

Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Ingeniería Mexicali
Bioingeniería



Tesis:

Electrohilado de películas de fibras de alcohol polivinílico (PVA) para su aplicación como apósitos dosificadores de Insulina Glargina

Alumna:

Jauregui Cervantez Rosario Elena

Director de tesis:

Dr. Juan Carlos García Gallegos

Codirector de tesis:

Dr. Alexis Alejandro Salazar Navarro

Fecha:

Mexicali, B.C. a 24 de noviembre de 2025

RESUMEN

Este proyecto de tesis se centra en el desarrollo de una solución innovadora dentro del campo de la bioingeniería, específicamente en el diseño de un sistema de liberación controlada de medicamentos. El objetivo es abordar uno de los principales retos en el tratamiento de la diabetes: lograr una administración de insulina más eficiente y menos invasiva. Para esto, se diseñó un parche transdérmico elaborado a partir de alcohol polivinílico (PVA) combinado con insulina glargina —una insulina de acción prolongada— mediante la técnica de electrohilado. El PVA fue elegido por sus propiedades biocompatibles y biodegradables, así como por su capacidad para formar nanofibras a través del electrohilado, lo que permite obtener una alta relación superficie-volumen y un perfil de liberación controlada del fármaco. La incorporación de insulina glargina en la solución de PVA dio como resultado un entramado de nanofibras capaz de favorecer una liberación gradual del medicamento, lo que podría mejorar la adherencia al tratamiento al disminuir la frecuencia de inyecciones.

DEDICATORIA

Al Todo Poderoso, de quien todo procede.

1 corintios 8:6

A mis padres:

A Rigoberto Jaureguí y Sonia Cervantez, por ser mi fuerza en los días difíciles y mi impulso en cada sueño. Gracias por luchar incansablemente para que yo pudiera avanzar, por cada sacrificio silencioso, por cada desvelo y por nunca soltar mi mano. Este logro nació también de su esfuerzo, de su amor y de la valentía con la que siempre me sacaron adelante. Este triunfo es tan mío como suyo.

A mi familia,

Especialmente a Héctor García e Ivonne Jaureguí, cuya presencia, amor y apoyo incondicional acompañaron cada paso de mi camino académico. Gracias por creer en mí con una fuerza que sostuvo mis días más difíciles y dio luz a este logro que hoy celebro. Este triunfo también es de ustedes.

Al amor de mi vida:

Alexis Ramses Arroyo Maciel,

Por ser mi inspiración, mi paz y mi mayor impulso. Sin tu amor, este camino no habría brillado igual, este logro también lleva tu corazón, porque sin tu amor, este sueño no habría encontrado su camino.

A mi hermano:

Moisés Rojas,

Por ser mi apoyo constante, por brindarme una confianza inquebrantable y por caminar conmigo en cada etapa de este recorrido. A tí, con todo mi cariño y gratitud, dedico esta parte de mi camino.

A mis queridas Abuelas Rosario Jaureguí, Irasema Leal, por su amor constante y por acompañarme con el corazón en cada paso de este camino. Este logro también es suyo.

A la memoria de mi abuelo Elías Jaureguí Martínez "El Viejolín".

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar patente mi más profundo agradecimiento al Dr. Juan Carlos García Gallegos, quien no solo fungió como tutor de esta investigación, sino que también me brindó un apoyo incondicional, guía paciente y confianza en cada etapa del proceso. Su dedicación, orientación y calidad humana fueron un pilar fundamental para que este trabajo cobrara vida.

Deseo expresar mi profundo agradecimiento al CICATA por abrirme las puertas y brindarme el espacio necesario para llevar a cabo esta investigación. Asimismo, extendo mi sincero reconocimiento al Dr. Juan Sanabria y al Dr. Sanmartín, cuya guía, apoyo y disposición fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Manifiesto también mi agradecimiento al BIOQUIM por su valiosa colaboración en el desarrollo experimental y por poner a mi disposición su tiempo, experiencia y equipo de trabajo. Agradezco especialmente al Dr. Alexis Salazar y a la M. en C. María Fernanda Gutiérrez, por su apoyo, orientación y disposición constante para contribuir al progreso de este proyecto.

A las diferentes personas (familiares, compañeros de trabajo y amigos en general) quienes, con su interés genuino y constante apoyo, siempre me dieron el impulso y me comprometieron a seguir adelante hasta alcanzar esta meta.
De manera especial, a Yaresmi González, por siempre brindarme su mano, por estar al pendiente de mi proceso y por acompañarme con su apoyo incondicional en cada paso del camino.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS

1.1. Alcohol polivinílico (PVA).....	11
1.2. Técnicas físicas, químicas y biológicas para producir fibras de PVA.....	12
1.3. Técnicas de fabricación de hiladas.....	12
1.3.1. Electrohilado polimérico.....	14
1.3.2. Técnica de electrohilado (Electrospinning).....	18
1.3.3. Parámetros de la solución.....	19
1.3.4. Concentración de la solución.....	20
1.3.5. Tensión superficial.....	20
1.3.6. Conductividad de la solución.....	21
1.3.7. Efecto dieléctrico del disolvente.....	22
1.3.8. Parámetros del proceso de electrohilado.....	23
1.3.8.1. Voltaje aplicado en el electrohilado.....	23
1.3.8.2. Flujo de salida del polímero.....	24
1.3.8.3. Distancia entre la punta de la aguja y plato recolector.....	24
1.3.8.4. Parámetros ambientales.....	26
1.4. Insulina Glargina.....	28
1.4.1. Insulinas basales.....	29
1.4.2. Espectroscopía vibracional IR del alcohol polivinílico impregnado con insulina glargina.....	31
1.4.2.1. Bandas de absorción del PVA en un perfil IR.....	31
1.4.2.2. Bandas de absorción de insulina Glargina en un perfil de IR.....	32
CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN.....	35
Objetivo general.....	35
Objetivos específicos.....	35

Hipótesis.....	35
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA.....	36
3.1. Electrohilado de los apósitos.....	36
3.1.1. Cálculo para obtener la solución de PVA.....	37
3.1.2. Apósito del PVA 10% con insulina Glargina.....	38
3.1.2.1. Primer electrohilado con insulina Glargina.....	38
3.2. Geometría y medición de propiedades mecánicas de los apósitos.....	39
3.3. Caracterización estructural de los apósitos por espectroscopía infrarroja.....	39
3.4. Caracterización morfológica de los apósitos mediante microscopía electrónica de barrido.....	41
3.5. Determinación de la tasa de liberación de insulina mediante espectroscopía UV/Vis.....	42
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	43
4.1. Electrohilado.....	45
4.2. Geometría de las muestras y sus propiedades mecánicas.....	50
4.2.1. Esfuerzo a la ruptura.....	52
4.2.2. Análisis de las gráficas de esfuerzo mecánico en la muestra de PVA.....	60
4.3. Caracterización estructural de los apósitos por espectroscopía infrarroja.....	64
4.4. Caracterización morfológica de las fibras de los apósitos mediante microscopía electrónica de barrido.....	66
4.5. Tasa de liberación de insulina medida por espectrofotometría UV/Vis.....	80
CONCLUSIONES.....	81
REFERENCIAS.....	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de PVA a) Parcialmente hidrolizada, b) Totalmente hidrolizada.....	11
Figura 2. Ensamblaje de la técnica de electrospinning.....	16
Figura 3. Diversos ensambles de la técnica de electrospinning.....	17
Figura 4. Fórmula química desarrollada de insulina Glargina.....	30
Figura 5. Fórmula química desarrollada del acetato de polivinílico (PVA).....	31
Figura 6. Inyecciones de insulina.....	34
Figura 7. Frasco de 5 ml con solución de PVA al 10%, 1 ml de insulina glargina.....	38
Figura 8. Microscopio electrónico de barrido.....	41
Figura 9. Proceso de formación de nanofibras por medio de campo eléctrico.....	44
Figura 10. Finalización del proceso de electrohilado.....	45
Figura 11. Almacenamiento del apósito.....	45
Figura 12. Tiras de apósito de PVA con dimensiones de 4x1cm.....	47
Figura 13. Prueba de espesor de cada tira.....	48
Figura 14. Almacenamiento de las tiras después de la prueba de espesor.....	48
Figura 15. Tiras del apósito de PVA con insulina Glargina con dimensiones de 4x1cm.....	50
Figura 16. Diagrama esfuerzo–deformación PVA, gráfica 1.....	52
Figura 17. Diagrama esfuerzo–deformación PVA, gráfica 2.....	53
Figura 18. Diagrama esfuerzo–deformación PVA, gráfica 3.....	53
Figura 19. Diagrama esfuerzo–deformación PVA, gráfica 4.....	54
Figura 20. Diagrama esfuerzo–deformación PVA, gráfica 5.....	54
Figura 21. Diagrama esfuerzo–deformación PVA, comparación.....	55
Figura 22. Diagrama esfuerzo–deformación PVA/ insulina Glargina, gráfica 1.....	57
Figura 23. Diagrama esfuerzo–deformación PVA/ insulina Glargina, gráfica 2.....	58
Figura 24. Diagrama esfuerzo–deformación PVA/ insulina Glargina, gráfica 3.....	58

Figura 25. Diagrama esfuerzo–deformación PVA/ insulina Glargina, gráfica 4.....	59
Figura 26. Diagrama esfuerzo–deformación PVA/ insulina Glargina, comparación.....	59
Figura 27. Valores establecidos para la prueba de tensión.....	60
Figura 28. Prueba de FTIR en las muestras.....	61
Figura 29. Perfil del acetato de polivinílico (PVA).....	63
Figura 30. Perfil IR de la insulina Glargina.....	63
Figura 31. Perfil IR del PVA impregnado con insulina Glargina.....	64
Figura 32. Comparación de los tres perfiles IR: PVA, insulina y PVA+insulina.....	64
Figura 33. Muestras colocadas en barrilitos de cobre para SEM.....	65
Figura 34. Recubrimiento en baño de oro para muestras de PVA.....	65
Figura 35. Mediciones del diámetro de las nanofibras.....	66
Figura 36. Concentración vs absorbancia.....	67
Figura 37. Comparativa.....	68
Figura 38. Línea de tendencia y ecuación.....	68
Figura 39. Comparación de los apósitos en el minuto 1.....	69
Figura 40. Comparación de los apósitos en el minuto 5.....	70
Figura 41. Comparación de los apósitos en el minuto 10.....	70
Figura 42. Comparación de los apósitos en el minuto 15.....	71
Figura 43. Comparación de los apósitos en el minuto 30.....	73
Figura 44. Comparación de los apósitos en el minuto 60.....	73
Figura 45. Comparación de los apósitos en el minuto 120.....	74
Figura 46. Liberación relativa de insulina del apósito electrohilado a 15 voltios.....	75
Figura 47. Liberación relativa de insulina del apósito electrohilado a 18 voltios.....	75
Figura 48. Análisis comparativo entre las curvas de insulina de 15v y 18v.....	76
Figura 49. Comparación de los apósitos en el minuto 1.....	77
Figura 50. Comparación de los apósitos en el minuto 5.....	77

Figura 51. Comparación de los apósitos en el minuto 10.....	78
Figura 52. Comparación de los apósitos en el minuto 15.....	78
Figura 53. Comparación de los apósitos en el minuto 30.....	79
Figura 54. Comparación de los apósitos en el minuto 60.....	79
Figura 55. Comparación de los apósitos en el minuto 120.....	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables que controlar durante el proceso de electrohilado y su efecto en las características de las fibras.....	19
Tabla 2. Constante dieléctrica de algunos disolventes.....	22
Tabla 3. Constante dieléctrica de algunos disolventes.....	26
Tabla 4. Insulinas comercializadas en España.....	29
Tabla 5. Equipo y material necesario para la práctica	42
Tabla 6. Prueba de espeso /con muestra cuatro.....	46
Tabla 7. Prueba de espesor/muestra 1 insulina Glargina.....	49
Tabla 8. Esfuerzo a la ruptura de la muestra 4.....	51
Tabla 9. Esfuerzo a la ruptura de la muestra PVA con insulina Glargina.....	56
Tabla 10. Concentración vs absorbancia.....	67

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS

Dentro del campo de los biomateriales, especialmente aquellos destinados a la elaboración de apósitos, destacan tanto los de origen natural como los sintéticos, ya sea utilizados de manera individual o en combinación. En los últimos años, los polímeros naturales han recibido una atención creciente debido a su alta biocompatibilidad, amplia disponibilidad y ventajas medioambientales. Gracias a estas propiedades, ha sido posible desarrollar apósitos basados en proteínas y lípidos que, además de ser biodegradables, pueden combinarse con materiales sintéticos para aprovechar sus características mecánicas. Se espera que esta sinergia entre ambos tipos de materiales impulse avances significativos y llegue a dominar los tratamientos biomédicos en el futuro (Naseri y Ziora, 2018).

Actualmente existe una amplia variedad de polímeros utilizados en la elaboración de apósitos, que abarcan desde materiales sintéticos —como el alcohol polivinílico (PVA), la polivinilpirrolidona (PVP), el polipropileno (PP) y el polimetilmetacrilato (PMMA)— hasta polímeros de origen natural, entre los que destacan la quitina, el Aloe vera, el quitosano, la grenetina, la celulosa, el ácido hialurónico y el colágeno, así como sus derivados. La combinación estratégica de estos materiales permite imitar de manera más fiel la matriz extracelular de la piel y obtener mejores resultados en el cuidado y la regeneración de heridas (Valencia et al., 2016).

1.1. ALCOHOL POLIVINÍLICO (PVA)

El alcohol polivinílico (PVA) o también conocido como polietenol, es un polímero sintético soluble en agua, dispuesto en un principio por Herman y Heahnel en el año de 1924. Originándose a partir de ésteres polivinílicos. (Jones, 1973; Aslam, Kalyar, y Raza, 2018).

Se produce a través de la hidrólisis parcial o total del acetato de polivinilo, mediante la eliminación de los grupos acetato, también conocido como alcoholísis. La cantidad y extensión de hidroxilación sometida definirá las características físicas y químicas del polímero (Santos, 2016). En la Figura 1 se puede observar la fórmula semidesarrollada de la estructura del PVA parcialmente hidrolizada y totalmente hidrolizada.

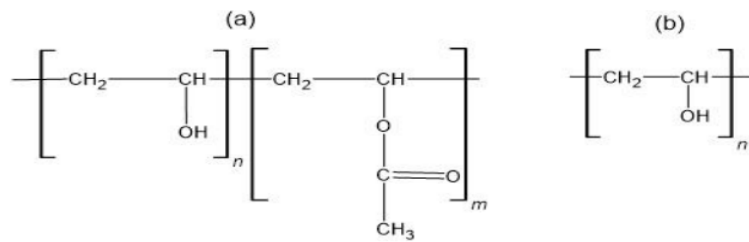


Figura 1. Estructura dePVA a) Parcialmente hidrolizada, b) Totalmente hidrolizada. Imagen modificada de (Gaaz & cols.,2015).

Las propiedades tanto físicas como químicas dependen directamente al porcentaje de hidrólisis a la que fue sometido el polímero. En estado puro resalta su capacidad de degradación por organismos biológicos y por medios líquidos, como el agua. Además, entre sus atributos destacan la gran resistencia a la tracción, estabilidad térmica, alta porosidad, aporte de flexibilidad, altas cualidades de barrera en gases, nula toxicidad y biocompatibilidad (Gaaz y cols., 2015).

Su punto de fusión ronda entre los 180-190°C y se desnaturaliza rápidamente por encima de 200°C, aunque no se funde como un termoplástico, es amorfo en su forma pura pero cuando se estira puede formar fibras cristalinas y cuenta con un coeficiente de Poisson entre 0,42 y 0,48 (Mariano, 2012).

Como parte de su aplicación, en la década de los 60's los japoneses se dedicaron a impulsar la producción de fibras de PVA, haciendo crecer las aportaciones industriales de este material (Jones, 1973). Entre ellos se encuentran el procesamiento de fibras textiles, fabricación de papel, tecnología de impresión, películas ópticas, polimerización en emulsión y como acondicionador y estabilizador del suelo. Las películas y revestimientos se caracterizan por su protección contra los vapores tóxicos y por la resistencia contra los disolventes orgánicos (Estrada y cols, 2020).

También presenta una gran versatilidad en aplicaciones médicas, por ejemplo, en la preparación de lágrimas artificiales, disoluciones para lentes de contacto, mayor protección contra agentes químicos en guantes de laboratorio, lubricantes oculares, estabilizador de muestras biológicas y como base en el desarrollo de nuevos polímeros (Flores y Isac, 2013)

Recientemente se han desarrollado nuevos métodos para la fabricación de biomateriales a escalas nanométricas, las cuales se clasifican en 2 grupos: en técnicas físicas, químicas y biológicas y en técnicas de fabricación hiladas (Tulinski y Jurczyk, 2017).

1.2. TÉCNICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS PARA PRODUCIR FIBRAS DE PVA

Se ha investigado el uso de andamios elaborados a partir de PVA como una alternativa a los injertos artificiales actualmente disponibles (Jiang et al., 2011). En términos generales, el PVA presenta propiedades que lo convierten en un material idóneo para el refuerzo de compuestos cerámicos, debido a sus excelentes características mecánicas, las cuales contribuyen a mejorar la resistencia estructural de dichos materiales (Horikoshi et al., 2006).

En cuanto a la fabricación de nanofibras, la técnica física emplea como recurso principal radiaciones de alta energía, presión o energía eléctrica o térmica, con el propósito de inducir procesos de fusión, abrasión, evaporación o condensación del material. Estas condiciones permiten obtener fibras con distintas morfologías, tamaños, porosidades y características superficiales. Entre los métodos más utilizados destacan la deposición por vapor, la ablación láser y diversas técnicas de hilado (Rasouli et al., 2019).

Por su parte, la técnica química implica la realización de reacciones entre dos o más especies para formar nanofibras, ya sea de manera directa o con el apoyo de fuentes externas. Entre los métodos más comunes se encuentran la microemulsión, el método sol-gel, la deposición electroquímica, la irradiación por ondas y la separación de fase. Finalmente, la técnica biológica comprende aquellos procesos basados en la interacción entre materiales y especies bioactivas, como bacterias o enzimas, sin necesidad de aplicar energía externa (Rasouli et al., 2019).

1.3. TÉCNICAS DE FABRICACIÓN DE HILADAS

La técnica de hilado es un método con gran potencial dentro del ámbito científico y tecnológico, ya que permite la fabricación de fibras extremadamente finas a partir de soluciones o fundidos poliméricos. Entre sus variantes, destaca el electrohilado, un proceso que emplea fuerzas eléctricas de alto voltaje para estirar y transformar una solución polimérica en fibras continuas con diámetros que pueden alcanzar la escala nanométrica. Esta técnica no solo es versátil y relativamente rentable, sino que además ofrece un control preciso sobre la morfología, el diámetro y la estructura de las fibras, lo que la convierte en una herramienta clave para aplicaciones biomédicas, farmacéuticas y de ingeniería de materiales (Rasouli et al., 2019).

1.3.1. ELECTROHILADO POLIMÉRICO

La historia del electrohilado y su automatización se remonta al siglo XVII. En 1628, William Gilbert documentó por primera vez fenómenos relacionados con la interacción de líquidos en campos magnéticos y electrostáticos, sentando las bases del estudio de fluidos bajo influencia eléctrica. Posteriormente, en 1914, John Zeleny realizó una contribución significativa al describir la formación de gotas en la punta de capilares metálicos y desarrollar el primer modelo matemático de fluidos sometidos a fuerzas electrostáticas. Sin embargo, el primer aparato de electrohilado fue inventado y patentado por Anton Formhals en 1934, consolidando el concepto moderno del proceso. Más tarde, en 1964, Sir Geoffrey Ingram Taylor estableció el fundamento teórico de este proceso al modelar el comportamiento del fluido cargado y describir la formación del característico cono alargado, hoy conocido como el cono de Taylor (Calzon, 2016).

Décadas después, en 1995, Doshi y Reneker reintrodujeron el electrohilado como una técnica clave para la creación de nanoestructuras, utilizando el término “spinning electrostático”. A partir de entonces, el número de estudios y publicaciones creció de forma sostenida, impulsado inicialmente por sus trabajos y posteriormente por autores como Huang, Reznik y Hohman, así como por nuevos pioneros como Stanger, Tucker y Staiger (Bhardwaj, 2010). En los últimos años, el creciente interés en la producción de microfibras y nanofibras ha motivado una expansión notable en la investigación y optimización de esta técnica, que finalmente adoptó el nombre actualmente aceptado: electrospinning en inglés, o electrohilado.

Originalmente, el electrohilado se empleaba principalmente para obtener fibras extremadamente delgadas destinadas a incrementar el área superficial de diversas matrices poliméricas. Hoy en día, su aplicación se ha diversificado hacia la fabricación de fibras en la escala nanométrica para una amplia gama de usos, que incluyen ensayos ópticos, ingeniería de materiales, liberación controlada de fármacos e investigación biomédica (Travis, 2008). En el campo de la bioingeniería, se ha convertido en una herramienta fundamental para la elaboración de andamios poliméricos destinados a procesos de regeneración tisular, proliferación celular y cultivo tridimensional, aspectos esenciales en la práctica clínica y el desarrollo de nuevas terapias.

La técnica de electrohilado combina principios de biología, física y tecnología de fabricación para producir nanofibras a partir de soluciones poliméricas. Utiliza solventes orgánicos o soluciones ácidas

que, mediante interacciones moleculares específicas, permiten la formación de fibras con estructura definida (Gonzales et al., 2020). Los polímeros naturales ofrecen ventajas como la biocompatibilidad y la capacidad de mimetizar funciones biológicas —incluida la señalización celular—; sin embargo, presentan limitaciones en el control de sus propiedades estructurales, como el diámetro de la fibra. En contraste, los polímeros sintéticos permiten un control más preciso de la morfología y características fisicoquímicas, pero con frecuencia muestran menor capacidad para promover interacciones biológicas (Jenkins & Little, 2019).

Entre los polímeros sintéticos utilizados en el electrohilado, el alcohol polivinílico (PVA) destaca por ser un material semicristalino, altamente hidrófilo, no tóxico y biocompatible. Sus propiedades mecánicas favorables, así como su solubilidad en agua, permeabilidad a gases y estabilidad térmica, lo han convertido en un material ampliamente estudiado. El grado de hidrólisis del PVA influye directamente en la resistencia de las microfibras, debido a su capacidad para absorber humedad del entorno (Park et al., 2010). Por estas características, el PVA ha sido extensamente investigado para la fabricación de apósitos, hidrogeles y parches transdérmicos destinados a aplicaciones biomédicas.

Los hidrogeles basados en PVA son particularmente atractivos debido a su biocompatibilidad y a la posibilidad de ajustar sus propiedades mecánicas y de hinchamiento. Estas capacidades les permiten adaptarse a diversas necesidades clínicas, desde la ingeniería de tejidos hasta la liberación controlada de medicamentos y el tratamiento de heridas. Su capacidad para formar redes tridimensionales estables ha permitido el desarrollo de parches transdérmicos de liberación prolongada. Por ejemplo, se han diseñado parches de doble capa basados en PVA que actúan como vehículos mucoadhesivos sensibles al pH, logrando liberar hasta un 60% de 5-fluorouracilo en 48 horas a pH 7.2 (Ukani et al., 2024).

De igual manera, la fabricación de parches de microagujas (agujas muy finas que se usan en un procedimiento cosmético y dermatológico para crear microlesiones controladas en la piel, estimulando así el proceso de curación natural del cuerpo) mediante hidrogeles de PVA ha mostrado resultados prometedores. Estos dispositivos aprovechan la biocompatibilidad y adhesividad del PVA para permitir una administración eficiente de fármacos, manteniendo estabilidad morfológica y una formación adecuada de las microagujas, lo que respalda su potencial en terapias transdérmicas (Varalakshmi Sureka et al., 2025).

1.3.2. TÉCNICA DE ELECTROHILADO

El electrohilado permite la producción de fibras poliméricas con diámetros variables entre 3mm y 5 μ m como mínimo (Pham et al., 2006). Consiste en un mecanismo eléctrico que puede ser manejado por diferentes variables, según los científicos Doshi, J. y Reneker, D.H.J (Doshi & Reneker, 1993) la clasificación se divide en: solución, propiedades, variables controladas y parámetros ambientales.

La técnica de electrohilado empieza por el ensamblaje de tres componentes principales: una fuente de alto voltaje que posee dos electrodos los cuales son conectados a la salida de la aguja metálica y otro directo a la placa recolectora (lámina de metal conductor). Para impulsar la solución del polímero a través del capilar hacia la placa recolectora, se utiliza una bomba de infusión (como se muestra en la Figura 2). La tensión superficial de la gota que se forma en el extremo de la aguja es vencida por la fuerza del campo eléctrico, la gota se distorsiona formando el cono de Taylor, esta distorsión provoca la expulsión del polímero cargado eléctricamente en dirección al colector formando hilos delgados, si, el colector es rotatorio es posible la preparación de fibras poliméricas alineadas (Duque et al., 2013).

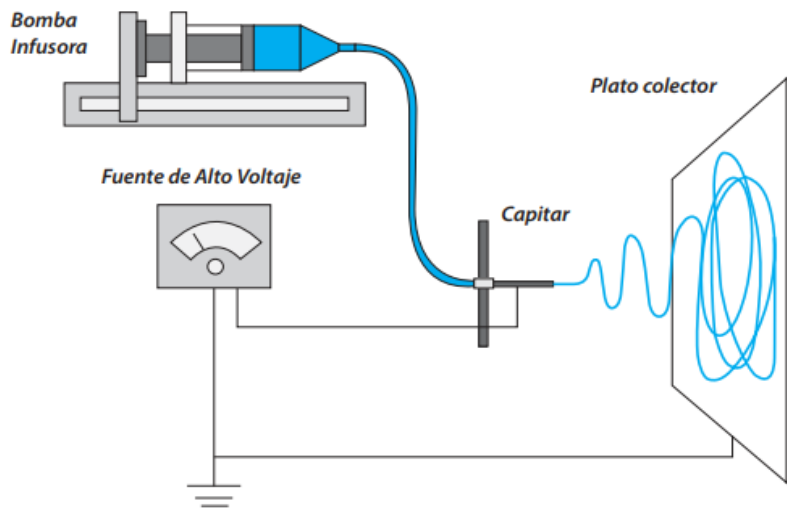


Figura 2. Ensamblaje de la técnica de electrospinning. (Li D & Xia Y. Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel? *Advanced Materials*.2004; 16(14), 1151–1170)

El control de los diferentes parámetros proporciona características únicas a la fibra obtenida por electrohilado, por lo cual el proceso de ejecución es muy importante y el disolvente utilizado será diferente sus parámetros de disolución.

La técnica puede ser desarrollada de forma horizontal o vertical (Figura 3). El principal inconveniente al trabajar en la posición vertical es la posible salida de gotas de solución desde el capilar hacia la placa recolectora las cuales caen sobre las fibras depositadas haciendo defectuosa la superficie de estas interrumpiendo dicho proceso. Para impulsar la solución a través del capilar puede utilizarse una bomba de infusión; si se trabaja de forma horizontal con cono como capilar, la salida de la solución puede estar determinada por la fuerza de gravedad ligada a la viscosidad de la solución (Duque et al., 2014).

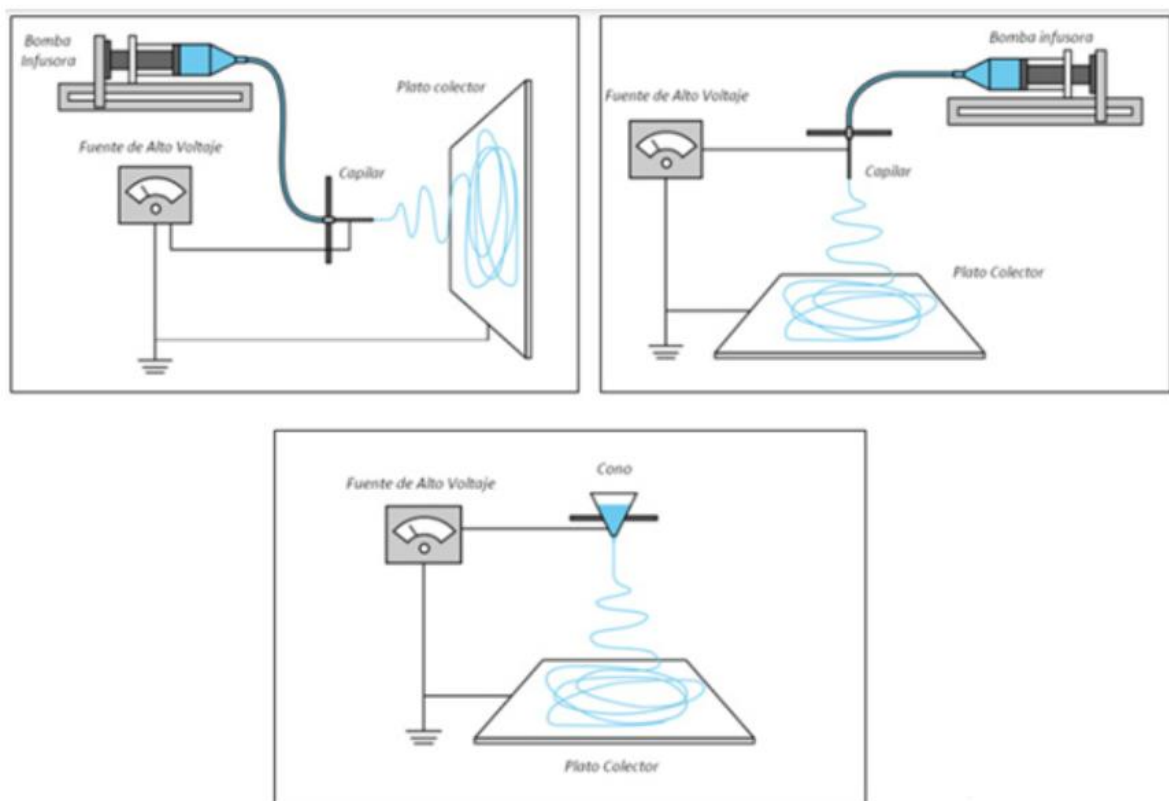


Figura 3. Diversos ensambles de la técnica de electrospinning. (Duque et al., 2013. Rev. Iber. Polímeros, 14(1), 10-27 (2014))

Para iniciar el proceso de electrohilado, el polímero debe disolverse en uno o varios solventes que garanticen su completa dilución. Esto evita el taponamiento del capilar durante el proceso y, al mismo tiempo, favorece la formación de fibras homogéneas. Los polímeros, al ser materiales dieléctricos, pueden considerarse como arreglos de dipolos microscópicos compuestos por cargas positivas y negativas cuyos centros no coinciden exactamente (Dekker, 1959). Estas cargas se mantienen en su posición por fuerzas atómicas y moleculares y solo pueden desplazarse ligeramente ante campos eléctricos intensos, lo que explica el estiramiento de la solución durante el electrohilado. A estas cargas se les denomina cargas ligadas, en contraste con las cargas libres que determinan la conductividad en materiales conductores (Fano et al., 1987).

En algunos casos, para mejorar las propiedades dieléctricas de la solución polimérica, se añaden solventes con constantes dieléctricas elevadas (Lee et al., 2003). Esto contribuye a la formación de fibras con menos defectos —especialmente la presencia de beads o gotas solidificadas que reducen el área superficial efectiva— y con diámetros más pequeños (Son et al., 2004).

Una vez preparada, la solución se coloca en una jeringa o cono y se somete a un alto voltaje. Bajo la acción del campo eléctrico, las cargas se acumulan en la punta del capilar, formando una gota. A medida que la intensidad del campo aumenta, la gota se estira y adopta una geometría cónica denominada cono de Taylor (Taylor, 1969; Reneker et al., 2000; Ramakrishna et al., 2005). Cuando la fuerza eléctrica supera la tensión superficial y las fuerzas cohesivas de la solución, se emite un chorro de fluido polimérico desde la punta del capilar hacia el colector.

Durante este trayecto, el chorro sufre un estiramiento adicional debido a las interacciones electrostáticas entre segmentos cargados, mientras que el solvente se evapora progresivamente. Como resultado, las fibras se solidifican antes de depositarse sobre el plato colector (Lannutti et al., 2007).

Tras la recolección, algunos autores recomiendan mantener las fibras en vacío para eliminar solventes residuales (Jiang et al., 2005; Zhao et al., 2007; Ravichandran et al., 2012). Esta precaución es esencial, ya que solventes como cloroformo, dimetilformamida y otros compuestos orgánicos pueden liberar vapores nocivos. Por ello, se recomienda el uso de sistemas de ventilación adecuados y equipo de protección personal para garantizar la seguridad de los operadores (Huang et al., 2003).

1.3.3. PARÁMETROS DE LA SOLUCIÓN

Hay varios parámetros que están estrechamente vinculados a las propiedades y características de las fibras producidas mediante electrohilado, por lo que es esencial controlar estos factores, en la Tabla 1, se resume la influencia de los parámetros en las características de las fibras obtenidas.

Tabla 1. Variables que controlar durante el proceso de electrohilado y su efecto en las características de las fibras.

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

1.3.4. CONCENTRACIÓN DE LA SOLUCIÓN

La concentración de la solución es uno de los parámetros clave que influyen en el tamaño y la morfología de las fibras. La concentración del polímero en la solución afecta tanto la viscosidad como la tensión superficial de ésta. La viscosidad de una solución polimérica está relacionada con el grado de enredo de las cadenas poliméricas: cuanto menos enredadas estén, menor será la viscosidad, y viceversa. El diámetro de las fibras tiende a aumentar a medida que la viscosidad se incrementa (Ramakrishna *et al.*, 2005). Si la solución está demasiado diluida, las fibras se rompen en gotas antes de alcanzar el plato colector debido a la tensión superficial; por otro lado, si la solución es demasiado concentrada, la formación de las fibras se ven impedida debido a la alta viscosidad, lo que dificulta el flujo de la solución a través del capilar (Sill & Von, 2008) (Deitzel et al., 2001).

1.3.5. TENSIÓN SUPERFICIAL

Doshi y Reneker demostraron que la disminución de la tensión superficial en una solución polimérica favorece la producción de fibras libres de defectos, particularmente sin la formación de “cuentas” o beads (Doshi & Reneker, 1995). La razón es que la tensión superficial tiende a minimizar el área superficial por unidad de masa, impulsando al chorro a adoptar geometrías esféricas. En contraste, la aplicación de un alto voltaje durante el electrohilado promueve un incremento del área superficial del chorro, contrarrestando esta tendencia y facilitando la obtención de fibras más delgadas y uniformes. Además, la fuerza viscoelástica del polímero actúa oponiéndose a cambios rápidos en la morfología del chorro, modulando así el estiramiento inducido eléctricamente.

El coeficiente de tensión superficial depende tanto del tipo de polímero como de los disolventes utilizados, por lo que su ajuste es crucial para optimizar la morfología de las fibras. En este sentido, la incorporación de disolventes auxiliares —como el etanol— en soluciones de baja tensión superficial puede mejorar significativamente la formación de fibras lisas y continuas, reduciendo defectos estructurales y favoreciendo una distribución más homogénea del diámetro (Fong et al., 1999).

1.3.6. CONDUCTIVIDAD DE LA SOLUCIÓN

La conductividad de la solución es un parámetro clave en el proceso de electrohilado, ya que determina su capacidad para transportar cargas bajo la influencia de un campo eléctrico. Las soluciones con alta conductividad permiten una mayor acumulación y movilidad de cargas, lo que intensifica las fuerzas electrostáticas que actúan sobre el chorro polimérico. Una estrategia común para incrementar este parámetro es la adición de sales u otros agentes iónicos, que elevan la densidad de portadores de carga en el sistema. Este aumento en la carga disponible potencia la fuerza eléctrica responsable del estiramiento del chorro, facilitando la formación de fibras más delgadas y reduciendo la aparición de defectos morfológicos (Barakat et al., 2009).

Diversos estudios han demostrado que, a medida que aumenta la conductividad eléctrica de la solución, el diámetro de las fibras disminuye de manera significativa. Esto se debe a que un chorro más cargado experimenta un estiramiento más pronunciado durante su trayectoria hacia el colector, lo que favorece la obtención de fibras continuas, homogéneas y de menor diámetro. Por el contrario, cuando la conductividad es baja, el chorro carece del estiramiento necesario para estabilizarse y afinarse, lo que puede resultar en fibras irregulares, con mayor variabilidad en el diámetro e incluso en la incapacidad de formar fibras bien definidas (Bhardwaj & Kundu, 2010).

1.3.7. EFECTO DIELECTRICO DEL DISOLVENTE

En el proceso de electrohilado, el disolvente desempeña dos funciones esenciales. En primer lugar, permite la disolución efectiva del polímero, lo que garantiza que las cadenas poliméricas estén suficientemente separadas y disponibles para formar un chorro estable bajo la acción del campo eléctrico. En segundo lugar, actúa como medio de transporte, llevando las moléculas del polímero disuelto desde la punta del capilar hasta el colector conforme el chorro se estira y viaja en el espacio electrostático (Ohkawa et al., 2004). Debido a estas funciones duales, las propiedades fisicoquímicas del disolvente —como su volatilidad, viscosidad y afinidad con el polímero— influyen directamente en la estabilidad del chorro, la velocidad de evaporación y la formación final de la fibra.

Entre estas propiedades, la constante dieléctrica destaca como un factor determinante en la calidad de las fibras obtenidas. Una solución formulada con disolventes de alta constante dieléctrica suele presentar una mayor capacidad para distribuir y estabilizar las cargas eléctricas, lo que conduce a un

estiramiento más eficiente del chorro. Como resultado, se reduce la aparición de defectos morfológicos, especialmente los "beads", y se favorece la formación de fibras más finas y uniformes (Deitzel et al., 2001). En este sentido, la elección del disolvente no solo debe considerar su capacidad de disolver el polímero, sino también sus propiedades eléctricas, cuyo impacto se refleja directamente en la morfología final de las fibras. Las constantes dieléctricas de los disolventes más utilizados en electrospinning se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Constante dieléctrica de algunos disolventes.

Disolvente	Constante dieléctrica
Cloroformo	4.8
Acetona	20.7
Etanol	24.55
Dimetilformamida	38.3
Agua	79
PVA	78.5

1.3.8. PARÁMETROS DEL PROCESO DE ELECTROHILADO

El proceso de electrohilado es altamente sensible a una serie de parámetros operativos y ambientales que determinan tanto la estabilidad del chorro como la morfología final de las fibras. Factores como el voltaje aplicado, el flujo de salida de la solución polimérica y la distancia entre la punta de la aguja y el colector influyen directamente en la formación del cono de Taylor, la elongación del chorro y la evaporación del disolvente durante el trayecto. A estos se suman las condiciones ambientales — principalmente la temperatura, la humedad relativa y la presión atmosférica— que afectan la viscosidad de la solución, la conductividad superficial y la velocidad de evaporación del disolvente. La interacción dinámica entre todos estos parámetros determina si se obtienen fibras continuas, uniformes y libres de defectos, o si, por el contrario, se desarrollan irregularidades como beads,

variaciones en el diámetro o incluso la inestabilidad completa del chorro. Estos factores deben controlarse cuidadosamente para optimizar el rendimiento y la calidad del electrohilado.

1.3.8.1. VOLTAJE APLICADO EN EL ELECTROHILADO

El voltaje es uno de los parámetros más relevantes en el proceso de electrospinning, aunque su efecto sobre el diámetro y la morfología de las fibras no siempre es uniforme. Algunos autores reportan que la aplicación de voltajes elevados incrementa el flujo de fluido transportado en el chorro, lo que puede traducirse en fibras de mayor diámetro (Huang et al., 2003). Por el contrario, otros estudios indican que un aumento en el voltaje tiende a reducir el diámetro de las nanofibras (Sencadas et al., 2012) y, simultáneamente, incrementa la probabilidad de defectos morfológicos como beads (Deitzel et al., 2001; Demir et al., 2002). Estas discrepancias reflejan la naturaleza compleja del proceso y la interacción entre múltiples factores fisicoquímicos.

Aun así, la tendencia más reportada sugiere que un voltaje elevado favorece un mayor estiramiento de la solución debido al incremento de la fuerza de Coulomb en el chorro y a la intensificación del campo eléctrico, lo que en la mayoría de los casos conduce a una disminución del diámetro de las fibras (Lee et al., 2004; Ribeiro et al., 2010). Sin embargo, la magnitud de este efecto depende directamente de las propiedades viscoelásticas del polímero y del tipo de disolvente empleado, por lo que es indispensable evaluar experimentalmente el comportamiento de cada sistema para determinar el rango óptimo de voltaje.

1.3.8.2. FLUJO DE SALIDA DEL POLÍMERO

Un flujo de salida reducido suele ser beneficioso durante el electrohilado, ya que permite que el disolvente tenga más tiempo para evaporarse antes de que el chorro alcance el colector. Esta evaporación más eficiente contribuye a la formación de fibras uniformes y a la disminución de defectos o irregularidades superficiales (Yuan et al., 2004). Por el contrario, cuando el flujo de salida aumenta, una mayor cantidad de solución es expulsada por unidad de tiempo, lo que dificulta la evaporación completa del disolvente durante el trayecto. Esto no solo incrementa el diámetro de las fibras, sino que también puede derivar en una mayor presencia y tamaño de defectos morfológicos (Zong et al., 2002; Ribeiro et al., 2010). En otras palabras, un flujo excesivo compromete el equilibrio entre la elongación

del chorro y la evaporación del disolvente, factores esenciales para obtener fibras delgadas y homogéneas.

Además, es fundamental mantener un flujo mínimo y estable que permita la formación y conservación del cono de Taylor, estructura imprescindible para un proceso continuo y controlado (Teo & Ramakrishna, 2006). El flujo de salida, por lo tanto, determina la cantidad de solución disponible para el electrospinning y está directamente ligado a la estabilidad del chorro, la uniformidad de las fibras y la calidad del producto final. Un control adecuado de este parámetro es crucial para ajustar el comportamiento reológico de la solución durante el hilado y para asegurar un proceso reproducible y eficiente.

1.3.8.3. DISTANCIA ENTRE LA PUNTA DE LA AGUJA Y PLATO COLECTOR

La influencia de la distancia entre la punta del capilar y el colector depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas de la solución polimérica, por lo que su efecto sobre la morfología final de las fibras puede variar. Cuando se trabaja con distancias excesivamente grandes, las fibras electrohiladas pueden romperse bajo su propio peso, especialmente si presentan diámetros muy pequeños y, por ende, menor resistencia mecánica (Li et al., 2003). Por otro lado, si la distancia es demasiado corta, el tiempo de vuelo del chorro resulta insuficiente para permitir la evaporación completa del disolvente, lo que favorece la formación de fibras húmedas, aplanadas o con morfología tipo cinta. Tanto distancias muy cortas como demasiado largas también se asocian con un incremento en la aparición de *beads* debido al desequilibrio entre estiramiento y evaporación (Ki et al., 2005).

La mayoría de los autores coincide en que un incremento moderado en la distancia proporciona un mayor tiempo de vuelo del chorro, lo que favorece un estiramiento adicional antes del depósito en el colector y, en muchos casos, conduce a fibras más delgadas y uniformes (Kang et al., 2010). En este sentido, la distancia óptima es un parámetro crítico que debe ajustarse considerando el tipo de polímero, la viscosidad de la solución, la tasa de evaporación del disolvente y las condiciones ambientales, con el fin de asegurar un equilibrio adecuado entre estiramiento, solidificación y calidad morfológica de las fibras.

1.3.8.4. PARÁMETROS AMBIENTALES

Casper et al. evaluaron la influencia de la humedad ambiental en la morfología de las fibras obtenidas mediante electrohilado y demostraron que un incremento en la humedad relativa favorece la formación de pequeños poros circulares en la superficie de las fibras (Casper et al., 2004). Este fenómeno se relaciona con la condensación de agua sobre el chorro o sobre las fibras recién formadas, especialmente cuando se emplean disolventes altamente volátiles, cuya evaporación rápida enfría localmente la superficie y facilita dicha condensación (Megelski et al., 2002; Bognitzki et al., 2001). La presencia de poros no siempre es indeseable; de hecho, puede ser beneficiosa en aplicaciones de ingeniería de tejidos, ya que incrementa la superficie específica y facilita la transferencia de proteínas, así como la migración celular a través de la matriz (Li et al., 2002).

La humedad ambiental también influye directamente en la velocidad de evaporación del disolvente. Con una humedad relativa baja, los disolventes volátiles pueden evaporarse demasiado rápido, afectando la estabilidad del chorro y favoreciendo la formación de fibras frágiles. Por el contrario, una humedad elevada puede retrasar la evaporación y conducir a fibras húmedas, aplanadas o con defectos morfológicos. De manera complementaria, la temperatura desempeña un papel importante al incrementar la tasa de evaporación y disminuir la viscosidad de la solución, lo que modifica el comportamiento del chorro y el diámetro final de las fibras (Demir et al., 2002). En conjunto, estos parámetros ambientales pueden generar una amplia variedad de morfologías y tamaños de fibra, como se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Constante dieléctrica de algunos disolventes.

Tipo de fibra	Parámetros involucrados	Aplicaciones
Aplanadas	Se atribuye a la formación de una capa de polímero en la superficie de la fibra, debido a la desigual evaporación del disolvente, la presión atmosférica tiende a colapsar la forma redonda de las fibras. Puede estar relacionada con el tipo de disolvente y la adición de sales a la solución (Kang <i>et al.</i> , 2010) (Koski <i>et al.</i> , 2004). Cantidad de sales, Repulsión de <i>Coulomb</i> entre los jets = fibras con este tipo de forma.	Sistemas biosensores, debido a la capacidad de transferir electrones y su actividad electroquímica.
Cintas	Se forma en las primeras condiciones a las fibras con formas aplanadas (Koombhongse <i>et al.</i> , 2001)	Sistemas biosensores, debido a la capacidad de transferir electrones y su actividad electroquímica.

<i>Helicoides</i>	Ocurre por la deformación de jet debido al impacto con el plato colector (Yu <i>et al.</i> , 2008) (Kessick & Tepper, 2004). La concentración de la solución promueve este comportamiento. El ángulo de incidencia del jet influye en la obtención de este tipo de fibras.	Nano y microsistemas electromecánicos y electromagnéticos, componentes ópticos avanzados, sistema de liberación de fármacos (Ramakrishna <i>et al.</i> , 2005) (Yu <i>et al.</i> , 2008).
Ramificadas	Se relacionan con la aparición de pequeños jets en la superficie del primer jet. La inestabilidad entre las fuerzas eléctricas y la tensión superficial generan inestabilidad del jet (Kooombhongse <i>et al.</i> , 2001) (McKee <i>et al.</i> , 2005).	En el caso de la liberación de fármacos, este comportamiento puede promover la acumulación de medicamento en algunas regiones de la muestra.
Huecas	Es posible obtener este tipo de fibras por medio de electrospinning coaxial (Li & Xia, 2004) (Fu <i>et al.</i> , 2011) (Díaz <i>et al.</i> , 2008) o por procesos químicos en las fibras electrohiladas (Wang <i>et al.</i> , 2012) (Wei <i>et al.</i> , 2011).	Nano dispositivos electrónicos y optoelectrónicos, conversión de energía, liberación del fármaco, protección ambiental, sensores entre otros (Li & Xia, 2004).
Fibras con beads	Los principales parámetros asociados con la formación de beads en el proceso son la tensión superficial y las propiedades viscoelásticas de la solución. Flujo de salida, distancia entre el capilar y el plato colector, voltaje, peso molecular, viscosidad de la solución, pueden promover la formación de este tipo de defectos (Fong <i>et al.</i> , 1999).	Son defectos indeseados dentro del proceso de electrospinning ya que disminuyen la superficie por unidad de área, afectando la homogeneidad de las fibras.
Fibras con poros	Humedad relativa y presión de vapor del disolvente contribuye a la aparición de poros en la superficie de las fibras (Bognitzki <i>et al.</i> , 2001).	Ingeniería de tejidos, catálisis, sensores.

1.4. INSULINA GLARGINA

La insulina glargina es un análogo de insulina humana obtenido mediante tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli*. Su estructura presenta dos modificaciones clave: la sustitución de asparagina por glicina en la posición A21 y la adición de dos residuos de arginina en la posición B30. Estos cambios alteran su solubilidad y favorecen la formación de microprecipitados en el tejido subcutáneo, lo que da lugar a una liberación lenta y sostenida. Como resultado, su inicio de acción es más lento que el de la insulina NPH (siglas de las palabras en inglés Neutral Protamine Hagedorn)

humana, pero su perfil es más estable, sin picos pronunciados, y con una duración prolongada que puede alcanzar entre 18 y 24 horas. Además, presenta menor variabilidad en la absorción, lo que permite imitar de forma más consistente la secreción basal fisiológica de insulina.

Clínicamente, la insulina glargina debe administrarse una vez al día, idealmente a la misma hora, aunque puede aplicarse en cualquier momento del día. En caso de hipoglucemias nocturnas, se recomienda preferir su aplicación por la mañana. La concentración plasmática en estado estacionario se alcanza entre 2 y 4 días después de iniciar el tratamiento. En situaciones excepcionales, algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 pueden requerir dos aplicaciones diarias para asegurar una cobertura completa de 24 horas. Durante el cambio de NPH administrada dos veces al día a una dosis única de glargina U-100, se aconseja reducir la dosis basal entre 20 % y 30 % durante las primeras semanas, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Por el contrario, cuando se cambia una sola dosis de NPH a glargina, la dosis suele mantenerse sin modificaciones (Mata, 2017).

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus efectos normales sobre las células, particularmente en tejidos clave como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. Esta reducción en la respuesta celular genera alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, lo que se traduce en una menor captación de glucosa, un aumento de la producción hepática de glucosa y cambios en la lipólisis y la síntesis proteica. Como mecanismo compensatorio, el páncreas incrementa la secreción de insulina, dando lugar a un estado de hiperinsulinemia que inicialmente mantiene niveles de glucosa casi normales, pero que a largo plazo contribuye al deterioro metabólico y al desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico.

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células β del páncreas en respuesta a diversos estímulos, siendo la glucosa el más importante (Orci, 1985; Itoh & Okamoto, 1980). Su función principal es mantener la homeostasis glucémica y de otros sustratos energéticos. Después de cada comida, la insulina suprime la liberación de ácidos grasos libres y favorece la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo. Además, inhibe la producción hepática de glucosa y promueve su captación en el músculo esquelético y en el tejido adiposo (McGarry, 1992).

Cuando existe resistencia a la insulina (RI), la respuesta celular a esta hormona se encuentra disminuida, lo que obliga al páncreas a aumentar su secreción para mantener transitoriamente la normoglucemia (Galgani & Ravussin, 2012). Este proceso genera un estado de hiperinsulinemia, característico en individuos con RI, especialmente tras comidas ricas en carbohidratos. La RI puede ser fisiológica (como en el embarazo, la pubertad o el envejecimiento) o patológica, en cuyo caso las causas pueden ser genéticas, ambientales, inducidas por fármacos o asociadas a diversas enfermedades. Cuando su origen es genético, suele manifestarse de manera más severa desde edades tempranas.

A nivel poblacional, la RI se relaciona estrechamente con la obesidad —particularmente la de predominio visceral—, el sedentarismo y patrones dietéticos poco saludables. En este contexto, el tejido adiposo visceral produce mayores cantidades de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-6, PAI-1, resistina, angiotensinógeno) y menores niveles de adiponectina, la cual posee efectos insulinosensibilizantes. Aunque la unión de la insulina a su receptor permanece conservada, la cascada de señalización posreceptor se ve alterada por estos mediadores inflamatorios. Curiosamente, mientras la vía “metabólica” se encuentra comprometida, la vía “anabólica” o mitogénica —dependiente de MAP quinasa— permanece funcional e incluso puede hiperactivarse (Gallager et al., 2008; Moreno et al., 2014). En este sentido, el diagnóstico del síndrome metabólico (SM) permite identificar a personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular o diabetes tipo 2; sin embargo, sus criterios dicotómicos pueden subestimar o sobreestimar el riesgo individual, ya que las variables involucradas se comportan de manera continua. Por ejemplo, una glicemia en ayuno elevada aumenta por sí sola el riesgo de diabetes tipo 2 aún sin cumplir otros criterios del SM, mientras que algunos individuos con SM pero sin alteración de la glicemia en ayunas pueden presentar un riesgo menor. Además, no todos los pacientes con SM tienen RI; estudios indican que su valor predictivo para identificar RI oscila entre 50 % y 78 % (Kahn et al., 2005).

En condiciones fisiológicas, la secreción de insulina ocurre según dos patrones distintos. El primero es un patrón basal continuo, cuyo objetivo es mantener la homeostasis de la glucosa en ayunas mediante la supresión de la producción hepática de glucosa. Este patrón basal representa aproximadamente el 50 % de la secreción total diaria de insulina. El segundo patrón corresponde a la secreción prandial, que se activa en respuesta a la ingesta de alimentos y reproduce el pico de insulina necesario para procesar la carga de glucosa posprandial. En terapia, las “insulinas basales” buscan imitar la secreción continua fisiológica, mientras que las “insulinas prandiales” están diseñadas para replicar la respuesta rápida que se produce tras las comidas.

1.4.1. INSULINAS BASALES

Se consideran insulinas basales aquellas formulaciones diseñadas para cubrir los requerimientos constantes y sostenidos de insulina entre las comidas y durante la noche, con el objetivo de mantener la producción hepática de glucosa bajo control y preservar la normoglucemia en ayunas. En un escenario ideal, estas insulinas deberían presentar un perfil de acción completamente “plano”, es decir, una liberación estable sin picos pronunciados que reduzca al mínimo el riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas. Sin embargo, en la práctica, las distintas insulinas basales difieren de manera significativa en parámetros como inicio de acción, tiempo hasta el pico máximo, duración total del efecto (véase Tabla 4) y, de manera crucial, en la variabilidad en su absorción entre dosis y entre individuos. Esta variabilidad determina en gran medida la estabilidad glucémica: formulaciones más modernas, como los análogos de acción prolongada y ultralarga, han sido diseñadas precisamente para disminuir estas fluctuaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, proporcionando una mayor previsibilidad terapéutica en comparación con insulinas humanas como la NPH.

Tabla 4. Insulinas comercializadas en España.

Insulina	Tipo de insulina	Inicio de acción	Pico de acción	Duración
NPH	Regular	2 hr	6 hr	12 hr
Glargina	Análogo de acción basal	2 a 4 hr	Sin pico	24 hr
Cristalina	Rápida	30 min	3 hr	6 hr
Glulisina (Apidra)	Análogo de acción ultra rápida	10 a 15 min	30 a 60 min	4 hr

Diabetes Práctica 2017;08 (Supl Extr 4):1-24. doi: 10.26322/2013.7923.1505400425.03.

1.4.2. ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL IR DEL ALCOHOL POLIVINÍLICO IMPREGNADO CON INSULINA GLARGINA

La insulina glargina (Figura 4) es un análogo de la insulina humana diseñado para ofrecer una duración de acción más prolongada que la insulina regular, con el fin de optimizar el control glucémico en

pacientes con diabetes. Su nombre deriva de las modificaciones estructurales específicas introducidas para lograr este perfil farmacológico extendido. En términos moleculares, la insulina glargina presenta dos cambios clave: la sustitución de la asparagina por glicina en la posición 21 de la cadena A y la adición de dos residuos de arginina en el extremo C-terminal de la cadena B. Estas modificaciones alteran su solubilidad y favorecen la formación de hexámeros en el sitio de inyección, lo que ralentiza su absorción y genera un efecto basal sostenido.

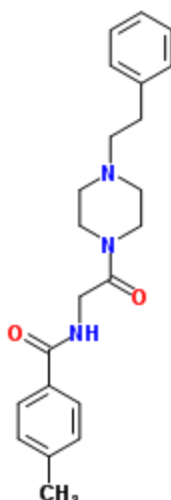


Figura 4. Fórmula química desarrollada de insulina glargina.

La interacción entre el acetato de polivinilo (PVA), (Figura 5), y la insulina puede afectar el perfil vibracional del PVA en el espectro de infrarrojo (IR) modificando las frecuencias e intensidades de las bandas de absorción en el espectro IR. Por ejemplo, la insulina puede formar enlaces de hidrógeno con el PVA, lo que puede afectar las vibraciones de los grupos funcionales del PVA: grupos hidroxilo (-OH) y acetato (-COO-). Las bandas de absorción del PVA pueden desplazarse hacia frecuencias más altas o bajas. La intensidad de las bandas de absorción del PVA puede aumentar o disminuir. La interacción con la insulina puede dar lugar a la aparición de nuevas bandas de absorción en el espectro IR del PVA.

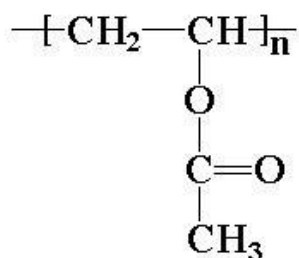


Figura 5. Fórmula química desarrollada del acetato de polivinílico (PVA).

1.4.2.1. BANDAS DE ABSORCIÓN DEL PVA EN UN PERFIL IR

El acetato de polivinilo (PVA) tiene un espectro IR característico que refleja su estructura molecular. A continuación, se presentan algunas de las bandas de absorción más comunes del PVA en un perfil IR:

- Banda de estiramiento del grupo OH: alrededor de 3400-3500 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento del grupo hidroxilo (-OH).
- Banda de estiramiento del grupo CH: alrededor de 2900-3000 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento del grupo metileno (-CH₂-) y metilo (-CH₃).
- Banda de estiramiento del grupo C=O: alrededor de 1730-1750 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo (-C=O) del acetato.
- Banda de deformación del grupo CH: alrededor de 1370-1450 cm⁻¹, correspondiente a la deformación del grupo metileno (-CH₂-) y metilo (-CH₃).
- Banda de estiramiento del grupo C-O: alrededor de 1200-1300 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento del grupo éster (-C-O-).

Otras bandas

- Banda de absorción del grupo acetato: alrededor de 1020-1050 cm⁻¹, correspondiente al estiramiento del grupo acetato (-COO-).
- Banda de absorción del esqueleto polimérico: alrededor de 800-900 cm⁻¹, correspondiente a las vibraciones del esqueleto polimérico del PVA.

1.4.2.2. BANDAS DE ABSORCIÓN DE LA INSULINA GLARGINA EN UN PERFIL IR

La insulina glargina es una proteína recombinante que tiene un espectro IR característico que refleja su estructura molecular. Algunas de las bandas de absorción IR más comunes de esta se presentan a continuación:

- Banda de estiramiento del grupo NH: alrededor de $3300-3400\text{ cm}^{-1}$, correspondiente al estiramiento del grupo amida (-NH-) de los enlaces peptídicos.
- Banda de estiramiento del grupo CH: alrededor de $2900-3000\text{ cm}^{-1}$, correspondiente al estiramiento de los grupos metileno (-CH₂-) y metilo (-CH₃) de los aminoácidos.
- Banda de estiramiento del grupo C=O: alrededor de $1650-1680\text{ cm}^{-1}$, correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo (-C=O) de los enlaces peptídicos (banda amida I).
- Banda de deformación del grupo NH: alrededor de $1550-1580\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a la deformación del grupo amida (-NH-) de los enlaces peptídicos (banda amida II).
- Banda de absorción de los grupos laterales: alrededor de $1200-1500\text{ cm}^{-1}$, correspondiente a las vibraciones de los grupos laterales de los aminoácidos.

Estructura secundaria

- Banda amida I: la posición y la forma de la banda amida I ($1650-1680\text{ cm}^{-1}$) pueden proporcionar información sobre la estructura secundaria de la proteína, como la presencia de hélices alfa, láminas beta o giros.

CAPÍTULO 2

JUSTIFICACIÓN

La *diabetes mellitus* constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido no solo a su creciente incidencia, sino también a las graves complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a un control glucémico inadecuado. Las enfermedades crónicas no transmisibles, como la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), representan uno de los mayores retos de salud tanto en el mundo como en México. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, en 2021 la DM2 afectó al 10.5% de los adultos entre 20 y 79 años, lo que equivale a unos 536.6 millones de personas, y se estima que en unos 20 años este porcentaje aumente a 12.2%. El mismo informe muestra que la prevalencia es parecida entre hombres y mujeres, aunque se incrementa notablemente en personas de 75 a 79 años; además, es más común en zonas urbanas (12.1%) que en las rurales (8.3%) y en países con ingresos altos (11.1%) respecto a los de ingresos bajos (5.5%)(Basto et al., 2022; Salas et al., 2018). En México, la DM2, junto con el sobrepeso y la obesidad, se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más serios de los últimos años (Global diabetes data report, 2000). Su prevalencia aumentó del 16.0% en 2018 al 18.3% en 2022 (Basto et al.,2020; World Health Organization, 2011). También es una de las principales causas de muerte en el país, con una de las tasas más altas en comparación con otras naciones de Latinoamérica y del mundo. Se calcula que, de todas las defunciones registradas en 2021, el 13% se debió a esta enfermedad (ley et al., 2014).

Aunque el tratamiento convencional mediante inyecciones subcutáneas de insulina (Figura 6) ha demostrado ser eficaz, con frecuencia se asocia a incomodidad, dolor local, riesgo de lipodistrofias y una adherencia terapéutica limitada. Además, la administración intermitente favorece fluctuaciones significativas en las concentraciones plasmáticas de insulina, lo que puede incrementar el riesgo de hipoglucemia y dificultar un control metabólico óptimo.



Figura 6. Las inyecciones de insulina consisten en extraer insulina de un vial con una jeringa y luego inyectarla (National Institutes of Health of Diabetes and digestive and kidney Diseases, 1950-2025) <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/insulina-medicamentos-tratamientos>

Ante estas limitaciones, surge la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras que permitan mejorar la precisión en la liberación del fármaco y el confort del paciente. En este sentido, los sistemas de liberación controlada, como los parches transdérmicos, representan una alternativa no invasiva capaz de suministrar fármacos de manera sostenida a través de la piel, evitando el primer paso hepático y reduciendo la frecuencia de administración. Este tipo de sistemas favorece concentraciones plasmáticas más estables, disminuyendo la aparición de picos y valles que suelen acompañar a las inyecciones convencionales. Dentro de estos desarrollos, el alcohol polivinílico (PVA) destaca como un polímero altamente biocompatible y con propiedades físico-mecánicas adecuadas —como flexibilidad, resistencia y capacidad de formar redes poliméricas estables— que lo convierten en un material prometedor para el diseño de matrices poliméricas destinadas a la liberación prolongada de principios activos.

La técnica de electrohilado permite la obtención de fibras micro- o nanométricas con una elevada relación superficie/volumen, lo cual favorece la difusión gradual y controlada de fármacos encapsulados. La incorporación de insulina glargina dentro de una matriz electrohilada de PVA podría posibilitar la formulación de un parche transdérmico de liberación prolongada, capaz de mantener niveles terapéuticos más constantes y reducir la dependencia de múltiples inyecciones diarias. Esto no solo mejoraría la eficacia terapéutica, sino también la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Por tanto, este trabajo se sustenta en la necesidad de diseñar y evaluar un sistema de liberación controlada

de insulina basado en materiales biocompatibles y en técnicas reproducibles, que constituya una alternativa viable y potencialmente superior a los métodos tradicionales de administración.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y evaluar un parche transdérmico de alcohol polivinílico (PVA) con insulina glargina obtenido mediante la técnica de electrohilado, con el propósito de lograr un sistema de liberación controlada que permita una administración sostenida del fármaco.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Formular soluciones poliméricas de PVA con insulina glargina en diferentes proporciones adecuadas para el proceso de electrohilado.
2. Optimizar los parámetros del proceso (voltaje, flujo, distancia de colecta) para obtener fibras uniformes y continuas.
3. Caracterizar morfológicamente las fibras obtenidas mediante microscopía óptica o electrónica para determinar su estructura superficial y diámetro promedio.
4. Evaluar el perfil de liberación in vitro de la insulina incorporada en las fibras de PVA bajo condiciones fisiológicas simuladas.
5. Comparar los perfiles de liberación obtenidos a distintos voltajes de electrohilado para identificar las condiciones más adecuadas de liberación sostenida.
6. Analizar la estabilidad de la insulina dentro de la matriz polimérica y la viabilidad del sistema como alternativa transdérmica.

HIPÓTESIS

La síntesis de un apósito mediante electrohilado que incorpora insulina glargina en una matriz de alcohol polivinílico (PVA) permitirá obtener un candidato viable para un sistema de liberación controlada, capaz de favorecer una difusión sostenida del fármaco.

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

Los materiales claves incluyen PVA, como polímero de base, e insulina glargina como agente terapéutico. Los métodos comprenden la preparación de la solución de PVA e insulina, seguida del proceso de electrohilado para fabricar los apósitos.

3.1. ELECTROHILADO DE LOS APÓSITOS

3.1.1. CÁLCULOS PARA OBTENER LA SOLUCIÓN DE PVA

Metodología para la Preparación de una Solución de Alcohol Polivinílico (PVA) al 10% p/v

La preparación de una solución de alcohol polivinílico (PVA) al 10% p/v (peso/volumen) se llevó a cabo mediante los siguientes pasos, asegurando una disolución eficiente y homogénea del polímero:

1. Cálculo de la cantidad de PVA necesaria: Para obtener una solución al 10% p/v en un volumen total de 5 mL, se determinó la masa de PVA requerida utilizando la fórmula:

$$\text{Concentración} = (\text{gr soluto}) / (\text{ml solución}) \times 100\%$$

Despejando la cantidad de PVA:

$$\text{gr (PVA)} = 0.500\text{gr} = 500\text{mg}$$

2. Preparación del solvente: Se preparó una mezcla de solventes compuesta por 4.75 mL (4750 μL) de agua desionizada y 0.25 mL (250 μL) de etanol. Esta combinación facilita la disolución del PVA y mejora la estabilidad de la solución final.
3. Disolución del PVA: El PVA, con un peso molecular entre 89,000 y 98,000 g/mol y una pureza superior al 99%, se añadió gradualmente a la mezcla de solventes mientras se agitaba constantemente para evitar la formación de grumos.
4. Aplicación de calor: La solución se calentó a 75°C durante 40 minutos, manteniendo una agitación continua. Este proceso asegura la completa disolución del PVA, resultando en una solución homogénea y transparente.

Este método garantiza la preparación de una solución de PVA al 10% p/v adecuada para diversas aplicaciones, incluyendo la fabricación de hidrogeles, películas y otros materiales poliméricos.

3.1.2. APÓSITO DE PVA 10% CON INSULINA GLARGINA

El siguiente procedimiento describe la preparación de una solución de PVA al 10% con insulina glargina, un paso clave para su posterior procedimiento mediante Electrospinning, esta técnica es utilizada para la fabricación de fibras ultrafinas con aplicaciones biomédicas, como la liberación controlada de fármacos. Para la preparación, se utiliza agua desionizada y etanol como solventes, asegurando la correcta disolución del PVA mediante calentamiento y agitación. Posteriormente, se incorpora la insulina Glargina, un análogo de acción prolongada utilizado en tratamientos para la diabetes, garantizando su adecuada mezcla antes del proceso final.

- Primero se tomó un frasquito con tapadera.
- Luego se agregaron los 475ml de H₂O desionizada con una micropipeta.
- Enseguida se agregaron los 0.25ml de EtoH con micropipeta.
- Después se encendió la placa a una temperatura de 75°C.
- Al llegar a dicha temperatura, se colocó el frasquito en la placa por 21 minutos sin dejar de agitarse.
- Una vez que pasó el tiempo, se añadieron los 0.5gr de PVA y se agitó durante 40 minutos.
- Transcurrido el tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente (20°C) por 2 horas.
- Después de las 2 horas, se agregó 1ml de insulina Glargina a la solución, se agitó sin calor por 20 minutos.
- Una vez que pasó el tiempo se llevó la solución al Electrospinning.

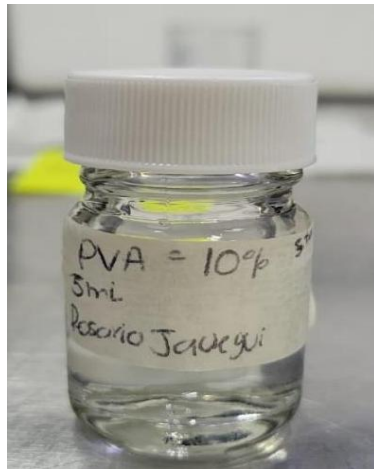


Figura 7. Frasco de 5ml con solución de PVA al 10%, 1ml de insulina Glargina.

3.1.2.1. PRIMER ELECTROHILADO CON INSULINA GLARGINA

El proceso de Electrospinning con insulina Glargina es una técnica clave para la fabricación de nanofibras con aplicaciones biomédicas, especialmente en liberación controlada de fármacos.

- Primero se forró de papel aluminio la placa que tiene el Electrospinning, (placa de cobre de 10 x 10 cm) la cual recolecta las nanofibras, la parte brillante del aluminio queda en la parte de afuera.
- Después se cargó la jeringa de 5ml con la primera solución de PVA 10%.
- Por consiguiente, se colocó la jeringa en el Electrospinning, la cual tiene una punta cortada de 22G x 30mm y un diámetro interno de la jeringa de 12.36mm.
- Luego se midió con una regla para obtener 15cm de distancia de la punta de la aguja ya puesta a la placa.
- Se ajustó la placa y se elevó para que la punta quedará al centro de la placa.
- Seguidamente se ajustaron los parámetros del Electrospinning

Velocidad	Volumen	Diámetro
1.0ml/hr	5ml	12.36mm

- Una vez que se ajustaron los parámetros, se conectaron dos caimanes, uno de color rojo a la aguja y el otro de color negro a la placa recolectora.
- Posteriormente se le dio un voltaje de 18V.

Solo pasaron 2.5ml lo que fueron dos horas y media.

3.2. GEOMETRÍA Y MEDICIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DE LOS APÓSITOS

El espesor de cada parche fue determinado con un Mitutoyo Digimatic Medidor Absolute 547-500S (CICATA-IPN, Ciudad de México), tomando mediciones en distintos puntos de cada muestra (4 x 1cm) para garantizar uniformidad.

Las propiedades mecánicas se evaluaron con un texturómetro TA.XT2i Texture Analyser (CICATA), aplicando pruebas de tensión para determinar la resistencia, la elongación y la flexibilidad del material. Estos parámetros fueron fundamentales para analizar la estabilidad estructural y la viabilidad del parche como sistema transdérmico.

3.3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS APÓSITOS POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Para identificar los grupos funcionales y confirmar la incorporación del fármaco dentro de la matriz polimérica, se utilizó un espectrofotómetro de infrarrojo Cary 630 FTIR (CICATA). De manera complementaria, se realizó un segundo análisis mediante FTIR D-ATR G8180-68001 4300 HH (BIOQUIM). Para ello, se colocó una gota de insulina sobre el cristal del equipo, la cual se secó con aire caliente hasta obtener la muestra en estado sólido. Se analizaron ocho muestras en total:

- Dos de insulina glargina a 15 V
- Dos de insulina glargina a 18 V
- Dos de PVA sin insulina a 15 V
- Dos de PVA sin insulina a 18 V

Este análisis permitió observar las bandas características del PVA y de la insulina, así como las posibles interacciones entre ambos componentes después del proceso de electrohilado.

3.4. CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA DE LOS APÓSITOS MEDIANTE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO

La prueba de SEM (Microscopía Electrónica de Barrido, SEM por sus siglas en inglés: Scanning Electron Microscopy) es una técnica utilizada para obtener imágenes detalladas de la superficie de una muestra a nivel microscópico.

Esta prueba utiliza un haz de electrones en lugar de luz visible para escanear la muestra, lo que permite obtener imágenes con una resolución mucho mayor que la de un microscopio óptico convencional. Los electrones interactúan con los átomos de la muestra, generando señales que se traducen en información sobre su morfología, composición y estructura superficial.

En el caso del PVA con insulina glargina, la CEM se emplea para analizar la morfología y distribución de las nanofibras, proporcionando información crucial sobre la calidad y estructura del material desarrollado.

- Se prepararon las muestras, se cortó una muestra del apósito con insulina Glargina (primera muestra) de 0.5 x 0.5mm y otra muestra de 0.5 x 0.5mm sin insulina (cuarta muestra).
- Se colocaron las muestras en unos barrilitos de cobre.
- Por consiguiente, se llevaron al recubrimiento en baño de oro (ya que el PVA es un polímero que no es conductor), gracias al sistema recubridor por pulverización catódica en frío Denton Vacuum.
- Una vez listas las muestras se llevaron al microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-6390LV, donde se obtuvieron imágenes de la morfología de los apósitos (ver Figura 8)



Figura 8. Microscopio electrónico de barrido donde se analizaron las muestras.

3.5. DETERMINACIÓN DE LA TASA DE LIBERACIÓN DE INSULINA MEDIANTE ESPECTROSCOPIA UV/VIS

El perfil de liberación de la insulina glargina desde las matrices de PVA se determinó utilizando un espectrofotómetro UV/VIS PerkinElmer Lambda 365 (BIOQUIM). Para este análisis se prepararon cuatro muestras de 1.5 cm² correspondientes a las formulaciones de 15V y 18V, con insulina y PVA solo, que se colocaron individualmente en 10 mL de agua destilada estéril. Se tomaron alícuotas de 3 mL en los tiempos de 1, 5, 10, 30, 60 y 120 minutos. La absorbancia se midió a la longitud de onda característica de la insulina glargina, y los resultados se expresaron como porcentaje de liberación acumulada a lo largo del tiempo. Este ensayo permitió comparar el comportamiento de liberación entre las formulaciones de 15V y 18V, observando una tendencia dependiente del voltaje aplicado y del tiempo de exposición, lo cual confirmó la eficacia del sistema en la liberación sostenida del fármaco.

En general y como resumen, en la Tabla 5 se muestra el equipamiento que se utilizó para sintetizar y caracterizar los apósitos de fibras de PVA.

Tabla 5. Equipo y material necesario para la práctica.

Equipo	Material
Electrospinning new era pump systems inc. (CICATA)	ALDRICH PVA 89,000 – 98,000 , 99+% hydrolyzed. (CICATA)
Fuente de poder 3PN116C Variable manual. (CICATA)	Insulina Glargina Amsa laboratorio 100 UI/mL. (CICATA)
Placa caliente de agitación Barnstead Thermolyne (CICATA)	Etanol etílico puro 96%. (CICATA)
Agitador magnético. (CICATA)	Aluminio 99%. (CICATA)
Multímetro digital 345 STEREN. (CICATA)	Agua desionizada tipo II. (CICATA)
Mitutoyo digimaticmedidor Absolute 547-500S. (CICATA)	Barra de agitación magnética. (CICATA)
Computadora Crt 15 Alaska. (CICATA)	Jeringa 22G x 32mm. (CICATA)
Texturómetro TAXT2i Texture Analyser. (CICATA)	Frasco de vidrio. (CICATA)
Espectrofotómetro de infrarrojo Cary 630 FTIR. (CICATA)	Cortador. (CICATA)
Microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-6390LV. (CICATA)	Regla. (CICATA)
Pesa analítica Ohaus Adventurer. (CICATA)	Micropipeta. (CICATA)
PerkinElmer UV/VIS Lambda 365 (BIOQUIM)	Agua destilada esteril (BIOQUIM)
G8180-68001 4300 HH FTIR D-ATR (BIOQUIM)	Insulina Glargina Amsa laboratorio 100 UI/mL.
ECOSHEL VERTICAL PRESSURE STEAM STERILIZER MODEL CVQ-B75L. (BIOQUIM)	Fascos de precipitado (BIOQUIM)
	Micropipetas. (BIOQUIM)
	Jeringa. (BIOQUIM)
	Etanol 70% (BIOQUIM)

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ELECTROHILADO

El proceso de electrohilado utilizado para la obtención de las nanofibras se llevó a cabo empleando una solución polimérica de alcohol polivinílico (PVA) combinada con insulina glargina. Previamente, el PVA fue disuelto en agua destilada mediante calentamiento y agitación constante hasta obtener una solución homogénea. Una vez enfriada, se incorporó la insulina glargina bajo condiciones controladas, asegurando una dispersión uniforme del fármaco dentro de la matriz polimérica.

La solución resultante se cargó en una jeringa conectada a una aguja metálica, la cual fue sometida a un campo eléctrico de alta intensidad. Al aplicar un voltaje, se generó una fuerza electrostática suficiente para superar la tensión superficial de la solución, dando lugar a la formación del cono de Taylor, característico del inicio del chorro electrohilado. A partir de éste, se expulsó un hilo fino y continuo que sufrió estiramiento y evaporación del solvente durante su trayecto hacia el colector (Figura 9).

La distancia entre la aguja y el colector se mantuvo fija para garantizar un proceso estable y permitir la solidificación adecuada del material durante su vuelo. El flujo de alimentación se reguló para evitar la formación de gotas o interrupciones en el chorro. Las fibras depositadas sobre el colector formaron un manto aleatorio de nanofibras, característico del electrohilado directo sobre una superficie plana.



Figura 9. Proceso de formación de nanofibras por medio de campo eléctrico.

En la Figura 10 y 11 se observa la etapa final del proceso de electrohilado, donde se aprecia la formación completa de las nanofibras de alcohol polivinílico (PVA) con insulina glargina sobre el colector. En esta fase, el proceso se detuvo una vez alcanzada la cantidad y espesor deseado del material fibroso, evidenciándose una capa homogénea y continua sobre la superficie de recolección. La obtención de las fibras bajo condiciones controladas de voltaje, flujo y distancia permitió asegurar la estabilidad del chorro polimérico y la adecuada deposición del material, garantizando la calidad estructural del parche transdérmico para su posterior caracterización.



Figura 10. Finalización del proceso de electrohilado.

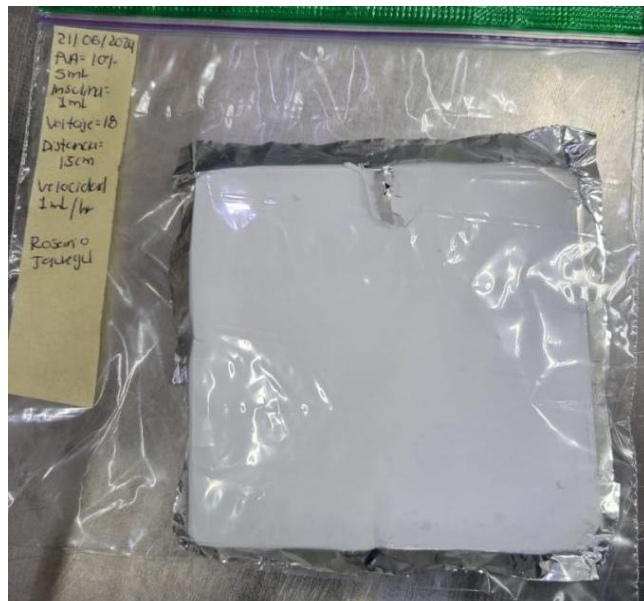


Figura 11. Almacenamiento de apósito.

4.2. GEOMETRÍA DE LAS MUESTRAS Y SUS PROPIEDADES MECÁNICAS

Para evaluar el espesor de la muestra solo del PVA, se realizaron pruebas en 5 tiras con dimensiones de 4 x 1 cm (lo ideal para estandarización es 5 x 1 cm), a cada tira se le tomaron 5 mediciones, dando un total de 25 mediciones en la prueba de espesor.

Tabla 6. Prueba de espesor/con muestra cuatro.

Tira 1	Tira 2	Tira 3	Tira 4	Tira 5
0.06mm	0.09mm	0.02mm	0.06mm	0.11mm
0.09mm	0.10mm	0.08mm	0.08mm	0.14mm
0.11mm	0.13mm	0.11mm	0.12mm	0.16mm
0.14mm	0.15mm	0.14mm	0.16mm	0.17mm
0.15mm	0.16mm	0.16mm	0.18mm	0.14mm

CÁLCULO DEL ÁREA DE LA MUESTRA

La fórmula utilizada para calcular el área de la sección transversal de cada tira es:

Cálculo del esfuerzo máximo (f_{\max})

El esfuerzo máximo se calcula con la fórmula

$$f = F/A$$

- f = Esfuerzo aplicado (MPa)
- F = Fuerza aplicada (N)
- A = Área de la muestra (mm^2)

sustituyendo los valores:

$$f = (N)/(A (\text{mm}^2)) = f = (\text{MPa})$$

$$f = \frac{2.99}{25} 0.1196\text{mm}$$

$$f_{\max} = 0.1196\text{mm}$$

$$A = e \times a$$

Donde:

- A = Área de la sección transversal (mm^2)
- e = Espesor promedio de la muestra (mm)
- a = Ancho de la tira (mm)

Sustituyendo los valores:

$$A = e \cdot a = (0.1196\text{mm}) (10\text{mm})$$

$$A = 1.196\text{mm}^2$$

$$f_{\text{max}} = (\text{MPa})$$

Esto nos da el esfuerzo aplicado en MPa para la prueba de espesor.

A través de estas pruebas y cálculos, se determinó el área de la muestra y el esfuerzo aplicado sobre ella. Estas mediciones son fundamentales para evaluar las propiedades mecánicas del material, asegurando la uniformidad y resistencia de las fibras de PVA utilizadas en el estudio.



Figura 12. Tiras de apósito de PVA con dimensiones de 4x1cm.



Figura 13. Prueba de espesor de cada tira.

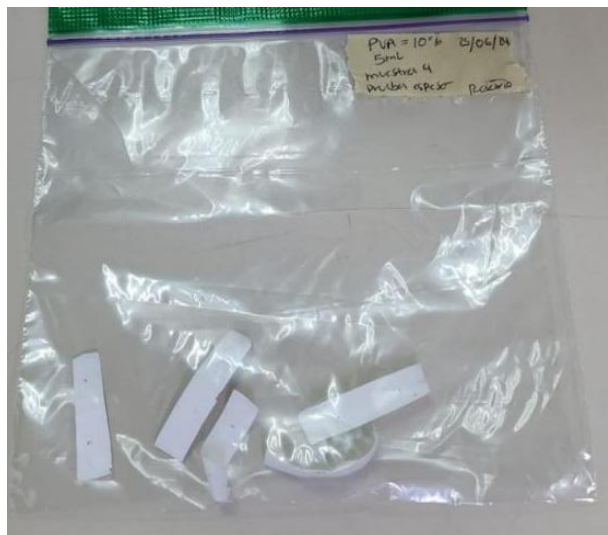


Figura 14. Almacenamiento de las tiras después de la prueba de espesor.

Después de realizar las mediciones de la muestra con PVA con insulina Glargina, se cortaron 5 tiras con dimensiones de 4 x 1cm, para medir su espesor, cada tira fue analizada con un Mitutoyo Digimaticmedidor, realizando solo 3 mediciones por tira (ya que con insulina era más difícil desprender la muestra) lo que da un total de 15 mediciones.

Tabla 7. Prueba de espesor/muestra 1 insulina Glargina.

Tira 1	Tira 2	Tira 3	Tira 4	Tira 5
0.11mm	0.14mm	0.13mm	0.13mm	0.10mm
0.11mm	0.13mm	0.11mm	0.11mm	0.09mm
0.10mm	0.07mm	0.05mm	0.07mm	0.05mm

CÁLCULO DEL ÁREA DE LA MUESTRA

Cálculo del esfuerzo máximo (f_{\max})

El esfuerzo máximo se calcula con la fórmula

$$f = F/A$$

- f = Esfuerzo aplicado (MPa)
- F = Fuerza aplicada (N)
- A = Área de la muestra (mm^2)

sustituyendo los valores:

$$f = (N)/(A (\text{mm}^2)) = f = (\text{MPa})$$

$$f = \frac{1.5}{15} = 0.1 \text{ mm}$$

$$f_{\max} = 0.1 \text{ mm}$$

$$A = e \times a$$

Donde:

- A = Área de la sección transversal (mm^2)
- e = Espesor promedio de la muestra (mm)
- a = Ancho de la tira (mm)

Sustituyendo los valores:

$$A = e \cdot a = (0.1 \text{ mm}) (10 \text{ mm})$$

$$A = 1 \text{ mm}^2$$

$$f_{\max} = (\text{MPa})$$

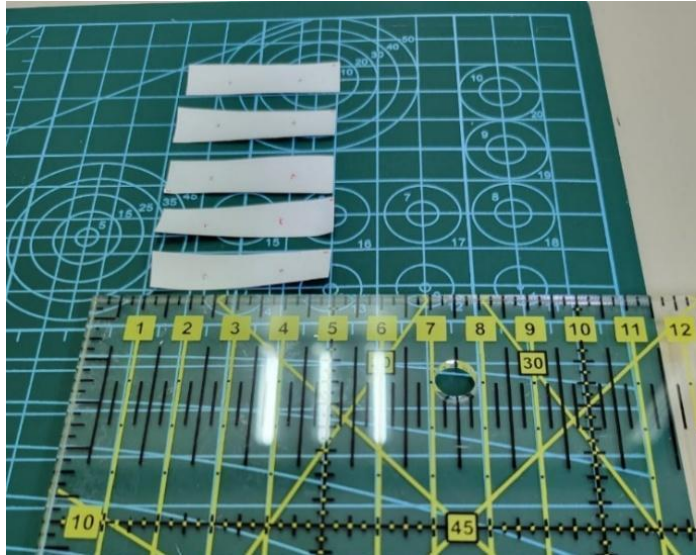


Figura 15. Tiras del apósito de PVA con insulina Glargina con dimensiones de 4x1cm.

- En la parte de la medición de resistencia con la solución de PVA sola tuvo mayor elasticidad, mientras que la solución de PVA con insulina Glargina se puso más rígido lo que nos dio menor elasticidad.

4.2.1. ESFUERZO A LA RUPTURA

Se realizó la prueba de tensión, en la cual cada tira se colocó individualmente en el Texture Analyzer TA.XT2i. Este equipo permite deformar la muestra mediante un movimiento controlado, ya sea en sentido ascendente o descendente, aplicando compresión o tracción para evaluar sus propiedades mecánicas, de esta manera se obtuvo la deformación (%) y el esfuerzo a la ruptura (MPa). Durante la prueba, el equipo aplicó una fuerza controlada sobre cada tira hasta su punto de ruptura, registrando valores correspondientes de deformación y esfuerzo.

Tabla 8. Se obtiene el esfuerzo a la ruptura de la muestra 4 PVA.

Esfuerzo a la ruptura		
Muestra 4 PVA		
Primera tira	Deformación: 6.952%	Esfuerzo: 3.424Mpa
Segunda tira	Deformación: 4.992%	Esfuerzo: 2.745MPa
Tercera tira	Deformación: 3.464%	Esfuerzo: 1.08MPa
Cuarta tira	Deformación: 6.806%	Esfuerzo: 1.995MPa
Quinta tira	Deformación: 5.004%	Esfuerzo: 0.957MPa

$$\text{Deformación} = \frac{27.218}{5} = 5.4436\%$$

$$\text{Esfuerzo} = \frac{10.201}{5} = 2.0402\text{MPa}$$

CÁLCULO DE LA DEFORMACIÓN PROMEDIO

La deformación (%) indica cuando se estiró la muestra en relación con su longitud original antes de romperse. Se calcula como el promedio de las deformaciones individuales de las cinco tiras

$$\text{Deformación promedio} = \frac{\Sigma \text{Deformaciones}}{n}$$

Donde:

- $\Sigma \text{Deformaciones} = 6.952\% + 4.992 + 3.464 + 6.806 + 5.044 = 27.218$
- $n = \text{Número de tiras (5)}$

Sustituyendo los valores:

$$\text{Deformación promedio} = \frac{27.218}{5} = 5.4436\%$$

CÁLCULO DEL ESFUERZO PROMEDIO

El esfuerzo a la ruptura (MPa) mide la resistencia del material a la tensión antes de romperse. Se calcula como el promedio de los esfuerzos de las cinco tiras:

$$\text{Esfuerzo promedio} = \frac{\Sigma \text{Esfuerzo}}{n}$$

Donde:

- $\Sigma \text{Esfuerzos} = 3.424 + 2.745 + 1.08 + 1.995 + 0.957 = 10.201\text{MPa}$

- $n = 5$

Sustituyendo los valores:

$$\text{Esfuerzo promedio} = \frac{10.201}{5} = 2.0402 \text{MPa}$$

Los cálculos realizados muestran que la muestra de PVA presentó un esfuerzo a la ruptura promedio de 2.04MPa y una deformación promedio del 5.44% antes de romperse. Estos valores permiten evaluar la resistencia y la elasticidad del material, proporcionando la información clave sobre su comportamiento mecánico en aplicaciones potenciales.

4.2.2. ESFUERZO MECÁNICO EN LA MUESTRA DE PVA

Las gráficas obtenidas en Origin representan el comportamiento mecánico de la muestra 4 de PVA durante la prueba de tensión, estas curvas muestran la relación entre el esfuerzo (MPa) y la deformación (%), permitiendo visualizar como responde el material ante una fuerza aplicada hasta su punto de ruptura.

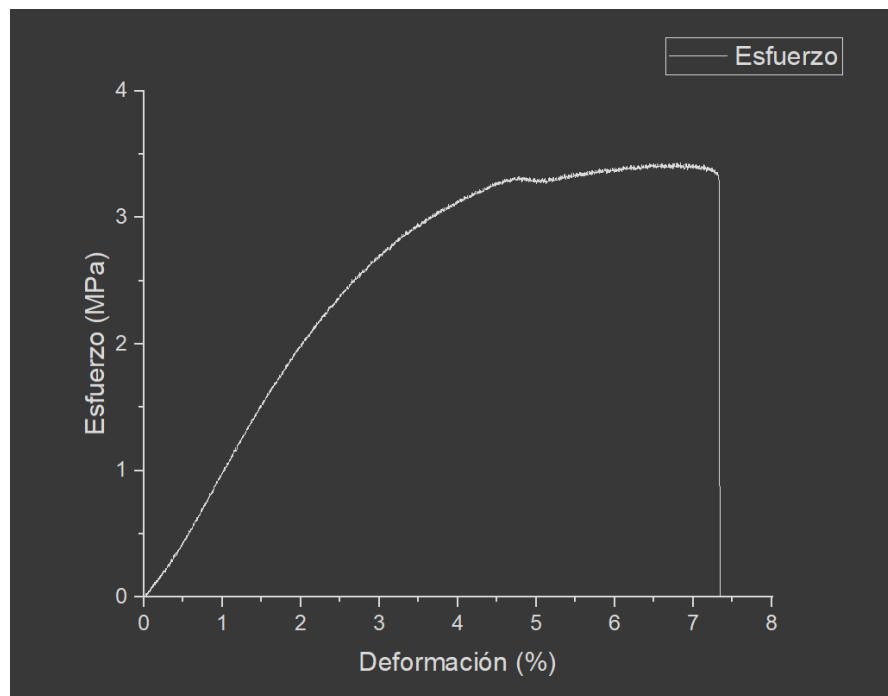


Figura 16. Diagrama de esfuerzo de deformación del PV.

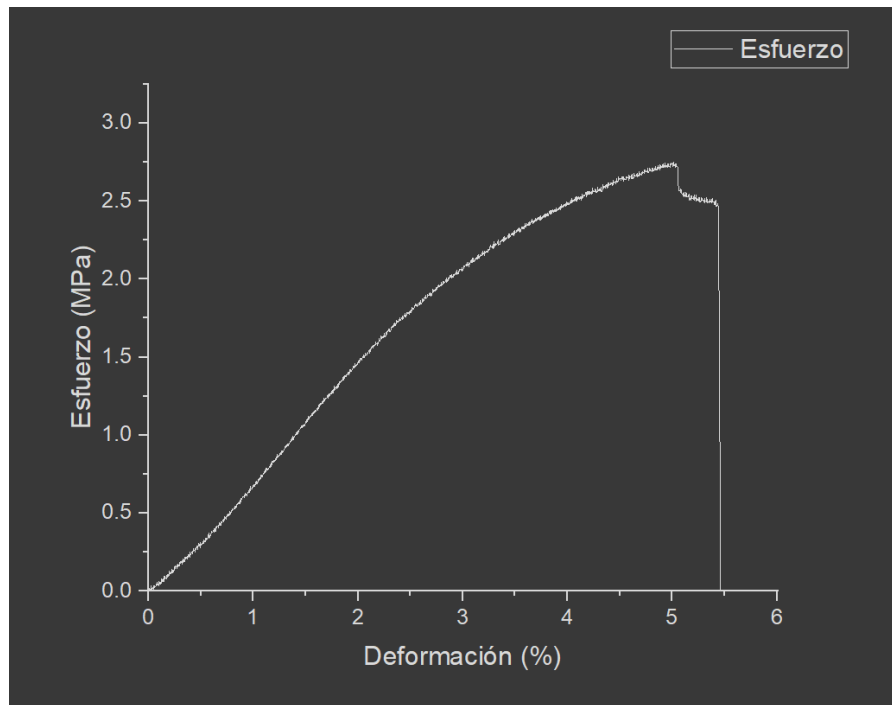


Figura 17. Diagrama de esfuerzo deformación PVA.

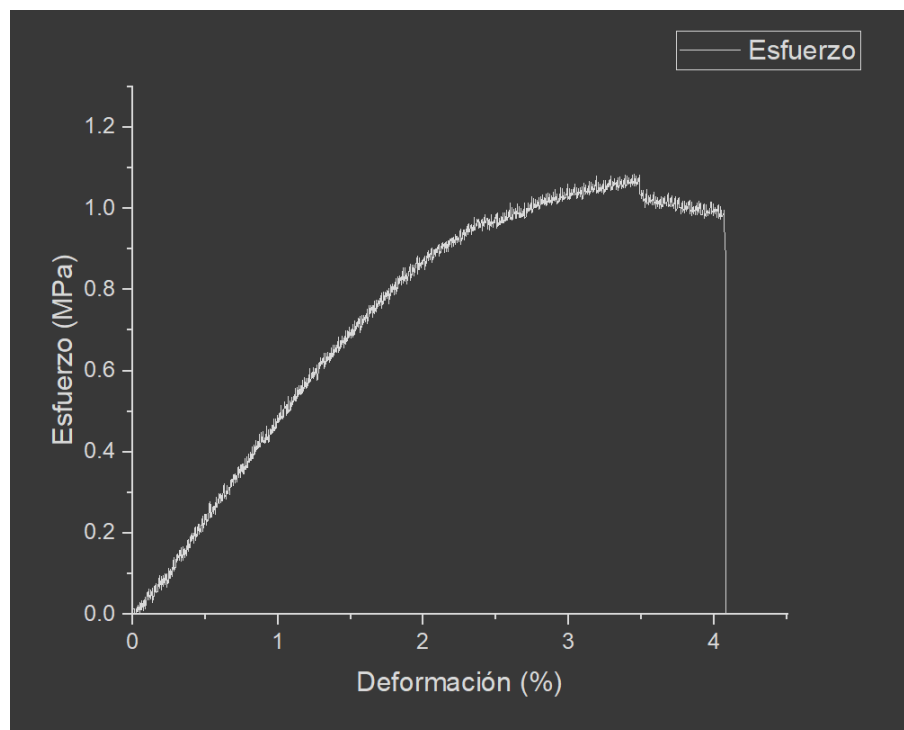


Figura 18. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA.

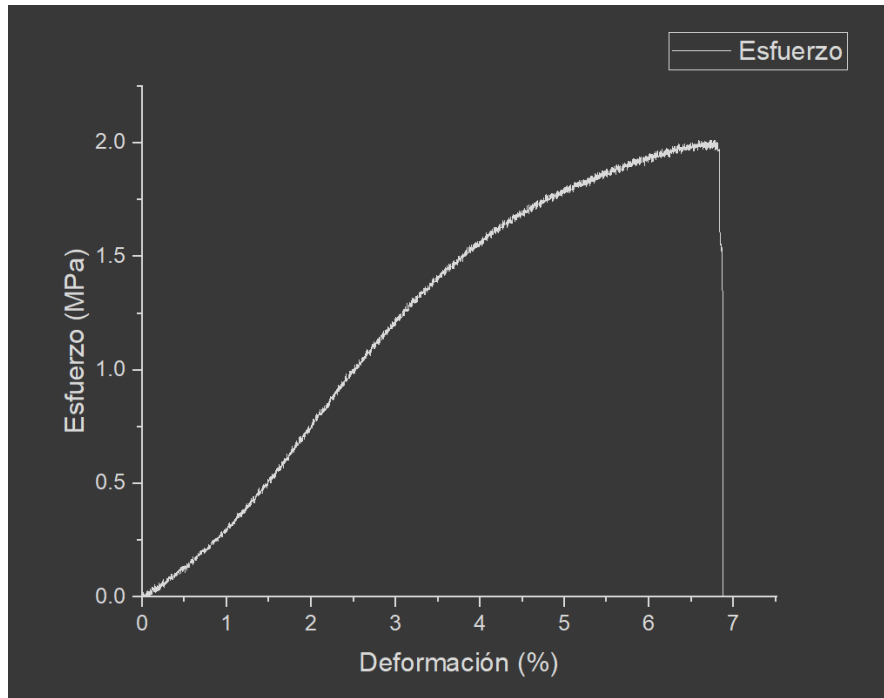


Figura 19. Diagrama de esfuerzo de deformación del PVA.

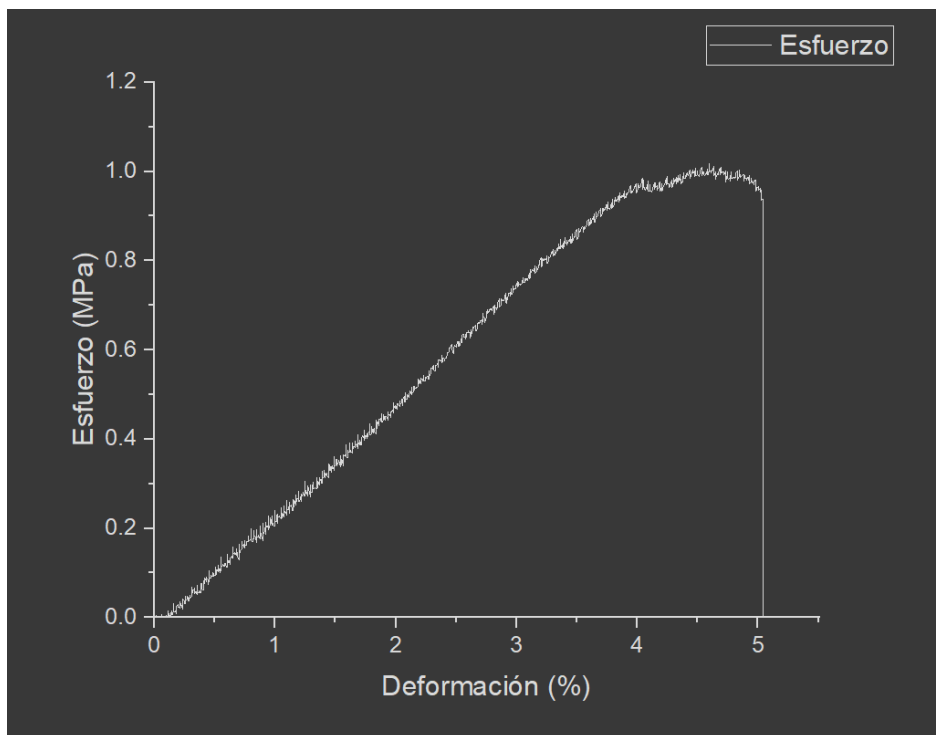


Figura 20. Diagrama de esfuerzo de deformación del PVA.

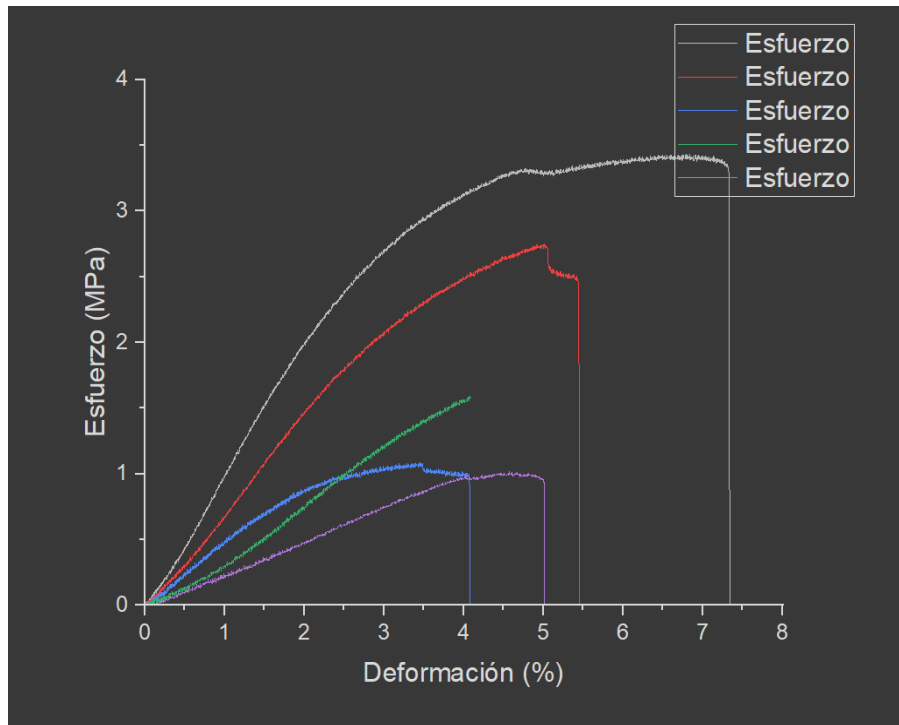


Figura 21. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA, comparación.

En las gráficas (figuras 16-21) se pueden identificar distintas regiones:

- Zona elástica: Corresponde a la fase inicial donde el material se deforma de manera reversible.
- Zona plástica: A medida que el esfuerzo aumenta, el material experimenta una deformación permanente.
- Punto de ruptura: Es el momento en el que la muestra alcanza su límite de resistencia y se rompe.

A partir de los datos graficados, se puede observar que la muestra 4 de PVA presenta un comportamiento viscoelástico, con una resistencia media al esfuerzo de 2.04 MPa y una deformación promedio de 5.44% antes de la ruptura. Estas gráficas permiten comparar la resistencia del material con otras formulaciones y evaluar su potencial uso en aplicaciones biomédicas o estructurales.

Se llevó a cabo la prueba de tensión en cuatro muestras de PVA con insulina Glargina, colocando cada tira de forma individual en el Texture Analyzer TA.XT2i. Este equipo permite aplicar una fuerza controlada que deforma la muestra mediante un desplazamiento preciso, ya sea en dirección ascendente o descendente, sometándose a compresión o tracción para analizar sus propiedades mecánicas. Durante la prueba, cada tira fue sometida a tensión hasta alcanzar su punto de ruptura,

registrando los valores de deformación (%) y esfuerzo a la ruptura (MPa), estos datos permiten evaluar la resistencia del material y su comportamiento mecánico bajo estrés.

Tabla 9. Se obtiene el esfuerzo a la ruptura de la muestra PVA con insulina Glargina.

Esfuerzo a la ruptura		
Muestra 1 PVA/ Insulina Glargina		
Primera tira	Deformación: 5.502%	Esfuerzo: 1.303Mpa
Segunda tira	Deformación: 2.028%	Esfuerzo: 0.295MPa
Tercera tira	Deformación: 3.024%	Esfuerzo: 0.318MPa
Cuarta tira	Deformación: 5.218%	Esfuerzo: 1.02MPa

$$\text{Deformación} = \frac{15.772}{4} = 3.943\%$$

$$\text{Esfuerzo} = \frac{2.936}{4} = 0.734\text{MPa}$$

CÁLCULO DE LA DEFORMACIÓN PROMEDIO

La deformación (%) indica cuando se estiró la muestra en relación con su longitud original antes de romperse. Se calcula como el promedio de las deformaciones individuales de las cinco tiras

$$\text{Deformación promedio} = \frac{\Sigma \text{Deformaciones}}{n}$$

Donde:

- $\Sigma \text{Deformaciones} = 5.502 + 2.028 + 3.024 + 5.218 = 15.772$
- $n = \text{Número de tiras (4)}$

Sustituyendo los valores:

$$\text{Deformación promedio} = \frac{15.772}{4} = 3.943\%$$

CÁLCULO DEL ESFUERZO PROMEDIO

El esfuerzo a la ruptura (MPa) mide la resistencia del material a la tensión antes de romperse. Se calcula como el promedio de los esfuerzos de las cinco tiras:

$$\text{Esfuerzo promedio} = \frac{\Sigma \text{Esfuerzo}}{n}$$

Donde:

- $\Sigma \text{esfuerzos} = 1.303 + 0.295 + 0.318 + 1.02 = 2.936 \text{MPa}$
- $n = 4$

Sustituyendo los valores:

$$\text{Esfuerzo promedio} = \frac{2.936}{4} = 0.734 \text{MPa}$$

Los cálculos realizados muestran que la muestra de PVA con insulina Glargina presentó un esfuerzo a la ruptura de 0.743MPa y una deformación promedio de 3.94% antes de romperse. Estos valores sugieren que la adición de insulina Glargina influye en las propiedades mecánicas del material, disminuyendo su resistencia a la tracción en comparación con la muestra de PVA puro. Esta información es clave para evaluar su viabilidad en aplicaciones biomédicas, especialmente en la fabricación de nanofibras y sistemas de liberación controlada de fármacos.

A partir de los datos obtenidos en la prueba de tensión, se generaron las gráficas correspondientes en Origin, permitiendo visualizar el comportamiento mecánico de las muestras de PVA con insulina glargina bajo tensión.

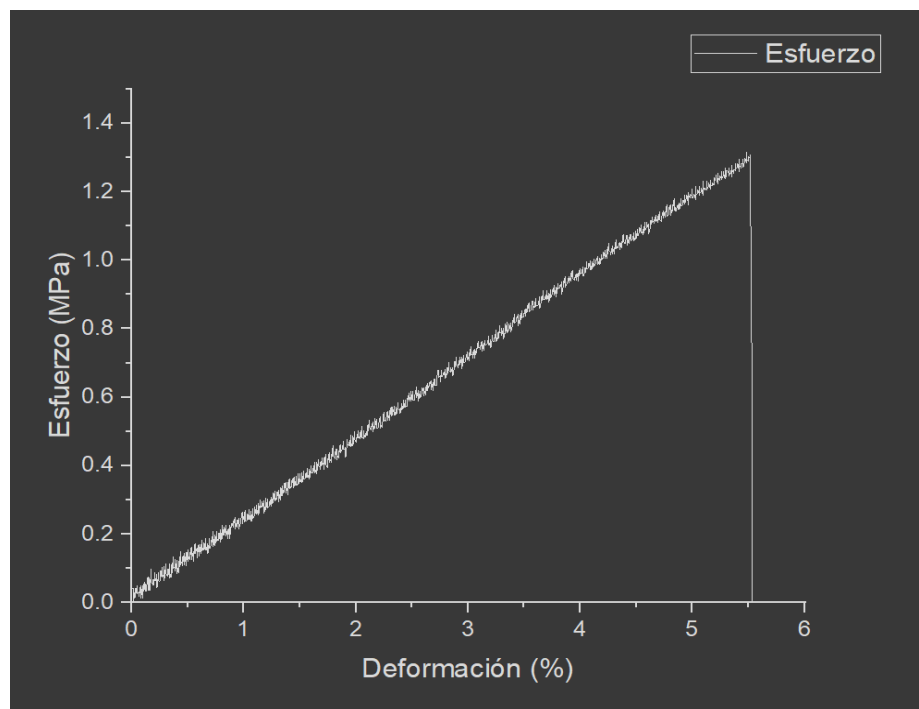


Figura 22. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA con insulina Glargina.

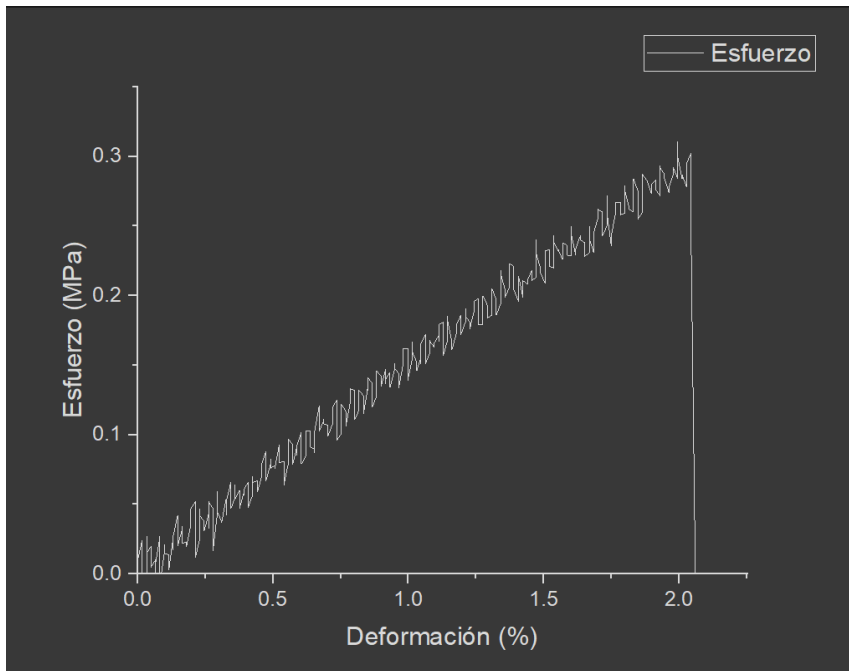


Figura 23. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA con insulina Glargina.

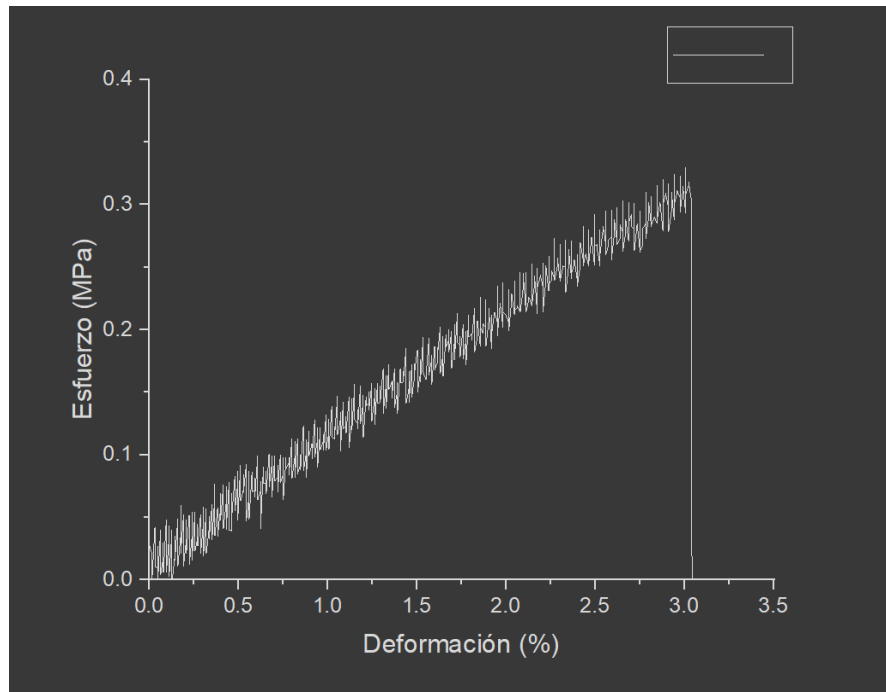


Figura 24. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA con insulina Glargina.

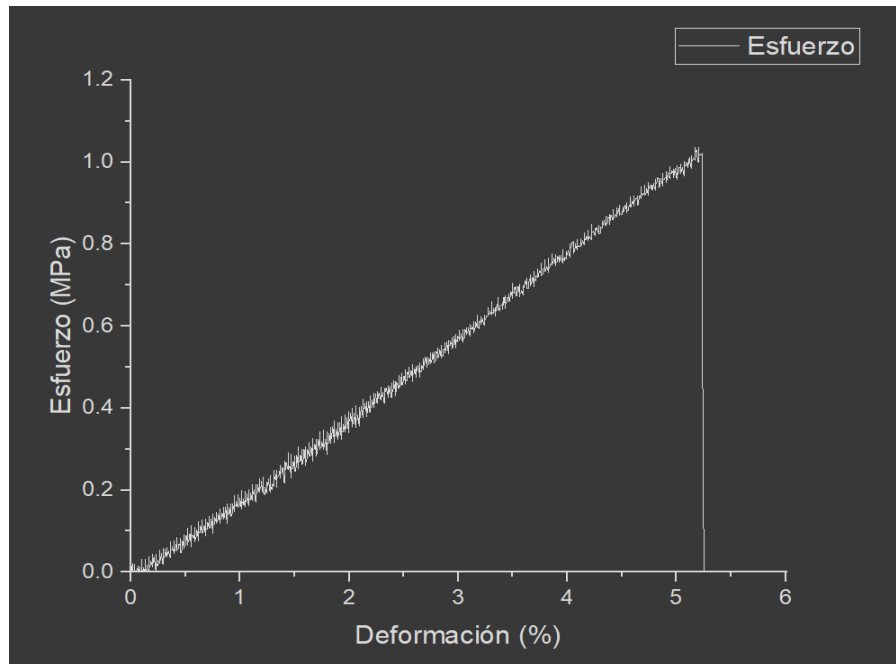


Figura 25. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA con insulina Glargina.

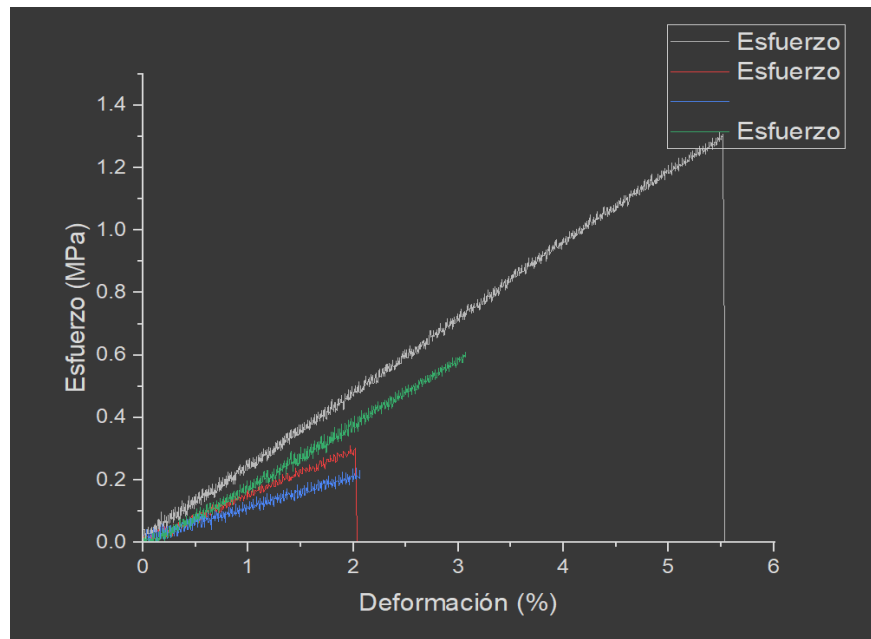


Figura 26. Diagrama de esfuerzo deformación del PVA con insulina Glargina, comparación.

Las gráficas muestran la relación entre el esfuerzo (MPa) y la deformación (%), evidenciando las variaciones en la resistencia de las diferentes tiras analizadas, se observa que el material presenta un comportamiento mecánico heterogéneo, con diferencias en los valores de esfuerzo a la ruptura y deformación.

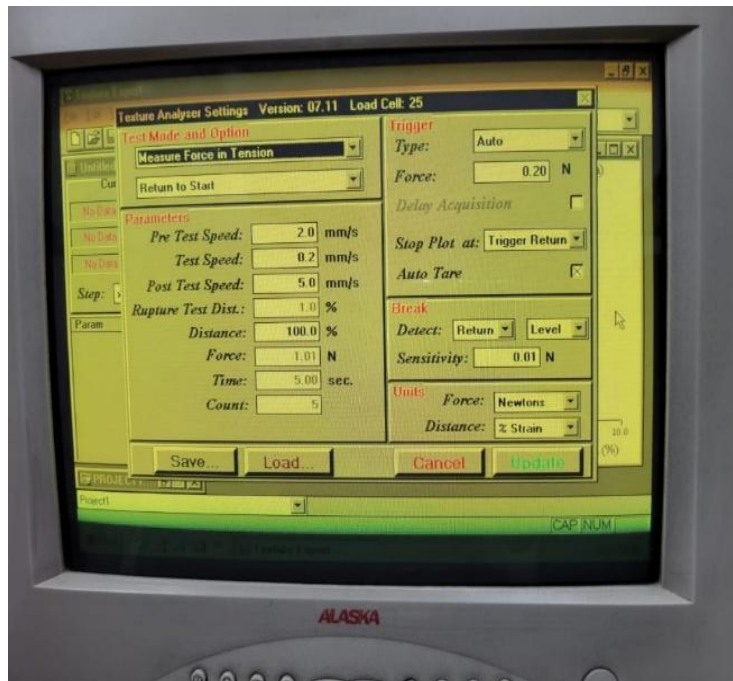


Figura 27. Valores establecidos para la prueba de tensión.

Durante el proceso de electrohilado, se ajustaron los parámetros operativos para mejorar el rendimiento y optimizar la calidad de las nanofibras. Debido a las limitaciones de tiempo, se modificaban los parámetros mientras se estaba electrohilando la solución hasta lograr un electrohilado continuo y estable, minimizando el goteo y ajustando el grosor del chorro.

La placa colectora se desplazaba cada 15 minutos con el fin de asegurar una dispersión homogénea del material electrohilado. Sin embargo, la imposibilidad de controlar la temperatura y la humedad representó una limitación importante, ya que ambas variables influyen de manera directa en la estabilidad del chorro y en la morfología final de las nanofibras. En condiciones de alta humedad, se observó un incremento notable del goteo, lo que habría requerido ajustes en los parámetros operativos para minimizar este efecto. Asimismo, la aplicación de un voltaje excesivo favorecía la formación de nanofibras más gruesas, la distorsión del chorro y la aparición de defectos como beads. La distancia entre la boquilla y el plato colector también desempeñó un papel crítico: valores demasiado altos o demasiado bajos propiciaban defectos estructurales, ya fuera por un tiempo insuficiente de evaporación del solvente —lo que ocasionaba la llegada de fibras húmedas al colector— o por un estiramiento inadecuado del chorro. Además, bajo condiciones de humedad elevada, se registró la formación de poros en la superficie de las nanofibras.

Por otro lado, en las pruebas mecánicas realizadas a los parches de PVA se evidenció un comportamiento distinto dependiendo de la presencia de insulina. Las tiras compuestas únicamente por PVA mostraron una mayor elasticidad y resistencia al estiramiento. En contraste, al incorporar insulina glargina, el material se volvió más rígido y propenso a la ruptura, lo que sugiere una modificación significativa de las propiedades mecánicas del polímero. Este cambio podría atribuirse a interacciones moleculares entre el PVA y la insulina, capaces de alterar la estructura interna de la matriz polimérica y, en consecuencia, su flexibilidad y capacidad de deformación.

4.3. CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS APÓSITOS POR ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La técnica de FTIR (Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier, Figura 28) emplea luz infrarroja para analizar muestras, permitiendo identificar sus propiedades químicas. En este estudio, se analizó una muestra de insulina pura, PVA de la muestra sin insulina y otra correspondiente al apósito con insulina Glargina, con el objetivo de comparar sus espectros y detectar posibles interacciones o cambios estructurales en los compuestos mediante unas gráficas.



Figura 28. Prueba de FTIR en las muestras

En la Figura 27 se muestran los espectros obtenidos mediante espectroscopía infrarroja (FTIR) para las muestras de PVA, insulina glargina y la combinación PVA–insulina, con el propósito de identificar los grupos funcionales presentes y confirmar la interacción entre ambos componentes después del proceso de electrohilado.

El espectro correspondiente al PVA puro presenta bandas características alrededor de $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, asociadas al estiramiento vibracional del grupo hidroxilo (--OH), las cuales son típicas de su estructura polimérica rica en enlaces de hidrógeno. Asimismo, se observa una banda cercana a 2900 cm^{-1} atribuida a las vibraciones de estiramiento C--H , y señales en la región de $1080\text{--}1140\text{ cm}^{-1}$, relacionadas con los enlaces C--O de los grupos alcohólicos del polímero.

En el espectro de la insulina glargina pura, se identifican picos característicos de las proteínas, especialmente una banda intensa alrededor de 1650 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento C=O del enlace peptídico (banda amida I), y otra en $1530\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ asociada a las vibraciones N--H y C--N (banda amida II). Además, la presencia de una banda ancha cerca de 3300 cm^{-1} se relaciona con los grupos N--H y O--H de la estructura proteica.

Por su parte, el espectro del complejo PVA–insulina muestra una combinación de las señales de ambos componentes, aunque con ligeros desplazamientos e intensidades modificadas, lo que sugiere interacciones intermoleculares entre el PVA y la insulina glargina. Se observa una disminución en la intensidad de la banda de --OH ($\sim 3300\text{ cm}^{-1}$) y un leve desplazamiento hacia menores números de onda, indicando la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del PVA y los grupos amida de la insulina. Asimismo, las bandas correspondientes a las regiones amida I y amida II se mantienen presentes, aunque menos definidas, lo que confirma la preservación parcial de la estructura secundaria de la insulina tras el proceso de electrohilado.

En conjunto, estos resultados confirman la incorporación efectiva de la insulina glargina dentro de la matriz polimérica de PVA, sin evidencia de degradación significativa del fármaco. Los desplazamientos observados en las bandas principales respaldan la existencia de interacciones físico-químicas, principalmente por puentes de hidrógeno, entre ambos componentes, lo que favorece la estabilidad y la compatibilidad del sistema para su aplicación como parche transdérmico de liberación controlada.

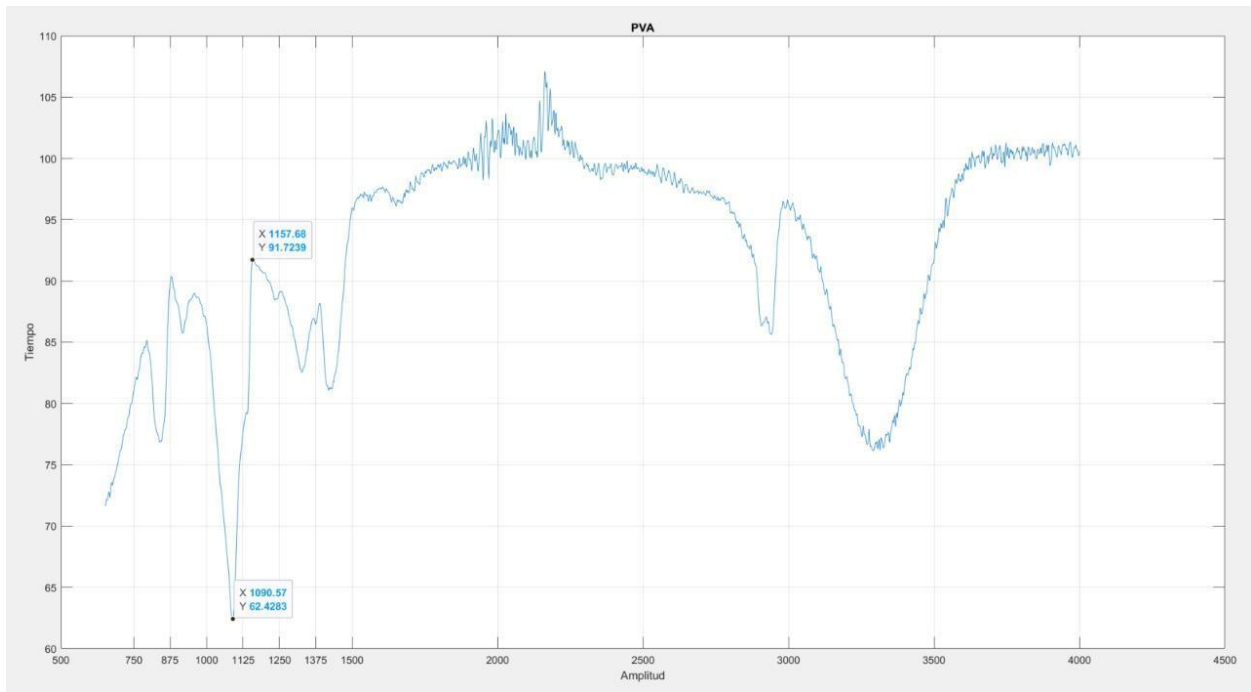


Figura 29. Perfil IR del acetato de polivinílico (PVA).

En la figura 30 se observa el perfil de IR de PVA con presencia de insulina glargina.

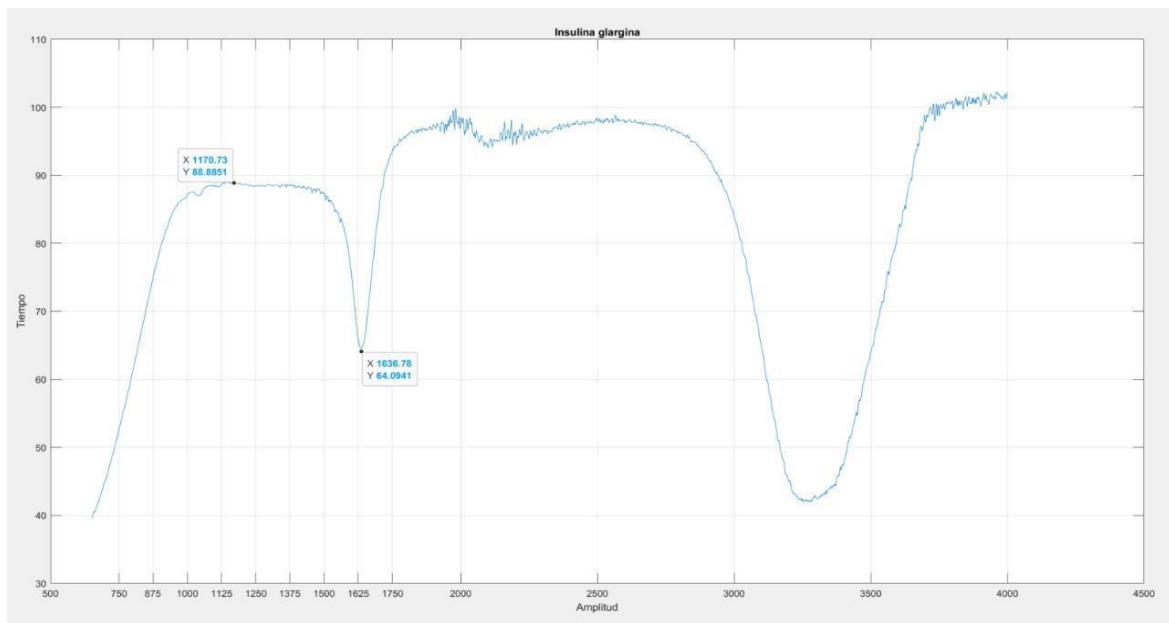


Figura 30. Perfil IR de la insulina Glargina

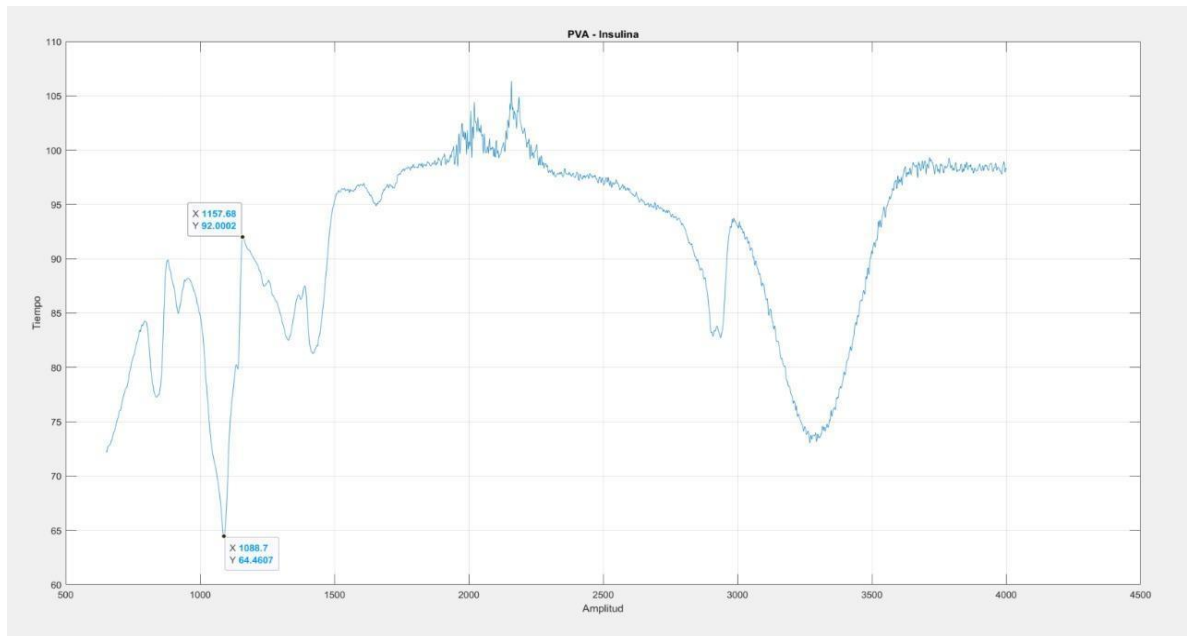


Figura 31. Perfil IR del acetato de polivinílico (PVA) impregnada con insulina Glargina.

En la Figura 32 se observa la comparación entre los tres gráficos.

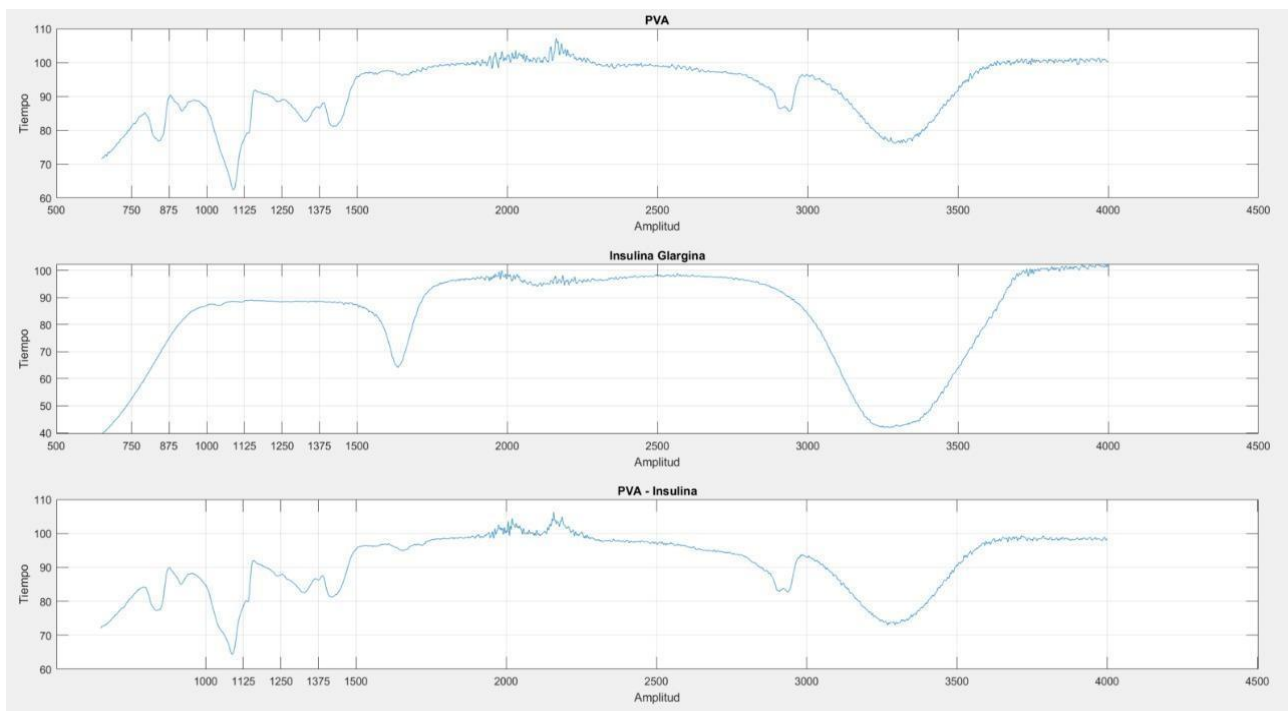


Figura 32. Comparación de los tres perfiles IR de acetato de polivinilo (PVA), arriba PVA, insulina Glargina en medio y PVA impregnado con insulina abajo.

4.4. CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS FIBRAS DE LOS APÓSITOS MEDIANTE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO

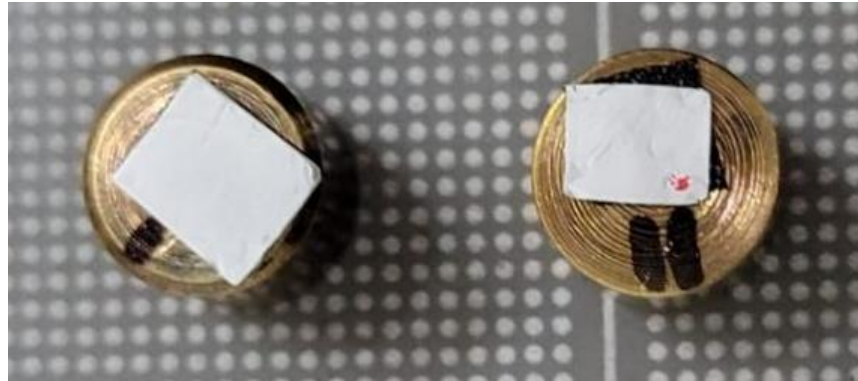


Figura 33. El barrilito con el número I es la cuarta muestra la que no contiene insulina, mientras que el barrilito con el número II es la muestra que contiene insulina.



Figura 34. Recubrimiento en baño de oro puesto que el PVA es un polímero que no es conductor.

El análisis de la morfología de las nanofibras se realizó mediante imágenes obtenidas con un microscopio electrónico de barrido (SEM). Estas imágenes permitieron observar la disposición y estructura superficial de las fibras. Para cuantificar el diámetro de las nanofibras, se utilizó el software Origin, realizando mediciones precisas que facilitaron la elaboración de histogramas de distribución de diámetros.

Los resultados de la imagen mostraron que las fibras (Figura 35), presentaban una morfología homogénea, en la parte superior aparece la barra de escala de $10\mu\text{m}$, al observar el grosor relativo de las fibras respecto a esa escala la mayoría de las fibras tuvieron diámetro que parece estar muy debajo

de 1 μm , muchas lucen alrededor de 200-400 nm, y algunas poco más gruesas, posiblemente 500-700 nm, lo cual no se ven fibras en el rango micrométrico ($>1\mu\text{m}$), y sin defectos evidentes, como perlas o irregularidades. La distribución de diámetros fue estrecha, indicando una producción consistente de fibras con dimensiones uniformes. Estas características son indicativas de un proceso de fabricación controlado y reproducible, lo cual es esencial para aplicaciones que requieren materiales con propiedades mecánicas y estructurales específicas.

La combinación de técnicas de microscopía electrónica y análisis estadístico mediante Origin proporcionó una comprensión detallada de la morfología de las nanofibras, ya que normalmente se consideran nanofibras aquellas con diámetro $<1\mu\text{m}$, y las fibras claramente entran en ese rango permitiendo correlacionar las condiciones de fabricación con las propiedades físicas de las fibras obtenidas.

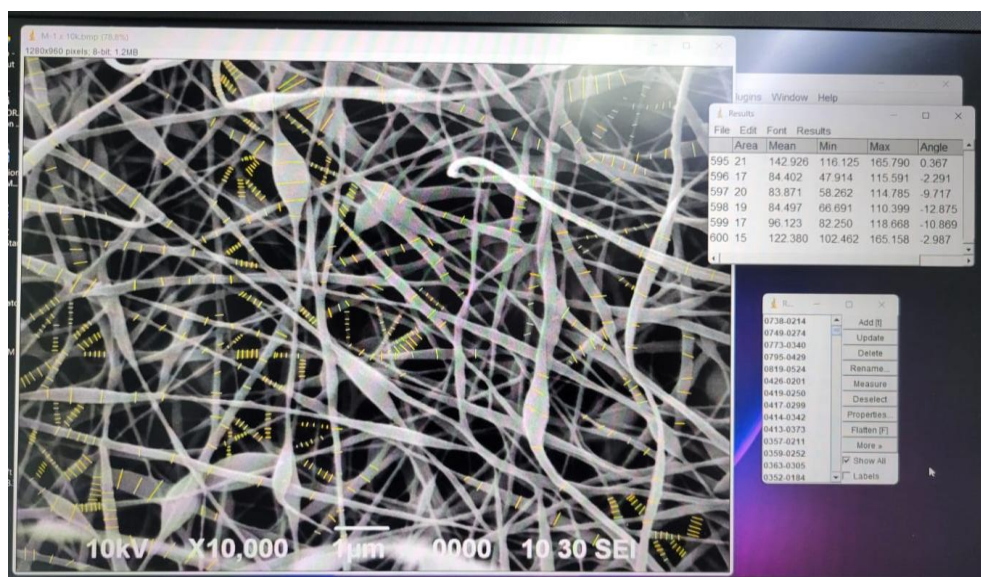


Figura 35. Mediciones del diámetro de las nanofibras, Imagen de alta resolución de la superficie del apósito del PVA.

4.5. TASA DE LIBERACIÓN DE INSULINA MEDIDA POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV/VIS

Durante el análisis espectrofotométrico con el equipo UV-VIS, se obtuvieron las gráficas de absorbancia correspondientes a cada muestra. Estas gráficas fueron procesadas en el software MATLAB, donde se identificó la longitud de onda en la que se presentó la absorbancia máxima, es decir, el punto de mayor respuesta del analito ante la radiación incidente (Figura 36).

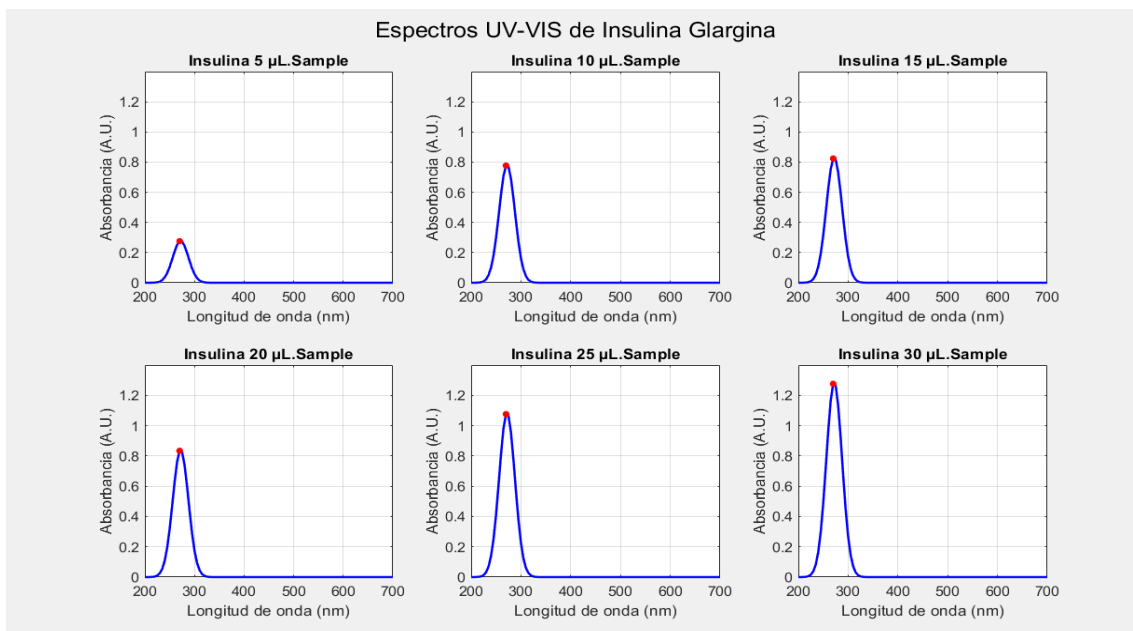


Figura 36. Concentración vs absorbancia, comparación de gráficas que se obtuvieron por medio del software Matlab R2024a.

Posteriormente, se registró el valor de la absorbancia en la longitud de onda seleccionada para cada una de las muestras, lo que permitió elaborar una tabla con los datos de concentración y absorbancia correspondientes (Tabla 10). Con esta información, se realizó una gráfica de concentración vs. absorbancia (Figura 36), observándose una relación lineal entre ambas variables.

Tabla 10. Se muestra la concentración vs absorbancia.

Muestra	Esfuerzo a la ruptura		
	Amax	c(mol/L)	c(mg/mL)
5 µL	0.2778	4.63×10^{-5}	0.28
10 µL	0.7834	1.31×10^{-4}	0.8
15 µL	0.8305	1.38×10^{-4}	0.84
20 µL	0.8406	1.40×10^{-4}	0.85
25 µL	1.0855	1.81×10^{-4}	1.1
30 µL	1.2868	2.14×10^{-4}	1.3

A partir de dicha gráfica se trazó una línea de tendencia, de la cual se obtuvo la ecuación que describe la relación entre la concentración y la absorbancia. Esta ecuación es fundamental, ya que permite determinar la concentración de muestras desconocidas mediante interpolación, de acuerdo con la Ley

de Beer-Lambert, que establece que la absorbancia es directamente proporcional a la concentración del analito.

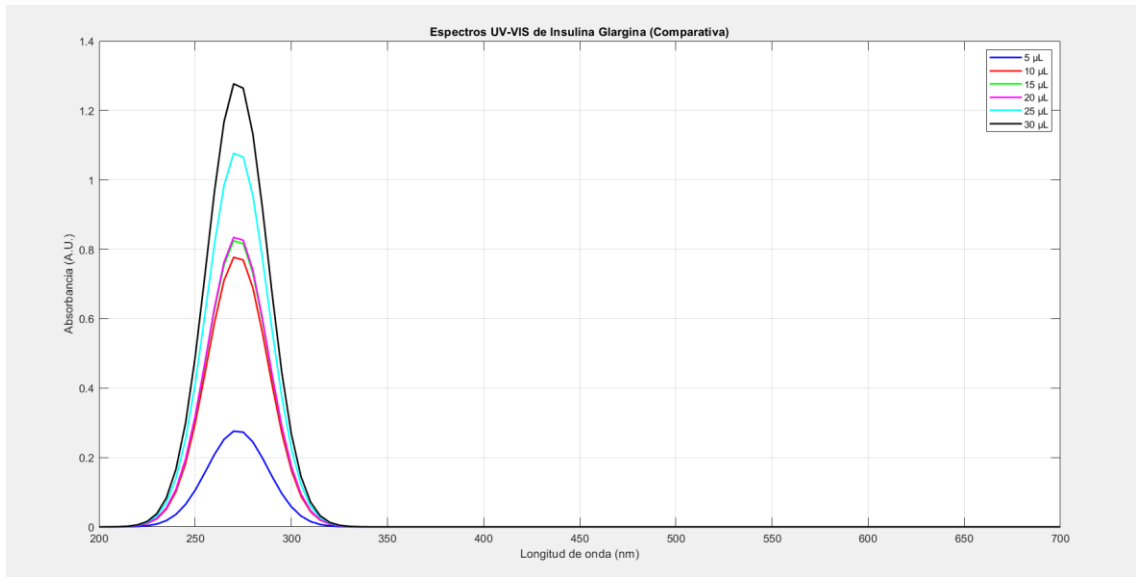


Figura 37. Comparativa.

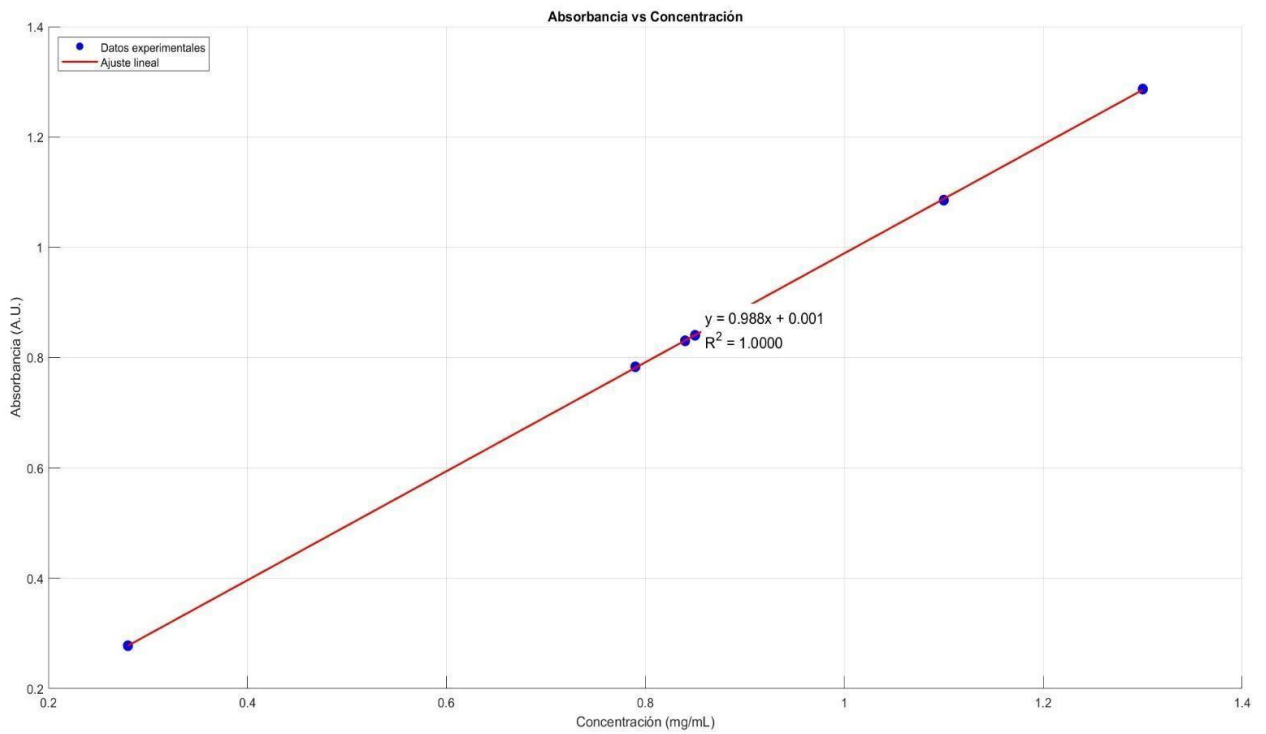


Figura 38. Línea de tendencia y ecuación.

Para la tasa de liberación se utilizó el espectrofotómetro UV-VIS. Se trabajó con cuatro muestras, de las cuales se recortaron fragmentos cuadrados de aproximadamente 1.5cm^2 . De cada muestra se utilizó únicamente un cuadro para realizar las mediciones.

En cada ensayo se colocaron 10 mL de agua destilada estéril en un vaso de precipitados, donde se introdujo uno de los cuadros correspondientes a la primera muestra. Posteriormente, el procedimiento se repitió para las demás muestras, utilizando siempre 10 mL de agua destilada estéril y un cuadro distinto en cada caso, hasta completar las cuatro muestras.

Durante el experimento se tomaron alícuotas de 3 mL de cada solución en distintos intervalos de tiempo, con el fin de monitorear los cambios de absorbancia. Las mediciones se realizaron a los 1, 5, 10, 30, 60 y 120 minutos, respectivamente, para observar la evolución del comportamiento espectral de cada muestra a lo largo del tiempo (Figura 39-45) muestra que el color azul es el apósito de insulina 15 volt y el color naranja de 18 volt.

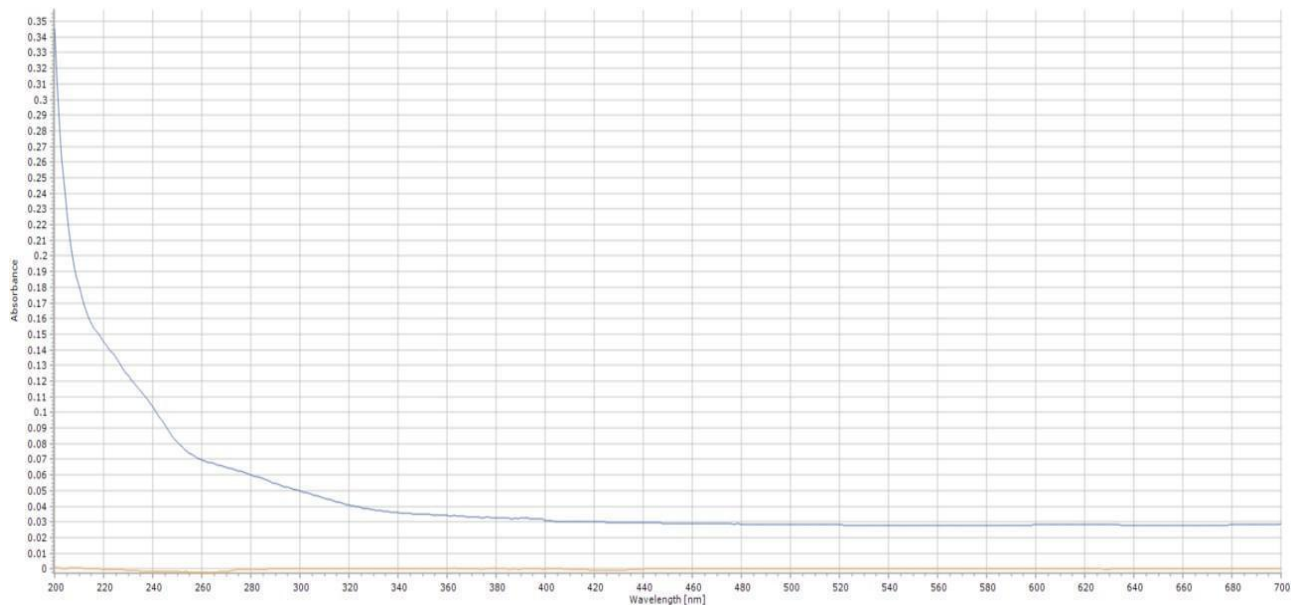


Figura 39. Comparación de los apósitos en el minuto 1.

En la Figura 39 se presenta el espectro obtenido al minuto 5, correspondiente a la muestra de insulina liberada, donde se observa un pico de absorbancia inicial elevado que tiende a disminuir conforme avanza la longitud de onda. Este comportamiento es consistente con una liberación inicial rápida,

atribuida a la fracción de insulina presente en la superficie del parche o débilmente unida a la matriz polimérica. Las figuras subsecuentes muestran la evolución de esta respuesta en los diferentes tiempos de muestreo, evidenciando la tendencia de liberación progresiva y controlada del fármaco a lo largo del tiempo, característica deseable en sistemas transdérmicos de liberación sostenida.

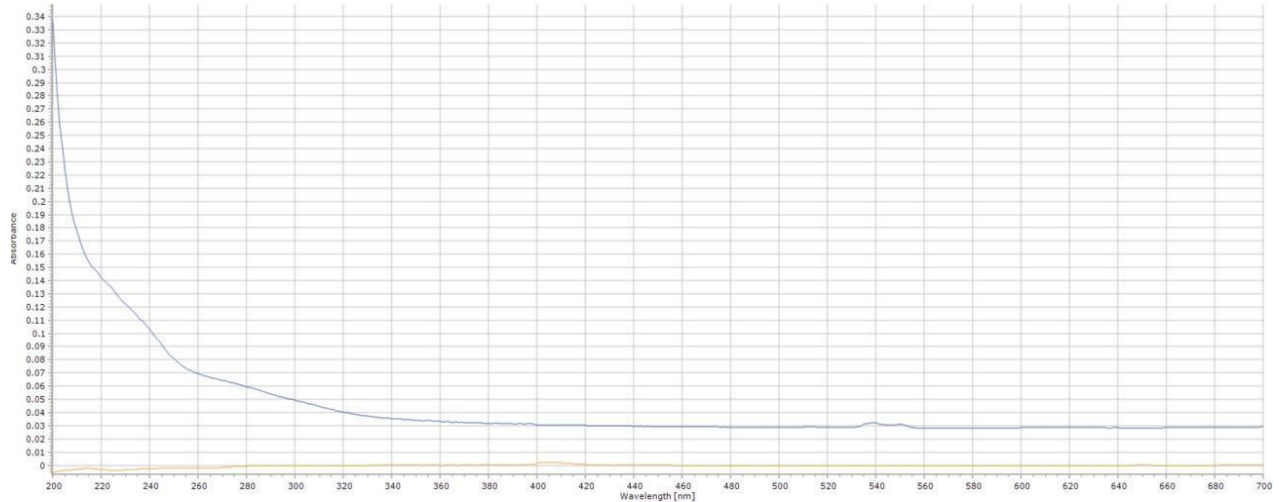


Figura 40. Comparación de los apósitos en el minuto 5.

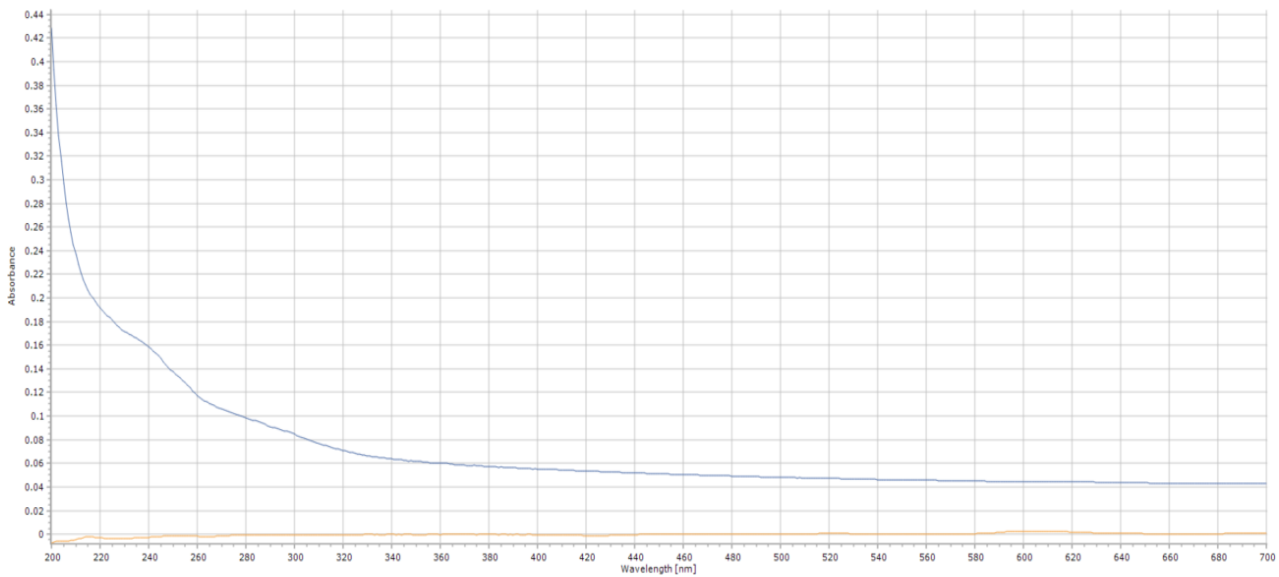


Figura 41. Comparación de los apósitos en el minuto 10.

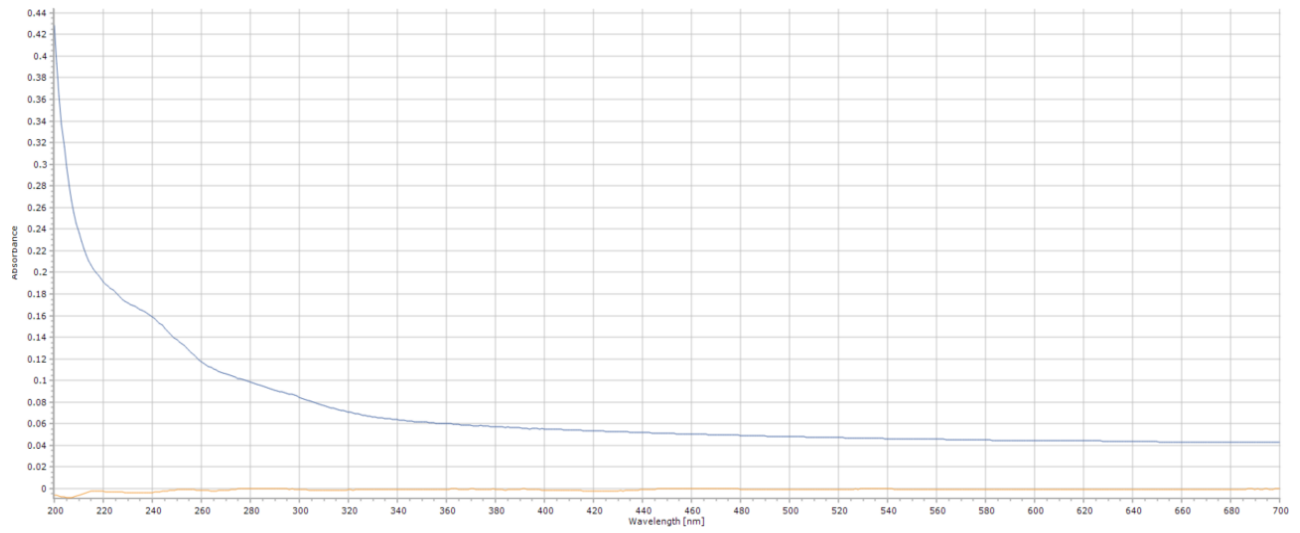


Figura 42. Comparación de los apósitos en el minuto 15.

La comparación visual entre ambos apósitos de PVA puede observarse en la imagen correspondiente, donde el color azul representa el apósito elaborado a 15 voltios y el color naranja corresponde al de 18 voltios, evidenciando las diferencias en su comportamiento de liberación.

La similitud visual entre las curvas de I15 e I18 se debe a que ambas contienen insulina en concentraciones comparables al momento de la lectura, aunque la forma de liberar haya sido diferente.

Parece que los resultados UV-Vis contradicen tus curvas de liberación (I15 e I18) porque:

En UV-Vis, una mayor absorbancia indica mayor concentración de insulina presente en el medio. Si ambas curvas UV-Vis (I15 e I18) tienen valores similares de absorbancia, podría interpretarse que la concentración final en la solución es parecida, aunque la cinética (la velocidad con la que se alcanzó ese punto) haya sido distinta.

Es decir:

-I15 (15 V) libera lentamente, pero al final puede llegar a una concentración parecida a la de I18.

-I18 (18 V) libera todo rápidamente, por lo que, al momento de la lectura UV-Vis, ya no hay mucha diferencia.

Por eso las curvas UV-Vis se ven planas o casi idénticas, y no reflejan la cinética, sino el resultado final de concentración disuelta.

La insulina glargina presenta una absorción característica en la zona UV cercana ($\approx 210\text{--}280$ nm) debido a sus enlaces peptídicos y residuos aromáticos (principalmente tirosina y fenilalanina).

Por eso: Se observa un pico entre 210–230 nm (máximo de absorción típico de proteínas). A partir de ~ 250 nm, la absorbancia disminuye bruscamente y luego se mantiene casi constante. Esto no significa que la liberación sea constante o inversa, sino que el patrón espectral de la insulina es el mismo, independientemente del voltaje (15 V o 18 V), siempre que la concentración en la muestra

esté dentro del mismo rango.

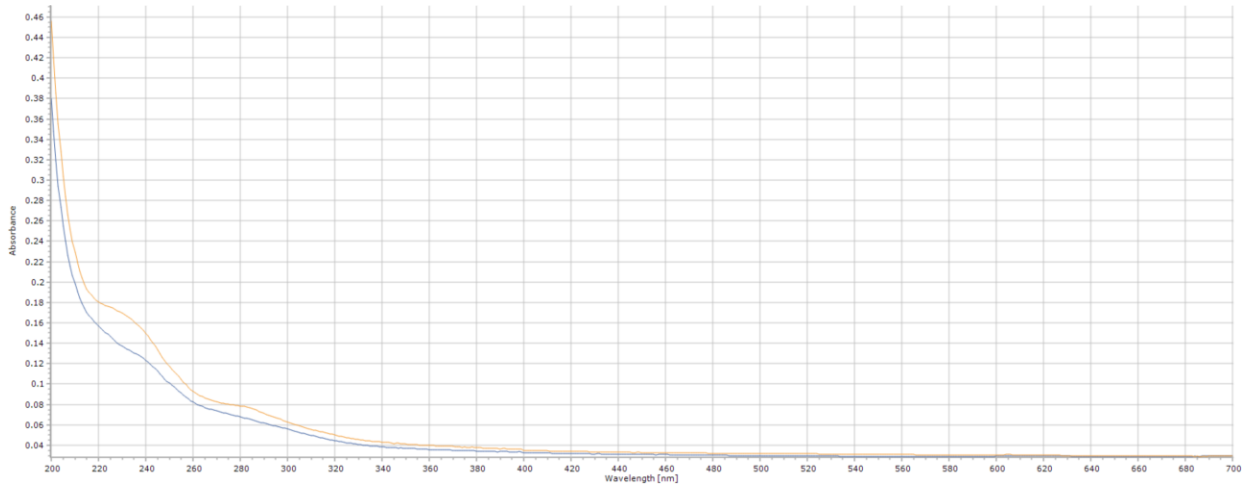


Figura 43. Comparación de los apósitos en el minuto 30.

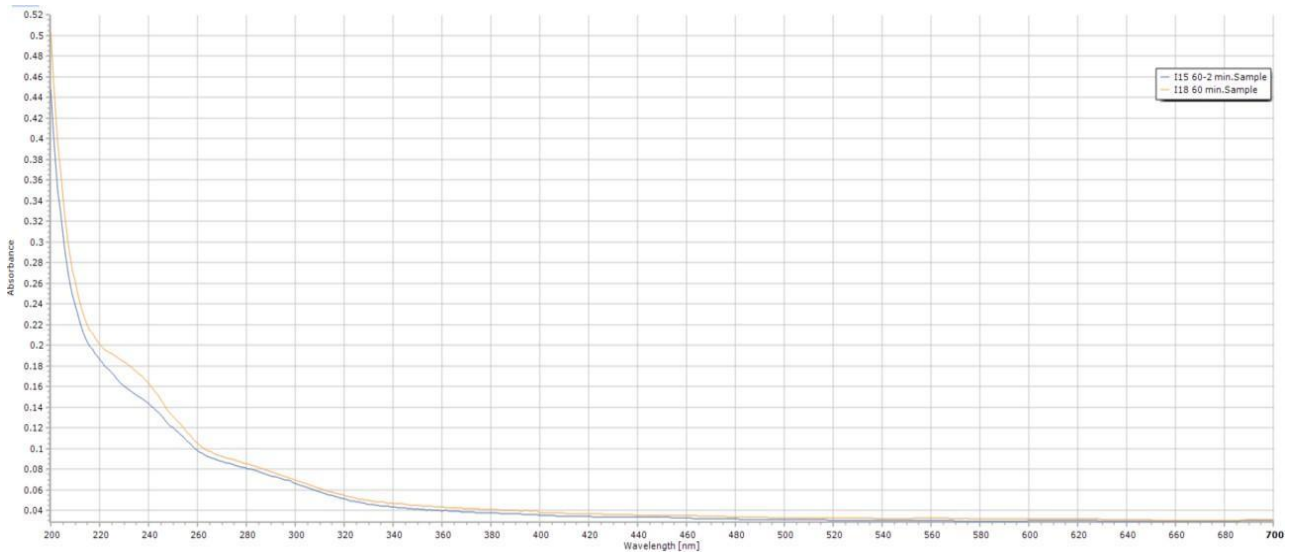


Figura 44. Comparación de los apósitos en el minuto 60.

En términos generales, el comportamiento de las muestras muestra diferencias claras entre ambas formulaciones. La insulina correspondiente a 15 voltios (I15) presenta una tendencia ascendente en su curva de liberación, evidenciando un incremento gradual hasta alcanzar aproximadamente el

60 % a los 30 minutos, lo que sugiere un proceso de liberación progresiva y controlada. En contraste, la insulina de 18 voltios (I18) mantiene desde el primer minuto una liberación constante cercana al 100 %, sin mostrar variaciones significativas a lo largo del tiempo. Este comportamiento indica que I15 actúa como un sistema de liberación sostenida, en el que la difusión del fármaco ocurre de manera paulatina desde la matriz o el apósito, mientras que I18 responde a un perfil de liberación inmediata, liberando casi toda la insulina en los primeros instantes de contacto con el medio.

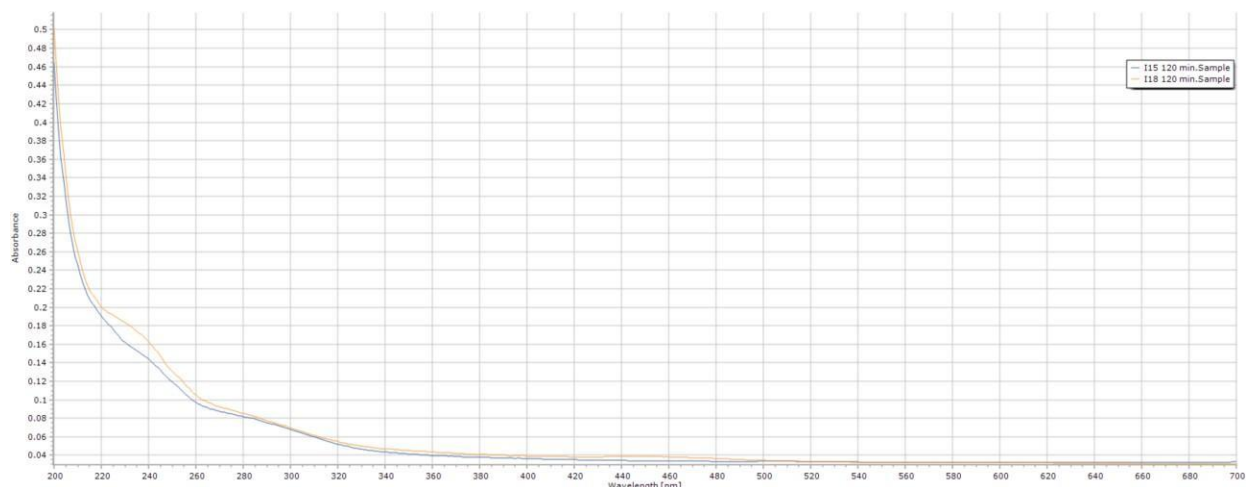


Figura 45. Comparación de los apósitos en el minuto 120.

Curva de liberación de insulina 15 (I15, como se muestra en los archivos) con la misma metodología (análisis relativo). Se extrajo la señal característica (máximo o área del espectro), donde se normalizó para obtener la liberación (Figura 46).

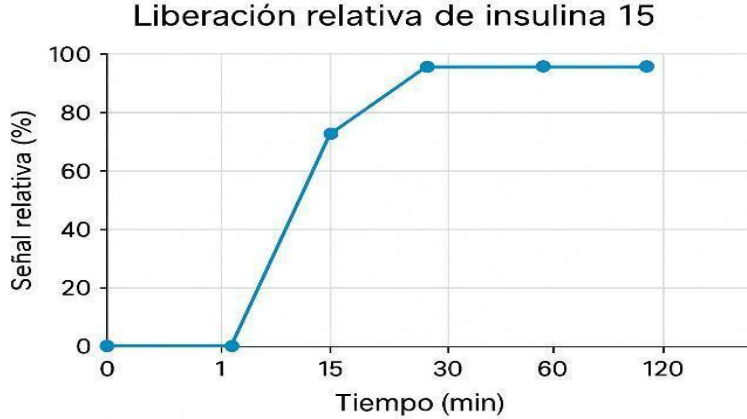


Figura 46. Liberación relativa de insulina del apósito electrohilado a 15 voltios.

Se graficaron los resultados de I18 y ya comparados con los de I15 en una sola curva se mostró como varía la liberación entre ambas formulaciones (Figura 46).

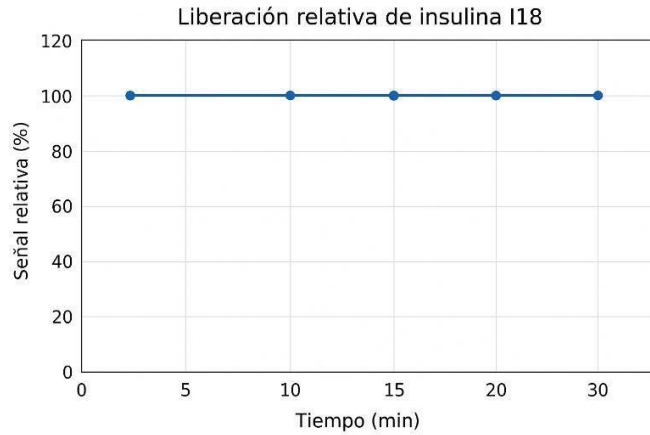


Figura 47. Liberación relativa de insulina del apósito electrohilado a 18 voltios.

El análisis comparativo entre las curvas de Insulina 15 (I15) e Insulina 18 (I18) muestra diferencias claras en la liberación del fármaco a lo largo del tiempo.

Desde un punto de vista físico-químico, el comportamiento observado en I15 podría deberse a una mayor interacción entre la insulina y el material polimérico del apósito, posiblemente por fenómenos de adsorción, encapsulación o una estructura interna más compacta que limita la salida del fármaco. En cambio, la formulación I18 parece presentar una matriz más porosa o

de carácter hidrofílico, lo que facilita una rápida difusión del contenido hacia el medio externo. En consecuencia, la insulina 18 libera una mayor cantidad en menor tiempo, alcanzando prácticamente la totalidad de la liberación en los primeros minutos, mientras que la insulina 15 muestra una liberación más lenta y gradual, característica deseable cuando se busca un efecto prolongado.

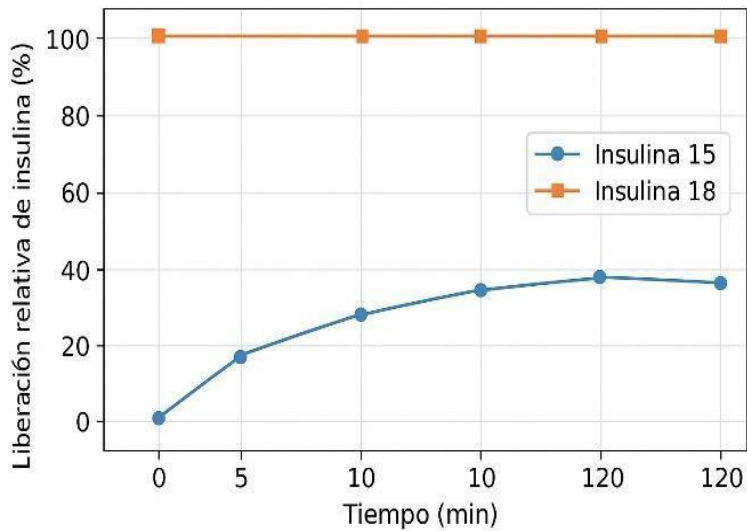


Figura 48. Análisis comparativo entre las curvas de insulina de 15v y 18v.

Comparación entre el apósito de PVA 15v y 18v. A continuación, la imagen correspondiente muestra que el color azul es el apósito de PVA 15v y el de color naranja es de 18v.

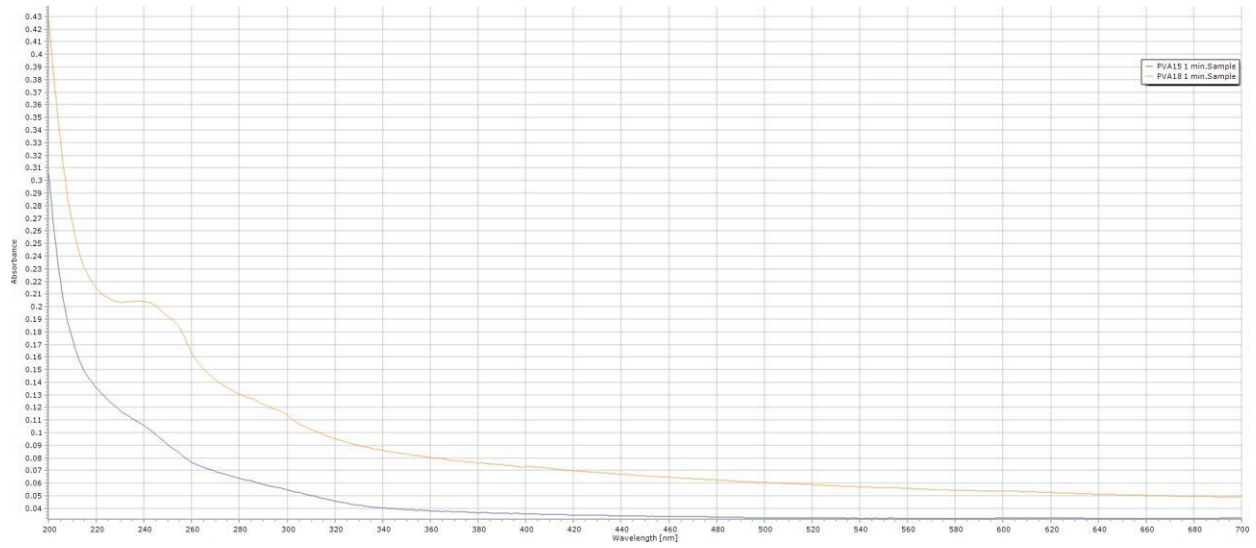


Figura 49. Comparación de los apósitos en el minuto 1.

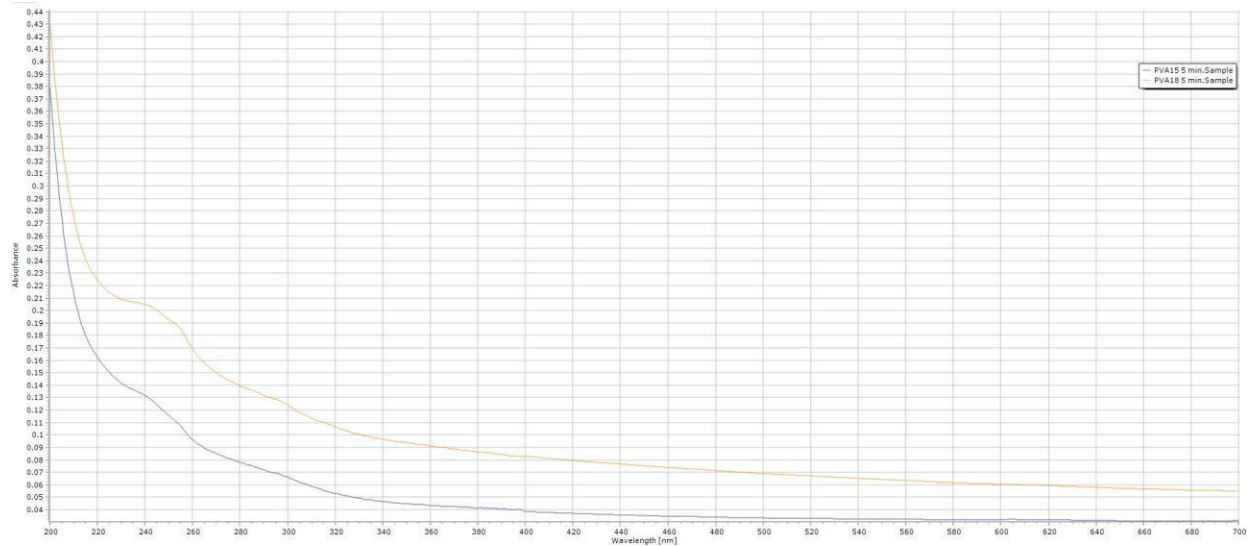


Figura 50. Comparación de los apósitos en el minuto 5.

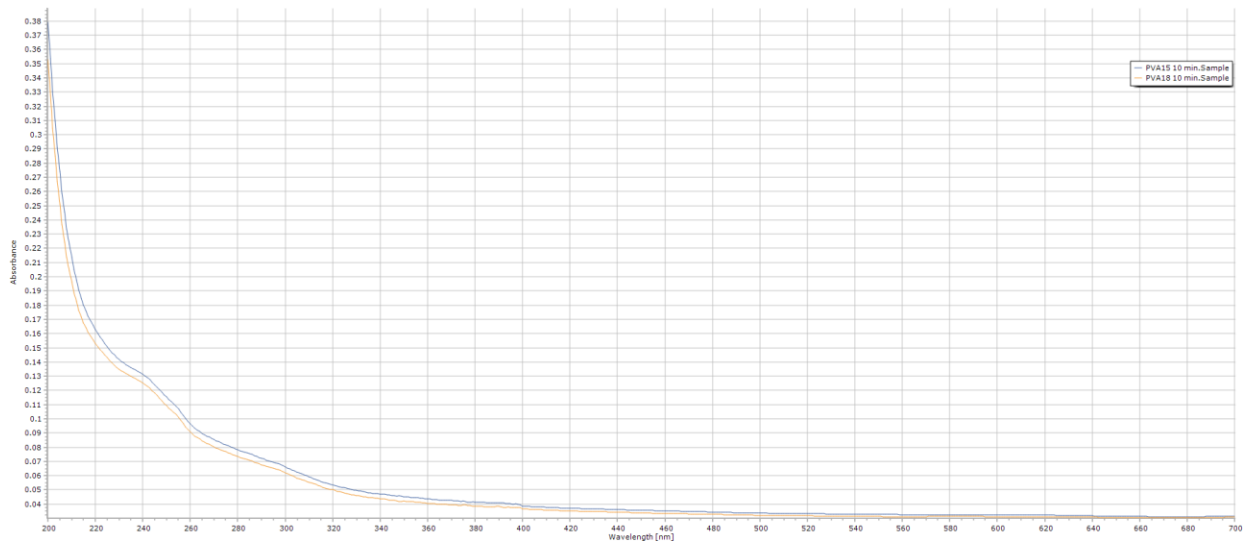


Figura 51. Comparación de los apósitos en el minuto 10.

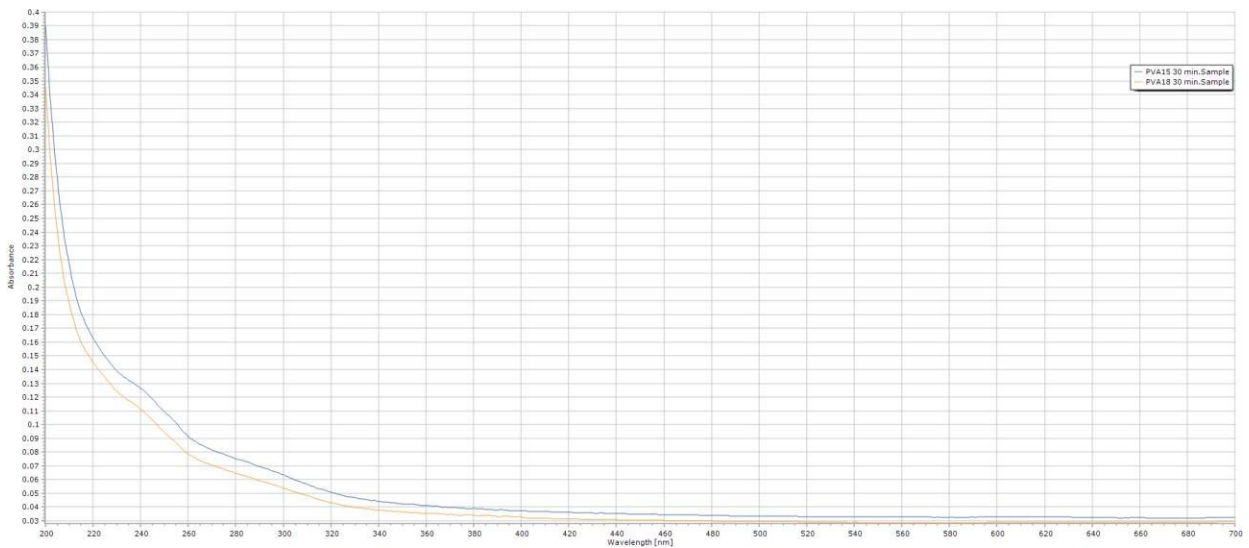


Figura 52. Comparación de los apósitos en el minuto 30.

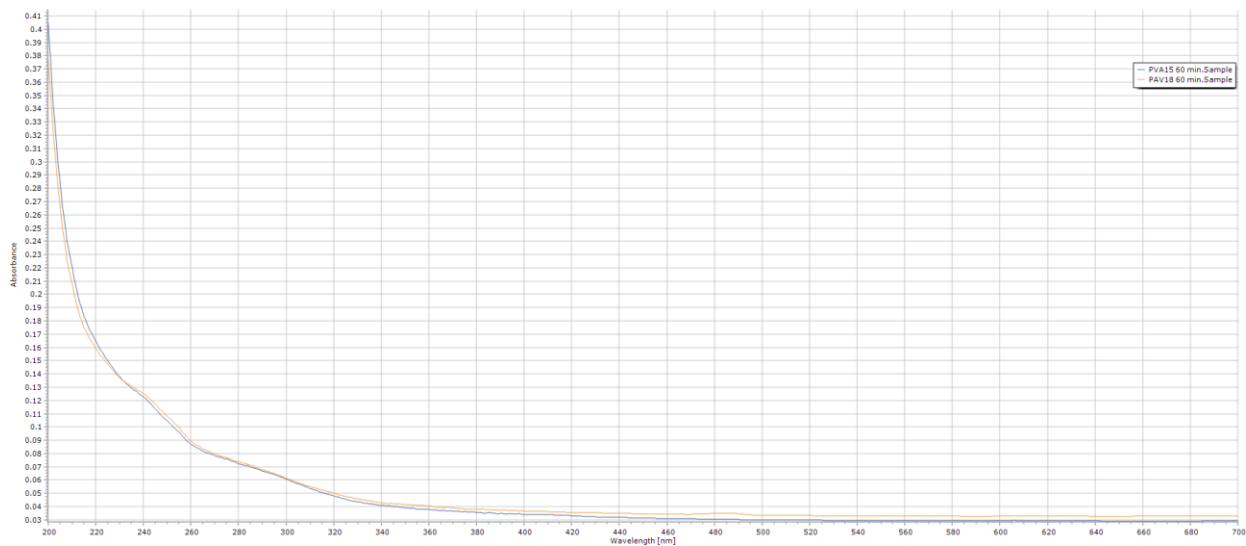


Figura 53. Comparación de los apósitos en el minuto 60.

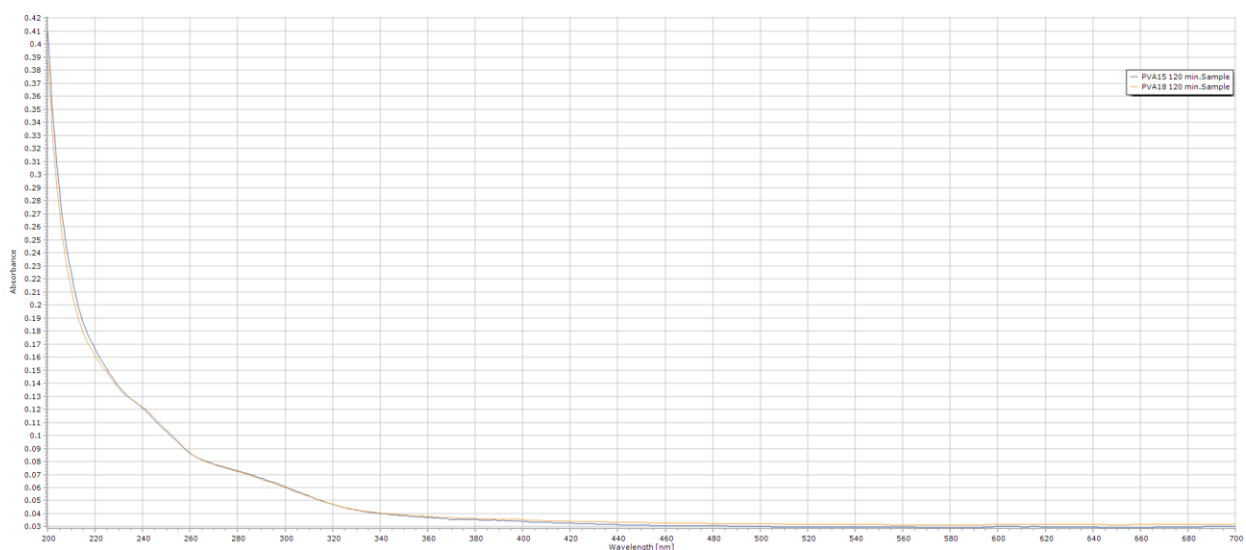


Figura 54. Comparación de los apósitos en el minuto 120.

En los espectros de absorbancia obtenidos a 1, 5,10...120 minutos, se observa que la muestra PVA18 presenta una absorbancia inicial mayor que PVA15, especialmente en la región UV. Esta diferencia es más notable en los primeros minutos de exposición, lo que sugiere una mayor cantidad de grupos funcionales absorbentes o una mayor concentración óptica en PVA18. Sin embargo, con el aumento del tiempo de exposición, ambas muestras muestran una disminución progresiva en la absorbancia, indicando posibles procesos de degradación o cambios estructurales

inducidos por la luz. A los 10 minutos, las curvas de absorbancia de PVA15 y PVA18 se vuelven muy similares, e incluso en algunas zonas PVA15 supera ligeramente a PVA18, lo que evidencia que la diferencia inicial entre ambas muestras tiende a desaparecer con el tiempo. Este comportamiento indica que, aunque PVA18 comienza con mayor absorbancia, es menos estable frente a la exposición prolongada, mientras que PVA15 mantiene una respuesta más constante, convergiendo finalmente en un comportamiento óptico similar al de PVA18.

CONCLUSIONES

- El proceso de electrohilado permitió obtener nanofibras continuas y uniformes, mostrando que las condiciones seleccionadas (voltaje, flujo y distancia) fueron adecuadas para la formación del apósito.
- Las formulaciones con PVA e insulina glargina lograron integrar el fármaco dentro de la matriz polimérica, manteniendo su estabilidad a lo largo del proceso.
- Las micrografías SEM evidenciaron que el diámetro de las fibras varía entre formulaciones, lo que confirma que la concentración de insulina y los parámetros de electrohilado influyen directamente en la morfología final.
- Los análisis FTIR mostraron los picos característicos tanto del PVA como de la insulina, indicando compatibilidad química sin formación de enlaces no deseados, lo que respalda la estabilidad del apósito.
- Los estudios de liberación mediante UV-Vis mostraron que la formulación a 15 V (I15) presentó una liberación más progresiva y controlada, alcanzando aproximadamente 60 % en 30 minutos.
- Las comparaciones entre picos de absorbancia de las diferentes soluciones de PVA evidenciaron que no existe una variación significativa, lo que confirma la estabilidad del polímero y su reproducibilidad.
- En conjunto, los resultados obtenidos confirman que el apósito sintetizado mediante electrohilado es un sistema prometedor para la liberación controlada de insulina glargina, cumpliendo con los requisitos estructurales, químicos y funcionales esperados en esta etapa de investigación.

REFERENCIAS

- Barakat NAM, Kanjwal MA, Sheikh FA, Kim HY "Spider–Net within the N6, Pva and Pu Electrospun Nanofiber Mats Using Salt Addition: Novel Strategy in the Electrospinning Process", *Polymer*, 50, 4389 (2009).
- Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 13 de junio de 2023;65:s163-8.
- Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, López-Olmedo N, De la Cruz-Góngora V, et al. [Prevalence of diabetes and poor glycemic control in Mexico: results from Ensanut 2016.]. *Salud Publica Mex.* febrero de 2020;62(1):50-9.
- Bhardwaj N, Kundu SC "Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique," *Biotechnol. Adv*, 28, 325 (2010).
- Bhardwarj, C. K. (2010). Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*, 325-347.
- Deitzel JM, Kleinmeyer J, Harris D, Beck Tan NC "The Effect of Processing Variables on the Morphology of Electrospun Nanofibers and Textiles", *Polymer*, 42, 261 (2001).
- Dekker AJ. *Electrical Engineering Materials Inc*, Prentice Hall, (1959)
- Demir MM, Yilgor I, Yilgor E, Erman B "Electrospinning of Polyurethane Fibers," *Polymer*, 43, 3303 (2002).
- Doshi J, Reneker DH "Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers", *J. Electrostatics*, 35, 151 (1995).
- Doshi, J. & Reneker, D. H. Electrospinning process and applications of electrospun fibers. in *Conference Record of the 1993 IEEE Industry Applications Conference Twenty-Eighth IAS Annual Meeting 1698–1703 vol.3* (1993). doi:10.1109/IAS.1993.299067
- Duque L, Rodriguez L, Lopez M. ELECTROSPINNING: LA ERA DE LAS NANOFIBRAS. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2013;14(1),10–27.
- Duque Sánchez Lina Marcela, Rodríguez Leonardo, López Marcos, (Enero 2013). Electrospinning: La era de las nanofibras, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 14, (1)
- Fano MR, Chun LJ, Adler RH "Electromagnetic Fields, Energy, and Forces". John Wiler & Sons, (1987)
- Fong H, Chung I, Reneker DH "Beaded Nanofibers Formed During Electrospinning", *Polymer*, 40, 4585 (1999).
- Galgani JE, Ravussin E. Postprandial whole-body glycolysis is similar in insulin-resistant and insulin-sensitive non-diabetic humans. *Diabetologia* 2012;55:737-42.
- Gallagher E., Le Roith D., Karnieli E. The metabolic syndrome - from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:559-579
- Global diabetes data report 2000 — 2045 [Internet]. [citado 19 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/data/>
- Gonzales Molfino, Mauricio; Alcalde Yáñez, Alexander; Valverde Morón, Valery; and Villanueva Salvatierra, Dulce (2020) "Electrospinning: Avances y aplicaciones en el campo de la biomedicina," *Revista de la Facultad de Medicina Humana*: Vol. 20: Iss. 4, Article 27. Available at: <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol20/iss4/27>
- Hiral Ukani, Nildhara Parsana, Sanjay Mehra, Arvind Kumar, Imran Khan, Mohammed A. Assiri y Naved Malek *ACS Ingeniería Aplicada Mater.* , 2024, 2 , 2583 DOI: 10.1021/acsaenm.4c00508

- Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M, Ramakrishna S "A Review on Polymer Nanofibers by Electrospinning and Their Applications in Nanocomposites", *Compos. Sci. Technol*, 63, 2223 (2003).
- Itoh N, Okamoto H. Translational control of proinsulin synthesis by glucose. *Nature* 1980;283:100-2.
- Jenkins T, Little D. Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters. *Npj Regenerative Medicine*. 2019; 4(15),1–14. <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0076-5>
- Jiang H, Hu Y, Li Y, Zhao P, Zhu K, Chen W "A Facile Technique to Prepare Biodegradable Coaxial Electrospun Nanofibers for Controlled Release of Bioactive Agents", *J. Controlled Release*, 108, 237 (2005).
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Lannutti J, Reneker D, Ma T, Tomasko D, Farson D "Electrospinning for Tissue Engineering Scaffolds," *Mat. Sci. Eng C*, 27, 504 (2007).
- Lee KH, Kim HY, Khil MS, Ra YM, Lee DR "Characterization of Nano-Structured Poly(ϵ -Caprolactone) Nonwoven Mats Via Electrospinning", *Polymer*, 44, 1287 (2003).
- Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet* [Internet]. 7 de junio de 2014 [citado 19 de octubre de 2024];383(9933):1999-2007. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60613-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60613-9/abstract)
- Li D & Xia Y. Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel? *Advanced Materials*.2004; 16(14), 1151–1170
- McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766-70.
- Moreno M, Iribarra V, Arteaga A. Síndrome Metabólico. Maiz A, Arteaga A y Serrano V. *Manual de Diabetes Mellitus*. 2014, Santiago de Chile, Editorial Mediterránea. Pág.283-295
- Ohkawa K, Kim H, Lee K, Yamamoto H"Electrospun Non-Woven Fabrics of Poly(ϵ -Caprolactone) and Their Biodegradation by Pure Cultures of Soil Filamentous Fungi," *Macromolecular Symposia*, 216, 301 (2004).
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9
- Orci L. The insulin factory: a tour of the plant surroundings and a visit to the assembly line. The Minkowski lecture 1973 revisited. *Diabetologia* 1985;28:528-46.
- Park J, Takeru K, Kwan K, Byoun K, Myung K, et al. Electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers: Effects of degree of hydrolysis and enhanced water stability. *Polymer Journal*. 2010; 42(3), 273–276.
- Pham P, Sharma U & Mikos G. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: A review. *Tissue Engineering*.2006;12(5), 1197-211
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
- Ramakrishna S, Fujihara K, Teo WE, Lim TC, Ma Z "An Introduction to Electrospinning and Nanofibers", National University of Singapore, (2005).

- Ravichandran R, Ng CCH, Liao S, Pliszka D, Raghunath M, Ramakrishna S, Chan CK "Biomimetic Surface Modification of Titanium Surfaces for Early Cell Capture by Advanced Electrospinning," *Biomedical Materials*, 7, 015001 (2012).
- Reneker DH, Yarin AL, Fong H, Koombhongse S "Bending Instability in Electrospinning of Electrically Charged Liquid Jets of Polymer Solutions in Electrospinning," *J Appl Phys*, 87, 4531 (2000).
- Ribeiro C, Sencadas V, Gómez Ribelles JL, Lanceros-Méndez S "Influence of Processing Conditions on Polymorphism and Nanofiber Morphology of Electroactive Poly(Vinylidene Fluoride) Electrospun Membranes.," *Soft Materials*, 8, 274 (2010).
- Sencadas V, Correia DM, Areias A, Botelho G, Fonseca AM, Neves IC, Gomez Ribelles JL, Lanceros Mendez S "Determination of the Parameters Affecting Electrospun Chitosan Fiber Size Distribution and Morphology," *Carbohydr. Polym*, 87, 1295 (2012).
- Sill TJ, Von Recum HA "Electrospinning: Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering," *Biomaterials*, 29, 1989 (2008).
- Salas-Zapata L, Palacio-Mejía LS, Aracena-Genao B, Hernández-Ávila JE, Nieto-López ES. Costos directos de las hospitalizaciones por diabetes mellitus en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gaceta Sanitaria* [Internet]. mayo de 2018 [citado 19 de octubre de 2024];32(3):209-15. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021391111630139X?via%3Dihub>
- Son WK, Youk JH, Lee TS, Park WH "The Effects of Solution Properties and Polyelectrolyte on Electrospinning of Ultrafine Poly(Ethylene Oxide) Fibers," *Polymer*, 45, 2959 (2004).
- Son WK, Youk JH, Lee TS, Park WH, "Electrospinning of Ultrafine Cellulose Acetate Fibers: Studies of a New Solvent System and Deacetylation of Ultrafine Cellulose Acetate Fibers," *J. Polym Sci Pol Phys*, 42, 5 (2004).
- Sureka, V., Vasugi, S., Afeeza, K., Priya Dharshini, B., Anandakumar, P. y Dilipan, E. (2025). Mejora de la cicatrización de heridas mediante hidrogeles de alginato/PVA enriquecidos con extracto de pastos marinos: evaluación in vivo e in vitro. *Journal of Biomaterials Science, Edición de Polímeros* , 1–17. <https://doi.org/10.1080/09205063.2025.2504709>.
- Taylor G "Electrically Driven Jets," *Proc R Soc London, Ser A*, 313, 453 (1969).
- Travis, H. A. (2008). *Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering*. Biomaterials, 1989-2006.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. 2011 [citado 27 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44579>
- Zhao P, Jiang H, Pan H, Zhu K, Chen W "Biodegradable Fibrous Scaffolds Composed of Gelatin Coated Poly(E-Caprolactone) Prepared by Coaxial Electrospinning," *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 83A, 372 (2007).