

Tesista: María Celina Sánchez Cerviño

Título al que aspira: Doctora en Ciencia de Materiales, UNMdP

Tema: “Aplicación de técnicas electrohidrodinámicas para la obtención de vesículas como sistemas de liberación controlada de agentes bioactivos”

Directora de tesis: Dra. Guadalupe Rivero

Co-director: Dr. Néstor Mariano Correa (IDAS, CONICET)

Lugar de Trabajo: Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA-CONICET-UNMdP)

Fecha de Defensa: 27 de febrero de 2026

Jurados:

Dra. María Rosa Katunar (CdS, INTEMA-UNMdP)

Dra. Mariana Adela Fernández (INFIQC, Universidad Nacional de Córdoba)

Dra. María Alejandra Molina (IITEMA, Universidad Nacional de Río Cuarto)

RESUMEN

Los sistemas de liberación controlada basados en vesículas, particularmente liposomas, son ampliamente utilizados en formulaciones farmacéuticas y biomédicas debido a su biocompatibilidad y versatilidad estructural. No obstante, los métodos convencionales de obtención de liposomas presentan limitaciones asociadas a la complejidad de los procesos multietapa, la baja estabilidad durante el almacenamiento y la reproducibilidad entre lotes. Estas limitaciones impulsan la búsqueda de enfoques alternativos con mayor control estructural, estabilidad y simplicidad operativa.

En este contexto, la presente tesis doctoral propone un enfoque no convencional, basado en el uso de materiales híbridos polimérico-fosfolipídicos procesados por técnicas electrohidrodinámicas como plataformas sólidas. Se exploran dos estrategias para la obtención de vesículas lipídicas en medio acuoso: por un lado, la preorganización de fosfolípidos en matrices sólidas para su posterior autoensamblaje *in situ* y, por otro, la inmovilización de vesículas preformadas en fibras poliméricas, ambas orientadas a la estabilización y el almacenamiento en estado sólido como alternativa a los esquemas basados en dispersiones líquidas.

Se obtuvieron y caracterizaron membranas híbridas a partir de polivinilpirrolidona (PVP) empleando distintas fuentes de fosfolípidos y sistemas de solventes, analizando su impacto tanto en la procesabilidad como en las propiedades finales de los materiales y de las vesículas resultantes. Para ello, las membranas obtenidas fueron analizadas en estado sólido, evaluándose su organización fisicoquímica, propiedades térmicas y morfología, e incluyéndose ensayos de almacenamiento para todas las formulaciones desarrolladas. Tras la disolución de las membranas en soluciones acuosas, se constató la formación de vesículas y se determinaron su tamaño, estabilidad coloidal e integridad estructural. A partir de este análisis comparativo, se seleccionó una formulación óptima, sobre la cual se profundizó la caracterización. Asimismo, se exploró la factibilidad de la esterilización por radiación UV y su impacto sobre la estructura de las membranas y las propiedades vesiculares.

Se incorporó quercetina (Q) como agente bioactivo modelo en la membrana híbrida seleccionada como óptima. Se evaluaron su eficiencia de encapsulamiento, la estabilidad coloidal frente a variaciones de pH y tiempo, la integridad estructural de las vesículas obtenidas, los perfiles de liberación del fármaco y la biocompatibilidad mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro*. Los resultados evidencian que la arquitectura híbrida PVP–fosfolípido permite alojar Q sin comprometer las propiedades coloidales del sistema. Asimismo, se observó que la radiación UV afecta la estabilidad del sistema cuando el fármaco está presente, lo que limita el uso de este método de esterilización para las membranas cargadas.

Como estrategia complementaria, se desarrollaron matrices hidrofílicas basadas en poli(óxido de etileno) (PEO) mediante electrohilado, incorporando vesículas preformadas (vacías y cargadas con Q) para generar una arquitectura *nano-in-nano*. Se evaluó la influencia de este enfoque sobre las propiedades estructurales y térmicas de los materiales, así como sobre las características e integridad estructural de las vesículas recuperadas tras la disolución de la matriz.

Finalmente, se integraron los resultados obtenidos, destacándose el potencial de los precursores sólidos electrohilados como plataformas versátiles para la obtención y estabilización de sistemas vesiculares, y se delinearon perspectivas de trabajo futuro orientadas al desarrollo de sistemas de liberación controlada y biomateriales funcionales.

ABSTRACT

Vesicle-based controlled release systems, particularly liposomes, are widely used in pharmaceutical and biomedical formulations due to their biocompatibility and structural versatility. Nevertheless, conventional methods for liposome production present limitations associated with the complexity of multistep processes, low stability during storage, and batch-to-batch reproducibility. These limitations drive the search for alternative approaches offering improved structural control, stability, and operational simplicity.

In this context, the present doctoral thesis proposes a non-conventional approach based on the use of hybrid polymer–phospholipid materials processed by electrohydrodynamic techniques as solid platforms. Two strategies are explored for obtaining lipid vesicles in aqueous media: on the one hand, the pre-organization of phospholipids within solid matrices for subsequent *in situ* self-assembly and, on the other hand, the immobilization of preformed vesicles within polymeric fibers. Both strategies are aimed at stabilization and storage in the solid state as an alternative to schemes based on liquid dispersions.

Hybrid membranes were obtained and characterized from polyvinylpyrrolidone (PVP) using different phospholipid sources and solvent systems, and their impact on both processability and the final properties of the materials and the resulting vesicles was analyzed. For this purpose, the membranes were characterized in the solid state by evaluating their physicochemical organization, thermal properties, and morphology, and storage studies were conducted for all developed formulations. After dissolution of the membranes in aqueous solutions, vesicle formation was confirmed, and their size, colloidal stability, and structural integrity were determined. Based on this comparative analysis, an optimal formulation was selected for further characterization. In addition, the feasibility of UV radiation sterilization and its impact on membrane structure and vesicular properties were investigated.

Quercetin (Q) was incorporated as a model bioactive agent into the hybrid membrane selected as optimal. Encapsulation efficiency, colloidal stability under pH variations and over time, structural integrity of the obtained vesicles, drug release profiles, and biocompatibility assessed through in vitro cytotoxicity assays were evaluated. The results demonstrate that the hybrid PVP–phospholipid architecture allows the incorporation of Q without compromising the colloidal properties of the system. Furthermore, UV radiation was found to affect system stability in the presence of the drug, limiting the applicability of this sterilization method for loaded membranes.

As a complementary strategy, hydrophilic matrices based on poly(ethylene oxide) (PEO) were developed by electrospinning, incorporating preformed vesicles (empty and Q-loaded) to generate a nano-in-nano architecture. The influence of this approach on the structural and thermal properties of the materials, as well as on the characteristics and structural integrity of the vesicles recovered after matrix dissolution, was evaluated.

Finally, the results were integrated, highlighting the potential of electrospun solid precursors as versatile platforms for the production and stabilization of vesicular systems, and future perspectives were outlined toward the development of controlled release systems and functional biomaterials.