

Preparación de fibras mediante electrospinning para la liberación controlada de compuestos  
bioactivos

Jhenifer Tatiana Castillo Ariza y Erika Natalia Pinilla Ávila

Trabajo de Grado para optar por al título de Ingenieras Químicas

Directora

Prof. Debora Alcida Nabarlatz

PhD. en Ingeniería Química y Procesos

Codirector

José Gabriel López Ortiz

M.Sc. Ingeniero Químico

Universidad Industrial de Santander

Facultad De Ingenierías Fisicoquímicas

Escuela De Ingeniería Química

Ingeniería Química

Bucaramanga

2026

**Dedicatoria**

A Dios, por ser mi guía, darme fortaleza para superar cada obstáculo que se me presentaba en el camino, iluminar mi camino y darme sabiduría en cada decisión que tomé.

A mis padres, Nancy y Libardo. Gracias por cada sacrificio que hicieron, por las veces que dejaron de pensar en ustedes para darme lo mejor a mí y a mi hermano, por creer en mí y darme su apoyo incondicional, por enseñarme que el esfuerzo y la perseverancia siempre tienen recompensa. Espero que este logro sea una pequeña forma de devolverles todo el amor que me han dado durante toda mi vida.

A mi hermano, Alejandro, por siempre estar presente, por ser parte de mi historia, por su cariño y hacerme sentir que nunca estaba sola. Gracias por cada palabra de aliento y acompañarme en cada uno de mis pasos.

A mi novio, Johan, por ser mi lugar seguro en medio de días difíciles, gracias por celebrar cada pequeño logro, por escucharme y aconsejarme en momentos difíciles recordándome siempre que valía la pena seguir adelante y dar lo mejor de mí y sobre todo por su amor.

A mi perrita, Kira, por ser mi compañera incondicional en los días de estudio, por darme tranquilidad, alegría y amor en momentos difíciles. Aunque no pudiera entender este proceso me enseñó el verdadero significado de la compañía y la lealtad.

A mi compañera de tesis, Erika, quien con el tiempo se convirtió en una gran amiga, gracias por recorrer este camino conmigo, por las risas que aligeraron los días difíciles, por las palabras de ánimo y el compromiso durante toda esta etapa.

**Jhenifer Tatiana Castillo Ariza**

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en cada etapa de este camino. Gracias por darme la sabiduría, la paciencia y la perseverancia para superar cada desafío, permitiéndome alcanzar esta meta que hoy representa el fruto de tantos esfuerzos y aprendizajes.

A mis padres, Isabel y Arturo, por su amor incondicional, su paciencia y el apoyo constante que me brindaron durante toda mi vida universitaria. Aunque no pudieron cumplir sus propios sueños, hicieron hasta lo imposible para que yo pudiera alcanzar los míos. Gracias por creer en mí, por cada sacrificio, cada palabra de aliento y por enseñarme que con esfuerzo, dedicación y constancia es posible hacer realidad los sueños.

A mi hermano, Michael, por acompañarme en este proceso con su cariño, comprensión y palabras de ánimo en los momentos más difíciles. Gracias por estar presente y por recordarme siempre la importancia de seguir adelante con determinación.

A mi perrito Simón, quien, aunque estuvo lejos de mí durante gran parte de este proceso, siempre ocupó un lugar especial en mi corazón. Su cariño, alegría y el anhelo de volver a verlo fueron una fuente de motivación para seguir adelante y alcanzar esta meta.

A mi familia, por cada palabra de aliento, por celebrar mis logros como propios y por brindarme siempre su apoyo y confianza. Gracias por ser un pilar fundamental en mi vida y motivarme a dar lo mejor de mí para alcanzar este objetivo.

A mi compañera, Tatiana, por compartir conmigo este reto académico con compromiso, paciencia y dedicación. Gracias por el trabajo en equipo, el esfuerzo compartido y la perseverancia que nos permitieron superar cada obstáculo y culminar con satisfacción este importante camino.

**Erika Natalia Pinilla Ávila**

**Agradecimientos**

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que nos brindaron su apoyo y guía durante la elaboración de este trabajo de grado en ingeniería química. En primer lugar, expresamos nuestra gratitud a nuestra directora, Débora Nabarlatz, por su orientación, dedicación, paciencia y constante acompañamiento. Sus conocimientos, observaciones y apoyo fueron fundamentales para el desarrollo del proyecto. Asimismo, agradecemos a nuestro codirector, José López, por su disposición, sus valiosos aportes y el tiempo dedicado a guiarnos durante este proceso.

También expresamos nuestros más sinceros agradecimientos a Valentina Quintero, por brindarnos su apoyo en el laboratorio, guiarnos en el manejo de los equipos y compartir su conocimiento con disposición y amabilidad. A nuestro compañero Julián Salinas, por su colaboración y disposición en las actividades del laboratorio. Al Grupo de Investigación en Polímeros (GIP), por su valiosa colaboración en la realización de los ensayos relacionados con el soporte, así como su disposición y apoyo técnico, Al grupo de investigación FIRST, por facilitarnos el prestamos de equipos necesarios para el desarrollo del proyecto, permitiendo la ejecución de diferentes actividades experimentales.

**Tabla de contenido**

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introducción .....                                                                                     | 12 |
| 1. Objetivos.....                                                                                      | 14 |
| 1.1 Objetivo general.....                                                                              | 14 |
| 1.2 Objetivos específicos .....                                                                        | 14 |
| 2. Marco teórico y antecedentes .....                                                                  | 14 |
| 2.1 Biomateriales obtenidos a partir de residuos naturales.....                                        | 14 |
| 2.2 Biomateriales para aplicaciones médicas.....                                                       | 16 |
| 2.3 Preparación de fibras mediante electrohilado para su uso en sistemas de liberación controlada..... | 18 |
| 2.4 Aplicaciones del limoneno en medicina .....                                                        | 21 |
| 3. Metodología .....                                                                                   | 23 |
| 3.1 Elaboración del soporte para las fibras electrohiladas .....                                       | 23 |
| 3.2 Elaboración de soluciones y fabricación de fibras mediante electrohilado .....                     | 25 |
| 3.2.1 Preparación de las soluciones para el electrohilado.....                                         | 25 |
| 3.2.2 Incorporación del limoneno en la formulación de la fibra.....                                    | 26 |
| 3.2.3 Caracterización de las soluciones a electrohilar .....                                           | 26 |
| 3.2.4 Elaboración de fibras mediante electrohilado.....                                                | 27 |
| 3.3 Caracterización de las fibras electrohiladas .....                                                 | 30 |
| 3.3.1 Caracterización fisicoquímica.....                                                               | 30 |
| 3.3.2 Cuantificación de limoneno por espectrofotometría UV-Vis .....                                   | 31 |

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.3 Cuantificación del limoneno máximo encapsulado en las fibras.....                                  | 32 |
| 3.4 Prueba de liberación controlada de limoneno en un medio simulado de herida.....                      | 33 |
| 4. Resultados y discusión.....                                                                           | 34 |
| 4.1 Elaboración del soporte para las fibras electrohiladas .....                                         | 34 |
| 4.2 Caracterización de las soluciones para electrohilar .....                                            | 36 |
| 4.3 Elaboración de fibras conteniendo limoneno mediante electrohilado .....                              | 40 |
| 4.4 Propiedades fisicoquímicas de las fibras electrohiladas en el soporte.....                           | 42 |
| 4.4.1 Estabilidad del sistema (soporte+ fibras) a 37 °C.....                                             | 42 |
| 4.4.2 Contenido de Humedad.....                                                                          | 43 |
| 4.4.3 Capacidad de Hinchamiento de las fibras en agua.....                                               | 45 |
| 4.4.4 Cuantificación del limoneno total encapsulado en las fibras.....                                   | 47 |
| 4.5 Perfil de liberación in vitro de limoneno de las fibras electrohiladas en diferentes medios<br>..... | 48 |
| 4.6 Análisis estadístico de la liberación de limoneno .....                                              | 51 |
| 5. Conclusiones .....                                                                                    | 52 |
| 6. Recomendaciones .....                                                                                 | 54 |
| Referencias bibliográficas.....                                                                          | 55 |

**Lista de tablas**

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabla 1.</b> Efectos y valores de significancia (p) del análisis factorial para la concentración de limoneno liberado en los diferentes medios de simulación. .... | 51 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

**Lista de figuras**

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Diagrama de la metodología del proyecto.....                                             | 23 |
| <b>Figura 2.</b> Configuración esquemática del electrohilado. ....                                        | 29 |
| <b>Figura 3.</b> Apariencia visual del soporte vista.....                                                 | 35 |
| <b>Figura 4.</b> Análisis TGA.....                                                                        | 36 |
| <b>Figura 5.</b> Comportamiento reológico de las soluciones poliméricas .....                             | 38 |
| <b>Figura 6.</b> Propiedades de las soluciones en función de la concentración de limoneno. ....           | 39 |
| <b>Figura 7.</b> Apariencia visual de las fibras en el soporte. ....                                      | 41 |
| <b>Figura 8.</b> Rendimiento de fibras depositadas sobre el soporte. ....                                 | 42 |
| <b>Figura 9.</b> Pérdida de peso de las fibras a 37 °C. ....                                              | 43 |
| <b>Figura 10.</b> Contenido de humedad de las fibras del sistema fibras+ soporte.....                     | 44 |
| <b>Figura 11.</b> Porcentaje de absorción de agua de las diferentes fibras electrohiladas .....           | 46 |
| <b>Figura 12.</b> Cuantificación de limoneno en las fibras mediante extracción con hexano. ....           | 47 |
| <b>Figura 13.</b> Perfil de liberación acumulada del compuesto bioactivo en los medios de liberación..... | 49 |



**Lista de apéndices**

**Apéndice A.** *Protocolo de elaboración de soportes para la deposición de fibras electrohiladas.*

**Apéndice B.** *Protocolo de preparación de las soluciones para electrohilado.*

**Apéndice C.** *Protocolo de encapsulación del limoneno en las fibras.*

**Apéndice D.** *Protocolo para la determinación del pH de soluciones poliméricas.*

**Apéndice E.** *Protocolo de producción de fibra mediante electrospinning.*

**Apéndice F.** *Protocolo para la determinación de la estabilidad de las fibras a 37°C.*

**Apéndice G.** *Protocolo para la determinación del contenido de humedad de las fibras.*

**Apéndice H.** *Protocolo para la evaluación de absorción de agua de las fibras.*

**Apéndice I.** *Determinación de limoneno por espectrofotometría UV-Vis.*

**Apéndice J.** *Protocolo para la determinación del limoneno liberado a partir de las fibras.*

**Apéndice K.** *Ensayo de liberación en los medios.*

**Apéndice L.** *Curvas de viscosidad y conductividad de las soluciones poliméricas.*

**Apéndice M.** *Parámetros característicos de las soluciones de electrohilado.*

**Apéndice N.** *Rendimiento de las fibras electrohiladas.*

**Apéndice O.** *Curvas de calibración para la cuantificación del Limoneno.*

**Apéndice P.** *Concentraciones obtenidas en la cuantificación del limoneno.*

**Apéndice Q.** *Concentraciones de limoneno libreado en los medios.*

**Apéndice R.** *Análisis de varianza ANOVA factorial.*

### Resumen

**Título:** Preparación de fibras mediante electrospinning para la liberación controlada de compuestos bioactivos

**Autor:** Jhenifer Tatiana Castillo Ariza, Erika Natalia Pinilla Ávila\*\*

**Palabras Clave:** limoneno, xilano, liberación controlada, encapsulación, bioplástico, electrohilado, fibras, compuestos bioactivos.

**Descripción:**

Este proyecto tuvo como objetivo evaluar la preparación de fibras mediante electrohilado, incorporando limoneno como compuesto bioactivo, y su liberación controlada para una posible aplicación en la cicatrización de heridas. Las fibras se obtuvieron electrohilando una solución de xilano, alcohol polivinílico (PVA), bentonita, alginato de sodio y limoneno sobre un soporte de grenetina, elastina y glicerina. Se evaluó el efecto de la distancia entre electrodos (10 y 16 cm) y de la concentración de limoneno (2,5 %, 5 % y 7,5 % v/v). Las soluciones presentaron comportamiento pseudoplástico, conductividad adecuada para el electrohilado y un pH favorable para aplicaciones en cicatrización de heridas. Las fibras obtenidas a 10 cm mostraron mayores rendimientos (56,75–97,49 %) que las de 16 cm (32,71–87,69 %), además de una estabilidad del sistema a 37 °C entre 9,03 % y 10,95 %, un contenido de humedad de 16,10–17,44 % y una capacidad de absorción de agua de 449–546 %. La mayor capacidad de carga de limoneno (10,80 %) se obtuvo con 7,5 % v/v de limoneno y 16 cm de distancia. Finalmente, el mayor porcentaje de liberación acumulada se alcanzó en PBS (98,82 %) para esta misma formulación, seguido de la solución salina, que presentó una liberación acumulada de 97,86 %.

\*Trabajo de grado

\*\*Facultad de ingenierías fisicoquímicas. Escuela de ingeniería química. Directora Prof. Debora Alcida Nabarlantz. Codirector José Gabriel López Ortiz

**Abstract**

**Title:** Preparation of fibers via electrospinning for the controlled release of bioactive compounds

**Author(s):** Jhenifer Tatiana Castillo Ariza, Erika Natalia Pinilla Ávila\*\*

**Key Words:** limonene, xylan, controlled release, encapsulation, bioplastic, electrospinning, fibers, bioactive compounds.

**Description:**

This project aimed to evaluate the preparation of fibers thru electrospinning, incorporating limonene as a bioactive compound, and its controlled release for a possible application in wound healing. The fibers were obtained by electrospinning a solution of xylan, polyvinyl alcohol (PVA), bentonite, sodium alginate, and limonene onto a support of gelatin, elastin, and glycerin. The effect of the distance between electrodes (10 and 16 cm) and the concentration of limonene (2.5%, 5%, and 7.5% v/v) was evaluated. The solutions exhibited pseudoplastic behavior, adequate conductivity for electrospinning, and a pH favorable for wound healing applications. The fibers obtained at 10 cm showed higher yields (56.75–97.49%) than those at 16 cm (32.71–87.69%), in addition to a system stability at 37 °C between 9.03% and 10.95%, a moisture content of 16.10–17.44%, and a water absorption capacity of 449–546%. The highest limonene loading capacity (10.80%) was obtained with 7.5% v/v of limonene and a distance of 16 cm. Finally, the highest percentage of cumulative release was achieved in PBS (98.82%) for this same formulation, followed by the saline solution, which showed a cumulative release of 97.86%.

\*Bachelor Thesis

\*\*Facultad de ingenierías fisicoquímicas. Escuela de ingeniería química. Directora Prof. Debora Alcida Nabarlat. Codirector José Gabriel López Ortiz

### **Introducción**

La cicatrización de heridas es un proceso fisiológico complejo que requiere no sólo la reparación tisular, sino también una adecuada regeneración celular, minimizando el riesgo de infecciones y otras complicaciones. Por esta razón, se han desarrollado sistemas capaces de liberar compuestos bioactivos de manera controlada para favorecer el proceso de recuperación de heridas (Mandla et al., 2018; Robles et al., 2024). Entre estos compuestos se destaca el limoneno, un monoterpene presente principalmente en las cáscaras de cítricos, reconocido por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes. Sin embargo, su volatilidad y baja estabilidad limitan su aplicación directa, haciendo necesaria su encapsulación en matrices poliméricas que permitan protegerlo y controlar su liberación (Husnu & Buchbauer, 2010; Sobel, 2023; Dede & Lokumcu, 2019).

Por otro lado, la valorización de residuos agroindustriales ha cobrado interés debido a su potencial para la obtención de materiales de alto valor agregado. En Colombia la cadena productiva del café presenta una participación significativa en la economía colombiana, representando aproximadamente el 6,5 % del producto interno bruto y el 14% de las exportaciones totales del país en 2022 (FNC, 2025). Sin embargo, este sector también genera un alto impacto ambiental, ya que únicamente cerca del 5 % en peso del fruto es aprovechado, mientras que el 95 % restante, correspondiente a subproductos como pulpa, mucílago, cisco, pasillas y tallos, es tratado como residuo, generando anualmente grandes volúmenes de desechos (Universidad Nacional de Colombia, 2023). Entre estos, el pergamino de café constituye alrededor del 4,2 % del producto cosechado y representa una fuente potencial para la obtención de compuestos de valor agregado como el xilano y los xilooligosacáridos. Mediante procesos de autohidrólisis se han alcanzado concentraciones de hasta 14,2 g/L de xilosa total derivada del xilano y rendimientos máximos de 13,2 g/L de

xilo-oligosacáridos (FNC, 2025; Acosta, 2019). El uso de biopolímeros como el xilano y el alginato de sodio, en mezcla con polímeros sintéticos como es el alcohol polivinílico (PVA), junto con materiales minerales como la bentonita, permite desarrollar sistemas con propiedades adecuadas para la encapsulación y liberación controlada de compuestos bioactivos, gracias a características como la biocompatibilidad, estabilidad y capacidad de interacción con diferentes moléculas (Ghani et al, 2023; Dede & Lokumcu, 2018; Kabdrakhmanova et al., 2025).

Adicionalmente, el proceso de electrohilado se ha consolidado como una técnica versátil para la obtención de micro y nanofibras con alta área superficial y capacidad de incorporar compuestos bioactivos. No obstante, las propiedades finales de las fibras dependen en gran medida de la composición y reología de la solución polimérica utilizada (Robles et al., 2024; Maliszewska et al., 2022). En este sentido, el presente estudio evalúa la incorporación de limoneno en fibras obtenidas mediante electrohilado y su efecto sobre las propiedades de éstas, así como su comportamiento como sistema de liberación controlada.

## **1. Objetivos**

### **1.1 Objetivo general**

Evaluar la preparación de fibras obtenidas mediante la técnica electrospinning con incorporación de limoneno como compuesto bioactivo para su aplicación en sistemas de liberación controlada.

### **1.2 Objetivos específicos**

Seleccionar las materias primas adecuadas para la obtención de fibras electrohiladas así como para el soporte sobre el cual serán depositadas.

Establecer las condiciones del proceso de electrospinning, incorporando el limoneno como compuesto bioactivo en las fibras electrohiladas.

Caracterizar comparativamente las fibras obtenidas con y sin incorporación de limoneno evaluando sus propiedades fisicoquímicas y su perfil de liberación controlada.

## **2. Marco teórico y antecedentes**

### **2.1 Biomateriales obtenidos a partir de residuos naturales**

El aprovechamiento de residuos agroindustriales ha cobrado un creciente interés debido a su potencial para la obtención de biomateriales sostenibles y productos de alto valor agregado. En este contexto, Colombia se posiciona como el tercer productor mundial de café, superado únicamente por Brasil y Vietnam, con cerca de 842.000 hectáreas cultivadas y más de 500.000 familias vinculadas a esta actividad productiva. Durante el año cafetero 2024/2025 se alcanzó una producción cercana a 14,9 millones de sacos de 60 kg, reflejando la importancia económica y productiva de este sector (FNC,2025; Aimone,2025). No obstante, esta actividad también genera una gran cantidad de residuos, ya que únicamente

cerca del 5 % del fruto es aprovechado comercialmente, mientras que el 95 % restante corresponde a subproductos como pulpa, mucílago, cisco, pasillas, tallos y pergamino de café (Universidad Nacional de Colombia, 2023).

Por su parte, el xilano es un heteropolisacárido ampliamente distribuido en las paredes celulares de las plantas, donde actúa como una hemicelulosa esencial que interactúa con la celulosa y la lignina, contribuyendo a la integridad estructural de la matriz lignocelulósica. Presenta propiedades hidrofílicas y capacidad para formar enlaces de hidrógeno, lo que favorece su aplicación en materiales poliméricos y sistemas de liberación controlada (Nechita et al., 2021).

Entre los biopolímeros naturales empleados en aplicaciones biomédicas, el alginato destaca por su biodegradabilidad, biocompatibilidad y capacidad para formar matrices utilizadas en apósitos, sistemas de liberación de fármacos e ingeniería de tejidos. Industrialmente, el alginato se obtiene a partir de algas mediante procesos de extracción alcalina, lo que permite obtener alginato de sodio soluble en agua con propiedades adecuadas para diversas aplicaciones terapéuticas (Mollah et al., 2021).

En la Universidad Industrial de Santander, el grupo de investigación INTERFASE ha desarrollado diferentes investigaciones enfocadas en el aprovechamiento del pergamino de café para la obtención de biomateriales. Ortega y Rivera (2023) desarrollaron un proceso para la producción de xilooligosacáridos mediante autohidrólisis de pergamino de café a escala piloto, estableciendo las condiciones para el aprovechamiento de este residuo agroindustrial. Posteriormente, Chacón y Lagares (2023) emplearon el xilano obtenido para la elaboración de hidrogeles naturales, demostrando su potencial en la obtención de matrices poliméricas. Finalmente, Santamaría y Vera (2025) desarrollaron fibras mediante electrohilado utilizando materiales derivados del pergamino de café, estableciendo las condiciones de procesamiento

empleadas como base en el presente trabajo, para la captura de gases de efecto invernadero. A partir de estos antecedentes, el presente trabajo da continuidad a las investigaciones desarrolladas por el grupo INTERFASE, orientando el uso de matrices fibrosas electrohiladas hacia el campo biomédico. En este contexto, las fibras electrohiladas presentan potencial como sistemas para la incorporación y liberación de compuestos bioactivos (drug delivery).

Las fibras electrohiladas han sido ampliamente estudiadas como sistemas para la incorporación y liberación controlada de compuestos bioactivos, debido a su alta área superficial, porosidad y capacidad para modular la cinética de liberación. No obstante, uno de los principales retos es lograr una adecuada retención de compuestos volátiles y mantener su estabilidad durante el proceso de electrospinning. Por esta razón, en el presente trabajo se incorporó limoneno a la matriz polimérica y se evaluaron su retención y perfil de liberación, con el propósito de determinar el potencial del sistema para aplicaciones de liberación controlada.

## **2.2 Biomateriales para aplicaciones médicas**

La ingeniería de tejidos ha adquirido un papel importante en la restauración y regeneración de tejidos dañados mediante el desarrollo de biomateriales capaces de interactuar con los tejidos vivos y favorecer los procesos de reparación. Entre estos materiales se encuentran los hidrogeles y los andamios poliméricos, ampliamente utilizados en aplicaciones biomédicas debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad para imitar las características de la matriz extracelular (MEC), proporcionando un soporte adecuado para el crecimiento y proliferación celular (Robles et al., 2024).

Los hidrogeles corresponden a redes tridimensionales de polímeros hidrofílicos con capacidad para absorber grandes cantidades de agua sin perder su integridad estructural. Esta propiedad les confiere características como suavidad, elasticidad y elevada



biocompatibilidad, además de favorecer la absorción y liberación controlada de compuestos bioactivos, por lo que han sido ampliamente empleados en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos y apósitos para heridas (Arredondo, 2009).

Por su parte, los andamios poliméricos constituyen estructuras diseñadas para asemejarse a la matriz extracelular, proporcionando soporte mecánico y un ambiente favorable para la regeneración tisular. Entre los materiales más utilizados para su fabricación se encuentra la grenetina, derivada de la hidrólisis parcial del colágeno, debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y capacidad para formar estructuras gelificadas. Por otro lado, la incorporación de elastina mejora las propiedades mecánicas del material al aportar elasticidad y favorecer la recuperación estructural del soporte, mientras que la glicerina actúa como plastificante, incrementando la flexibilidad, extensibilidad y facilidad de manipulación del biomaterial (Hariza et al., 2023; Suderman et al., 2018).

No obstante, uno de los principales inconvenientes de los biomateriales basados en proteínas naturales es su elevada hidrofiliidad, la cual favorece una rápida absorción de agua y una disminución de su estabilidad estructural bajo condiciones fisiológicas. En el caso de la grenetina, la presencia de grupos hidroxilo, amino y carboxilo facilita la formación de enlaces de hidrógeno con el agua, ocasionando hinchamiento, pérdida de integridad mecánica y degradación acelerada del material (Campiglio et al., 2019).

Para superar estas limitaciones se emplean procesos de reticulación, los cuales generan enlaces entre las cadenas poliméricas, incrementando la estabilidad térmica, reduciendo la solubilidad y mejorando las propiedades mecánicas del biomaterial (Liguori et al., 2019). Entre los diferentes agentes reticulantes, el ácido cítrico ha sido ampliamente utilizado debido a su biocompatibilidad y baja toxicidad. Sus grupos carboxilo reaccionan con los grupos amino presentes en proteínas como la grenetina, formando enlaces que

estabilizan la estructura polimérica y mejoran su comportamiento en medios acuosos, constituyendo una alternativa más segura frente a reticulantes convencionales como el glutaraldehído (Liguori et al., 2019; Hasan et al., 2023).

Estas características hacen que los biomateriales basados en grenetina, elastina y otros biopolímeros sean adecuados para la elaboración de apósitos destinados al tratamiento de heridas. Un apósito ideal debe mantener un ambiente húmedo, controlar el exudado, favorecer la regeneración tisular y prevenir infecciones, creando condiciones apropiadas para el proceso de cicatrización. Este proceso comprende las fases de hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación, las cuales ocurren de manera coordinada para restablecer la integridad y funcionalidad del tejido lesionado (De Luca et al., 2021).

### **2.3 Preparación de fibras mediante electrohilado para su uso en sistemas de liberación controlada**

El electrohilado es una técnica ampliamente utilizada para la obtención de micro y nanofibras a partir de soluciones poliméricas mediante la aplicación de un campo eléctrico de alta intensidad. La aplicación de este campo provoca la acumulación de cargas eléctricas en la superficie de la solución de polímero y la formación de fuerzas electrostáticas, por lo que el chorro se desplaza hacia un colector conectado a tierra. Durante este proceso, el solvente se evapora progresivamente mientras las cadenas poliméricas se estiran y orientan, dando lugar a la formación de fibras continuas con diámetros en el rango micro y nanométrico (Robles et al., 2024; Maliszewska et al., 2022).

El proceso de electrohilado está influenciado por las propiedades de la solución, los parámetros operacionales y las condiciones ambientales, los cuales determinan la morfología y el diámetro de las fibras obtenidas. La concentración y el peso molecular del polímero afectan la viscosidad de la solución; valores bajos favorecen la formación de microesferas,

mientras que valores elevados producen fibras de mayor diámetro. Asimismo, la tensión superficial y la conductividad eléctrica influyen en la estabilidad y el estiramiento del chorro. Entre los parámetros operacionales, el voltaje aplicado, el caudal de alimentación y la distancia entre la aguja y el colector afectan directamente la formación de fibras uniformes, mientras que factores ambientales como la temperatura y la humedad modifican la evaporación del solvente y la porosidad de las fibras obtenidas (Maliszewska et al., 2022).

La selección de los materiales poliméricos también desempeña un papel fundamental durante el proceso de electrohilado, ya que influye directamente en la estabilidad de la solución, la formación de las fibras y sus propiedades finales. La combinación de polímeros sintéticos y naturales permite desarrollar sistemas con características adecuadas para aplicaciones biomédicas y de liberación controlada (Maliszewska et al., 2022; Nikmaram et al., 2017). En este contexto, el alcohol polivinílico (PVA) es uno de los polímeros sintéticos más empleados debido a su elevada solubilidad en agua, capacidad de formación de fibras, propiedades mecánicas y biocompatibilidad, razón por la cual se utiliza frecuentemente como material de soporte en sistemas de encapsulación y liberación controlada (Maliszewska et al., 2022; Dede & Lokumcu, 2018).

Entre los biopolímeros naturales utilizados en este tipo de sistemas, el alginato destaca por su biodegradabilidad, biocompatibilidad y capacidad para formar matrices empleadas en apósitos, ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos. Industrialmente, el alginato de sodio se obtiene a partir de algas mediante procesos de extracción alcalina, obteniéndose un polímero soluble en agua con propiedades adecuadas para diversas aplicaciones terapéuticas (Mollah et al., 2021). Por otra parte, la bentonita se incorpora como material de refuerzo debido a que mejora las propiedades mecánicas, térmicas y de barrera de las matrices poliméricas, además de modificar las propiedades

reológicas de las soluciones precursoras y contribuir a la regulación de la liberación de compuestos encapsulados (Kabdrakhmanova et al., 2025).

La encapsulación de compuestos bioactivos en matrices poliméricas constituye una estrategia ampliamente utilizada para mejorar la estabilidad, proteger los compuestos frente a la degradación y permitir su liberación controlada. Este proceso resulta especialmente relevante para compuestos hidrofóbicos y volátiles como el limoneno, cuya incorporación directa en sistemas biomédicos presenta limitaciones asociadas a su baja estabilidad y elevada volatilidad (Dede & Lokumcu, 2018).

Existen diferentes estrategias para la encapsulación de compuestos bioactivos, entre las que se incluyen la formación de emulsiones, la incorporación directa en matrices poliméricas y el uso de sistemas nanoestructurados. En particular, la encapsulación en matriz consiste en incorporar el compuesto bioactivo directamente en la solución polimérica antes de la formación del material, permitiendo que quede distribuido en el interior de las fibras durante el proceso de electrohilado (Nikmaram et al., 2017; Maliszewska et al., 2022).

Los sistemas de liberación controlada están diseñados para administrar compuestos bioactivos de manera sostenida y localizada, regulando la velocidad con la que el principio activo es liberado hacia el medio de interés. A diferencia de los sistemas convencionales, estos buscan mantener concentraciones terapéuticas durante periodos prolongados, reducir la frecuencia de aplicación y minimizar las pérdidas ocasionadas por degradación o volatilización del compuesto (Nikmaram et al., 2017). En este contexto, las fibras obtenidas mediante electrohilado representan una alternativa prometedora debido a su elevada relación área-volumen, alta porosidad y capacidad para encapsular diferentes tipos de compuestos bioactivos. En el caso del limoneno, su incorporación dentro de la matriz polimérica permite disminuir las pérdidas asociadas a su elevada volatilidad y favorecer una liberación gradual y

sostenida, mejorando su estabilidad y disponibilidad para aplicaciones biomédicas (Maliszewska et al., 2022).

La evaluación de los sistemas de liberación controlada se realiza mediante ensayos *in vitro*, en los cuales el material es puesto en contacto con diferentes medios para analizar la cinética de liberación del compuesto bioactivo desde la matriz polimérica. Entre los medios más empleados se encuentran el agua destilada, las soluciones salinas y la solución salina amortiguadora de fosfato (PBS), debido a su capacidad para proporcionar condiciones controladas de evaluación. En agua destilada predomina un comportamiento difusional asociado a la baja solubilidad del compuesto (Kamalpour et al., 2025), mientras que la solución salina puede modificar la estructura de la matriz polimérica debido a su fuerza iónica, afectando la velocidad de liberación (Parin et al., 2022). Por su parte, el PBS permite evaluar el comportamiento del sistema bajo condiciones cercanas a las fisiológicas, manteniendo un pH constante y favoreciendo resultados reproducibles (Valookolaei et al., 2024). Adicionalmente, para compuestos hidrofóbicos como el limoneno es frecuente emplear solventes orgánicos como el hexano, debido a su naturaleza apolar, lo que facilita su extracción y cuantificación mediante espectrofotometría UV-Visible, siendo 252 nm una de las longitudes de onda más utilizadas para su análisis (Ganje et al., 2019).

#### **2.4 Aplicaciones del limoneno en medicina**

La cicatrización de heridas es un proceso biológico complejo que comprende las fases de hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación, las cuales ocurren de manera coordinada para restablecer la integridad y funcionalidad del tejido lesionado. Durante este proceso, la prevención de infecciones y el control de la respuesta inflamatoria son factores determinantes para favorecer la regeneración tisular, razón por la cual se han investigado diferentes compuestos bioactivos capaces de potenciar estos procesos (De Luca et al., 2021).

Los compuestos bioactivos de origen natural han despertado gran interés en aplicaciones biomédicas debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes. Entre ellos, los aceites esenciales representan una alternativa prometedora para el tratamiento de heridas, ya que contribuyen a prevenir infecciones y favorecer los procesos de cicatrización (Maliszewska et al., 2022; Dede & Lokumcu, 2018). Sin embargo, su aplicación directa puede verse limitada por su alta volatilidad y sensibilidad a factores ambientales como la temperatura, la luz y el oxígeno (Maliszewska et al., 2022).

El limoneno, el cual es un monoterpeno no polar presente principalmente en las cáscaras de cítricos, ha sido ampliamente investigado por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, lo que lo convierte en un compuesto de interés para aplicaciones terapéuticas. Estas propiedades contribuyen a disminuir la proliferación de microorganismos patógenos, reducir el estrés oxidativo y modular la respuesta inflamatoria, favoreciendo un ambiente adecuado para la reparación del tejido lesionado. Sin embargo, su naturaleza hidrofóbica, baja solubilidad en medios acuosos, elevada volatilidad y susceptibilidad a la oxidación dificultan su incorporación y estabilidad en sistemas biomédicos, por lo que se requieren estrategias que permitan mejorar su protección y controlar su liberación (Nikmaram et al., 2017; Dede & Lokumcu, 2018; Pagliaro et al., 2023).

Una de las estrategias más empleadas para superar estas limitaciones consiste en la encapsulación del limoneno dentro de matrices poliméricas. Este enfoque permite proteger el compuesto frente a la degradación y la volatilización, además de favorecer una liberación gradual y sostenida en el sitio de aplicación. En particular, la incorporación del limoneno en fibras obtenidas mediante electrohilado constituye una alternativa prometedora para el desarrollo de sistemas de liberación controlada destinados al tratamiento de heridas, ya que

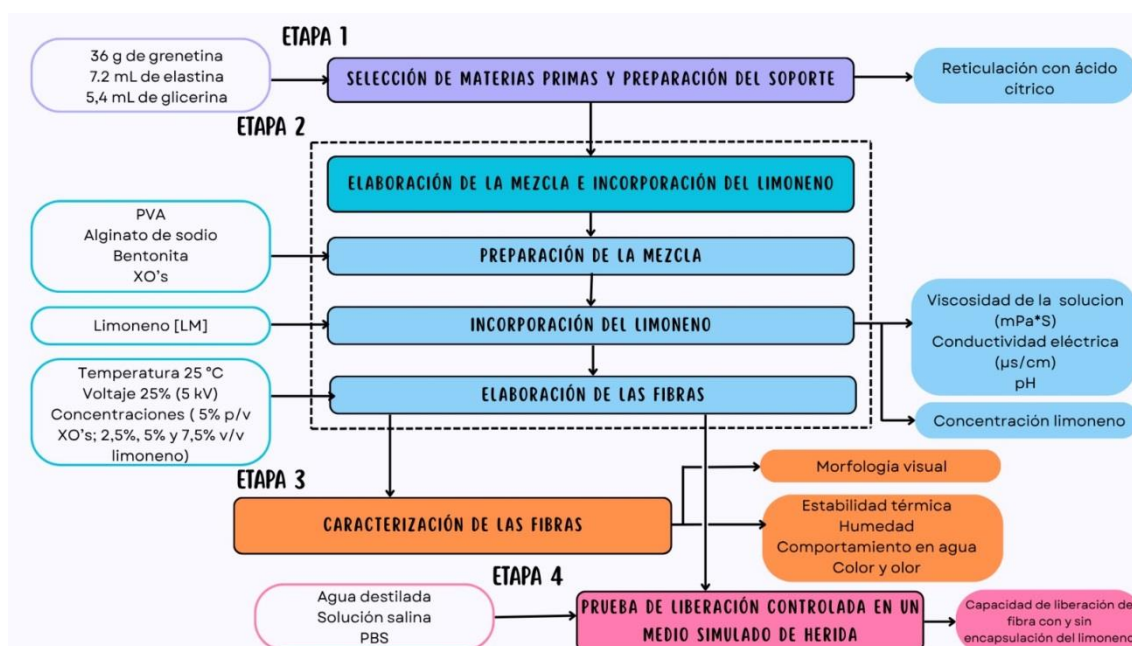
combina las propiedades terapéuticas del compuesto con las ventajas estructurales de las fibras electrohiladas, favoreciendo su estabilidad y disponibilidad durante el proceso de cicatrización (Nikmaram et al., 2017; Maliszewska et al., 2022).

### 3. Metodología

La metodología contemplada para el presente trabajo se basa en 4 etapas. La **Figura 1** ilustra el esquema metodológico en esta investigación.

**Figura 1.**

*Diagrama de la metodología del proyecto*



#### 3.1 Elaboración del soporte para las fibras electrohiladas

Con el fin de facilitar la manipulación de las fibras electrohiladas y proporcionar un soporte con potencial aplicación como apósito para el tratamiento de heridas, se desarrolló una matriz polimérica elaborada a base de grenetina, elastina y glicerina. Para la elaboración de la matriz polimérica se preparó una solución de grenetina en una relación 1:10 (p/v) (grenetina:agua destilada). Posteriormente, se adicionó elastina en una proporción

equivalente al 20 % de la masa de grenetina, siguiendo la formulación base reportada por Hariza et al. (2023). Finalmente, se incorporó glicerina como plastificante en una cantidad de 5,4 ml, de acuerdo con las concentraciones recomendadas para películas a base de grenetina descritas por (Vanin et al 2005). Con base en estas relaciones, se emplearon 360 ml de agua destilada, 36 g de grenetina, 7,2 g de elastina y 5,4 ml de glicerina.

La matriz polimérica se preparó mediante la disolución de grenetina en agua bajo agitación y calentamiento controlado a 90 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se incorporaron la glicerina y la elastina, manteniendo la agitación constante hasta obtener una mezcla homogénea libre de grumos. Seguidamente, se adicionó ácido cítrico como agente reticulante en una concentración de 1 % p/v con respecto al volumen total de la solución, manteniendo la agitación durante 15 min para favorecer su distribución homogénea en la matriz polimérica (Liguori et al., 2019; Hasan et al., 2023). La solución se dejó enfriar y se vertió una bandeja de dimensiones 41,7 cm x 31,2 cm. Finalmente, esta matriz polimérica se dejó secar a temperatura ambiente durante 120 horas, para posteriormente cortarlo con medidas de 7,2 x 9,5 cm, tal como se detalla en el **Apéndice A**.

La matriz polimérica obtenida como soporte se sometió a un análisis termogravimétrico (TGA), realizado por el Grupo de Investigación en Polímeros (GIP). El ensayo se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno, en un intervalo de temperatura de 30 a 600 °C, utilizando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Este análisis permitió evaluar la estabilidad térmica del material mediante el registro de la variación de la masa en función de la temperatura, con el fin de identificar las etapas de degradación térmica y determinar el comportamiento del sistema polimérico frente al incremento de la temperatura.



### 3.2 Elaboración de soluciones y fabricación de fibras mediante electrohilado

#### 3.2.1 Preparación de las soluciones para el electrohilado

El xilano se obtuvo a partir de la autohidrólisis de pergamino de café proveniente de San Gil, Santander, en un reactor Parr serie 4551 de 3,78 L, con agitador de espas y un sistema de calentamiento por resistencia térmica, en una proporción biomasa:solvente de 1:8 a 180 °C durante 30 minutos (Acosta, 2019). El licor de autohidrólisis se separó del sólido y se almacenó a -20 °C, para luego ser liofilizado a -80 °C y 0,1 bar. La solución a electrohilar se preparó a partir de 2 g de PVA en polvo comercial; 1 g de xilano de pergamino de café liofilizado; 0,5 g de bentonita sólida comercial; 0,1 g de alginato de sodio en polvo comercial y 20 ml de agua destilada. La mezcla de alginato, bentonita, xilano y 10 ml de agua destilada se sometió a ultrasonido durante 1 hora. Esta solución fue añadida previamente a una solución de PVA y 10 ml de agua destilada y se sometió nuevamente a ultrasonido por otra hora, para después ser sometida a un calentamiento en autoclave a 120 °C y 1,2 bar durante 2 horas (Santamaria & Molina, 2025).

La proporción de los componentes sólidos se mantuvo constante, utilizando las mismas cantidades consideradas en la elaboración de fibras elaboradas mediante electrospinning para la captura de gases de efecto invernadero (Santamaria & Molina, 2025), ya que esta permitió obtener una matriz polimérica adecuada para la formación de fibras mediante electrospinning. Asimismo, la concentración de xilano se mantuvo fija en 5 % p/v y no fue considerada como variable experimental. El procedimiento detallado para la preparación de las soluciones se encuentra descrito en el **Apéndice B**.

### ***3.2.2 Incorporación del limoneno en la formulación de la fibra***

La incorporación del limoneno [LM] se realizó sobre la solución polimérica previamente preparada, una vez finalizado el tratamiento térmico y tras su enfriamiento hasta una temperatura moderada (30-40 °C), esto con el fin de minimizar la volatilización del limoneno. La adición del compuesto bioactivo se realizó de manera gradual bajo agitación controlada durante 30 minutos, favoreciendo la adecuada homogenización. Adicionalmente, se aplicó un tratamiento de ultrasonido durante 10 minutos para promover la emulsificación del limoneno y mejorar la estabilidad del sistema; el procedimiento detallado se presenta en el **Apéndice C**.

Con el objetivo de evaluar el efecto de la concentración de limoneno sobre la formación y las propiedades de las fibras, se prepararon tres formulaciones por duplicado de la solución polimérica mediante la adición de 500  $\mu\text{L}$ , 1000  $\mu\text{L}$  y 1500  $\mu\text{L}$  de limoneno, correspondientes a concentraciones de 2,5; 5,0 y 7,5 % (v/v) de limoneno/solución de electrohilado, respectivamente, manteniendo constantes las cantidades de los demás componentes de la formulación.

### ***3.2.3 Caracterización de las soluciones a electrohilar***

La viscosidad de cada solución se midió utilizando un viscosímetro de rotación (reómetro) MCR 302 Anton Paar a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Cada curva se determinó por duplicado para garantizar la precisión y consistencia de los resultados, los cuales se reportaron como promedio  $\pm$  desviación estándar.

Los datos experimentales de viscosidad ( $\mu$ ) y tasa de corte ( $\dot{\gamma}$ ) obtenidos se evaluaron mediante el modelo de Ley de Potencias de Ostwald-de Waele. Para ello, la relación entre ambas variables se representó en coordenadas doble logarítmicas con el fin de aproximar la

curva de flujo a una relación lineal dentro del rango de medición evaluado. La viscosidad aparente se describió mediante la ecuación 1:

$$\mu = m\dot{\gamma}^{n-1} \quad (Ec. 1)$$

Donde  $m$  corresponde al coeficiente de consistencia y  $n$  al índice de comportamiento del flujo. Estos parámetros se estimaron mediante el ajuste lineal de la forma logarítmica del modelo de Ostwald-de Waele, utilizando el método de mínimos cuadrados. De acuerdo con el modelo de potencia, valores de  $n < 1$  indican comportamiento pseudoplástico,  $n = 1$  comportamiento newtoniano y  $n > 1$  comportamiento dilatante. Además, cuanto menor es el valor de  $n$ , mayor es la disminución de la viscosidad al aumentar la tasa de corte (Chhabra & Richardson, 2008).

Para la determinación de la conductividad eléctrica de las soluciones se utilizó un conductímetro digital Orion Star A112, registrando los valores en microsiemens por centímetro ( $\mu\text{S/cm}$ ). Las mediciones se realizaron en cuatro réplicas, reportando los resultados como promedio y desviación estándar. El pH de las soluciones se determinó utilizando un medidor de pH digital modelo HI 3222 (Hanna Instruments), previamente calibrado y operado a temperatura ambiente, realizando cada medición por duplicado para asegurar la precisión de los datos, siguiendo el protocolo detallado en el **Apéndice D**.

### ***3.2.4 Elaboración de fibras mediante electrohilado***

En el presente estudio se empleó un diseño experimental factorial con el objetivo de evaluar el efecto de la concentración de limoneno [% v/v LM] y la distancia entre nodos [cm] sobre el comportamiento en la producción de fibras. Para tal efecto se seleccionó un diseño de experimentos factorial completo 3 x 2 siguiendo los principios de diseño y análisis de

experimentos descritos por Montgomery (2017), lo cual permite analizar tanto los efectos individuales de cada factor como sus interacciones.

El factor A corresponderá a la concentración de limoneno evaluada en tres niveles: 2,5 %; 5,0 % y 7,5 % (v/v); seleccionados con base en literatura previa (Mele, 2020) sobre el uso de aceites esenciales como compuesto bioactivo, mientras que el factor B corresponderá a la distancia aguja-colector, establecida en 10 y 16 cm (Santamaria & Vera, 2025). La combinación de estos factores dará lugar a un total de seis tratamientos experimentales por duplicado.

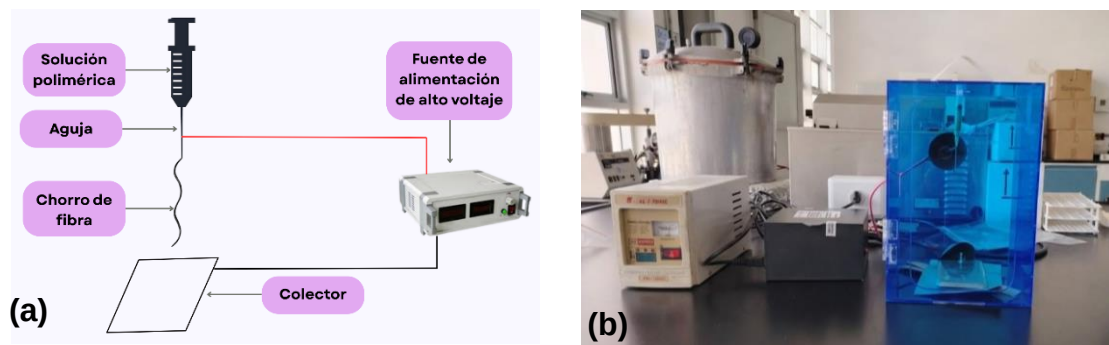
Las fibras se obtuvieron mediante un sistema de electrohilado compuesto por una cabina de acrílico equipada con una fuente de alto voltaje, una placa colectora conectada al polo negativo y una jeringa desechable de 3 ml conectada al polo positivo, como se presenta en la **Figura 2**, provista por la empresa INNTEKIE (Bogotá, Colombia). La solución polimérica se suministró mediante presión manual en la jeringa, manteniendo un flujo aproximado de 0,8 ml/h.

Para cada ensayo se cargaron entre 1 y 2 ml de solución en la jeringa y se realizaron las conexiones eléctricas de acuerdo con el protocolo descrito en el **Apéndice E**. Una vez estabilizado el flujo de la solución, se aplicó un voltaje de 5 kV y se evaluaron distancias aguja-colector de 10 y 16 cm (Santamaría & Vera, 2025). Las fibras generadas durante el proceso fueron recolectadas sobre el soporte polimérico elaborado según la metodología descrita en la sección 3.1, permitiendo obtener un sistema integrado para su posterior caracterización. El proceso se mantuvo durante aproximadamente 2 h y 30 min, realizando pausas para la limpieza de la aguja cuando fue necesario debido a la acumulación de residuos por evaporación del solvente. Al finalizar, las muestras fueron almacenadas en bolsas con cierre hermético para su posterior caracterización. Cada ensayo se realizó por duplicado.

**Figura 2.**

*Configuración esquemática del sistema de electrohilado, a) Diagrama esquemático y b)*

*Montaje del equipo*



El rendimiento de fibras depositadas sobre el soporte se determinó mediante método gravimétrico. Inicialmente se registró la masa del soporte limpio ( $m_s$ ). Una vez finalizado el proceso de electrohilado, el soporte con las fibras depositadas se mantuvo a temperatura ambiente hasta alcanzar masa constante y posteriormente se registró su masa final ( $m_{SF}$ ). La masa de fibras depositadas se obtuvo por diferencia de masas ( $m_{SF} - m_s$ ). Finalmente, el rendimiento del proceso se determinó a partir de la relación entre la masa de fibras obtenidas y la masa de sólidos totales de la formulación inicial (excluyendo el agua), de acuerdo con la ecuación 2:

$$\%Rendimiento = \frac{\text{masa de fibras obtenidas (g)}}{\text{masa de sólidos totales (g)}} * 100 \quad (Ec. 2)$$

Donde la masa de fibras obtenidas corresponde al material recuperado después del electrohilado y la masa de sólidos totales corresponde a la masa teórica de los componentes no volátiles presentes en el volumen de solución polimérica cargado en la jeringa y empleado en cada ensayo de electrohilado.

### 3.3 Caracterización de las fibras electrohiladas

#### 3.3.1 Caracterización fisicoquímica

La caracterización fisicoquímica se realizó sobre el sistema completo (soporte + fibra + limoneno), evaluando el contenido de humedad, estabilidad del sistema, y el comportamiento en agua. Cada prueba se realizó por duplicado. La estabilidad de las muestras a 37 °C se evaluó mediante un método gravimétrico desarrollado para este estudio. La temperatura de 37 °C se seleccionó por corresponder a la temperatura fisiológica promedio del cuerpo humano, con el fin de evaluar la estabilidad del sistema en una condición cercana a la de su posible aplicación como apósito para la liberación de limoneno. Para ello, las muestras se colocaron en una estufa y se registró la variación de su masa durante 24 h. Las mediciones se realizaron a los 30, 60, 120, 180, 1200 y 1440 min, registrando adicionalmente los cambios físicos observados, siguiendo el procedimiento descrito en el **Apéndice F**.

El contenido de humedad se determinó mediante secado en horno a 105 °C hasta alcanzar masa constante, calculando la pérdida de masa respecto a la muestra inicial, de acuerdo con el protocolo presentado en el **Apéndice G**. Por otra parte, el comportamiento en agua se evaluó mediante ensayos de absorción de agua destilada a 25 °C durante 60, 120, 240 y 1440 min, determinando el incremento de masa de las muestras en cada intervalo de tiempo tal como se muestra en la ecuación 3. El procedimiento detallado se presenta en el **Apéndice H**. Estos ensayos permitieron evaluar la estabilidad y capacidad de interacción del material con medios acuosos para su potencial aplicación biomédica.

$$\% \text{ absorción} = \frac{m_t - m_0}{m_0} * 100 \quad (\text{Ec. 3})$$

- $m_o$  : masa inicial de la muestra (g)
- $m_t$  : masa de la muestra hidratada (g)

### 3.3.2 Cuantificación de limoneno por espectrofotometría UV-Vis

Los ensayos de liberación controlada de limoneno se llevaron a cabo en agua destilada, solución salina (NaCl 0,9 % p/v, usando 0,9 g de NaCl por cada 100 mL de agua destilada) y solución tampón fosfato (PBS, pH 7,4), realizando por duplicado cada ensayo. El PBS se preparó disolviendo 8 g de NaCl; 0,2 g de KCl; 1,44 g de  $Na_2HPO_4$  y 0,24 g de  $KH_2PO_4$  en 100 ml de agua destilada y ajustando el pH a 7,4 (Benmeradi, 2025). La cuantificación del limoneno total liberado se realizó utilizando hexano de grado analítico, tal como se detalla en el **Apéndice I**.

La cuantificación del limoneno liberado en cada solución de liberación se realizó mediante un espectrofotómetro Thermo Fischer UV-Vis a 252 nm de longitud de onda; cada experimento se realizó por duplicado. Para ello, se preparó inicialmente una solución madre de limoneno de concentración inicial de 4,205 mg/ml, a partir de esta se obtuvieron diferentes soluciones estándar mediante diluciones sucesivas en cada uno de los medios de estudio, con el fin de cubrir el intervalo de concentraciones esperado para las muestras analizadas. Las absorbancias de cada estándar se midieron utilizando cubetas de cuarzo con dimensiones de longitud de paso óptico 10 mm, ancho externo 12,5 mm y altura 45 mm, donde el medio de liberación correspondiente se usó como blanco (PBS, solución salina, agua destilada y hexano) siguiendo el protocolo detallado en el **Apéndice I**. Posteriormente, se construyó la curva de calibración para cada medio graficando la absorbancia en función de la concentración.

### 3.3.3 Cuantificación del limoneno máximo encapsulado en las fibras

La cuantificación del limoneno encapsulado en las fibras electrohiladas se realizó mediante extracción con hexano y análisis por espectrofotometría UV-Visible, efectuando cada ensayo por duplicado. Para ello, aproximadamente 0,2 g de cada muestra (soporte + fibras + limoneno) se sumergieron en 10 ml de hexano y se mantuvieron a temperatura ambiente, protegidas de la luz. Se evaluaron tiempos de extracción de 240 y 360 minutos, realizando agitación manual periódica para favorecer la difusión del limoneno hacia el solvente. Se esperaba que ambos tiempos presentaran resultados similares, indicando que el proceso de extracción había alcanzado el equilibrio y que no se producían variaciones significativas en la cantidad de limoneno recuperada. Finalizado el tiempo de extracción, se determinó la absorbancia de los extractos a una longitud de onda de 252 nm, utilizando hexano como blanco. Con el fin de corregir la contribución de la matriz polimérica a la señal espectrofotométrica, también se analizaron muestras correspondientes al soporte sin fibras y al soporte con fibras sin limoneno. La absorbancia obtenida para estas muestras se empleó como blanco y se restó de la absorbancia de las muestras con limoneno siguiendo el protocolo detallado en el **Apéndice J**, antes de calcular su concentración mediante la curva de calibración descrita en el **Apéndice O**.

Posteriormente, la concentración obtenida se convirtió en la masa de limoneno presente en el extracto mediante un balance de masa, considerando el volumen total de hexano empleado en la extracción (10 ml). Finalmente, la capacidad de carga (CC) se calculó como la relación entre la masa de limoneno recuperada y la masa de fibras analizada, de acuerdo con la ecuación 4.

$$\text{Capacidad de Carga (\%)} = \frac{C_{LM} * V_{Hexano}}{m_F} * 100 \quad (\text{Ec. 4})$$



Dónde:

$C_{LM}$ : Concentración de limoneno determinada por UV-Vis (mg/ml).

$V_{Hexano}$ : Volumen de hexano utilizado en la extracción (ml).

$m_F$ : Masa de fibras (mg)

### 3.4 Prueba de liberación controlada de limoneno en un medio simulado de herida

Los ensayos de liberación de limoneno se realizaron en agua destilada, solución salina (NaCl al 0,9 %) y solución tampón fosfato (PBS, pH 7,4), efectuando cada ensayo por duplicado. Para cada prueba, aproximadamente 0,2 g de fibras se sumergieron en 10 ml del medio de liberación correspondiente y se mantuvieron a 37 °C, protegidas de la luz y en recipientes debidamente tapados para minimizar pérdidas por volatilización del compuesto. Se evaluaron tiempos de liberación de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Al finalizar cada intervalo, se tomó una alícuota de 3 mL del medio de liberación para su análisis por espectrofotometría UV-Visible, manteniendo las fibras dentro del recipiente durante todo el ensayo. Adicionalmente, se analizaron muestras correspondientes al soporte sin fibras y al soporte con fibras sin limoneno, con el fin de corregir la contribución de la matriz a la señal espectrofotométrica.

La concentración de limoneno presente en cada medio de liberación se determinó mediante interpolación en la curva de calibración correspondiente detalladas en el **Apéndice O**. Posteriormente, el porcentaje de liberación acumulada se calculó mediante un balance de masa, relacionando la cantidad de limoneno liberada en cada tiempo de muestreo con la cantidad inicial de limoneno retenida en las fibras, determinada previamente mediante el ensayo de extracción con hexano, de acuerdo con la ecuación 5. El procedimiento detallado para el procesamiento de los datos se presenta en el **Apéndice K**.

$$\text{Liberación acumulada (\%)} = \frac{C_t * V_m}{C_o * V_h} * 100 \quad (\text{Ec. 5})$$

Dónde:

$C_t$ : Concentración de limoneno en el medio de liberación en el tiempo t (mg/ml)

$V_m$ : Volumen total del medio de liberación empleado en el ensayo (ml)

$C_o$ : Concentración de limoneno determinada mediante extracción con hexano (mg/ml)

$V_h$ : Volumen de hexano empleado para la extracción del limoneno (ml)

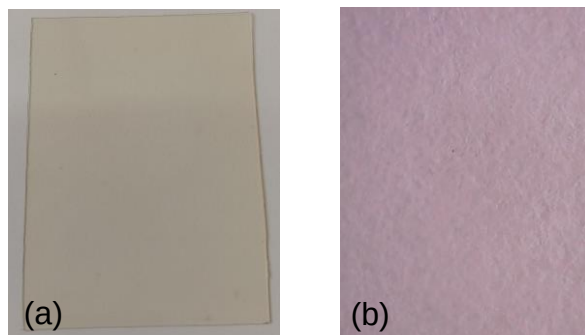
## 4. Resultados y discusión

### 4.1 Elaboración del soporte para las fibras electrohiladas

La **Figura 3** muestra la apariencia macroscópica y microscópica del soporte obtenido. A nivel macroscópico se observa un material continuo, de tonalidad amarillenta y aspecto translúcido, mientras que la imagen obtenida mediante microscopía digital evidencia una superficie homogénea, sin presencia de grietas, poros o irregularidades superficiales apreciables. Estas características indican una adecuada formación del soporte y una distribución uniforme de los componentes de la matriz polimérica. Las dimensiones del soporte fueron de  $7,2 \times 9,5$  cm.

**Figura 3.**

*Apariencia visual del soporte vista a) simple vista y b) desde el microscopio digital a 330X*



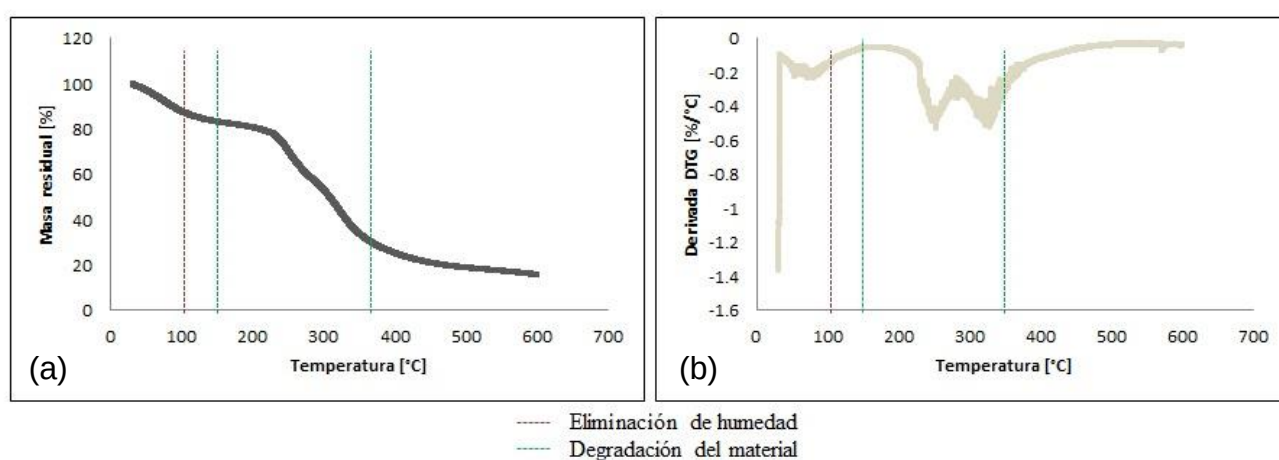
La **Figura 4** presenta la curva termogravimétrica (TGA) del soporte polimérico. En ésta se observa una pérdida progresiva de masa a medida que aumenta la temperatura, característica de materiales poliméricos naturales. En una primera etapa, hasta aproximadamente 100 °C, se registra una pérdida cercana al 10–15 %, atribuida principalmente a la evaporación del agua libre y de la humedad adsorbida en la matriz. Entre 150 y 250 °C se observa una pérdida de masa asociada principalmente a la volatilización y degradación de la glicerina, mientras que entre 250 y 380 °C ocurre la principal etapa de degradación térmica, correspondiente a la ruptura de los enlaces peptídicos y la descomposición de la grenetina y la elastina, evidenciada por la mayor pendiente de la curva. Finalmente, por encima de 400 °C, la pérdida de masa se hace más gradual hasta alcanzar un residuo aproximado del 15–20 % a 600 °C, asociado a la formación de residuos carbonosos y compuestos térmicamente más estables.

La curva de la primera derivada termogravimétrica (DTG), presentada en la **Figura 4**, permitió identificar con mayor precisión las temperaturas de máxima velocidad de degradación del soporte polimérico. Se observaron dos regiones principales de degradación: una primera, entre aproximadamente 150 y 250 °C, asociada a la volatilización y degradación

de la glicerina, y una segunda, entre 250 y 350 °C, correspondiente a la degradación de la grenetina y la elastina, evidenciada por el mayor descenso de la masa.

#### Figura 4.

*Análisis por TGA del soporte polimérico a) curva TGA correspondiente a la masa residual (%) en función de la temperatura y b) curva DTG correspondiente a la derivada de la pérdida de masa.*



#### 4.2 Caracterización de las soluciones para electrohilar

En primera instancia, se realizó una observación visual de las soluciones preparadas antes y después de adicionar el limoneno. La formulación base presentó una tonalidad café característica de los componentes empleados. Tras la incorporación de limoneno en concentraciones de 2,5 %, 5 % y 7,5 % (v/v), la mezcla adquirió una coloración beige más clara y opaca, lo que sugiere la formación de una emulsión aceite-en-agua (limoneno/agua) y por ende una adecuada dispersión del compuesto bioactivo dentro de la matriz polimérica. Este cambio puede atribuirse a la naturaleza hidrofóbica del limoneno, que favorece la formación de pequeñas gotas dispersas en la solución. Además, durante el almacenamiento se observó una ligera separación de fases asociada a la sedimentación de la bentonita. No obstante, antes de cada proceso de electrohilado, las soluciones fueron homogeneizadas

manualmente para restablecer la homogeneidad de la mezcla y garantizar la adecuada distribución de sus componentes.

La caracterización reológica de las soluciones precursoras permitió evaluar el efecto de la incorporación de limoneno sobre su comportamiento de flujo. La **Figura 5** presenta las curvas de viscosidad en función de la tasa de corte para las formulaciones con 0 %, 2,5 %; 5 % y 7,5 % (v/v) de limoneno; donde las regresiones obtenidas se presentan en el **Apéndice L**. En todos los casos se observó un comportamiento no newtoniano de tipo pseudoplástico, evidenciado por la disminución de la viscosidad al aumentar la tasa de corte. Este comportamiento favorece el proceso de electrohilado al reducir la resistencia al flujo durante la formación y estiramiento del chorro.

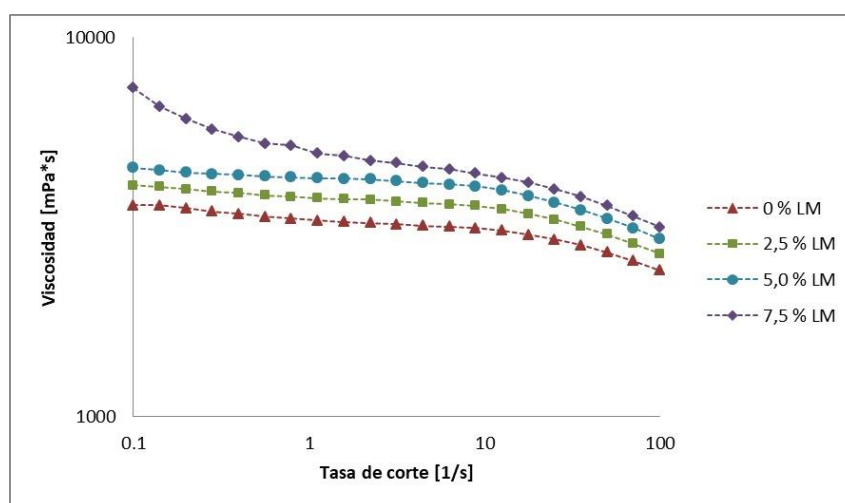
La viscosidad de cizalla cero aumentó progresivamente con la concentración de limoneno, pasando de 3322,4 mPa·s para la formulación sin limoneno, a 3770,8, 4218,9 y 5237,9 mPa·s para las formulaciones con 2,5 %, 5 % y 7,5 % (v/v) de limoneno, respectivamente. Todos los valores se encontraron dentro del intervalo recomendado (2-300000 mPa·s) para procesos de electrohilado (Wendorff et al., 2012).

El incremento observado puede atribuirse a las interacciones entre los componentes de la formulación. El PVA favorece el entrelazamiento de cadenas poliméricas (Türkoğlu et al., 2024), mientras que el alginato de sodio, el xilano y la bentonita contribuyen a aumentar la resistencia al flujo mediante la formación de una red polimérica más estructurada y la retención de agua dentro del sistema (Shen et al., 2014; Abu-Jdayil et al., 2011). Como resultado, las formulaciones con mayores concentraciones de limoneno presentaron una mayor viscosidad y, por tanto, una mayor resistencia al flujo. Este comportamiento se debe a la formación de una mayor cantidad de gotas de fase oleosa dispersas dentro de la matriz polimérica. A concentraciones elevadas, estas gotas incrementan las interacciones físicas con

las cadenas de PVA, alginato y xilano, restringiendo su movilidad y aumentando la resistencia al flujo de la solución.

**Figura 5.**

*Comportamiento reológico de las soluciones poliméricas en función de la concentración de limoneno en la mezcla.*

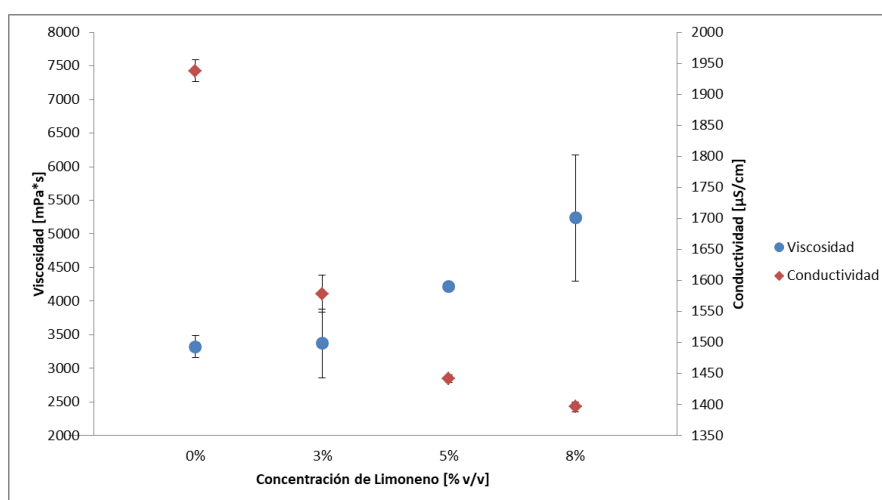


La **Figura 6** presenta la variación de la viscosidad de cizalla y la conductividad eléctrica de las soluciones precursoras en función de la concentración de limoneno. Mientras que la viscosidad aumentó con el contenido de limoneno, los valores de conductividad eléctrica, detallados en el **Apéndice L**, mostraron una disminución progresiva, siendo máxima de 1937,75  $\mu\text{S}/\text{cm}$  para la formulación sin limoneno y mínima de 1396  $\mu\text{S}/\text{cm}$  para la formulación con 7,5 % (v/v) de limoneno. Este comportamiento puede atribuirse a la naturaleza apolar y dieléctrica del limoneno, que limita la movilidad de las especies cargadas en la solución. Adicionalmente, el incremento de la viscosidad restringe el desplazamiento de los iones presentes en la matriz polimérica, mientras que la disminución de la conductividad reduce la capacidad de transporte de carga durante el proceso de electrohilado. En conjunto, ambos efectos modifican la estabilidad del chorro electrohilado y pueden influir en la

formación y el diámetro de las fibras obtenidas. Sin embargo, todas las formulaciones presentaron valores de conductividad dentro del intervalo adecuado para el procesamiento por electrohilado (1000–2000  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) (Kaufhold et al., 2015).

**Figura 6.**

*Propiedades de las soluciones a electrohilar en función de la concentración de limoneno.*



El pH de las soluciones precursoras se evaluó para determinar la estabilidad química de las formulaciones antes del proceso de electrohilado. Los resultados presentados en el **Apéndice L** muestran una ligera disminución del pH al aumentar la concentración de limoneno, pasando de 4,85 para la formulación sin limoneno a 4,68 para la formulación con 7,5 % (v/v) de limoneno. Dado que el limoneno es un compuesto apolar que no aporta ni consume protones en solución acuosa, las variaciones observadas en el pH no pueden atribuirse directamente a sus propiedades químicas. Por ello, el ligero aumento del pH probablemente responde a cambios en el equilibrio fisicoquímico del sistema ocasionados por la incorporación de una mayor fracción de fase oleosa, lo que puede generar efectos de dilución de la fase continua, modificaciones en la microdispersión de la emulsión y pequeñas variaciones en el pH aparente, además de la incertidumbre asociada a la medición (Sun et al.,

2007). No obstante, todas las formulaciones se mantuvieron dentro de un intervalo ácido estrecho (4,68-4,84), evidenciando una adecuada estabilidad del sistema. En conjunto con la viscosidad y la conductividad eléctrica, la estabilidad en el pH es fundamental para mantener una densidad de carga uniforme en la superficie del chorro electrohidrodinámico y, por tanto, en la obtención de fibras continuas y homogéneas.

Por otro lado, los valores de pH observados pueden atribuirse a las características químicas de los componentes de la formulación. El PVA y el xilano presentan un comportamiento relativamente estable en solución acuosa, sin generar variaciones significativas en la concentración de iones hidrógeno (Hassan et al., 2007), mientras que el alginato de sodio puede aportar un carácter ligeramente ácido al sistema debido a la presencia de grupos carboxilato (Lee et al., 2012). Por su parte, la bentonita influye principalmente en las propiedades reológicas de la mezcla sin modificar de manera importante el pH (Wilson et al., 2007).

#### **4.3 Elaboración de fibras conteniendo limoneno mediante electrohilado**

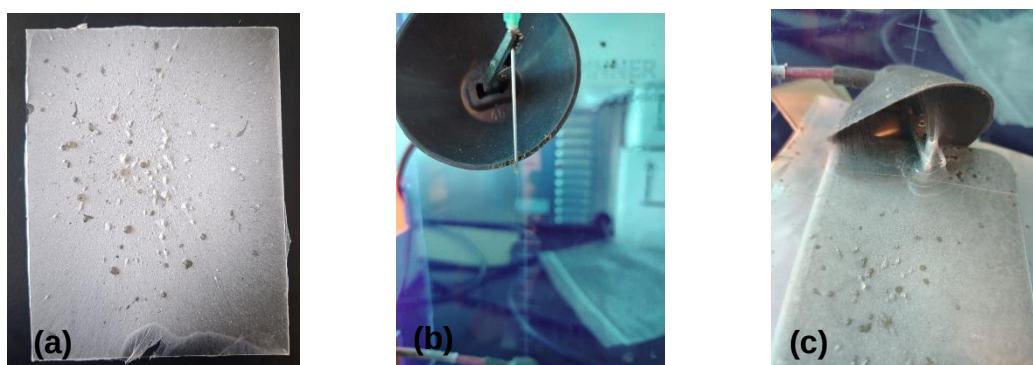
La **Figura 7** presenta la apariencia visual del sistema durante la obtención de las fibras mediante electrohilado. En la **Figura a** se observa el soporte utilizado para la deposición de las fibras, sobre el cual se aprecia el material recolectado. La **Figura b** muestra la formación del chorro polimérico entre la aguja y el colector durante el proceso de electrohilado, evidenciando la deposición continua del material sobre el soporte. Finalmente, la **Figura c** corresponde a las fibras electrohiladas obtenidas sobre el soporte, confirmando la formación del recubrimiento fibroso como resultado del proceso. Estas imágenes permiten ilustrar las diferentes etapas del procedimiento experimental y verificar de manera cualitativa la obtención de las fibras. Asimismo, los parámetros fisicoquímicos (viscosidad, conductividad eléctrica y pH) y sus efectos sobre la formación y morfología de las fibras



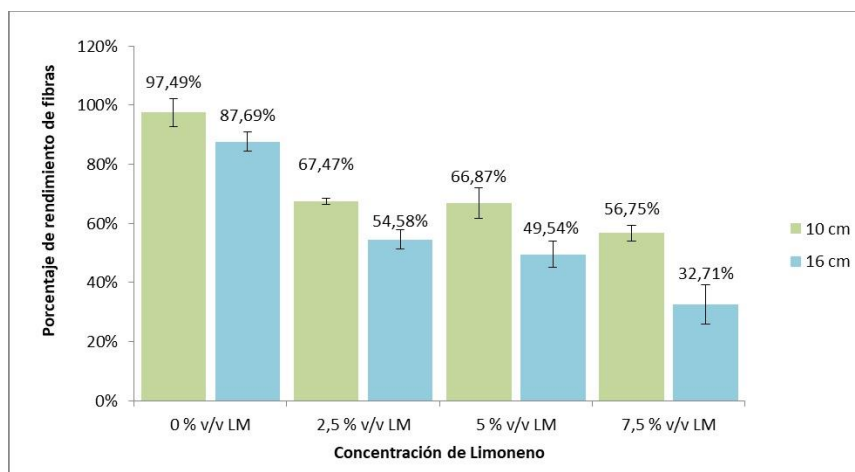
presentaron valores compatibles con los rangos reportados en la literatura para procesos de electrohilado, los cuales se detallan en el **Apéndice M**.

**Figura 7.**

*Apariencia visual de las fibras en el soporte a) Fibras sobre el soporte, b) Formación de la fibra, c) Fibras electrohiladas*



El porcentaje de rendimiento de las fibras depositadas en el soporte obtenidas a diferentes concentraciones de limoneno y distancias se presenta en la **Figura 8**. Se observó una disminución del rendimiento al incrementar la concentración de limoneno, siendo las formulaciones con 7,5 % (v/v) las que registraron los valores más bajos. Adicionalmente, las muestras recolectadas a 10 cm presentaron mayores rendimientos que las obtenidas a 16 cm, lo que indica que una menor distancia aguja-colector favorece la formación y deposición de las fibras. Es importante aclarar que el rendimiento reportado corresponde exclusivamente a la fracción de fibras recuperadas sobre el soporte mediante determinación gravimétrica y no a la eficiencia global del proceso de electrohilado. En consecuencia, el porcentaje obtenido refleja la relación entre la masa de fibras depositadas sobre el soporte y la masa teórica de sólidos alimentados en cada ensayo, sin cuantificar las posibles pérdidas de material adherido a la aguja, la jeringa o a las superficies internas de la cámara de electrohilado. Los resultados obtenidos se presentan en el **Apéndice N**.

**Figura 8.***Rendimiento de fibras depositadas sobre el soporte*

#### 4.4 Propiedades fisicoquímicas de las fibras electrohiladas en el soporte

##### 4.4.1 Estabilidad del sistema (soporte+ fibras) a 37 °C

La **Figura 9** presenta la variación del porcentaje de pérdida de peso de las diferentes muestras a 37 °C durante 30, 60, 120, 180, 1200, y 1440 min. En general, todas las muestras mostraron un incremento progresivo de la pérdida de masa, conservando más del 89 % de su peso inicial y alcanzando una tendencia a la estabilización alrededor de los 1200 min, lo que indica el establecimiento de un estado de equilibrio.

Las fibras con incorporación de limoneno presentaron mayores porcentajes de pérdida de peso que las muestras sin limoneno y el soporte. Al finalizar el ensayo (1440 min), el soporte registró una pérdida de peso de 8,10 %, mientras que las formulaciones sin limoneno alcanzaron valores entre 9,03 % y 9,30 %. La incorporación de limoneno incrementó la pérdida de masa, obteniéndose valores finales de pérdidas de masa entre 10,17 % y 10,95 %.

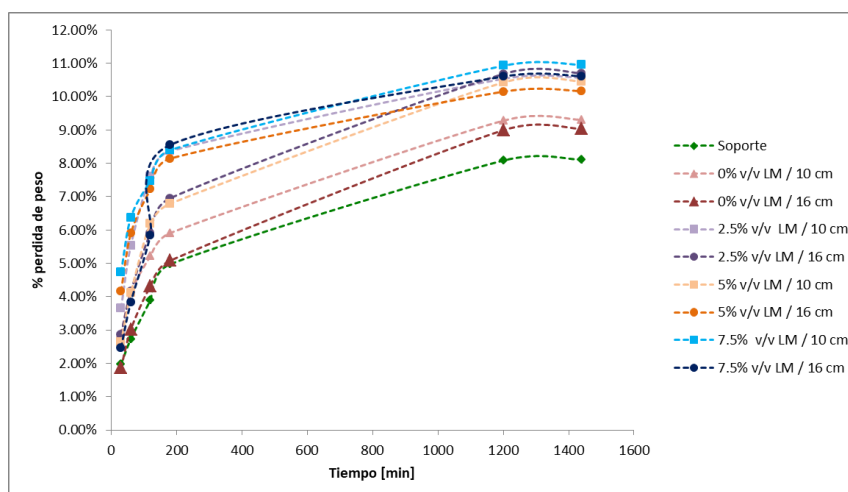
Este comportamiento puede atribuirse a la difusión del limoneno hacia el medio de ensayo y a su naturaleza volátil, favoreciendo una mayor disminución de masa conforme

aumenta su concentración. En contraste, las diferencias asociadas a la distancia aguja-colector fueron reducidas y no evidenciaron una tendencia consistente entre las formulaciones evaluadas. Adicionalmente, durante el ensayo no se observaron deformaciones, desprendimiento de fibras ni pérdida de integridad estructural del soporte, lo que evidencia una adecuada estabilidad física del sistema bajo las condiciones de evaluación.

Durante el ensayo se registró una humedad relativa del 67 %, condición que pudo favorecer la retención de humedad residual en la matriz polimérica hidrofílica (AccuWeather, s. f.). En consecuencia, parte de la pérdida de masa observada puede atribuirse a la desorción y evaporación de dicha humedad al someter las muestras a 37 °C, además de la evaporación del limoneno a medida que aumenta la concentración.

**Figura 9.**

*Pérdida de peso de las fibras a 37 °C.*



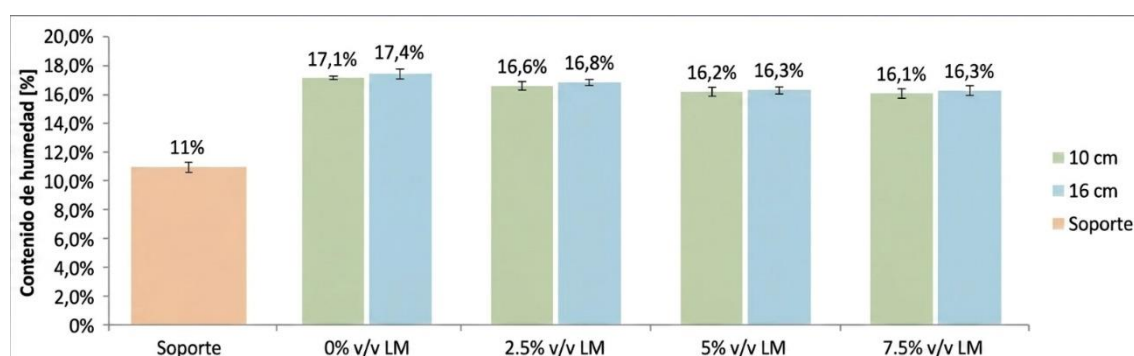
#### 4.4.2 Contenido de Humedad

La **Figura 10** presenta los resultados experimentales del contenido de humedad de las fibras electrohiladas con soporte, obtenidas con las diferentes concentraciones de limoneno y a distancias aguja-colector de 10 y 16 cm. El soporte presentó un contenido de humedad

cercano al 11 %, mientras que todas las formulaciones con fibras exhibieron valores superiores, comprendidos entre 16,1 % y 17,4 %. En particular, la formulación sin limoneno (0 % v/v LM) alcanzó los mayores contenidos de humedad, con valores aproximados de 17 % para ambas distancias evaluadas. Este incremento con respecto al soporte evidencia la alta afinidad de la matriz electrohilada por el agua, atribuida al carácter hidrofílico de los polímeros empleados (PVA, xilano y alginato), los cuales poseen grupos hidroxilo y carboxilo capaces de establecer interacciones con las moléculas de agua, favoreciendo su retención. Por el contrario, la incorporación de limoneno produjo una ligera disminución del contenido de humedad, observándose los valores más bajos en las formulaciones con 5 % y 7,5 % (v/v) de limoneno. Este comportamiento puede atribuirse al carácter hidrofóbico del limoneno, cuya presencia reduce parcialmente la afinidad de la matriz por el agua y, en consecuencia, disminuye la cantidad de humedad retenida.

**Figura 10.**

*Contenido de humedad de las fibras del sistema (fibras + soporte)*



La disminución del contenido de humedad fue moderada, manteniéndose todas las formulaciones dentro de un intervalo relativamente de 16,1 % y 17,4 %. En general, se observó una tendencia decreciente al aumentar la concentración de limoneno, mientras que la distancia de electrohilado tuvo una influencia poco significativa. Este comportamiento puede

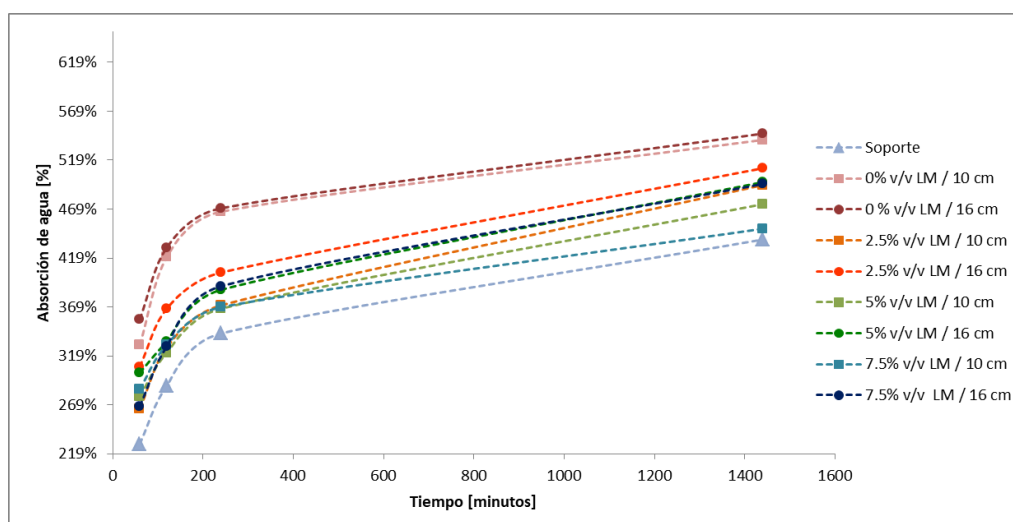
atribuirse a la naturaleza hidrofóbica del compuesto, que reduce parcialmente la afinidad de la matriz polimérica por el agua. Resultados similares fueron reportados por Dede y Lokumcu (2018) y Maliszewska et al. (2022), quienes observaron que la incorporación de aceites esenciales en fibras electrohiladas disminuye ligeramente el contenido de humedad debido a la reducción de los sitios hidrofílicos disponibles para interactuar con las moléculas de agua. No obstante, los resultados obtenidos indican que las fibras conservaron una capacidad moderada de retención de humedad, evidenciando que la incorporación de limoneno no afectó significativamente esta propiedad.

#### ***4.4.3 Capacidad de Hinchamiento de las fibras en agua***

La **Figura 11** presenta el porcentaje de absorción de agua del sistema compuesto por el soporte y las fibras electrohiladas en función del tiempo. En general, todas las formulaciones mostraron un incremento progresivo en la absorción de agua, observándose una rápida hidratación durante los primeros minutos del ensayo, seguida de una fase de aumento gradual hasta alcanzar valores cercanos al equilibrio. Es importante señalar que los porcentajes de hinchamiento obtenidos corresponden al comportamiento conjunto del soporte y la malla de fibras electrohiladas, ya que ambos materiales estuvieron en contacto con el medio de ensayo y contribuyeron a la absorción de agua.

**Figura 11.**

*Porcentaje de absorción de agua de los diferentes sistemas (fibras + soporte) en función del tiempo*



El soporte presentó los menores porcentajes de absorción de agua, alcanzando valores cercanos al 440 % después de 24 h. Por el contrario, las fibras electrohiladas mostraron mayores porcentajes de hinchamiento, con valores superiores al 500 % para las formulaciones sin limoneno, comportamiento asociado a la estructura porosa de las fibras y al carácter hidrofílico de la matriz polimérica.

La incorporación de limoneno produjo una disminución en la capacidad de absorción de agua, siendo más evidente a mayores concentraciones del compuesto bioactivo. Este comportamiento se atribuye a la naturaleza hidrofóbica del limoneno, que reduce la afinidad de la matriz por el agua y limita la penetración del medio al interior de las fibras. Resultados similares fueron reportados por Dede & Lokumcu (2018) y Maliszewska et al. (2022), quienes observaron que la incorporación de aceites esenciales en matrices electrohiladas disminuye el grado de hinchamiento debido a la reducción de la hidrofiliidad del sistema. Asimismo, las diferencias entre las muestras obtenidas a 10 y 16 cm fueron poco

significativas, lo que sugiere una mayor influencia de la concentración de limoneno que de la distancia de electrohilado sobre esta propiedad.

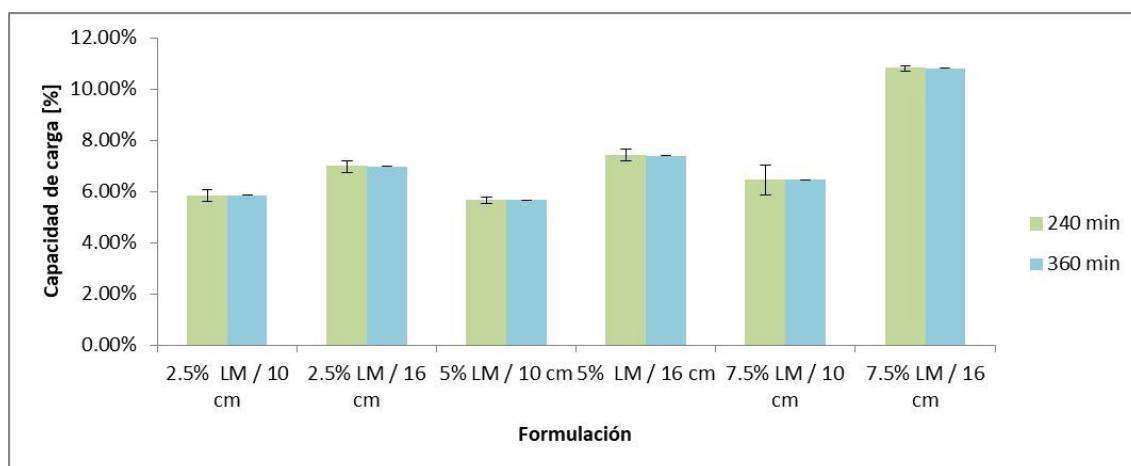
Este resultado es favorable para el desarrollo de apósitos destinados al tratamiento de heridas. Una capacidad de hinchamiento cercana al 500 % indica que el material puede absorber una cantidad considerable de exudado, contribuyendo a mantener limpio el lecho de la herida y a controlar el exceso de humedad (Boateng et al., 2008). Al mismo tiempo, la matriz conserva un ambiente húmedo adecuado, condición que favorece la migración y proliferación celular, promoviendo el proceso de cicatrización.

#### 4.4.4 Cuantificación del limoneno total encapsulado en las fibras

La **Figura 12** presenta la capacidad de carga de limoneno calculada para las diferentes formulaciones de fibras electrohiladas. Este parámetro se estimó a partir de la concentración de limoneno determinada mediante espectrofotometría UV-Vis y de la masa de fibra analizada, permitiendo comparar la cantidad de compuesto retenido en cada formulación utilizando hexano como solvente, a temperatura ambiente durante 240 y 360 minutos

**Figura 12.**

*Cuantificación de limoneno total encapsulado*



Como los valores obtenidos a las 4 y 6 horas de extracción fueron prácticamente iguales, se infiere que el equilibrio de extracción se alcanzó aproximadamente a las 4 horas, indicando que este tiempo fue suficiente para recuperar el limoneno presente en las muestras. Las concentraciones de limoneno determinadas mediante espectrofotometría UV-Visible para cada formulación se presentan en el **Apéndice P**. A partir de estos valores se realizó el balance de masa para determinar la cantidad de limoneno retenida en las fibras y calcular la capacidad de carga.

Los resultados mostraron valores entre 5,65 % y 10,80 %, siendo la formulación 7,5 % (v/v) LM / 16 cm la que presentó la mayor capacidad de carga (10,80 %), seguida por 5 % (v/v) LM / 16 cm (7,41 %) y 2,5 % (v/v) LM / 16 cm (6,97 %). En contraste, las formulaciones obtenidas a 10 cm presentaron capacidades de carga entre 5,65 % y 6,45 %. Estos resultados indican que, para las condiciones evaluadas, la distancia aguja-colector de 16 cm favoreció una mayor retención de limoneno en las fibras, especialmente para la formulación con 7,5 % (v/v).

#### **4.5 Perfil de liberación in vitro de limoneno de las fibras electrohiladas en diferentes medios**

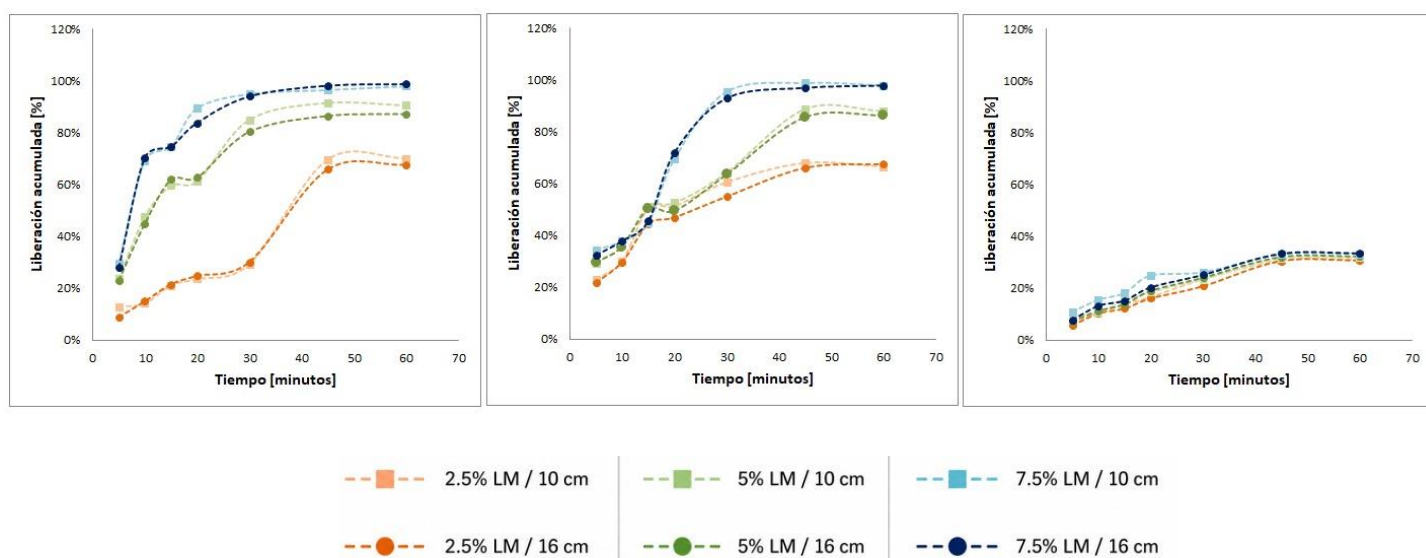
La **Figura 13** presenta los perfiles de liberación acumulada del limoneno en las fibras electrohiladas en los tres medios de liberación evaluados: **a)** solución tampón fosfato (PBS), **b)** solución salina y **c)** agua destilada. Las concentraciones de limoneno determinadas mediante espectrofotometría UV-Visible para cada tiempo de muestreo y medio de liberación se presentan en el **Apéndice Q**. Estos valores constituyen la base para el cálculo del porcentaje de liberación acumulada mediante el balance de masa descrito en la sección 3.4 de la metodología.



En todos los casos se observó una rápida liberación de limoneno durante los primeros minutos del ensayo, seguida de una etapa de incremento más gradual y una estabilización entre los 45 y 60 minutos, indicando que el sistema alcanzó el equilibrio de liberación bajo las condiciones evaluadas.

**Figura 13.**

*Perfil de liberación acumulada del compuesto bioactivo en los medios de liberación a) solución tampón fosfato (PBS), b) solución salina y c) agua destilada*



Independientemente del medio empleado, las formulaciones con mayor concentración inicial de limoneno (7,5 % v/v) presentaron los mayores porcentajes de liberación acumulada, seguidas por las formulaciones con 5 % (v/v) y 2,5 % (v/v). Asimismo, las fibras obtenidas a una distancia aguja-colector de 10 cm mostraron, en general, porcentajes de liberación ligeramente superiores a los obtenidos a 16 cm, lo que sugiere que esta condición de electrohilado favoreció una mayor disponibilidad del limoneno para su difusión hacia el medio. Es importante señalar que los porcentajes de liberación acumulada fueron calculados

respecto al contenido inicial de limoneno determinado para cada formulación mediante extracción con hexano.

Este comportamiento podría estar relacionado con diferencias en la distribución y disponibilidad del limoneno dentro de la matriz polimérica. La incorporación del compuesto en diferentes concentraciones puede modificar la proporción de limoneno que permanece asociada con los componentes de la matriz y aquella que se encuentra disponible para su transferencia hacia el medio de liberación. En este sentido, Gaydhane et al. (2023) señalan que la liberación de compuestos desde matrices electrohiladas depende de diversos factores, entre ellos las propiedades fisicoquímicas del compuesto encapsulado, las características estructurales de la matriz polimérica, las condiciones del medio y las interacciones entre estos factores. Por tanto, en las formulaciones con menor contenido de limoneno, una mayor fracción del compuesto podría haber permanecido retenida en la matriz durante el periodo evaluado, mientras que, al aumentar la concentración incorporada, una mayor proporción podría encontrarse disponible para su difusión hacia el medio.

Al comparar los tres medios de liberación, se observó que el PBS promovió la mayor liberación del limoneno, alcanzando porcentajes cercanos al 100 % para las formulaciones con 7,5 % (v/v), seguido por la solución salina, donde la liberación máxima también fue cercana al 98 %, aunque con una cinética ligeramente más gradual durante los primeros minutos del ensayo. En contraste, el agua destilada presentó los menores porcentajes de liberación, con valores máximos cercanos al 33 %. Este comportamiento podría atribuirse tanto a las características de la matriz polimérica como al carácter hidrofóbico del limoneno, el cual presenta baja afinidad por medios altamente polares como el agua destilada, limitando su transferencia hacia el medio de liberación. Asimismo, la presencia de especies iónicas en el PBS y en la solución salina podría modificar el comportamiento de hidratación de la matriz

polimérica y favorecer la difusión del limoneno, mientras que la ausencia de estos iones en el agua destilada podría restringir este proceso bajo las condiciones evaluadas.

#### 4.6 Análisis estadístico de la liberación de limoneno

La **Tabla 1** presenta los efectos y valores de significancia obtenidos mediante el análisis factorial para la concentración de limoneno liberado en PBS, solución salina y agua destilada.

**Tabla 1.**

*Efectos y valores de significancia (p) del análisis factorial para la concentración de limoneno liberado en los diferentes medios de simulación.*

|                                 | PBS           |          | Solución salina |          | Agua destilada |          |
|---------------------------------|---------------|----------|-----------------|----------|----------------|----------|
| <b>Factor</b>                   | <b>Efecto</b> | <b>p</b> | <b>Efecto</b>   | <b>p</b> | <b>Efecto</b>  | <b>p</b> |
| Concentración de LM [mg/ml]     | 0,000660      | 0,000    | 0,000560        | 0,000    | 0,000089       | 0,000    |
| Distancia entre electrodos [cm] | -0,000082     | 0,270    | -0,000004       | 0,902    | -0,000017      | 0,001    |
| Interacción                     | 0,000017      | 0,848    | -0,000010       | 0,790    | 0,000003       | 0,546    |

Como se observa en la **Tabla 1**, la concentración de LM fue el factor de mayor influencia sobre la liberación del compuesto bioactivo, presentando un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) en los tres medios, lo que indica que un aumento en la cantidad inicial de LM favorece una mayor liberación. Estos resultados coinciden con lo reportado por Nikmaram et al. (2017) y Dede y Lokumcu (2018), quienes señalan que la cantidad de compuesto bioactivo incorporado en las fibras constituye uno de los principales factores que determina el perfil de liberación. Por el contrario, la distancia aguja-colector y la interacción entre factores no mostraron efectos significativos ( $p > 0,05$ ) en PBS y solución

salina. Aunque en agua destilada la distancia presentó un valor de  $p < 0,05$ , el efecto obtenido fue muy pequeño, por lo que su influencia práctica sobre la liberación fue limitada. Este comportamiento concuerda con lo descrito por Robles et al. (2024), quienes indican que la influencia de los parámetros de electrohilado sobre la liberación depende de las características de la matriz y del compuesto encapsulado.

Aunque la distancia aguja-colector no presentó un efecto significativo sobre la liberación en PBS y solución salina, su evaluación permitió confirmar que dentro del intervalo estudiado (10–16 cm), este parámetro no modifica de forma importante el comportamiento de liberación. Esto resulta útil para la optimización del proceso, ya que indica que la concentración de limoneno constituye el principal factor de control, mientras que la distancia puede seleccionarse con base en otros criterios del proceso, como el rendimiento de fibras o la estabilidad de la formación del chorro, para más detalle de este análisis diríjase al **Apéndice R**.

## 5. Conclusiones

Se seleccionaron satisfactoriamente la gelatina, la elastina y la glicerina como materias primas para la elaboración del soporte destinado a la deposición de las fibras electrohiladas, considerando sus propiedades fisicoquímicas, biocompatibilidad y funcionalidad para aplicaciones en el tratamiento de heridas. La combinación de estos materiales permitió obtener un soporte continuo, homogéneo y flexible, adecuado para la deposición y adhesión de las fibras electrohiladas. Además, los antecedentes de uso de estos biomateriales en aplicaciones biomédicas respaldan su empleo como base para el desarrollo de sistemas de liberación controlada.

Se establecieron las condiciones del proceso de electrohilado que permitieron incorporar limoneno en las fibras depositadas sobre el soporte. La incorporación del

compuesto bioactivo incrementó la viscosidad de las soluciones precursoras y disminuyó su conductividad eléctrica, manteniendo en todos los casos un comportamiento pseudoplástico compatible con el proceso de electrohilado. La distancia aguja-colector de 10 cm favoreció una mayor recuperación de las fibras, alcanzando un rendimiento máximo de 97,49 % para la formulación sin limoneno, mientras que el incremento de la concentración de limoneno redujo progresivamente el rendimiento hasta 56,75 % para la formulación con 7,5 % (v/v), evidenciando que la concentración del compuesto es un factor determinante en la eficiencia del proceso.

Las fibras obtenidas presentaron propiedades fisicoquímicas adecuadas para su aplicación como sistemas de liberación controlada, conservando más del 89 % de su masa durante el ensayo de estabilidad a 37 °C, contenidos de humedad entre 16,10 % y 17,44 % y capacidades de absorción de agua entre 449 % y 546 %. La extracción con hexano permitió confirmar la incorporación del limoneno, obteniéndose capacidades de carga entre 5,65 % y 10,80 %, siendo esta última correspondiente a la formulación con 7,5 % (v/v) de limoneno y 16 cm de distancia aguja-colector. En los ensayos de liberación, el PBS promovió la mayor liberación del compuesto, alcanzando aproximadamente el 100 % del limoneno retenido, seguido por la solución salina con valores cercanos al 98 %, mientras que en agua destilada la liberación máxima fue de aproximadamente 33 %. Además, el análisis estadístico confirmó que la concentración de limoneno fue el factor con mayor influencia sobre la liberación del compuesto ( $p < 0,05$ ), mientras que la distancia aguja-colector presentó un efecto limitado sobre esta respuesta.

## 6. Recomendaciones

Se recomienda realizar estudios de cinética de liberación mediante el ajuste de los datos experimentales a modelos matemáticos como Higuchi, Korsmeyer-Peppas, primer orden o Weibull, con el propósito de identificar los mecanismos predominantes que rigen la liberación del limoneno desde la matriz polimérica. Este análisis permitiría determinar si el proceso está controlado principalmente por difusión, relajación de las cadenas poliméricas o una combinación de ambos mecanismos, proporcionando una comprensión más detallada del comportamiento del sistema y facilitando su optimización para aplicaciones de liberación controlada.

Se sugiere llevar a cabo ensayos biológicos y microbiológicos que permitan evaluar la biocompatibilidad, citotoxicidad y actividad antimicrobiana de las fibras. Asimismo, sería de interés estudiar su capacidad para favorecer procesos asociados a la regeneración tisular, como la adhesión y proliferación celular, con el fin de establecer su potencial aplicación como materiales para el tratamiento de heridas y validar su desempeño en condiciones más cercanas a una aplicación real.

Finalmente, se recomienda evaluar el comportamiento del sistema bajo condiciones de ensayo más adecuados para su aplicación como apósito para heridas, considerando variables como la composición del exudado, cambios de pH, temperatura y presencia de microorganismos. Asimismo, sería conveniente implementar metodologías de liberación que simulen de manera más realista las condiciones de aplicación del apósito, evitando la inmersión total de las muestras y favoreciendo sistemas en los que el material se encuentre únicamente en contacto parcial con el medio, similar a las condiciones presentes en una herida.

### Referencias bibliográficas

- Abu-Jdayil, B. (2011). Reología de dispersiones de bentonita de sodio y calcio en agua: Efecto de los electrolitos y el tiempo de envejecimiento. *International Journal of Mineral Processing*, 98(3–4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.minpro.2011.01.001>
- AccuWeather. (s. f.). Tiempo actual en Piedecuesta, Santander, Colombia | AccuWeather. <https://www.accuweather.com/es/co/piedecuesta/106558/current-weather/106558>
- Acosta Fernández, R. A. (2019). *Producción de Xilooligosacáridos (XOs) a partir de biomasa residual procedente de la agroindustria colombiana* (Tesis doctoral). Escuela de Ingeniería Química, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- Ahmad Hariza, A. M., Mohd Yunus, M. H., Fauzi, M. B., Murthy, J. K., Tabata, Y., & Hiraoka, Y. (2023). Fabricación de un biosoporte compuesto de gelatina-elastina-nanocelulosa como un sustituto potencial de piel acelular. *Polymers*, 15(3), Artículo 779. <https://doi.org/10.3390/polym15030779>
- Ahmadi Bonakdar, M., & Rodrigue, D. (2024). Electrohilado: Procesos, estructuras y materiales. *Macromol*, 4(1), 58–103. <https://www.mdpi.com/2673-6209/4/1/4>
- Aimone, F. (2025, 7 de noviembre). ¿Cómo Colombia logró un récord productivo de tres décadas en las condiciones actuales? *Perfect Daily Grind Español*. <https://perfectdailygrind.com/es/2025/11/07/colombia-logro-record-productivo/>
- Arredondo, A. P., & Leño M., L. E. (2009). Hidrogeles: Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83–94. [http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1909-97622009000100013](http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-97622009000100013)

- Benmeradi, N. (2025, 16 de mayo). Receta / preparación: PBS (Solución Salina Buffer Fosfato) 1X, pH 7,4 - EM Grade. *EM Grade*. <https://www.em-grade.com/es/tampones/receta-preparacion-pbs-phosphate-buffer-saline-1x-ph-7-4/>
- Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. y Eccleston, G. M. (2008). Apósitos para la cicatrización de heridas y sistemas de liberación de fármacos: una revisión [Wound healing dressings and drug delivery systems: A review]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(8), 2892–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
- Campiglio, C. E., Negrini, N. C., Farè, S., & Draghi, L. (2019). Estrategias de reticulación para soportes de gelatina electrohilados. *Materials*, 12(15), Artículo 2476. <https://doi.org/10.3390/ma12152476>
- Chacón Bonilla, C. D., & Lagares Vanegas, J. D. (2023). *Captura de gases de efecto invernadero con hidrogeles naturales de xilano* (Trabajo de grado de pregrado). Escuela de Ingeniería Química, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- Chhabra, R. P., & Richardson, J. F. (2008). *Flujo no newtoniano y reología aplicada* (2a ed.). Elsevier.
- D’Addio, S. M., Bukari, A. A., Dawoud, M., Bunjes, H., Rinaldi, C., & Prud’homme, R. K. (2016). Determinación de las tasas de liberación de fármacos de compuestos hidrofóbicos a partir de nanoportadores. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2072), Artículo 20150128. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0128>



- De Luca, I., Pedram, P., Moeini, A., Cerruti, P., Peluso, G., Di Salle, A., & Germann, N. (2021). Desarrollo de la nanotecnología para la formulación de aceites esenciales en materiales de apósitos para heridas con el fin de promover el proceso de cicatrización de heridas: Una revisión. *Applied Sciences*, 11(4), Artículo 1713. <https://doi.org/10.3390/app11041713>
- Dede, S., & Lokumcu Altay, F. (2019). Encapsulación en nanofibras de limoneno y modelado de sus mecanismos de liberación. *Acta Alimentaria*, 48(1), 56–64. <https://doi.org/10.1556/066.2019.48.1.7>
- Federación Nacional de Cafeteros. (2024). *Federación Nacional de Cafeteros Santander - Sitio oficial de la Federación Nacional de Cafeteros*. <https://santander.federaciondecafeteros.org/>
- Ganje, M., Jafari, S. M., Tamadon, A. M., Niakosari, M., & Maghsoudlou, Y. (2019). Modelado matemático y difuso de la liberación de limoneno a partir de nanoestructuras de amilosa y evaluación de su cinética de liberación. *Food Hydrocolloids*, 95, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.04.045>
- Gaydhane, M. K., Sharma, C. S. y Majumdar, S. (2023). Electrospun nanofibers in drug delivery: advances in controlled release strategies [Nanofibras electrohiladas en la administración de fármacos: avances en estrategias de liberación controlada]. *RSC Advances*, 13(11), 7312–7328. <https://doi.org/10.1039/d2ra06023j>
- Ghani, S. M. M., Rabat, N. E., Abdul Rahim, A. R., Johari, K., Siyal, A. A., & Kumeresen, R. (2023). Hidrogel de ácido acrílico/acrilamida injertado con cenizas volantes

- impregnadas de aminas para la adsorción de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). *Gels*, 9(3), Artículo 229. <https://doi.org/10.3390/gels9030229>
- Hariza, A. M. A., Yunus, M. H. M., Fauzi, M. B., Murthy, J. K., Tabata, Y., & Hiraoka, Y. (2023). Fabricación de un biosoporte compuesto de gelatina-elastina-nanocelulosa como un sustituto potencial de piel acelular. *Polymers*, 15(3), Artículo 779. <https://doi.org/10.3390/polym15030779>
- Hasan, R., Sumnu, G., Sahin, S., Oz, E., & Oz, F. (2023). Los efectos de la reticulación con ácido cítrico en la fabricación y caracterización de nanofibras antioxidantes electrohiladas a base de gelatina/curcumina. *Antioxidants*, 12(7), Artículo 1387. <https://doi.org/10.3390/antiox12071387>
- Hassan, C. M., & Peppas, N. A. (2007). Estructura y aplicaciones de hidrogeles de poli(vinil alcohol) producidos por métodos de reticulación convencional o por congelación/descongelación. En *Biopolímeros • Hidrogeles de PVA, nanocompuestos de polimerización aniónica* (pp. 37–65). Springer Berlin Heidelberg.
- Husnu, K., & Buchbauer, G. (2010). *Manual de aceites esenciales*. Taylor and Francis Group, LLC. <https://www.perfumeclases.com/wp-content/uploads/2019/05/Baser-Buchbauer-Handbook-of-Essential-Oils-2010.pdf>
- Kabdrakhmanova, S. K., Kerimkulova, A. Z., Nauryzova, S. Z., Aryp, K., Shaimardan, E., Kukhareva, A. D., Kantay, N., Beisebekov, M. M., & Thomas, S. (2025). Composites a base de bentonita en medicina: Síntesis, caracterización y aplicaciones. *Journal of Composites Science*, 9(6), Artículo 310. <https://doi.org/10.3390/jcs9060310>

- Kamalpour, R., Koocheki, A., & Ghorani, B. (2025). Encapsulación de D-limoneno en nanofibras electrohiladas de goma de semilla de *Lepidium perfoliatum*/PVA: Caracterización fisicoquímica y modelado de la cinética de liberación. *Current Research in Food Science*, 10, Artículo 100966. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100966>
- Kaufhold, S., Dohrmann, R., Klinkenberg, M., & Noell, U. (2015). Conductividad eléctrica de las bentonitas. *Applied Clay Science*, 114, 375–385. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2015.05.032>
- Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Alginato: Propiedades y aplicaciones biomédicas. *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106–126. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>
- Liguori, A., Uranga, J., Panzavolta, S., Guerrero, P., De la Caba, K., & Focarete, M. L. (2019). Electrohilado de solución de gelatina de pescado que contiene ácido cítrico: Un enfoque respetuoso con el medio ambiente para preparar fibras de gelatina reticuladas. *Materials*, 12(17), Artículo 2808. <https://doi.org/10.3390/ma12172808>
- Maliszewska, I., & Czapka, T. (2022). Nanofibras poliméricas electrohiladas con actividad antimicrobiana. *Polymers*, 14(9), Artículo 1661. <https://doi.org/10.3390/polym14091661>
- Mandla, S., Huyer, L. D., & Radisic, M. (2018). Revisión: Enfoques de materiales bioactivos multimodales para la cicatrización de heridas. *APL Bioengineering*, 2(2), Artículo 021503. <https://doi.org/10.1063/1.5026773>

Mele, E. (2020). Electrohilado de aceites esenciales. *Polymers*, 12(4), Artículo 908. <https://doi.org/10.3390/polym12040908>

Mollah, M. Z. I., Zahid, H. M., Mahal, Z., Faruque, M. R. I., & Khandaker, M. U. (2021). Los usos y usos potenciales del alginato para aplicaciones de atención médica. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8fx, Artículo 719972. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.719972>

Montgomery, D. C. (2017). *Diseño y análisis de experimentos* (9a ed.). O'Reilly Online Learning. <https://www.oreilly.com/library/view/design-and-analysis/9781119320937/>

Nechita, P., Mirela, R., & Ciolacu, F. (2021). Hemicelulosa de xilano: Un material renovable con propiedades potenciales para aplicaciones de envasado de alimentos. *Sustainability*, 13(24), Artículo 13504. <https://doi.org/10.3390/su132413504>

Nikmaram, N., Roohinejad, S., Hashemi, S., Koubaa, M., Barba, F. J., Abbaspourrad, A., & Greiner, R. (2017). Sistemas basados en emulsiones para la fabricación de nanofibras electrohiladas: Aplicaciones alimentarias, farmacéuticas y biomédicas. *RSC Advances*, 7(46), 28951–28964. <https://doi.org/10.1039/c7ra00179g>

Organización Internacional del Trabajo. (s. f.). *Ficha Internacional de Seguridad Química (ICSC) 0918: D-Limoneno*. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. [https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_lang=es&p\\_card\\_id=0918&p\\_version=2](https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=es&p_card_id=0918&p_version=2)

Ortega García, F., & Rivera Niño, W. L. (2023). *Producción de xilooligosacáridos a escala piloto a partir de pergamino de café* (Trabajo de grado de pregrado). Escuela de Ingeniería Química, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

- Ozturk, B., Winterburn, J., & Gonzalez-Miquel, M. (2019). Valorización de residuos de cáscara de naranja mediante la extracción de limoneno utilizando disolventes de base biológica. *Biochemical Engineering Journal*, 151, Artículo 107298. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2019.107298>
- Pagliaro, M., Fabiano-Tixier, A., & Ciriminna, R. (2023). El limoneno como disolvente de extracción de productos naturales. *Green Chemistry*, 25(16), 6108–6119. <https://doi.org/10.1039/d3gc02068a>
- Parin, F. N., Ullah, A., Yeşilyurt, A., Parin, U., Haider, M. K., & Kharaghani, D. (2022). Desarrollo de mallas de PVA–goma de semilla de Psyllium mediante electrohilado por emulsión: Preparación, caracterización y actividad antibacteriana. *Polymers*, 14(7), Artículo 1490. <https://doi.org/10.3390/polym14071490>
- Robles, K. N., Zahra, F. T., Mu, R., & Giorgio, T. (2024). Avances en soportes nanofibrosos basados en poli( $\epsilon$ -caprolactona) electrohilada para ingeniería de tejidos. *Polymers*, 16(20), Artículo 2853. <https://doi.org/10.3390/polym16202853>
- Santamaría Morales, Y. E., & Vera Molina, M. J. (2025). *Fibras elaboradas a partir de residuos de café mediante electrospinning para la captura de gases de efecto invernadero* (Trabajo de grado de pregrado). Escuela de Ingeniería Química, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
- Shen, W., & Hsieh, Y.-L. (2014). Fibras de alginato de sodio biocompatibles mediante procesamiento acuoso y reticulación física. *Carbohydrate Polymers*, 102, 893–900. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.066>

- Siepmann, J., & Siepmann, F. (2020). Las condiciones sink no garantizan la ausencia de efectos de saturación. *International Journal of Pharmaceutics*, 577, Artículo 119009. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.119009>
- Sim, P., Strudwick, X. L., Song, Y., Cowin, A. J., & Garg, S. (2022). Influencia del pH ácido en la cicatrización de heridas in vivo: Una nueva perspectiva para el tratamiento de heridas. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), Artículo 13655. <https://doi.org/10.3390/ijms232113655>
- Sobel, A. (2023, 13 de julio). ¿Qué es el limoneno? Todo lo que necesitas saber. *Healthline*. <https://www.healthline.com/nutrition/d-limonene#dosage>
- Staub de Melo, J. (2014). *Desarrollo y estudio del comportamiento reológico y desempeño mecánico de concretos asfálticos modificados con nanocompuestos* (Tesis de maestría). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. [https://www.researchgate.net/figure/Figura-36-Comportamento-reologico-de-fluidos-pseudoplasticos-a-curva-da-fluidez-e\\_fig26\\_341610588](https://www.researchgate.net/figure/Figura-36-Comportamento-reologico-de-fluidos-pseudoplasticos-a-curva-da-fluidez-e_fig26_341610588)
- Suderman, N., Isa, M. I. N., & Sarbon, N. M. (2018). El efecto de los plastificantes en las propiedades funcionales de las películas biodegradables a base de gelatina: Una revisión. *Food Bioscience*, 24, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.06.006>
- Sun, J. (2007). D-Limoneno: Seguridad y aplicaciones clínicas. *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*, 12(3), 259–264.
- Türkoğlu, G. C., Khomarloo, N., Mohsenzadeh, E., Gospodinova, D. N., Neznakomova, M., & Salaün, F. (2024). Materiales electrohilados a base de PVA: Una ruta prometedora para diseñar mallas de nanofibras con la forma morfológica deseada: Una revisión.

*International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), Artículo 1668.

<https://doi.org/10.3390/ijms25031668>

Universidad Nacional de Colombia. (2023, 26 de julio). *Residuos de café aportan proteína y minerales a las vacas*. Agencia de Noticias UNAL. <https://agenciadenoticias.unal.edu.co/detalle/residuos-de-cafe-aportan-proteina-y-minerales-a-las-vacas>

Valookolaei, F. G., Sazegar, H., & Rouhi, L. (2024). Alginato/colágeno encapsulado con limoneno como fármaco antibiofilm contra *Acinetobacter baumannii*. *BMC Biotechnology*, 24(1), Artículo 86. <https://doi.org/10.1186/s12896-024-00888-9>

Vanin, F. M., Sobral, P. J. A., Menegalli, F. C., Carvalho, R. A., & Habitante, A. M. Q. B. (2005). Efectos de los plastificantes y sus concentraciones sobre las propiedades térmicas y funcionales de películas a base de gelatina. *Food Hydrocolloids*, 19(5), 899–907. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2004.12.003>

Wendorff, J. H., Agarwal, S., & Greiner, A. (2012). Propiedades de las nanofibras. En *Electrohilado: Materiales, procesamiento y aplicaciones* (pp. 69–104). Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527647705.ch3>

Wilson, I. (2007). Reseña del libro: Mineralogía aplicada de arcillas. Ocurrencias, procesamiento y aplicación de caolines, bentonita, paligorskita-sepiolita y arcillas comunes de Haydn H. Murray. *Clays and Clay Minerals*, 55(6), 644–645. <https://doi.org/10.1007/bf03406033>