



UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Aportaciones al desarrollo preclínico de un medicamento oncológico infantil con excipiente o soporte textil

Francesc Cano Casas

ADVERTIMENT La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del repositori institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) i el repositori cooperatiu TDX (<http://www.tdx.cat/>) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual **únicament per a usos privats** emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei UPCommons o TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a UPCommons (*framing*). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del repositorio institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) y el repositorio cooperativo TDR (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=es>) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual **únicamente para usos privados enmarcados** en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio UPCommons No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a UPCommons (*framing*). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the institutional repository UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) and the cooperative repository TDX (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=en>) has been authorized by the titular of the intellectual property rights **only for private uses** placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading nor availability from a site foreign to the UPCommons service. Introducing its content in a window or frame foreign to the UPCommons service is not authorized (*framing*). These rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorat en
Enginyeria Tèxtil i Paperera

**Aportaciones al desarrollo preclínico de un
medicamento oncológico infantil con excipiente o
soporte textil**

Tesis doctoral realizada por: Francesc Cano Casas

Dirigida por: José Antonio Tornero García

Departament de Ciència i Enginyeria de Materials

Terrassa, junio 2020

Resumen

El mundo de los textiles de técnicos está presente cada día en más sectores. En el trabajo presentado se ha mostrado una nueva faceta de los materiales textiles: los textiles como excipiente de medicamento.

Es conocido que la tecnología de electro-hilatura ha abierto un abanico de posibilidades en el sector de los textiles de uso médico. Sin embargo, el entorno y los requisitos del sector farmacéutico hacen que la implementación de cualquier nuevo producto sea un trabajo largo y costoso.

Este trabajo se enmarca dentro de un proyecto de desarrollo de un nuevo medicamento de uso oncológico tanto adulto como pediátrico. El fármaco que se desarrolla usa como excipiente un no tejido formado con nanofibras elaboradas por la técnica de electro-hilatura. Durante el proceso de formación del no tejido se integra el principio activo (API) en la estructura. De este modo, se produce un fármaco muy eficaz para el uso al que va destinado.

El presente trabajo se centra en buscar soluciones que ayuden al desarrollo de este fármaco mediante la adecuación de la producción textil de nanofibras al nivel de calidad requerido para la producción de un fármaco destinado a ser implantado dentro de una persona. Por este motivo, se ha realizado una búsqueda en el estado actual de la técnica de las tecnologías de producción de nanofibras, con objeto de asegurar el proceso de producción y escalado en una futura implementación en el desarrollo del producto a nivel de comercial.

Bajo un punto de vista de desarrollo, se ha analizado el modo de deposición del haz de nanofibras en el colector. En este apartado se han desarrollado conceptos teóricos de naturaleza textil como son: título de fibra, velocidad de deposición, estiraje total y de polímero adaptados a la técnica de electro-hilatura. Con estos desarrollos se podrán realizar nuevos estudios que incluyan estas variables para conocer en profundidad la influencia de estos en la estructura de las fibras y sus propiedades, tal y como sucede con las fibras producidas por las técnicas convencionales de extrusión de filamentos textiles.

Paralelamente, se ha realizado un análisis con su correspondiente validación mediante modelización por elementos finitos (FEM) del campo electrostático en el proceso de electro-hilatura. Gracias a este análisis, se ha conocido la naturaleza de las fuentes de perturbación del haz de electro-hilatura que afectan la homogeneidad y por tanto la calidad del no tejido generado.

Fruto de los conocimientos adquiridos con el análisis FEM, se ha desarrollado un elemento que permite garantizar la homogeneidad de las fibras en todo el ancho de producción del no tejido, permitiendo de este modo maximizar la calidad y la superficie de producción.

Palabras Clave

Electrospinnig, nanofibra, nanotecnología, textiles de uso médico, simulación con elementos finitos, no-tejido, textil, cáncer, fármaco

i

Abstract

The world of technical textiles is present every day in more sectors. In the work presented, a new facet of textile materials has been shown, textiles as a drug excipient and functional matrix.

It is known that electro-spinning technology has opened up a range of possibilities in the field of medical textiles. However, the environment and the requirements of the pharmaceutical sector make the implementation of any new product a long and expensive job.

This work is part of a project to develop a new medicine for both adult and paediatric cancer use.

The drug that is developed uses as excipient and support matrix a non-woven formed with nanofibers made by the electro-spinning technique. During the nonwoven formation process, the active ingredient (API) is integrated into the structure. In this way, a very effective drug is produced for its intended use.

The present work focuses on finding solutions that help the development of this drug by adapting the textile production of nanofibers to the level of quality required for the production of a drug intended to be implanted inside a person. For this reason, a search has been made on the current state of the art of nanofiber production technologies. This has been done in order to ensure the production and scaling process in a future implementation in the development of the product at the commercial level.

From a development point of view, the mode of deposition of the nanofiber beam in the collector has been analysed. Theoretical concepts of a textile nature have been developed such as fibre count, deposition rate, total draw and polymer adapted to the electro-spinning technique. With these developments, new studies may be carried out that include these variables to gain an in-depth understanding of their influence on the structure of fibres and their properties, as is the case with fibres produced by conventional textile filament extrusion techniques.

Moreover, an analysis was carried out with its corresponding validation, using finite element modelling (FEM) of the electrostatic field in the electrospinning process. Thanks to this analysis, the nature of the sources of disturbance of the electrospinning beam that affect the homogeneity and therefore the quality of the generated non-tissue has been known.

As a result of the knowledge acquired with the FEM analysis, an element has been developed that guarantees the homogeneity of the fibres throughout the entire non-woven production width, thus allowing to maximize quality and production area.

KeyWords

Electrospinnig, nanofiber, nanotechnology, medical textiles, finite element simulation, non-woven, textile, cancer, drug

Prólogo

La presente tesis se ha realizado en el Laboratori de Sistemes i Processos Tèxtils Mecànics de INTEXTER - (Institut de Investigació Tèxtil i Cooperació Industrial de Terrassa) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). El trabajo ha sido supervisado y dirigido por el Dr. José Antonio Tornero García. El trabajo se enmarca dentro de los convenios de colaboración entre la empresa CEBIOTEX S.L. y la UPC. Dichos convenios, se centran en el desarrollo tecnológico, de un nuevo fármaco para uso pediátrico en el tratamiento localizado de cáncer de partes blandas.

Deseo expresar mi sincero agradecimiento, a todas aquellas personas que me han ayudado a la realización de esta Tesis:

A mi familia (Rosa, Genís, Lluc, Siscu y Caterina), por la paciencia, comprensión y motivación que en todo momento me han aportado.

A mis compañeros de laboratorio (José Antonio, Mari Carmen y José) por el aporte incondicional a este trabajo.

A todos los compañeros de INTEXTER y SAET, por los ánimos y apoyo en esta Tesis.

A la gente de CEBIOTEX y PRASFARMA por todo lo aprendido.

En definitiva, a todos mis amigos.

Tabla de contenidos

Resumen	<i>i</i>
Abstract	<i>iii</i>
Prólogo	<i>v</i>
Tabla de contenidos	<i>vii</i>
Lista de figuras	<i>xi</i>
Lista de tablas	<i>xv</i>

Lista de formulas
xvii

Abreviaturas
xxi

Glosario de términos
xxiii

1 Antecedentes
1

1.1 Marco de la tesis
1

1.2 Introducción
3

2 Estado de la técnica
45

2.1 Nanofibras
45

2.2 Producción de nanofibras
45

2.2.1 Auto-ensamblado 45

2.2.2 Elaboración de micro y nanofibras por estiraje supersónico con láser de CO₂ (CLSD)
..... 47

2.2.3 Láser Spinning 50

2.2.4 Técnica por soplado de solución de polímero (SSP)
..... 51

2.2.5 Hilatura centrífuga 53

2.2.6 Electro-hilatura	54
2.3 Problemática a estudiar	78
3 Objetivos y metodología	81
3.1 Objetivos	81
3.2 Métodos experimentales de validación	81
3.2.1 Métodos y equipos para el desarrollo de un sistema de estabilización de cono de Taylor para disolventes muy volátiles	82
3.2.2 Métodos y equipos de análisis de la deposición de nanofibras	83
3.2.3 Métodos y equipos de validación del proceso de modelización	84
4 Estabilización del cono de Taylor	89
4.1 Introducción y problemática	89
4.2 Solución propuesta	92
4.3 Propiedad intelectual del sistema para estabilización del cono de Taylor	95
7 Bibliografía	143

**8 Anexos
155**

**8.1 Patentes
155**

**8.2 Hoja Datos técnicos polímero.
158**

**8.3 Mediciones imágenes SEM con el programa ImageJ
..... 160**

8.3.1 Configuración estándar;
..... 160

8.3.2 Configuración con placas de confinamiento
162

Lista de figuras

<i>Figura 1. Marcas de estructura textil en la prospección arqueológica Dolní Věstonice</i>	5
<i>Figura 2. Estructura tipo twinning</i>	5
<i>Figura 3. Venus de Kostenki</i>	6
<i>Figura 4. Localización de las "Venus vestidas".</i>	6
<i>Figura 5. Círculo de aplicaciones textiles</i>	7
<i>Figura 6. Evolución del consumo de fibras en Alemania</i>	8
<i>Figura 7. Estadio Arena de Amazônia con cúpula textil</i>	11
<i>Figura 8. Diferentes diseños de FIBS según el fabricante Sony Technical Textiles</i>	16
<i>Figura 9. Esquema de funcionamiento de un filtro básico de diálisis</i>	19
<i>Figura 10. Reparación de aneurisma en arteria aorta con tejido tubular</i>	21
<i>Figura 11. Sistemática de los tres métodos de análisis de sensibilización</i>	28
<i>Figura 12. Porcentaje de casos de cáncer y muertes de niños (menores de 15 años) respecto a los casos</i>	

<i>totales de cáncer de cada población</i>	33
.....	
<i>Figura 13. Casos de niños de 0-14 años enfermos por cada población de 10e6 niños de esa misma edad</i>	
<i>(ASR- Age-Standardized Ratio)</i>	33
.....	
<i>Figura 14. Evolución de los casos de niños de 0-14 años enfermos por cada población de 10e5 niños de esa misma edad (ASR- Age-Standardized Ratio)</i>	34
.....	
<i>Figura 15. Evolución de las defunciones de niños de 0-14 años enfermos por cada población de 10e5 niños de esa misma edad (ASR- Age-Standardized Ratio)</i>	35
.....	
<i>Figura 16. Etapas en el desarrollo de un nuevo fármaco</i>	42
.....	
<i>Figura 17. Proceso de formación por auto-ensamblado natural de la fibra de colágeno</i>	46
.....	
<i>Figura 18. Nanofibras péptido-anfifílicas producidas por auto-ensamblado</i>	47
.....	
<i>Figura 19. Esquema de dispositivo de estirado con láser de dióxido de carbono</i>	48
.....	
<i>Figura 20. Esquema de formación de velo con tecnología Melt-Blown</i>	48
.....	
<i>Figura 21. Sistema de formación de nanofibras CLSD</i>	49
.....	
<i>Figura 22. Esquema de la expansión del aire en la cámara de vacío en sistema CLSD</i>	49
.....	

<i>Figura 23. Aspecto SEM de nanofibras producidas por CLSD</i>	50
<i>Figura 24. Esquema del principio de funcionamiento del sistema láser spinning</i>	50
<i>Figura 25. Esquema de la técnica de producción de fibras por soplado de solución</i>	51
<i>Figura 26. Esquema del sistema de soplado de solución de polímero portátil</i>	52
<i>Figura 27. Comparación de productividad del sistema SSP Vs electro-hilatura</i>	52
<i>Figura 28. Esquema de funcionamiento del dispositivo de formación de microfibras por coagulación y SSP</i>	53
<i>Figura 29. Esquema de funcionamiento de formación de nanofibras por hilatura centrífuga</i>	54
<i>Figura 30. Evolución del número de publicaciones con las palabras clave “electrospinning” y “electrostatic spinning”.</i>	55
<i>Figura 31. Procedencia de las publicaciones de electrospinning y electrostatic spinning</i>	55
<i>Figura 32. Evolución de las publicaciones de electrospinning en China</i>	55
<i>Figura 33. Imagen del balón de electro-hilatura (fuente propia)</i>	56
<i>Figura 34. Esquema de disposiciones de electro-hilatura: 1 Sobre colector plano 2.- Sobre Colector cilíndrico con doble movimiento (rotación y traslación)</i>	57
<i>Figura 35. Formación de jet NFES con aguja de tungsteno</i>	60
<i>Figura 36. Deposición controlada por NFES</i>	60
<i>Figura 37. Imagen óptica de las membranas de las membranas NFES de PTFE con diferente geometría de poro.</i>	60
<i>Figura 38. Eficiencia de separación de diferentes tipos de aceites en agua con las membranas NFES de PTFE</i>	61
<i>Figura 39. Esquema de funcionamiento del sistema de electro-hilatura con aporte de</i>	

<i>fuerza</i>	
<i>centrífuga</i>	
.....	62
<i>Figura 40. Esquema del dispositivo CADE</i>	63
<i>Figura 41. Esquema de funcionamiento de SBES</i>	63
<i>Figura 42. Esquema de la geometría del cilindro poroso (izquierda). Aspecto de los haces formados (derecha)</i>	66
<i>Figura 43. Tipos de cabezales de superficie libre con inmersión en baño</i>	68
<i>Figura 44. Configuraciones de electro-hilatura de superficie libre dinámica sin inmersión</i>	69
<i>Figura 45. Esquema de funcionamiento de electro-hilatura basado en el comportamiento de fluidos magnéticos</i>	70
<i>Figura 46. Esquema de funcionamiento del electro-hilatura por burbuja</i>	71
<i>Figura 47. Esquema de electro hilatura con superficies puntiagudas. Distribución de haces de electro-hilatura a diferentes voltajes</i>	71
<i>Figura 48. Esquema de electro-hilatura con pirámide escalonada</i>	72

Figura 49. Distribución de potencial de una simulación FEM de campo electrostático de una pirámide

escalonada a 60 kV

..... 72

Figura 50. Esquema de funcionamiento de los cabezales de alambre de electro-hilatura

..... 73

Figura 51. Cabezales de alambre sin carga eléctrica (imagen superior) y a 25kV (imagen inferior)

..... 73

Figura 52. Esquema de funcionamiento de impregnación por carro de NanospiderTM de Elmarco s.r.o .

Figura 53. Esquema de electro-hilatura por el sistema del cuenco [140], vista lateral (izquierda) vista en

planta (derecha)

..... 75

Figura 54. Esquema de funcionamiento del sistema de borde entre placas

..... 75

Figura 55. Esquema de funcionamiento del sistema de electro-hilatura de matriz con ranura

..... 76

Figura 56. Detalle de una versión del cabezal de la patente US 2015/0165667 A1

..... 76

Figura 57. Principio de funcionamiento de sistema de electrospinning de corona

..... 77

Figura 58. Sistema de electrospinning de doble anillo en funcionamiento

xiv

..... 78 *Figura 59. Esquema basado en la patente propia*

EP2019070887 con vaivén de los capilares. 79

Figura 60. Aspecto del haz de hilatura en zona próxima al lateral izquierdo

.....	80
<i>Figura 61. Unidad de electro-hilatura V1 de INTEXTER-UPC</i>	
.....	82
<i>Figura 62. Unidad de electro-hilatura V2</i>	
.....	85
<i>Figura 63. Microscopio SEM Phenom G1 de INTEXTER-UPC</i>	
.....	87
<i>Figura 64. Gelificación de la zona previa al cono de Taylor</i>	
.....	89
<i>Figura 65. Saturación de disolvente en la zona de electro-hilatura</i>	
.....	90
<i>Figura 66. Uso de un canal coaxial al capilar para enriquecer de disolvente la zona del cono de Taylor ..</i>	91
<i>Figura 67. Depósito de disolvente próximo al capilar</i>	
.....	92
<i>Figura 68. Deposito evaporador en PTFE V1</i>	
.....	93
<i>Figura 69. Acumulación de fibras en la salida del depósito de PTFE V1.</i>	
.....	93
<i>Figura 70. Depósito evaporador mixto</i>	
.....	94
<i>Figura 71. Aspecto del haz con depósito evaporador mixto</i>	
.....	94
<i>Figura 72. Configuración vertical con el colector de fibras en la parte superior</i>	
.....	95

Lista de tablas

<i>Tabla 1. Patentes del autor relacionadas con el doctorado</i>	
.....	2
<i>Tabla 2. Códigos NACE de la Industria textil y confección</i>	
.....	7
<i>Tabla 3. Diferentes tipos de fibra utilizadas en aplicaciones médicas</i>	
.....	18
<i>Tabla 4. Productos médicos no implantables con alto componente de materiales textil [20]</i>	
.....	21
<i>Tabla 5. Métodos de esterilización</i>	

..... 24

Tabla 6. Variantes de ensayo de toxicidad sistémica
..... 29

Tabla 7. Parámetros de influencia del proceso de electro-hilatura
..... 58

Tabla 8. Características técnicas de la unidad de electro-hilatura V1 de INTEXTER-UPC
..... 82

Tabla 9. Condiciones de electro hilatura de las pruebas de desarrollo del dispositivo evaporador
..... 83

Tabla 10. Condiciones de electro hilatura de las pruebas de análisis de la deposición
..... 84

Tabla 11. Características técnicas de la unidad de electro-hilatura V2
..... 85

Tabla 12. Condiciones de electro-hilatura para la validación de los resultados de simulación
..... 86

Tabla 13. Condiciones captura de imágenes
..... 86

Lista de formulas

Ecuación 1. Teorema de Graham

..... 49

Abreviaturas

ADN Acido Desoxirribonucleico

AECC Asociación Española Contra el Cáncer

AEI Agrupació d'Empreses Innovadores

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AIMD Del inglés, Directiva de Dispositivos Médicos Implantables Activos

API Del inglés, Ingrediente Farmacéutico Activo

ARC Del inglés, Agencia de Investigación del Cáncer

ARN Ácido Ribonucleico

BAL Del inglés, Hígado Bioartificial

BLA Del inglés, Licencia de Aplicación Biológica

CADE Del inglés, Electro-hilatura con Control del Aire por Confinamiento

CLSD Del inglés, Estiraje Supersónico con Laser de CO₂ CRO

Del inglés, Organización de Investigación por Contrato

DCI Denominación Común Internación de un fármaco

DSC Del inglés, Calorimetría Diferencial de Barrido

EEUU Estados Unidos de América

EMA Del inglés, Agencia Europea del Medicamento

FDA Del inglés, Agencia de Medicamentos y Alimentación de EEUU

FEM Del inglés, modelización con elementos finitos

FIBC Del inglés, Contenedor Intermedio Flexible para productos a Granel

FTIR Del inglés, Espectrofotometría de Infra Rojos

GMP Del inglés, Normas de Correcta Fabricación

GPMT Del inglés, Test de Metodo Test de Maximización en Cobaya

HSJD Hospital Sant Joan de Déu

I+D Investigación y Desarrollo

IDH Índice de Desarrollo Humano

INTEXTER Institut d'Investigació Tèxtil i Cooperació Industrial de

Terrassa

ISO Norma de la Organización Internacional de Normalización

IVDD Del inglés, Directiva de Dispositivos Médicos de Diagnóstico In Vivo

LdCE Líneas de Campo Eléctrico

LLNA Del inglés, Ensayo de Ganglios Linfáticos

MDD Del inglés, Directiva de Dispositivos Médicos

MHRA Del inglés, Agencia Regulatoria de Productos Médicos y Cuidado Personal del Reino unido

n.c.o.p. No Comprendido en Otras Partes

NACE Del inglés, Nomenclatura Estadística de Actividades Económicas de la Comunidad Europea

NCF Normas de Correcta Fabricación

xxi

NDA Del inglés Nueva Aplicación de Fármaco

NFES Del inglés Electro-hilatura de Campo Cercano

PEO Óxido de Polietileno

PLA Ácido Poliláctico

PLGA Polilactida co Glicolida

PTFE Politetrafluoroetileno

PVA Alcohol Polivinílico

RAE Real Academia Española

RE Retículo Endoplasmático

SBES Del inglés, Electrospinning de Soplado de Disolución

SEM Del inglés, Microscopía Electrónica de Barrido

SERR Del inglés Supervivencia, epidemiología y Resultados Finales

SIDA Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida

SNC Sistema Nervioso Central

SSP Soplado de Solución de Polímero

TUT Textiles de Uso Técnico

UE Unión Europea

UNE Norma de la Asociación Española de Normalización

UPC Universitat Politècnica de Catalunya

UV Ultra Violeta

XRD Del inglés, Difracción de Rayos X

xxii

Glosario de términos

A Agencias regulatorias: Entidades públicas encargadas de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los

medicamentos de uso humano i veterinario 22, 26, 41

Agentes alquilantes: Son fármacos citoestáticos que tienen un grupo alquilo capaz de formar enlaces

covalentes con estructuras del núcleo celular de las células cancerosas 39

Agrotech: Área de aplicación de los TUT especializada en agricultura, acuicultura, horticultura y silvicultura 10

Alérgico: Material que genera una reacción inmunitaria del organismo frente a una sustancia generalmente inocua 17-18

Aneurisma: Pequeña protuberancia con forma de globo y llena de sangre que se forma en las paredes de los vasos sanguíneos 20-21

Antibióticos antitumorales: Son fármacos citoestáticos capaces de integrarse en las cadenas de ADN y/o

ARN de las células cancerosas. Con objeto de atrofiar la capacidad divisoria de la célula 39

Anticuerpos Monoclonales: Fármacos citoestáticos de origen proteico, escogidos y producidos en cultivos

celulares del tejido tumoral. Con esta estrategia se pretende disponer de forma masiva de anticuerpos

específicos que ataquen al tejido tumoral 39

Antimetabólitos: Son fármacos citoestáticos capaces de bloquear la capacidad enzimática de las sustancias necesarias en la división celular 39

Apósitos primarios: Material sanitario que está en contacto con la herida que tiene como principal objetivo ayudar al proceso de cicatrización ya sea de manera activa o pasiva 22

Asepsia: Condición libre de microorganismos que pueden producir enfermedades infecciosas 23

Auriñaciense: Periodo cultural llevado a cabo en Europa, en el periodo comprendido entre los años 36.000

y 28.000 AC 4

Auto-ensamblaje: Técnica de formación de nanofibras que utiliza herramientas de disposición espontánea de sistemas físicos en una estructura estable, cuya organización involucra un tipo de interacciones entre componentes que unen elementos individuales y que está globalmente más cerca del

equilibrio termodinámico que el estado original 45

B Biocompatibilidad: Es la capacidad de un material para actuar con una respuesta adecuada del medio

biológico en el cual son utilizados 17, 20, 23, 25, 26

Buildtech: Área de aplicación de los TUT especializada en edificación y construcción 9, 11

C Cabezal de tubo poroso: Sistema de producción de nanofibras por electro-hilatura en el cual el suministro

de polímero se realiza por un tubo poroso 65

Cáncer: Nombre común que recibe un conjunto de enfermedades relacionadas en las que se observa un

proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo 31-35, 38-40, 139

Capilar: Tubo de diámetro interior reducido múltiples páginas

Citotoxicidad: Nivel de reacción de células de mamíferos cultivadas in vitro al estar en contacto con un material a analizar 26, 27

Clothtech: Área de aplicación de los TUT especializada en componentes técnicos del calzado 9, 12

Coagulación: Proceso de solidificación de polímeros que se realiza en un baño después de la extrusión.

Proceso por el cual la sangre pierde su liquidez convirtiéndose en un gel, para formar un coágulo. Este

proceso permite la interrupción de hemorragias debidas a un vaso dañado 29, 32, 52-53

Códigos NACE: Numeración para la clasificación de las actividades económicas de la UE 7-8

xxiv

Colector: Superficie donde se depositan las fibras producidas en el proceso

deelectro-hilatura múltiples páginas

Componente guía: Es un compuesto químico con potencial poder biológico y por tanto susceptible a ser

útil bajo un punto de vista terapéutico 37

Condiciones de contorno: Variables conocidas y que condicionan el cambio del sistema

46, 65, 81, 112, 122,125,129, 135

Cono de Taylor: Geometría cónica de polímero líquido generada por el campo eléctrico previo a la

formación del haz de electro-hilatura múltiples páginas

Convección: Forma de transferencia de calor que transporta el calor entre zonas con diferentes temperaturas 19

Convergencia de resultados: Iteraciones de cálculo para llegar a un nivel solución deseada 113-114, 16

Cromátida: Una de las dos partes idénticas de un cromosoma 31

D Dispositivos extracorpóreos: Equipos de apoyo a las funciones de diferentes órganos vitales como por ejemplo riñones artificiales, hígados artificiales, pulmones mecánicos y corazones artificiales. 18-19

Doble anillo: Sistema de electro-hilatura de superficie libre muy similar al sistema corona 69, 77-78, 98

Dolní Věstonice: Yacimiento arqueológico al sur de Brno en la República Checa, donde se encontró una estatuilla de terracota decorada con tejido tipo twinning 4-5

Droga: Mezcla de compuesto de químicos de los cuales al menos uno tiene actividad farmacológica 35-36

Dzudzuana: Yacimiento arqueológico a los pies del Cáucaso, República de Georgia, donde se encontraron hilos de lino fabricados hace más de 30.000 años 4

E Electrostatic spinning: Equivalente a electro-hilatura y electrospinning 54-55

Electrohilar: Acción de hilar mediante la tecnología electro-hilatura 59

Electro-hilatura por burbuja: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir de una

burbuja 70-71

Electro-hilatura: Tecnología de producción de nanofibras mediante el uso de campos electroestáticos múltiples páginas

Electro-hilatura con cabezales de superficies puntiagudas: Sistema de electro-hilatura de superficie libre

generada a partir de una superficie con protuberancias 71

Electro-hilatura de campo cercano: Variante de la tecnología electro-hilatura que permite controlar la

deposición de las nanofibras 59

Ensayo cometa: Ensayo de genotoxicidad in vitro, que determina el posible daño ocasionado al ADN de

las células realizando una electroforesis en gel de células individuales 30

Ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en mamíferos: Ensayo de genotoxicidad in vivo,

que se utiliza para detectar alteraciones en los cromosomas de las células de la médula ósea provocadas

por los materiales a analizar 31

Ensayo de aberraciones cromosómicas en mamíferos: Ensayo de genotoxicidad in vitro, que consiste

consiste en analizar el comportamiento genético de células de mamíferos cultivadas in vitro al estar en

contacto con el material problema 30

Ensayo de Buehler: Tipo de ensayo de sensibilización 27

Ensayo de Ganglios Linfáticos locales: Tipo de ensayo de sensibilización 27

Ensayo de genotoxicidad: Ensayo que evalúa la capacidad de un material para causar daños al material

genético 30

Ensayo de maximización en cobaya: Tipo de ensayo de sensibilización 27

xxvi

Ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos: Ensayo de genotoxicidad in vivo, que se utiliza para

detectar provocados por el material de ensayo en los cromosomas o el aparato

mitótico de eritroblastos 30

Ensayo de reactividad: Ensayo con el cual se demuestra si un material o dispositivo provoca una reacción

inmediata cuando entra en contacto con el paciente 28

Ensayo de sensibilización: Ensayo donde se analiza el potencial de producir una respuesta alérgica de un

material 27-28

Ensayos Clínicos: Etapa previa a la comercialización de un nuevo fármaco donde se pretende conocer si

el medicamento es eficaz contra la enfermedad en los humanos 30, 43-44

Ensayos de toxicidad sistémica: Ensayos donde se analizan los efectos que produce una sustancia o

material lejos del lugar de contacto, debido a la absorción y distribución de la sustancia a través del

cuerpo 29

Eritroblastos: Células precursoras de los globulos rojos 30

Esterilizado: Proceso por el cual se obtiene un producto libre de microorganismos 17-18, 24, 30

Estiraje supersónico con láser de CO₂: Técnica de producción de nanofibras donde se ablanda

un filamento con un láser de CO₂ y se estira mediante corrientes de aire similar a la técnica

Melt-blown 47, 49

Estudios Preclínicos: Etapa previa a la comercialización de un nuevo fármaco después de superar la etapa

de investigación básica, donde se estudian in vivo e in vitro el nuevo fármaco para evaluar la eficacia y

toxicidad 43

Excipiente: Conjunto de productos que acompañan a los fármacos en un medicamento. Deben ser sustancias farmacológicamente inactivas 1, 36, 78, 81, 139

F **Fármaco:** Sustancia químicamente conocida que interactúa con órganos o sistemas del cuerpo humano, con objeto de producir cambios y efectos en el mismo para curar, paliar o diagnosticar problemas de salud múltiples páginas

Fármacos antineoplásicos: Equivalente a fármacos citoestáticos 40

Fármacos citoestáticos: Son sustancias capaces de impedir o retrasar la división celular 38

Farmacovigilancia: Equivalente a Fase IV de los ensayos clínicos 44

FASE I: Fase inicial de los ensayos clínicos, donde se pretende evaluar la seguridad, tolerabilidad y el intervalo posológico del medicamento 44

FASE II: Segunda Fase de los ensayos clínicos donde se pretende conocer la eficacia y la seguridad del nuevo medicamento con número mayor de pacientes enfermos que en la fase I (100-300 personas) 44

FASE III: Tercera fase de los ensayos clínicos. En esta etapa se pretende demostrar la eficacia y las ventajas del nuevo medicamento respecto a medicamentos placebo y tratamientos ya comercializados 44

FASE IV: Última fase de los ensayos clínicos integrada en el proceso de comercialización para vigilar la

seguridad y eficacia del nuevo medicamento. 44

Fibra textil: Elemento caracterizado por su flexibilidad, finura, gran longitud, con respecto a su diámetro,

que le confiere aplicaciones textiles. Puede tratarse de filamento o fibras discontinuas 3

Fibras superabsorbentes: Fibras que pueden absorber más de 50 veces su peso en agua

Foam: Espuma sólida de polietileno o poliuretano 14-15

Forcespinning: Equivalente a hilatura centrífuga 53

G Geotech: Área de aplicación de los TUT especializada en Geotextiles y la ingeniería civil 9, 12

xxviii

Geotextiles: Tejido permeable y flexible que se utiliza para el control de la erosión, el refuerzo de suelos,

filtración y separación entre capas de materiales 9-13, 15

Gravetiense: Periodo cultural europeo del paleolítico superior, situado en el periodo comprendido entre

los años 25.000 y el 20.000 AC 4-6

H Haz: Trayectoria aérea del polímero en la proceso electrospinnig múltiples páginas

Headspace: Técnica utilizada para el análisis de compuestos orgánicos volátiles en muestras tanto

líquidas

como sólidas 26

Hematología: Rama de la medicina que estudia la morfología de la sangre y los tejidos que la producen 29, 32

Hemocompatibilidad: Capacidad de un material que en contacto directo con la sangre, no causa interacciones con la coagulación, ni modifica la composición de la misma 26, 32

Hemodiálisis: Terapia de sustitución renal, que tiene como finalidad suplir parcialmente la función de los

riñones 19

Hepatocitos: Célula propia del hígado 19

Hilatura centrífuga: Técnica de producción de nanonofibras que mediante una fuerza centrífuga se estira

un polímero en fase líquida (polímero en disolución o fusión) 53-54, 61

Histopatología: Análisis de tejidos biológicos utilizando microscopía 29

Homotech: Área de aplicación de los TUT especializada en componentes técnicos de muebles , textiles

para el hogar y revestimientos para el suelo 9, 13

I Implante: Dispositivo médico creado para reemplazar, ayudar o mejorar alguna estructura biológica

faltante 20-21, 28, 31-32, 140

In vitro: Técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un

ambiente controlado fuera de un organismo vivo 22, 27, 29, 30, 32, 43, 64

In vivo: Técnica para realizar un determinado experimento en un animal o organismo

vivo 26, 28-30, 32, 43

Indutech: Área de aplicación de los TUT especializada en filtración, transporte, limpieza y otros usos

industriales 10-14

Investigación básica: Etapa inicial previa a la comercialización de un nuevo fármaco. En esta etapa se

descubre el nuevo medicamento normalmente de modo sistemático trabajando en la síntesis de nuevas

moléculas, métodos, vías de administración, etc. 43

J Jet-rotate spinning: Equivalente a hilatura centrífuga 53

K Kostenki: Yacimiento arqueológico del periodo gravetiense. Situado cerca de Voronej (Rusia) 5

L Láser Spinning: Tecnología para la producción de nanofibras, utilizando un haz laser para fundir una placa

de material termofusible y estirar la parte fundida con un jet de aire 50

Lecho quirúrgico: Superficie generada tras la extirpación de un tumor¹⁴⁸; Superficie generada tras la

extirpación de un tumor 78-79

xxx

Leucemias: Son un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea que provoca una proliferación

anormal de leucocitos en ella 34, 40

Líneas de campo eléctrico: Son líneas imaginarias que nos indican cómo va variando la dirección del

campo eléctrico al pasar de un punto a otro del espacio 129

Linfomas: Tipología de cáncer que se desarrolla en el sistema linfático 34

M Mallado: Operación de dividir un modelo en un número finito de subregiones 112-113, 116, 129

Materiales no implantables: Materiales que se usan en aplicaciones externas del cuerpo. Estos pueden

estar o no en contacto con la piel 21

Medtech: Área de aplicación de los TUT especializada en higiene y medicina 10, 17-18, 25

Melt-Blown: Técnica de formación de velos de no-tejidos por vía fusión 47-48, 51

Metalizadora: Equipo que aplica una fina capa de material conductor sobre una muestra para su posterior

análisis en un microscopio SEM 87

Mobiltech: Área de aplicación de los TUT especializada en transporte terrestre, marítimo y aeroespacial 10, 14

Mutágeno: Riesgo físico, químico o biológico que altera o cambia la información genética de un organismo 24

N Nanofibras: Materiales macroscópicamente homogéneos, donde la dimensión de longitud es mucho mayor a la de diámetro. Se diferencian de las fibras en la dimensión del diámetro, siendo de escala nanométrica el diámetro de las nanofibras múltiples páginas

Necropsias: Exploración física externa de un cadáver antes de proceder a la apertura de cavidades 29

xxxi

O Oekotech: Área de aplicación de los TUT especializada en protección del medio ambiente 10-15

Oncología médica: Es una especialidad médica, derivada del tronco de la medicina interna, dedicada al

diagnóstico y tratamiento del cáncer, centrada en la atención del enfermo con cáncer como un todo, al

que se trata con quimioterapia, terapia con hormonas y otros medicamentos 32

Oncología Pediátrica: Es la especialidad médica, dentro de la oncología general, estudia y trata los

tumores benignos y malignos, en pacientes pediátricos (0-14 o 0-18 años según el país de residencia) 32

Oncología quirúrgica: Es la especialidad médica, la primera de las especialidades dedicada al tratamiento

del cáncer, que utiliza la extirpación del tumor y de los tejidos circundantes durante una operación quirúrgica 32

Oncología radioterápica: Es una especialidad médica con un ámbito específico de actividad quirúrgica,

dedicada a los aspectos diagnósticos, cuidados clínicos y terapéuticos del enfermo oncológico, primordialmente orientada al empleo de los tratamientos con radiaciones 32

P Packtech: Área de aplicación de los TUT especializada en envases y packaging 10,15

Paleolítico Superior: Última etapa del Paleolítico. Periodo comprendido entre el año 40.000 y 8.000 AC.

Coincide con la segunda mitad del último periodo glacial 4-6

Parenteral: vía de suministro que introduce el fármaco en el organismo gracias a la ruptura de la barrera

mediante un mecanismo (habitualmente una aguja hueca). Dentro de esta vía de administración encontramos la intravenosa, intraarterial, intramuscular y subcutánea 29, 37, 40

Patógenos: Microorganismo capaz de producir enfermedad o daño a la biología de un huésped, ya sea

animal o vegetal 23, 25

Pirogenicidad: Capacidad de un material o producto a dar una respuesta de fiebre 29, 30

xxxii

Plaquetas: Fragmentos de células en forma de disco que se encuentran en la sangre y el bazo. Ayudan a

producir coágulos y cese de hemorragias^{56, 57}; Fragmentos de células en forma de disco que se encuentran en la sangre y el bazo. Ayudan a producir coágulos y cese de hemorragias 20-32

Plasma: Fracción acelular de la sangre 19, 24

Post procesado: 3a etapa de la simulación, posterior al Solver. En esta etapa se visualizan mediante

herramientas gráficas los resultados de la simulación 114, 122, 129

Principio activo: Equivalente a fármaco 35, 79

Principio de difusión: Proceso físico irreversible, donde los elementos se mueven de una región de alta

concentración a una de baja concentración hasta obtener un equilibrio. Se basan normalmente por la Ley

de Fick 19

Proceso de desinfección: Procedimiento físico o químico en el cual eliminan microorganismos o patógenos de manera total o parcial en función del nivel de desinfección, pero no se eliminan las esporas

bacterianas 23

Proceso de esterilización: Procedimiento físico o químico que se matan o eliminan todas las formas de

vida microbiana, convirtiendo el producto en estéril 23-24

Producto textil: Producto que en estado bruto, semi-abierto, abierto, semi-manufacturado, manufacturado, semi-confeccionado, confeccionado, está exclusivamente compuesto de fibras textiles,

cualquiera que sea el procedimiento de mezcla o de unión llevado a cabo 3-4, 17, 141

Profármaco: Compuesto químico que requiere de un proceso biotransformación metabólica después de

la administración para obtener los efectos farmacológicos deseados 38, 40

Protech: Área de aplicación de los TUT especializada en protección personal y de la propiedad 10-17

Prueba de endotoxina bacteriana: Ensayo in vitro de pirogenicidad 29

Prueba pirogenicidad de conejo: Ensayo de pirogenicidad in vivo 30

Pruebas in vivo: Experimentación como un organismo íntegro 26

xxxiii

Punzonado: Técnica de consolidación mecánica de velo con agujas 14

S Sales de platino: Fármaco citoestático que forman un enlace con la cadena de ADN de las células

cancerosas 39

Sarcoma: Son una tipología de cáncer que empieza en el hueso o en los tejidos blandos del cuerpo 78, 141

Simulación con elementos finitos: Sistema de cálculo computacional que permite obtener una solución

numérica aproximada sobre un cuerpo, estructura o dominio sobre el que están definidas ciertas ecuaciones diferenciales que caracterizan el comportamiento físico del problema. Para el cálculo se divide

el volumen del problema y zonas de influencia en un número elevado de subdominios no-intersectantes

entre sí denominados «elementos finitos» 81

Sistema borde entre placas: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir de la ranura

generada por dos placas muy próximas por donde sale el polímero 75

Sistema Corona: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir de cabezal que posee

una ranura circular a través de la cual emerge el polímero 77

Sistema cabezales de alambre: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir de un

alambre debidamente impregnado de polímero y cargado eléctricamente 69, 73

Sistema de complemento: Mecanismo de defensa cuya misión principal es eliminar patógenos 32

Sistema de cuenco: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir del borde de un

cuenco lleno de disolución de polímero 69, 74, 77

Sistema de pirámide escalonada: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir de una

geometría escalonada 72

Sistema inmunológico: Conjunto de elementos y procesos biológicos en el interior de un organismo que

le permite mantener un equilibrio interno frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica o

físico-química 31, 40

xxxiv

Sistema matriz con ranura: Sistema de electro-hilatura de superficie libre generada a partir de cabezal

que posee una ranura por donde sale el polímero 76

Sistema multi capilar: Sistema de producción de nanofibras por electro-hilatura en el cual el suministro

de polímero se realiza por diferentes capilares 64-65

Sistemas de superficie libre: Sistema de producción de nanofibras por electro-hilatura en el cual el

suministro de polímero se realiza a partir de una superficie cargada eléctricamente 67, 139

Solver: 2a etapa de la simulación, posterior a las definición de la geometría y las condiciones de contorno.

En esta etapa se realiza el cálculo computacional 113, 116, 129

Sportech: Área de aplicación de los TUT especializada en deporte y ocio 10

Spunbonded: Tecnología de formación de velos para no-tejidos a partir de fusión de polímeros en formato

filamento sobre una superficie 10, 14-16, 78, 84-85

Superficies equipotenciales: Lugar geométrico de los puntos de un campo eléctrico donde el potencial

permanece constante 114, 116-117, 129, 132

T Tehtextil: Feria internacional de los TUT que se realiza en Frankfurt desde 1980, con una frecuencia bianual" 9

Técnica por soplado de solución de polímero: Técnica de producción de nanofibras similar al proceso de formación de velo de no-tejidos por vía fusión Melt-Blown 51

Test de Ames: Ensayo de genotoxicidad in vitro, que busca las posibles mutaciones de un tipo de bacteria de salmonela al estar en contacto con el material a analizar 30

Test de implantación: Ensayo que consiste en analizar los efectos producidos en un animal el hecho de introducirle una sustancia o material en su cuerpo 31-32

Textil hogar: Equivalente a Hometech 13

xxxv

Textiles de la construcción: Equivalente a TUT Buildtech 11

Textiles de uso médico: Equivalente a Medtech 16-18, 41

Textiles de uso técnico: Materiales que dan respuesta a exigencias técnico-cualitativas elevadas 4, 7-8

Textiles industriales: Sinónimo de textiles de uso técnico 9, 11, 14-15

Textiles técnicos: Sinónimo de textiles de uso técnico 9

Toxicidad: Es la capacidad de una sustancia química de producir efectos perjudiciales a un ser vivo 14, 17, 26, 29, 32, 36-37, 40, 43

Toxinas: Sustancias venenosas producidas por células vivas de animales, plantas, bacterias u otros organismos biológicos 19, 29-30

Trombosis: Formación de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo 32

Tumores benignos: Tumores que no crecen en forma desproporcionada ni agresiva 32

Twinning: Ligamento de tejido de calada 4-5

V Venus: Estatuillas femeninas de hueso, asta, marfil, piedra, terracota, madera o barro, datadas en el Paleolítico Superior, destinadas a arte y decoración 5-6

Vía de administración: Camino que se elige para hacer llegar un fármaco hasta su punto final de destino 36-37, 78

W Wet-laid: Técnica de formación de velo de no-tejidos por vía húmeda. Similar al proceso de fabricación del papel 16

1.1 Marco de la tesis

Esta tesis doctoral se ha realizado en el marco de los trabajos que el Laboratori de Sistemes i Processos Tèxtils Mecànics de INTEXTER-UPC lleva a cabo para el desarrollo de un sistema de nanofibras para la liberación de sustancias activas. Concretamente dentro del contrato de licencia y los sucesivos convenios de colaboración entre la empresa CEBIOTEX.SL y la UPC desde mayo del 2015.

Previamente a esta colaboración, el Laboratorio, ya trabajaba en el desarrollo de la técnica de electrohilatura y el conocimiento obtenido les permitió convertirse en elemento fundacional de la Spin-off CEBIOTEX S.L en 2012. CEBIOTEX S.L. es una empresa Spin-Off del Hospital Sant Joan de Deu (HSJD) y la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)

CEBIOTEX es una empresa que ofrece tecnología y servicios de I+D en el área de los medicamentos con excipiente textil de fibras de diámetro nanométrico. El proyecto principal de CEBIOTEX, es el denominado CEB01. Se trata es un medicamento de uso oncológico para el tratamiento de tumores sólidos en el ámbito adulto y pediátrico. Actualmente el proyecto se encuentra en la fase clínica de análisis experimental en personas, habiendo superado con éxito las fases preclínicas. Este hito incluye el desarrollo de un equipo para la producción de nanofibras, actualmente instalado en una empresa de producción farmacéutica y que ha superado con éxito la inspección de NCF (Normas de Correcta Fabricación o GMP) realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). El equipo NCF ha sido desarrollado y construido por INTEXTER-UPC en colaboración con CEBIOTEX.

Durante todo el proyecto CEB01, el laboratorio ha sido el responsable subcontratado de la tecnología de producción. En las etapas iniciales como diseñador del proceso bajo especificaciones de CEBIOTEX, posteriormente como diseñador y constructor de los equipos y finalmente como implantador de la

tecnología en el ámbito farmacéutico. Actualmente, el laboratorio colabora en la fase clínica asesorando en el proceso de producción de los tejidos dopados para uso en personas y en el desarrollo de una máquina de alta productividad para las próximas etapas del proyecto.

Fruto de los trabajos desarrollados con Cebiotex, se han generado diferentes publicaciones y derechos de propiedad intelectual en forma de patente. A continuación, se enumeran los principales trabajos donde figura el doctorando como autor o inventor:

Publicaciones en revistas científicas

Monterrubio C, Pascual-Pasto G, Cano F, Vila-Ubach M, Manzanares A, Schaiquevich P, et al. SN-38-loaded nanofiber matrices for local control of pediatric solid tumors after subtotal resection surgery. *Biomaterials*. 2016;79.

Manzanares A, Restrepo-Perdomo CA, Botteri G, Castillo-Ecija H, Pascual-Pasto G, Cano F, et al. Tissue Compatibility of SN-38-Loaded Anticancer Nanofiber Matrices. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2018;7(15):1800255. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adhm.201800255>

Immich APS, Tornero JA, Cano F, Arias MJL. Electrospun PLLA Membranes for Caffeine Delivery: Diffusional Approach. *J Biomed Sci Eng*. 2017;10(12):563-74.

Erencia M, Cano F, Tornero JA, Macanás J, Carrillo F. Preparation of electrospun nanofibers from solutions of different gelatin types using a benign solvent mixture composed of water/PBS/ethanol. *Polym Adv Technol*. 2016;27(3).

Erencia M, Cano F, Tornero JA, Fernandes MM, Tzanov T, Macanás J, et al. Electrospinning of gelatin fibers using solutions with low acetic acid concentration: Effect of solvent composition on both diameter of electrospun fibers and cytotoxicity. *J Appl Polym Sci*. 2015;132(25).

Erencia M, Cano F, Tornero JA, Macanás J, Carrillo F. Resolving the electrospinnability zones and diameter prediction for the electrospinning of the gelatin/water/acetic acid system. *Langmuir*. 2014;30(24).

Patentes

Tabla 1. Patentes del autor relacionadas con el doctorado

System for the immediate release of active agents Tornero JA, Montero Á, Cano F, Bertran J. Fecha Publicación: 2016-02-11	Propiedad UPC y HSJD, en explotación (Licenciada)
P201431189	Propiedad UPC y HSJD, en explotación (Licenciada)
PCT/EP2015/067763	Propiedad UPC y HSJD, en explotación (Licenciada)
JP2017527539A	Propiedad UPC y HSJD, en explotación (Licenciada)
KR1020170044647A	Propiedad UPC y HSJD, en explotación (Licenciada)
US20170209615A 1	Propiedad UPC y HSJD, en explotación (Licenciada)
Española, PCT, USA, Japón, Korea del Sur	
Española, PCT, USA, Japón, Korea del Sur	

electrohilado Tornero, J.; Cano, F.; Montero, Á.; Bertran, J. Fecha solicitud: 2015-01-15
54 Española Propiedad UPC y

Beaded Nonwoven membrane as a drug
delivery system 2018 Tornero, J.; Cano,
F.; Marti, L.; Bertran, J Fecha
Publicación: 2020-02-06

HSJD, en
explotación
(Licenciada a
Cebiotex, S.L.)

PCT_EP2019070887 PCT En explotación,

propiedad de
Cebiotex, S.L.

Sistema y método para producir fibras por

Antecedentes **1.2 Introducción**

Definiciones

Producto Textil

Oficialmente según la norma UNE 40-388-83 [1] se define como producto textil aquel que “...en estado bruto, semiabierto, abierto, semi-manufacturado, manufacturado, semi-confeccionado, confeccionado, está exclusivamente compuesto de fibras textiles, cualquiera que sea el procedimiento de mezcla o de unión llevado a cabo”. Esta definición no coincide plenamente con la que expone el diccionario de referencia de términos textiles[2] Textile Terms and Definitions de The Textile Institute. En este caso, producto textil (textile en inglés) se define como “A textile was originaly a woven fabric, but the terms textile and the plural textiles are now also applied to fibre, filaments and yarns, natural and manufactured, and most products for which these are a principal raw material.” Las dos referencias coinciden en que todos los productos que tienen fibras, son susceptibles a ser productos textiles. Sin embargo, la norma UNE limita esa característica a la composición integra del producto a fibras textiles. Según esta definición, una chaqueta con botones no debería ser calificada como producto textil. Por otro lado, The Textile Insitute, amplía el abanico de productos, indicando que éstos deben estar formados principalmente por fibras. De este modo, podemos incluir muchos productos que indudablemente están considerados como textiles. Bajo esta definición, se pueden considerar erróneamente productos textiles materiales fibrosos como el papel, las fibras alimentarias o tejidos orgánicos.

Fibra textil

Del mismo modo que producto textil, existen diferentes matices para definir el concepto de fibra textil:

- “Elemento caracterizado por su flexibilidad, finura, gran longitud, con respecto a su diámetro, que le confiere aplicaciones textiles. Puede tratarse de filamento o fibras discontinuas.” UNE 40-388-83 [1]
- “Textile raw material, generally characterised by flexibility, fineness and high ratio of length to thickness”. Textile Terms and Definitions de The Textile Institute [2]
- “A substance characterized by its flexibility, fineness and high ratio of length to Cross-section, suitable for textile applications”. ISO 8159: 1987 [3]
- “Element sòlid que per la seva flexibilitat, llargària (fins a 2500 mm) i gruix (entre 10um i 400 um) és apte per a qualsevol aplicació textil”. Diccionari de la indústria textil de Universitat Politècnica de Catalunya[4].

- “Sólido relativamente flexible, macroscópicamente homogéneo, con una pequeña sección transversal y una elevada relación longitud/anchura”. Fibras textiles. Propiedades y descripción [5]

En definitiva, son materiales sólidos, macroscópicamente homogéneos, donde la dimensión de longitud es mucho mayor a la de diámetro y su flexibilidad permite su procesado con finalidades textiles.

Orígenes de las aplicaciones textiles

Tradicionalmente se ha asociado el concepto textil a los productos de vestimenta, decoración y calzado. Sin embargo, en los últimos años, sobre todo marcado por la globalización de los mercados, se ha definido un nuevo concepto dentro de los materiales textiles, los Textiles de uso Técnico. Cabe destacar que el término Textil Técnico no aparece citado hasta la décima edición del diccionario de referencia de técnicos textiles del año 1995[2]. Hasta esa época, el sector textil, debido a las necesidades del mercado, estaba centrado principalmente en el abastecimiento del mercado interno de indumentaria, decoración y calzado. Y no consideraba artículos puramente textiles aquellos productos fibrosos no destinados a vestimenta y decoración. Sin embargo, desde los orígenes de la civilización humana se han estado utilizando materiales considerados actualmente como productos textiles sin estar catalogados como tales.

Uno de los primeros textiles de uso técnico de los que tenemos constancia son los hilos retorcidos encontrados en la cueva de Dzudzuana, en la república Georgia. En esta cueva, una prospección arqueológica llevada a cabo entre 2007-2008 por investigadores de la Universidad de Harvard y del museo nacional de Georgia, encontraron fortuitamente diferentes hilos teñidos de lino fabricados hace más de 30.000 años, en el periodo Auriñaciense. Al parecer las fibras se han conservado todos estos años al estar recubiertas de polen que evitaba su degradación. Según las principales hipótesis del equipo de investigación, estos hilos fueron empleados para fabricar cuerdas, coser zapatos o sujetar piedras afiladas a un palo[6]. Tras esta evidencia podemos afirmar que el primer producto textil del que tenemos constancia es un hilo de uso técnico de lino coloreado producido en el paleolítico y encontrado en una cueva de Georgia. Otras prospecciones arqueológicas demuestran la presencia tejidos ya en el periodo Gravetiense del

Paleolítico Superior (periodo comprendido entre el 25.000 y el 20.000 AC)[7]. En este periodo, la demostración de la presencia de materiales textiles, se generaliza en toda Europa. Aunque en ningún caso los arqueólogos hablan de evidencias directas. Por ejemplo, el descubrimiento de tejidos o redes producidos en esa época se refieren a hallazgos que indirectamente muestran la existencia de tejidos.

Uno de los tipos de hallazgo más habitual, son las impresiones de estructuras textiles sobre zonas argilosas. En la figura 1 se muestra una fotografía [8] de este tipo de marcas encontradas en la prospección de Dolní Věstonice. En ella, se puede observar el efecto producido por una estructura tejida tipo twinning, marcada por presión sobre una superficie arcillosa húmeda. Las estructuras twinning (figura 2) forman parte de las técnicas predecesoras a la tejeduría de calada actual[9]. Actualmente, este tipo de estructuras se utiliza principalmente en la producción artesanal de cestas y canastos.

Figura 1. Marcas de estructura textil en la prospección arqueológica Dolní Věstonice[8]

Figura 2. Estructura tipo twinning [9]

Otra fuente indirecta de evidencia de uso materiales textiles proviene de las herramientas especializadas encontradas en los yacimientos comentados anteriormente. En esos trabajos demuestran la utilización de herramientas asociadas a operaciones de cosido de materiales, tejido de canastos y elaboración de redes. El uso de herramientas en periodo Gravetiense del Paleolítico Superior es generalizado en toda Eurasia. Sin embargo, el tipo de material y la geometría de las herramientas son diferentes en cada yacimiento. Los materiales utilizados han sido marfil, astas de animales e incluso huesos.

La geometría de esas herramientas ha permitido a los arqueólogos descubrir el uso al que iban destinadas las mismas (fabricación de redes, costura o tejeduría).

La última fuente de información indirecta proviene de la iconografía, en concreto de las figuras denominadas “Venus” encontradas en diferentes yacimientos[10]. Este tipo de figuras femeninas elaboradas en el periodo Gravetiense aparecen en muchas ocasiones ornamentadas con ropa, cinturones, gorros e incluso cintas para el pelo. Y en algunos de estos ornamentos se puede observar el tipo de estructura

tejida utilizada. En figura 3 podemos observar un ejemplo de Venus, en este caso la Venus de Kostenki (Rusia) con un gorro textil.

Antecedentes 5

figura 3. Venus de Kostenki[10]

En el trabajo [7] se demuestra que los “vestidos de Venus” son comunes en la Europa de ese periodo. En la figura 4 se muestra la distribución de las diferentes “Venus vestidas” elaboradas en Europa durante el periodo Gravetiense del paleolítico superior. De modo común, los artistas productores de las mismas destacaban los detalles de vestimenta, ornamentales, así como una voluptuosidad sexual exagerada. Consecuentemente, los autores, han interpretado que la ornamentación y la sexualidad femenina, tenían una gran importancia en la sociedad del periodo Gravetiense, hecho que hacía materializarlos para ceremonias y rituales en piedra, marfil o terracota.

Figura 4. Localización de las "Venus vestidas" [10].

Productos textiles

La industria textil es una industria muy diversa y heterogénea que abarca un gran número de actividades. Dichas actividades, se centran en la transformación de materias fibrosas como fibras, hilos y tejidos. Permitiendo la producción de una extensa gama productos que a su vez alimentan un gran número de áreas de aplicación. En la figura 5 se muestra gráficamente una aproximada distribución del uso de los materiales textiles [11]

Figura 5. Círculo de aplicaciones textiles[11]

Bajo el punto de vista estadístico, la UE dispone de una nomenclatura combinada de códigos con objeto de clasificar todas las actividades económicas. Esta nomenclatura se denomina códigos NACE [12] y en su segunda revisión los productos textiles están incluidos en el nivel 13 de industria textil manufacturera. Gracias a esto, todos los productos textiles tienen una codificación que empieza con C13.

Los números siguientes indican con más detalle el tipo de actividad. En la tabla 2 se detallan los códigos textiles usados.

Tabla 2. Códigos NACE de la Industria textil y confección

- 13.1 Preparación e hilatura de fibras textiles
- 13.2 Tejeduría de textiles
- 13.3 Acabado de tejidos
- 13.9 Manufactura de otros textiles
- 13.91 Fabricación de tejidos de punto
- 13.92 Fabricación de artículos confeccionados con textiles, excepto prendas de vestir
- 13.93 Fabricación de alfombras y moquetas
- 13.94 Fabricación de cuerdas, cordeles, bramantes y redes
- 13.95 Fabricación de telas no tejidas y artículos confeccionados con ellas, excepto prendas de vestir
- 13.96 Fabricación de otros productos textiles de uso técnico e industrial
- 13.99 Fabricación de otros productos textiles n.c.o.p.

Antecedentes 7

El abanico de los productos textiles se extiende desde los hilos elaborados con fibras naturales y artificiales hasta tejidos para indumentaria, hogar y aplicaciones técnicas. Las fibras no son consideradas productos textiles; sin embargo, son la materia prima de las hilaturas, tejedurías y empresas de no-tejidos. En el caso de las fibras, los códigos NACE debemos buscarlos en los sectores primarios como la agricultura y ganadería o secundarios como la industria química.

Textiles de uso técnico.

Como se ha comentado anteriormente, el uso de fibras, hilados y tejidos para aplicaciones diferentes a la vestimenta y decoración no es un fenómeno nuevo. Lo que es relativamente nuevo es su reconocimiento social, económico y estratégico de estos materiales, tanto en los países industrializados como los que están en vías de desarrollo industrial. En los países desarrollados, por ejemplo Alemania, desde 2005 consumen más textiles de uso técnico (TUT) que la suma de textiles para vestimenta y decoración [13]. En la figura 6 se detalla la evolución de consumo de fibras en Alemania en función al uso que van destinadas. Las cadenas de producción de los TUT pueden ser muy largas y complejas y son equivalente a la de los sectores textiles tradicionales. En este caso también abarca desde los productores de fibras hasta los acabadores de tejidos, pasando por hiladores, tejedores de calada punto y no tejidos. El alcance socio-económico de los TUT se extiende a casi todos los ámbitos de la actividad social y económica del ser humano.

Figura 6. Evolución del consumo de fibras en Alemania [13].

La producción de los TUT, al igual que la mayoría de procesos industriales, ha sufrido y sufre los

efectos de la recesión económica y de la globalización de los mercados. Con lo que este sector, al igual que el sector textil tradicional, se enfrenta a la necesidad de operar en nuevos mercados y desarrollar nuevos productos. Así como la obligación de invertir en instalaciones, equipos y personal especializado para no sucumbir en la dinámica global de los mercados.

La producción de TUT no se puede encasillar a un sector industrial concreto. Estos materiales se utilizan en diferentes sectores que poseen diferentes velocidades de aceptación y éxito. Así mismo, los TUT *Antecedentes* compiten en propiedades con otros materiales como papel, plásticos, membranas, metales, vidrios o cerámicas.

Definición de textiles técnicos

Tradicionalmente en EEUU se ha utilizado el término “textiles industriales” para definir todos los productos textiles que no van destinados a vestimenta, hogar y decoración. Inicialmente esta definición se basaba en el hecho de que gran cantidad de productos de esa índole tenían un marcado uso industrial (teleras, filtros, dieléctricos de cables eléctricos, etc.). Sin embargo, esta denominación resulta cada vez más inadecuada, al aumentar el número de aplicaciones para uso médico, higiene, deportivas, etc.

Según el diccionario de referencia *Textil terms and definitions* de The Textile Institute [2], se define textiles técnicos como “Textile materials and products manufactured primarily for their technical performance and functional properties rather than their aesthetic or decorative characteristics.”

Normalmente, una definición tan amplia deja espacio a interpretaciones, este caso no es una excepción y podemos considerar que muchos productos textiles convencionales en gran medida pueden ser considerados textiles técnicos. Un ejemplo indicativo de esto sería el tejido de una camiseta interior. Este tejido, por un lado, debe tener una estética adecuada, pero sus propiedades de confort pueden resultar más importantes.

Sin embargo, la definición que creo más adecuada se refleja en la página web de la Agrupació d'Empreses Innovadores Tèxtils (AEI TÈXTILS) [14], donde define los textiles técnicos como “materiales

que dan respuesta a exigencias técnico-cualitativas elevadas (rendimiento mecánico, térmico, durabilidad, etc.) confiriéndoles la aptitud de adaptarse a una función específica y a su entorno, sea de indumentaria, hogar y decoración, o específicamente de alguno de los sectores que dan nombre a los diferentes micro mercados que les son propios como los agro-textiles, los geo-textiles, protec-textiles, indus-textiles, med-textiles, construc-textiles, etc.”

Áreas de aplicación

No existe una normativa de clasificación de las áreas de aplicación de los TUT, sin embargo, la feria líder internacional de los TUT, Techtexsil, que se realiza cada dos años en Frankfurt desde 1980, define 12 áreas principales de aplicación [15].

1. Agrotech: Agricultura, acuicultura, horticultura y silvicultura
2. Buildtech: Edificación y construcción
3. Clothtech: Componentes técnicos de calzado y prendas de vestir
4. Geotech: Geotextiles y la ingeniería civil
5. Hometech: Componentes técnicos de muebles, textiles para el hogar y revestimientos para el suelo

6. Indutech: Filtración, transporte, limpieza y otros usos industriales
7. Medtech: Higiene y medicina
8. Mobiltech: Automóviles, transporte de pasajeros, barcos, ferrocarriles y aeroespacial
9. Oekotech: Protección del medio ambiente
10. Packtech: Envases y packaging
11. Protech: Protección personal y de la propiedad
12. Sportech: Deporte y el ocio.

Estas amplias definiciones de las áreas de aplicación de los TUT se encuentran reflejadas tanto en el libro de texto fundamental de los TUT [16] como en una publicación de la consultoría David Rigby & Associates[17]. A continuación, paso a sintetizar un compendio de cada término.

Agrotech o Agrotexiles

Tradicionalmente, los materiales textiles han sido utilizados en el curso de la producción de alimentos. En el sector pesquero en forma de redes y cuerdas, en la agricultura y la horticultura para tareas de recubrimiento, protección de cultivos, así como en contención de terrenos. Uno de los cambios que ha sufrido este sector, ha sido la sustitución de los materiales tradicionales como el sisal, cáñamo o yute por materiales más ligeros y duraderos como el polipropileno.

El hecho de trabajar con materiales sintéticos, ha abierto nuevas aplicaciones en el sector de los agrotexiles.

Se utilizan no-tejidos spunbonded de baja densidad superficial, para sombrear superficies, aislar térmicamente, así como para minimizar la proliferación de malas hierbas.

Estructuras textiles más pesadas, ya sean no-tejidos, tejidos de calada o punto, se utilizan para proteger cultivos de agentes meteorológicos, como son el viento y granizo.

No tejidos con propiedades de capilaridad, se utilizan en horticultura para distribuir la humedad en zonas de cultivo. Esta aplicación, se suele encontrar dopada con semillas, nutrientes o pesticidas según la

necesidad.

El almacenado y el transporte de los diferentes productos agrícolas (fertilizantes, productos en grano, etc.) se realiza tejidos polipropileno ya sea de calada o punto por urdimbre, en sustitución a los sacos de yute, papel o plástico.

El sector agrícola y ganadero, también utiliza otros productos de otras áreas de aplicación; como los geotextiles para drenaje y recuperación de tierras, prendas de protección de trabajadores que manipulan aerosoles o equipos peligrosos, textiles de transporte como eslingas y cintas transportadoras, textiles industriales para la construcción de silos, tanques o mangueras.

En piscifactorías se utilizan multitud de tipos de redes y otros productos textiles.

Buildtech o textiles de la construcción

El uso de materiales textiles en el sector de la construcción de edificios y viviendas es muy común.

Ya sea como materiales de uso temporal (durante la construcción o mantenimiento) o como uso permanente

(durante la vida útil de la construcción). Esta área de aplicación está fuertemente relacionada con otra área de aplicación, la de los geotextiles. Los geotextiles se centran en construcciones de infraestructuras de ingeniería civil (carreteras, puentes, presas, etc.).

Las estructuras textiles temporales son un ejemplo de Buildtech. En esta categoría podemos indicar tiendas de campaña, marquesinas y toldos. Tradicionalmente estos artículos se realizaban con algodón, pero

la aparición de las fibras sintéticas ha desbancado el uso del algodón por nuevas fibras sintéticas que permiten la construcción de cerramientos mucho más ligeros, resistentes a la intemperie, impermeables, etc.

Otro ejemplo son las estructuras textiles permanentes que actualmente podemos encontrar en modernas construcciones de estadios y edificios. Un ejemplo es cuando se utilizan como tejados, tejidos de

fibra de vidrio recubiertos de silicona y/o fluoropolímeros. En la figura 7 se muestra el estadio Arena de Amazônia, inaugurado para el mundial de fútbol de Brasil 2014. Dicho estadio tiene una cúpula abierta formada por 252 piezas de tejido de fibra de vidrio, recubiertas de PTFE [18]. La disposición de estos paneles textiles permite una ventilación natural y por tanto un buen confort térmico dentro del estadio, a pesar de que está cerca del cálido ecuador.

Figura 7. Estadio Arena de Amazônia con cúpula textil.[18]

Para techados, además de la fibra de vidrio, es muy común el uso de poliéster. En este caso el poliéster se puede recubrir con una membrana transpirable e impermeable. Esta solución es muy utilizada en paredes propensas a la humedad.

Los materiales textiles tienen una gran importancia en funciones de aislamiento acústico y térmico. El amianto ha sido substituido por la fibra de vidrio. Para techados de edificios, donde se quiere evitar la condensación de humedad, se utilizan no-tejidos con un recubrimiento metálico.

Los materiales compuestos serán los materiales del futuro en el sector de la construcción. Actualmente ya existe un gran número de aplicaciones de materiales compuestos con matriz de fibra de vidrio, como tabiques interiores, fosas sépticas y accesorios sanitarios. Para prevenir el agrietamiento de materiales de construcción como el hormigón o el yeso, éstos se dopan con fibras de vidrio, polipropileno o acrílicas. En Japón se está estudiando la posibilidad de dopar las estructuras de los edificios, de zonas propensas a movimientos sísmicos con fibras de carbono. Actualmente ya está demostrada su viabilidad técnica, sin embargo, la viabilidad económica sigue siendo un problema. Tejidos de punto por urdimbre tipo spacer, se utilizan como matriz de materiales compuestos ligeros en usos de aislamiento térmico y acústico. Los materiales textiles están muy presentes como accesorios en el proceso de construcción (redes de seguridad, cuerdas/eslingas y planchas de encofrado de hormigón).

Los actuales productores de materiales textiles para la construcción han tenido que adaptar su producción a las necesidades de este mercado. Este mercado se caracteriza por extremados picos de producción, sobre todo los que trabajan para grandes construcciones, así como la necesidad de realizar análisis de larga duración de los materiales producidos. Cabe destacar que otro de los problemas que se encuentra el productor de materiales textiles para la construcción, es la gran diversidad de requisitos y normativas diferentes que tienen los países al respecto.

[Clothtech](#)

En esta categoría se incluyen las fibras, hilos, tejidos utilizados como componentes técnicos en la producción de ropa convencional y calzado, ya sean hilos de costura, entretelas o aislantes. En este apartado

no se incluyen ni los tejidos exteriores, ni los forros de las prendas de protección, ni las prendas deportivas. Este es un sector de fuerte crecimiento, sin embargo, la producción masiva de prendas de vestir convencionales se encuentra fuertemente localiza en Asia.

Geotech o geotextiles

Los materiales textiles en el sector de la construcción civil, actualmente, tienen poco volumen de mercado. Sin embargo, el potencial de utilización de materiales textiles como geotextiles, geomembranas o geomallas es ilimitado. Por este motivo, existe un interés creciente del sector de construcción civil en este **Antecedentes** tipo de materiales. Actualmente, los materiales textiles usados para refuerzo, estabilización, drenaje y filtrado tienen importantes ventajas económicas y medioambientales respecto a los materiales tradicionales, sin embargo, gran parte del sector aún desconoce/desconfía de dichas ventajas.

Los geotextiles, hacen posible la construcción de vías de tren y carreteras en zonas de fuerte pendiente o de poca consistencia, de modo económicamente viable. Estos materiales también se utilizan para la reforestación de muros de contención en carreteras y ríos.

Durante unos años, las fibras de yute han estado casi en desuso, pero actualmente se ha renovado el interés como material de estabilización temporal y biodegradable de zonas terrosas.

Al igual que los materiales textiles de construcción, los geotextiles están sometidos a diferentes normativas de calidad. La normativa que los regula puede variar en función del país de construcción de la infraestructura. Los fabricantes de este material suelen desarrollar diferentes artículos con diferentes propiedades para un mismo uso, en función de la normativa y del país donde se realizará la obra. Por este motivo, suelen trabajar conjuntamente con consultores de ingeniería y arquitectura, expertos en ingeniería civil internacional.

En innumerables casos se diseñan y producen materiales específicos para una obra determinada. A priori puede parecer económicamente no-viable, pero el volumen de consumo de geotextiles de las obras o los requerimientos técnicos de los materiales justifica una producción a medida.

Uno de los grandes objetivos de la investigación de los geotextiles permanentes es estudiar el comportamiento de estos materiales a largo plazo en condiciones impredecibles (enterrados, en contacto con materiales agresivos, etc.).

Los no-tejidos, debido a la alta productividad y costo de producción, unido a su permeabilidad y poder filtrante debido a su estructura suponen un 80% de los geotextiles.

Los materiales compuestos, ya sean con matriz de tejidos de punto, calada o no-tejido por tejidos también son muy usados en este sector.

Homotech o textil hogar

Lo que a priori puede parecer un sector de pequeño volumen de mercado, el textil hogar y decoración es el cuarto mayor sector de consumo de fibras textiles ya que representa un 13% del peso de fibras consumidas en todo el sector textil de uso técnico[17].

También se emplean en este sector las fibras huecas, ya que tienen excelentes propiedades aislantes, lo que las hace muy interesantes para su uso en ropa de cama y sacos de dormir.

No-tejidos con fibras bicomponentes, se utilizan para sustituir las espumas adheridas en tapicería (foam). De este modo se evitan los graves efectos de la toxicidad del foam, en caso de combustión accidental de tapicerías. Por otro lado, los no-tejidos adheridos a una tapicería son más fáciles de reciclar que las tapicerías con foam. Los tejidos de calada y punto se siguen utilizando en tapicería de muebles, moquetas, alfombras, ropa de cama, cortinas, etc. Sin embargo, los no-tejidos, tanto punzonados como spunbonded están abriendo mercado, sobre todo en las aplicaciones de limpieza substituyendo las mopas de calada y los plumeros.

Indutech o textiles industriales

Los indutech o más comúnmente llamados tejidos industriales, son el tercer consumidor de fibras textiles con un 13% en peso global consumido. En este sector, se incluyen materiales que van directa o indirectamente utilizados en procesos industriales. Productos textiles industriales son cintas transportadoras, filtros, superficies abrasivas, materiales aislantes, juntas de sellado, circuitos impresos y otros accesorios industriales.

La mayor parte del consumo de textiles industriales son no-tejidos, aunque los tejidos de punto y calada se utilizan en muchas aplicaciones. La tasa de crecimiento de consumo en este sector está por encima de la mayoría de sectores de aplicación de TUT. Debido al uso globalizado de muchos artículos, existen grandes multinacionales productoras de textiles industriales.

Mobiltech o textiles para el transporte

Son las aplicaciones con materiales textiles del sector del transporte de personas, en cualquiera de sus posibilidades (particular, profesional, civil militar, ocio en transporte terrestre, marítimo y aéreo). Este segmento es el mayor consumidor de fibras de todos los sectores TUT, utilizándose más del 15% de volumen total. La gama de productos va desde las alfombras y los asientos, (específicos para satisfacer las especificaciones y normativa de los sectores de los transportes), pasando por neumáticos, cinturones de seguridad, airbags e incluso materiales compuestos de motores, carrocería y refuerzos de diferente tipología para vehículos, alas, fuselaje de aeronaves, etc.

Este sector de mercado de los productos textiles, posee un bajo crecimiento respecto a los otros sectores de TUT mucho más nuevos, efecto justificado por los muchos años de suministro al sector de la automoción. El mercado de los textiles para el transporte está totalmente consolidado en volumen; únicamente lo hace crecer las novedades con el uso de materiales compuestos con refuerzo textil.

Por otro lado, este sector de los TUT es víctima de su propio éxito, produciendo una fuerte competencia entre productores. Rivalizando por fabricar productos con más prestaciones a menor precio (más ligero, más funcional y más económico). Ejemplos de esto, serían neumáticos y correas cada vez más ligeros y resistentes debido al uso de nuevos materiales textiles de refuerzo, uso de no-tejidos más económicos en el interior de vehículos en sustitución de tejidos de punto, etc.

Antecedentes La industria del automóvil ha liderado la introducción de un gran número de técnicas de producción

y control de toda la cadena de suministro. Los productores de los textiles para el transporte tienen que conocer y practicar técnicas como Just-In-Time y gestión total de la calidad para poder operar en este sector de mercado tan competitivo, gobernado por un grupo reducido de grandes empresas automovilísticas. Por otro lado, la supervivencia de las pequeñas y medianas empresas en este sector, obliga a trabajar con relaciones estratégicas con otras empresas, que garanticen el suministro de material a las grandes empresas automovilísticas. Otra de las características de este sector es la sucesión de ciclos de abundancia y recesión. Donde periodos de 4-5 años de grandes producciones, preceden a años de crisis y pocas ventas de automóviles.

Oekotech o ecotextiles

Esta categoría, representa un segmento de nueva creación que aglutina los TUT para usos de ecológicos y protección del medio ambiente. Muchos productos ecotextiles se solapan con productos de otros segmentos de TUT, como los textiles industriales (filtros), geotextiles (tejidos para evitar la erosión de terrenos, así como absorbentes de vertidos) y agrotexiles (tejidos reforestadores). Este uso compartido de productos provoca que algunas entidades no la consideren una categoría en sí. Sin embargo, el volumen de negocio que genera, junto a la gran proyección que tiene de futuro, la habilitan sin ninguna duda como

nuevo sector de los TUT.

Aparte de las aplicaciones directas citadas, es evidente la contribución de los TUT en el sector medioambiental. En algunos casos, el uso de TUT facilita las operaciones de reciclado. La sustitución del acolchado de foam de las tapicerías por no tejidos permite el reciclado conjunto de toda la tapicería (tejido superior y relleno). Cuando se utiliza el foam como relleno, el reciclado de la tapicería resulta imposible, puesto que no existe ninguna técnica económicamente viable para la separación de éstas dos materias. Por otro lado, el uso de materiales compuestos en el sector transportes se justifica, entre otros motivos, por la reducción de peso de los componentes. Esta reducción de peso implica menor consumo de energía para el movimiento de los vehículos, lo que se traduce en un consumo más racional de la energía.

Packtech o textiles de packaging

Los textiles de packaging representan un gran consumo de materiales textiles. En este apartado se incluyen los sacos y bolsas para el empaquetamiento de productos. Tradicionalmente se realizan de algodón, lino o yute, pero cada vez es más frecuente el uso de polipropileno. La resistencia y homogeneidad del polipropileno, unido a la aparición de nuevas técnicas de manipulación de materiales, ha permitido la introducción de los FIBC (Flexible Intermediate Bulk Container). Estos contenedores flexibles de productos granulares o en polvo, permiten un sistema más eficiente de almacenaje, manipulación y distribución que los contenedores rígidos. El abanico de productos de almacenaje de estas “Big Bags” es muy diverso y va desde fertilizantes, arenas, gravas, cemento hasta harinas, azúcar, polímeros en granza, etc. En la figura 8 [19] se muestran diferentes ejemplos de FIBCs. Existe una gran variedad de geometrías

16 en función del uso al que van destinados. Las capacidades de carga típicas van desde los 50 a 2000 Kg. 15

Otra importante ventaja recae en la reutilización de los FIBCs en frente de las bolsas o sacos desechables de plástico.

Figura 8. Diferentes diseños de FIBS según el fabricante Sony Technical Textiles[19]

Otro de los segmentos de textiles de packaging con fuerte crecimiento, son los usos de no-tejidos ligeros o estructuras de punto para envasado y protección en la industria alimentaria. La gran mayoría de bolsas de infusión están fabricadas por no-tejidos wet-laid. Las carnes y pescados envasados, entre la bandeja de poliestireno expandido y el alimento, llevan un no-tejido absorbente de líquidos para mejorar

la

conservación. Algunas frutas, vegetales y hortalizas se venden al por menor en bolsas de maya de punto por urdimbre.

En paquetería, se fabrican sobres extremadamente resistentes con materiales no-tejidos tipo spunbonded. Por otro lado, es cada vez más habitual en paquetería, el uso de cintas adhesivas reforzadas con hilos y/o tejidos, tipo cinta americana. Para el flejado de balas, se utilizan cintas tejido de calada en sustitución de los flejes y alambres de metal. Estos flejes textiles resultan menos peligrosos de manipulación

y en caso de extravío de algún trozo de fleje, no se provocan graves consecuencias en el proceso. Por ejemplo, en las balas de fibras textiles no resultaba extraño que un trozo de fleje metálico extraviado, provocara la rotura de las guarniciones de las máquinas del proceso de apertura y cardado.

La protección medioambiental mediante reducción de generación de residuos y el reciclado de los mismos, implica que el sector de packaging sea muy innovador respecto al uso de materiales. Debido a esto, los materiales textiles están muy presentes gracias a sus funcionalidades y facilidad de reciclado.

Textiles de uso médico

Con objeto de elaborar el mapa de desarrollo actual de textiles para uso médico, el contenido de este apartado está basado en el estudio de diversas fuentes bibliográficas y especialmente del libro Medical Textile Materials [20]

Antecedentes Características de los Medtech

Los Medtech o Textiles de Uso Médico, representan un importante sector dentro de los TUT. Este sector representa un amplio abanico de productos que van desde productos de alto consumo, como toallitas y pañales para mujeres, niños y adultos, hasta productos de grandes requerimientos tecnológicos y alto valor añadido, como son los hilos de sutura, prótesis o filtros para diálisis. El sector de los Medtech se puede definir como un sector complejo donde interactúan aspectos tecnológicos con las ciencias de la vida (medicina, microbiología y otros ámbitos relacionados). Bajo un punto de vista tecnológico, están implicadas disciplinas como la ingeniería textil y de materiales, así como técnicas de control de proceso, calidad y certificación para garantizar los niveles de calidad requeridos en los productos médicos. La anexión del sector tecnológico con los de las ciencias de la vida ha permitido desarrollar nuevos materiales específicos. Por ejemplo, el desarrollo de nuevos polímeros superabsorbentes, destinados específicamente para pañales de niño y adulto.

Algunos textiles de uso médico también están relacionados con otros sectores de TUT; cabe destacar el vínculo con los TUT Protech. La indumentaria de personal sanitario debe permitir la protección frente a posibles contaminantes, tanto del profesional, como de pacientes, muestras y cultivos. El tipo contaminante

es diferente en función de la actividad (substancias bioactivas, químicas, radiaciones, suciedad, etc.) por este motivo existe un amplio surtido de prendas e indumentaria de uso médico, que también se pueden usar como equipos de protección individual en otros sectores industriales o domésticos. Un claro y actual ejemplo de esta aplicación son las mascarillas de protección.

Elementos comunes de los productos Medtech

Hay un amplio surtido de tipos de fibras, hilos, tejidos y materiales compuestos que se utilizan en las aplicaciones médicas textiles, pero tal y como se ha comentado en la definición de materiales textiles, el elemento básico constituyente de todos los materiales textiles es la fibra.

A la hora de elaborar un producto textil de uso médico, los requerimientos respecto al tipo de fibra a utilizar, varían respecto a otras aplicaciones textiles. A los requisitos tradicionales de finura, propiedades dinámicas, flexibilidad, tacto, etc., se le añaden propiedades como posibilidad de esterilizado, no-toxicidad, no-alérgico y biocompatibilidad.

Las fibras utilizadas en los textiles de uso médico van desde las fibras naturales como algodón o la seda hasta las sintéticas como la poliamida, poliéster o polipropileno, pasando por las artificiales como la viscosa o las minerales como las fibras de vidrio o de carbono. En la tabla 3 se observan a título de ejemplo algunas aplicaciones para cada tipo de fibra [20].

Tabla 3. Diferentes tipos de fibra utilizadas en aplicaciones médicas

Algodón	Batas, ropa de cama, uniformes, medias quirúrgicas
Viscosa	Gorras, máscaras, toallitas
Polyester	Batas, mascarillas quirúrgicas, fundas quirúrgicas, mantas, cubre zapatos
Poliamida	Medias quirúrgicas
Polipropileno	Prendas protectoras
Polietileno	Fundas quirúrgicas, cortinas
Vidrio	Gorras, máscaras
Elastómeros	Medias quirúrgicas

A la hora de diseñar nuevos productos textiles de uso médico, se plantean una serie de alternativas en la etapa de definición de los materiales del nuevo producto:

- Uso de fibras naturales o uso de fibras químicas
- Producto reutilizable o desechable
- Materiales reciclables, desechos de vertedero o desechos biológicos.

Clasificación de los Medtech

En función del uso al que van destinados [20], los textiles de uso médico los podemos clasificar en:

1. Productos de cuidado de la salud e higiene
2. Dispositivos extracorpóreos
3. Materiales implantables
4. Materiales no-implantables

Productos de cuidado de la salud e higiene

El sector de los materiales textiles para el cuidado de la salud e higiene representa un gran volumen de mercado, tanto por el gran consumo de los mismos, como por la gran variedad de productos disponibles en este sector. Estos productos deben garantizar la salud de pacientes y profesionales sanitarios, ya sea en quirófanos, salas hospitalarias o en el hogar. Estos productos pueden ser lavables o desechables.

En quirófanos es imprescindible mantener un ambiente limpio, así como evitar las posibles contaminaciones microbiológicas, ya sean del paciente hacia la sala o hacia el profesional sanitario, así como del profesional sanitario hacia el paciente. Los textiles que encontramos (batas, gorros, máscaras, cortinas, paños, etc.) realizan una función de barrera estéril. Por este motivo, se substituyen las prendas de algodón de difícil esterilizado y con facilidad de emisión de partículas, por no tejidos desechables, elaborados con materiales sintéticos. Los materiales utilizados, aparte de ser una barrera funcional, deben ser cómodos, ligeros y no alergénicos. Los paños utilizados en quirófano para cubrir a los pacientes, deben ser totalmente impermeables a las bacterias, así como muy absorbentes a todos los líquidos corporales.

En hospitales, cabe destacar el uso textil en la ropa de cama, fundas de cochones, pijamas, batas e uniformes, pañales, paños, toallitas, etc. Todos estos materiales se pueden utilizar en condiciones asépticas

y pueden ser de un solo uso a reutilizables. Los materiales de un solo uso suelen ser no-tejidos, mientras que los materiales reutilizables son tejidos de punto o calada. Estos materiales reutilizables deben estar producidos con materiales que soporten varios ciclos de esterilización.

En hospitales, es cada vez más habitual el consumo de materiales con fibras superabsorbentes. Estas fibras pueden absorber más de 50 veces su peso en agua y substituyen en muchas aplicaciones a fibras celulósicas que pueden absorber únicamente hasta 6 veces su peso.

Dispositivos extracorpóreos

Los dispositivos extracorpóreos, son equipos de apoyo a las funciones de diferentes órganos vitales, como por ejemplo riñones artificiales, hígados artificiales, pulmones mecánicos y corazones artificiales. La hemodiálisis se realiza con riñones artificiales. Este equipo, está compuesto por una bomba y un filtro. El filtro separa las toxinas de la sangre cuando ésta pasa a través de un capilar interior en fibras de una membrana, normalmente fibras huecas de poliéster o celulósicas (ver figura 9, [21]). Estas fibras, trabajan en base al principio de difusión y convección, y dejan pasar a través de ellas las substancias que se

quieren eliminar de la sangre.

Un tipo de hígados artificiales (BAL) son los de tipo de fibra vacía. El dispositivo es similar a los usados en hemodiálisis de riñón y emplean un cartucho de filtración con fibras huecas de celulosa. Los hepatocitos del paciente, están suspendidos en una solución de colágeno antes de hacerlos pasar a través del canal interior de unas fibras huecas. En esta operación, el plasma cargado de toxinas, se adhiere a las paredes interiores de la fibra. Estas fibras, trabajan como una membrana semipermeable que intercambia toxinas del plasma por nutrientes que circulan por la parte exterior de la fibra.

Figura 9. Esquema de funcionamiento de un filtro básico de diálisis[21].

Los pulmones mecánicos utilizan no-tejidos de fibras huecas de polipropileno o silicona perforada. Donde se intercambia el dióxido de carbono de la sangre por moléculas de oxígeno.

Las válvulas de los corazones artificiales están forradas con tejidos de terciopelo con objeto de minimizar el aplastamiento de plaquetas cuando se cierra las válvulas.

Materiales implantables

Muchos de los implantes quirúrgicos actuales se realizan con fibras textiles, hilos, tejidos convencionales planos y tridimensionales. Estos tejidos pueden ser de punto, calada, no-tejidos o trenzados).

La biocompatibilidad es el factor mayor importancia a la hora de definir un material textil para implante médico. La biocompatibilidad de un producto depende del material utilizado, así como de la geometría micro y macroscópica. Respecto a esto último existen cuatro factores clave a tener en cuenta:

- La porosidad del material, facilita la proliferación de tejido humano sobre la superficie del implante, permitiendo la encapsulación rápida del mismo.
- Fibras circulares y finas, se encapsulan mejor con tejido humano que fibras gruesas con secciones irregulares.
- Los implantes no deben desprender sustancias. En el caso de que sea inevitable, hay que garantizar y demostrar que el tipo y la cantidad de producto desprendido no es tóxico para el ser humano. La emisión de ensimajes, aditivos y disolventes de las fibras textiles debe estar controlada.
- La biodegradación de las fibras tiene que estar controlada. Algunos tipos de implante, deben estar presentes con unas propiedades determinadas un tiempo controlado, otros tipos deben durar invariables toda la vida del paciente.

Una aplicación de implante típica, es la sustitución de vasos sanguíneos, enfermos o no operativos de grandes arterias como la Aorta, por tejidos tubulares de punto y calada. Esta técnica se utiliza desde 1956, utilizando tejidos de calada con multifilamentos de poliamida. Durante todo este tiempo, se han utilizado muchos tipos de materiales sintéticos como poliéster, PTFE, polipropileno, poliacrilonitrilo, etc.

Los requerimientos principales para un buen implante vascular son: la estabilidad de la estructura, flexibilidad, durabilidad, biocompatibilidad, resistencia a la esterilización y resistencia a las bacterias y virus. En la figura 10 se muestra un esquema ejemplo de reparación de aneurisma en arteria aorta con tejido tubular. Otras aplicaciones de este tipo son los injertos vasculares, ligamentos y tendones artificiales, hilos de sutura, redes abdominales, etc.

Arteria aorta con aneurisma [22] Arteria aorta reparada con tejido tubular [22]

Implantación de tejido tubular para reparar un aneurisma substituyendo completamente la parte inicial de la arteria aorta[23]

Implante de la parte inicial de la arteria aorta [24]

Figura 10. Reparación de aneurisma en arteria aorta con tejido tubular

Materiales no implantables

Los materiales textiles no-implantables son los materiales que se usan en aplicaciones externas del cuerpo. Estos pueden estar o no en contacto con la piel. En la tabla 4 se detallan algunos ejemplos de productos médicos no implantables con alto componente de materiales textil.[20].

Tabla 4. Productos médicos no implantables con alto componente de materiales textil [20]

Gasas absorbentes con capa de contacto con la herida

Algodón, viscosa, seda, poliamida y polietileno

No-tejido, tejido de punto y tejido de calada

Vendajes simples y elásticos Algodón, viscosa, poliamida y elastómeros

Tejido de calada y tejido de punto

Yesos Viscosa, poliéster, polipropileno Tejido de punto, tejido de calada y no-tejido

Gasas Algodón, Viscosa Tejido de calada y no-tejido

Guatas Viscosa, algodón, pasta de madera No-tejido

Antecedentes 21

Uno de los principales productos textiles médicos no-implantables son los vendajes quirúrgicos. Éstos se utilizan para proteger zonas del cuerpo lesionadas y/o enfermas, absorbiendo los fluidos generados por la herida. Existen diferentes tipos de vendajes quirúrgicos, desde cintas adhesivas, tejidos protectores, tejidos absorbentes, apósitos primarios, etc. Los apósitos primarios, se colocan junto a la herida. Éstos, suministran sustancias para facilitar el proceso de curación. Y deben estar lo suficientemente adheridos, para que no se muevan durante su actuación. Pero deben poderse sacar con facilidad, una vez el profesional sanitario lo considere oportuno.

Las gasas quirúrgicas tradicionales, están hechas de hilos de algodón con muy baja densidad de hilos y pasadas, mientras los vendajes quirúrgicos, están hechos de tejidos estrechos de punto o calada de algodón o lino. Los diversos tipos de vendajes a menudo se complementan. Por ejemplo, los vendajes simples se suelen utilizar para mantener los apósitos en su lugar.

Regulación de los productos sanitarios

Agencias regulatorias

Internacionalmente, existen diferentes agencias que controlan la eficacia y la seguridad de los materiales médicos comercializables en su zona de influencia. En EEUU las funciones regulatorias recaen en la FDA (Food and Drug Administration), en la Unión Europea en la EMA (Agencia Europea del medicamento), en el Reino Unido la MHRA (Agencia regulatoria de productos médicos y cuidado personal), en China la Agencia estatal de alimentos y administración de fármacos, etc.

Dentro de cada agencia regulatoria, existen diferentes directivas especializadas en cada área. La EMA se divide en tres áreas especializadas [25];

- Directiva de Dispositivos Médicos (MDD): Encargada de regular los dispositivos de diagnóstico, control y tratamiento que no actúan por medios farmacológicos
- Directiva de Dispositivos médicos implantables activos (AIMD): Encargada de regular los dispositivos destinados a colocarse dentro del cuerpo humano y que permanecerán activos durante cierto tiempo.

- Directiva de Dispositivos médicos de diagnóstico in vitro (IVDD): Encargada de regular los dispositivos destinados a ser usados in vitro, para el análisis de muestras procedentes del cuerpo humano.

EN ISO 13485

La norma EN ISO 13485[26] es la norma básica que especifica los requisitos necesarios para el sistema de gestión de calidad de una empresa/organización, que participe en cualquier actividad, relacionada con los productos sanitarios. Concretamente, esta norma, especifica los requisitos que deben cumplir los sistemas de gestión de calidad en todas las etapas del proceso de un producto sanitario (diseño, **Antecedentes** desarrollo, producción, almacenamiento, distribución), así como las instalaciones, asistencia técnica, proveedores, gestión de residuos, etc.

Independientemente del tipo y del rol de la empresa (empresa principal u subcontratada), cualquier actividad debe cumplir la norma EN ISO 13485.

La norma gestiona de manera integral los siguientes puntos:

- **Sistema de gestión de calidad:** Requisitos del sistema de gestión de la calidad, manual de calidad, archivo de producto sanitario, control de documentos, control de registros.
- **Responsabilidades de la dirección:** Compromiso, enfoque al cliente, política de calidad, planificación, responsabilidades/autoridades, comunicación, revisiones
- **Gestión de recursos:** Provisión de recursos, recursos humanos, infraestructuras, ambiente de trabajo y control de la contaminación
- **Realización del producto:** Planificación, requisitos del producto, procesos relacionados con el producto, diseño/desarrollo (planificación, revisiones, verificación, validación y transferencia), compras (proceso, información, verificación), producción (control, limpieza, actividades, requisitos particulares, identificación, trazabilidad, preservación del producto), control de los equipos
- **Medición, análisis y mejora:** Seguimiento, medición, tratamiento de las reclamaciones,

notificaciones a las autoridades, auditorias, control de los productos no-conformes, análisis de datos, mejoras, acciones correctivas, acciones preventivas.

Seguridad microbiológica de los productos sanitarios

Para el diseño de un nuevo producto, aparte de las capacidades funcionales del producto sanitario, hay que garantizar una seguridad microbiológica (nivel de asepsia) y biocompatibilidad. Los productos sanitarios deben garantizar la seguridad del paciente y del personal sanitario en frente a posibles contaminaciones microbiológicas. Por este motivo, todos los productos de uso médico deben estar libres de microorganismos nocivos. En función del uso al que va destinado, los productos sanitarios deben desinfectarse y/o esterilizarse.

En el proceso de esterilización se matan o eliminan todas las formas de vida microbiana, convirtiendo el producto en estéril. Sin embargo, en el proceso de desinfección, se eliminan microorganismos o patógenos de manera total o parcial en función del nivel de desinfección, pero no se eliminan las esporas bacterianas.

Existen numerosos métodos de desinfección y de esterilización. La elección del más adecuado se basa en la naturaleza del producto que se va a esterilizar (especialmente en lo que se refiere a su resistencia

23

24 a los diferentes procesos de esterilización.), dimensiones y cantidad del producto, así como el entorno en que se va a realizar el proceso (empresa de manufactura, entorno hospitalario, doméstico).

En general no existe un proceso de esterilización idóneo ya que todos tienen ventajas e inconvenientes; sin embargo, cuando es posible su aplicación, el método de calor húmedo (mediante autoclave) suele ser el de aplicación preferente por su eficacia y sencillez.

En la tabla 5 se muestran los principales métodos de esterilización así como sus principales características [27][28].

Tabla 5. Métodos de esterilización [27][28]

Calor seco Estufa/horno Seguro y efectivo para metales. No oxida ni hace perder el filo

Ciclo muy largo. Penetración pobre.
Calor húmedo Autoclave Ciclo corto
Buena penetración
Instrumentos cortantes pierden filo Produce corrosión del instrumental. No útil para gomas, látex y sustancias no miscibles con agua
Radiaciones ionizantes
Reactores Gran poder de esterilización
Esterilización en frío
Grandes infraestructuras Alto tiempo de exposición
Radiación ultravioleta
Luz ultravioleta
Económico Eficiente para superficies lisas
Poco poder de penetración
Filtración Filtros Hepa
y de porosidad controlada
Económico Eficaz
Sólo sirve para fluidos
Ebullición Económico Poco eficaz
Flameado Pasar el material por llama
Esterilización de material de laboratorio de microbiología
Poco control de eficacia
Incineración Hornos Destrucción definitiva de materia orgánica.
Utilizable únicamente para eliminación de residuos biopeligrosos

Óxido de etileno
Autoclaves de OE
Muy eficaz Acción rápida a temperaturas bajas. No deteriora el material
Toxico, mutágeno, inflamable e irritante
Gas plasma de H₂O₂
Autoclave Sterrad
Baja temperatura de esterilizado Método no-toxico (residuo de agua y oxígeno)
No útil para polvos, líquidos, celulosa y algunos metales en base de plata y cromo

Glutaraldehído Inmersión Sistema sencillo Es tóxico e irritante
Á. peracético Steris system No toxico No útil para polvos y líquidos.

Antecedentes En la desinfección se reduce drásticamente la contaminación microbiana, destruyendo los patógenos

presentes tanto en el aire como en las superficies y líquidos. Los métodos de desinfección los podemos clasificar por:

1.- Métodos físicos de desinfección:

Desinfección por calor: También llamada pasteurización, consiste en mantener un líquido a una

temperatura elevada durante un periodo de tiempo, con objeto de destruir patógenos

Desinfección por radiaciones UV: Es un método que no elimina totalmente los patógenos, puesto que la penetración en el material es muy reducida. Sin embargo, para superficies duras, lisas y uniformes es muy eficaz, pudiéndose considerar una esterilización [29]

2.- Métodos químicos de desinfección:

Consisten en la limpieza de espacios, equipos y objetos con líquidos que bloquean alguna función vital de los microorganismos. En función de su eficacia, los podemos clasificar en:

Desinfectantes de bajo nivel. Cuando se reducen o eliminan algunos patógenos, pero no las esporas ni los virus. Tienen poco poder fungicida.

Desinfectantes de medio nivel. Cuando se eliminan un gran número de especies de esporas microbianas, hongos y virus. En este grupo se encuentran los fenoles y el hipoclorito de sodio.

Desinfectantes de alto nivel. Cuando se eliminan todo tipo de microorganismos. En este grupo encontramos el ácido peracético y algunos aldehídos como el formaldehído.

En el mercado existen diferentes mezclas de desinfectantes adecuadas para cada tipo de necesidad desinfección

Biocompatibilidad de los productos sanitarios

Se define la biocompatibilidad como la capacidad de un material para actuar con una respuesta adecuada en un medio biológico. En el caso de los textiles médicos, el medio biológico es el ser humano. En este caso, al material textil se le exigen los mismos requisitos que a cualquier producto o dispositivo médico. Y se debe demostrar, con diferentes ensayos de biocompatibilidad, que el producto medtech en cuestión no produzca efectos dañinos al ser humano

La organización Internacional de Estandarización (ISO), desarrolló la normativa para evaluar la

biocompatibilidad de los productos médicos. La norma ISO 10993-1[30] describe cómo debe asegurarse la protección del paciente frente a posibles riesgo biológicos producidos por la utilización de dispositivos o materiales médicos.

Los ensayos de biocompatibilidad usualmente empiezan con el análisis cualitativo y cuantitativo de materiales volátiles desprendidos al someter a condiciones de temperatura el material a testear. En este análisis se pretende encontrar la presencia de compuestos químicos peligrosos o citotóxicos. Una de las técnicas usadas es la cromatografía de gases Headspace.

Posteriormente, se realizan pruebas in vivo basadas en el uso previsto del material médico a desarrollar. Estas pruebas de biocompatibilidad real pueden ser muy distintas en función de la novedad del material a utilizar. Puede ser suficiente realizar pruebas de irritación cutánea, con un tiempo de aplicación de unas pocas semanas en productos elaborados con materiales biocompatibles para otro tipo de aplicaciones, mientras que para productor de uso interno puede ser necesario ensayos sistémicos de hemocompatibilidad, tras varios meses de uso del material.

Las pruebas de biocompatibilidad son obligatorias para poder comercializar un material médico. Dichas pruebas se realizan en centros imparciales certificados. Existen diferentes documentos publicados por las agencias reguladoras que indican el procedimiento regulatorio de biocompatibilidad. Bajo un punto de vista global, la referencia es la norma ISO 10993, citada anteriormente. Sin embargo, las diferentes agencias regulatorias concretan detalles donde la norma ISO deja margen de interpretación.

Las pruebas de biocompatibilidad requieren una planificación muy cuidadosa con objeto de obtener resultados fiables. Muchas de las pruebas de biocompatibilidad se realizan con seres vivos, ya sean células o animales. El nivel de población celular, en caso de células, o la madurez de los animales sobre los que se realizan los test de biocompatibilidad, es determinante para la fiabilidad del test. Las pruebas deben realizarse dentro del intervalo de densidad celular o rango de peso del animal estipulado por la normativa a cumplir.

Con todos los resultados de las pruebas de biocompatibilidad, el centro certificado de análisis emite un informe de biocompatibilidad o no-biocompatibilidad del dispositivo desarrollado en las condiciones de uso estimadas.

Ensayos comunes de biocompatibilidad

Es una prueba fundamental en los ensayos de biocompatibilidad de materiales. Los ensayos de toxicidad celular se realizan en tres etapas o niveles.

1. Citotoxicidad
2. Sensibilización
3. Reactividad

Inicialmente se realiza el ensayo de citotoxicidad. Este ensayo es el más económico puesto que no se utilizan animales vivos. En función de los resultados de estos obtenidos en ensayo de citotoxicidad, se **Antecedentes** realizan los ensayos de sensibilización y/o reactividad intercutánea, ensayos más costosos, donde se utilizan animales vivos para analizar el nivel de citotoxicidad.

Ensayo de citotoxicidad o toxicidad celular

Mediante las pruebas citotoxicidad inicial, se analiza el nivel de reacción de células de mamíferos cultivadas in vitro en contacto con el material a analizar. El tipo de células y el animal de origen de las mismas se determina en función del tipo de material a testear y del uso al que va destinado. Una vez obtenida una determinada población celular sobre placas de cultivo, se pone en contacto el material con las células cultivadas. Posteriormente, se analiza la mortalidad de células en los días posteriores al inicio de contacto con el nuevo material.

Ensayo de sensibilización

Los ensayos de sensibilización analizan el potencial de producir una respuesta alérgica de un material [20]. Concretamente este ensayo busca el efecto de hipersensibilidad retardada en el tiempo [31]. Para ensayar la sensibilización de un nuevo material se usan normalmente dos métodos de ensayo.

1. Ensayo de maximización en cobaya (GPMT).
2. Ensayo de Buehler

Estos dos tipos de ensayo se realizan siempre sobre cobayas. En los dos casos inicialmente se expone

a los animales al material analizar durante unos días. Tras este periodo de contacto, se deja al animal sin contacto con el material durante 10-14 días, para desarrollar una posible respuesta inmune. Tras este periodo se vuelve a poner en contacto con el material y se estudia la respuesta del animal [32].

La gran diferencia entre el ensayo GPMT y Buehler es la utilización de materiales facilitadores de la reacción inmune en el ensayo GPMT.

Existe un tercer método de ensayo normalizado de sensibilización sobre ratones, llamado Ensayo de Ganglios Linfáticos locales (LLNA). Con este ensayo se reduce el tiempo de análisis. En este caso se utilizan animales más simples y económicos, así como se necesita menos material de prueba. Sin embargo, el resultado no distingue una respuesta de sensibilización o de irritación. Con lo que en muchos casos se generan falsos positivos. Por este motivo, el test LLNA se utiliza principalmente cuando no se pueden utilizar los test de GPMT o Buehler. En la figura 11 se puede observar un esquema de la sistemática de los tres métodos de análisis de sensibilización [33].

Figura 11. Sistemática de los tres métodos de análisis de sensibilización [33]

Ensayo de reactividad

Complementando el ensayo de sensibilización, se realizan los ensayos de reactividad. En este caso, los resultados de este ensayo demuestran si un material o dispositivo provoca una reacción inmediata cuando entra en contacto con el paciente. La prueba de reactividad intercutánea (intradérmica) se utiliza frecuentemente para validar materiales que se usan como implantes [34]. Esta prueba consta de análisis in vivo, ya sea sobre animales o seres humanos, donde se buscan las posibles irritaciones que pueden provocar los nuevos implantes a los tejidos externos que están en contacto, ya sea piel, mucosas, ojos, etc. La norma ISO 10993-10 “Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 10: Test de irritación y sensibilización de la piel”, es la norma internacional que regula este tipo de análisis.

Entre todos los ensayos de reactividad, cabe destacar la prueba de la inyección intradérmica en conejos. Este ensayo está diseñado para evaluar la respuesta local intercutánea (directamente debajo de la piel) en conejos, de una solución o extracto con el material a testear. Pequeñas porciones del material a testear se dispersan sobre un disolvente polar (solución salina) y sobre un disolvente no-polar (aceite vegetal). Posteriormente, estas dispersiones junto con una de control, se inyectan vía intercutánea sobre ratones. Las zonas inyectadas se examinan sistemáticamente durante un periodo de 72 horas en búsqueda de reacciones como eritemas, edemas y/o necrosis. Las observaciones se evalúan numéricamente según la norma ISO 10993/10. Cuando los resultados numéricos obtenidos con las muestras con material de ensayo, son iguales o con una diferencia inferior a 1, se considera material no reactivo y por tanto supera el ensayo de reactividad intradérmica en conejos.

Antecedentes Ensayos de toxicidad sistémica

Los ensayos de toxicidad sistémica evalúan el peligro para los seres humanos de una sustancia o material de modo sistémico. Es decir, los efectos que produce una sustancia o material lejos del lugar de contacto debido a la absorción y distribución de la sustancia a través del cuerpo. Afectándose por este efecto pulmones, hígado, sistema nervioso central, riñones, etc. El hígado suele ser el principal afectado, puesto que normalmente es el responsable de biotransformación de las sustancias. El hígado puede transformar sustancias que inicialmente no son tóxicas en otros metabolitos tóxicos para el cuerpo humano.

La toxicidad sistémica se evalúa siguiendo las rutas previstas de exposición a la sustancia, ya sea oral, cutánea, inhalación o parenteral. Existen 4 categorías de ensayo de toxicidad sistémica variando la

De 6 a 12 meses Cada semana

Cada día Si Si Si Si

Representativo a la esperanza de vida

Dentro de las pruebas de toxicidad, también se evalúa en algunos casos la capacidad de un material o producto a dar una respuesta de fiebre. Esta prueba se denomina pirogenicidad. Existen dos tipos de ensayo, uno in vitro y otro in vivo para determinar la pirogenicidad. La prueba in vitro se denomina prueba

de endotoxina bacteriana y solo detecta pirógenos de origen bacteriano. Esta prueba utiliza un componente

de la sangre de un tipo de cangrejo que en presencia de endotoxinas se coagula. El ensayo in vivo se

denomina prueba pirogenicidad de conejo y detecta los pirógenos de origen bacteriano y otros pirógenos de orígenes diversos. Esta prueba, implica la motorización/seguimiento de la temperatura del animal durante al menos 3 horas. Durante este periodo, si la temperatura del conejo aumenta por encima de 0.5oC,

se considera que el material es pirogénico. La prueba de pirogenicidad de conejo, debido a la mayor dificultad y coste, se utiliza únicamente en las pruebas de validación del dispositivo o material. La prueba de pirogenicidad bacteriana, se utiliza de manera rutinaria para detectar problemas de contaminación bacteriana durante el proceso de producción.

El ensayo de pirogenicidad, a menudo se confunde con el ensayo de esterilidad. Pero cabe destacar, que un producto esterilizado, es un producto en el cual se han “matado” todas las bacterias, pero no eliminado, en algunos casos, los restos de las bacterias presentes después del esterilizado, los cuales pueden ser pirogénicos.

Ensayo de genotoxicidad

El ensayo de genotoxicidad, evalúa la capacidad de un material para causar daños al material genético (ADN, genes y cromosomas)[36]. Para la evaluación de estos daños, es fundamental un análisis mutagénico

(de mutaciones o cambios genéticos). Los análisis mutagénicos se pueden realizar in vivo o in vitro y dependiendo de mecanismo biológico que vayamos a estudiar pueden ser muy complejos. Debido a la complejidad de los mecanismos de mutación, normalmente no se realiza un único tipo de ensayo de genotoxicidad. Resulta habitual que las agencias reguladoras requieran una serie de estudios genómicos antes de autorizar los ensayos clínicos.

Como ensayos in vitro de genotoxicidad [35] destacan el test de Ames, el ensayo de aberraciones cromosómicas en mamíferos y el ensayo Cometa o electroforesis unicelular.

El test de Ames consiste en analizar las posibles mutaciones de un tipo de bacteria de salmonela al estar en contacto con el material a analizar. El ensayo de aberraciones cromosómicas en mamíferos consiste

en analizar el comportamiento genético de células de mamíferos, cultivadas in vitro, estando en contacto con el material problema. En el ensayo cometa se determina el posible daño ocasionado al ADN de las células, realizando una electroforesis en gel de células individuales. Dicho de otra manera, se separan las moléculas de una célula al ser sometidas a un campo eléctrico. En este ensayo la célula con daños importantes en el ADN, tiende a aproximarse al ánodo del campo.

Respecto a los ensayos de genotoxicidad in vivo, destacan el ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos y el ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea de mamíferos.

El ensayo de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos [37] se utiliza para detectar daños provocados por el material de ensayo, en los cromosomas o en la división celular de eritroblastos. El test consiste en analizar muestras de glóbulos rojos de médula ósea y/o de sangre periférica de animales mamíferos que han

Antecedentes estado en contacto con el material a analizar, generalmente roedores. En estas muestras, se buscan posibles

lesiones genéticas en los cromosomas causadas por el material o producto de ensayo. Estas lesiones provocan la formación de micronúcleos fuera del núcleo de la célula, ya sean micronúcleos con cromosomas enteros o parciales.

Respecto al ensayo de aberraciones cromosómicas de médula ósea en mamíferos [38], se utiliza para detectar alteraciones en los cromosomas de las células de la médula ósea provocadas por los materiales a analizar. Las alteraciones cromosómicas pueden ser de dos tipos; cromosómica completa o de una sola cadena (cromátida). El aumento de la presencia de células, con dos o más juegos completos de cromosomas, puede indicar que el material a analizar es capaz de inducir alteraciones genéticas. Se ha demostrado que las alteraciones cromosómicas son las responsables de muchas enfermedades genéticas humanas como el cáncer. Normalmente se utilizan roedores en esta prueba. En concreto, se analizan células de la médula ósea, ya que es un tejido altamente vascularizado y contiene células de rápido ciclo de vida, que pueden ser fácilmente aisladas y procesadas. Esta prueba de aberración cromosómica es especialmente relevante para evaluar el riesgo mutágeno, ya que tiene en cuenta factores poco predecibles de un metabolismo vivo.

Test de implantación

Los test de implantación consisten en analizar los efectos producidos en un animal al introducirle una sustancia o material en su cuerpo. Para este tipo de test es posible utilizar muchos tipos mamíferos, siendo los conejos los más utilizados debido a su tamaño, coste y tipo de sistema inmunológico. También, para primeras aproximaciones se utilizan ratones o ratas, que son más económicos, pero su sistema inmune difiere mucho del sistema inmunológico humano. Con lo que los resultados obtenidos en ratones y ratas pueden no ser trasladables al ser humano.

El lugar de implantación, tiene que ser representativo a la aplicación que se le quiere dar al nuevo

material. Las zonas de implantación suelen ser sobre arterias, músculos, subcutáneo, huesos, mucosas, ojos, encías y órganos vitales. Para tener una primera aproximación de los efectos, se suele realizar implantes musculares, sobre el musculo dorsal. Los músculos, son tejidos con una elevada vascularización y garantizan una rápida respuesta, en caso de reaccionar con el material a testear. Por otro lado, el musculo dorsal presenta una gran superficie y debido a su ubicación, permite una fácil implantación y garantiza que el movimiento del implante sea mínimo.

El tiempo de implantación, varía en función de la exposición final deseada del producto. Si se trata de un implante permanente, se debe controlar diariamente la clínica básica del animal, y realizar análisis más complejos en intervalos de 1-4 semanas. Cada animal que fallezca antes de las 13 semanas, será analizado en profundidad, con objeto de aclarar el motivo de la muerte, priorizando el análisis de la zona implantada. Al transcurrir un tiempo prudencial de no afectación aparente del implante del material, 13 semanas en el caso de ratas, los animales se sacrifican y se analiza minuciosamente la zona del implante. Se pretende buscar posibles afectaciones que haya podido causar el implante y que no se hayan evidenciado

31

32 con el animal vivo. En el caso de implantes temporales o bio-absorbibles, el tiempo de implantación dependerá de la duración prevista de implantación o del tiempo de bio-absorción del material.

Test de Hemocompatibilidad

El test de hemocompatibilidad lo regula la norma ISO 10993-4 [39]. Este test implica una batería de pruebas en cinco categorías que son: trombosis, coagulación, plaquetas, hematología y sistema de complemento. Todas estas pruebas se realizan in vitro, excepto la prueba de trombosis que se realiza in vivo.

En las pruebas de trombosis, la muestra se implanta en el sistema vascular del animal, como si fuera un test de implantación. En este caso, se busca la tendencia a formación de trombos o coágulos, cerca de la muestra implantada, que invalidaría el material.

Las pruebas de coagulación, plaquetas, hematología y sistema complementario, se realizan sobre placas de Petri y tubos de ensayo, ya que no es necesario evaluar la respuesta del sistema inmune.

Pruebas suplementarias

En los casos en que se trabaja con materiales muy diferentes a los utilizados en sector farmacéutico, son necesarios otros test suplementarios. Entre estos test suplementarios destacamos los test de toxicidad crónica, toxicidad reproductiva y carcinogenicidad.

Oncología y oncología pediátrica

Definición

Según el Glosario del Cáncer de AECC [40], la oncología es la especialidad médica que estudia los tumores benignos y malignos, pero con especial atención a los malignos. Esta especialidad se ocupa del diagnóstico y tratamiento del cáncer, seguimiento de los pacientes, cuidados paliativos de pacientes en situación terminal, aspectos éticos relacionados con la atención a los enfermos con cáncer y estudios genéticos, tanto en la población en general, como, en algunos casos, en familiares de pacientes. En España existen tres especialidades: la oncología médica, la oncología quirúrgica y la oncología radioterápica. Dentro de la oncología general, debido a las particularidades de los casos y tratamientos del cáncer en niños, aparece la necesidad de crear una especialidad denominada Oncología Pediátrica.

Impacto del cáncer infantil

Según Peris-Bonet y otros[41], en el año 2010 en España, se diagnosticaron 950 nuevos casos de cáncer infantil. El cáncer infantil, provoca un fuerte impacto en las familias afectadas, conscientes de que el cáncer es la principal causa de muerte de infantil, a pesar de que la tasa de supervivencia promedio es superior al 76% en España [42].

A nivel mundial, tal y como refleja la International Agency for Research on Cancer ARC en el World Cancer Report del 2014[43], el cáncer infantil representa entre el 0.5 y el 4.6% del total casos de cáncer en

la población. La incidencia de cáncer en niños es superior en los países con bajo Índice de Desarrollo Humano IDH (en inglés HDI) figura 12. Efecto justificado por el mayor porcentaje de gente joven en los países de bajo IDH. Según la ARC, los casos de cáncer y muertes debidas a esta enfermedad es proporcional entre niños y el resto de la población en el 2012.

Figura 12. Porcentaje de casos de cáncer y muertes de niños (menores de 15 años) respecto a los casos totales de cáncer de cada población.[43]

Figura 13. Casos de niños de 0-14 años enfermos por cada población de 10e6 niños de esa misma edad (ASR- Age-Standardized Ratio).[41][44]

Según diferentes estudios [45][46][47][48][44][49] de impacto del cáncer infantil, éste afecta entre 50 y 200 millones de niños cada año según las fuentes. El impacto de los diferentes tipos de tumores se refleja en la figura 13 [41][44]. Las leucemias son el tipo de cáncer más frecuente con más de un 30% de los casos, seguido de tumores del Sistema Nervioso Central con un 20% y de los Linfomas un 10%. Los tipos de cáncer presentan tendencias similares en los niños de todo el mundo, las pequeñas diferencias se justifican con el factor ambiental y la raza [47].

Las características morfológicas de los seres humanos cambian durante todo el periodo de crecimiento, no solo en la infancia. Durante el crecimiento, los casos de cáncer no suelen ser generalizables, con lo que necesita análisis, atenciones y cuidados individualizados. Por este motivo, Steliarova-Foucher [50] justifica la necesidad de crear dos nuevos periodos de cuidado especial entre la infancia y la edad adulta. Un primer periodo de adolescencia entre los 15 y 19 años y otro de jóvenes adultos de 20 a 24 años. Por ejemplo, aunque algunos tumores embrionarios en adolescentes y jóvenes adultos son raros, existen otros tipos de tumores comunes a estos nuevos periodos.

La incidencia del cáncer infantil en EE.UU, según el programa Surveillance, Epidemiology and End Results de National Cancer Institute (SEER)[51] ha seguido una tendencia al alza en los últimos 40 años. Produciéndose un aumento más significativo en los años setenta y ochenta. En las dos últimas décadas, el aumento de casos de cáncer infantil, afortunadamente, ha sido más moderado. En la figura 14 se muestra la evolución de los casos diagnosticados en función del año de diagnóstico. Cada familia de cáncer (leucemias, linfomas, tumores de SNC, Tumores en tejidos blandos, etc.) tiene una tendencia característica de aumento. Efecto que se justifican debido a la evolución de las técnicas de diagnóstico, desarrolladas en los últimos años.

Por otro lado, diferentes estudios, entre ellos el descrito en la referencia bibliográfica [52], demuestran que actualmente en los países en vías de desarrollo muchos casos de leucemia se mal diagnostican como infecciones agudas. Por lo que la incidencia de algunos tipos de cáncer infantil, es superior a la diagnosticada.

Figura 14. Evolución de los casos de niños de 0-14 años enfermos por cada población de 10e5 niños de esa misma edad (ASR- Age-Standardized Ratio)[53]

Respecto al número de defunciones, afortunadamente el descenso en todas las categorías de cáncer infantil ha sido la tónica general en los últimos 40 años. Produciéndose una importante disminución en los años setenta, ochenta y noventa, seguido de un ligero descenso en las dos últimas décadas. Este descenso, se justifica con el empleo de nuevas técnicas de diagnóstico de cáncer infantil.

Figura 15. Evolución de las defunciones de niños de 0-14 años enfermos por cada población de 10e5 niños de esa misma edad (ASR- Age-Standardized Ratio) [51]

Según [53], se estima que en el 2035 los casos totales de cáncer, sin incluir los no-melanomas de piel, aumentarán un 70%. Sin embargo, el cáncer infantil aumentará “sólo” un 7%. Estas estimaciones se basan en dos hipótesis. La primera recae en el incremento moderado en el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados, expuesto y justificado en la figura 14. La segunda hipótesis se basa en el envejecimiento de la población, que es donde la enfermedad aumentará más notablemente.

Conceptos de farmacología

Fármacos, medicamentos y drogas

Este apartado se basa en el libro “Ansel’s, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems” [54] y completado con otras fuentes bibliográficas.

Según la RAE, los conceptos fármaco, medicamento y droga son sinónimos [55]. Este error de definición, probablemente sea derivado de la traducción del término en inglés, “drug”, que reduce los tres conceptos con el mismo nombre. Bajo un punto de vista técnico/farmacéutico son conceptos notablemente diferentes.

Se entiende como fármaco o principio activo (API); a una sustancia químicamente conocida que interactúa con órganos o sistemas del cuerpo humano, con objeto de producir cambios y efectos en el mismo, para curar, paliar o diagnosticar problemas de salud. Los fármacos se denominan bajo una

Antecedentes 35

Denominación Común Internacional (DCI). Ejemplos de DCI son el paracetamol, Ibuprofeno, cafeína,

36

ácido acetilsalicílico, etc.

Un medicamento, en cambio, es la combinación de uno o más fármacos con productos o materiales que facilitan la administración, almacenamiento y el transporte. El conjunto de productos que acompañan a los fármacos en un medicamento se denominan excipientes, y deben ser sustancias farmacológicamente inactivas.

Por último, una droga es una mezcla de compuestos de químicos, de los cuales al menos uno, tiene actividad farmacológica. De estos compuestos químicos, en muchos casos, se desconoce la composición completa. Así como, generalmente, no se conoce la concentración del principio o principios activos. Las drogas pueden ser de origen natural o sintetizadas en laboratorios. Bajo un punto de vista farmacológico, se consideran drogas, los extractos de plantas o tinturas, que se usan popularmente, con fines curativos o terapéuticos.

Fármacos

Existe una gran variedad de fármacos. Esta variedad es tan extensa que, para casi todos los problemas de salud, existe como mínimo un fármaco que cura, mitiga o palía sus efectos. La gran variedad de fármacos

disponibles actualmente se puede considerar el fruto de muchos esfuerzos y avances científicos. Gracias a estos avances, muchas enfermedades como la poliomielitis y la viruela están casi erradicadas. Otras enfermedades, como la diabetes, la hipertensión, depresiones mentales, entre otras, se controlan con tratamientos farmacológicos que provocan cada vez menos efectos secundarios. Gracias a la utilización de modernos fármacos anestésicos, antibióticos y hemoderivados se realizan complejas operaciones quirúrgicas.

El origen, o modo de obtención, de los fármacos actuales, es muy diverso. Podemos encontrar fármacos derivados de vegetales o animales, provenientes de cultivos microbianos, síntesis química, modificación molecular y biotecnología. Los centros de desarrollo de fármacos disponen de potentes herramientas informáticas para el desarrollo de nuevas formulaciones de principios activos.

El proceso de descubrimiento y desarrollo de un fármaco suele ser largo y complejo. Implica un trabajo multidisciplinar entre un amplio abanico de científicos (químicos orgánicos, bioquímicos, biólogos,

fisiólogos, farmacólogos, toxicólogos, hematólogos, inmunólogos, endocrinólogos, patólogos, médicos, estadísticos e ingenieros, etc.).

El primer paso a realizar, después de descubrir una posible sustancia susceptible a ser fármaco, consiste en caracterizarla, bajo un punto de vista físico, químico y biológico. Con los resultados obtenidos,

se realiza la investigación farmacológica básica, que consiste en analizar la naturaleza y el mecanismo de acción, del nuevo fármaco en un sistema biológico. Estas primeras investigaciones farmacológicas evaluarán la vía de administración, la velocidad de absorción en un sistema biológico, el patrón de **Antecedentes** distribución, la duración de acción, la facilidad de eliminación o excreción, la toxicidad, etc.

Una vez

validados los resultados de las primeras investigaciones, se complementan con estudios de degradación metabólica del fármaco y sus metabolitos, efectos a corto y largo plazo, así como estudios más específicos sobre efectos secundarios provocados por el fármaco [54].

Estudios referentes a la administración de fármacos.

La eficiencia de un fármaco, depende en gran medida de la vía de administración del mismo (oral, parenteral, tópica, etc.). En el proceso de desarrollo de un fármaco, debe analizarse la idoneidad de la vía de administración del mismo. Así como la posología en función de la edad, peso y estado del paciente. Referente a la posología, Paracelso hace más de 500 años dijo la frase célebre en farmacología “Todo es veneno, nada es veneno. Solo la dosis hace el veneno”.

Otro de los análisis a realizar es la estrategia de acción del fármaco. Los medicamentos deben suministrarse de modo controlado, de manera que los componentes activos, se liberen en el cuerpo, de modo eficaz y deseado. En algunos casos interesa una dosificación constante, durante un largo plazo de tiempo determinado, en otros casos, puede interesar una dosificación de choque puntual. Se debe evaluar la eficacia de un fármaco, en función de la prescripción, ajustándose dosis, intervalos de tomas, vías de administración, etc.

En el proceso de desarrollo de un fármaco debe evaluarse la opinión de los consumidores del fármaco. Un fármaco puede ser muy eficaz para una patología y ser inviable, debido a los efectos secundarios producidos por el mismo. Se deben realizar estudios estadísticos de los usuarios del fármaco y determinar los colectivos donde el medicamento resulta plenamente viable.

Otro de los ensayos a realizar son los referentes a interacción del medicamento con otras sustancias o productos, que el paciente tome o con los cuales esté en contacto. Se estudia interacciones con otros fármacos y otras sustancias de consumo habitual de la población (alimentos, bebidas, cosméticos, etc.)[54]

Componente guía (Lead compound)

El componente guía de un fármaco es un compuesto químico con un potencial poder biológico. El componente guía, en muchos casos no posee todas las características deseadas, como pueden ser capacidad de absorción por el cuerpo, baja toxicidad. Para tal efecto, en algunos casos, se modifica la estructura química del compuesto, con objeto de mejorar las características deseadas y mitigar las no deseadas del componente guía.

Con las modificaciones químicas de los componentes guía, se crean compuestos químicos similares, con grupos funcionales diferentes, estructuras alternativas o diferentes configuraciones químicas. Estos nuevos compuestos químicos pueden tener diferente interacción con los sistemas biológicos del cuerpo,

37

38 potenciando o mitigando las acciones del futuro fármaco. Los derivados de un componente guía pueden conducir a generaciones sucesivas de nuevos compuestos de un mismo tipo de fármaco.

Profármacos

Un profármaco es un compuesto químico que requiere de un proceso biotransformación metabólica después de la administración para obtener los efectos farmacológicos deseados. El proceso de transformación de un profármaco inactivo a un compuesto farmacológicamente activo se produce, en la mayoría de los casos, por la escisión de enlaces del profármaco por parte de enzimas. Cada profármaco tiene asociada una enzima que lo activa. Con lo que la biotransformación puede producirse durante el recorrido del profármaco en el cuerpo, siempre y cuando éste encuentre los enzimas adecuados.

Los profármacos se diseñan principalmente para mejorar problemas de solubilidad, absorción, bioestabilidad y penetración.[54].

Solubilidad: Un profármaco puede ser diseñado para mejorar la solubilidad del fármaco activo. De manera, que se permitan nuevas formas y vías de administración. Un claro ejemplo es el caso de un fármaco

insoluble en la sangre, y que idóneamente debería aplicarse de modo intravenoso. En este caso, al fármaco se le añadiría un grupo funcional que permita al nuevo profármaco obtenido solubilizarse en la sangre.

Este

grupo funcional será separado por la acción metabólica de las enzimas, liberando el fármaco dentro del torrente sanguíneo.

Absorción: De manera opuesta a la solubilidad, se realizan profármacos para mejorar la absorción.

En este caso se añade un grupo funcional a un fármaco altamente soluble para disminuir su solubilidad. El nuevo profármaco se administra por la vía deseada y la acción de las enzimas hace que se libere de manera

sostenida.

Bioestabilidad: Un fármaco activopodría degradarse de modo prematuro por procesos enzimáticos o bioquímicos; se diseñan profármacos para proteger al fármaco durante el recorrido hasta la zona deseada de actuación. Por ejemplo el Vaciclovir es un profármaco del Aciclovir; normalmente la biodisponibilidad del Aciclovir es del 10 al 20% después de la administración oral, sin embargo, la administración oral de Vaciclovir logra una biodisponibilidad de Aciclovir superior al 55%.

Penetración: El uso de profármacos resulta eficaz en el caso de que se desee la acción del fármaco en zonas protegidas o de difícil acceso del mismo. Un ejemplo es el caso de la Dopamina en el tratamiento del Parkinson. A la molécula de Dopamina le resulta muy difícil, cruzar la pared de las venas que riegan

el

cerebro; sin embargo, a su profármaco Levadopa le resulta mucho más fácil. Una vez la Levadopa llega al cerebro, enzimas del mismo desprenden el grupo funcional y liberan la Dopamina.

Fármacos citoestáticos

Los fármacos citoestáticos son sustancias capaces de impedir o retrasar la división celular; por este motivo se utilizan como tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Los fármacos citostáticos actúan **Antecedentes** sobre las células cancerosas o enfermas, basándose en la diferencia metabólica respecto a las células

normales y las cancerosas/enfermas [56]. Los fármacos citostáticos pueden tener diferentes estrategias o mecanismos de acción, por lo que se clasifican del modo siguiente:

1. Agentes alquilantes y sales de platino: Los agentes alquilantes son fármacos que tienen un grupo alquilo, capaz de formar enlaces covalentes con estructuras del núcleo celular de las células cancerosas. Tras la formación de este enlace se imposibilita la división celular. Las sales de platino actúan de modo análogo a los agentes alquilantes, pero produciéndose en el enlace con la cadena de ADN.
2. Antibióticos antitumorales: Existen diferentes antibióticos que son capaces de integrarse en las cadenas de ADN y/o ARN de las células enfermas. De este modo, estos antibióticos atrofian la capacidad divisoria de la célula. Entre los antibióticos tumorales más conocidos destacamos las Antraciclínas, la Bleomicina, la Mitomicina, la Dactinomicina, la Hidroxiurea, la Procarbazina y la Dacarbacina.
3. Antimetabólitos: Son sustancias que bloquean la acción enzimática de en la división celular de las células de cáncer. Ejemplos de antimetabólitos son el ácido fólico y las purinas.
4. Enzimas: Se utilizan enzimas para desnaturalizar aminoácidos indispensables para el crecimiento celular de las células cancerosas. Un caso destacable es el aminoácido Asparagina, que lo desnaturaliza la enzima Asparaginasa.
5. Hormonas: Algunos tumores de tejidos necesitan la regulación y coordinación de hormonas. Con objeto de inhibir la actividad de las células tumorales, se puede actuar sobre las hormonas que regulan su actividad, ya sea inhibiéndolas o modificándolas.
6. Anticuerpos Monoclonales: Son elementos proteicos, escogidos y producidos en cultivos celulares del tejido tumoral. Con esta estrategia se pretende disponer, de forma masiva, de anticuerpos

específicos que ataquen al tejido tumoral.

7. Isótopos radioactivos: También llamado radioterapia o tratamiento radioterapéutico. Consiste en la irradiación con rayos X, de alta potencia las células cancerígenas, con objeto de destruirlas.

Tratamiento del cáncer con fármacos citostáticos

La actuación frente al cáncer de los fármacos citostáticos, ya sea actuado de modo individual o conjuntamente con cirugía, son el modo más eficiente para la curación del cáncer. Sin embargo en algunos casos su objetivo es paliativo, reduciendo el tamaño del tumor, aliviando los síntomas y prolongando la supervivencia del enfermo [57].

El tratamiento puede verse dificultado por diferentes razones:

- Las células de un tumor no suelen ser homogéneas, aunque se hayan originado a partir de una división determinada en el proceso de proliferación de las células defectuosas, se desarrollan diferentes células con variaciones de carácter bioquímico, morfológico e inmunológico debido a

errores mutagénicos. Esta variabilidad celular dificulta el carácter específico de los fármacos citostáticos.

- Algunos fármacos citostáticos actúan en el proceso de división celular. Las células cancerígenas suelen ser mayoritariamente de división rápida y los citostáticos actúan de modo muy eficaz sobre estas. Sin embargo, un pequeño porcentaje de células malignas se pueden encontrar en un estado de reposo. Estas pocas células, si no se dividen en presencia del citostático, la acción del mismo resulta ineficaz.
- En un proceso de tratamiento del cáncer con citostáticos, las células sensibles al tratamiento son destruidas, pero el resto de células cancerígenas que no son tan sensibles, sobreviven y proliferan, e incluso, pueden hacerse resistentes a un fármaco determinado.

Por estos motivos, el tratamiento con citostáticos, se realiza mediante la acción conjunta de diferentes tipos de citostáticos, ya sea suministrándolos de manera conjunta o en etapas sucesivas. La efectividad del tratamiento se incrementa teniendo en cuenta la administración de fármacos bajo los siguientes supuestos:

- Activos para más de un tipo de población tumoral del enfermo
- Que actúen en diferentes fases del ciclo celular o con variados mecanismos de acción
- Con toxicidad prolongada en el tiempo.
- Con sinergia con otros fármacos.

Los fármacos citostáticos son tratamientos muy eficaces contra tumores malignos diseminados, como son las leucemias, linfomas y mielomas, así como para algunos tumores localizados. En el tratamiento contra los tumores localizados, los fármacos antineoplásicos se complementan con cirugía y/o radioterapia.

Sin embargo, algunos tumores resultan insensibles a la quimioterapia, ya sea por el tipo de tumor o por una resistencia desarrollada por el propio tumor, similar a la resistencia bacteriana con los antibióticos.

Otra problemática de los tratamientos con citotóxicos son los efectos secundarios provocados. Las vías de administración de los tratamientos con citostáticos son la parenteral y oral. De este modo, el fármaco o profármaco se extiende por todos los rincones del cuerpo. Cuando el fármaco está activo, actúa

principalmente sobre las células malignas, sin embargo, concentraciones elevadas de fármaco citostático pueden dañar células sanas. Con objeto de garantizar la eliminación total de las células malignas, se trabaja con concentraciones altas de citostáticos lo que provoca la aparición de efectos secundarios como son:

- Debilitación del sistema inmunológico
- Hemorragias
- Cansancio
- Náuseas
- Alopecia