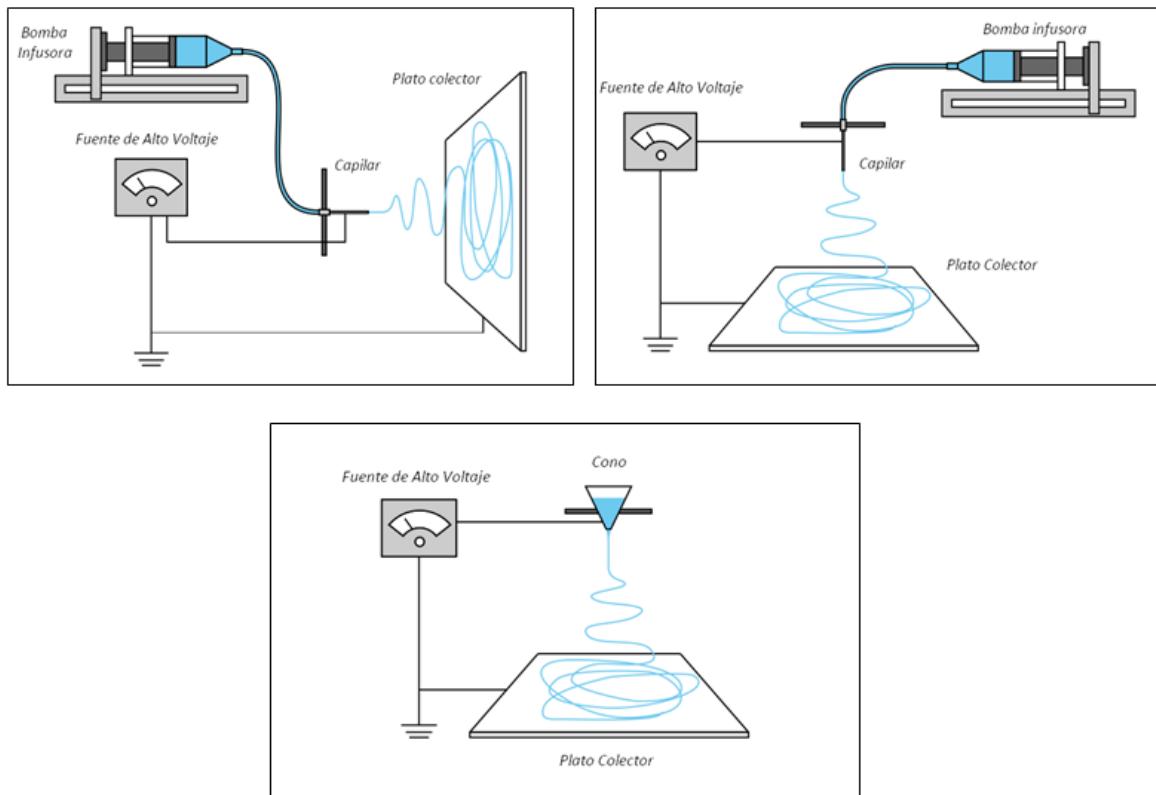


Figura 2. Diversos ensamblados de la técnica de electrospinning

Para el inicio del proceso, el polímero debe estar diluido en el o los disolventes que permitan una dilución completa del mismo (debe ser completa, para evitar taponamiento del capilar durante el proceso) pero que a la vez promuevan la obtención de fibras homogéneas. Los polímeros son dieléctricos, en presencia de un campo eléctrico pueden considerarse como un arreglo de dipolos eléctricos microscópicos compuestos por cargas positivas y negativas cuyos centros no coinciden perfectamente [45], se mantienen en su lugar por acción de las fuerzas atómicas y moleculares, y solo pueden cambiar su posición ligeramente en respuesta a fuertes campos eléctricos externos, lo que explica por qué ocurre el estiramiento de la solución en el proceso. Son llamadas cargas ligadas en contraposición a cargas libres que determinan la conductividad en otro material “conductor” [46]. En ocasiones para incrementar las propiedades dieléctricas de la solución, algunos disolventes con altas constantes dieléctricas son adicionados [47], esto favorece la formación de fibras con menos estructuras defectuosas (las estructuras defectuosas conocidas como beads, decrecen la superficie por unidad de área del proceso) y con diámetros reducidos [48] [49]. Una vez se tiene la solución en el lugar sea jeringa o cono se inicia la aplicación de alto voltaje, cuando este potencial eléctrico se aplica, las cargas se acumulan promoviendo la formación de una gota en la punta del capilar, a medida que la intensidad del campo eléctrico se incrementa, la gota se alarga para crear una forma cónica conocida como cono de *Taylor* [50–52]. La fuerza del campo eléctrico supera las fuerzas de cohesión de la solución, en la mayoría de los casos dominada por la tensión superficial, es así como un chorro de solución de polímero inicia un viaje desde la punta del capilar hasta el plato colector; en su viaje, el chorro de solución polimérica es alargado debido a las interacciones electrostáticas entre las cargas cercanas a segmentos del mismo chorro, mientras tanto, el disolvente se evapora, finalmente, las fibras se solidifican a su llegada al plato colector [53]. Luego de ser extraídas del plato colector algunos autores sugieren mantener las fibras en vacío para eliminar el disolvente remanente [9, 54, 55]. Es importante tener precaución durante la ejecución del proceso ya que algunos didisolventes como el cloroformo, dimetilformamida y en general aquellos productos químicos nocivos, pueden emitir vapores perjudiciales para la salud, por lo que se recomienda incluir sistemas de ventilación y protección para quienes ejecutan el proceso [3].

3.1 Parámetros de la solución. Existen diversos parámetros que están íntimamente relacionados con las propiedades y características de las fibras obtenidas por medio de electrospinning por lo que su control durante la ejecución del proceso es indispensable, en la Tabla 1, se resume la influencia de los parámetros en las características de las fibras obtenidas.

3.1.1. Concentración de la solución: es uno de los parámetros determinantes del tamaño y la morfología de las fibras. La concentración de polímero en la solución influencia tanto la viscosidad como la tensión superficial de esta, la viscosidad de una solución de polímero está relacionada con

el enredo de las cadenas poliméricas, si las cadenas son menos enredadas, la solución tendrá una viscosidad baja y viceversa. El diámetro de la fibras tiende a aumentar con la viscosidad [52]. Si la solución está muy diluida las fibras de polímero se rompen en gotas antes de llegar al plato colector debido al efecto de la tensión superficial, de igual forma si la solución está muy concentrada entonces las fibras no se podrán formar debido a la alta viscosidad, lo que dificulta el paso de la solución a través del capilar [43, 56].

Tabla 1. Parámetros con sus respectivas características.

Parámetro		Característica que aporta
Concentración de la solución de polímero	↑	Dificulta el paso de la solución a través del capilar.
	↓	Las fibras se rompen en gotas antes de llegar al plato colector.
Tensión Superficial	↑	Aparición de defectos (beads) en las fibras.
	↓	Obtención de fibras lisas, para disminuir la tensión superficial se pueden adicionar solventes con baja tensión como el etanol.
Conductividad de la solución	↑	Mayor transporte de cargas, mayor estiramiento de la solución, fibras más delgadas.
	↓	Menor transporte de cargas, menor estiramiento de la solución, fibras más gruesas.
Voltaje	↑↑	Fibras gruesas, distorsión del jet, aparición de beads.
	↓	Poco impulso para llegada de la solución al plato colector.
Flujo de Salida	↑	Fibras más gruesas, beads con mayores tamaños.
	↓	Mayor tiempo para evaporación del solvente, fibras sin defectos.
Distancia aguja-colector	↑	Las fibras pueden romperse debido a su propio peso. Mayor estiramiento de la solución , obtención de fibras delgadas
	↑↑	Aparición de defectos (beads)en las fibras al trabajar con muy altas o muy bajas distancias
	↓↓	Poco tiempo para la evaporación del solvente por tanto, las fibras llegan húmedas al plato colector.
Humedad Relativa	↑	Aparición de poros en las nanofibras.

3.1.2. Tensión superficial: *Doshi* y *Reneker* concluyeron que reduciendo la tensión

superficial de una solución de polímero podrían obtenerse fibras sin presencia de beads [57]. La tensión superficial intenta reducir el área superficial por unidad de masa, cambiando los chorros (*jets*) por esferas, al aplicar el alto voltaje se busca aumentar la superficie oponiéndose a la formación de beads y favoreciendo la formación de chorros más delgados, en este caso es la fuerza viscoelástica la que se resiste a cambios rápidos en la forma. El coeficiente de tensión superficial depende del polímero y el didisolvente, adicionar disolventes como el etanol a una solución con baja tensión superficial, podría contribuir a la obtención de fibras lisas [58].

3.1.3. Conductividad de la solución: soluciones con alta conductividad tendrán mayor capacidad de transportar las cargas de la solución que aquellas con baja conductividad. La adición de sales a la solución incrementa la conductividad y por consiguiente la fuerza eléctrica para el estiramiento del chorro, lo que promueve una reducción en el diámetro de las fibras [59]. Se ha encontrado que con el aumento de la conductividad eléctrica de la solución hay una disminución significativa en el diámetro de las fibras mientras que cuando la conductividad es baja se observa un alargamiento insuficiente del chorro lo que impide la producción de fibras uniformes [31].

3.1.4. Efecto dieléctrico del didisolvente: básicamente el disolvente cumple dos roles importantes dentro del proceso de electrospinning: en primer lugar disolver las moléculas de polímero para formar el chorro con carga eléctrica y en segundo lugar llevar las moléculas de polímero disuelto hasta el colector [60], es por ello que las propiedades del didisolvente cumplen un rol fundamental dentro del proceso, la constante dieléctrica por ejemplo tiene gran influencia en el proceso de electrospinning, generalmente una solución con buenas propiedades dieléctricas reduce la formación de beads y el diámetro de las fibras resultantes [56], las constantes dieléctricas de los disolventes más utilizados en electrospinning se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2. Constante dieléctrica de algunos disolventes.

Disolvente	Constante dieléctrica
Cloroformo	4,8
Acetona	20,7
Etanol	24,55
Dimetilformamida	38,3
Agua	79

3.2. Parámetros del proceso.

3.2.1. Voltaje. El voltaje es uno de los parámetros más importantes dentro del proceso de electrospinning, algunos autores afirman que aplicar voltajes altos hace que más fluido se transporte en el chorro lo que resulta en fibras con mayores diámetros [3], otros afirman que un incremento en

la aplicación del voltaje decrece el diámetro de las nanofibras [61] y aumenta la probabilidad de obtener fibras con defectos (*beads*) [56, 62], lo cierto es que en la mayoría de los casos un voltaje alto permite un mayor estiramiento de la solución debido a la presencia de mayor fuerza de coulomb en el chorro y un fuerte campo eléctrico, todos estos factores promueven una reducción en el diámetro de las fibras [63–66]. La influencia del voltaje depende además de las propiedades viscoelásticas del material base, por ello es importante analizar el comportamiento para cada polímero con su respectivo disolvente.

3.2.2. Flujo de salida. Un flujo de salida menor podría ser benéfico ya que el disolvente tendría más tiempo para evaporarse evitando la formación de defectos en las fibras [67]. Cuando el flujo de salida se incrementa ocurre un incremento en el diámetro de las fibras y posiblemente en el tamaño de los defectos [68, 69]. Un mínimo valor de volumen de solución a la salida del capilar debería ser mantenido para obtener un cono de *Taylor* estable [1], el flujo de salida determina la cantidad de solución disponible para el proceso de electrospinning.

3.2.3. Distancia entre la punta de la aguja y el plato colector. Dependiendo de las propiedades de la solución el efecto de la variación de la distancia puede o no, tener efecto en la morfología de las fibras. Al trabajar con distancia muy grandes las fibras electrohiladas podrían romperse debido a su propio peso, especialmente si las fibras son de diámetro pequeño [70]. Una mínima distancia es requerida para dar a las fibras el tiempo suficiente para que el disolvente se evapore antes de alcanzar el plato colector, con distancias muy grandes o demasiado pequeñas se ha observado la aparición de *beads* [71] o fibras húmedas que promueven la obtención de fibras aplanadas o con forma de cintas. La mayoría de los autores coinciden en que con mayores distancias la solución tendrá mayor tiempo de vuelo lo que promoverá un mayor estiramiento de las fibras antes de depositarse en el plato colector [72].

3.2.3. Parámetros ambientales. Casper *et al.* evaluaron la influencia de la humedad en las fibras obtenidas por medio de la técnica de electrospinning y demostraron la aparición de pequeños poros circulares en la superficie de las fibras debido al aumento en la humedad [73]. El agua condensada en la superficie de las fibras, al trabajar con alta humedad, puede tener influencia en la morfología de las fibras especialmente cuando se trabaja con disolventes volátiles [64, 74]. Los poros pueden promover una transferencia de proteínas y una migración celular mucho más ágil y fácil en ingeniería de tejidos [4]. La humedad en el ambiente podría determinar la velocidad de evaporación del disolvente en la solución, a humedad relativa baja un disolvente volátil podría evaporarse muy rápido. Por su parte la temperatura puede incrementar la rata de evaporación y puede ocasionar una reducción en la viscosidad de la solución [62]. Dependiendo de los parámetros y algunas características del ambiente las fibras pueden tener diversas formas y tamaños tal como se

presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Fibras obtenidas por medio de electrospinning.

Tipo de Fibra	Parámetros Involucrados	Aplicaciones
Aplanadas	Se atribuyen a la formación de una capa de polímero en la superficie de la fibra, debido a la desigual evaporación del disolvente, la presión atmosférica tiende a colapsar la forma redonda de la fibra. Puede estar relacionada con el tipo de disolvente y la adición de sales a la solución [72, 75]. Cantidad de sales, Repulsión de Coulomb entre los jets = fibras con este tipo de forma.	Sistemas biosensores, debido a la capacidad de transferir electrones y su actividad electroquímica.
Cintas	Se forman en las mismas condiciones a las fibras con formas aplanadas [76].	Sistemas biosensores, debido a la capacidad de transferir electrones y su actividad electroquímica.
Helicoidales	Ocurre por la deformación del jet debido al impacto con el plato colector [77, 78]. Concentración de la solución promueve este comportamiento. El ángulo de incidencia del jet influye en la obtención de este tipo de fibras.	Nano y microsistemas electromecánicos y electromagnéticos, componentes ópticos avanzados, sistema de liberación de fármacos [52, 77].
Ramificadas	Se relacionan con la aparición de pequeños jets en la superficie del primer jet. La inestabilidad entre las fuerzas eléctricas y la tensión superficial generan inestabilidad del jet [76, 79].	En el caso de la liberación de fármacos, este comportamiento puede promover la acumulación de medicamento en algunas regiones de la muestra.
Huecas	Es posible obtener este tipo de fibras por medio de electrospinning coaxial [80–82] o por procesos químicos en las fibras electrohiladas [83, 84].	Nano dispositivos electrónicos y optoelectrónicos, conversión de energía, liberación del fármaco, protección ambiental, sensores entre otros [80].
Fibras con beads	Los principales parámetros asociados con la formación de beads en el proceso son la tensión superficial y las propiedades viscoelásticas de la solución. Flujo de salida, distancia entre el capilar y el plato colector, voltaje, peso molecular, viscosidad de la solución, pueden promover la formación de este tipo de defectos [58].	Son defectos indeseados dentro del proceso de electrospinning ya que disminuyen la superficie por unidad de área, afectando la homogeneidad de las fibras.
Fibras con poros	Humedad relativa y presión de vapor del disolvente contribuye a la aparición de poros en la superficie de las fibras [74].	Ingeniería de tejidos, catálisis, sensores

3. AVANCES EN LA TÉCNICA

3.1. Electrospinning coaxial. Electrospinning coaxial es una modificación o una ampliación de la técnica convencional [85] que ha permitido electrohilar simultáneamente diferentes polímeros dentro de una estructura formada por un núcleo y una corteza de nanofibras [80, 86] lo que lo ha convertido en una de las mejores opciones para la obtención de nanofibras con elementos de diferente naturaleza. Se basa en una boquilla pequeña dentro de otra más grande que resulta en una estructura de nanofibras conformada por un núcleo y una corteza Figura 3. En este tipo de sistema diferentes drogas y proteínas pueden ser incorporadas en el núcleo protegidas por la cubierta que puede ser de un polímero más estable mecánicamente o en su defecto menos degradable. Este tipo de estructura añade una capa adicional sobre la velocidad de liberación del fármaco lo que permite un mayor control y la obtención de un perfil de liberación sostenido, la mayor ventaja de trabajar con electrospinning coaxial es que la solución que forma el núcleo no necesariamente debe tener las propiedades dieléctricas para someterse al proceso, la solución que actúa como corteza puede servir como vehículo de esa solución principal [87] permitiendo encapsular fármacos de diferente naturaleza y con diversas características. De igual forma es posible fabricar fibras huecas por medio de esta configuración [88, 89]. Se han efectuado diversas investigaciones para reducir la liberación repentina de los fármacos que se han encapsulado en fibras desarrolladas por medio de la técnica.

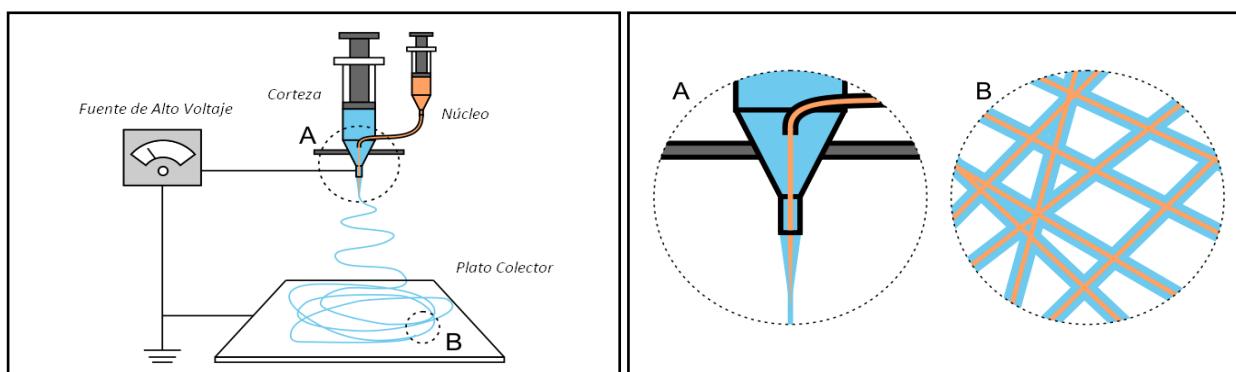


Figura 3. Electrospinning coaxial.

Cuando una delgada capa de polímero hidrofóbico como poli(p-xilileno) fue utilizada como corteza para revestir nanofibras de PVA cargadas con BSA/luciferasa, se impidió la liberación repentina de la enzima [90]. *Jiang et al.* utilizaron electrospinning coaxial para fabricar fibras con PCL como recubrimiento y BSA con dextrano como núcleo [91], *Zhang et al.* evaluaron de igual forma la encapsulación de BSA en este caso conjugada con isotiocianato en una carcasa formada por PCL [92], muchos otros autores han trabajado con PCL de forma coaxial [54, 85]. *Tiwari et al.* estudiaron la liberación de la metoclopramida hidrocloruro a través de fibras fabricadas por medio de electrospinning coaxial de diversos polímeros intentando reducir la liberación repentina del fármaco [93]. Ha sido posible obtener superficies súper hidrofóbicas por medio de este ensamblaje.

que promueve la fabricación de elementos con potenciales características para aplicaciones a nivel biomédico [94, 95]. *Nguyen et al.* fabricaron fibras compuestas con PLA y quitosan con actividad antimicrobrial lo que hace a estas fibras posibles candidatos para sistemas biomédicos y de filtración [96].

3.2. Electrospinning coaxial con camisa de protección. Una camisa de protección basada en el paso de aire con un flujo de 100 ft³/h, alrededor de la solución polimérica, logró una reducción en el diámetro de las fibras, pasando de 87 a 67 nm [97–99].

3.3. Electrospinning con doble componente. La construcción de sistemas para la ejecución de la técnica conformados por dos ductos y dos capilares ha permitido electrohilar dos materiales en una misma muestra, promoviendo la obtención de elementos con mejores propiedades [100, 101].

3.4. Forcespinning. Un nuevo proceso conocido como *Forcespinning* para el desarrollo de nanofibras de un amplio rango de materiales ha sido estudiado durante los últimos años, se basa en la obtención de micro y nano fibras a través de fuerza centrífuga [102–107], este método según los investigadores permite eliminar y/o minimizar muchas de las limitaciones que se han encontrado al trabajar con la técnica de electrospinning. La técnica permite procesar una amplia gama de materiales, brinda una tasa de producción mayor, menores costos y un menor efecto nocivo para el medio ambiente al disminuir y en ocasiones abolir el uso de didisolventes en el proceso [108].

4. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

La liberación controlada es un proceso eficiente de liberación de medicamentos durante los tratamientos médicos. El objetivo es balancear la cinética de liberación del medicamento, minimizar la toxicidad y los efectos secundarios, todo enfocado a la comodidad del paciente [109]. En general entre más pequeñas sean las dimensiones de la droga a encapsular y el revestimiento necesario para encapsular el fármaco, mejor será la absorción de este en el organismo. El suministro de fármacos a través de nanofibras de polímero se basa en el incremento de la velocidad de disolución del fármaco debido al incremento de la superficie por unidad de área tanto del fármaco como del vehículo de entrega. La alta superficie por unidad de área y la posibilidad de controlar el perfil de liberación modificando la morfología de las fibras, la porosidad y la composición convierte a las nanofibras en potenciales vehículos para la entrega de fármacos. La técnica de electrospinning brinda flexibilidad a la hora de seleccionar los materiales a utilizar, tanto materiales biodegradables como no biodegradables pueden ser usados para controlar la liberación del medicamento sea que esta ocurra solo por difusión o por difusión y degradación del andamio simultáneamente. Las nanofibras para los sistemas de liberación de fármacos provienen principalmente de polímeros biodegradables como ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poli (láctico–co–glicólico) (PLGA), oxido

de polietileno (PEO) entre otros. *Kenawy et al.* investigaron la liberación de clorhidrato de tetraciclina basado en la liberación a través de matrices de poli (etileno co vinil acetato), PLA y sus mezclas [110]. *Zussman et al.* fabricaron membranas de nanofibras bioadsorbibles con PLA para prevenir adhesiones en cirugía, la eficiencia preliminar de estas membranas de nanofibras fue demostrada en comparación con otras películas [111]; de igual forma se ha investigado el comportamiento del PCL[91, 112]. *Chew et al.* evaluaron la liberación del factor de crecimiento b–nervio (NGF) estabilizado en BSA de un copolímero que consistió en PCL y fosfato de etilo etileno (PCLEEP), debido a la relativa hidrofobicidad del sistema, este presentó una tasa de degradación lenta demostrando una pérdida de masa de aproximadamente 7% durante un periodo de 3 meses, usando este sistema los investigadores observaron una liberación sostenida de NGF durante los 3 meses, debido a la pequeña pérdida de masa, se infirió que la liberación del factor de crecimiento se llevó a cabo por medio de difusión, lo que demostró que un sistema biodegradable puede ser usado para obtener un perfil de liberación deseable mientras se elimina la necesidad de una segunda operación para la remoción del mismo [113]. De igual forma *Bolgen et al.* evaluaron la adición de un antibiótico conocido comercialmente como Biteral en una película de PCL, para evitar la adherencia abdominal después de cirugía [114]. PCL al 13% w/v en cloroformo/DMF (30:70) fue electrohilado para formar una película de nanofibras que posteriormente fue cubierta con una solución del antibiótico, de esta forma la carga de fármaco se efectuó mediante la absorción de la solución, por lo que el fármaco se ubicó en la superficie de las fibras electrohiladas. Con los estudios *in vitro* se demostró que casi el 80% del fármaco fue liberado después de las tres primeras horas, obteniéndose la liberación continua a las 18 horas. Los autores sugirieron que esta liberación repentina podría ser ventajosa para esa aplicación debido a que la mayoría de las infecciones se producen a pocas horas después de la cirugía. Por su parte, *Kanawung et al.* [115] estudiaron la liberación de diclofenaco sódico (DS) y tetraciclina clorhidrato (TH) con películas de nanofibras basadas en PCL y polivinil alcohol (PVA) como resultado se obtuvo una liberación casi constante en tiempos de inmersión largos; PLGA también ha sido estudiado [116], *Zong et al.* examinaron la liberación de cefoxitina en andamios de PLGA y otros andamios conformados por mezclas entre PLGA, y copolímeros de polietilenglicol y ácido poliláctico (PEG–PLA), el rendimiento de los andamios para evitar adherencias abdominales fue evaluado, ellos reportaron que incluso utilizando solo el andamio de PLGA las adherencias fueron reducidas del 78 al 40% y casi al 22% cuando se trabajó con PLGA/PEG–PLA, cuando se aplicó el antibiótico, las adherencias se redujeron al 0%, la reducción en la adherencia al usar solo el andamio de nanofibras se debió según los investigadores a la mayor resistencia a la migración del tejido debido al andamio, contrario a lo que ocurre cuando las células tienen completa libertad de moverse [117]. *Xie and Wang* [118] estudiaron el tratamiento

del glioma C6 por medio de andamios de fibras de PLGA con diámetros desde los 30 nm a los 10 nm, incorporando placlitaxel como agente antineoplásico en las fibras, se observó una varianza en la cantidad de fármaco liberado al variar el diámetro de las fibras de las micras a los nanómetros. Por su parte, *Luu et al.* evaluaron el copolímero de bloque de PLGA y PLA-PEG en forma de andamios de nanofibras para la liberación de ADN plásmido [119], la adaptación de los parámetros del andamio tales como diámetro de las nanofibras, tamaño de los poros entre otros hacen que existan cambios en el perfil de liberación del ADN. *Nie et al.* [120], elaboraron un compuesto a base de PLGA/hidroxiapatita (HA) como andamio para la entrega de BMP-2 de ADN, en este estudio se demostró que la adición de nanopartículas de HA aumenta la velocidad de liberación para las diversas formas de ADN trabajadas; trabajos con PEO han sido exitosos [121]. Desde el 2000, *Smith* de la mano con el *Reneker* iniciaron un arduo trabajo en la creación de nanofibras electrohiladas utilizando biopolímeros como polietilenimina, quitina y quitosan, los cuales fueron químicamente modificados para producir donadores de óxido nítrico como apósitios. [122, 123]. En 2004, *Reneker* y *Smith*, patentaron el primer sistema electrohilado de liberación de óxido nítrico (NO) llamado “*Fibrous assemblies that sequester reactive materials*” [124]. Al año siguiente en colaboración con *Andersen* patentaron el primer balón con una superficie de nanofibras basado en NO para uso en angioplastia [125] de igual forma desarrollaron un stent mejorado con revestimiento de fibras de polímero para su uso en arterias cardiacas, craneales y de otros tipos [126] y recubrimientos de nanofibras poliméricas sobre dispositivos médicos [127]. Después en 2005 y luego en 2008, *Smith*, *López* y otros investigadores crearon uno de los más interesantes dispositivos para la liberación de óxido nítrico para el tratamiento de heridas difíciles, conocido como parche de óxido nítrico [128-130]. Entre las últimas investigaciones que se han adelantado basadas en la técnica de electrohilado se tienen los trabajos desarrollados con acetato de celulosa (AC), *Huang et al.* incorporaron un medicamento antiviral en las nanofibras, estudiando la respuesta a los cambios en el pH que experimenta el AC, los investigadores encontraron acción antimicrobial con la liberación del medicamento, logrando neutralizar el HIV in vitro [131]; De igual forma se han electrohilado polímeros naturales como: quitosano [132, 133], colágeno [134-136], ácido hialurónico [14, 137] y otros materiales entre los que es posible nombrar PLLA [138], PEG [116, 139], y polímeros no biodegradables como PU [140].

5. CONCLUSIONES

Electrospinning es un método económico y eficiente para la fabricación de fibras en escala micro y nanométrica, que permite ajustar las características que se desee en las fibras a través de modificaciones en los parámetros básicos de ejecución. Muchos de los parámetros que influyen en las características de las fibras, están íntimamente relacionados y dependen en un amplio rango de

las características intrínsecas del material base, los parámetros del proceso y las características ambientales, lo que ha dificultado la definición de los rangos exactos en que las variables promueven un mejor desempeño.

Las propiedades de las fibras que se desarrollan por medio de la técnica de electrospinning permiten su utilización en áreas como ingeniería de tejidos donde mimetizan las funciones de algunos tejidos y liberación controlada de fármacos en la cual permiten la entrega oportuna de medicamentos.

En los últimos años se han investigado nuevas formas de ensamblar el sistema con el fin de aportar nuevas características, potencializar las características de las fibras desarrolladas y permitir la encapsulación o el electrohilado de materiales que por no poseer las propiedades eléctricas necesarias no era posible someter al proceso. Estos nuevos ajustes han permitido procesar nuevos materiales, encapsular una amplia variedad de medicamentos y mantener un mejor control de liberación de los mismos al trabajar acorde con la respuesta de los materiales vehículo a estímulos como la temperatura y/o el pH, entre otros.

A futuro se espera encapsular un mayor número de medicamentos y lograr el desarrollo de nanofibras con combinaciones de materiales que permitan la obtención de elementos funcionales con mejores propiedades y un desempeño idóneo según sea la aplicación.

Agradecimientos. Los autores agradecen al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, por el apoyo a *Lina Marcela Duque Sánchez*, bajo el Programa de Jóvenes Investigadores e Innovadores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Teo WE, Ramakrishna S "A Review on Electrospinning Design and Nanofiber Assemblies", *Nanotechnology*, **17**, R89 (2006)
- 2) Tong HW, Zhang X, Wang M "A New Nanofiber Fabrication Technique Based on Coaxial Electrospinning", *Mater. Lett.*, **66**, 257 (2012)
- 3) Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M, Ramakrishna S "A Review on Polymer Nanofibers by Electrospinning and Their Applications in Nanocomposites", *Compos. Sci. Technol.*, **63**, 2223 (2003)
- 4) Li W, Caterson E, Tuan R, Ko F "Electrospun Nanofibrous Structure a Novel Scaffold for Tissue Engineering," *J. Biomed. Mater. Res.*, **60**, 613 (2002)
- 5) Smith LA, Ma PX "Nano-Fibrous Scaffolds for Tissue Engineering," *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, **39**, 125 (2004)
- 6) Khil MS, Bhattarai SR, Kim HY, Kim SZ, Lee KH "Novel Fabricated Matrix Via Electrospinning for Tissue Engineering", *J. Biomed. Mater. Res.*, **72B**, 117 (2005)
- 7) Ma Z, Kotaki M, Inai R, Ramakrishna S "Potential of Nanofiber Matrix as Tissue-Engineering Scaffolds", *Tissue Eng.*, **11**, 101 (2005)
- 8) Li C, Vepari C, Jin HJ, Kim HJ, Kaplan DL "Electrospun Silk-Bmp-2 Scaffolds for Bone Tissue Engineering", *Biomaterials*, **27**, 3115 (2006)
- 9) Jiang H, Hu Y, Li Y, Zhao P, Zhu K, Chen W "A Facile Technique to Prepare Biodegradable Coaxial Electrospun Nanofibers for Controlled Release of Bioactive Agents", *J. Controlled Release*, **108**, 237 (2005)
- 10) Dersch R, Steinhart M, Boudriot U, Greiner A, Wendorff JH "Nanoprocessing of Polymers: Applications in Medicine, Sensors, Catalysis, Photonics", *Polym. Adv. Technol.*, **16**, 276 (2005)

- 11) Jayaraman K, Zhang Y, Mo X, Kotaki M, Ramakrishna S "Recent Advances in Polymer Nanofibers", *J. nanoscience and nanotechnology*, **4**, 52 (2004)
- 12) Li WJ, Mauck RL, Tuan RS "Electrospun Nanofibrous Scaffolds: Production, Characterization, and Applications for Tissue Engineering and Drug Delivery", *J. Biomed Nanotechnol*, **1**, 259 (2005)
- 13) Prabhakaran M, Kai D, Ghasemi-Mobarakeh L, Ramakrishna S "Electrospun Biocomposite Nanofibrous Patch for Cardiac Tissue Engineering", *Biomedical Materials*, **6**, 055001 (2011)
- 14) Li M, Mondrinos MJ, Gandhi MR, Ko FK, Weiss AS, Lelkes PI "Electrospun Protein Fibers as Matrices for Tissue Engineering", *Biomaterials*, **26**, 5999 (2005)
- 15) Gomes S, Leonor IB, Mano JF, Reis RL, Kaplan DL "Natural and Genetically Engineered Proteins for Tissue Engineering", *Prog. Polym. Sci.*, **37**, 1 (2012)
- 16) Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A "Progress in the Field of Electrospinning for Tissue Engineering Applications," *Adv. Mater.*, **21**, 3343 (2009)
- 17) Lutolf MP, Hubbell JA "Synthetic Biomaterials as Instructive Extracellular Microenvironments for Morphogenesis in Tissue Engineering," *Nat. Biotechnol.*, **23**, 47 (2005)
- 18) Srinivasan G, Reneker DH "Structure and Morphology of Small Diameter Electrospun Aramid Fibers," *Polym. Int.*, **36**, 195 (1995)
- 19) Subbiah T, Bhat GS, Tock RW, Parameswaran S, Ramkumar SS "Electrospinning of Nanofibers," *J. Appl. Polym. Sci.*, **96**, 557 (2005)
- 20) Pant HR, Bajgai MP, Nam KT, Seo YA, Pandeya DR, Hong ST, Kim HY "Electrospun Nylon-6 Spider-Net Like Nanofiber Mat Containing TiO₂ Nanoparticles: A Multifunctional Nanocomposite Textile Material," *J. Hazard. Mater.*, **185**, 124 (2011)
- 21) Xue CH, Chen J, Yin W, Jia ST, Ma JZ "Superhydrophobic Conductive Textiles with Antibacterial Property by Coating Fibers with Silver Nanoparticles," *Appl. Surf. Sci.*, **258**, 2468 (2012)
- 22) Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A "Use of Electrospinning Technique for Biomedical Applications," *Polymer*, **49**, 5603 (2008)
- 23) Ngawhirunpat T, Opanasopit P, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, Ruktanonchai U, Supaphol P "Development of Meloxicam-Loaded Electrospun Polyvinyl Alcohol Mats as a Transdermal Therapeutic Agent," *Pharm. Dev. Technol.*, **14**, 73 (2009)
- 24) Gopal R, Kaur S, Ma Z, Chan C, Ramakrishna S, Matsuura T "Electrospun Nanofibrous Filtration Membrane," *J. Membr. Sci.*, **281**, 581 (2006)
- 25) Yun KM, Hogan CJ, Matsubayashi Y, Kawabe M, Iskandar F, Okuyama K "Nanoparticle Filtration by Electrospun Polymer Fibers," *Chem. Eng. Sci.*, **62**, 4751 (2007)
- 26) Zhang Q, Welch J, Park H, Wu CY, Sigmund W, Marijnissen JCM "Improvement in Nanofiber Filtration by Multiple Thin Layers of Nanofiber Mats," *J. Aerosol Sci.*, **41**, 230 (2010)
- 27) Venugopal J, Ramakrishna S "Applications of Polymer Nanofibers in Biomedicine and Biotechnology," *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **125**, 147 (2005)
- 28) Chronakis IS "Novel Nanocomposites and Nanoceramics Based on Polymer Nanofibers Using Electrospinning Process—a Review," *J. Mater. Process. Technol.*, **167**, 283 (2005)
- 29) Chiu JB, Luu YK, Fang D, Hsiao BS, Chu B, Hadjigaryrou M "Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Biomedical Applications," *J. Biomed. Nanotechnol*, **1**, 115 (2005)
- 30) Chew SY, Wen Y, Dzenis Y, Leong KW "The Role of Electrospinning in the Emerging Field of Nanomedicine," *Curr Pharm Des*, **12**, 4751 (2006)
- 31) Bhardwaj N, Kundu SC "Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique," *Biotechnol. Adv.*, **28**, 325 (2010)
- 32) Zeleny J "The Electrical Discharge from Liquid Points, and a Hydrostatic Method of Measuring the Electric Intensity at Their Surfaces", *Phys Rev*, **3**, 69 (1914)
- 33) Cooley J F, Apparatus for Electrically Dispersing Fluids, *U.S Patent No. 692631*, (1902)
- 34) Morton W J, Method of Dispersing Fluids, *U.S Patent No. 705691*, (1902)
- 35) Formhals A, "Process and Apparatus for Preparing Artificial Threads," *U.S. Patent No. 1975504*, (1934)
- 36) Chun I, Doctoral Dissertation The University of Akron, 119 (1995)
- 37) Doshi J, Reneker DH "Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers," *Journal of Electrostatics*, **35**, 151 (1995)
- 38) Doshi JN, Doctoral Dissertation The University of Akron, 189 (1994)
- 39) Dzenis YA, Reneker DH "Polymer Hybrid Nano/Micro Composites, In *Proceedings of the American Society for Composites*", *Technical Conference, CRC Press*: Newark, **9**, 657 (1994)
- 40) Srinivasan G, Reneker DH "Structure and Morphology of Small Diameter Electrospun Aramid Fibers," *Polym. Int.*, **36**, 195, (1995).
- 41) Zachariades AE, Porter RS, Doshi J, Srinivasan G, Reneker DH "High Modulus Polymers. A Novel Electrospinning Process," *Polymer News*, **20**, 206 (1995)
- 42) Bellan LM, Craighead HG "Applications of Controlled Electrospinning Systems," *Polym. Adv. Technol.*, **22**, 304 (2011)

- 43) Sill TJ, Von Recum HA "Electrospinning: Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering," *Biomaterials*, **29**, 1989 (2008)
- 44) Fang J, Niu H, Lin T, Wang X "Applications of Electrospun Nanofibers," *Chin. Sci. Bull.*, **53**, 2265 (2008)
- 45) Dekker AJ. Electrical Engineering Materials Inc, *Prentice Hall*, (1959)
- 46) Fano MR, Chun LJ, Adler RH "Electromagnetic Fields, Energy, and Forces". *John Wiley & Sons*, (1987)
- 47) Lee KH, Kim HY, Khil MS, Ra YM, Lee DR "Characterization of Nano-Structured Poly(E-Caprolactone) Nonwoven Mats Via Electrospinning", *Polymer*, **44**, 1287 (2003)
- 48) Son WK, Youk JH, Lee TS, Park WH "The Effects of Solution Properties and Polyelectrolyte on Electrospinning of Ultrafine Poly(Ethylene Oxide) Fibers," *Polymer*, **45**, 2959 (2004)
- 49) Son WK, Youk JH, Lee TS, Park WH, "Electrospinning of Ultrafine Cellulose Acetate Fibers: Studies of a New Solvent System and Deacetylation of Ultrafine Cellulose Acetate Fibers," *J. Polym Sci Pol Phys*, **42**, 5 (2004)
- 50) Taylor G "Electrically Driven Jets," *Proc R Soc London, Ser A*, **313**, 453 (1969)
- 51) Reneker DH, Yarin AL, Fong H, Koombhongse S "Bending Instability in Electrospinning of Electrically Charged Liquid Jets of Polymer Solutions in Electrospinning," *J Appl Phys*, **87**, 4531 (2000)
- 52) Ramakrishna S, Fujihara K, Teo WE, Lim TC, Ma Z "An Introduction to Electrospinning and Nanofibers", *National University of Singapore*, (2005)
- 53) Lannutti J, Reneker D, Ma T, Tomasko D, Farson D "Electrospinning for Tissue Engineering Scaffolds," *Mat. Sci. Eng C*, **27**, 504 (2007)
- 54) Zhao P, Jiang H, Pan H, Zhu K, Chen W "Biodegradable Fibrous Scaffolds Composed of Gelatin Coated Poly(E-Caprolactone) Prepared by Coaxial Electrospinning," *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **83A**, 372 (2007)
- 55) Ravichandran R, Ng CCH, Liao S, Pliszka D, Raghunath M, Ramakrishna S, Chan CK "Biomimetic Surface Modification of Titanium Surfaces for Early Cell Capture by Advanced Electrospinning," *Biomedical Materials*, **7**, 015001 (2012)
- 56) Deitzel JM, Kleinmeyer J, Harris D, Beck Tan NC "The Effect of Processing Variables on the Morphology of Electrospun Nanofibers and Textiles", *Polymer*, **42**, 261 (2001)
- 57) Doshi J, Reneker DH "Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers", *J. Electrostatics*, **35**, 151 (1995)
- 58) Fong H, Chung I, Reneker DH "Beaded Nanofibers Formed During Electrospinning", *Polymer*, **40**, 4585 (1999)
- 59) Barakat NAM, Kanjwal MA, Sheikh FA, Kim HY "Spider-Net within the N6, Pva and Pu Electrospun Nanofiber Mats Using Salt Addition: Novel Strategy in the Electrospinning Process", *Polymer*, **50**, 4389 (2009)
- 60) Ohkawa K, Kim H, Lee K, Yamamoto H "Electrospun Non-Woven Fabrics of Poly(ϵ -Caprolactone) and Their Biodegradation by Pure Cultures of Soil Filamentous Fungi," *Macromolecular Symposia*, **216**, 301 (2004)
- 61) Sencadas V, Correia DM, Areias A, Botelho G, Fonseca AM, Neves IC, Gomez Ribelles JL, Lanceros Mendez S "Determination of the Parameters Affecting Electrospun Chitosan Fiber Size Distribution and Morphology," *Carbohydr. Polym.*, **87**, 1295 (2012)
- 62) Demir MM, Yilgor I, Yilgor E, Erman B "Electrospinning of Polyurethane Fibers," *Polymer*, **43**, 3303 (2002)
- 63) Lee JS, Choi KH, Ghim HD, Kim SS, Chun DH, Kim HY, Lyoo WS "Role of Molecular Weight of Atactic Poly(Vinyl Alcohol) (Pva) in the Structure and Properties of Pva Nanofabric Prepared by Electrospinning", *J. Appl. Polym. Sci.*, **93**, 1638 (2004)
- 64) Megelski S, Stephens JS, Chase DB, Rabolt JF "Micro-and Nanostructured Surface Morphology on Electrospun Polymer Fibers", *Macromolecules*, **35**, 8456 (2002)
- 65) Buchko CJ, Chen LC, Shen Y, Martin DC "Processing and Microstructural Characterization of Porous Biocompatible Protein Polymer Thin Films", *Polymer*, **40**, 7397 (1999)
- 66) Haghi AK, Akbari M "Trends in Electrospinning of Natural Nanofibers", *physica status solidi (a)*, **204**, 1830 (2007)
- 67) Yuan X, Zhang Y, Dong C, Sheng J "Morphology of Ultrafine Polysulfone Fibers Prepared by Electrospinning", *Polym. Int.*, **53**, 1704 (2004)
- 68) Zong X, Kim K, Fang D, Ran S, Hsiao BS, Chu B "Structure and Process Relationship of Electrospun Bioabsorbable Nanofiber Membranes," *Polymer*, **43** 4403 (2002)
- 69) Ribeiro C, Sencadas V, Gómez Ribelles JL, Lanceros-Méndez S "Influence of Processing Conditions on Polymorphism and Nanofiber Morphology of Electroactive Poly(Vinylidene Fluoride) Electrospun Membranes.", *Soft Materials*, **8**, 274 (2010)
- 70) Li D, Wang Y, Xia Y "Electrospinning of Polymeric and Ceramic Nanofibers as Uniaxially Aligned Arrays," *Nano Lett.*, **3**, 1167 (2003)

- 71) Ki CS, Baek DH, Gang KD, Lee KH, Um IC, Park YH "Characterization of Gelatin Nanofiber Prepared from Gelatin–Formic Acid Solution," *Polymer*, **46**, 5094 (2005)
- 72) Kang H, Zhu Y, Jing Y, Yang X, Li C "Fabrication and Electrochemical Property of Ag–Doped SiO₂ Nanostructured Ribbons," *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **356**, 120 (2010)
- 73) Casper CL, Stephens JS, Tassi NG, Chase BD, Rabolt JF "Controlling Surface Morphology of Electrospun Polystyrene Fibers Effect of Humidity and Molecular Weight in the Electrospinning Process," *Macromolecules*, **37**, 573 (2004)
- 74) Bognitzki M, Czado W, Frese T, Schaper A, Hellwig M, Steinhart M, Greiner A, Wendorff JH "Nanostructured Fibers Via Electrospinning," *Adv. Mater.*, **13**, 70 (2001)
- 75) Koski A, Yim K, Shivkumar S "Effect of Molecular Weight on Fibrous PVA Produced by Electrospinning," *Mater. Lett.*, **58**, 493 (2004)
- 76) Koombhongse S, Liu W, Reneker DH "Flat Polymer Ribbons and Other Shapes by Electrospinning," *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, **39**, 2598 (2001)
- 77) Yu J, Qiu Y, Zha X, Yu M, Yu J, Rafique J, Yin J "Production of Aligned Helical Polymer Nanofibers by Electrospinning," *Eur. Polym. J.*, **44**, 2838 (2008)
- 78) Kessick R, Tepper G "Microscale Polymeric Helical Structures Produced by Electrospinning," *Appl. Phys. Lett.*, **84**, 4807 (2004)
- 79) McKee MG, Park T, Unal S, Yilgor I, Long TE "Electrospinning of Linear and Highly Branched Segmented Poly (Urethane Urea)s," *Polymer*, **46**, 2011 (2005)
- 80) Li D, Xia Y "Direct Fabrication of Composite and Ceramic Hollow Nanofibers by Electrospinning," *Nano Lett.*, **4**, 933 (2004)
- 81) Fu GD, Li GL, Neoh KG, Kang ET "Hollow Polymeric Nanostructures—Synthesis, Morphology and Function," *Prog. Polym. Sci.*, **36**, 127 (2011)
- 82) Díaz JE, Fernández-Nieves A, Barrero A, Márquez M, Loscertales IG "Fabrication of Structured Micro and Nanofibers by Coaxial Electrospinning," *J. Phys. Conf. Ser.*, **127**, 012008 (2008)
- 83) Wang B, Luo L, Ding Y, Zhao D, Zhang Q "Synthesis of Hollow Copper Oxide by Electrospinning and Its Application as a Nonenzymatic Hydrogen Peroxide Sensor," *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **97**, 51 (2012)
- 84) Wei S, Zhou M, Du W "Improved Acetone Sensing Properties of ZnO Hollow Nanofibers by Single Capillary Electrospinning," *Sensors Actuators B: Chem.*, **160**, 753 (2011)
- 85) Zhang YZ, Venugopal J, Huang ZM, Lim CT, Ramakrishna S "Characterization of the Surface Biocompatibility of the Electrospun PCl–Collagen Nanofibers Using Fibroblasts," *Biomacromolecules*, **6**, 2583 (2005)
- 86) Sun Z, Zussman E, Yarin AL, Wendorff JH, Greiner A "Compound Core–Shell Polymer Nanofibers by Co Electrospinning," *Adv. Mater.*, **15**, 1929 (2003)
- 87) Leung V, Ko F "Biomedical Applications of Nanofibers," *Polym. Adv. Technol.*, **22**, 350 (2011)
- 88) Wang M, Jing N, Su CB, Kameoka J, Chou CK, Hung MC, Chang KA "Electrospinning of Silica Nanochannels for Single Molecule Detection," *Appl. Phys. Lett.*, **88**, 033106 (2006)
- 89) Dzenis YA "Spinning Continuous Fibers for Nanotechnology," *Science*, **304**, 1917 (2004)
- 90) Zeng J, Aigner A, Czubayko F, Kissel T, Wendorff JH, Greiner A "Poly(Vinyl Alcohol) Nanofibers by Electrospinning as a Protein Delivery System and the Retardation of Enzyme Release by Additional Polymer Coatings," *Biomacromolecules*, **6**, 1484 (2005)
- 91) Jiang H, Hu Y, Zhao P, Li Y, Zhu K "Modulation of Protein Release from Biodegradable Core–Shell Structure Fibers Prepared by Coaxial Electrospinning," *J. Biomed. Mater. Res. B*, **79B**, 50 (2006)
- 92) Zhang YZ, Wang X, Feng Y, Li J, Lim CT, Ramakrishna S "Coaxial Electrospinning of (Fluorescein Isothiocyanate – Conjugated Bovine Serum Album)–Encapsulated Poly (ε–Caprolactone) Nanofibers for Sustained Release," *Biomacromolecules*, **7**, 1049 (2006)
- 93) Tiwari SK, Tzezana R, Zussman E, Venkatraman SS "Optimizing Partition–Controlled Drug Release from Electrospun Core–Shell fibers," *Int. J. Pharm.*, **392**, 209 (2010)
- 94) Muthiah P, Hsu SH, Sigmund W "Coaxially Electrospun PVDF–Teflon AF and Teflon AF–PVDF Core–Sheath Nanofiber Mats with Superhydrophobic Properties," *Langmuir*, **26**, 12483 (2010)
- 95) Han D, Steckl A "Superhydrophobic and Oleophobic Fibers by Coaxial Electrospinning," *Langmuir*, **25**, 9454 (2009)
- 96) Nguyen TTT, Chung OH, Park JS "Coaxial Electrospun Poly(Lactic Acid)/Chitosan (Core/Shell) Composite Nanofibers and Their Antibacterial Activity," *Carbohydr. Polym.*, **86**, 1799 (2011)
- 97) Larsen G, Spretz R, Velarde–Ortiz R "Use of Coaxial Gas Jackets to Stabilize Taylor Cones of Volatile Solutions and to Induce Particle to Fiber Transitions," *Adv. Mater.*, **15**, 166 (2004)
- 98) Wang X, Um IC, Fang D, Okamoto A, Hsiao BS, Chu B "Formation of Water–Resistant Hyaluronic Acid Nanofibers by Blowing–Assisted Electro–Spinning and Non–Toxic Post Treatments," *Polymer*, **46**, 4853 (2005)
- 99) Um IC, Fang D, Hsiao BS, Okamoto A, Chu B "Electro–Spinning and Electro–Blowing of Hyaluronic Acid," *Biomacromolecules*, **5**, 1428 (2004)

- 100) Gupta P, Wilkes GL "Some Investigations on the Fiber Formation by Utilizing a Side-by-Side Bicomponent Electrospinning Approach," *Polymer*, **44**, 6353 (2003)
- 101) Lin T, Wang H, Wang X "Self-Crimping Bicomponent Nanofibers Electrospun from Polyacrylonitrile and Elastomeric Polyurethane," *Adv. Mater.*, **17**, 2699 (2005)
- 102) Weitz RT, Harnau L, Rauschenbach S, Burghard M, Kern K "Polymer Nanofibers Via Nozzle-Free Centrifugal Spinning," *Nano Lett.*, **8**, 1187 (2008)
- 103) Jancic R, Aleksić R "Influence of Formation Conditions and Precursor Viscosity on Mean Fiber Diameter Formed Using the Rotating Disk Method," *Mater. Lett.*, **42**, 350 (2000)
- 104) Lozano K "Superfine Fiber Creating Spinneret and Uses Thereof", *U.S. Patent No.20090232920A1* (2009)
- 105) Lozano K "Methods an Apparatuses for Making Superfine Fibers", *U.S. Patent No.20090280325A1* (2009)
- 106) Lozano K "Superfine Fiber Creating Spinneret and Use Thereof", *U.S. Patent No.20090280207A1* (2009)
- 107) Lozano K "Superfine Fiber Creating Spinneret and Use Thereof", *U.S. Patent No. 20090269429A1* (2009)
- 108) Sarkar K, Gomez C, Zambrano S, Ramirez M, De Hoyos E, Vasquez H, Lozano K "Electrospinning to Forcespinning," *Mater. Today*, **13**, 12 (2010)
- 109) Yih TC, Al-Fandi M "Engineered Nanoparticles as Precise Drug Delivery Systems", *J. Cell. Biochem*, **97**, 1184 (2006)
- 110) Kenawy ER, Bowlin GR, Mansfield K, Layman J, Simpson DG, Sanders EH, Wnek GE "Release of Tetracycline Hydrochloride from Electrospun Poly(Ethylene-Co-Vinylacetate), Poly(Lactic Acid) and a Blend", *J. Controlled Release*, **81**, 57 (2002)
- 111) Zussman E, Yarin AL, Weihs D "A Micro-Aerodynamic Decelerator Based on Permeable Surfaces of Nanofiber Mats", *Exp. Fluids*, **33**, 315 (2002)
- 112) Luong-Van E, Grøndahl L, Chua KN, Leong KW, Nurcombe V, Cool SM "Controlled Release of Heparin from Poly(ϵ -Caprolactone) Electrospun Fibers," *Biomaterials*, **27**, 2042 (2006)
- 113) Chew SY, Wen J, Yim EKF, Leong KW "Sustained Release of Proteins from Electrospun Biodegradable Fibers," *Biomacromolecules*, **6**, 2017 (2005)
- 114) Bolgen N, Vargel I, Korkusuz P, Menceloglu JZ, Piskin E "In Vivo Performance of Antibiotic Embedded Electrospun PCL Membranes for Prevention of Abdominal Adhesions," *J. Biomed. Mater. Res B*, **81**, 530 (2007)
- 115) Kanawung K, Panitchanapan K, Puangmalee SO, Utok W, Kreua-ongarjnukool N, Rangkupan R, Meechaisue C, Supaphol P "Preparation and Characterization of Polycaprolactone/Diclofenac Sodium and Poly(Vinyl Alcohol)/Tetracycline Hydrochloride Fiber Mats and Their Release of the Model Drugs", *Polym. J.*, **39**, 369 (2007)
- 116) Kim K, Luu YK, Chang C, Fang D, Hsiao BS, Chu B, Hadjiaargyrou M "Incorporation and Controlled Release of a Hydrophilic Antibiotic Using Poly(Lactide-co-Glycolide)-Based Electrospun Nanofibrous Scaffolds", *J. Controlled Release*, **98**, 47 (2004)
- 117) Zong X, Li S, Chen E, Garlick B, Kim KS, Fang D, Chiu J, Zimmerman T, Brathwaite C, Hsiao BS, Chu B "Prevention of Postsurgery-Induced Abdominal Adhesions by Electrospun Bioabsorbable Nanofibrous Poly(Lactide-Co-Glycolide)-Based Membranes," *Ann. Surg.*, **240**, 910 (2004)
- 118) Xie J, Wang CH "Electrospun Micro- and Nanofibers for Sustained Delivery of Paclitaxel to Treat C6 Glioma in Vitro", *Pharm. Res.*, **23**, 1817 (2006)
- 119) Luu YK, Kim K, Hsiao BS, Chu B, Hadjiaargyrou M "Development of a Nanostructured DNA Delivery Scaffold Via Electrospinning of PLGA and PLA-PEG Block Copolymers," *J. Controlled Release*, **89**, 341 (2003)
- 120) Nie H, Wang CH "Fabrication and Characterization of PLGA/HAp Composite Scaffolds for Delivery of BMP-2 Plasmid DNA," *J. Controlled Release*, **120**, 111 (2007)
- 121) Kim TG, Lee DS, Park TG "Controlled Protein Release from Electrospun Biodegradable Fiber Mesh Composed of Poly(ϵ -Caprolactone) and Poly(Ethylene Oxide)," *Int. J. Pharm.*, **338**, 276 (2007)
- 122) Smith DJ, Reneker DH "Insoluble Nanofibers of Linear Poly(Ethylenimine) and Uses," *U.S. Patent No. 2001027368*, (2001)
- 123) Smith DJ, Reneker DH "Nitric Oxide-Modified Linear Poly(Ethylenimine) Fibers for Coating of Medical Devices," *U.S. Patent No. 2001026702*, (2001)
- 124) Reneker DH, Smith DJ "Fibrous Assemblies That Sequester Reactive Materials," *U.S. Patent No. 2004094050*, (2004)
- 125) Andersen E, Smith DJ, Reneker DH "A Balloon with Nanofiber Outer Surface Layer Incorporating Nitric Oxide for Use in Angioplasty," *U.S. Patent No. 2005037339*, (2005)
- 126) Reneker DH, Smith DJ, Kataphinan W "Improved Stent with Polymer Fiber Coatings for Use in Cardiac, Cranial and Other Arteries," *U.S. Patent No. 2005079339*, (2005)

- 127) Reneker DH, Smith DJ, Kataphinan W "Medical Device with Mechanically Attached Fibrous Coatings," *U.S. Patent No.2005079335*, (2005)
- 128) Smith DJ "Stabilization and Ionic Triggering of Nitric Oxide Release," *U.S. Patent No. 2005011575*, (2005)
- 129) Smith DJ, Lopez M, Lopez-Jaramillo P "Topical Nitric Oxide Donor Devices and Methods for Their Therapeutic Use," *U.S. Patent No. 2006058318*, (2006)
- 130) Smith DJ, Trotter PJ, Bhide M "Debridement Method Using Topical Nitric Oxide Donor Compositions," *U.S. Patent No.2007084533*, (2007)
- 131) Huang C, Soenen SJ, Gulck EV, Vanham G, Rejman J, Calenbergh SV, Vervaet C, Coenye T, Verstraelen H, Temmerman M, Demeester J, De Smedt SC "Electrospun Cellulose Acetate Phthalate Fibers for Semen Induced Anti-Hiv Vaginal Drug Delivery," *Biomaterials*, **33**, 962 (2012)
- 132) Geng X, Kwon OH, Jang J "Electrospinning of Chitosan Dissolved in Concentrated Acetic Acid Solution," *Biomaterials*, **26**, 5427 (2005)
- 133) Ohkawa K, Cha D, Kim H, Nishida A, Yamamoto H "Electrospinning of Chitosan," *Macromol. Rapid Commun.*, **25**, 1600 (2004)
- 134) Pawlowski KJ, Barnes CP, Boland ED, Wnek GE, Bowlin GL "Biomedical Nanoscience: Electrospinning Basic Concepts, Applications, and Classroom Demonstration," *Mater Res Soc Symp Proc* **827**, 17 (2004)
- 135) Shields KJ, Beckman MJ, Bowlin GL, Wayne JS "Mechanical Properties and Cellular Proliferation of Electrospun Collagen Type II," *Tissue Eng*, **10**, 1510 (2004)
- 136) Sell SA, McClure MJ, Garg K, Wolfe PS, Bowlin GL "Electrospinning of Collagen/Biopolymers for Regenerative Medicine and Cardiovascular Tissue Engineering," *Adv. Drug Del. Rev.*, **61**, 1007 (2009)
- 137) Um IC, Fang D, Hsiao BS, Okamoto A, Chu B "Electro-Spinning and Electro-Blowing of Hyaluronic Acid," *Biomacromolecules*, **5**, 1428 (2004)
- 138) Zeng J, Xu X, Chen X, Liang Q, Bian X, Yang L, Jing X "Biodegradable Electrospun Fibers for Drug Delivery," *J. Controlled Release*, **92**, 227 (2003)
- 139) Jiang H, Fang D, Hsiao B, Chu B, Chen W "Preparation and Characterization of Ibuprofen-Loaded Poly(Lactide-Co-Glycolide)/Poly(Ethylene Glycol)-g-chitosan Electrospun Membranes," *J Biomater Sci Polym Edit*, **15**, 279 (2004)
- 140) Verreck G, Chun I, Rosenblatt J, Peeters J, Dijck AV, Mensch J, Noppe M, Brewster ME "Incorporation of Drugs in an Amorphous State into Electrospun Nanofibers Composed of a Water-Insoluble, nonbiodegradable Polymer," *J. Controledl Release*, **92**, 349 (2003)