



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO - MATEMÁTICAS
“Mat. Luis Manuel Rivera Gutiérrez ”
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*“Diseño y construcción de un sistema de microinyección
de lágrimas artificiales para el tratamiento de sequedad
ocular severa”*

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS EN INGENIERÍA FÍSICA

PRESENTA:

M.I. Narcisse Meni Babakidi

ASESORES:

Dr. Gonzalo Viramontes Gamboa

Dra. Laura Alicia Ibarra Bracamontes



Morelia, Michoacán

Marzo 2021

Declaración de responsabilidad

- Declaro que esta tesis denominada «**Diseño y construcción de un sistema de microinyección de lágrimas artificiales para el tratamiento de sequedad ocular severa**» es un trabajo original de mi investigación y ha sido escrito en su totalidad por mi.
- Declaro que esta tesis de investigación no constituye en ninguna de sus partes un plagio del trabajo material o intelectual de ningún otro autor.
- Declaro que esta tesis es prácticamente en su totalidad mi propio trabajo, la contribución colaborativa ha sido indicada claramente y reconocida.
- Declaro que esta tesis no contiene material que haya sido aceptado o presentado para obtener cualquier otro grado académico, otro título o diploma en una universidad u otra institución de educación superior diferente a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- Declaro que se han proporcionado las debidas referencias sobre toda la literatura y los recursos de apoyo respetando íntegramente el contenido científico de los trabajos citados, y que la presente tesis es original en su totalidad y no se deriva de ningún trabajo citado.
- Declaro que los artículos derivados, los escribimos en su totalidad nosotros, yo como estudiante y con mis asesores.

AUTOR



M.I. Narcisse Meni Babakidi

Morelia, Marzo 2021

Dedicatoria

Dedico mi trabajo de tesis a mi querida esposa Dolive Ntumba Kizowa y a nuestros hijos Pregana Meni Lumu, Prefina Meni Maketa y Precieux Gonzalo Meni Ntumba. Sus amores y presencias representan todo en mi vida.

Agradecimientos

A mis asesores: Dr. Gonzalo Viramontes Gamboa y Dra. Laura Alicia Ibarra Bracamontes por su paciencia y el tiempo brindado durante la realización de este proyecto.

A mi comité tutorial: Dr. Gonzalo viramontes Gamboa, Dra. Laura Alicia Ibarra Bracamontes, Dr. Gabriel Espinoza Perez y Dr. Francisco Javier Domiguez Mota, por su tiempo y sus constructivos comentarios, para el mejoramiento de este trabajo.

A mi colaborador M.C Israel Luna Reyes por su apoyo durante el desarrollo de este proyecto y por las facilidades que me ofreció para utilizar su laboratorio de Electrónica de Potencia.

También deseo agradecer a mi familia, a mi padre Narcisse Meni Babakidi; mis hermanos y hermanas, que nunca dejaron de animarme. Mi mama Helene Luzayadio Nsimba, aunque ya no está en este mundo, fue un modelo, una buena guía y una gran motivación para que profundice mis estudios. Expreso mi sincero agradecimiento a mi suegro y mi suegra, Ernest Kitoko y Christine Maketa por todo lo que hacen por nosotros.

Además, debo agradecer al Dr. Bernard Ndaye Nkanka, Dr. Jean Fulbert Ituna Yudonago y al Dr. Augustin Bitangilayi Bantu, por la oportunidad que me brindaron de estudiar en las Universidades de Guanajuato y Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Agradezco a los profesores Dr. Simon Kidiamboko, Dr. André Pasi Bengi Masata, Dr. Benoît Mabungu y a los maestros Bethel Miantudila, Philippe Lubaseko, Celestin Misilu, Damien Ndonzolo, Marc Nzolani, Moise Mpukuta, Rama Bazangika, Philippe Nkote, Joséphine Mpole y a todos los profesores y las comunidades estudiantiles de ISTA Kinshasa, Kasangulu y Gombe Matadi, en la República Democrática del Congo por sus consejos.

A mi querida esposa Dolive Ntumba Kizowa y a nuestros hijos Pregana Meni Lumu, Prefina Meni Maketa y Precieux Gonzalo Meni Ntumba, merecen un gran agradecimiento por su apoyo durante esto largo tiempo. Siempre han creído en mí, y son la razón de mi éxito.

Agradecimientos institucionales

Expreso mi sincero agradecimiento a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular a la División de Posgrado de la Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas por la capacitación y el apoyo que recibí. Todos mis profesores merecen mi agradecimiento por su trabajo durante estos cuatros años para obtener mi título de Doctor en Ciencias en Ingeniería Física.



Este trabajo ha sido respaldado con una beca para mis estudios de Doctorado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT) con el número de subvención 572895. Aquí quiero expresar mi agradecimiento por el financiamiento recibido.



Al Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE), precisamente en los laboratorios de Nanoelectrónica, Microelectrónica, Innovación en Sistemas MicroElectroMecánicos (MEMS, MicroSistemas) y el Centro de Diseño de MEMS por las oportunidades, los servicios y las facilidades que me ofrecieron para realizar mi primera estancia de investigación.



A la Universidad de Guanajuato, Campus Irapuato-Salamanca, División de Ingenierías, precisamente en los laboratorios de Telemática y Electrónica por los servicios que me ofrecieron para realizar mi segunda estancia de investigación.



Universidad
de Guanajuato

Al Institut Supérieur de Techniques Appliquées de Kinshasa (ISTA/KINSHA-SA) por todo el apoyo que he recibido.



También agradezco a los Institut Supérieur de Techniques Appliquées (ISTA/-KASANGULU y GOMBE MATADI) por sus buenos consejos.



Índice general

1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.1.1. Síndrome de ojo seco	1
1.1.1.1. Prevalencia del síndrome de ojo seco	1
1.1.1.2. Sistema lagrimal	2
1.1.1.3. Estructura del sistema lagrimal	2
1.1.1.4. Funcionamiento del sistema lagrimal	3
1.1.1.5. Estructura de la Película lagrimal	4
1.1.1.6. Características de la película lagrimal	6
1.1.1.7. Estabilidad e inestabilidad de la Película lagrimal	7
1.1.1.8. Ojo seco	9
1.1.1.9. Clasificación de ojo seco	10
1.1.2. Tratamiento del ojo seco	10
1.1.2.1. Características fisicoquímicas de una lágrima artificial	11
1.1.3. Sistemas de administración para enfermedades oculares	11
1.1.4. Sistemas de administración para ojo seco severo	12
1.1.4.1. Presentación de bomba mecánica Dacryoreservorio	12
1.1.4.2. Complicaciones del sistema Dacryoreservorio	14
1.2. Planteamiento del problema	15
1.3. Objetivos	15
1.3.1. Objetivo General	15
1.3.2. Objetivos Específicos	16
1.4. Justificación	16
1.5. Hipótesis	17
1.6. Organización de la tesis	17
2. Fundamentos teóricos	18
2.1. Fluidos en movimiento	18
2.1.1. Viscosidad	18
2.1.2. Ecuación de Hagen-Poiseuille	19
2.1.3. Determinación de la potencia para líquidos viscosos	20
2.2. Motores a pasos	21
2.2.1. Motores bipolares	21
2.2.2. Secuencia para manejar motores a pasos bipolares	22
2.2.3. Funcionamiento de los motores a pasos	22
2.2.4. Consideraciones para fabricación de un motor a pasos	23

2.2.5.	Controlador o driver del motor a pasos	24
2.3.	Transmisión de movimiento	24
2.3.1.	Piñón-cremallera	24
2.3.2.	Cálculo modular de cremallera y piñón	24
2.4.	Microcontrolador ESP8266	25
2.4.1.	Presentación y características	25
2.4.2.	Modos de funcionamiento de ESP8266	26
2.4.2.1.	Estación y punto de acceso	26
2.4.2.2.	Estación	27
2.4.2.3.	Punto de acceso SoftAP	27
2.4.2.4.	Operando como un cliente	28
2.4.2.5.	Operando como un cliente seguro	28
2.4.2.6.	Servidor	29
2.4.3.	Programación del microcontrolador ESP8266	29
2.4.3.1.	IDE Arduino	30
2.4.3.2.	Configuración del ESP8266	30
3.	Materiales y métodos	32
3.1.	Materiales	32
3.2.	Parámetros generales de la metodología.	33
3.3.	Procedimientos metodológicos	34
3.3.1.	Determinación de la densidad de lágrimas artificiales.	34
3.3.2.	Determinación de la viscosidad de lágrimas artificiales	36
3.3.3.	Procedimientos para el diseño de la parte mecánica	37
3.3.4.	Procedimientos para el diseño de la parte electrónica	38
3.3.5.	Procedimientos para el diseño de la tarjeta impresa (PCB)	39
3.3.6.	Procedimientos para la fabricación de la tarjeta impresa (PCB)	39
3.3.7.	Procedimientos para el diseño de la caja	39
3.3.8.	Procedimientos para el ensamblaje del microinyector	40
3.3.9.	Procedimientos para la programación del microcontrolador	40
3.4.	Verificación del sistema integrado	41
4.	Resultados: Diseño mecatrónico del microinyector	42
4.1.	Introducción sobre el prototipo construido	42
4.2.	Diseño electromecánico del microinyector	44
4.2.1.	Potencia del motor	44
4.2.1.1.	Potencia experimental	44
4.2.1.2.	Potencia teórica	45
4.2.1.3.	Selección del motor a pasos	46
4.2.1.4.	Calculo de la potencia nominal del motor	46
4.2.2.	Cremallera para acoplamiento motor-émbolo	47
4.3.	Circuitos electrónicos diseñados	48
4.3.1.	Circuito de control	48
4.3.2.	Circuito de potencia	49
4.3.3.	Circuito de alimentación	51
4.3.4.	Circuito del acondicionamiento de señal	52

4.3.5.	Circuito de pulsadores	52
4.3.6.	Componentes eléctricos	53
4.3.7.	Esquema general del circuito electrónico	54
4.3.8.	Tarjeta impresa (PCB)	55
4.3.9.	Construcción de la tarjeta impresa (PCB) y montaje . . .	56
4.4.	Selección de componentes suplementarios	56
4.4.1.	Jeringa cilíndrica	56
4.4.2.	Tubo capilar, anteojos y bolsillo	57
4.5.	Caja del sistema de microinyección y ensamblaje	57
4.6.	Control del sistema de microinyección	58
4.7.	Configuración de usuario	60
5.	Resultados: Pruebas de funcionamiento del microinyector	62
5.1.	Pruebas de funcionamiento del sistema	62
5.1.1.	Prueba de portabilidad del microinyector	62
5.1.2.	Viscosidad dinámica de lágrimas artificiales	65
5.1.3.	Error temporal del microinyector con aire, agua y lagricel ofeno	65
5.1.4.	Error temporal del microinyector con diferentes soluciones de lágrimas artificiales	68
5.2.	Cuantificación del error temporal	72
5.3.	Caracterización del microinyector	74
5.4.	Rango de viscosidad operativa del sistema	75
5.4.1.	Viscosidad de la mezcla glicerol-agua	75
5.4.2.	Comparación de datos	78
5.4.3.	Rango de viscosidad adecuado	79
5.5.	Análisis de los resultados	79
5.5.1.	Análisis primario	80
5.5.2.	Análisis secundario	81
6.	Conclusiones	85
6.1.	Conclusiones	85
6.2.	Recomendaciones	86
6.3.	Trabajos Futuros	87
	Bibliography	88
	Appendices	94
A.	Análisis financiero del microinyector	95
A.1.	Análisis económico del sistema de microinyección	95
A.2.	Costos de materiales del prototipo.	95
A.3.	Costos de la maquinaria y herramientas del prototipo	96
A.4.	Costos adicionales del prototipo	97
A.5.	Costos Operativos del prototipo	97
A.6.	Costo Total del sistema de microinyección	97
A.7.	Impacto económico del sistema de microinyección	98

B. Códigos de programación del microinyector	99
B.1. Bibliotecas, configuración e inicialización	99
B.2. Función setup	103
B.3. Función Loop	104
B.4. Página Web Primera versión	105
B.5. Página Web Version mejorada	106
 C. Trabajos Publicados	 109
C.1. Congresos Internacionales	109
C.2. Congresos Nacionales	110
C.3. Artículos publicado y aceptado	111
C.4. Divulgación	113

Índice de figuras

1.1. Anatomía del sistema lagrimal [13].	2
1.2. Esquema de la repartición de las células caliciformes sobre la superficie conjuntival [15].	3
1.3. Vías lagrimales [17].	3
1.4. Estructura de la película lagrimal, modelo de Wolff [19].	4
1.5. Inestabilidad de la película lagrimal [37].	8
1.6. Clasificación de ojo seco [43].	10
1.7. Depósito de bomba de lágrima artificial abdominal subcutánea: vía implantada [60].	13
1.8. Dacryoreservorio subcutáneo abdominal. (a) Depósito de la bomba. Caja de titanio con dos compartimentos. (b) Relleno del reservorio subcutáneo. (c) Ubicación de la incisión abdominal (línea recta continua) lateral al ombligo. (d) El depósito de la bomba se introduce en la bolsa subcutánea abdominal. (e) El tramo superior del catéter se ha pasado a través de un túnel subcutáneo desde el área supraclavicular hasta la estación orbitaria temporal y (f) El trocar y el punzón de guía perforan el fondo de saco conjuntival lateral hasta la estación temporal desde donde se colocará el catéter en el fondo de saco conjuntival.	14
2.1. Medición del coeficiente de viscosidad dinámica de un líquido. S : superficie de contacto entre la placa y el líquido; F fuerza; h altura; V_S velocidad de la placa; V_L velocidad de las capas líquidas. . . .	19
2.2. Perfil de velocidad (V) del flujo laminar.	19
2.3. Terminales en motores bipolares [68].	21
2.4. Motor teórico provisto de 4 bobinas de excitación [70].	23
2.5. Piñón-cremallera, principios de calculo.	25
2.6. Esquema de funcionamiento como estación y punto de acceso [75].	27
2.7. Esquema de funcionamiento como estación [75].	27
2.8. Esquema de funcionamiento como punto de acceso SoftAp [75]. . .	28
2.9. Esquema de funcionamiento operando como cliente [75].	28
2.10. Esquema de funcionamiento como cliente seguro [75].	29
2.11. Esquema de funcionamiento como servidor [75].	29
2.12. IDE de Arduino.	30
2.13. Ventana de preferencias en el IDE de Arduino.	31
2.14. Insertar la URL.	31
2.15. Instalación del ESP8266.	31

3.1. Metodología del diseño en V	33
4.1. Ilustración del diseño esperado.	43
4.2. Fuerza de empuje experimental de la jeringa (marca BD Plastipak). (a) Fuerza medida con aire. (b) Fuerza medida con una solución oftálmica comercial de 0.054 <i>Pa.s</i> de viscosidad.	44
4.3. Motor a pasos Aiyima 15.	46
4.4. Parámetros de diseño de la cremallera.	47
4.5. Diseño de la cremallera.	48
4.6. Esquemático del bloque del microcontrolador.	49
4.7. Controlador L293DD [78].	50
4.8. Circuito de potencia para el control del motor.	51
4.9. Circuito de alimentación con voltaje regulado a la salida de: (a) 3.3 V y (b) 5 V.	51
4.10. Circuito combinacional de control.	52
4.11. Circuito de pulsadores.	53
4.12. Final de Carrera. (a) Componente físico y (b) Circuito electrónico.	54
4.13. Fuente de alimentación.	54
4.14. Conexiones del circuito electrónico. (a) Microcontrolador, Sensor de posición, conector de programación, y el botón de reinicio; (b) control del número de pines; (c) circuito de potencia y conector del motor; (d) fuente de energía con reguladores (5 V and 3.3 V).	55
4.15. Diseño de la placa PCB del dispositivo de microinyección. A la izquierda pistas de arriba y a la derecha pistas de abajo.	56
4.16. Construcción de la placa PCB acabado con componentes.	56
4.17. Depósito de lágrimas artificiales.	57
4.18. Materiales suplementarios. (a) Tubo capilar de silicona biocompa- tible de 600 μm de diámetro interior. (b) Anteojos. (c) Bolsillo flexible.	57
4.19. Microinyector con sus componentes colocados en sus respectivos compartimentos.	58
4.20. Flujo continuo pulsado del microinyector. t_{inter} indica el intervalo de tiempo (en <i>s</i>) entre inyecciones consecutivas, t' es el tiempo de inyección activo en el que el microprocesador empuja el émbolo.	60
4.21. Interfaz fácil de usar basada en Android para controlar el microin- yector.	60
5.1. Prueba de portabilidad con personas que sufren de enfermedad de sequedad ocular. (a): Mujer con 66 años de edad y (b): Hombre con 71 años de edad.	63
5.2. Prueba de portabilidad con personas sanas. (a): Mujer de 37 años; (b): Mujer de 24 años; (c): Niña de 9 años y (d): Niño de 13 años de edad.	63
5.3. Diferencia entre el tiempo programado y real de inyección a 120 μL de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección.	69
5.4. Diferencia entre el tiempo programado y real de inyección a 600 μL de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección.	70

5.5.	Diferencia entre el tiempo programado y real de inyección a 1 <i>mL</i> de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección. . . .	71
5.6.	Gráfico del error temporal en función de tiempo programado para inyectar la solución oftálmica Lagricel.	74
5.7.	Comportamiento del tiempo de inyección del sistema de microinyección contra el volumen.	75
5.8.	Curvas experimentales de viscosidad dinámica y densidad de la mezcla glicerol-agua con diferentes concentraciones de glicerol a 20 °C.	76
5.9.	Comportamiento del tiempo de inyección del sistema de microinyección contra la fracción de glicerol.	78
5.10.	Comparacion de los resultados encontrados para inyectar 1.0 mL de soluciones de lágrimas artificiales y mezcla de glicerol/agua utilizando el microinyector.	79
5.11.	Versión final del Interfaz para controlar el microinyector.	82

Índice de tablas

2.1. Secuencia para manejar motores bipolares.	22
2.2. Método para calcular el engranado de una cremallera con piñón. .	25
2.3. Tabla de especificaciones generales de ESP8266.	26
3.1. Lágrimas artificiales estudiadas	35
3.2. Especificaciones del impresora 3D de la marca Creality Ender 3. .	40
4.1. Parámetros característicos.	45
4.2. Características principales del controlador L293DD.	50
5.1. Viscosidad dinámica en <i>mPa.s</i> de las lágrimas artificiales y del agua destilada a diferentes temperaturas.	65
5.2. Pruebas de control del sistema de microinyección con aire, agua destilada y lagricel ofteno utilizando un capilar de silicona flexible de 750/600 micrómetros de diámetro exterior e interior y 60 cm de longitud.	67
5.3. Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 120 μL de distintas lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 2 h.	68
5.4. Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 600 μL de distintas lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 10 h.	69
5.5. Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 1.0 <i>mL</i> de distintas lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 16 h 20 min.	70
5.6. Pruebas de funcionamiento del sistema de microinyección con aire, agua destilada y Lagricel Ofteno con lubricación de la goma de la jeringa	73
5.7. Viscosidad dinámica y densidad de la mezcla de glicerol-agua con diferentes concentraciones de glicerol a 20 °C.	76
5.8. Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 1 mL y 2 mL de distintas fracciones de la mezcla glicerol/agua a 20 °C utilizando el sistema de microinyección de lágrimas artificiales programado a 16 h 20 min.	77
A.1. Costos de materiales del prototipo.	96
A.2. Costos de la maquinaria y herramientas del prototipo.	96
A.3. Costos adicionales del prototipo.	97

A.4. Costos Operativos del prototipo.	97
A.5. Costo Total del sistema de microinyección.	97

Resumen

En esta tesis se presenta un sistema de microinyección automatizado portátil como una solución práctica para pacientes que sufren de sequedad ocular severa. En pacientes con este síndrome, su sistema lagrimal no lubrica adecuadamente la superficie del ojo, presentando una amplia variedad de síntomas, generalmente caracterizados por una sensación constante de comezón y ardor causada por la muerte de las células epiteliales corneales y una disminución en la calidad de la visión del paciente, entre otros. Las causas que producen el síndrome del ojo seco son generalmente de origen multifactorial. El dispositivo electrónico para la inyección controlada y continua de lágrimas artificiales está diseñado, ensamblado y probado para ser de uso práctico y estable. Se controla a través de Wi-Fi desde un dispositivo programable con Android. Su diseño se basa en las propiedades físico-químicas de las lágrimas artificiales, y toma en cuenta los costos de producción y la portabilidad. El dispositivo tiene la capacidad de controlar el flujo de lágrimas a inyectar, emulando los valores de flujo producidos por el sistema lagrimal humano. El fluido lagrimal artificial se transporta desde un depósito dentro del dispositivo hasta la comisura de los párpados a través de un microcapilar flexible biocompatible. El sistema fue modelado según la metodología V de la asociación para ingenieros profesionales alemanes estándar VDI 2206. Las dimensiones del dispositivo son $2.5 \times 4.5 \times 8.5$ cm, lo que lo hace práctico para su transporte por parte del paciente. El microinyector maneja una amplia gama de variables internas como velocidad de flujo de lágrimas (0.13 a 60 $\mu\text{L}/\text{min}$), viscosidad de lágrimas (hasta ~ 1000 mPa.s), temperatura (hasta 60 °C), volumen inyectado de lágrimas y tiempo entre inyecciones consecutivas. Para fines de evaluación, se llevó a cabo un conjunto completo de pruebas experimentales en el sistema, comparando la cantidad realmente entregada de lágrimas, la velocidad de flujo y el tiempo prescrito frente a los valores programados, el error máximo fue del $\sim 2.2\%$ para las lágrimas artificiales disponibles comercialmente.

Palabras clave

Microinyector, diseño electromecánicos, programación, viscosidad, ojo seco.

Abstract

In this thesis, a portable automated microinjection system is presented as a practical solution for patients suffering from severe dry eyes. In patients with this syndrome, their lacrimal system does not adequately lubricate the surface of the eye, presenting a wide variety of symptoms, generally characterized by a constant itching and burning sensation caused by the death of corneal epithelial cells and a decrease in the quality of the patient's vision, among others. The reasons why dry eye syndrome occurs are generally multifactorial in origin. The electronic device for controlled and continuous injection of artificial tears is designed, assembled and tested for performance and stability. It is controlled via Wi-Fi from an Android programmable device. Its design is based on the physicochemical properties of artificial tears, and takes into account production costs and portability. The device has the ability to control the flow of tears to be injected, emulating the flow values produced by the human tear system. Artificial tear fluid is transported from a reservoir within the device to the corner of the eyelids through a flexible, biocompatible microcapillary. The system was modeled according to the methodology V of the association for German professional engineers VDI 2206 standard. The dimensions of the device are $2.5 \times 4.5 \times 8.5$ cm, which makes it practical for transport by the patient. The microinjector handles a wide range of internal variables such as tear flow rate (0.13 to $60 \mu\text{L}/\text{min}$), tear viscosity (up to ~ 1000 mPa.s), temperature (up to 60°C), injected volume of tears and time between consecutive injections. For evaluation purposes, a complete set of experimental tests was carried out on the system, comparing the amount of tears actually delivered, the flow rate and the prescribed time against the programmed values, the error was $\sim 2.2\%$ for commercially available artificial tears.

Capítulo 1

Introducción

Hoy en día la tecnología biomédica es uno de los campos con mayor actividad, y su desarrollo en el campo de la instrumentación ha permitido mejorar algunas técnicas de diagnósticos, detección y tratamiento. Actualmente, las técnicas de fabricación de microcomponentes, se han convertido en una alternativa para el desarrollo de dispositivos de análisis y de asistencia en el tratamiento de la degeneración visual. Estos dispositivos son capaces de sensar, procesar e interactuar con el medio biológico y diferentes tipos de órganos, células o tejidos, utilizando componentes tales como las microválvulas, microcanales, microelectrodos, etc. Este tipo de tecnología ofrece el desarrollo de prototipos con un mejor desempeño, por sus características de reproducibilidad, tamaño y costos reducidos ya que se fabrican por lote, y por ello en muchos casos permiten un diagnóstico de tipo ambulatorio en algunas enfermedades oculares.

En este contexto, en el presente proyecto de tesis se documentará el desarrollo de un dispositivo electrónico para la microinyección de lágrimas artificiales, como herramienta en el estudio y tratamiento de discapacidades visuales.

1.1. Antecedentes

1.1.1. Síndrome de ojo seco

El síndrome de ojo seco es uno de esos problemas médicos que son conocidos desde la antigüedad, del que las civilizaciones antiguas como la babilonia o la egipcia dejaron registros escritos proponiendo diferentes remedios. Es a la vez una enfermedad, que a pesar de ser conocida y estudiada por lo menos en un lapso que abarca 3500 años de historia, sigue sin cura definitiva [1].

1.1.1.1. Prevalencia del síndrome de ojo seco

A lo largo de los años, se han realizado muchos esfuerzos para generar estadísticas confiables sobre la prevalencia del síndrome del ojo seco, desafortunadamente con diferencias significativas entre ellos. Es posible encontrar informes para Europa [2], Estados Unidos de América [3, 4], África [5], China [6], India [7], Ecuador [8], Canadá [9], Japón [10] y Alemania [11], entre otros países. Lamentablemente, la mayoría de los países sigue siendo poco estudiada.

En 2017, un subcomité internacional de epidemiología “The Tear Film y Ocular Surface Society” resumió toda la información disponible y las estadísticas relacionadas con el ojo seco [12], algunas tendencias generales son comunes a los diferentes estudios, la prevalencia del ojo seco aumenta con la edad, mujeres mayores de 50 años son más propensas que los hombres (70 % frente a 30 %), siendo parte de la población asiática, con alrededor del 32 % de incidencia en la edad adulta mucho más susceptible que las caucásicas (1 % a 20 %). Algunos países de África tienen una incidencia superior al 40 %. Los hispanos tienen una incidencia 1.8 veces mayor que los caucásicos.

1.1.1.2. Sistema lagrimal

El sistema lagrimal es un conjunto de estructuras anatómicas como se muestra en la Figura 1.1 que consta de glándulas, células secretoras, canaliculos excretores y sus productos: lágrimas. El ciclo de vida de las lágrimas se divide en cuatro

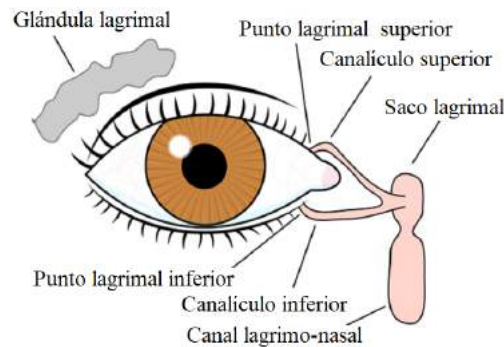


Figura 1.1: Anatomía del sistema lagrimal [13].

fases [14] :

- su producción por las glándulas lagrimales.
- su distribución en el proceso de parpadeo.
- su evaporación de la superficie ocular.
- su drenaje a través del conducto nasolagrimal.

Cualquier alteración de la composición, cantidad de lágrima segregada, cambios en el medio ambiente y funcionamiento inadecuado del mecanismo del parpadeo, dará lugar a un cierto grado de *Ojo seco*, una de las disfunciones oftálmicas más frecuentes.

1.1.1.3. Estructura del sistema lagrimal

Las lágrimas serían el resultado de la mezcla de secreciones de la glándula lagrimal principal (situada en el ángulo temporal superior de los párpados) y de las glándulas accesorias de Krause (ubicadas en la proximidad de los fondos de los sacos conjuntivales superiores e inferiores) y de Wolfring (que se localizan en la conjuntiva tarsal del párpado inferior). Las secreciones de todas estas glándulas, unidas a las de Meibomio (situadas en el borde de los párpados), las de Zeiss (en la base de las pestañas), las de Manz, las criptas de Henle y las células caliciformes de la conjuntiva, constituyen el líquido lagrimal.

1.1.1.4. Funcionamiento del sistema lagrimal

El sistema lagrimal desempeña un importante papel a nivel ocular en la secreción y eliminación de la película lagrimal.

a. Sistema secretor

El sistema secretor está constituido por glándulas secretoras que se clasifican tradicionalmente en dos grupos, según sean de secreción basal o refleja:

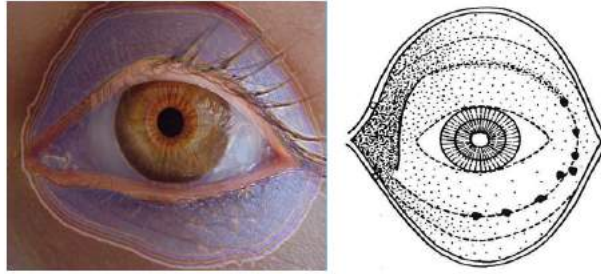


Figura 1.2: Esquema de la repartición de las células caliciformes sobre la superficie conjuntival [15].

- **Grupo 1:** *Glándulas de secreción basal*, producen un flujo continuo de lágrimas ($1 \mu\text{L}/\text{min.}$) que mantiene la humectación de la córnea y de la conjuntiva, no estando sujetas a control hormonal.
- **Grupo 2:** *Glándulas de secreción refleja* se consideran, principalmente, las glándulas lagrimales principales [16], aunque también serían reflejas las glándulas sudoríparas ecrinas no asociadas a folículos pilosebáceos, de función termorreguladora.

b. Sistema de distribución y drenaje

El sistema de distribución y drenaje hace que las lágrimas excretadas se dispersen, mediante el movimiento de los párpados, por todo el globo ocular en forma

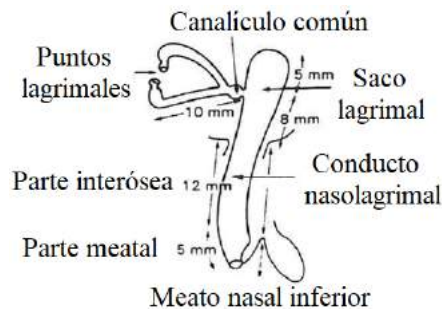


Figura 1.3: Vías lagrimales [17].

de fina película lagrimal, para posteriormente penetrar en las vías lagrimales. La película lagrimal se renueva tras cada parpadeo [18]. Las vías lagrimales, parte principal del sistema de drenaje, están constituidas por los canalículos lagrimales, el saco lagrimal y el conducto lagrimeo nasal con sus respectivas medidas (Figura 1.3).

1.1.1.5. Estructura de la Película lagrimal

Se recurre normalmente al modelo de Wolff [19] para describir la estructura de la película lagrimal, el cual se refirió como una estructura trilaminar formada por una capa lipídica externa ($0.1 - 0.05 \mu m$), una capa acuosa intermedia ($7 \mu m$) y una capa mucínica subyacente ($0.02 - 0.04 \mu m$) como se muestra en la Figura 1.4.

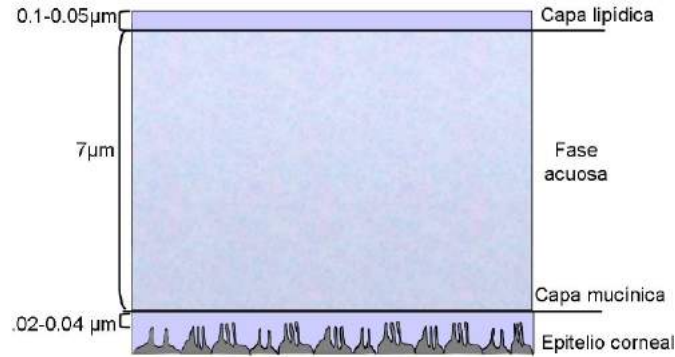


Figura 1.4: Estructura de la película lagrimal, modelo de Wolff [19].

Para obtener una película lagrimal estable, es muy importante que cada capa presente la calidad y cantidad adecuadas, así como que exista una buena interacción entre ella [20], ya que la película lagrimal juega un papel esencial en el mantenimiento de la estructura y función de la superficie ocular [21].

a. Capa lipídica

La capa lipídica de la película lagrimal es una película extremadamente fina ($0.1 - 0.05 \mu m$) de espesor que se interpone entre la fase acuosa y el aire, constituyéndose en la capa anterior de la película lagrimal [22].

Se debe principalmente a la secreción de las glándulas de Meibomius y se compone de:

- una fase no polar (85 %) que consiste principalmente en ésteres de colesterol y sustancias serosas que retardan la evaporación de la película lagrimal [23].
- una fase polar (5 a 15 %) que consiste principalmente en fosfolípidos y esfingolípidos que sirven como interfaz con la fase acuosa de la película lagrimal.

Otros componentes de esta fase incluyen:

- ácidos grasos libres.
- triglicéridos.
- esteroides libres.

Su grosor no es uniforme y varía de un sujeto a otro. Es máximo al despertar, y aumenta en el momento del cierre de los párpados. Se renueva parcialmente con cada parpadeo. La capa lipídica es fundamental en la estabilidad de la película lagrimal.

b. Capa acuosa

La capa acuosa es considerada la capa principal de la película lagrimal con el espesor promedio de $7\ \mu m$ (98 % del total de la película lagrimal) [24]. Consiste en una compleja solución de electrolitos inorgánicos y sustancias orgánicas de alto y bajo peso molecular.

Está constituida fundamentalmente por la secreción de la glándula lagrimal principal y de las glándulas lagrimales accesorias de Krause y Wolfring-Ciaccio. En la producción lagrimal básica o fundamental intervienen todas las glándulas lagrimales (principales y accesorias), en la lagrimación refleja participa solamente la glándula lagrimal principal.

Los componentes principales de esta capa son:

- iones: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^+ ,
 Cl^- , HCO_3^- y HPO_4^{2-} .
- lactoferrina.
- albúmina.
- glucosa.
- mucopolisacáridos.
- lactato.
- urea.
- citrato.
- aminoácidos.
- glicoproteínas.
- H_2O .
- lisozima.

Contiene, entre otras cosas, electrolitos esenciales para el metabolismo de la córnea y la regulación osmótica de los fluidos que circulan entre las células epiteliales y la película lagrimal.

c. Capa mucínica

La capa mucínica es una capa delgada glucoproteica, altamente hidratada, que cubre el epitelio corneal y conjuntival, sobre el glicocáliz. Para fines descriptivos, se le considera la capa interna de la película lagrimal ($0.02 - 0.04\ \mu m$) [19] que representa el 0.2 % del total de la película lagrimal. Las mucinas producidas por esta capa tienen una estructura original, son glicoproteínas de alto peso molecular compuestas por diferentes subunidades. Esta estructura es responsable de la "naturaleza congelante" de las lágrimas. Su distribución es diferente a nivel de la conjuntiva, la córnea y la glándula lagrimal [25]. Los principales componentes de la capa mucosa son:

- glicoproteínas (mucinas).
- mucopolisacáridos.
- ácido siálico.

La función principal de las sustancias que contiene es la disminución de la tensión superficial de la película lagrimal, de 7 a $3.9 - 4.2 \times 10^{-2}\ N/m$, lo que permite extenderse la película lagrimal sobre la superficie ocular y mantenerla más estable. Una función clave de la capa mucínica es la humectabilidad de la superficie ocular, ya sea de forma libre o mediante la formación del glicocáliz.

1.1.1.6. Características de la película lagrimal

Son numerosas y para algunos individuos pueden variar dependiendo de múltiples factores internos o externos al sistema lagrimal.

- **La evaporación:**

Está entre 2.2 y 3.7 $\mu\text{l}/\text{hora}/\text{cm}^2$ y está parcialmente controlada por la capa lipídica.

- **El pH lagrimal:**

El pH de la lágrima tiene gran importancia, ya que está en relación con la función fisiológica que desempeña en el ojo. El valor del pH lagrimal basal, en condiciones normales, ha sido estudiado por diferentes autores, coincidiendo la mayoría en el carácter ligeramente alcalino de ese fluido entre 7.1 y 7.6 aproximadamente [27, 28, 29].

El pH lagrimal puede ser influenciado por varios factores tales como edad y sexo del sujeto, fluctuaciones horarias, contaminación ambiental, productos celulares y secreciones de la superficie ocular, patología ocular, y el porte de lentes de contacto.

- **La osmoralidad:**

La osmoralidad de las lágrimas humanas es un parámetro físicoquímico de considerable importancia, dado que sus valores reflejan el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea. Cuando los ojos están abiertos, tiene lugar la evaporación continua de la película lagrimal, aumentando su tonicidad y produciéndose un gradiente osmótico desde el humor acuoso hasta la lágrima a través de la córnea. Así, la osmolaridad lagrimal durante la vigilia, es equivalente a la de una solución de NaCl al 0.97 % (310 $m\text{Osm}/Kg$), mientras que durante el sueño, o cuando los párpados permanecen cerrados largo tiempo, no se produce evaporación de las lágrimas, estando en equilibrio osmótico con la córnea y descendiendo la osmolaridad lagrimal, hasta 285 $m\text{Osm}/Kg$ (equivalente a una solución de NaCl al 0.89 %) [30, 31].

- **La viscosidad:**

Las lágrimas poseen una viscosidad total ligeramente superior a la del agua. Ello se debe a la elevada viscosidad de la fase mucínica, debido a la presencia de ácido siálico en dichas moléculas de mucina y a que la fase lipídica también tiene una viscosidad superior a la fase acuosa o serosa; es 0.3 $mPa.s$ [32].

- **El índice de refracción:**

Muy cerca de la córnea, es de 1.33 [33].

- **La tensión superficial:**

El rango oscila entre $4.62 \times 10^{-2} N/m$ y $4 \pm 0.15 \times 10^{-2} N/m$ [32, 34].

- **La temperatura:**

Varía de 30 a 35 °C. Los ojos abiertos sin parpadear, la temperatura disminuye en 1 °C y con los párpados cerrados, aumenta a 0.5 °C [32]

1.1.1.7. Estabilidad e inestabilidad de la Película lagrimal

a. Estabilidad de la película lagrimal

Una película lagrimal estable es requisito indispensable para el adecuado funcionamiento óptico y metabólico del ojo. El principio más básico para la estabilidad de una película fluida fina es que la tensión superficial del sólido cubierto por la película tiene que ser menor que la de la superficie sólida en ausencia de la película. Éste es un requerimiento estricto ya que la película lagrimal in situ crea tres nuevas interfaces, la interface superficie ocular/lágrima, la interface lágrima/capa lipídica y la interface capa lipídica/aire, reemplazando a la previa interface superficie ocular/aire, cada una de ellas con su tensión interfásica. Este hecho había sido ya reconocido hace más de treinta años [35].

La estabilidad de la película lagrimal precorneal está dada, en términos generales, por:

- La integridad de su estructura (cantidad y calidad de sus componentes, uniformidad e integración).
- Una distribución normal (expansión o esparcimiento) sobre el epitelio corneal para que lo humecte.
- Adecuado parpadeo (frecuencia, amplitud, etc.).

Las fuerzas fisicoquímicas necesarias para mantener y estabilizar la película lagrimal en la superficie epitelial corneal son:

1. Un espesor de la película menor que $100 \mu m$ para que sea independiente de la gravedad y se defina por fuerzas de superficie e interfaz.
2. Un coeficiente de expansión (E).

$$E = \gamma_S - (\gamma_L + \gamma_{SL}) > 0, \quad (1.1)$$

donde:

- E = Expansión espontánea.
- γ_S = Tensión superficial del sólido (epitelio).
- γ_L = Tensión superficial del líquido (lágrima).
- γ_{SL} = Tensión interfacial sólido-líquido (epitelio-lágrima).

Lo que significa que la película lagrimal permanece estable cuando la suma de la tensión superficial del fluido (fluido lagrimal) más tensión interfacial (entre caras) sólido (epitelio) - líquido (lágrima) es menor que la tensión superficial del sólido (epitelio) [36].

Según estos conceptos fisicoquímicos, la humectabilidad se aumenta:

- Elevando la tensión superficial del sólido.
- Disminuyendo la tensión superficial del líquido.
- Disminuyendo la tensión interfacial sólido-líquido.

La tensión superficial del fluido lagrimal en su superficie externa (capa lipídica), es de $3.5 \times 10^{-2} \text{ N/m}$ aproximadamente; la tensión superficial del agua es de $7 \times 10^{-2} \text{ N/m}$ más o menos. Esta considerable depresión de la tensión superficial (de $7 \times 10^{-2} \text{ N/m}$ a $3.5 \times 10^{-2} \text{ N/m}$) se logra por la interacción de los componentes proteínicos de la lágrima (glicoproteína), con los lípidos meibomianos de la capa oleosa, y por la presión de película que ejerce la capa lipídica externa (la tensión superficial de la fase acuosa sola, sin interacción con lípidos es también alta, $3.9 \times 10^{-2} \text{ N/m}$) [26].

b. Inestabilidad de la película lagrimal

La inestabilidad de la película lagrimal se debe a un desbalance de las fuerzas de superficie. La Figura 1.5 muestra la inestabilidad de la película lagrimal donde

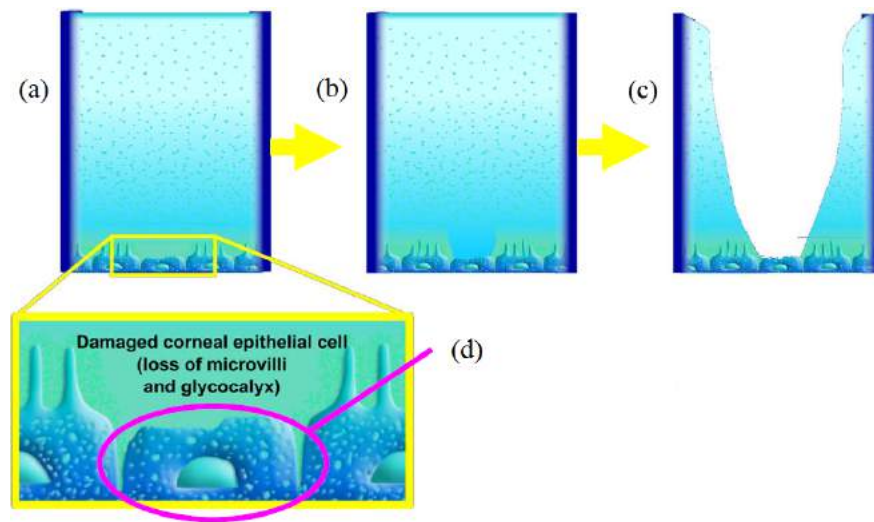


Figura 1.5: *Inestabilidad de la película lagrimal* [37].

se ve en la parte (a) una desecación de las células del epitelio corneal debida a causas variadas, en la parte (b) la mucina no se fija y el agua es repelida por la superficie corneal afectada, en (c) la película lagrimal se desestabiliza, aumentando la evaporación y difusión, exponiendo la cornea y en (d) se ve las lesiones en las células corneales que se muestra como puntos en la tinción corneal (queratitis puntada).

Independientemente del modelo adoptado para explicar la estabilidad lagrimal, las siguientes condiciones causan inestabilidad de la película lagrimal:

- Alteración en el epitelio corneal (epiteliopatías).
- Disfunción del parpadeo (frecuencia, calidad). La aparición de puntos secos depende de la frecuencia del parpadeo comparada con el intervalo de rompimiento lagrimal.
- Alteraciones en la cantidad o calidad de las capas de la película lagrimal.

1.1.1.8. Ojo seco

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que provoca síntomas de malestar, trastorno visual e inestabilidad de la película lagrimal, con potencial lesión de la superficie ocular. Se acompaña de un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal y de la inflamación de la superficie ocular [38].

a. Causas de ojo seco

El síndrome del ojo seco tiene muchas causas y eso explica que haya millones de personas afectadas. Entre las causas más comunes se incluyen las siguientes:

b. Edad

El flujo de lágrimas normalmente disminuye con la edad. De hecho, aproximadamente un 75 % de las personas mayores de 65 años sufren de síntomas de ojo seco. Normalmente la producción de lágrimas disminuye con los años, por eso frente al humo o el viento una persona de edad va a sentir la sequedad ocular antes que una persona joven [39].

c. Lentes de contacto

Los lentes de contacto pueden aumentar drásticamente la evaporación de las lágrimas, causando incomodidad, infección y/o aumento de depósitos de proteínas. Las investigaciones muestran que el ojo seco es la causa principal de la intolerancia a los lentes de contacto [40, 41].

d. Cambios hormonales en mujeres

Diversos cambios hormonales relacionados con el embarazo, los anticonceptivos orales y la menopausia pueden contribuir al ojo seco.

e. Efectos secundarios de enfermedades/medicamentos

Hay varias enfermedades y medicamentos que pueden disminuir la capacidad de producir lágrimas. Entre ellos están los descongestivos y antihistamínicos, los tranquilizantes, antidepresivos y píldoras para dormir, los diuréticos, píldoras anticonceptivas, algunos anestésicos, medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial (beta bloqueantes) y para trastornos digestivos (anticolinérgicos) [42].

f. Factores ambientales

Las personas expuestas al humo, la contaminación ambiental, la altura, condiciones de mucho sol, viento, aire frío, o seco están ante el riesgo de sufrir de ojo seco.

1.1.1.9. Clasificación de ojo seco

Según su etiopatogenia el ojo seco se divide en dos tipos principales, el ojo seco acuodeficiente y el ojo seco evaporativo, los cuales no son independientes, sino que habitualmente los pacientes presentan eventos de los dos tipos. En el

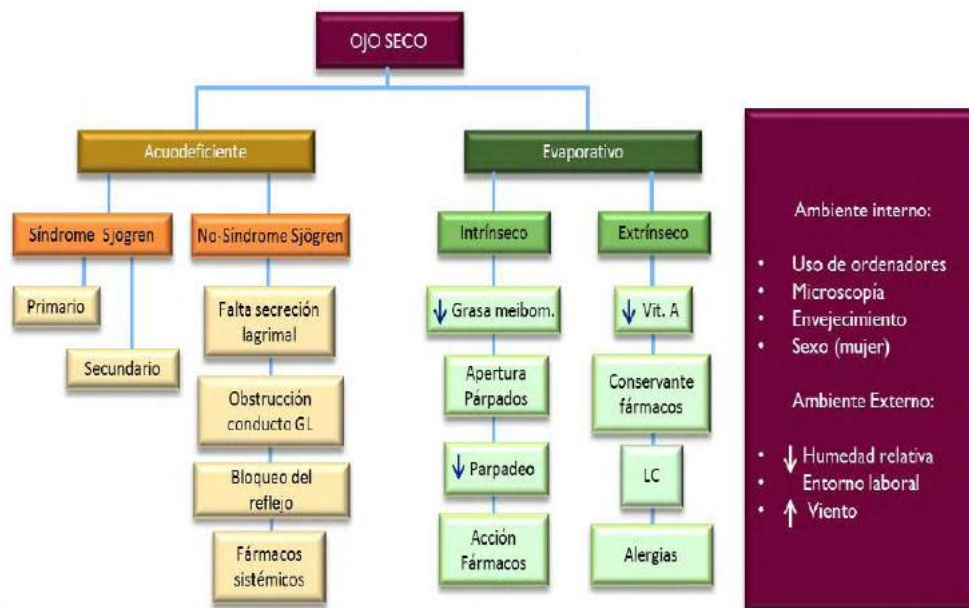


Figura 1.6: Clasificación de ojo seco [43].

cuadro derecho de la Figura 1.6 se ilustra la influencia del ambiente sobre el riesgo que tiene un individuo de desarrollar ojo seco. El Ojo seco por acuodeficiente o falta de secreción acuosa tiene dos grupos principales, el ojo seco asociado al síndrome de Sjögren y en el no asociado con el síndrome de Sjögren. El ojo seco evaporativo puede ser intrínseco, en donde la regulación de la pérdida evaporativo de la película lagrimal se ve directamente afectada, por ejemplo, por deficiencia de lípidos meibomianos, por una deficiencia congruencia y dinámica de los párpados, por una baja frecuencia de parpadeo, así como los efectos de la acción de los medicamentos, como los retinoides sistémicos. El ojo seco evaporativo extrínseco incluye las etiologías que incrementan la evaporación por su efecto patológico en la superficie ocular.

Las causas incluyen la deficiencia en vitamina A, la acción de agentes tópicos tóxicos como conservantes, el uso de lentes de contacto y una variedad de enfermedades de la superficie ocular, incluyendo enfermedades alérgicas del ojo.

1.1.2. Tratamiento del ojo seco

En la actualidad, las investigaciones en medicina y biología, no han encontrado método alguno para revivir glándulas de Meibomio que dejan de funcionar con el envejecimiento [46]. El mejor tratamiento que se ha encontrado es el uso por goteo de lágrimas artificiales, las cuales contienen una diversidad de moléculas lubricantes, para un review del contenido químico [47, 48].

1.1.2.1. Características fisicoquímicas de una lágrima artificial

Las lágrimas artificiales intentan emular las características fisicoquímicas de la lágrima natural y como preparado oftálmico que son, deben cumplir una serie de requisitos que comentamos a continuación:

a. pH

El pH de las lágrimas artificiales debe ser neutro o ligeramente alcalino para alterar lo menos posible el epitelio corneal [49].

b. Tensión superficial

La tensión superficial que tiene la lágrima es lo que hace que se extienda por la superficie del ojo y determina su humectabilidad. La tensión superficial que tiene el agua es mucho mayor ($7 \times 10^{-2} \text{ N/m}$), por tanto se forman gotas en contacto con el epitelio. La presencia de factores surfactantes en la lágrima hace que la tensión superficial disminuya, para que un líquido recubra adecuadamente un sólido su tensión superficial debe ser menor a la de agua.

La tensión superficial crítica del epitelio corneal es de $2.8 \times 10^{-2} \text{ N/m}$, por otra parte la superficie corneal se cubre de mucinas aumentando su tensión superficial crítica a $3.8 \times 10^{-2} \text{ N/m}$ [40].

c. Osmolaridad

La mayoría de las lágrimas artificiales son hipoosmolares con el objetivo de disminuir la hiperosmolaridad lagrimal del paciente con sequedad ocular y así restablecer la osmolaridad normal fisiológica. La osmolaridad fisiológica de la lágrima oscila alrededor de los 300 mOsm/L . Hemos de tener en cuenta que una osmolaridad menor de 100 mOsm/L irrita el ojo y produce edema [49].

d. Viscosidad

La viscosidad de la lágrima natural es 1.05 mPa.s , que es ligeramente más viscosa que el agua, las lágrimas artificiales deben ser isoviscosas o hiperviscosas para proporcionar una buena lubricación.

1.1.3. Sistemas de administración para enfermedades oculares

Glaukos iStent® trabecular micro-bypass es un endoprótesis oftálmica comercial desarrollado por Glaukos, EE.UU para superar las limitaciones y complicaciones quirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía de cataratas con glaucoma severo de ángulo abierto [50]. Un informe reciente ha demostrado que este dispositivo puede reducir la presión intraocular a 14.1 mm Hg y reducir los medicamentos para el glaucoma en pacientes cuando se usa durante 36 meses [51]. Sin embargo, este implante está asociado con posibles efectos adversos como edema macular, endoftalmitis, pérdida de la agudeza visual, edema corneal postoperatorio y en

algunos casos puede requerir una intervención de cirugía secundaria que implica la extracción del endoprótesis o reposicionamiento, que podría causar un daño significativo a la malla trabecular.

Hydrus microstent está desarrollado para reducir la presión intraocular causada durante la cirugía de cataratas en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto [52]. Algunas de las complicaciones asociadas fueron el hifema transitorio, que es la acumulación de sangre entre la córnea y el iris y las sinequias anteriores periféricas, que son adherencias entre el iris y la malla trabecular, que conducen al bloqueo del flujo del humor acuoso y aumentan la presión intraocular.

Durasert es un sistema de administración de medicamentos inyectables desarrollado por Eye Point Pharmaceuticals, EE. UU, que fué diseñado para el tratamiento de la uveítis [53]. Este sistema puede usarse para el tratamiento de enfermedades del segmento posterior cambiando la carga requerida del medicamento dentro del sistema [54, 55].

Retisert es un implante intravítreo que se utiliza para el tratamiento de la uveítis posterior no infecciosa crónica, un producto de Bausch & Lomb, EE. UU. Se coloca una membrana de alcohol polivinílico entre la tableta y el orificio que actúa como barrera para controlar la liberación del medicamento. La liberación del medicamento ocurre cuando el agua del exterior ingresa al implante y lo disuelve, lo que lleva a la difusión del medicamento desde el implante al sitio. La implantación de este dispositivo requiere una incisión quirúrgica a través de aguja plana y se inserta en la región escleral. Los efectos adversos informados con mayor frecuencia de los pacientes incluyeron la formación de cataratas, desprendimiento de coroides.

Ozurdex es un sistema de administración de medicamentos intravítreos que contiene dexametasona desarrollado por Allergan. Se emplea comúnmente para el tratamiento del edema macular y la uveítis infecciosa posterior. Los efectos secundarios comunes observados fueron la formación de cataratas, aumento de la presión intraocular, inflamación e hinchazón de la conjuntiva, colorante ocular, dolor ocular y dolor de cabeza [56, 57].

1.1.4. Sistemas de administración para ojo seco severo

Hay otros dispositivos para el tratamiento de ojo seco como semi-implantes colocados parcialmente debajo de la piel [58], implantes completos insertados completamente debajo de la piel [59, 60] y dispositivos colocados en el saco conjuntival del ojo [61]. Estos dispositivos que entregan soluciones oftálmicas a una cierta tasa basal continua a lo largo del tiempo, fueron desarrollados para liberar a los pacientes de inyecciones autoadministradas repetidas y les permiten mantener una rutina diaria casi normal. A continuación presentamos un sistema que fue desarrollado últimamente.

1.1.4.1. Presentación de bomba mecánica Dacryoreservorio

Dacryoreservorio es una bomba mecánica de depósito que se implanta bajo el tejido subcutáneo de la pared anterior del abdomen y libera lágrimas artificiales a través de un catéter de silicona hasta el fondo de saco conjuntival superior que

asciende por vía subcutánea a lo largo del pecho, el cuello y la sien como se puede observar en la Figura 1.7. El reservorio se sutura a la aponeurosis de los músculos

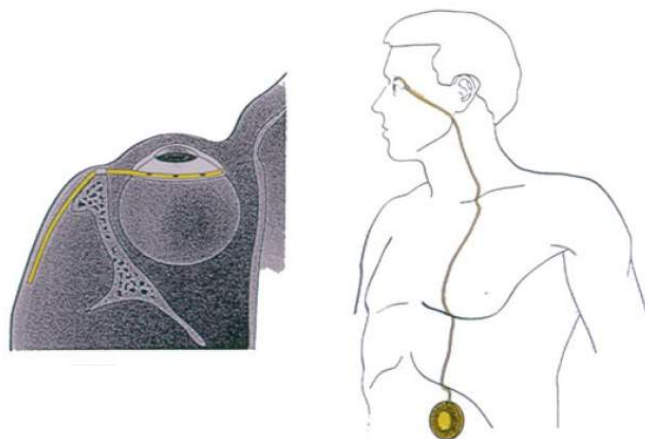


Figura 1.7: *Depósito de bomba de lágrima artificial abdominal subcutánea: vía implantada [60].*

abdominales.

El depósito de la bomba que se presenta es una unidad Medtronic fabricada por Anshütz & Co. GmbH, modelo IP 20.1 (Figura 1.8.a). Su costo medio es aproximadamente 5,800 dólares americanos. El modelo de Medtronic es una caja rígida de titanio monobloque de forma discoidal, de 30 mm de alto y 97 mm de diámetro. En el interior (Figura 1.8.b), hay dos cámaras: una cámara periférica sellada llena permanentemente con un fluido químicamente inerte, Frigen R-114 (que cambia de líquido a gaseoso a 3.6 °C), y una cámara central y superficial expandible y comprimible con una capacidad de 0 a 70 mL, que se puede llenar con un líquido a través de un puerto. La expansión de una cámara conduce a la reducción de la otra y viceversa. La cámara de gas está cerrada herméticamente. La cámara de lágrimas artificiales no es hermética porque tiene dos conexiones externas: una es un orificio de entrada en el centro de la pared superficial de la caja de titanio, taponado con una pieza de caucho de silicona autosellante permanente, grueso y prominente, que puede perforarse con una aguja de inyección para rellenarlo con lágrimas artificiales. La cirugía se realiza bajo anestesia general con el paciente acostado boca arriba. Se aplican asepsia y antisepsia normales a la pared abdominal, el tórax, el cuello y la cara. Se hace una incisión en la piel unos 3-4 cm por debajo de las costillas inferiores de la caja torácica derecha o izquierda, y paralela a ella en una longitud de 7-8 cm (Figura 1.8.c). Cuando se coloca en la pared abdominal del paciente, el reservorio se conecta con el fórnix superior conjuntival a través de un catéter de goma de silicona (Figura 1.8.d) con un diámetro externo de 1,4 mm. Se realiza una incisión de unos 30 mm de longitud debajo de la clavícula del lado del ojo que se va a alcanzar. Luego, se pasa un trocar, con cánula y punzón guía interno, subcutáneamente hacia arriba desde la herida abdominal sobre el tórax hasta la estación subclavicular donde se colocará la conexión de ambas mitades del catéter. Se pasa el tramo superior o segundo del catéter de silicona (diámetro: 1.4 mm) a través de éste y una cánula de plástico en forma de mariposa que tiene un diámetro aproximado de 1.5 mm

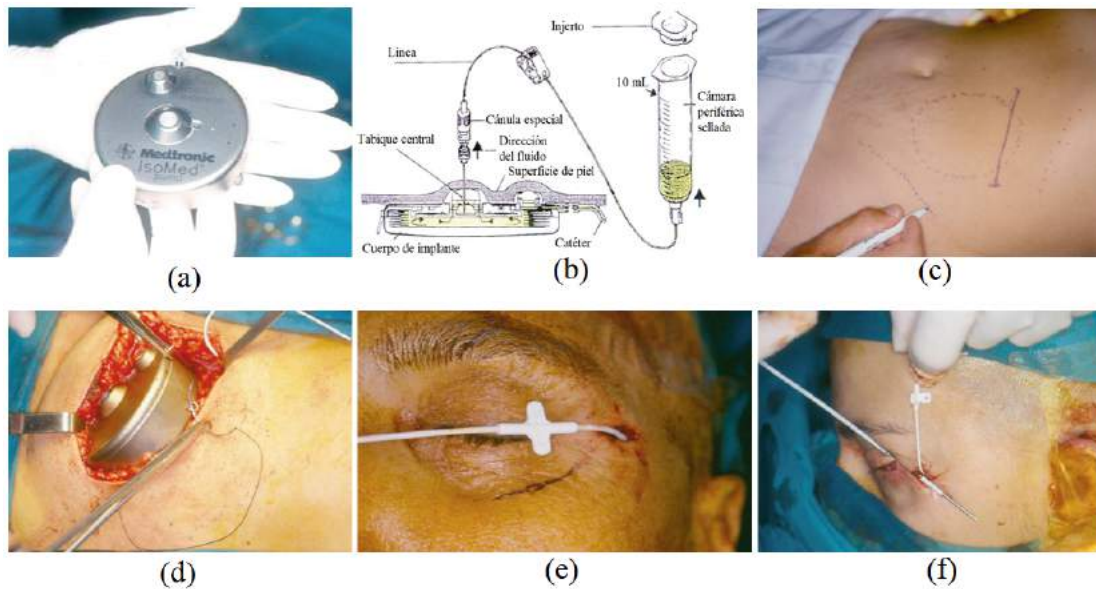


Figura 1.8: *Dacryoreservorio subcutáneo abdominal. (a) Depósito de la bomba. Caja de titanio con dos compartimentos. (b) Relleno del reservorio subcutáneo. (c) Ubicación de la incisión abdominal (línea recta continua) lateral al ombligo. (d) El depósito de la bomba se introduce en la bolsa subcutánea abdominal. (e) El tramo superior del catéter se ha pasado a través de un túnel subcutáneo desde el área supraclavicular hasta la estación orbitaria temporal y (f) El trócar y el punzón de guía perforan el fondo de saco conjuntival lateral hasta la estación temporal desde donde se colocará el catéter en el fondo de saco conjuntival.*

(Figura 1.8.e). A continuación, el trócar se pasa desde la conjuntiva en el fondo de saco superolateral hacia abajo y lateralmente por delante o por detrás del tendón cantal lateral en el borde orbitario y hacia fuera a través de la incisión cutánea en la sien (Figura 1.8.f). Después de calcular la longitud necesaria para el extremo exteriorizado del catéter, se ha suturado la mariposa de fijación a la aponeurosis (membrana fibrosa formada principalmente por fibras de colágeno, que sirve para la inserción de los músculos.) y al periostio (la vaina fibrosa que cubre el hueso) para estabilizar la posición del catéter en el fondo de saco conjuntival superior.

1.1.4.2. Complicaciones del sistema Dacryoreservorio

El contorno del reservorio y su prominente tabique de llenado es más evidente en personas delgadas, donde su localización por palpación es fácil. En personas obesas, el reservorio puede haberse colocado profundamente en relación con la piel y la identificación de la posición del tabique de goma es más difícil. Cuando el grosor del tejido sobre el depósito de lágrima supera los 2.5 cm, el relleno solo es posible con cánulas más largas. Es obligatorio regresar al hospital para rellenar el dispositivo cada 40 - 45 días que es ciertamente un inconveniente para el paciente. Tras la implantación del Dacryoreservoir, se necesitan unas 2.5 - 3 h hasta que se llena el lumen del catéter con un volumen aproximado de 150 μL y se lubrica la superficie ocular. También cuando el Dacryoreservoir se vuelve móvil, la superficie anterior de la caja de titanio puede girar hacia la aponeurosis muscular.

Dificultad de localizar el tabique de entrada en el próximo intento de relleno.

1.2. Planteamiento del problema

Los pacientes con síndrome de ojo seco reportan variedad de síntomas, siendo lo más notorios el deterioro en la capacidad visual y un ardor constante e incesante en la superficie del ojo. Ese ardor se debe al desprendimiento de las células epiteliales corneales que van muriendo por falta de una lubricación adecuada. La película lagrimal se regenera cada vez que se parpadea, teniendo un grosor que va de las 2 a las 10 micras. A pesar de ser muy delgada tienen una estructura interna compleja, en la parte externa de la película se encuentra diversos lípidos y moléculas grasas que son producidas por las glándulas de Meibomio localizadas en los párpados y cuyo papel es evitar la evaporación de la película.

En concordancia con las necesidades de mejorar los métodos de prevención y control para ayudar a los pacientes, el presente proyecto doctoral en conjunto con los laboratorios de físicoquímica, fluidos complejos y electrónica, se propone diseñar y fabricar un sistema o prótesis de inyección continua de lágrimas artificiales, que sustituya parcialmente el sistema de lubricación natural del ojo. Para lograr esto, es obligatorio un enfoque sinérgico entre los campos interdisciplinarios como la nanotecnología, la administración de medicamentos, la ingeniería biomecánica, la biotecnología y también con los médicos para identificar los requisitos específicos de los pacientes que pueden abordarse adecuadamente.

Esencialmente esta prótesis consiste de una jeringa cilíndrica de 2 mL de volumen en donde serán colocadas las lágrimas artificiales. Un motor a pasos con reductor totalmente en metal con engranaje que tiene la capacidad de suministrar flujos de lágrima similares a los naturales. Por lo que se plantea acoplar el motor y la jeringa, manipulado el flujo mediante la programación electrónica del motor. Idealmente con un botón o vía comando inalámbrico, sea suficiente para que el usuario ordene al sistema si requiere de más o menos flujo. La conexión entre jeringa y los párpados se hace mediante microcapilares de silicón comerciales con diámetro de 600 micras, a los cuales se les montaron a los brazos de gafas.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Desarrollar un sistema electrónico automatizado de microinyección de lágrimas artificiales que sea capaz de emular el sistema de lubricación de la superficie ocular del sistema lagrimal humano, cuyo tamaño y diseño sea ergonómico tal que el fluido pueda transportarse desde un depósito dentro del dispositivo hasta la comisura de los párpados a través de un microcapilar biocompatible flexible montado sobre los brazos de gafas comunes.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Estudiar las propiedades reológicas de diferentes fórmulas comerciales de lágrimas artificiales.
- Realizar el diseño y construcción del sistema de microinyección utilizando una metodología basada en el estándar VDI 2206, que describe el procedimiento genérico para el diseño de sistemas mecatrónicos.
- Desarrollar los componentes electrónicos y las conexiones necesarias para establecer una comunicación inalámbrica entre sensores, actuadores, procesador y interfaz basada en Android.
- Implementar el sistema de control que garantice el correcto funcionamiento del microinyector en el campo de la investigación médica.

1.4. Justificación

La administración de medicamentos al ojo es un gran desafío para los investigadores porque una serie de barreras en el ojo impiden que la dosis real llegue al sitio y se mantenga en su concentración terapéutica en el lugar. En los últimos años se han desarrollado varios sistemas para el ojo que no solo son nuevos sino también confiables como se presentaron en las secciones 1.1.3 y 1.1.4. Sin embargo, el desarrollo de un sistema de administración sostenida para la autoadministración por parte de los pacientes, sigue siendo un desafío importante para las nuevas tecnologías, ya que estas áreas no se pueden alcanzar fácilmente y, por lo tanto requieren un tratamiento invasivo.

El síndrome de ojo seco por computadora, por ejemplo es un grupo de síntomas visuales experimentados en relación con el uso de las computadoras. Casi 60 millones de personas lo presentan a nivel mundial, lo que resulta en una menor productividad en el trabajo y una menor calidad de vida del trabajador.

Por lo tanto es evidente que el síndrome de ojo seco supone una carga económica al paciente que trabaja en una empresa, universidades, centros de investigaciones y otros labores cotidianos, por lo que es necesario utilizar un sistema electrónico que ayuda a las personas que trabajan en diferentes puntos de la sociedad con la aplicación continua de las lágrimas artificiales sin pérdida por la producción de la empresa o sin afectar el rendimiento laboral.

Teniendo en cuenta el hecho de que existe un espacio para progresos prospectivos, una alternativa prometedora para la inyección o entrega precisa de manera controlada, es el uso del microinyector portátil inalámbrico, principalmente por su bajo consumo de energía y costos. Además, un dispositivo de este tipo asociado a un sistema inalámbrico y diseñado a partir de técnicas novedosas de fabricación o construcción, permitirá obtener una mejor lubricación de los ojos.

1.5. Hipótesis

El desarrollo de un microinyector a control inalámbrico diseñado a partir de técnicas novedosas de fabricación o de construcción para problemas visuales, específicamente para ojo seco de personas con caso severo, será capaz de mejorar la administración de lágrimas artificiales, de manera continua, con un error de tiempo real mínimo. Como resultado, sustituir el sistema lagrimal por un sistema de microinyección de lágrimas artificiales colocado sobre el brazo de gafas comunes. Por lo tanto, un dispositivo de este tipo (portátil y pequeño) podría también fortalecer los servicios de atención de salud, reducir las hospitalizaciones y tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y en costos.

1.6. Organización de la tesis

Los capítulos de esta tesis están organizados de la siguiente manera:

- En el capítulo 2, se plantea como objetivo exponer una teoría que presentan las bases importantes para el diseño y la construcción del sistema de microinyección. Se abordan aspectos generales sobre el funcionamiento de los componentes, enfocándose en los requisitos generales de diseño del sistema.
- En el capítulo 3, se presentan los materiales y métodos utilizados en la realización de este trabajo. Se especifican los detalles de la preparación de cada experimento, de la presentación de las lágrimas artificiales empleadas para la prueba de microinyector, así como de todos los procedimientos y normas de análisis utilizados. Se obtendrá información de las características importantes para el buen funcionamiento del microinyector.
- En el capítulo 4, se presentan los resultados de la realización del diseño integral del sistema de microinyección de lágrimas artificiales, mediante la metodología basada en la norma VDI 2206 según el modelo de la forma V de la asociación de ingenieros de Alemania en el cual se describe el procedimiento genérico y presenta los resultados para el diseño de sistemas mecatrónicos especificando cada una de las tareas.
- En el capítulo 5, se presentan los resultados de las pruebas realizadas al sistema de microinyección de lágrimas artificiales. Se muestran las pruebas del funcionamiento del sistema, la cuantificación del error de tiempo, la caracterización y el procedimiento necesario para definir el rango de funcionamiento del dicho sistema. Luego se analizan los resultados obtenidos.
- En el último capítulo 6, se presentan las conclusiones importantes definidas en la realización de este trabajo de investigación y sus resultados obtenidos durante su desarrollo. También se encuentran las recomendaciones y las indicaciones futuras que se necesitan para completar dicho proyecto.
- En el apéndice, se presenta el análisis financiero del microinyector y sus códigos de programación.

Capítulo 2

Fundamentos teóricos

En este capítulo se plantea como objetivo exponer una teoría que presentan las bases importantes para el diseño y la construcción del sistema de microinyección. Se abordan aspectos generales sobre el funcionamiento de los componentes, enfocándose en los requisitos generales de diseño del sistema.

2.1. Fluidos en movimiento

Según el teorema de Bernoulli, la presión de un fluido ideal que fluye a través de un tubo horizontal con un área de sección transversal constante es la misma en todo el tubo: de hecho, la elevación no cambia y, debido a la ecuación de continuidad, también la velocidad del fluido es constante (ya que el área de la sección transversal es constante). Por el contrario, si medimos la presión a lo largo de un tubo en el que fluye un fluido real, descubriremos que disminuye gradualmente en la dirección del flujo. Esto ocurre porque, a diferencia de los fluidos ideales (que supusimos que no son viscosos), los fluidos reales se caracterizan por la viscosidad, es decir, las fuerzas de "fricción interna" que se oponen al movimiento y, en consecuencia, causan pérdida de energía durante el mismo.

En esta sección, se presentan los fundamentos teóricos para determinar la viscosidad de la medicación a inyectar; así como la potencia del motor a utilizar para el desplazamiento del pistón, el modo de funcionamiento del microcontrolador y su principio de programación.

2.1.1. Viscosidad

La viscosidad es el rozamiento que tienen los líquidos. La Figura 2.1 muestra una placa que se mueve sobre la superficie libre de un líquido.

Prácticamente, la capa líquida que está en contacto con la superficie S de la placa se moverá con la misma velocidad V de la propia placa, mientras que las capas inferiores se deslizarán entre sí con una velocidad gradualmente decreciente (debido a la fricción), hasta la capa cerca del fondo del contenedor, que está inmóvil. Experimentalmente, se encuentra que la fuerza de fricción F_f es directamente proporcional a la superficie S y la velocidad v de la placa, e inversamente proporcional a la altura h del líquido en el recipiente [62]:

$$F_f = \mu S \frac{V}{h}, \quad (2.1)$$

donde μ es el coeficiente de viscosidad dinámica, que depende del fluido y varía (exponencialmente) con la temperatura (cuanto menor es la temperatura, mayor es la viscosidad).

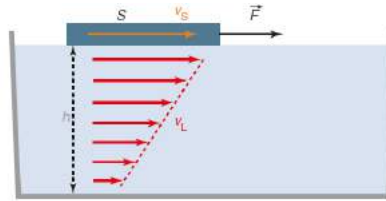


Figura 2.1: Medición del coeficiente de viscosidad dinámica de un líquido. S : superficie de contacto entre la placa y el líquido; F fuerza; h altura; V_S velocidad de la placa; V_L velocidad de las capas líquidas.

2.1.2. Ecuación de Hagen-Poiseuille

Debido a la viscosidad, un fluido real fluye a través de un tubo solo si hay una diferencia de presión entre sus dos extremos. De hecho, es necesario trabajar contra las fuerzas de fricción para mantener el fluido en movimiento. Además, si la velocidad del fluido no es demasiado alta, el flujo de un fluido real es laminar como se muestra en la Figura 2.2, es decir, se produce en capas concéntricas paralelas que se deslizan entre sí con un perfil de velocidad parabólico: la velocidad del fluido es máxima en el medio y disminuye gradualmente en las capas externas [63, 64].

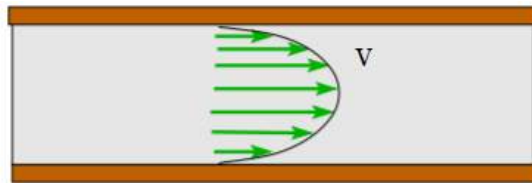


Figura 2.2: Perfil de velocidad (V) del flujo laminar.

Se puede predecir si el flujo de un fluido a través de un conducto sería laminar o turbulento (es decir, con cambios caóticos en la presión y la velocidad) utilizando el llamado número de Reynolds (Re):

$$Re = \frac{2rV\rho}{\mu} = \frac{2rV}{\nu}, \quad (2.2)$$

donde r es el radio del conducto, V es la velocidad media del fluido, ρ es la densidad del fluido, μ es su coeficiente de viscosidad dinámica y ν es el coeficiente de viscosidad cinemática, es decir, la relación entre el coeficiente de viscosidad dinámica y densidad ($\nu = \frac{\mu}{\rho}$). El flujo en un conducto cilíndrico será mayormente laminar si Re está por debajo de un valor crítico de aproximadamente 2000, mientras que será mayormente turbulento si $Re > 4000$ (para valores intermedios,

los dos tipos de flujo coexisten). En consecuencia, el flujo de un fluido dado (con su propia viscosidad y densidad) en una tubería se volverá turbulento cuando su velocidad sea superior a un cierto valor.

La ecuación de Hagen-Poiseuille establece que, para un fluido viscoso que se mueve con flujo laminar a través de un conducto cilíndrico de radio r y longitud l , el caudal de volumen Q es directamente proporcional a la diferencia de presión ΔP entre los dos extremos del conducto y cuarta potencia de su radio, e inversamente proporcional a la viscosidad μ del fluido y a la longitud del conducto [65]:

$$Q = \Delta P \frac{\pi r^4}{8\mu l}. \quad (2.3)$$

La ecuación de Hagen-Poiseuille es probablemente la ley física a la que nos enfrentamos en este proyecto.

Cuando administramos medicamento oftálmico a un paciente, la velocidad de flujo a través del tubo capilar es, según la ecuación de Hagen-Poiseuille, directamente proporcional a la diferencia de presión entre el reservorio de la solución y la comisura, que a su vez es proporcional a la altura de bolsa donde se encuentra el reservorio con respecto los ojos del paciente. De hecho, de acuerdo con la ecuación de Hagen-Poiseuille, el caudal volumétrico producido por la misma diferencia de presión será mayor a través de un tubo capilar de menor longitud. Además, no debería sorprendernos si el medicamento de mayor viscosidad, sale lentamente que el medicamento, que tiene una viscosidad más baja.

2.1.3. Determinación de la potencia para líquidos viscosos

Es importante en este proyecto calcular la potencia requerida para hacer circular un líquido viscoso. Se habla de potencia gastada, potencia consumida o de potencia que hay que entregar. Esta potencia es la energía disipada por el rozamiento por unidad de tiempo. En hidrodinámica la fórmula para calcular la potencia es:

$$p = Q\Delta P = \frac{(\Delta P)^2}{R_H} = R_H Q^2. \quad (2.4)$$

En esta fórmula Q es el flujo que circula, medido en m^3/s . ΔP es la diferencia de presión entre la entrada y la salida, en Pascales. p es la potencia en Watts. R_H es la resistencia hidrodinámica, un parámetro que solo depende de la forma de la tubería y la viscosidad del fluido y mide la dificultad para que un fluido circule a través de una tubería. La fórmula que se usa para calcular la resistencia hidrodinámica es [66]:

$$R_H = \frac{8\mu l}{\pi r^4}. \quad (2.5)$$

La resistencia hidrodinámica cambia si varían las medidas del tubo (se refiero a la longitud l o al radio r). Es conveniente hacer notar que aunque el tubo sea siempre el mismo, la resistencia hidrodinámica cambia de acuerdo con el líquido que se ponga. Esto pasa porque R_H depende de las medidas del tubo pero también depende del coeficiente de viscosidad. Y cada líquido tiene su propia viscosidad.

2.2. Motores a pasos

Los motores a pasos son muy utilizados en la actualidad para el desarrollo de mecanismos que requieren de una alta precisión [67]. Este tipo de motores poseen cualidades especiales por el hecho de poderlos mover desde un paso hasta una secuencia interminable de pasos dependiendo de la cantidad de pulsos que se les aplique. Este paso puede ir desde pequeños movimientos de 1.8° hasta de 90° . Es por eso que este tipo de motores son muy utilizados, ya que pueden moverse a deseo del usuario según la secuencia que se les indique a través de un microcontrolador o un driver.

En esta sección se presenta el principio de funcionamiento de los motores a pasos bipolares, caso del motor bipolar utilizado en este trabajo para el suministro del flujo lágrimal.

2.2.1. Motores bipolares

Las bobinas de estos motores carecen del terminal intermedio que tenían las bobinas de los motores unipolares. La consecuencia de esto es que se complica un poco el control ya que estas bobinas requieren que la corriente que pase por ella tenga un sentido positivo y negativo también. Eso tiene que ser admitido por el convertidor electrónico que alimente al estator que debe ser capaz de conducir potencia de manera bidireccional. Por esta razón los convertidores más utilizados para controlar estos motores son los puentes en H que permiten la circulación de corriente en ambos sentidos y la desmagnetización de las bobinas. La disipación de corriente es mayor y por tanto tenemos que reducir la intensidad máxima que circula por la bobina. Siendo I la intensidad nominal unipolar, la intensidad para conexión bipolar será:

$$I_{Bipolar} = \frac{I}{\sqrt{2}}. \quad (2.6)$$

La ventaja de los motores bipolares es que ofrecen aproximadamente un 40 % más de par que los motores unipolares a igualdad de tamaño. En la figura 2.3 se muestra las conexiones de un motor bipolar que consta de cuatro cables y dos bobinas A y B que reciban corriente en ambos sentidos.

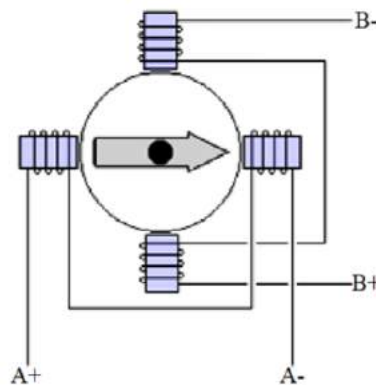


Figura 2.3: *Terminales en motores bipolares [68].*

2.2.2. Secuencia para manejar motores a pasos bipolares

Como se dijo anteriormente, estos motores necesitan la inversión de la corriente que circula en sus bobinas en una secuencia determinada. Cada inversión de la polaridad provoca el movimiento del eje en un paso, cuyo sentido de giro está determinado por la secuencia seguida. La Tabla 2.1 indica la secuencia necesaria para controlar motores a pasos del tipo bipolare [69].

Tabla 2.1: *Secuencia para manejar motores bipolares.*

Paso	Bobina A-	Bobina B-	Bobina A+	Bobina B+
1	+V	-V	+V	-V
2	+V	-V	-V	+V
3	-V	+V	-V	+V
4	-V	+V	+V	-V

Los motores a pasos cabe destacar que debido a que éstos son dispositivos mecánicos y como tal deben vencer ciertas inercias, el tiempo de duración y la frecuencia de los pulsos aplicados es un punto muy importante a tener cuenta en este trabajo. En tal sentido el motor debe alcanzar el paso antes que la próxima secuencia de pulsos comience.

Si la frecuencia de pulsos es muy elevada, el motor puede reaccionar en alguna de las siguientes formas:

- Puede que no realice ningún movimiento en absoluto.
- Puede comenzar a vibrar pero sin llegar a girar.
- Puede girar erráticamente.
- Puede llegar a girar en sentido opuesto.

Para obtener un arranque suave y preciso, es recomendable comenzar con una frecuencia de pulso baja y gradualmente ir aumentándola hasta la velocidad deseada sin superar la máxima tolerada. Si se desea cambiar el sentido de giro debería también ser realizado previamente bajando la velocidad del motor y luego cambiar el sentido de rotación.

Los motores bipolares son más sencillos ya que tienen unas dimensiones menores que los unipolares. Es por esta razón, por la que se prefiere utilizar los motores bipolares, ya que suponen menor problema de espacio en el interior de cualquier dispositivo.

2.2.3. Funcionamiento de los motores a pasos

Para comprender aún mejor como se procede para hacer girar un paso el eje del motor, analicemos un motor teórico provisto de 4 bobinas excitadoras únicamente (Figura 2.4), excitadas por un solo imán. Si aplicamos una tensión sobre las 2 bobinas A-A, el imán será atraído hacia sus 2 bobinas, y se obtendrá entonces la rotación de un paso. Si retiramos la alimentación de las 2 bobinas A-A para aplicarla sobre las bobinas B-B, el imán será atraído hacia éstas 2 bobinas y se obtendrá de nuevo la rotación de otro paso. Sí aplicamos la tensión sobre las

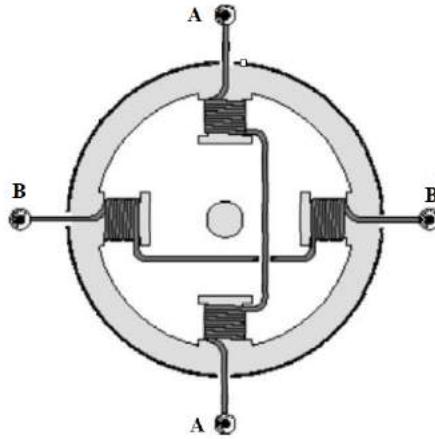


Figura 2.4: Motor teórico provisto de 4 bobinas de excitación [70].

bobinas A-A, pero con una polaridad inversa, el imán será de nuevo atraído hacia estas 2 bobinas y se obtendrá de nuevo otro avance de paso. Para obtener todavía otro paso de rotación, se deberá aplicar una tensión de polaridad inversa sobre las bobinas B-B.

De manera que para realizar un giro completo del eje del motor tendremos que aplicar de manera secuencial una tensión sobre las bobinas A-A, luego sobre las bobinas B-B, luego de nuevo, pero con una polaridad inversa, sobre las bobinas A-A y sobre las bobinas B-B.

Cuanto mayor sea el número de imanes presentes sobre el rotor y la cantidad de bobinas presentes en el estator, mayor será el número de pasos necesarios para efectuar un giro completo del eje del motor.

Existen motores que ejecutan un giro completo con 20 pasos, otros con 48 pasos y otros incluso, con 100 ó 200 pasos. Podemos encontrarnos a veces una etiqueta sobre el cuerpo del motor, sobre la que figura un número, por ejemplo 1.8° , 7.5° , 15° , etc, indicando los grados que gira el eje en cada paso.

Conociendo el número de grados recorridos por el eje del motor a cada paso (G_P), podemos calcular cuantos pasos (P_T) son necesarios para que el eje del motor efectúe un giro completo, utilizando la siguiente fórmula:

$$P_T = \frac{360}{G_P}. \quad (2.7)$$

2.2.4. Consideraciones para fabricación de un motor a pasos

Los motores paso a paso pueden ser alimentados no importa con que tensión, es decir 9, 12, 15, 18, 24 o 28 V, a condición de que el circuito de control disponga de un sistema que limite la corriente que circula por sus bobinas. Sin este control, corrientes muy elevadas atravesarán los arrollamientos de las bobinas, aumentando al mismo tiempo que el valor de la tensión de alimentación. En este caso, no solo el circuito de control se dañará rápidamente, sino que simultáneamente los arrollamientos de las bobinas del motor se calentarán en exceso y terminarán dañándose igualmente.

Se determina la potencia nominal del motor a pasos basándose en las especificaciones técnicas del motor con la siguiente expresión [69]:

$$P_{nom} = V_{nom} I_{nom}, \quad (2.8)$$

donde V_{nom} es el voltaje nominal en Volts y I_{nom} es el corriente nominal en Amperes.

2.2.5. Controlador o driver del motor a pasos

Para el manejo de los motores a pasos es necesario la utilización de drivers que nos permiten mandar pulsos a las bobinas del motor en el orden adecuado. Ese orden depende de dos factores, el primero si el motor paso a paso utilizado es unipolar o bipolar y el segundo según el pulso de avance que necesitemos. En nuestro caso además de tener presente estos dos factores, también tendremos en cuenta la potencia máxima que nos podría brindar nuestro motor y de esa manera poder elegir que driver que nos era más conveniente.

2.3. Transmisión de movimiento

La transmisión de movimiento de un sistema se obtiene con la ayuda de la transmisión mecánica, que como su nombre lo indica transmite movimiento entre dos o más componentes de un mecanismo.

Para el caso del mecanismo del microinyector se cuenta con dos elementos, uno que transmite el movimiento o elemento motriz y otro que recibe el movimiento transmitido o elemento conducido.

2.3.1. Piñón–cremallera

Se compone de un engranaje circular llamado “piñón”, y los dientes embragados sobre una barra dentada lineal llamada “cremallera”. Al aplicarse movimiento rotativo al piñón, la cremallera se mueve, logrando así trasladar el movimiento rotativo del piñón a otro lineal de la cremallera.

2.3.2. Cálculo modular de cremallera y piñón

El módulo es la unidad de medida que indica que tan grande o pequeño es un piñón de engranaje. Es la relación del diámetro de referencia del piñón de engranaje dividido entre el número de dientes. Por tanto, la fórmula del cálculo modular de un piñón es:

- Módulo (M) = Diámetro de referencia / número de dientes.

La relación entre el módulo y el diámetro de referencia es el siguiente:

- Diámetro primitivo (d) = Módulo (M) × Número de dientes (z).
- Número de dientes (z) = Diámetro primitivo (d) / Módulo (M).
- Paso primitivo (P) = π (3.1415926) × Módulo (M).

La siguiente Tabla 2.2 presenta el método para calcular el engranado de una cremallera con piñón como se muestra en la Figura 2.5 [71], donde vienen especificados todos los parámetros que se necesitan listados en la primera columna de la tabla y sus símbolos, formulas respectivamente en las columnas dos y tres. En este trabajo aplicaremos estas formulas para diseñar la cremallera que se acoplará con el motor a pasos mediante su engranaje.

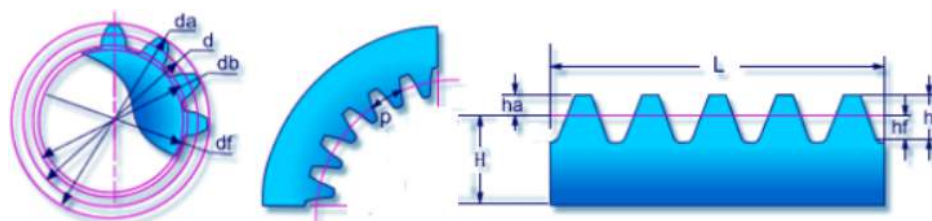


Figura 2.5: Piñón-cremallera, principios de calculo.

Tabla 2.2: Método para calcular el engranado de una cremallera con piñón.

Item	Formula
Módulo (M)	
Angulo de presión (α)	
Número de dientes (z)	
Altura de la cremallera (H)	
Paso primitivo (P)	$P = M\pi$
Diámetro primitivo (d)	$d = Mz$
Diámetro exterior (da)	$da = (d+2M)$
Diámetro de fondo (df)	$df = (d-2.5M)$
Diámetro de base (db)	$db = d \cos\alpha$
Distancia entre centros (ax)	$ax = (z M/2)+H$
Espesor de diente (e)	$e = 0.5 P$
Altura del diente (h)	$h = 2.167 M$
Altura de la cabeza del diente (ha)	$ha = M$
Altura del pie del diente (hf)	$hf = 1.25 M$
Longitud de la cremallera (L)	$L = P N_p$
Número de pasos (N_p)	$N_p = L/P$
Número de vueltas (N_v)	$N_v = N_p/Z$

2.4. Microcontrolador ESP8266

2.4.1. Presentación y características

ESP8266 es un microcontrolador producido por la empresa Espressif Systems. Este microcontrolador tiene su propio sistema de comunicación Wi-Fi, que es su gran diferenciador, por esta razón es ampliamente utilizado como módulo Wi-Fi para otros microcontroladores, como Arduino, por ejemplo, a pesar de tener su propio procesador, como se ve en los trabajos [72, 73] y es posible usar solo

ESP8266 para crear sistemas embebidos. Ya se han realizado algunos trabajos con el objetivo de utilizar este microcontrolador con varios lenguajes de programación y objetivos, como se ve en [72, 74]. Una ventaja de ESP8266 es su bajo costo.

Tabla 2.3: *Tabla de especificaciones generales de ESP8266.*

Magnitud	Valores
Voltage	3.3 V
Consumo de corriente	10 μA
Memoria Flash	16 MB max (512 K normal)
Procesador	Tensilica L106 32 bit
Velocidad del procesador	80-160 MHz
RAM	32 K+80 K
GPIOs	17 (Multiplexado con otras funciones)
Analógico para digital	1 entrada con resolución 1024
Soporte 802.11	b/g/n/d/e/i/k/r
Corriente máxima de conexión TCP	5

Como se indica en [72] y [74], existen varios tipos de modelos ESP8266, como ESP-1, ESP-12, ESP Olimex, por ejemplo. Como el procesador es el mismo para todos los modelos ESP8266, cambiando solo el número de pines de entrada y salida (GPIO) disponibles, la memoria disponible y el espacio entre los pines, por lo tanto, se eligió usar el ESP-12, porque tiene un número razonable de entradas y salidas para nuestro trabajo y la facilidad de obtenerlo. La Tabla 2.3, tomada de [74], muestra las especificaciones técnicas de ESP8266.

2.4.2. Modos de funcionamiento de ESP8266

El módulo ESP8266 puede funcionar de seis formas distintas como se va a explicar a continuación. Primero debemos saber que, el estándar IEEE 802.11 son un conjunto de especificaciones de control de acceso al medio y de la capa física, esquemas de codificación y transmisión para comunicaciones inalámbricas, para implementar redes inalámbricas de área local en bandas de frecuencia de 2 GHz, 5 GHz y 60 GHz. El estándar 802.11 define varios componentes principales, para presente el trabajo necesitaremos las siguientes definiciones:

- Estación, en inglés “Station” (STA), cualquier dispositivo que se conecta a una red Wi-Fi.
- Punto de acceso inalámbrico, en inglés “Access Point” (AP), también denominado estación base (BS), y es un dispositivo que permite el acceso a una red cableada a partir de Wi-Fi.

2.4.2.1. Estación y punto de acceso

En esta configuración el módulo ESP8266 está conectado como estación permite acceder a una red Wi-Fi, y como punto de acceso lo que permite crear redes malladas, como se puede ver en la Figura 2.6.



Figura 2.6: Esquema de funcionamiento como estación y punto de acceso [75].

2.4.2.2. Estación

Esta configuración se utiliza para conectar el módulo ESP8266 a una red Wi-Fi mediante un punto de acceso como sería un router. Este modo de funcionamiento tiene una ventaja y es que en caso de que la comunicación falle automáticamente se volverá a conectar cuando esté disponible la conexión. El ejemplo de la conexión se muestra en la Figura 2.7.



Figura 2.7: Esquema de funcionamiento como estación [75].

2.4.2.3. Punto de acceso SoftAP

Este modo de funcionamiento se utiliza cuando queremos conectar dispositivos a una red Wi-Fi y no conocemos la contraseña de ésta. En primer lugar, los usuarios se conectan con el modo SoftAP y luego se proporcionan credenciales a la red y el módulo ESP8266 pasa a funcionar al modo estación. Podemos ver un ejemplo de este funcionamiento en la Figura 2.8. El objetivo de este funcionamiento es crear redes en malla.



Figura 2.8: Esquema de funcionamiento como punto de acceso SoftAp [75].

2.4.2.4. Operando como un cliente

Esto permite accesos a servicios proporcionados por servidores para que sea posible enviar, procesar y recibir datos. En la Figura 2.9, se muestra el esquema de conexiones.



Figura 2.9: Esquema de funcionamiento operando como cliente [75].

2.4.2.5. Operando como un cliente seguro

Es la misma configuración que como cliente, pero incorpora un protocolo de comunicación seguro, se muestra un ejemplo de la conexión en la Figura 2.10. El problema de este modo de funcionamiento es que solo es compatible con TLS 1.1 (Seguridad de Capa de Transporte, es un protocolo de comunicación que proporcionan comunicaciones seguras por red).



Figura 2.10: Esquema de funcionamiento como cliente seguro [75].

2.4.2.6. Servidor

Este modo de funcionamiento se muestra en la Figura 2.11 y crea servidores que permite el acceso a clientes para enviar y recibir datos.



Figura 2.11: Esquema de funcionamiento como servidor [75].

2.4.3. Programación del microcontrolador ESP8266

ESP8266 permite ejecutar programas cargados en su propia memoria. Con esto, el ESP8266 puede funcionar de manera integrada, sin tener que estar físicamente conectado a otro dispositivo, pudiendo comunicarse solo a través de Wi-Fi o mediante sensores y salidas de pin. Para cargar un programa en ESP8266 debe compilarse para lenguaje de máquina, por lo que se requiere un compilador.

En [72], el autor muestra varias formas de crear un programa para ESP8266. La programación generalmente se realiza en lenguaje C. Para facilitar el proceso de programación y compilación del programa, el programador puede usar un IDE. Hay varios IDE disponibles para ESP8366, y muchos trabajos que usan el IDE de Arduino, ya que es gratuito, tiene una amplia documentación y es fácil de usar.

2.4.3.1. IDE Arduino

Los programas en IDE Arduino se denominan *sketchs* y utilizan el lenguaje C. El IDE ya tiene sus propias bibliotecas y funciones, pero también permite al usuario agregar otras (Figura 2.12).

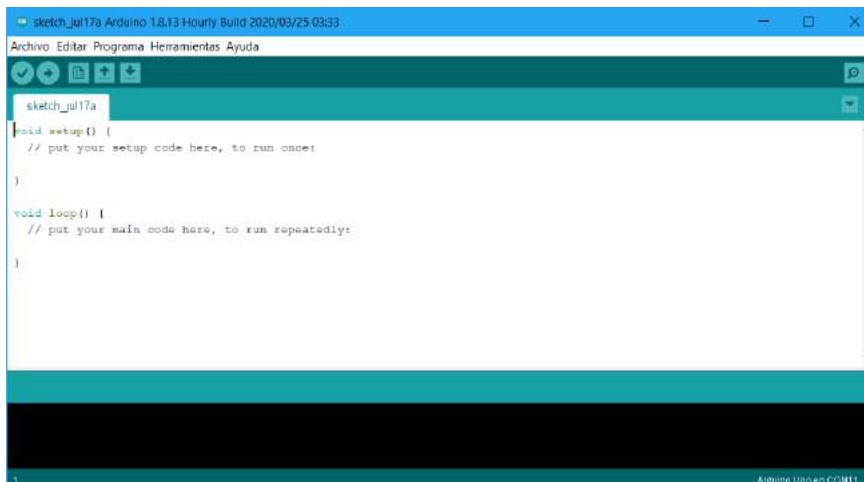


Figura 2.12: IDE de Arduino.

Los programas en este entorno tienen dos funciones obligatorias, la función de configuración y la función de ciclo. La función de configuración se llama cada vez que se enciende el dispositivo, siendo la primera función que se llama. Contiene todas las llamadas de inicialización del programa. La función de ciclo, que se llama necesariamente después de la función de configuración, funciona como un ciclo, siempre al final, la función se vuelve a llamar, hasta que se da un comando para que la función se detenga o el dispositivo se apague. En esta función, se realizan todas las llamadas relacionadas con el funcionamiento normal de la tarjeta, que el programa debe realizar durante su funcionamiento.

2.4.3.2. Configuración del ESP8266

Para preparar el entorno de Arduino, debemos seguir los siguientes pasos para instalar la tarjeta ESP8266:

1. Se abre la ventana de preferencias, como se muestra en la Figura 2.13.
2. A continuación se inserta el siguiente URL en el campo de la gestión de tarjetas: http://arduino.esp8266.com/package_esp8266com_index.json, como se muestra en la Figura 2.14.
3. Y se instala la placa ESP8266, seleccionando el administrador de elementos ESP8266, como se muestra en la Figura 2.15.

Es importante tener en cuenta que la última versión disponible en el momento del proyecto IDE (1.8.11) fue la que se utilizó en él. Este trabajo utilizará una biblioteca específica para ESP8266, que es ESP8266WiFi.h

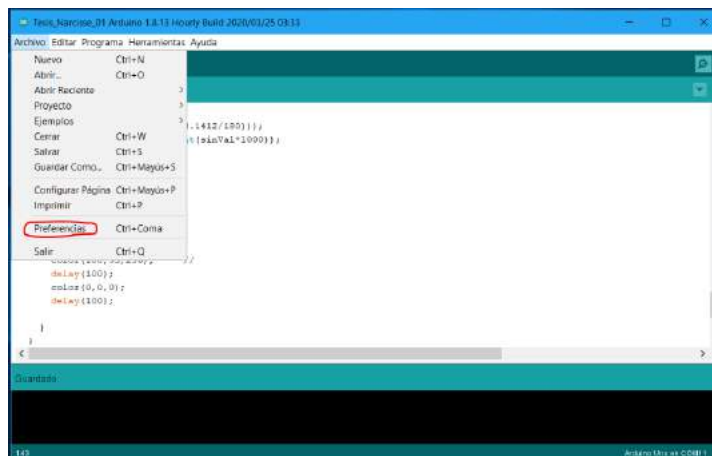


Figura 2.13: Ventana de preferencias en el IDE de Arduino.

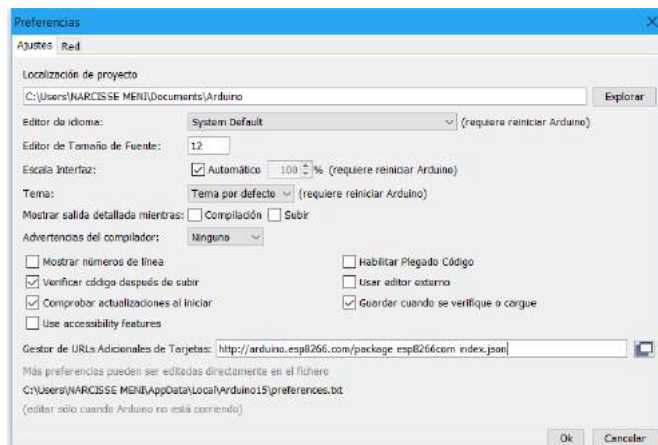


Figura 2.14: Insertar la URL.

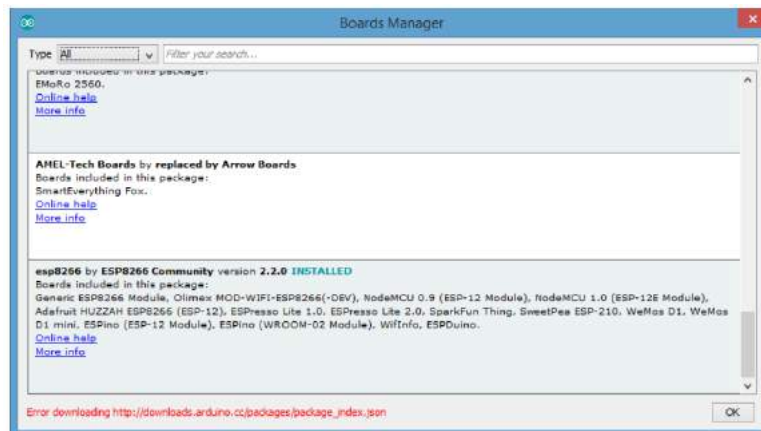


Figura 2.15: Instalación del ESP8266.

Capítulo 3

Materiales y métodos

Antes de presentar el diseño del microinyector, los diferentes experimentos realizados a lo largo del desarrollo de esta tesis de investigación, así como los resultados de las pruebas realizadas, en este capítulo se exponen los materiales y métodos utilizados. En primer momento, presentamos los materiales que fueron seleccionados, y posteriormente, en la parte de métodos, se especifican los detalles de la preparación de cada experimento, de las lágrimas artificiales empleadas para la prueba de microinyector, así como de todos los procedimientos utilizados y necesarios.

3.1. Materiales

Para la construcción del sistema de microinyección de lágrimas artificiales se utilizaron diferentes programas de diseño, con el fin de seleccionar los materiales y proponer las dimensiones para un adecuado funcionamiento del dispositivo. En cuanto al control del dispositivo, se utilizaron componentes electromecánicos comerciales y accesorios de bajo precio. A continuación presentamos la lista de los programas y materiales necesarios que fueron utilizados.

1. Los programas.

- Se utilizó lenguaje C, en combinación con bibliotecas escritas en C y C ++ para programar el microcontrolador.
- EAGLE, para el diseño de circuitos electrónicos y desarrollo de placas de circuito impreso (PCB).
- Autodesk FUSION 360, para el diseño mecánico, tanto del émbolo como de la caja.
- CURA, para impresión de la caja.

2. Los materiales.

- Los componentes electrónicos y eléctricos.
- Viscosímetro de Ostwald.
- Baño térmico.

- Termómetro.
- Cronómetro.
- Soluciones oftálmicas.
- Balanza analítica.
- Dinamómetro PCE-FB 20.

3.2. Parámetros generales de la metodología.

La metodología utilizada, será la planteada para sistemas mecatrónicos VDI 2206 [76], ya que en esta norma se establece un diseño concurrente, donde se muestra una integración de conocimientos (mecánicos y electrónicos) que, junto con el uso de tecnologías de la información, brinda soluciones durante las diferentes etapas de un proyecto. En la Figura 3.1 se muestra el modelo V que sigue dicha metodología.

A continuación, se presenta una breve explicación de las diferentes etapas que tiene el modelo V.

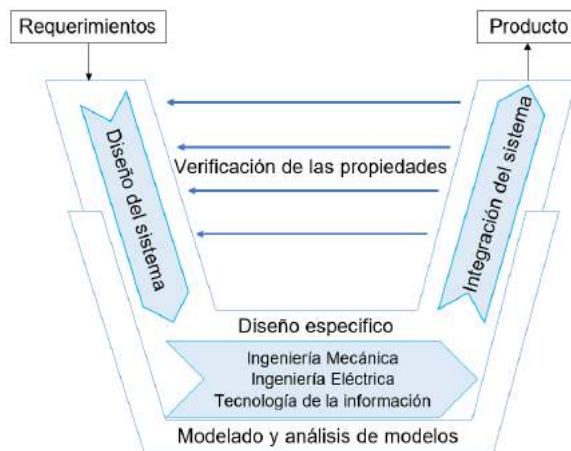


Figura 3.1: Metodología del diseño en V

1. **Requerimientos.** Para iniciar el proyecto de manera clara, debemos tomar el objetivo principal y desarrollarlo de tal manera, que se pueda establecer un listado de métricas, que posteriormente, servirá como indicador de evaluación, para determinar el cumplimiento y funcionalidad del proyecto.
2. **Diseño del sistema.** Lo que se busca en esta etapa, es plantear una solución donde se permita integrar las capacidades mecánicas y de control del proyecto a implementarse. Para lograrlo de manera ordenada y eficaz, se busca dividir al sistema principal en subsistemas, donde a cada uno de estos, se lo evaluará en base a su funcionalidad con relación a la del sistema principal.
3. **Diseño específico.** Teniendo un concepto base ya definido como solución, se establece un diseño en detalle que garantice de una manera técnica, la correcta funcionalidad de los subsistemas y del sistema principal.

4. **Integración del sistema.** Cuando se logra una correcta respuesta por los subsistemas, se debe observar la integración como un sistema principal, donde se evaluará la interacción de los subsistemas y su desempeño.
5. **Verificación de las propiedades.** Los avances que se van obteniendo a partir de la solución establecida, deben ser evaluados constantemente en base a los requerimientos, garantizando que las propiedades reales se acerquen de una manera exacta a las propiedades deseadas por el proyecto.
6. **Modelado y análisis de modelos.** Cada etapa debe tener un análisis de las propiedades del sistema, esto se puede representar mediante apoyos técnicos como modelos matemáticos y softwares de simulación.
7. **Producto.** Es el resultado que se presenta como consecución final de la investigación, que puede ser el producto concluído o una base que sirva de precedente para un producto futuro (madurez del producto).

3.3. Procedimientos metodológicos

Tras tener en cuenta todas las consideraciones generales de la sección 3.2, se pueden definir los procedimientos metodológicos para validar, mediante los resultados, la fiabilidad y el rendimiento del prototipo a obtener.

3.3.1. Determinación de la densidad de lágrimas artificiales.

La Tabla 3.1 describe las fórmulas de lágrimas artificiales, usadas para la determinación de la densidad. En la columna 2 se indican los diferentes laboratorios de fabricación, también se puede observar que son soluciones de diversos laboratorios cuyas composiciones son diferentes como se muestra en la columna 5. Las columnas 1, 3, 4 y 6 representan número de orden, nombres comerciales, presentación y las cantidades respectivas de cada una de las soluciones.

Para la determinación de las densidades de lágrimas artificiales que es un parámetro que se utiliza para calcular la viscosidad dinámica, utilizado el método que a continuación se menciona, y que consiste en encontrar la masa de la lágrima artificial, usando una balanza analítica de la marca «Denver Instrument», que tiene una capacidad de 210 g con un margen de error de 0.1 mg, y que pesa una probeta de 5 mL sin sustancias y posteriormente con sustancias, para después definir la masa, haciendo la diferencia entre la masa obtenida con sustancias y la conseguida sin sustancias; eso se repite 3 veces para cada lágrima artificial a distintas temperaturas.

En base a lo anterior, aplicamos la siguiente expresión para calcular la densidad:

$$\rho = \frac{m}{V}, \quad (3.1)$$

donde: m es la masa de la sustancia en g y V el volumen de la sustancia en mL .

Lo antes expuesto es un ejemplo que se va a repetir para todas las lágrimas artificiales. En el caso de Lagricel ofteno a $20^{\circ}C$, tenemos:

Tabla 3.1: Lágrimas artificiales estudiadas

<i>N</i> °	Labo.	Nombre comercial	Presentación	Sustancias activas	Cantidad
1.	Alcon	Systane Gel Gotas	Gotero	- Polietilenglicol 0.4 mg, 0.4 % - Propilenglicol 0.3 % - Vehículo cbp 1 mL	10 mL
2.	Sophia	Lagricel Ofteno	Caja	- Hialuronato de sodio 4 mg - Vehículo cbp 1 mL	0.5 mL c/u
3.	Alcon	Tears Naturale II	Gotero	- Hidroxipropilmetilcelulosa 0.3 mg - Dextan 70 0.1 g - Polyquad 0.3 g	15 mL
4.	Allergan	Refresh Tears	Gotero	- CMC de sodio 0.5 %	10 mL
5.	Alcon	Naturalag Lub	Gotero	- Hidroxipropilmetilcelulosa 300 mg - Dextan 70 100 mg - Vehículo cbp 100 mL	15 mL
6.	A.C.H	Thera Tears	Gotero	- CMC 0.25 %	30 mL
7.	Thea	Thealoz	Gotero	- Trehalosa 3 %	10 mL
8.	Allergan	Refresh Liquigel	Solución	- CMC de sodio 1 %	15 mL

- $w_1 = 38.8120\text{ g}$ (peso de la probeta).
- $w_2 = 41.3138\text{ g}$ (peso de la probeta con el lagricel).
- $w = m = w_2 - w_1 = 2.5018\text{ g}$ (masa del lagricel).

Conociendo la masa del lagricel a 20°C y su volumen de 2.5 mL , podemos calcular la densidad aplicando la siguiente expresión:

$$\rho_{\text{lagricel}} = \frac{m_{\text{lagricel}}}{V_{\text{lagricel}}} = \frac{2.5018\text{ g}}{2.5\text{ mL}} = 1.0007\text{ g/mL}.$$

Caso de Lagricel ofteno a 30°C , tenemos:

- $w_1 = 38.8119\text{ g}$ (peso de la probeta).
- $w_2 = 41.3079\text{ g}$ (peso de la probeta con el lagricel).
- $w = m = w_2 - w_1 = 2.4958\text{ g}$ (masa del lagricel).

Con la masa del lagricel a esta temperatura de 30°C y el volumen de 2.5 mL , obtenemos:

$$\rho_{\text{lagricel}} = \frac{m_{\text{lagricel}}}{V_{\text{lagricel}}} = \frac{2.4958\text{ g}}{2.5\text{ mL}} = 0.9983\text{ g/mL}.$$

Caso de Lagricel ofteno a 37°C , tenemos:

- $w_1 = 38.8120\text{ g}$ (peso de la probeta).
- $w_2 = 41.3042\text{ g}$ (peso de la probeta con el lagricel).
- $w = m = w_2 - w_1 = 2.4922\text{ g}$ (masa del lagricel).

Con la masa del lagricel a esta temperatura de 37°C y el volumen de 2.5 mL , obtenemos:

$$\rho_{\text{lagricel}} = \frac{m_{\text{lagricel}}}{V_{\text{lagricel}}} = \frac{2.4922\text{ g}}{2.5\text{ mL}} = 0.9968\text{ g/mL}.$$

3.3.2. Determinación de la viscosidad de lágrimas artificiales

Se utilizó un método experimental para determinar la viscosidad dinámica de las fórmulas de las lágrimas artificiales que se considera como un parámetro importante que se utiliza para calcular la potencia teórica del motor y las pruebas del funcionamiento del microinyector.

Para medir la viscosidad se siguió la metodología referente al método de Ostwald, que se basa en el principio de la fuerza impulsora de la gravedad, para que fluya una sustancia a través de un tubo capilar. Primero, el viscosímetro de Ostwald con 0.7 mm de diámetro y una altura de 10 cm , tiene que estar completamente seco, una vez seco lo calibramos con el agua; a continuación, se coloca agua destilada por la rama ancha del viscosímetro hasta un nivel que no sobrepase el extremo inferior del capilar, es decir, se vierte el agua a 5 mL . El viscosímetro se coloca en el recipiente con baño y se empieza a medir la temperatura, primero con 20°C , luego 30°C y finalmente con 37°C . Con ayuda de la pipeta se succiona el agua destilada hasta que suba a un punto definido, desde ahí se mide el tiempo hasta que baje al otro punto del viscosímetro, poniendo en marcha el cronometro, este proceso se hace tres veces con las temperaturas ya mencionadas. Se repite el mismo procedimiento para las demás lágrimas artificiales que hemos elegido, para diseñar el sistema de microinyección. Conociendo la densidad del agua destilada a diferentes temperaturas mencionadas anteriormente y la densidad de las lágrimas artificiales, se calcula la viscosidad dinámica.

A continuación, se determinan los tiempos que se midieron para que fluya el volumen de las lágrimas artificiales, para ello, hemos aplicado los siguientes cálculos: se considera el mismo ejemplo de lagricel a 20°C , que se va a repetir para todas las soluciones de lágrimas artificiales a diferentes temperaturas. Primero, con el agua que sirve para calibrar el viscosímetro tenemos los siguientes tiempos:

- $t_1 = 17.31\text{ s}$ (Tiempo 1 medido).
- $t_2 = 17.80\text{ s}$ (Tiempo 2 medido).
- $t_3 = 17.41\text{ s}$ (Tiempo 3 medido).
- $\bar{t} = 17.50\text{ s}$ (Promedio de tiempos medidos).

Después, hacemos lo mismo para medir el tiempo promedio de lagricel; entonces tenemos:

- $t_1 = 15' 48'' 11'''$ (Tiempo 1 medido).
- $t_2 = 15' 46'' 17'''$ (Tiempo 2 medido).
- $t_3 = 15' 45'' 12'''$ (Tiempo 3 medido).
- $\bar{t} = 946.46 \text{ s}$ (Promedio de tiempos medidos).

Conociendo la viscosidad dinámica del agua a temperatura ambiente que es de 1.005 mPa.s , calculamos la viscosidad del Lagricel Ofteno como siguiente:

$$\eta_{lagricel} = \eta_{agua} \left(\frac{\rho_{lagricel} \times t_{lagricel}}{\rho_{agua} \times t_{agua}} \right) = (1.005) \frac{(1.0007) \times (946.46)}{(0.9992) \times (17.5)} = 54.44 \text{ mPa.s.}$$

3.3.3. Procedimientos para el diseño de la parte mecánica

El sistema de microinyección debe permitir realizar dos funciones principales que son:

- Transmitir una fuerza al émbolo de la jeringa para inyectar las lágrimas artificiales.
- Cargar la jeringa de manera fácil y precisa.

La transmisión de fuerza al émbolo se controla electrónicamente, para que de esta manera, se pueda suministrar una cantidad exacta de dosis en un cierto tiempo durante varios ciclos.

Para diseñar la parte mecánica del sistema de microinyección seguimos los siguientes pasos:

- Paso 1. **Determinar los parámetros de diseño.** Los siguientes parámetros son importantes para diseñar la parte mecánica del sistema de microinyección de lágrimas artificiales:
 - El flujo del sistema de microinyección.
 - La trayectoria máxima de recorrido.
 - El diámetro del émbolo de la jeringa a utilizar.
 - El volumen o la capacidad de la jeringa.
- Paso 2. **Dimensionar del motor.** Para dimensionar el motor, se debe conocer estos puntos:
 - Un acople directo entre el motor y el eje de transmisión, debido a que un sistema mecánico es más robusto mientras menor sea el número de elementos móviles.
 - La potencia que necesita el motor para inyectar la lágrima artificial.
 - La viscosidad dinámica de lágrimas artificiales.
 - La fuerza necesaria de empuje de la jeringa, determinado experimentalmente mediante un dinamómetro PCE-FB 20 con una precisión de 5.0 Nm y un rango de 20.0 N.

- El efecto que tiene la temperatura sobre la viscosidad.
- Paso 3. **Seleccionar el motor a pasos.** Se selecciona el motor a pasos en base de los siguientes requisitos:
 - La potencia que se necesita para inyectar lágrimas artificiales.
 - La potencia nominal del motor a pasos.

3.3.4. Procedimientos para el diseño de la parte electrónica

Para el sistema electrónico se requiere que previamente se realice el diseño de ciertos circuitos, que sirvan como enlace y acondicionamiento de señal para sensores y actuadores que son:

- Circuito de control y de potencia.
- Circuito de alimentación.
- Circuito de combinación y acondicionamiento de señal.

El software Eagle Education se utiliza para diseñar y simular los circuitos electrónicos con la finalidad de minimizar errores en la implementación del sistema de microinyección.

Los parámetros que se necesitan para el diseño electrónico son:

- El dispositivo debe estar conectado a una batería de alimentación.
- La conexión del motor a pasos es necesaria para tener una fuente de 9 (V CC) regulada.
- Para poder controlar el pulso a entregar a cada fase, es necesario tener un controlador que nos ayude a convertir las señales enviadas desde el programa al motor.
- Se requiere un teléfono celular Android para configurar los parámetros del dispositivo mediante un interfaz, así como para controlar su proceso.
- un microcontrolador para el control de todo el sistema.

A partir del diseño del sistema electrónico, y con los componentes de las librerías adecuadas, se realiza el diseño del esquemático completo. En esta parte se realizan las conexiones que tendrán los componentes entre sí, usando el software de simulación EAGLE.

3.3.5. Procedimientos para el diseño de la tarjeta impresa (PCB)

Tras finalizar el diseño electrónico y al obtener el diagrama esquemático, es necesario escoger el método de diseño por el software de simulación EAGLE.

Los pasos que se requieren en este método son muy rápidos. Simplemente el software EAGLE genera la lista de materiales que se desea utilizar y una lista de conexiones. Con esta lista, se van ubicando los componentes de acuerdo al diseño experimentado y se hace un ruteo automático para que el software realice los trazos adecuados.

Finalmente, el software contiene una herramienta que permite imprimir este diseño en buena calidad para ser llevado al proceso de fabricación.

3.3.6. Procedimientos para la fabricación de la tarjeta impresa (PCB)

Una vez impresas, se recorta la tarjeta dejando un borde aproximadamente de 2 cm a su alrededor. También se recorta un trozo de PCB del mismo tamaño que las máscaras. Después se alinea la máscara fijándola con un fiso, se introduce el PCB (después de retirarle la pegatina azul de protección) y se introduce en la insoladora durante dos minutos y medio.

Después de este proceso hay que revelar la placa, para lo cual se sumerge en una cubeta donde se ha vertido líquido revelador. El revelador eliminará la fotorresina expuesta a los rayos ultravioletas de la insoladora, para que en la parte insolada no haya cobre (placas fotosensibles positivas). Una vez revelada, se prepara la solución de ataque al cobre. El cobre está expuesto donde se ha eliminado la resina. La solución tendrá:

- Una parte de solución de agua fuerte (ácido clorhídrico diluido).
- Una parte de agua oxigenada (peróxido de hidrógeno).
- Dos partes de agua.

Cada parte se toma como 25 mililitros. La solución se vierte en una cubeta y se introduce la placa. Se observa cómo se va eliminando el cobre poco a poco. A medida que la solución se va volviendo azul por la disolución efervescente del cobre. Cuando todo el cobre esté eliminado habrá terminado el ataque. Se limpia la placa con agua.

3.3.7. Procedimientos para el diseño de la caja

Antes del ensamblaje del dispositivo, se realiza el diseño CAD respectivo, que permite tener una perspectiva real del sistema y una interacción aproximada de su ensamblaje, lo que ayuda a minimizar el riesgo de falla en la etapa de ensamblaje.

En este proyecto hemos usado el programa de diseño Autodesk FUSION 360. El PLA fue usado para imprimir la caja diseñada en base del programa Cura que usa la impresora 3D de la marca Creality Ender 3 donde sus características están indicado a la Tabla 3.2.

Tabla 3.2: Especificaciones del impresora 3D de la marca Creality Ender 3.

Características	Rango de valores	Características	Rango de valores
Diámetro filamento	1.75 mm	Resolución	$\pm 0.1 - 0.2 \text{ mm}$
Velocidad impresión	40 - 120 mm/s	Velocidad movim.	180 mm/s
Temperatura Extrusor	225 °C	Temperatura cama	110 °C
Filamento recomendable	PLA	Material imprimible	PLA, ABS, TPU
Voltaje	110 - 265 V	Potencia	240 W
Boquillas	1	Peso	8.6 Kg

3.3.8. Procedimientos para el ensamblaje del microinyector

Los pasos que se deben seguir son los siguientes:

- El primer paso es soldar los componentes.
- El segundo paso es ensamblarlos dentro de la caja fabricada.

3.3.9. Procedimientos para la programación del microcontrolador

Para programar el microcontrolador se necesita:

- Conectar el microcontrolador ESP8266 a la red local.
- Crear una variable con el SSID y la contraseña de la red.
- Crear un servidor en el ESP8266.
- Crear una variable de tipo WiFiServer.
- Indicar el puerto del enrutador a utilizar por el microcontrolador ESP8266.
- Llamar todos los comandos de inicio del programa mediante la Función setup.
- Indicar la velocidad de la comunicación en serie (velocidad de transmisión) para el caso de ESP8266 ESP-12.
- Llamar los comandos que son relevantes para el funcionamiento normal del sistema de microinyección mediante la Función bucle.
- Verificar si hay algún dispositivo (llamado cliente) conectado al ESP8266.
- Crear una variable de cliente que verificará la existencia de clientes y recibirá todos los comandos relevantes para ese cliente.

- Crear una página Web en HTML que se carga mostrando las opciones del sistema de microinyección que ese dispositivo debe activar.
- Configurar el aparato con android por el usuario.

3.4. Verificación del sistema integrado

La manera de verificar el funcionamiento del microinyector, será realizando un conjunto de pruebas para establecer el porcentaje de error entre el volumen de fluido y el tiempo de entrega programado por un usuario hipotético contra los valores realmente entregados por el microinyector. También se tomará muestras de lágrimas artificiales comerciales de diferentes viscosidades, se comparará los tiempos que toman para fluir y se evaluará las diferencias entre ellas al fin de validar el sistema.

Capítulo 4

Resultados: Diseño mecatrónico del microinyector

En este capítulo se presentan los resultados de la realización del diseño integral del sistema de microinyección de lágrimas artificiales, mediante la metodología basada en la norma VDI 2206 según el modelo de la forma V presentado en la sección 3.2 en el capítulo 3, la cual describe el procedimiento genérico y presenta los resultados para el diseño de sistemas mecatrónicos especificando cada una de las tareas. Dentro de la evaluación financiera se indica la cantidad de materiales, maquinaria, mano de obra, entre otros gastos que serán analizados para determinar el costo final del prototipo presentado y su impacto económico como se muestran en el Apéndice A en las secciones A.1 y A.2 respectivamente.

4.1. Introducción sobre el prototipo construido

El sistema de microinyección desarrollado en el presente trabajo de investigación está ilustrado en la Figura 4.1. Donde se muestra de derecha a izquierda tres principales partes importantes:

- Un ojo humano de la persona enferma donde se indica cómo se inyecta la gota de la lágrima artificial mediante un tubo capilar conectado a la comisura del ojo.
- Un motor a pasos bipolar conectado al émbolo para inyectar medicamento que se encuentra dentro de la jeringa.
- Un microcontrolador que controla todo el funcionamiento del dispositivo.

La primera parte muestra el ojo de la persona que padece el síndrome del ojo seco severo, donde podemos decir que su película lagrimal tiende a evaporarse en menos de un minuto, o dependiendo de otros casos bien especificados, provocando una sensación de ardor permanente y, en consecuencia, una disminución crítica de la visión y la calidad de vida. Entonces para superar muchas de las deficiencias inherentes al método manual del goteo de lágrimas artificiales, es recomendable utilizar el microinyector que se diseña aquí.

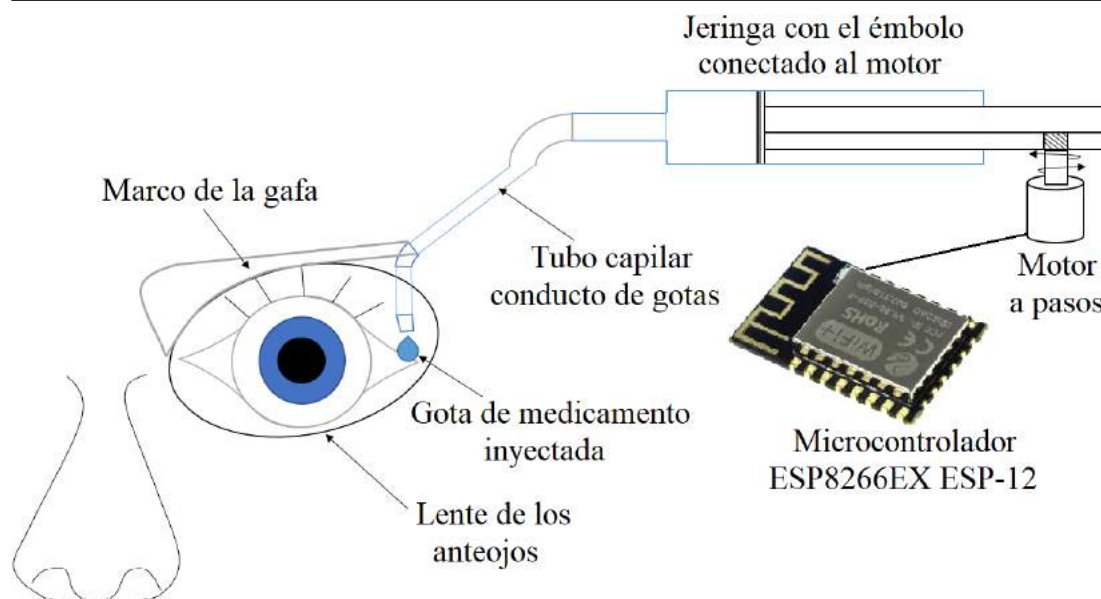


Figura 4.1: Ilustración del diseño esperado.

El depósito de lágrimas es una jeringa cilíndrica como se muestra en la Figura 4.1 que se caracteriza por un diámetro interno y su capacidad. Su pistón de goma será conectado a un eje del émbolo dentado que se va a diseñar especialmente para su acoplamiento al engranaje del motor. Un capilar cilíndrico de silicona de grado médico será conectado a la punta abierta de la jeringa, el diámetro interno del capilar se seleccionará de acuerdo con las preferencias del paciente, los diámetros recomendados en este caso varían de 275 a 800 μm . El otro extremo del capilar irá directamente a la comisura de los párpados del paciente. Para su soporte es recomendable acoplar el capilar a los brazos de las gafas prescritas o elegidas por el usuario. Para su portabilidad y protección, el microinyector puede colocarse dentro de un bolsillo flexible sujeto al brazo.

El Microcontrolador ESP8266EX con Módulo Wi-Fi ESP-12 fabricado por Espressif Systems (Figura 4.1) será encargado de la supervisión y control de todos los comandos necesarios relacionados con las necesidades del paciente. Su control puede ser de forma remota y tiene la capacidad de funcionar en áreas donde no hay acceso a internet.

El funcionamiento esperado del microinyector será del siguiente manera: Primero se va a encender el dispositivo a través de un botón, luego con el teléfono móvil Android, se va a conectar al dispositivo a través de Wi-Fi buscando en la red el nombre que se le va a asignar. Para acceder al sitio web del microcontrolador ESP8266EX, tendríamos que ir al navegador Chrome del celular Android donde nos va a solicitar ingresar una dirección IP y luego nos pedirá una contraseña para controlar nuestro dispositivo. Dentro de esta página web del microcontrolador, se va a configurar el sistema con respecto a la demanda del paciente y también controlar el funcionamiento del dispositivo.

En las siguientes secciones veremos paso a paso los resultados del desarrollo de diseño esperado del microinyector.

4.2. Diseño electromecánico del microinyector

Para partir hacia un diseño esperado, se deben analizar los diferentes requerimientos que se tienen por parte de los investigadores en este proyecto, entre los más relevantes se tiene:

- Microinyector portátil de pequeño tamaño.
- Rango de peso: 50 a 150 g.
- Temperatura: 0 a 60 °C.
- Portabilidad (fácil de mover de un punto a otro).
- Fácil operación.
- Precio competitivo en el mercado (100 - 200 USD).
- Precisión del 1 %.

4.2.1. Potencia del motor

Se determinó la potencia experimental y se comparó con la potencia teórica, para decidir sobre el tipo de motor a utilizar en este trabajo.

4.2.1.1. Potencia experimental

En la Figura 4.2, se muestran los resultados típicos de las fuerzas experimentales observadas.

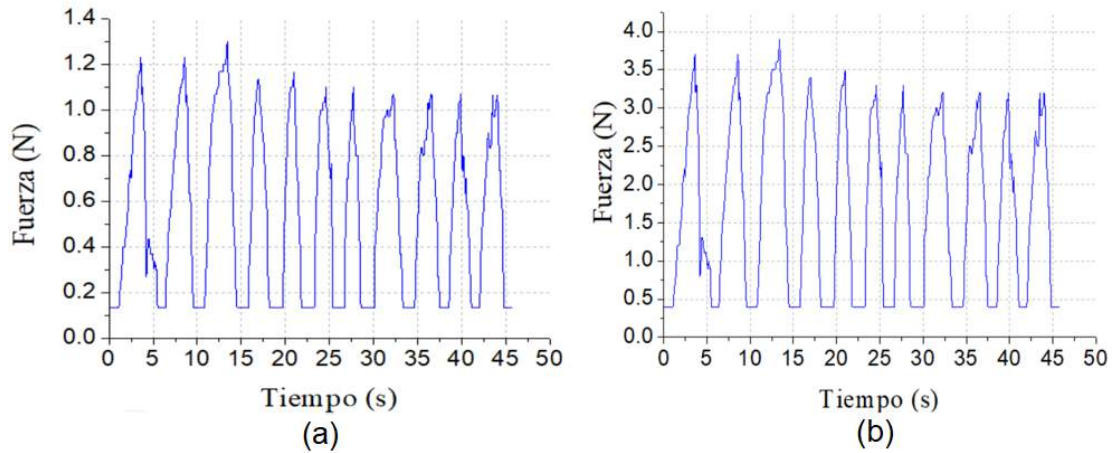


Figura 4.2: Fuerza de empuje experimental de la jeringa (marca BD Plastipak). (a) Fuerza medida con aire. (b) Fuerza medida con una solución oftálmica comercial de 0.054 Pa.s de viscosidad.

La Figura 4.2a muestra el comportamiento de la fuerza de fricción entre el pistón de goma y la pared de la jeringa para un depósito lleno de aire a 25 °C, con un flujo establecido de 13 $\mu\text{L/s}$ en una jeringa de 1.0 mL (desplazamiento del pistón de 1.0 cm en 60 s). Debido a la fricción entre el caucho y la pared de plástico, la fuerza no es constante, salta entre 0.0 N hasta un máximo ligeramente variable, $|\langle \mathbf{F}_{Max} \rangle| \approx 1.02 \text{ N}$, en una especie de comportamiento cuasiperiódico, con

un fuerza promedio general de $|\mathbf{F}_{prom}| = 0.548$ N. La potencia promedio aplicada por el dinamómetro viene dada por:

$$P_{Piston/pared} = \mathbf{F}_{prom} \cdot \mathbf{v}_{prom} = 0.09 \text{ mW}.$$

dónde $\mathbf{v}_{prom}$ es la velocidad promedio del pistón.

La figura 4.2b muestra el comportamiento de la fuerza cuando la misma jeringa se llena con una fórmula comercialmente disponible de lágrimas artificiales con una viscosidad bastante baja de 0.05 Pa.s, caso de Lagricel Ofteno. Esencialmente, la fuerza del dinamómetro se comporta de manera similar, pero con magnitudes más altas, para este caso el promedio de los picos máximos es $|\langle \mathbf{F}_{Max} \rangle| \approx 2.98$ N y el promedio general $|\mathbf{F}_{prom}| = 1.644$ N, que corresponde a una potencia total:

$$P = P_{Piston/pared} + P_{viscosity} = 0.36 \text{ mW}.$$

4.2.1.2. Potencia teórica

La viscosidad dinámica de las lágrimas artificiales, a diferencia de la densidad, depende en gran medida de la composición química y varía considerablemente entre las diferentes fórmulas comerciales. Bhojwani et al. [77] informaron valores medidos de 1 a 600 Pa.s de viscosidad dinámica para lágrimas artificiales comunes de alta viscosidad y baja viscosidad a temperaturas de 25 a 37 °C. En este caso para encontrar la potencia teórica consideremos el valor de 600 Pa.s como el más viscoso de todas las soluciones que existen. Teniendo en cuenta el rango de viscosidades experimentales reportadas por Bhojwani [77], los flujos manejados por el microinyector, la densidad de las lágrimas artificiales y el diámetro interno de los capilares convenientes disponibles comercialmente (~ 275 a $\sim 800 \mu m$), los números de Reynolds involucrados son muy pequeños, $\sim 5.0 \times 10^{-7}$ a $\sim 3.0 \times 10^{-4}$ o lo que el flujo de lágrimas artificiales de nuestro sistema de microinyección es laminar.

Calculamos la potencia teórica para mantener en movimiento un liquido viscoso aplicando las formulas 2.4 y 2.5 presentadas en el capítulo 2, subsección 2.1.3. La Tabla 4.1 indica los parámetros con sus valores que se necesitan para estos cálculos. Primero calculamos la resistencia hidrodinámica aplicando la siguiente

Tabla 4.1: *Parámetros característicos.*

Parámetro	Valor
Viscosidad dinámica del liquido (μ)	600 Pa.s
Longitud del tubo capilar (l)	60 cm
Diámetro del tubo capilar (d)	600 μm
Flujo o caudal del liquido (Q)	60 μL
Constante (π)	3.1416

formula:

$$R_H = \frac{8\mu l}{\pi r^4} = 11.323 \times 10^{16} \text{ Pa.s/m}^3.$$

Luego en base de esta resistencia hidrodinámica calculamos la potencia teórica que necesitamos utilizando la siguiente fórmula:

$$p = R_H Q^2 = 113 \text{ mW}.$$

Los valores experimentales obtenidos son menores a la potencia calculada teóricamente para empujar lágrimas altamente viscosas a través del capilar, por lo que el último es el que se debe utilizar como el mínimo para ser entregado por el motor que se va a seleccionar.

4.2.1.3. Selección del motor a pasos

En base de los resultados obtenidos en los cálculos de la potencia de empuje de la jeringa que se requiere en el sistema, se busca en el mercado un motor comercial que cumpla con los requerimientos establecidos.

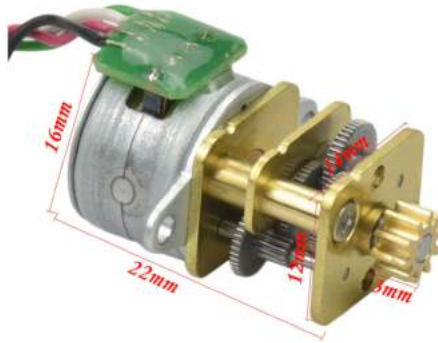


Figura 4.3: Motor a pasos Aiyima 15.

Se analiza que el motor más adecuado para este tipo de sistemas es el motor a pasos Aiyima 15 debido a que dentro de los tamaños y formatos normalizados es el de menor costo y mayor accesibilidad (Figura 4.3). Sus principales especificaciones técnicas son:

- Ángulo de paso: $18^\circ/150$.
- Relación de reducción: 150 : 1.
- Resistencia de fase: 40Ω .
- Voltaje: DC 5 V - 12 V.
- Diámetro del eje: 2 mm (eje redondo).
- Peso: 17 g.
- Longitud del cable: aproximadamente 100 mm.

4.2.1.4. Calculo de la potencia nominal del motor

En base a las especificaciones del motor a pasos Aiyima 15 seleccionado, se determina la potencia nominal con la fórmula 2.8, considerando la corriente nominal de driver o controlador del motor que es de 1.2 A.

$$P_{nom} = V_{nom} I_{nom} = 14.4 \text{ W}.$$

La combinación del procedimiento experimental para calcular la potencia necesaria para superar las fuerzas de fricción (que no sea la viscosidad) con los cálculos

teóricos de la potencia disipada de la viscosidad asegura que el motor seleccionado tenga suficiente potencia para manejar las lágrimas artificiales con la viscosidad más alta reportada de 600 Pa.s, mientras que es lo suficientemente pequeño como para mantener el tamaño del microinyector que es maniobrable. El motor seleccionado Aiyima 15 entrega 14.4 W, un valor razonablemente más alto que el mínimo requerido que es de 113 mW, pero no mucho más alto para evitar el desperdicio de recursos.

4.2.2. Cremallera para acoplamiento motor-émbolo

En esta subsección, diseñamos la cremallera que se utiliza como pistón de la jeringa para permitir una transmisión directa y precisa con el tipo de motor que tenemos en la Figura 4.3, conociendo y aplicando todos los requisitos que se proceden para su diseño con la ayuda del software Fusion 360 de Autodesk, donde las características del engranaje del motor son las siguientes:

- Número de dientes (10).
- Diámetro del círculo del diente (aproximadamente 5.85 mm).
- Módulo (0.5).
- Grosor del engranaje (3.5 mm).

La cremallera que se presenta en Figura 4.4 dónde se muestran los diferentes parámetros, sirve como referencia para que se dimensione en base de los cálculos hechos usando las fórmulas indicadas en la Tabla 2.2 y las características del motor a pasos Aiyima 15. Estas características se definen de la siguiente manera:

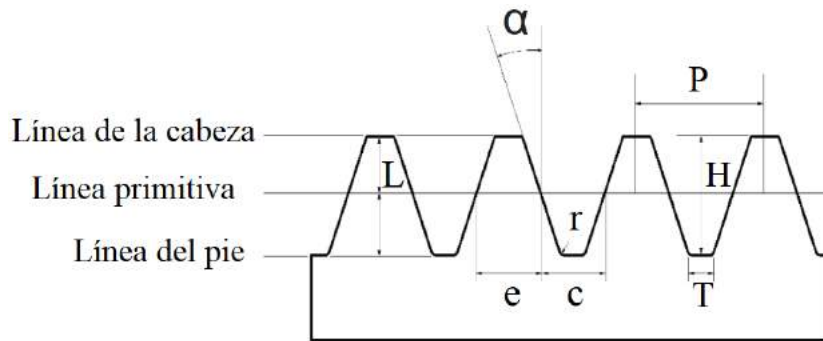


Figura 4.4: Parámetros de diseño de la cremallera.

- Paso: $P = \pi m = 1.57 \text{ mm}$.
- Altura del diente: $H = 2.167 M = 1.08 \text{ mm}$.
- Espesor del diente: $e = 0.5 P = 0.78 \text{ mm}$.
- Espacio entre dientes: $c = 0.5 P = 0.78 \text{ mm}$.
- Altura de la cabeza del diente: $L = M = 0.5 \text{ mm}$.
- Semi ángulo del diente: $\alpha = 20^\circ$.

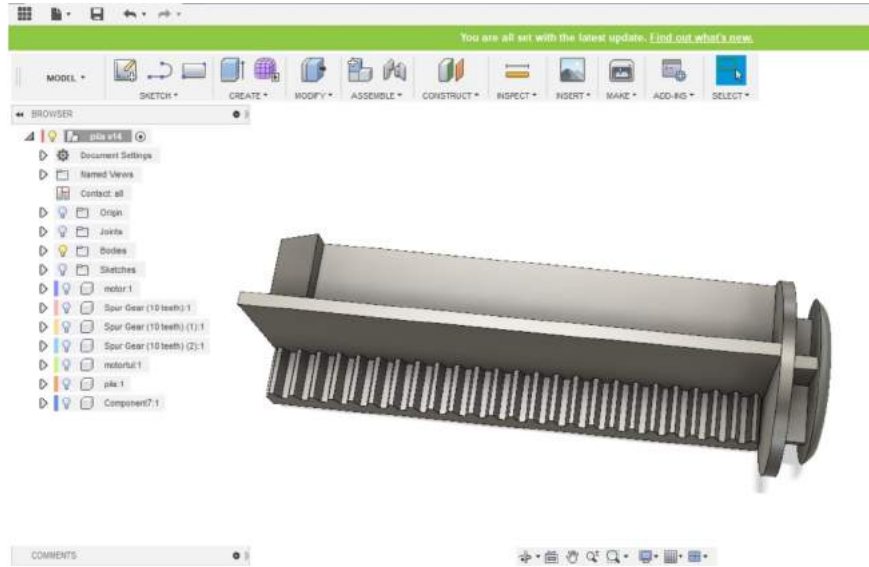


Figura 4.5: Diseño de la cremallera.

- Radio del pie del diente: $r = 0.3 M = 0.15 \text{ mm}$.
- Ancho del fondo del diente: $T = \frac{P-4(L)(\tan\alpha)}{2} = 0.421 \text{ mm}$.

Obteniendo estos valores, los utilizamos en el software Fusion 360 de Autodesk para diseñar la cremallera y luego obtenemos el resultado del diseño mostrado en la siguiente Figura 4.5.

En esta figura se muestra al extremo derecho la parte dónde se conectará la goma dentro de la jeringa y la parte dentada sería conectada directamente al eje del motor mediante su engranaje al fin de transmitir un movimiento correcto definido por el microcontrolador según la cantidad definida del medicamento.

4.3. Circuitos electrónicos diseñados

En esta parte se presentan los resultados de los circuitos electrónicos del sistema diseñado mediante el software EAGLE que son:

- Circuito de control.
- Circuito de potencia.
- Circuito de alimentación.
- Circuito del acondicionamiento de señal.
- Circuito de pulsadores.

4.3.1. Circuito de control

El microcontrolador se encarga de generar las secuencias de funcionamiento del motor a pasos Aiyima 15, controlar la activación de los mismos, y por lo tanto el

encendido y apagado del sistema de microinyección. El microcontrolador del que se dispone para este proyecto es el ESP8266EX con el módulo de Wi-Fi ESP-12.

Se utiliza en este trabajo para configurar sus parámetros a través de una página WEB, que se ejecuta en un HOST en el microcontrolador, y se programa directamente usando una plataforma de desarrollo de Arduino para ocupar un área mínima de PCB.

La Figura 4.6 muestra el circuito de control con el microcontrolador donde se presenta un conector JP1 que sirve para su programación con tres pines, uno conectado a la masa y dos otros conectados a los dos pines TX para transmitir datos desde el microcontrolador y RX del microcontrolador lo utiliza para recibir datos. El microcontrolador se alimenta con un voltaje de 3.3 V mediante el pin VCC y el pin GPIO13 está conectado al sensor de posición vía una resistencia conectada al pin GPIO15, que controla la trayectoria de la cremallera conectado al émbolo de la jeringa para controlar la recarga del medicamento. Los pines GPIO0 y GPIO2 conectados al pulsador de alimentación del dispositivo con las resistencias que dan más estabilidad al circuito. Los otros pines como GPIO4, GPIO5 y GPIO12 están

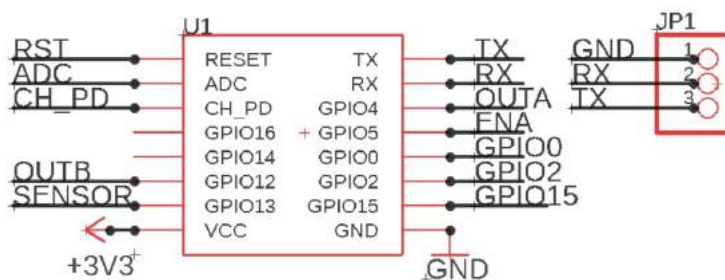


Figura 4.6: Esquemático del bloque del microcontrolador.

conectados al motor a pasos via un circuito de acondicionamiento de señal para supervisar o controlar todos los movimientos del motor a pasos. Luego, los siguientes pines del microcontrolador RST conectado al pulsador sirve para resetear el microcontrolador si recibe la tensión máxima posible y ADC utilizado para leer un nivel de voltaje y convertir ese voltaje analógico en una representación digital. El rango de entrada en el pin ADC es de 0 V a 1 V, esto implica que el voltaje de entrada a la ADC no puede ser la tensión máxima utilizada para alimentar el propio ESP8266 (3.3V). Así que se tendrá que usar un circuito divisor de tensión. El pin CH-PD sirve como habilitador del microcontrolador y debe estar en nivel alto para el funcionamiento normal. El pin GND se conecta a la tierra como referencia. Este módulo puede funcionar como host o cliente en una red Wi-Fi como fueron explicado en el capítulo 2 sección 2.4.2.

4.3.2. Circuito de potencia

El motor a pasos Aiyima 15 está formado de bobinas organizadas en fases que, al ser alimentadas harán que el motor gire paso a paso dependiendo al pulso que se le entregue. Para poder controlar el pulso entregado a cada fase, es necesario disponer de un driver o controlador que ayude a convertir las señales enviadas

desde el programa hacia el motor, por lo que se buscó en el mercado y se eligió el controlador L293DD.

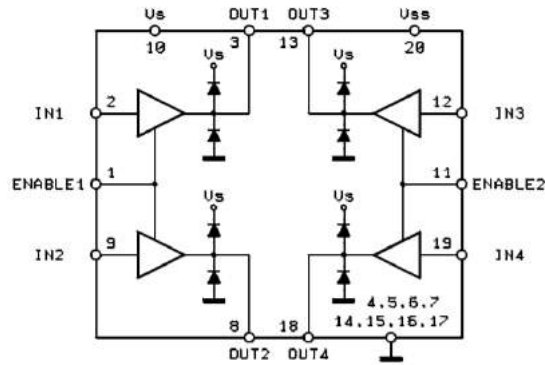


Figura 4.7: Controlador L293DD [78].

La Figura 4.7 muestra el circuito integrado L293DD de STmicroelectronics que es un controlador monolítico integrado compuesto de cuatro canales de alto voltaje y alta corriente diseñado para aceptar niveles lógicos DTL o TTL estándar y controlar cargas inductivas del motor a pasos Aiyima 15. Para simplificar el

Tabla 4.2: Características principales del controlador L293DD.

Parámetros	Valores
Voltaje de alimentación operativo	4.5 a 36 V
Corriente de salida	60 mA
Corriente de suministro operativa	1.2 A
Rango de temperatura de trabajo	-40 °C a 150 °C
Sensibles a la humedad	Si
Peso	266.7 mg

uso como dos puentes, cada par de canales está equipado con una entrada de habilitación. Se proporciona una entrada de alimentación separada para la lógica, lo que permite el funcionamiento a un voltaje más bajo y se incluyen diodos de sujeción internos. Este dispositivo es adecuado para el funcionamiento del sistema de microinyección dónde sus características principales se resumen a continuación en la Tabla 4.2.

En esta tabla podemos observar en la segunda columna que el controlador puede funcionar correctamente en un rango de voltaje de operación que es de 4.5 a 36 V con una corriente de 1.2 A, lo que significa que a cualquier variación del voltaje que se encuentra en este rango no se observará ningún mal funcionamiento del microinyector y el circuito controlador puede funcionar también en bajas y altas temperaturas que varían entre -40 °C a 150 °C.

La Figura 4.8 representa el circuito de potencia que se encarga de controlar el motor. Las entradas de habilitación (1, 2, 9, 11, 12, 19) del driver L293DD conectadas al microcontrolador via el circuito combinacional 74HC04D como son indicadas en la Figura 4.8 permiten controlar con facilidad el circuito, lo que facilita la regulación de velocidad del motor a pasos Aiyima 15 por medio de una

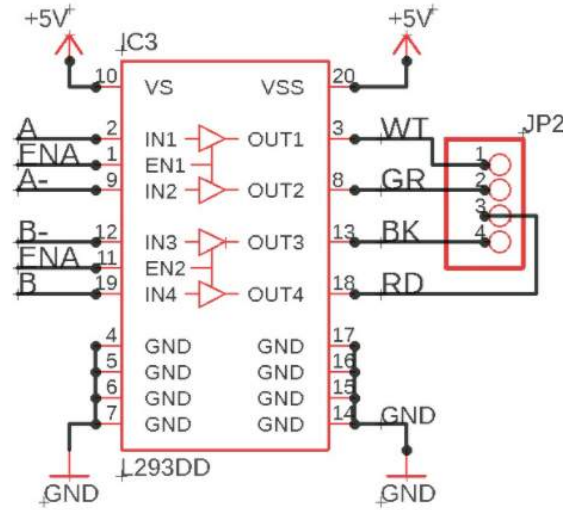


Figura 4.8: Circuito de potencia para el control del motor.

modulación de ancho de pulso. En ese caso, las señales de habilitación en lugar de ser estáticas se controlarían por medio de pulsos de ancho variable. Las salidas (3, 8, 13, 18) de potencia del mismo controlador actúan sobre el motor a pasos Aiyima 15 via el conector (1, 2, 3, 4) cuando su correspondiente señal de habilitación está en alto. Cuando la señal de habilitación del par de circuitos de manejo está en bajo, las salidas están desconectadas y en un estado de alta impedancia.

4.3.3. Circuito de alimentación

Se utilizan los reguladores de voltaje en este trabajo (KIA1117-3.3 Y AMS1117-5.0) para condicionar el voltaje de la batería al nivel de potencia del microcontrolador ESP8266EX con el módulo de Wi-Fi ESP-12 y el motor a pasos Aiyima 15. La Figura 4.9 muestra el resultado de diseño del circuito de alimentación que se

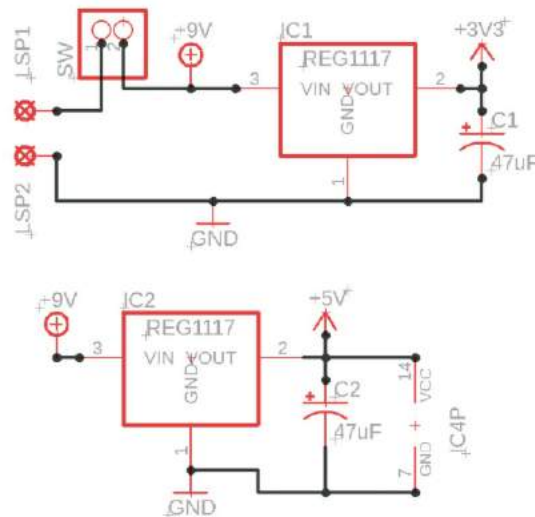


Figura 4.9: Circuito de alimentación con voltaje regulado a la salida de: (a) 3.3 V y (b) 5 V.

hizo mediante el software EAGLE. En esta figura se observa la presencia de dos reguladores de voltaje alimentados con voltaje de 9.0 V, la imagen (a) alimenta el microcontrolador ESP8266EX con un voltaje regulado 3.3 V y la imagen (b) alimenta el motor a pasos Aiyima 15 con un voltaje regulado de 5 V. Los condensadores electrolíticos $C1$ y $C2$ de valor $47 \mu F$ que se encuentran respectivamente a las salidas de los circuitos (a) y (b), son necesarios para un buen filtrado del voltaje.

4.3.4. Circuito del acondicionamiento de señal

Se requiere un circuito adicional 74HC04D que ayuda a reducir el número de pines necesarios para controlar el motor a pasos Aiyima 15 (para generar la secuencia de giro) a sólo 3 pines; de lo contrario se requerirían 5 pines, y el microcontrolador no posee tantos pines disponibles. Este circuito como se muestra

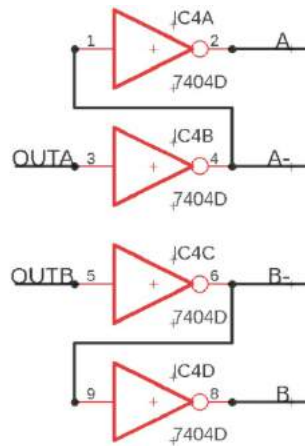


Figura 4.10: *Circuito combinacional de control.*

en la Figura 4.10 activa el motor a pasos Aiyima 15 y calibra su altura, ya que las salidas de las puertas NOT (pines 2, 4, 6 y 8) están conectadas con los pines de habilitación de los diferentes puentes en H del circuito integrado L293DD. Las entradas (3, 5) de las puertas NOT están conectadas a las señales de activación procedentes del microcontrolador (GPI04 y GP012).

4.3.5. Circuito de pulsadores

En el diseño se planteó diseñar dos pulsadores que permitan alimentar el sistema y reiniciarlo. Los botones utilizados en el microinyector tienen las siguientes características:

- Modo de operación: retroalimentación táctil.
- Potencia nominal: MAX 50 mA 12 V DC.
- Resistencia de aislamiento: 100 Mohm a 100 V.
- Fuerza de funcionamiento: 2.55 ± 0.69 N.
- Resistencia de contacto: MAX 100 mOhm.

- Rango de temperatura de funcionamiento: -20 a +70 °C.

Cada uno de los pulsadores debe ser leído por el microcontrolador ESP8266EX como se muestra en la Figura 4.11.

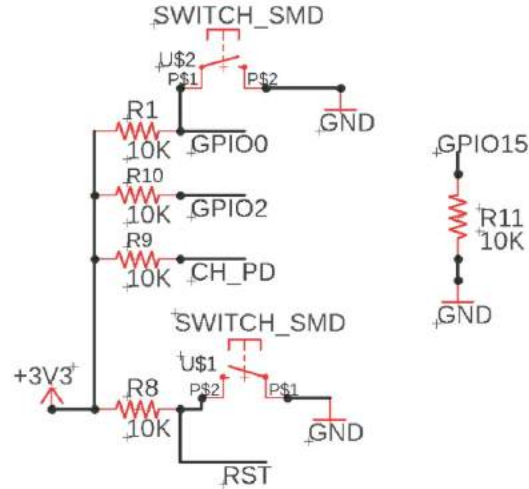


Figura 4.11: Circuito de pulsadores.

La configuración de resistencia R1, R8, R9, R10 y R11 es definida por el fabricante del microcontrolador. En base de eso, aseguramos el correcto funcionamiento de los pulsadores evitando lecturas erróneas de los mismos por corrientes parásitas.

4.3.6. Componentes eléctricos

Dentro de los componentes eléctricos se encuentran:

- Sensor de contacto, también conocido como interruptor de límite.
- La fuente de alimentación.

1. Sensor de contacto

El sensor de contacto como se muestra en la Figura 4.12 tiene el objetivo de enviar señales que puedan modificar el estado del microinyector. El prototipo funciona con dos movimientos que se toman para inyectar o cargar la jeringa con la cual se cuenta. Por esta razón se selecciona este tipo de dispositivo para poder limitar completamente la carga del medicamento en la jeringa. Es decir cuando se carga el medicamento, el motor funciona en sentido contrario de mover la cremallera que esta conectado al émbolo que fue calculado con respecto a la trayectoria que lleva la cremallera. Una vez llegando al final del trayecto, se toca al sensor que se activa para parar el motor.

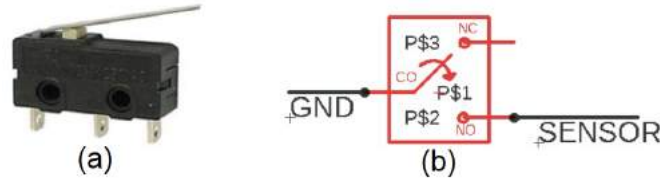


Figura 4.12: *Final de Carrera. (a) Componente físico y (b) Circuito electrónico.*

2. Selección de la fuente de alimentación

Para la operación del motor a pasos Aiyima 15 es necesario contar con una alimentación regulada de 5 V 100 mA y el microcontrolador debe estar conectado a una alimentación de 3.3 V (DC) 10 mA, según recomendaciones del fabricante. Entonces para alimentar el microinyector se usa una batería en polímero de litio recargable de 9 V que tiene estas características:

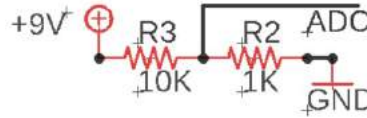


Figura 4.13: *Fuente de alimentación.*

- Se puede cargar mediante cable Micro USB.
- Larga vida útil para más de 3000 veces.
- Protección de cortocircuito en el interior.
- No se calienta para cargar durante mucho tiempo.
- Tiene una capacidad de 400 mAh.

La Figura 4.13 muestra el circuito con la fuente de batería de 9 V. Las resistencias $R2$ y $R3$ son un divisor de voltaje utilizado para medir el voltaje de la batería. Se fijaron esos valores para que el valor máximo en el pin ADC del microcontrolador ESP8266EX sea:

$$V_0 = 9V \times \frac{1K}{(10K + 1K)} = 0.818V.$$

El pin ADC sólo soporta 1.0 V máximo para su buen funcionamiento, arriba de este valor empieza a calentarse creando un mal funcionamiento del circuito.

4.3.7. Esquema general del circuito electrónico

La Figura 4.14 muestra el diseño completo del circuito electrónico del sistema de microinyección de lágrimas artificiales con diferentes conexiones. En esta Figura se identifica fácilmente las partes que lo componen. De la izquierda a la derecha se ve el motor y el microcontrolador que se alimentan a 5 V y 3.3 V

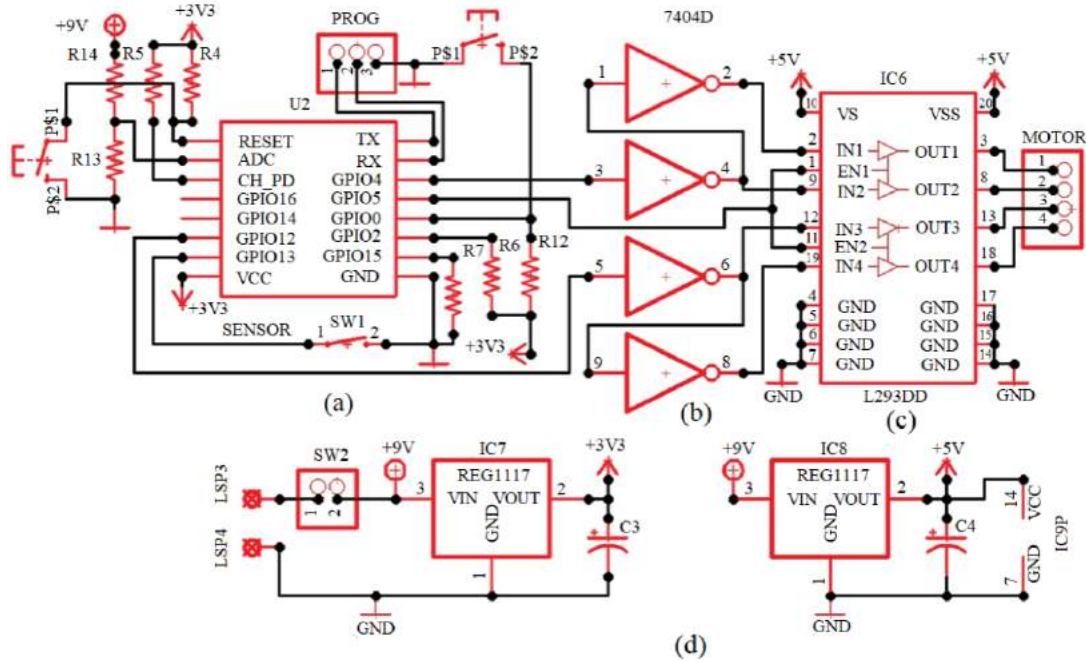


Figura 4.14: Conexiones del circuito electrónico. (a) Microcontrolador, Sensor de posición, conector de programación, y el botón de reinicio; (b) control del número de pines; (c) circuito de potencia y conector del motor; (d) fuente de energía con reguladores (5 V and 3.3 V).

respectivamente. Los reguladores condicionan el voltaje de la batería a estos niveles. Un controlador L293DD está conectado para convertir las señales moduladas del microcontrolador a cada fase del motor. El microcontrolador ESP8266EX con módulo Wi-Fi ESP-12 se utilizó para completar la conectividad Wi-Fi. Debido a un número reducido de pines disponibles en el microcontrolador, el inversor 74LS14 está presente para generar la secuencia de pasos del motor usando sólo tres pines en el microcontrolador. Un botón se utiliza para encender y apagar el dispositivo, así como un LED incorporado al microcontrolador para indicar el estado de funcionamiento del microinyector.

4.3.8. Tarjeta impresa (PCB)

La Figura 4.15 muestra la tarjeta impresa PCB obtenida aplicando la metodología descrita en el capítulo 3 en la sección 3.3.6, donde sólo se requerían dos capas (es decir, superior e inferior). Es una tarjeta impresa como se puede observar que mide 82.90 mm de largo y 42.90 mm de ancho donde la mayoría de los componentes (microcontrolador, reguladores de alimentación, controlador del motor, circuito de acondicionamiento, resistencias) se conectan en la figura de la izquierda y el sensor de posición que controla el movimiento del émbolo se conecta a la figura de la derecha.

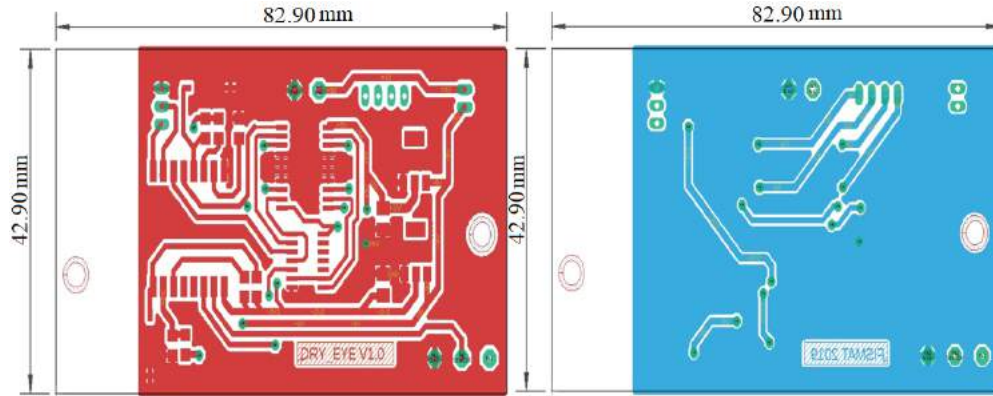


Figura 4.15: *Diseño de la placa PCB del dispositivo de microinyección. A la izquierda pistas de arriba y a la derecha pistas de abajo.*

4.3.9. Construcción de la tarjeta impresa (PCB) y montaje

La Figura 4.16 muestra el PCB construido con componentes. La fase de construcción y montaje se inicia soldando los componentes en el siguiente orden: soldadura de pistas, puesta en lugar de todas las resistencias, condensadores, pulsadores y puentes, empezando por los componentes de menor altura, montaje de circuitos integrados, y motor a pasos. En el diseño final, todos los componentes se soldaron en la cara superior del PCB.

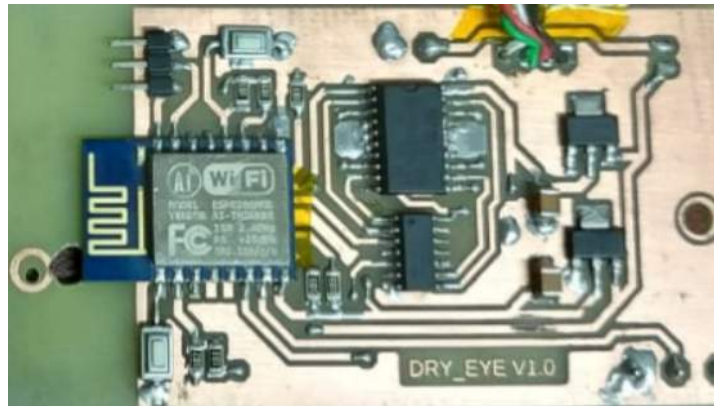


Figura 4.16: *Construcción de la placa PCB acabado con componentes.*

4.4. Selección de componentes suplementarios

En esta sección presentamos los materiales suplementarios para completar nuestro diseño del microinyector.

4.4.1. Jeringa cilíndrica

El depósito de lágrimas artificiales es una jeringa cilíndrica sin aguja de 17 mm de diámetro interno con una capacidad de 20 mL fabricado en polipropileno

biocompatible que hemos reducido a una capacidad de 2 mL que necesitamos en este proyecto como se muestra en la Figura 4.17. Este tipo de jeringas de gran capacidad son las más utilizadas por médicos e investigadores. Su pistón de



Figura 4.17: Depósito de lágrimas artificiales.

goma como se puede ver en la figura está conectado a un eje del émbolo dentado especialmente diseñado para su acoplamiento al engranaje del motor.

4.4.2. Tubo capilar, anteojos y bolsillo

Se conectó un capilar cilíndrico de silicona de grado médico de 0.6 m de largo a la punta abierta de la jeringa, con el diámetro interno de 600 μm . El otro extremo del capilar va directamente a la comisura de los párpados del paciente.

Para su soporte es recomendable unir el capilar (Figura 4.18a) a los brazos de los anteojos recetados o elegidos por el usuario (Figura 4.18b). Para su portabilidad y protección, el microinyector puede colocarse dentro de un bolsillo flexible unido al brazo (Figura 4.18c).



Figura 4.18: Materiales suplementarios. (a) Tubo capilar de silicona biocompatible de 600 μm de diámetro interior. (b) Anteojos. (c) Bolsillo flexible.

4.5. Caja del sistema de microinyección y ensamblaje

El PCB con todos los componentes electrónicos, el motor, la jeringa y la batería están todos dentro de la caja, que se muestra en una perspectiva 3D en la Figura 4.19. Fue diseñado con FUSION 360 y CURA, e impreso en 3D en PLA, tiene diferentes compartimentos con las dimensiones exactas para colocar firmemente cada componente. El peso final del microinyector es de 120 g y mide $2.5 \times 4.5 \times 8.5 cm$, un tamaño ergonómico para un cómodo manejo, portabilidad y almacenamiento.



Figura 4.19: *Microinyector con sus componentes colocados en sus respectivos compartimentos.*

4.6. Control del sistema de microinyección

Para realizar el control del sistema de microinyección se realiza un algoritmo 1 que representa la secuencia de pasos lógicos del funcionamiento del sistema.

El algoritmo presenta los parámetros y la secuencia de pasos de operación lógica en la cual el usuario ingresará mediante la interfaz, los valores de los parámetros para interactuar con el dispositivo. El número de pasos está directamente relacionado con el volumen solicitado de lágrimas a inyectar. El intervalo de tiempo, t_{inter} (en s), indica el tiempo de espera entre inyecciones consecutivas. Estos parámetros se cargan inicialmente para operar el microinyector, permanece en modo de espera hasta que recibe alguna acción externa del usuario. También puede recibir instrucciones para rellenar o vaciar el depósito de lágrimas.

Se puede acceder a las opciones de parámetros de configuración en cualquier momento, incluso si el sistema ya se está ejecutando. Al presionar el botón de inicio, el sistema calcula el tiempo total para inyectar lágrimas. En esta secuencia, el sistema verifica continuamente si el número de pasos realizados es inferior al máximo; de ser así, continúa inyectando; de lo contrario, el sistema se detiene y vuelve al estado de inicio. Además, al presionar el botón Finalizar, el sistema finaliza la ejecución de cualquier proceso pendiente y vuelve al estado inicial.

La microinyección de lágrimas controlada por el Algoritmo sigue el patrón de flujo continuo pulsado que se muestra en la Figura 4.20. El volumen de lágrimas que se inyectará cada vez es dado por el usuario a través del parámetro número de pasos, n , ($n = 357$ pasos $\approx$ una gota $\approx 50 \mu L$), por lo que el microprocesador empuja el émbolo durante un tiempo de inyección, t' , dado por:

$$t' = n \times t_{paso}. \quad (4.1)$$

El tiempo de inyección t' es solo una fracción de segundo, ya que $t_{paso} = 3 \times 10^{-3}$ s. Después de esto, el dispositivo permanece en silencio hasta que se alcanza el

Algorithm 1 Control de secuencia del sistema de microinyección

```
1: Empezar
2: Leer_EEPROM (No_Pasos, Intervalo_tiempo)
3: Inicializar_Variables (No_Pasos, Intervalo_tiempo)
4: Comenzar_Servidor ()
5: Establecer_Puertos_I/O ()
6: Continuo_Ciclo ()
7: if Solicitud_Cliente_Web then
8:   if Boton_Guardar then
9:     Leer_Pagina_web (No_Pasos, Intervalo_Tiempo)
10:    Guardar_en_EEPROM (No_Pasos, Intervalo_Tiempo)
11:    Inicializar_Variables (No_Pasos, Intervalo_tiempo)
12:   if Presionar_Boton then
13:     Girar_Motor_Derecho ()
14:   if Retraer_Boton then
15:     Girar_Motor_Izquierdo ()
16:   if Detener_Boton then
17:     Parar_Motor()
18:   if Boton_Iniciar then
19:     Marcar_Inicio_Activo
20:   if Boton_Terminar then
21:     Marcar_Inicio_Inactivo
22:   if Tiempo_Activo > 10 Segundos then
23:     Actualizar_Voltaje_Bateria ()
24: if Marcar_Inicio_Activo then
25:   if Intervalo >= Tiempo_Transcurrido then
26:     Mover_Motor (Numero_Pasos)
27:     Guardar_Datos_en_EEPROM (Numero_Pasos)
28:   if Numero_Pasos >= Pasos_MAX then
29:     Marcar_Inicio_Inactivo
30: if Marcar_Inicio_Inactivo then
31:   Parar_Motor;
32:   Guardar_Pasos_en_EEPROM;
33: Acabar
```

intervalo de tiempo entre inyecciones consecutivas t_{inter} , y en este momento el microprocesador vuelve a inyectar. Este proceso se repite periódicamente hasta que el depósito esté vacío o el usuario cambie las variables. El usuario puede

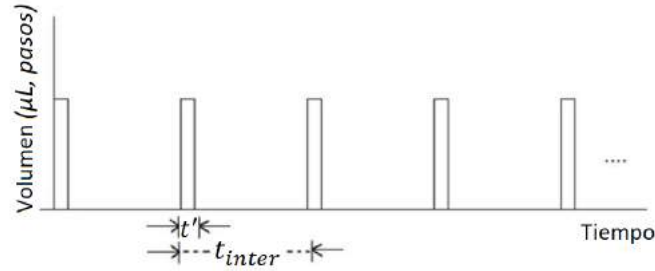


Figura 4.20: Flujo continuo pulsado del microinyector. t_{inter} indica el intervalo de tiempo (en s) entre inyecciones consecutivas, t' es el tiempo de inyección activo en el que el microprocesador empuja el émbolo.

cambiar, en cualquier momento, n y t_{inter} , para controlar la cantidad y frecuencia de las inyecciones de lágrimas de acuerdo con sus necesidades.

4.7. Configuración de usuario

Para utilizar el sistema de microinyección de lágrimas artificiales, el usuario debe seguir el siguiente procedimiento:



Figura 4.21: Interfaz fácil de usar basada en Android para controlar el microinyector.

1. Encienda el dispositivo presionando el botón de inicio.
2. Para conectar su teléfono celular basado en Android a través de Wi-Fi con el servidor web del microcontrolador ESP8266EX. El nombre y la contraseña de la red deben asignarse previamente al programar el microcontrolador. Se sugieren nombres fáciles de recordar, como "Dry Eye" para el nombre de la red.
3. Una vez conectado, se abre un navegador web en la dirección IP del servidor y se ve la interfaz fácil de usar que se muestra en la Figura 4.21. Esta interfaz está controlada por el Algoritmo 1, tiene botones de entrada y toque para realizar todas las acciones posibles que ofrece el microinyector e introducir valores de entrada.

- *Intervalos*: tiempo de espera entre inyecciones consecutivas, t_{inter} (número en s).
- *No. Pasos*: número de pasos que debe girar el motor, n .
- **GUARDAR**: Guarda los parámetros de entrada.
- **INICIAR**: Comienza la inyección.
- **TERMINAR**: Paradas / pausa de inyección.

4. Relleno / vacía el depósito de lágrimas

- **PRESIONAR**: Mueve el émbolo hacia adelante a la máxima potencia del motor. Esta opción puede usarse para vaciar el depósito.
- **RETRAER**: Mueve el émbolo hacia atrás a la máxima potencia del motor. Esta opción se utiliza para rellenar el depósito.
- **DETENER**: detiene el movimiento del émbolo.

5. Indicador de batería

- *Voltaje*: indica el voltaje actual de la batería, este valor se actualiza cada 10 s automáticamente.

Siguiendo esta interfaz intuitiva, el usuario controla cada variable y solicita el flujo de lágrimas que necesita en ese preciso momento.

Capítulo 5

Resultados: Pruebas de funcionamiento del microinyector

En este capítulo se presentan los resultados de las pruebas realizadas al sistema de microinyección de lágrimas artificiales. En el primer apartado se muestran las pruebas del funcionamiento del sistema, la cuantificación del error temporal, la caracterización y el procedimiento necesario para definir su rango de funcionamiento. En el segundo apartado se analizan los resultados obtenidos. Las publicaciones de estos resultados son presentadas en el apéndice C.

5.1. Pruebas de funcionamiento del sistema

Una vez terminada la etapa de control se procedió a realizar las pruebas del sistema de microinyección para validar su correcto funcionamiento, de acuerdo a los parámetros de diseño planteados inicialmente. Se probó la portabilidad del microinyector, a favor de usuario, para su comodidad y que le permita el desarrollo de actividades cotidianas. Posteriormente se realizaron un conjunto de pruebas para establecer el error porcentual entre el volumen de fluido y el tiempo programado por el usuario contra los valores de volumen que entrega el microinyector.

5.1.1. Prueba de portabilidad del microinyector

Se probó el sistema de microinyección en un grupo de personas voluntarias, para probar la portabilidad y funcionamiento del equipo, considerando la solución fisiológica, como fluido de prueba. El dispositivo fue diseñado para que las personas o pacientes, obtengan una mejoría por la enfermedad de síndrome de ojo seco y les permita desarrollar sus actividades cotidianas con una mayor independencia.

Los voluntarios que participaron, para probar el sistema se dividieron en tres grupos:

- Personas con esta enfermedad ocular, con manifestación clínica de ojos secos de diferentes sexos y edades (Figura 5.1).
- Personas de edad media con manifestación clínica de globo ocular sano y
- Personas pertenecientes a edad pediátrica (Figura 5.2).



Figura 5.1: Prueba de portabilidad con personas que sufren de enfermedad de sequedad ocular. (a): Mujer con 66 años de edad y (b): Hombre con 71 años de edad.

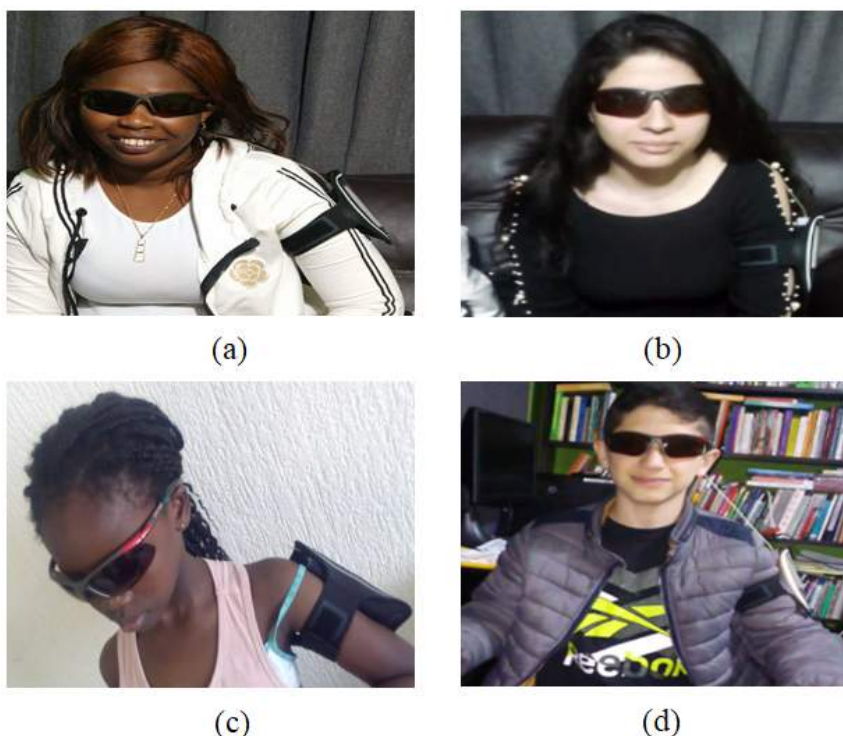


Figura 5.2: Prueba de portabilidad con personas sanas. (a): Mujer de 37 años; (b): Mujer de 24 años; (c): Niña de 9 años y (d): Niño de 13 años de edad.

En el grupo conformado por 2 personas que padecen esta enfermedad del ojo seco como se muestra en la Figura 5.1. Se realizó la prueba de portabilidad con personas que sufren de patología de Síndrome de sequedad ocular, con diferente grado en la enfermedad de moderado a severo, este grupo se formó, por dos individuos. Un individuo de genero femenino con 66 años de edad y grado moderado de sequedad ocular, manifestando que requiere suministrarse gotas oftálmicas hasta tres veces en un período diurno para poder continuar con su actividad cotidiana, esto debido a que padece desde hace 15 años la patología, haciéndose manifiesta la molestia, de manera aguda en el ojo izquierdo. En el mismo grupo de experimentación, se tiene un individuo masculino de 71 años de edad, manifestando un grado

de severidad de esta enfermedad, así mismo el individuo, masculino, manifiesta que ha sufrido esta enfermedad desde hace 10 años y necesita administrarse medicamento continuamente, hasta cada hora para mejorar su visión. A este grupo de personas de edad avanzada (mayores de 65 años), se les adaptó el dispositivo de manera ergonómica, como se muestra en la Figura 5.1. Después del uso del dispositivo, los pacientes coinciden en que: “el uso del dispositivo aun usando solamente solución fisiológica, permite, alcanzar un grado de bienestar terapéutico”, al proveer un descanso en la visión, el no depender de la administración de gotas oftálmicas de manera continua, el no tener que frotarse los ojos con las manos, y por lo tanto este grupo de pacientes logra un alivio a sus molestias clínicas del síndrome de ojo seco. Este grado de bienestar que manifiesta este primer grupo de usuarios, es importante a tomar en consideración, porque es el grupo de edad que pueden ser los usuarios directos o grupo blanco a utilizar el dispositivo de manera ergonómica y que les permita alcanzar un alivio y por lo tanto una independencia en la administración del medicamento oftálmico de manera, segura y dosificada clínicamente, adaptada a sus necesidades personales y grado de severidad, esto se logra, según lo manifestado por los usuarios del equipo de microinyección.

Para el caso del segundo grupo de personas voluntarias con ojos sanos como se muestra en la Figura 5.2, manifiestan que el uso del equipo y la administración de solución fisiológica como parte del proceso de experimentación por parte del usuario, según lo recabado en este segundo grupo conformado por dos individuos femeninos, «no les desagrada y no les causa molestia el uso del dispositivo». De hecho, a lo largo de la jornada de uso del equipo, las participantes argumentaron que les ayudaba incluso a relajar la visión y que al final de la jornada les permitía no tener la vista cansada, lo cual es valioso, porque ambas usuarias, realizan actividades finas que requieren de su visión. Por lo tanto, ellas incluso recomiendan el uso de este dispositivo para su uso en día, particularmente en los días de mucho sol y que existe viento, porque protege sus ojos de la luz solar y les permite alcanzar alivio en noche, al término de la jornada de actividades cotidianas.

Así mismo, se logró probar en un tercer grupo de usuarios de experimentación, este grupo se formó por pacientes pediátricos, una niña de 9 años de edad y un niño de 13 años de edad, los cuales son abiertos al uso de dispositivos novedosos. Sin embargo, este grupo manifestó que el uso del dispositivo, les puede favorecer, siempre y cuando se les explique cabalmente el porqué de su uso, el cual consideran un dispositivo necesario para personas con problemas oftálmicos, generalmente grupos de personas mayores. El grupo de usuarios pediátricos, incluso manifestó que el uso del dispositivo lo consideran en su caso divertido o como parte de su atuendo o incluso como parte de la prevención de enfermedades oculares, en todo caso este grupo de experimentación, declararon que el dispositivo así como la administración de las soluciones, de prueba, no les causaron dolor. Incluso, la niña manifestó agrado al sentir que sus ojos se desinflamaban al permitirse su lubricación, por uso del dispositivo y el medicamento oftálmico. En el caso del niño, éste refirió que el uso no le causó angustia o problemas de visión, ni dolor o incomodidad.

Por lo anteriormente descrito entre los individuos participantes en los tres grupos de experimentación, se desprende que el dispositivo, así como su uso, no causa problemas en los globos oculares, ni compromete el funcionamiento primario

de la visión. Su uso en personas de edad avanzada favorece o coadyuva a lograr un alivio en el síndrome de ojo seco; el grupo de edad pediátrica, no le causa molestia, lo cual es significativo para su uso cotidiano; incluso por personas sanas adultas, que incluso lo recomiendan como uso de manera cotidiana, para prevenir la vista cansada a lo largo de una jornada de trabajo.

5.1.2. Viscosidad dinámica de lágrimas artificiales

Los resultados de las viscosidades dinámicas se muestran en la Tabla 5.1 que consta de cuatro columnas, una para el nombre de la solución y las otras tres indican los resultados a diferentes temperaturas, obtenidos en base a la metodología presentada en la Sección 3.3.2. Se observa que los valores encontrados en las columnas dos y tres son diferentes, esto representa que la viscosidad dinámica disminuye con el aumento de la temperatura. Por ejemplo, Systane Gel Gotas, que presenta el mayor valor de viscosidad, se observa que sus valores cambian de 880.040, 632.423 y 478.125 mPa.s para las temperaturas de 20, 30 y 37 °C respectivamente, lo cual puede ser una consecuencia de la perturbación de la red espacial en la solución por el movimiento térmico de las moléculas. También se observó que la solución Thealoz, presentó el menor valor de viscosidad respecto a las otras soluciones para las distintas temperaturas de medición obteniéndose 1.047, 0.842 y 0.736 mPa.s. Estas diferencias entre productos puede depender de la composición de las sustancias que contiene la solución.

Tabla 5.1: *Viscosidad dinámica en mPa.s de las lágrimas artificiales y del agua destilada a diferentes temperaturas.*

Nombre comercial	20 °C	30 °C	37 °C
Agua destilada	1.005	0.799	0.683
Systane Gel Gotas	880.040	632.436	478.125
Lagricel Ofteno	54.440	40.989	32.068
Tears Naturale II	6.003	4.106	3.043
Refresh Tears	3.001	2.107	1.627
Naturalag Lub	4.807	3.505	2.409
Thera Tears	4.834	3.527	2.563
Thealoz	1.047	0.842	0.736
Refresh Liquigel	69.648	54.697	45.691

5.1.3. Error temporal del microinyector con aire, agua y lagricel ofteno

Se realizó un conjunto de pruebas de verificación y validación para establecer el error porcentual entre el volumen de fluido y el tiempo de entrega programado por un usuario hipotético contra los valores realmente entregados por el microinyector. Estas pruebas de rendimiento se realizaron en condiciones ambientales utilizando aire, agua destilada y solución artificial comercial de viscosidad 0.054 Pa.s como fluidos de prueba. Los volúmenes programados varían de 120 a 1000 μL y los

tiempos de inyección de 2 a 16.33 *h*. Para estas pruebas, se utilizó un capilar cilíndrico de silicona de diámetro interno/externo de 600/750 μm y 60 *cm* de longitud.

Los resultados se indican en la Tabla 5.2. Las columnas primera y segunda indican, respectivamente, los volúmenes programados de fluido a entregar y el tiempo para hacerlo. El primer resultado se encuentra en la tercera columna «Volumen obtenido», dentro del error experimental (1 μL), el microinyector entregó, para los tres fluidos, dentro de lo esperado para el microinyector y su programación previa. Respecto al tiempo, las columnas cuarta y quinta tituladas como «Aire», indican, respectivamente, el tiempo necesario para que el microinyector entregue el volumen programado y el porcentaje de error. Una vez más, dentro del error experimental (1.0 s), no hay retraso perceptible. Para el caso del agua destilada, la sexta columna indica que ahora hay un retraso en tiempo cuantificable. La fila superior indica, por ejemplo, que 1.0 mL fue programado para ser entregado en 16 h 20 min, sin embargo, el microinyector tardó 1 min 3 s más, con un error temporal de alrededor de 0.11 %. A medida que aumenta la viscosidad, el retraso de tiempo es mayor, como muestran las dos últimas columnas para lágrimas artificiales. Para este caso, se determinó 1 min 30 s más que el tiempo programado para inyectar 1.0 mL.

Tabla 5.2: Pruebas de control del sistema de microinyección con aire, agua destilada y lagricel ofteno utilizando un capilar de silicona flexible de 750/600 micrómetros de diámetro exterior e interior y 60 cm de longitud.

Volumen programado (μL)	Tiempo programado (h-m-s)	Volumen obtenido (μL)	Aire		Agua destilada		Lagricel ofteno (Solución oftálmica 0.4 %)	
			Tiempo real (h-m-s)	Error temporal (%)	Tiempo real (h-m-s)	Error temporal (%)	Tiempo real (h-m-s)	Error temporal (%)
1000	16-20-00	1000	16-20-00	0.000	16-21-03	0.100	16-21-30	0.153
960	16-00-00	960	16-00-00	0.000	16-00-43	0.070	16-01-31	0.157
780	13-00-00	780	13-00-00	0.000	13-00-37	0.070	13-01-16	0.162
600	10-00-00	600	10-00-00	0.000	10-00-29	0.080	10-01-07	0.186
360	06-00-00	360	06-00-00	0.000	06-00-32	0.140	06-00-51	0.236
120	02-00-00	120	02-00-00	0.000	02-00-07	0.090	02-00-18	0.249
0	00-00-00	0	00-00-00	0.000	00-00-00	0.000	00-00-00	0.000

5.1.4. Error temporal del microinyector con diferentes soluciones de lágrimas artificiales

Para este tipo de experimentos se realizaron ocho soluciones de las lágrimas artificiales disponibles en las farmacias mexicanas, para la solución más viscosa, con valor de viscosidad μ de 880.04 mPa.s, se obtuvo un error temporal del 2.2 %. Para fines prácticos, este error temporal no es significativo, puesto que el usuario puede obtener fácilmente el flujo que necesita al disminuir proporcionalmente el valor del intervalo de tiempo. En términos generales, el microinyector suministrará sin ningún problema el flujo solicitado dentro de los valores normales de lubricación ocular.

Se muestran las tablas con los valores obtenidos de los tiempos de inyección y la gráfica de barras con las diferencias de tiempos para diferentes lágrimas artificiales de bajas viscosidades y de altas viscosidades a temperatura ambiente (20°C) en los tiempos siguientes: a 2 h, 10 h y a 16 h 20 min con las siguientes cantidades respectivamente: 120 μL , 600 μL y a 1.0 mL.

Tabla 5.3: *Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 120 μL de distintas lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 2 h.*

Nombre Comercial	Viscosidad dinámica (mPa.s)	Tiempo real (h-m-s)	Diferencia de tiempo (s)	Error temporal (%)
Systane Gel Gotas	880.040	02-03-17	197	2.663
Lagricel Ofteno	54.440	02-00-18	18	0.249
Tears Naturale II	6.003	02-00-07	7	0.097
Refresh Tears	3.001	02-00-04	4	0.056
Naturalag Lub	4.807	02-00-05	5	0.069
Thera Tears	4.834	02-00-05	5	0.069
Thealoz	1.047	02-00-04	4	0.056
Refresh Liquigel	69.648	02-00-39	39	0.539

En la Figura 5.3 y la Tabla 5.3 se muestran los resultados relacionados con los tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 120 μL de ocho muestras de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 2 h. Los valores numéricos se muestran en la tabla que contiene cuatro columnas donde en la primera columna se listan las ocho soluciones de lágrimas artificiales; en la segunda columna el tiempo real de entrega del medicamento en formato horas, minutos y segundos; en la tercera columna la diferencia de tiempo con respecto al que se fue preprogramado y en la última columna el error temporal en porcentaje. En la Figura 5.3 se muestra la gráfica de barras de errores donde en el eje de ordenadas se presenta la variación de la diferencia de tiempo y en el eje de abscisas las ocho soluciones de lágrimas artificiales. Se observa que la primera barra de la solución Systane tiene una diferencia de tiempo de 197 segundos en comparación con las soluciones de menor viscosidad que fueron Thealoz y Refresh Tears y las intermedias Refresh Liquigel y Lagricel que solo tienen 4, 39 y 18 segundos, respectivamente. Los resultados en esta gráfica muestra que la diferencia de error temporal es proporcional a la viscosidad.

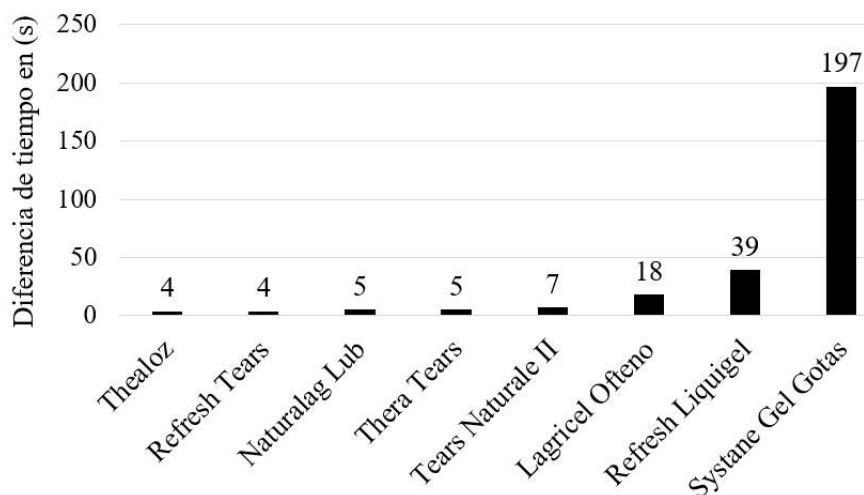


Figura 5.3: Diferencia entre el tiempo programado y real de inyección a $120 \mu L$ de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección.

En la Figura 5.4 y la Tabla 5.4 se muestran los resultados relacionados para analizar los tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar $600 \mu L$ de ocho muestras de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 10 h.

Tabla 5.4: Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar $600 \mu L$ de distintas lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 10 h.

Nombre Comercial	Viscosidad dinámica (mPa.s)	Tiempo real (h-m-s)	Diferencia de tiempo (s)	Error temporal (%)
Systane Gel Gotas	840.040	10-13-19	799	2.171
Lagricel Ofteno	54.440	10-01-07	67	0.186
Tears Naturale II	6.003	10-00-06	6	0.017
Refresh Tears	3.001	10-00-05	5	0.014
Naturalag Lub	4.807	10-00-06	6	0.017
Thera Tears	4.834	10-00-04	4	0.011
Thealoz	1.047	10-00-04	4	0.011
Refresh Liquigel	69.648	10-01-46	106	0.294

En esta figura se observa un comportamiento muy similar al observado en la discusión anterior en la Figura 5.3. Las diferencias en volumen de $480 \mu L$ y 8 h de tiempo programado son mayores, pero el comportamiento sigue siendo el mismo. La solución Systane que es de mayor viscosidad tiene mayor error temporal de 13 min 19 s con una diferencia de 10 min y 2 s al observado y las que tienen menores viscosidades siguen casi igual como el caso de Thealoz con el mismo valor de 4 segundos, Tears Naturale II, Refresh Tears, Natural Lub y Thera Tears con una diferencia de 1 s todas. Entonces podemos afirmar en este caso, analizando estas diferencias, que cuando se aumenta el volumen programado se aumenta también el error temporal.

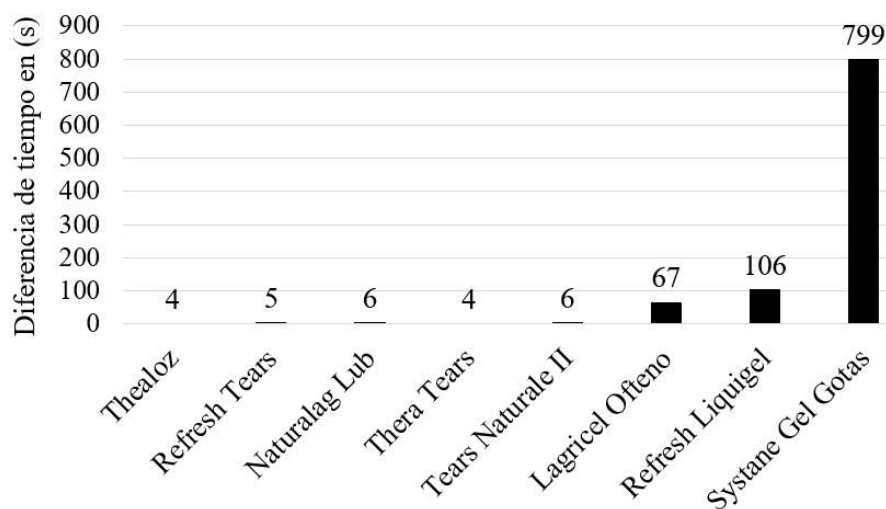


Figura 5.4: Diferencia entre el tiempo programado y real de inyección a $600 \mu\text{L}$ de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección.

En el último caso se puede observar un comportamiento similar, tanto en la Figura 5.5 como en la Tabla 5.5, en donde se reportan los resultados de la diferencia de tiempo entre el tiempo programado y real para la cantidad de 1.0 mL.

Tabla 5.5: Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 1.0 mL de distintas lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección programado a 16 h 20 min.

Nombre Comercial	Viscosidad dinámica (mPa.s)	Tiempo real (h-m-s)	Diferencia de tiempo (s)	Error temporal (%)
Systane Gel Gotas	880.040	16-41-47	1307	2.174
Lagricel Ofteno	54.440	16-21-30	90	0.153
Tears Naturale II	6.003	16-20-19	19	0.032
Refresh Tears	3.001	16-20-10	10	0.017
Naturalag Lub	4.807	16-20-13	13	0.022
Thera Tears	4.834	16-20-16	16	0.027
Thealoz	1.047	16-20-07	7	0.012
Refresh Liquigel	69.648	16-22-27	147	0.249

Como podemos observar, cuando se aumenta el volumen y el tiempo, aumenta también el error temporal indicando que es proporcional al volumen que se necesita inyectar. Como resultado de este conjunto de experimentos podemos afirmar que el error mayor es de 21 min 47 s que corresponde a la solución Systane, es la que tiene mayor viscosidad, para inyectar la cantidad de 1.0 mL en un día y el menor es de 7 s que corresponde la solución Thealoz de menor viscosidad.

Por lo tanto, con los resultados obtenidos con diferentes lágrimas artificiales disponibles en las farmacias mexicanas, se afirma que el sistema funcionará bien

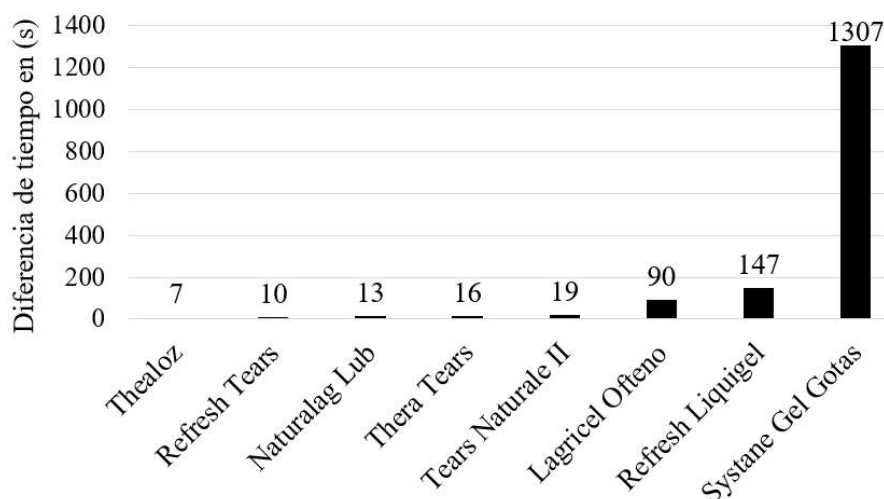


Figura 5.5: Diferencia entre el tiempo programado y real de inyección a 1 mL de lágrimas artificiales usando el sistema de microinyección.

a temperaturas superiores, ya que la viscosidad disminuye con el incremento de la temperatura.

Se observó en los tres experimentos que el producto “Systane Gel Gotas” es el que presenta la viscosidad más alta de los ocho probados con un valor encontrado de 880.040 mPa.s, y también se observa una gran diferencia de valores de viscosidad de 878.993 mPa.s con respecto al producto Thealoz de menor viscosidad y con las otras soluciones de lágrimas artificiales como Lagricel Ofteno (825.6 mPa.s), Naturalag Lub (875.233 mPa.s) y Thera Tears (875.206 mPa.s) indicadas en la Tabla 5.1, dónde algunos de los valores medidos se aproximan a los valores de Refresh Tears (3 mPa.s), Tears Naturale II (6 mPa.s) y Refresh Liquigel (70 mPa.s) reportados en la Tabla 1, página 295 del artículo de estudio que realizó Peter A. Simmons y J.G Vehige [79]. Por lo tanto, en base a lo anteriormente presentado se asegura que el sistema de microinyección funcionará correctamente.

Se analizaron los resultados globales en base a las Tablas 5.3, 5.4 y 5.5, que muestran los resultados del funcionamiento del sistema de microinyección para 2 h, 10 h y hasta terminar la cantidad completa, a 16 h 20 min; se debe mencionar que durante las pruebas se cuidaron dos parámetros muy importantes que son el tiempo de inyección deseado y la cantidad de fármaco a inyectar.

De los resultados obtenidos se observó que, a las 2 h, el sistema debería haber inyectado la cantidad de 120 μL , sin embargo, en la Figura 5.3 se observa que el sistema presentó un ligero retardo en la inyección, principalmente en los productos Systane y Liquigel, en los cuales el tiempo presentó una desviación no mayor del 2.7%. A las 10 h, el sistema debería haber inyectado una cantidad de 600 μL , en la Figura 5.4 se observa que el sistema presenta ligeros retardos, que se presentan nuevamente en los productos Systane y Liquigel; y para el tiempo final de 16 h 20 min se da el mismo efecto, en los cuales el error temporal no sobrepasa el 2.7%. Por lo tanto, se puede aseverar que el sistema de microinyección funcionará adecuadamente, en su uso cotidiano con el usuario paciente, además de que el sistema funcionará de manera óptima a temperaturas superiores a 20 °C, ya que la viscosidad disminuirá con el incremento de la temperatura.

5.2. Cuantificación del error temporal

Con los dos grupos de experimentos que se realizaron en las subsecciones 5.1.3 y 5.1.4, se observó que el microinyector experimenta algunos retrasos entre el tiempo de entrega preprogramado y el real. De esta manera se explica el origen de estos retrasos y se cuantifica su importancia relativa. Una de las posibles fuentes de error de tiempo proviene de las fuertes fuerzas de fricción entre el émbolo y la pared de la jeringa.

Para cuantificar los efectos de la fricción, se realizó el experimento utilizando aceite de silicona como lubricante entre el émbolo y la pared de la jeringa. Después, se comparó el tiempo necesario para administrar una cantidad de fluido previamente establecida entre los experimentos que se hicieron en la subsección 5.1.2.

La aplicación del aceite de silicona en la superficie del émbolo se efectuó con un pincel, cuidando de cubrir homogéneamente toda la superficie y evitando el exceso de aceite. Una vez que el émbolo estuvo cubierto de aceite, se colocó dentro de la jeringa y se usó el microinyector para llenar el reservorio con 1.0 mL de la solución de lágrima artificial usando su función automatizada «Llenar reservorio». Se utilizó el mismo procedimiento descrito en la subsección 5.1.3.

Los resultados se indican en la Tabla 5.6, la primera y segunda columnas indican, respectivamente, los volúmenes de fluido programados para administrar y el tiempo programado para hacerlo.

En la Tabla 5.6 se observa una diferencia respecto a los resultados de la Tabla 5.2, los resultados encontrados en las diferentes columnas séptima y novena que indican ambas el error temporal, son menores, con una diferencia de 0.046% para inyectar 1.0 mL de lagricel ofteno a $16\text{ h } 20\text{ min}$ y 0.053% para inyectar $600\text{ }\mu\text{L}$ de la misma solución programado a 10 h , por lo tanto el microinyector entregó, para los tres fluidos, el volumen programado. En cuanto al tiempo, las columnas cuarta y quinta globalmente tituladas *Aire* indican, respectivamente, el tiempo que tarda el microinyector en suministrar el volumen programado y el porcentaje de error. Observando el error experimental correspondiente, no existiendo retraso aparente, por el usuario. En el caso del *agua destilada*, la sexta columna indica un pequeño retraso, no significativo. La fila superior indica, por ejemplo, que 1.0 mL estaba programado para entregarse en $16\text{ h } 20\text{ min}$, sin embargo, el microinyector tomó solo 27 s en comparación con $1\text{ min } 3\text{ s}$ que fue en el caso sin lubricación, con un error temporal de alrededor de 0.045% con una reducción del 40% . Las dos últimas columnas de lágrimas artificiales muestran un retraso de $1\text{ min } 30\text{ s}$ en el tiempo programado para inyectar 1.0 mL que presenta una diferencia de 27 s en el caso del sistema operando sin lubricación.

Tabla 5.6: *Pruebas de funcionamiento del sistema de microinyección con aire, agua destilada y Lagricel Ofteno con lubricación de la goma de la jeringa*

Volumen programado (μ L)	Tiempo programado (h-m-s)	Volumen obtenido (μ L)	Aire		Agua destilada		Lagricel ofteno (Solución oftálmica 0.4 %)	
			Tiempo real (h-m-s)	Error temporal (%)	Tiempo real (h-m-s)	Error temporal (%)	Tiempo real (h-m-s)	Error temporal (%)
1000	16-20-00	1000	16-20-00	0.000	16-20-27	0.045	16-21-03	0.107
960	16-00-00	960	16-00-00	0.000	16-00-19	0.032	16-01-04	0.111
780	13-00-00	780	13-00-00	0.000	13-00-13	0.027	13-00-57	0.121
600	10-00-00	600	10-00-00	0.000	10-00-12	0.036	10-00-48	0.133
360	06-00-00	360	06-00-00	0.000	06-00-00	0.000	06-00-37	0.171
120	02-00-00	120	02-00-00	0.000	02-00-00	0.000	02-00-13	0.171
0	00-00-00	0	00-00-00	0.000	00-00-00	0.000	00-00-00	0.000

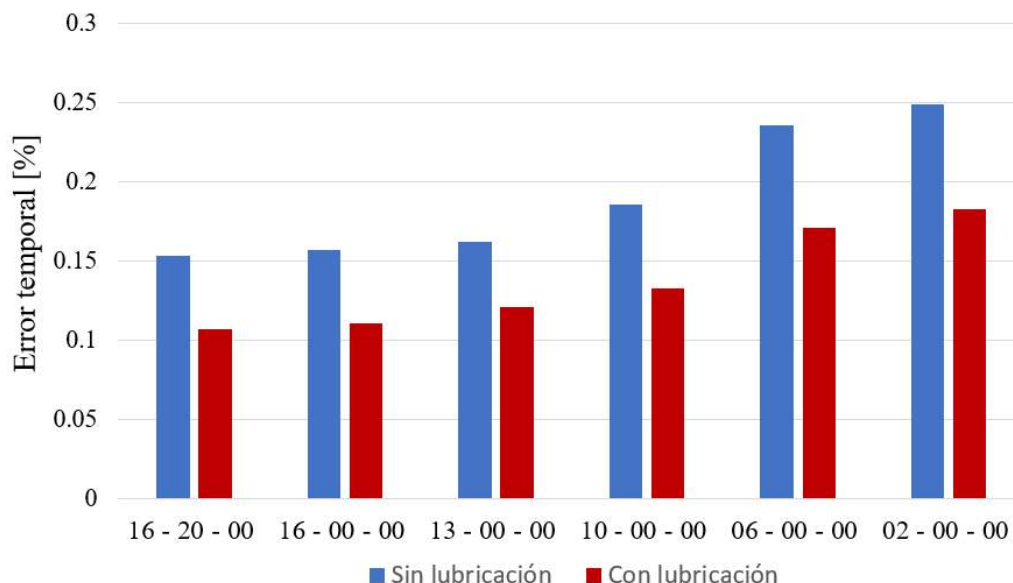


Figura 5.6: Gráfico del error temporal en función de tiempo programado para inyectar la solución oftálmica Lagricel.

Se muestra en la Figura 5.6 la diferencia que existe a nivel funcional del sistema en las dos condiciones: con lubricación y sin lubricación del pistón de la jeringa. En la gráfica, el eje de ordenadas representa el error temporal en porcentaje, para inyectar 1.0 mL de solución oftálmica de lagricel y en el eje de abscisas el tiempo programado en formato de horas, minutos y segundos. La barra azul representa el porcentaje de error obtenido a lo largo del tiempo sin aplicar lubricación y la barra roja indica errores de tiempo cuando se aplica lubricación al sistema. Como podemos observar cuando se inyecta la solución oftálmica Lagricel a 16 h 20 min sin lubricar el émbolo, el error es de 0.157 % como se ilustra en la barra azul comparando al error experimental cuando se lubrica, el error temporal es de 0.107 % como lo presenta la barra roja. Este resultado confirma que la fricción entre el émbolo y la pared de la jeringa es la principal fuente de error temporal. La lubricación es una solución para disminuir el error temporal hasta más o menos 40 % de su valor original.

5.3. Caracterización del microinyector

Una vez verificado el correcto funcionamiento del sistema de microinyección se procede a su caracterización, para ello se analizan y estudian los parámetros referentes al sistema de microinyección que se consideran de mayor influencia los cuales son el intervalo de tiempo por cada inyección t_{inter} y los números de pasos del motor (n).

La Figura 5.7 muestra los resultados de dos de estas pruebas de rendimiento, ambas realizadas en $t_{inter} = 15.0$ s con $n = 15$ y 30 respectivamente, utilizando 1.0 mL de Lagricel Ofteno como fluido de prueba. Una vez que el microinyector comenzó a funcionar, el volumen inyectado y el tiempo transcurrido se registraron y se representaron gráficamente, donde el eje de ordenadas representa el tiempo

de inyección en segundos y en el eje de abscisas el volumen medido en microlitros. La figura muestra un comportamiento lineal bien definido, donde los puntos cuadrados y circulares representan datos experimentales, mientras que la línea continua representa un ajuste lineal. Como se esperaba un comportamiento lineal, la desviación entre los datos experimentales y el ajuste lineal puede tomarse como un parámetro cuantitativo para medir la estabilidad del microinyector, es decir cuanto menor es la desviación, mayor es la estabilidad. Para ambos casos, los gráficos muestran una estabilidad significativamente alta del microinyector a lo largo de todas las horas de operación. Si dividimos el tiempo total que toma cada experimento para suministrar el total de 1.0 mL , t_{Total} , por t_{inter} (15 s) y multiplicamos por n , entonces obtenemos el número total de pasos necesarios para suministrar 1.0 mL de lágrimas, $n_{Total} = 7500 \pm 8$ pasos.

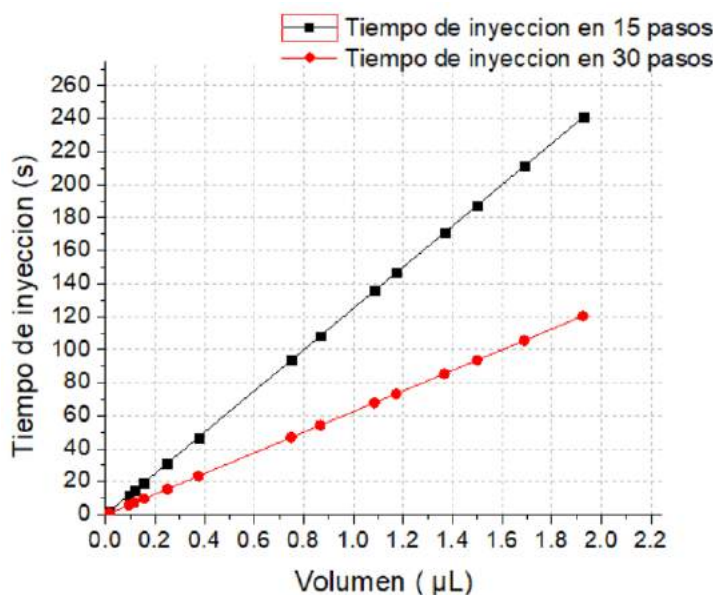


Figura 5.7: Comportamiento del tiempo de inyección del sistema de microinyección contra el volumen.

5.4. Rango de viscosidad operativa del sistema

En esta sección se realizó un conjunto de experimentos para cuantificar el error temporal que permiten determinar el comportamiento dinámico de la viscosidad de la mezcla glicerol/agua como solución de prueba adecuada para el microinyector y luego compararlo con el uso de lágrimas artificiales para definir un rango de viscosidad aceptable con un menor error temporal para el correcto funcionamiento del sistema.

5.4.1. Viscosidad de la mezcla glicerol-agua

Se ajustó la concentración de glicerol, y se obtuvieron soluciones de glicerol con un amplio rango de viscosidad y densidad. La Tabla 5.7 enumera los valores

Tabla 5.7: Viscosidad dinámica y densidad de la mezcla de glicerol-agua con diferentes concentraciones de glicerol a 20 °C.

Glycerol volume percentage (Vol %)	Viscosity η (mPa.s)	Density ρ_m (g/mL)
0	1.0051	0.9926
10	1.2232	1.0207
20	1.7389	1.0506
30	2.4843	1.0794
40	4.6036	1.1079
50	13.8694	1.1355
60	23.3642	1.1754
70	27.118	1.1997
80	78.062	1.2104
90	332.2364	1.2321
100	1428.4	1.2667

de densidad y viscosidad de las soluciones de glicerol utilizadas para definir el rango de funcionamiento del dispositivo. A medida que la concentración de glicerol cambia de 0 a 100 %, la densidad y viscosidad del líquido aumentan de 0.9926 a 1.2667 g/mL y de 1.0051 a 1428.4 mPa.s, respectivamente, a temperatura ambiente. Como se puede observar en la gráfica de la Figura 5.8(a) la viscosidad de la solución aumenta de forma exponencial al aumentar la fracción de volumen de glicerol, en especial cuando la fracción está cercana al valor del 80 %. Se puede observar que el error asociado a los resultados experimentales ilustrados por las barras de error en la misma figura es evaluado numéricamente a 0.12 % por lo que los datos son confiables. En el caso de la gráfica de la Figura 5.8(b) se observa

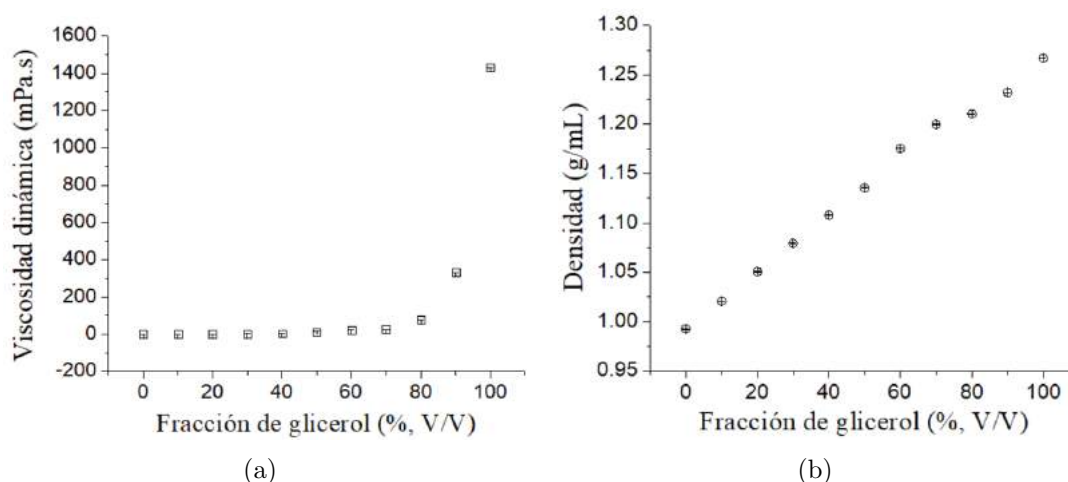


Figura 5.8: Curvas experimentales de viscosidad dinámica y densidad de la mezcla glicerol-agua con diferentes concentraciones de glicerol a 20 °C.

que la densidad de la solución aumenta linealmente con la fracción de volumen de glicerol, esto debido al incremento en masa del glicerol. El error presente en

los datos del experimento está muy reducido, evaluado a 0.021 %. Estas fracciones de volumen de glicerol se probaron con el sistema de microinyección de lágrimas artificiales a dos flujos diferentes, 1.0 mL y 2.0 mL en 16 h 20 min. Cada prueba se llevó a cabo 3 veces, y la incertidumbre promedio se determinó con base a la desviación estándar. El error para cada solución de prueba se obtuvo en relación con la diferencia de los resultados del flujo de agua.

En la Tabla 5.8 y la Figura 5.9, se puede observar que hay una tendencia evidente en los resultados generales en el rango de flujo y viscosidad probada donde el error temporal aumenta al aumentar la viscosidad de la solución hasta obtener un valor ~ 4 % para glicerol puro. Como se muestra en el eje de las abscisas

Tabla 5.8: *Tiempos reales obtenidos y sus errores para inyectar 1 mL y 2 mL de distintas fracciones de la mezcla glicerol/agua a 20 °C utilizando el sistema de microinyección de lágrimas artificiales programado a 16 h 20 min.*

Fracción volumen de glicerol (Vol. %)	Cantidad a inyectar					
	1 mL			2 mL		
	Tiempo real (h-m-s)	Difer. de tiempo (s)	Error temporal (%)	Tiempo real (h-m-s)	Difer. de tiempo (s)	Error temporal (%)
0	16-20-04	4	0.006	16-20-02	2	0.003
10	16-20-09	9	0.015	16-20-08	8	0.013
20	16-20-11	11	0.018	16-20-12	12	0.020
30	16-20-13	13	0.022	16-20-11	11	0.018
40	16-20-21	21	0.035	16-20-23	23	0.039
50	16-20-28	28	0.047	16-20-29	29	0.049
60	16-20-33	33	0.056	16-20-33	33	0.056
70	16-20-58	58	0.098	16-20-57	57	0.096
80	16-24-44	284	0.482	16-24-41	281	0.477
90	16-27-49	469	0.797	16-27-51	471	0.801
100	17-00-08	2408	4.095	17-00-10	2410	4.098

se encuentran las fracciones de volumen del glicerol que varían de 0 % a 100 % y los valores de viscosidad dinámica de cada fracción de volumen. En el eje de ordenadas se encuentran los errores temporales. Se observa que, de las fracciones de volumen de glicerol que van de 0 a 30 % los errores son muy pequeños, como se puede observar en la tabla son del orden de 0.006 % a 0.022 % para inyectar la cantidad de 1.0 mL y de 0.003 % a 0.018 % para inyectar la cantidad de 2.0 mL. En la gráfica no se pueden observar esas variaciones, donde la barra negra representa 1.0 mL y la barra azul 2.0 mL. En las otras que van de 40 a 100 % se pueden observar una proporcionalidad entre los tres parámetros que son: la fracción de volumen del glicerol, la viscosidad y el error temporal; esto es cuando se aumenta la fracción del volumen de glicerol esto tiene como consecuencia el aumento de la viscosidad y su error temporal. Se realizaron las pruebas a 20 °C de la mezcla del glicerol/agua; esto debido a que el glicerol presenta una alta viscosidad, ~ 1500 mPa.s, con respecto a los productos que se utilizarán en este sistema.

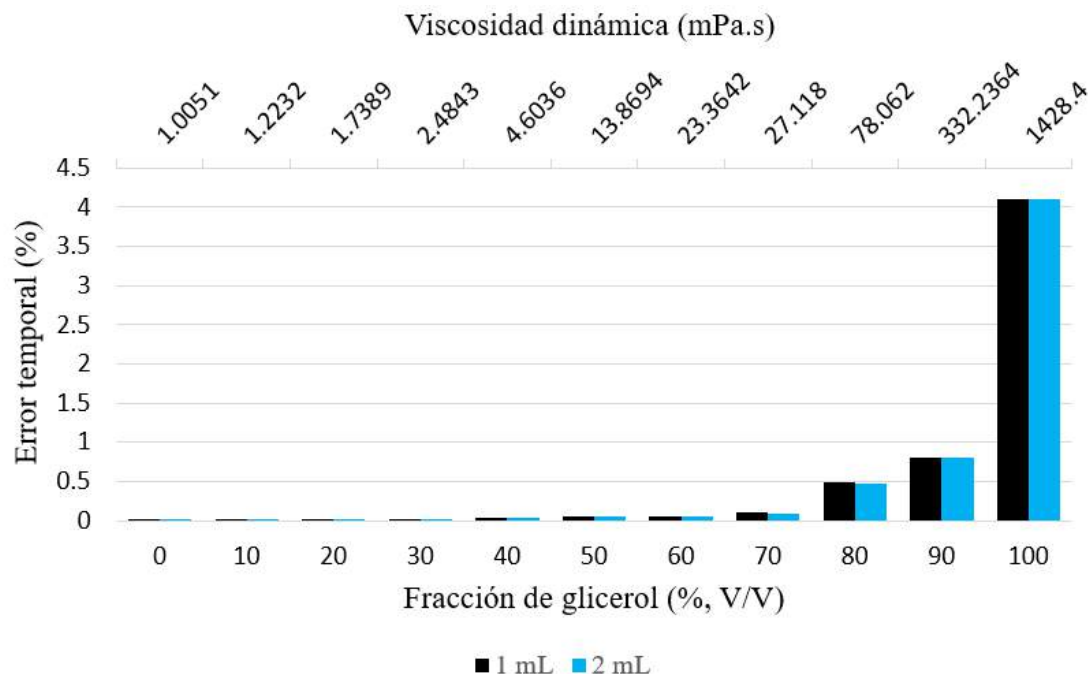


Figura 5.9: Comportamiento del tiempo de inyección del sistema de microinyección contra la fracción de glicerol.

5.4.2. Comparación de datos

Tomando los resultados de dos experimentos presentados en las subsecciones 5.1.2 y 5.4.1, al compararlos se observa que todos los valores de viscosidad encontrados por las diferentes soluciones de lágrimas artificiales comerciales a 20 °C, que van de 1.005 a 880.04 $mPa.s$, se encuentran incluidos dentro del rango de resultados de viscosidad hallados con la mezcla glicerol/agua a 20 °C, que va de 1.0051 a 1428.4 $mPa.s$. La gráfica de la Figura 5.10 incluye tres ejes, en el eje inferior de abscisas se encuentran todas las soluciones artificiales utilizadas y las fracciones de volumen de glicerol. Las fracciones de volumen de glicerol se han colocado en orden ascendente a la viscosidad que les corresponde. El eje de ordenadas a la derecha de la figura, presenta la variación de los valores de viscosidades indicados con la curva de color naranja que varía de 0 a 1600 $mPa.s$. El eje de ordenadas a la izquierda representa la variación del error temporal que varía de 0 a 4.5 % que se identifica mediante la curva de color azul. Se observa que estas dos curvas, que representan la variación de la viscosidad y del error temporal, son muy similares, la viscosidad es proporcional al error temporal. Podemos observarlo con en las ocho soluciones oftálmicas de las cuales disponemos, siete de ellas se encuentran abajo del valor de 200 $mPa.s$ y 0.5 % del error temporal. En otros términos, podemos afirmar que hay una relación entre los dos ejes ordenados para evaluar el dispositivo, así como, observar una relación entre el error temporal y las viscosidades de las soluciones. Otro ejemplo, todas las soluciones que tienen una viscosidad entre 200 y 400 $mPa.s$, para el caso de la fracción de glicerol a 90 %, sus errores también pueden ser definidos en el rango de 0.5 % al 1 %, y así sucesivamente, hasta llegar a la más grande que es el de 100 % de la fracción de glicerol con un valor de viscosidad de 1428.4 $mPa.s$ y un error temporal de 4.098 %. Se ob-

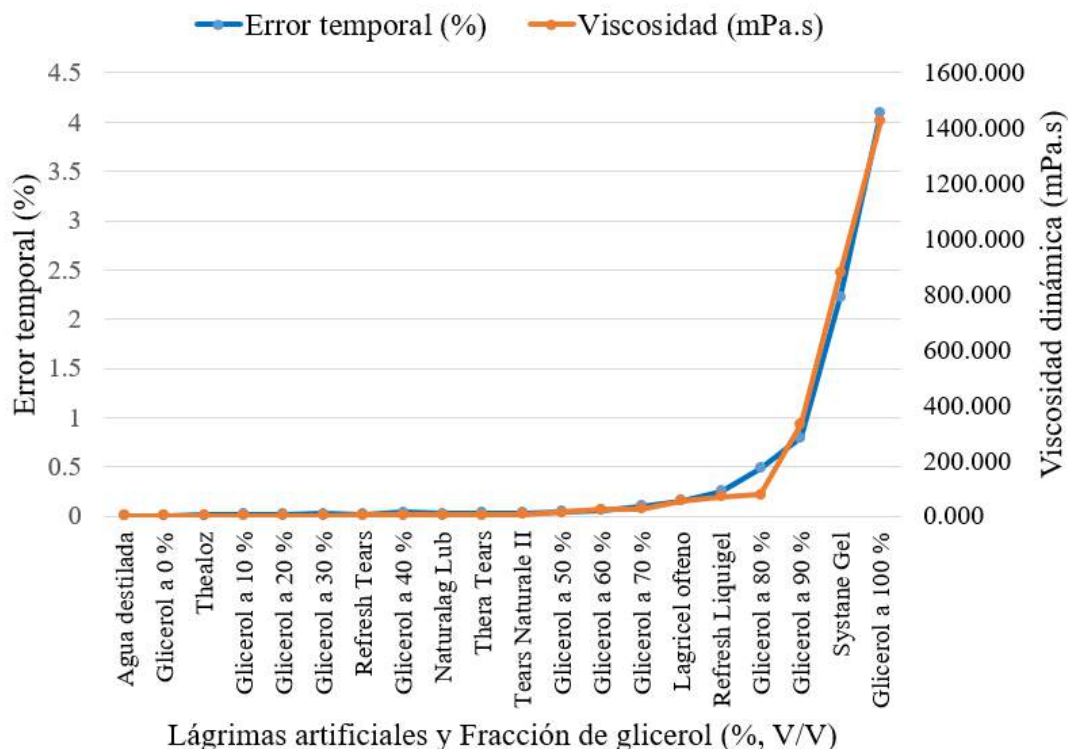


Figura 5.10: Comparacion de los resultados encontrados para inyectar 1.0 mL de soluciones de lágrimas artificiales y mezcla de glicerol/agua utilizando el microinyector.

servó también, que algunas fracciones de esta mezcla se acercaron a los valores de la viscosidad dinámica encontrados por algunas soluciones de lágrimas artificiales comerciales, como en los casos de las fracciones de 40 y 50 % con las soluciones Taers Naturelle II y Refresh Liquigel, respectivamente. Con el funcionamiento del microinyector administrando estas soluciones de los dos grupos de experimentos obtuvimos un error mayor en la mezcla glicerol-agua a 100 % , lo que significa que el dispositivo alcanzó a funcionar con un error permitido sin afectar mucho su desempeño, donde el valor fue evaluado a 4.098 % para inyectar una cantidad total de 2.0 mL.

5.4.3. Rango de viscosidad adecuado

Todos los experimentos realizados en este trabajo demuestran que el microinyector funciona sin problema en un rango de viscosidades dinámicas de 1 a 1500 mPa.s con un error temporal máximo de 5 %.

5.5. Análisis de los resultados

En esta sección, se analizan los resultados obtenidos de acuerdo a los diferentes experimentos realizados, permitiendo la evaluación y la validación del microinyector. Este análisis se divide en dos partes:

- Análisis primario: relacionado a todos los resultados obtenidos utilizando

los dos parámetros: el volumen de la solución a inyectar y el intervalo de tiempo entre inyecciones.

- *Análisis secundario*: relacionado al mejoramiento del análisis primario con un solo parámetro: la cantidad a inyectar (1.0 ó 2.0 mL).

5.5.1. Análisis primario

Las pruebas se realizaron con la siguiente configuración del sistema de micro inyección: intervalo de tiempo entre inyección cada 15 s y 30 pasos de giro del motor, esto con el objetivo de inyectar una cantidad de 1 mL en 16 h 20 min y 15 s con 15 pasos para inyectar la cantidad de 2 mL en las mismas horas y minutos. El cambio de estos parámetros no tiene influencia con el dispositivo, aunque en la parte de la caracterización, hemos observado que la variación es lineal.

Se tienen dos parámetros que el usuario debe especificar para obtener la dosis deseada de lágrimas de acuerdo con sus necesidades como se observa en el algoritmo 1, la forma más natural puede ser especificar un volumen total de medicamento y el tiempo total de inyección; por ejemplo 1.0 mL en 5.0 h. Otra forma puede ser especificar 1 gota ($\sim 50 \mu\text{L}$) cada 15 s. Finalmente, el usuario estará especificando el flujo promedio de lágrimas que necesita para sentirse mejor. A partir de ese flujo, se debe determinar el número de pasos que debe girar el motor y el tiempo para hacerlo.

El volumen de las lágrimas inyectadas por cada paso del motor depende del diseño mecánico del émbolo dentado, el acoplamiento de los engranajes y el diámetro de la jeringa, lo cual debe corroborarse en cualquier diseño de forma experimental. Para el presente caso, la inyección de 1.0 mL le toma el microinyector 7500 pasos ($0.133 \mu\text{L}/\text{paso}$). Tomando como enfoque común la equivalencia médica práctica de 20 gotas equivalentes a 1.0 mL, es necesario rotar el motor ~ 375 pasos para obtener 1 gota de lágrimas. Por ejemplo, si el usuario necesita media gota cada 15 s, debe ingresar a la pantalla interactiva de Android $n = 188$ y $t_{\text{inter}} = 15$. El motor tardará 0.56 s para inyectar el fluido. Esta operación se repetirá periódicamente cada 15 s hasta que el usuario detenga el dispositivo o el microinyector detecte el fin de carrera del émbolo. En caso de que el usuario necesite un mayor volumen de líquido, puede duplicar o triplicar la dosis siempre que lo necesite aumentando o disminuyendo el número de pasos. De manera equivalente, el usuario puede optar por aumentar o disminuir el intervalo de tiempo entre inyecciones, lo cual se puede hacer en cualquier momento. El volumen mínimo posible de lágrimas para inyectar es el equivalente a 1 paso del motor ($0.133 \mu\text{L}$), el máximo es el volumen total de la jeringa (2.0 mL).

Para el diseño mecánico del presente microinyector, la relación entre el flujo Q , t_{inter} , y n viene dada por:

$$Q = \frac{0.1333}{t_{\text{inter}}} n \left(\frac{\mu\text{L}}{\text{s}} \right) = \frac{2.2 \times 10^{-3}}{t_{\text{inter}}} n \left(\frac{\mu\text{L}}{\text{min}} \right). \quad (5.1)$$

La relación dada por la Ecuación 5.1 se puede establecer fácilmente, una vez que se conoce el número total de pasos necesarios para vaciar el volumen total de

la jeringa; es a través de pruebas experimentales que este parámetro debe establecerse finalmente. Al analizar las tablas y figuras resultantes de las pruebas, se puede concluir que los valores de tiempos obtenidos como parámetro importante, son casi los mismos, con una diferencia poco significativa del tiempo preprogramado. Sin embargo, la diferencia del error temporal puede deberse a errores en las piezas móviles del sistema de microinyección (engranajes entre el motor y el émbolo de inyección, engranajes propios del motor), al sistema de control y de potencia del motor (circuitaría lógica y de potencia para alimentación, pérdidas de pasos por baja carga de la batería), o a la dinámica de los productos de lágrimas dentro del capilar y la jeringa (efecto de la gravedad, longitud y diámetro del capilar, fricción del émbolo de la jeringa), entre otras causas. Aunque para propósitos prácticos no tiene implicaciones mayores, además de que se puede corregir aplicando la lubricación en la goma del émbolo lo cual permite reducir el error temporal para inyectar una cantidad más precisa a los pacientes. Se puede optimizar el microinyector, eligiendo un material compatible como el acero inoxidable (material recomendado para la fabricación de sistemas biomédicos) para fabricar la parte de transmisión del movimiento conectada al motor permitiendo superar o romper la fuerza de fricción.

5.5.2. Análisis secundario

Para un manejo sencillo del microinyector enfocado a todo tipo de personas (mayor o menor de edad), y en base al análisis primario presentado, podemos asegurar que el sistema de microinyección funcionará correctamente para entregar la cantidad de 1 *mL* o 2 *mL* según el grado de enfermedad del paciente, pudiendo modificar la configuración de dos parámetros que el usuario necesita, que son los números de pasos y el intervalo de tiempo. Con un solo parámetro, que es la cantidad a inyectar en un día (1.0 *mL* o 2.0 *mL*), se permite un manejo más fácil para el usuario, que sólo necesita especificar un volumen de la solución de lágrima artificial.

Por lo que el usuario no necesitará definir los pasos del motor y el intervalo de tiempo. Con la segunda configuración el usuario puede decidir si quiere una dosis de 1.0 *mL* o 2.0 *mL*, lo cual va a cargar para aplicarse en un tiempo definido de 16 h 20 min. El nuevo algoritmo, que representa las nuevas secuencias de pasos lógicos en el funcionamiento del dispositivo en las líneas 2, 3, 9, 10, 11, 25, 26 y 27, el nuevo programa general del microcontrolador utilizado se ha obtenido con sencillas modificaciones y con una nueva interfaz de usuario. Para llegar al éxito de estas modificaciones se cambiaron los parámetros referentes al números de pasos e intervalo de tiempo de inyección en el programa a dos constantes fijas según las cantidades que se requieren inyectar y luego se definen otras variables que permiten la selección de funciones. El nuevo programa se configura con dos funciones principales bien especificadas, una para inyectar la cantidad de 1.0 *mL* y otra para la cantidad de 2.0 *mL* todo el día (16 h 20 min).

En la Figura 5.11 se muestra el cambio en la interfaz en la que se hicieron las pruebas en la parte de configuración sobre el Intervalo y Número de pasos, como se puede comparar con el de la Figura 4.21. Con la modificación que se hizo, se observa que estas dos configuraciones fueron cambiando en una sola usando la

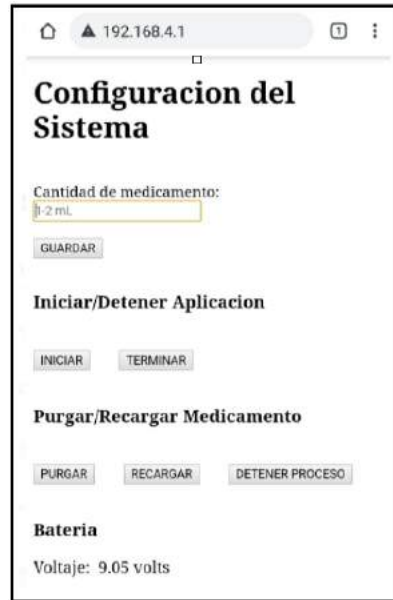


Figura 5.11: Versión final del Interfaz para controlar el microinyector.

configuración de «Cantidad de medicamento» que se necesita aplicar en un día completo. En los apéndices B.1 hasta B.5 se muestran los programas principales que se cargaron al microcontrolador para supervisar todo el funcionamiento del microinyector. Se puede observar la diferencia entre la programación de la parte web con el uso de la configuración de la Figura 4.21 (apéndice B.4) comparando con la configuración de la Figura 5.11 (apéndice B.5) en las líneas 9 - 10. La ventaja que tiene esta nueva interfaz, es que el usuario no necesita programar el número de pasos y el intervalo de tiempo. Con las dos cantidades 1.0 *mL* o 2.0 *mL* se puede definir (según el caso médico del usuario) qué volumen se debe considerar suministrar; por ejemplo, para personas que tienen un grado severo, ellos pueden usar la cantidad de 2 *mL* y las personas que manifiesten un grado leve o moderado, se puede programar aplicar la cantidad de 1 *mL*.

El nuevo algoritmo 2 representa las nuevas secuencias de pasos lógicos en el funcionamiento del microinyector con cambios en las líneas 2, 3, 9, 10, 11, 25, 26 y 27.

Algorithm 2 Control de secuencia del sistema de microinyección modificado

```
1: Empezar
2: Leer_EEPROM (Cantidad_de_medicamento)
3: Inicializar_Variables (Cantidad_de_medicamento)
4: Comenzar_Servidor ()
5: Establecer_Puertos_I/O ()
6: Continuo_Ciclo ()
7: if Solicitud_Cliente_Web then
8:   if Boton_Guardar then
9:     Leer_Pagina_web (Cantidad_de_medicamento)
10:    Guardar_en_EEPROM (Cantidad_de_medicamento)
11:    Inicializar_Variables (Cantidad_de_medicamento)
12:   if Presionar_Boton then
13:     Girar_Motor_Derecho ()
14:   if Retraer_Boton then
15:     Girar_Motor_Izquierdo ()
16:   if Detener_Boton then
17:     Parar_Motor()
18:   if Boton_Iniciar then
19:     Marcar_Inicio_Activo
20:   if Boton_Terminar then
21:     Marcar_Inicio_Inactivo
22:   if Tiempo_Activo > 10 Segundos then
23:     Actualizar_Voltaje_Bateria ()
24: if Marcar_Inicio_Activo then
25:   if Intervalo >= Constante_Definada then
26:     Mover_Motor (Const_Numero_Pasos)
27:     Guardar_Datos_en_EEPROM (Const_Numero_Pasos)
28:   if Numero_Pasos >= Pasos_MAX then
29:     Marcar_Inicio_Inactivo
30: if Marcar_Inicio_Inactivo then
31:   Parar_Motor;
32:   Guardar_Pasos_en_EEPROM;
33: Acabar
```

Por lo tanto, este método de inyección continua y pulsada de lágrimas artificiales, se propone para personas que padecen la enfermedad del ojo seco y es compatible con un dispositivo Android, capaz de conectarse a la red Wi-Fi; este

dispositivo se utilizará para inyectar una solución de gotas de lubricante médico de forma automática y continua en los ojos del paciente. El dispositivo no requiere capacitación o entrenamiento especial para su uso por parte de los pacientes, y garantiza su efectividad en el tratamiento; la selección del flujo correcto evita la inundación de los ojos y la humectación de los párpados. El médico y el paciente pueden elegir entre la variedad de fórmulas de lágrimas artificiales disponibles. Cuando la gota toca el globo ocular, el parpadeo instintivo permite extender la lágrima artificial sobre el ojo. Como no hay contacto directo entre el dispositivo y los globos oculares, se evitan los problemas de irritación por fricción ocular y se evita la contaminación microbiológica del medicamento. El depósito mantiene el fluido a temperatura ambiente.

El diseño permite que la inyección de lágrimas no sea invasiva, ya que asegura la comodidad en el usuario, esto, a diferencia de las bombas externas que utilizan un tubo instalado por vía subcutánea para alcanzar el saco conjuntival lateral, lo cual puede resultar traumático y propenso a la contaminación microbiológica. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pacientes con ojos secos pertenecen, generalmente, a la población de edad avanzada, por lo tanto, un dispositivo de microinyección portátil, automático y práctico como el presentado aquí, puede paliar las limitaciones físicas del paciente. El microinyector puede tener muchas otras ventajas considerables en pacientes con problemas motores, discapacitados, ancianos y niños. Reduce los costos médicos ampliando la cobertura y acceso a la población permitiendo asegurar la comodidad del paciente. Actualmente se está valorando la posibilidad de tramitar los permisos regulatorios correspondientes en México (COFEPRIS), para realizar un estudio médico amplio, con 100 pacientes que sufren de síndrome de ojo seco. Los pacientes que participen, utilizarán el sistema de microinyección de lágrimas artificiales durante seis meses continuos, regulando el flujo de acuerdo a sus necesidades y otros seis meses atendiendo el problema por goteo manual. Posteriormente se publicarán los resultados en los que los pacientes establecerán la diferencia en su bienestar al comparar ambos métodos. Murube et al. [60] llevaron a cabo estudios clínicos en seis pacientes que manifestaron clínicamente casos severos de ojo seco, a quienes se les aplicaron continuamente lágrimas artificiales en la superficie del ojo usando un catéter implantado por vía subcutánea y concluyeron que la superficie ocular de todos los pacientes mejoró, esto comparado con la aplicación tópica manual de gotas. Ruben et al. [81] también realizaron estudios pioneros sobre la aplicación continua de lágrimas artificiales, concluyendo que este método alivia los síntomas en condiciones severas de ojo seco no mitigadas por otros métodos. Estos informes anteriores demuestran las ventajas de la inyección continua y la viabilidad de las aplicaciones clínicas del presente microinyector.

Capítulo 6

Conclusiones

En este último capítulo se presentan las conclusiones importantes logradas en este trabajo de investigación, diseño y construcción del prototipo y los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis. También se encuentran las recomendaciones y las indicaciones futuras que se necesitan para completar el proyecto.

6.1. Conclusiones

En esta tesis doctoral se estableció el objetivo de diseñar y construir un sistema de microinyección de lágrimas artificiales siguiendo la metodología VDI 2206 para obtener las partes mecánicas, electrónicas y de control, que, cuando se integran, forman un equipo inteligente y funcional con las características solicitadas que cumplen los objetivos de este trabajo. Partiendo de la hipótesis: el control inalámbrico del microinyector para pacientes que padecen síndrome de ojo seco con caso severo, permitirá mejorar la administración de lágrimas artificiales, de manera continua, con un error temporal real mínimo, sustituyendo el sistema lagrimal por un sistema de microinyección de lágrimas artificiales colocado sobre el brazo de gafas comunes. Los principales resultados de esta tesis de investigación y desarrollo tecnológico, permiten presentar las siguientes conclusiones:

- Se logró construir un sistema de microinyección de lágrimas artificiales, el cual se coloca en el brazo de gafas comunes, con funcionamiento inalámbrico.
- Todas las funciones del dispositivo se controlan automáticamente de forma remota mediante una interfaz programada en dispositivo móvil con un sistema Android.
- El dispositivo tiene la capacidad de controlar el flujo de lágrimas a inyectar, emulando los valores de flujo producidos por el sistema lagrimal humano.
- El dispositivo supera muchas de las deficiencias inherentes al goteo del método manual, tiene un depósito de jeringa para mantener y administrar las lágrimas artificiales. Un émbolo impulsado electrónicamente empuja la solución hacia un capilar que la transfiere a los ojos del paciente.
- Las especificaciones técnicas del sistema de microinyección de lágrimas artificiales son: fuente de alimentación 9 V-DC (Batería recargable), voltaje

de operación 5 V-DC, rango de flujo 0.13 - 60 $\mu L/min$, rango del volumen 0.0 - 2.0 mL , Tiempo de operacion 16 h 20 min por día, tiempo de relleno/vacío de lágrimas artificiales en el reservorio 30 s, panel de configuración con posibilidad en muchas idiomas, Rango de temperatura -20 a 60 $^{\circ}C$ y dimensiones de $85 \times 45 \times 25\text{ cm}$ con un peso de 120 g.

- Las pruebas experimentales confirmaron la viabilidad de las soluciones de diseño. El intervalo de tiempo en una inyección de medicamento representa el factor más importante para la operación del dispositivo. Se realizó con excelentes resultados.
- El dispositivo funciona sin problema en un rango de viscosidades dinámicas de 1 a 1500 $mPa.s$ con un error temporal máximo de 5 % con la mezcla de glicerol/agua y un error de 2.2% con las ocho soluciones de lágrimas artificiales comerciales utilizadas en esta tesis.
- El dispositivo puede ser manipulado por pacientes mayores o menores de edad con la garantía de una inyección precisa, lo que coadyuvará al tratamiento médico para pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados suministrando soluciones oftálmicas sin alterar sus propiedades lubricantes.
- Para los pacientes que normalmente solicitan asistencia, los costos de la atención hospitalaria pueden reducirse.
- La posible configuración del dispositivo portátil a través del módulo Wi-Fi es bastante ventajosa. Permite al usuario monitorear y manipular de forma remota todas las variables del microinyector, desde cualquier dispositivo Android con acceso a una conexión a Internet.
- Finalmente, el dispositivo puede operar de manera eficiente como un dispositivo de referencia para el tratamiento del síndrome de ojo seco, la investigación clínica, fisiológica y farmacéutica.

6.2. Recomendaciones

Es de suma importancia tener en cuenta las siguientes recomendaciones del sistema de microinyección de lágrimas artificiales:

- Se recomienda al usuario leer el manual antes de utilizar este sistema de microinyección, con el fin de evitar un mal uso.
- El sistema está fabricado con componentes electrónicos y se recomienda evitar exponerlos a sustancias líquidas para prolongar mucho más su vida y evitar un cortocircuito.
- El sistema cuenta con una señal luminosa que indica al usuario la carga de la batería.

6.3. Trabajos Futuros

A continuación se indican los trabajos que podrían darle continuidad al proyecto del sistema de microinyección.

- Sustituir el sistema lagrimal por un sistema de microinyección automático más pequeño (de 3 cm^3 de volumen) de lágrimas artificiales colocado sobre el brazo de lentes comunes.
- Diseñar y fabricar un sensor para la detección de la cantidad de lágrima natural en el ojo.

Bibliografía

- [1] Abelson, MB and Lafond, A. *3500 Years of Artificial Tears.*, Review of Ophthalmology, 2014.
- [2] Clegg, J.P.; Guest, J.F.; Lehman, A.; Smith, A.F. *The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists.*, Ophthalmic Epidemiol, vol.13, 263-274, 2006.
- [3] Schaumberg, D.A.; Sullivan, D.A.; Buring, J.E.; Dana, M.R. *Prevalence of dry eye syndrome among US women.*, Am. J. Ophthalmol, vol.136, 318-326, 2003.
- [4] Schaumberg, D.A.; Dana, R.; Buring, J.E.; Sullivan, D.A. *Prevalence of dry eye disease among US men: Estimates from the Physicians' Health Studies.*, Arch. Ophthalmol, vol. 127, 763–768, 2009.
- [5] Osae, A.; Gehlsen, U.; Horstmann, J.; Siebelmann, S.; Stern, M.; Kumah, D.; Steven, P. *Epidemiology of dry eye disease in Africa: The sparse information, gaps and opportunities.* Ocul. Surf., vol.15, 159–168, 2017
- [6] Song, P.; Xia, W.; Wang, M.; Chang, X.; Wang, J.; Jin, S.; Wang, J.; Wei, W.; Rudan, I. *Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: A systematic review and meta-analysis.* J. Glob. Health, vol.8, 020503, 2018
- [7] Donthineni, P.R.; Kammari, P.; Shanbhag, S.S.; Singh, V.; Das, A.V.; Basu, S. *Incidence, demographics, types and risk factors of dry eye disease in India: Electronic medical records driven big data analytics report I.* Ocul. Surf., vol.17, 250–256, 2019
- [8] Andrade, F.N.V.; Flores, T.E.M.; Barzola, C.V.R.; Mestanza, P.M.G. *Síndrome de ojo seco asociado al computador, manifestaciones clínicas y factores de riesgo.* Sinerg. Educ. 2020.
- [9] Doughty, M.J.; Fonn, D.; Richter, D.; Simpson, T.; Caffery, B.; Gordon, K. *A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada.* Optom. Vis. Sci. Off. Publ. Am. Acad. Optom., vol.74, 624–631, 1997

-
- [10] Shimmura, S.; Shimazaki, J.; Tsubota, K. *Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. Cornea*, vol.18, 408–411, 1999
 - [11] Yazdani, C.; McLaughlin, T.; Smeeding, J.E.; Walt, J. *Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. Clin. Ther.*, vol.23, 1672–1682, 2001
 - [12] Stapleton, F.; Alves, M.; Bunya, V.Y.; Jalbert, I.; Lekhanont, K.; Malet, F.; Na, K.S.; Schaumberg, D.; Uchino, M.; Vehof, J.; et al. *Tfso deus ii epidemiology report. Ocul. Surf.*, 15, 334–365, 2017
 - [13] Cohen, Adam J and Brazzo, Brian G and Mercandetti, Michael. *The lacrimal system*, Springer, 2006
 - [14] Tsubota, Kazuo. *Tear dynamics and dry eye*, Progress in retinal and eye research, vol.17, num.4, 565-596, 1998
 - [15] DKessing, Svend Vedel. *Mucous gland system of the conjunctiva. A quantitative normal anatomical study*, Acta ophthalmologica, vol.51, Suppl-95, 1968
 - [16] Botelho, Stella Y. *Tears and the lacrimal gland*, Scientific American, vol.211, num.4, 78-87, 1964
 - [17] Alicia Gómez-Cobián González. *Lagrimo en el lactante*, Familia y Salud, 2013.
 - [18] Pucker, Andrew D and Jones-Jordan, Lisa A and Kunnen, Carolina ME and Marx, Sebastian and Powell, Daniel R and Kwan, Justin T and Srinivasan, Sruthi and Sickenberger, Wolfgang and Jones, Lyndon and others. *Impact of meibomian gland width on successful contact lens use*, Contact Lens and Anterior Eye, vol.42, num.6, 646-651, 2019
 - [19] Larke, John R and Larke, John. *The eye in contact lens wear*, Butterworths Toronto, Canada, 1985
 - [20] Sweeney, Deborah F and Millar, Thomas J and Raju, Shiwani R. *Tear film stability: a review*, Experimental eye research, vol.117, 28-38, 2013
 - [21] Rolando, Maurizio and Zierhut, Manfred. *The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease*, Survey of ophthalmology, vol.45,S203-S210, 2001
 - [22] Bron, AJ and Tiffany, JM and Gouveia, SM and Yokoi, N and Voon, LW. *Functional aspects of the tear film lipid layer*, Experimental eye research, vol.78, num. 3, 347-360, 2004
 - [23] Scott CA, Catania LJ, Larkin KM, Melton R, Semes LP, Shovlin JP. *Optometric clinical practice guideline care of patient with ocular surface disease*, Reference guide for clinicians, 37-49, 1999

-
- [24] Al-Saedi, Zahraa and Zimmerman, Allison and Devi Bachu, Rinda and Dey, Surajit and Shah, Zahoor and Baugh, Reginald and HS Boddu, Sai. *Dry eye disease: present challenges in the management and future trends*, Current pharmaceutical design, vol.22, num. 28, 4470-4490, 2016
 - [25] Debbasch C, Pouliquen P. *Compte rendu de 3rd International conference on the lacrynmal gland tear film and dry eye syndromes*, congrès de Maui, Revue Sicca n°15, eds La librairie Médicale, Laboratoires Théa, Novembre 2000
 - [26] Holly, F. *Basic factors underlying the formation and stability of preocular tear film*, World Congress on the Cornea III, 1988
 - [27] Rawas-Qalaji, Mutasem and Williams, Cheryl-Ann. *Advances in ocular drug delivery*, Current eye research, vol.37, num. 5, 345-356, 2012
 - [28] Andres, S and Garcia, ML and Espina, M and Valero, J and Valls, O. *Tear pH, air pollution, and contact lenses*, American journal of optometry and physiological optics, vol.65, num. 8, 627-631, 1988
 - [29] López García, JS and García Lozano, I and Martínez Garchitorena, J. *Estimación del grosor de la capa lipídica lagrimal mediante colores interferenciales en distintos tipos de ojo seco*, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, vol.78, num. 5, 257-264, 2003
 - [30] Lemp, Michael A and Bron, Anthony J and Baudouin, Christophe and del Castillo, José M Benítez and Geffen, David and Tauber, Joe and Foulks, Gary N and Pepose, Jay S and Sullivan, Benjamin D. *Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease*, American journal of ophthalmology, vol.151, num. 5, 792-798, 2011
 - [31] Willshire, Catherine and Buckley, Roger J and Bron, Anthony J. *Estimating basal tear osmolarity in normal and dry eye subjects*, Contact Lens and Anterior Eye, vol.41, num. 1, 34-46, 2018
 - [32] Sullivan, David A and Stern, Michael E and Tsubota, Kazuo and Dartt, Darlene A and Sullivan, Rose M and Bromberg, B Britt. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 3: Basic Science and Clinical Relevance Part B*, Springer Science & Business Mediae, vol.506, 2013
 - [33] Hecht, Eugene and Dal Col, Raffaello. *TÓptica*, Addison-Wesley Iberoamericana, 2000
 - [34] Tiffany, JM and Winter, N and Bliss, G. *Tear film stability and tear surface tension*, Current eye research, vol.8, num. 5, 507-515, 1989
 - [35] Mayorga, Myriam Teresa. *Estabilidad de la película lagrimal precorneal*, Ciencia y tecnología para la salud visual y ocular, vol.7, num. 2, 141-156, 2009
 - [36] Davson, Hugh. *Physiology of the Eye*, Macmillan International Higher Education, 1990
-

-
- [37] <https://docplayer.es/7669982-Actualizacion-en-el-sindrome-del-ojo-seco-y-como-personalizar-el-tratamiento.html>
 - [38] Nebbioso, Marcella and Fameli, Valeria and Gharbiya, Magda and Sacchetti, Marta and Zicari, Anna Maria and Lambiase, Alessandro. *Investigational drugs in dry eye disease*, Expert opinion on investigational drugs, vol.25, num. 12, 1437-1446, 2016
 - [39] Marcet, Marcus M and Shtein, Roni M and Bradley, Elizabeth A and Deng, Sophie X and Meyer, Dale R and Bilyk, Jurij R and Yen, Michael T and Lee, W Barry and Mawn, Louise A. *Safety and efficacy of lacrimal drainage system plugs for dry eye syndrome: a report by the American Academy of Ophthalmology*, Ophthalmology, vol.122, num. 8, 1681-1687, 2015
 - [40] Torras J, Moreno S. *Lágrimas artificiales*, Annalsd'Oftalmologia, vol.14, num. 2, 70-84, 2006
 - [41] De la Colina, Juan A Durán. *Complicaciones de las lentes de contacto*, Ediciones Díaz de Santos, 1998
 - [42] Rodríguez Suárez, Clara Rosario. *Agudeza visual funcional en pacientes con síndrome de ojo seco y su relación con el test de Shirmer y But*, 2008
 - [43] Kantor, A. *Clinical Update On Dry Eye Disease For Non Ophthalmologist Physicians*, Revista médica clínica CONDES, vol.21, num.6, 883-890, 2012
 - [44] <https://www.clinicarementeria.es/pruebas-diagnosticas/diagnostico-osmolaridad-lagrima-tearlab>
 - [45] Resua, Carlos García and Pérez, Javier González and Vilar, Eva Yebra-Pimentel. *Test de McMonnies: una herramienta de apoyo en la detección de la sequedad ocular*, Revista española de contactología, vol.11, num. 1, 63-70, 2004
 - [46] Saldmann, F. *El mejor medicamento eres tú: la salud está en tus manos*, Aguilar, 2014.
 - [47] Doughty, Michael J., and Sara Glavin. *Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review.*, Ophthalmic and Physiological Optics, vol.29, num. 6, 573-583, 2009.
 - [48] Bitton, Etty and Crncich, Vanessa and Brunet, Noemie. *Does the temperature of an artificial tear affect its comfort?*, Clinical and Experimental Optometry, vol.101, num. 5, 641-647, 2018
 - [49] Lopez M. *Propiedades físico-químicas de las lágrimas artificiales*, Madrid: cultiva libros, 17-19, 2014
 - [50] Nichamin, Louis D. *Glaukos iStent® trabecular micro-bypass*, Middle East African journal of ophthalmology, vol.16, num. 3, 138-146, 2009.

-
- [51] Glaukos Corporation. *Glaukos iStent® Trabecular Micro-Bypass Stent, Reduced IOP and Lowered Medication Burden in Patients with Severe Glaucoma, According to New Study*, 2018. <http://investors.glaukos.com/investors/press-releases/pressrelease-details/2018/Glaukos-iStent-Trabecular-Micro-Bypass-Stent-Reduced-IOP-and-Lowered-Medication-Burden-in-Patients-with-Severe-Glaucoma-According-to-New-Study/default.aspx> accessed 11.11.19.
 - [52] Ivantis Groundbreaking. *Innovation for Glaucoma Treatment*, 2019. <http://www.ivantisinc.com/hydrus-microstent.php> 10.11.19.
 - [53] Tech. *Our Technology EyePoint Pharm Inc.*, <https://eyepointpharma.com/ourtechnology/> 11.22.19.
 - [54] Ashton, Paul. *Psivida and ophthalmic drug delivery*, OnDrug Deliv, vol.54, 18-9, 2015.
 - [55] Nagaich, Upendra. *Recent advances in ocular drug delivery system*, Journal of advanced pharmaceutical technology & research, vol.5, num. 4, 151, 2014.
 - [56] Alhalafi, Ali Mohammed. *Applications of polymers in intraocular drug delivery systems*, Oman journal of ophthalmology, vol.10, num. 1, 3, 2017.
 - [57] Mehta, Hemal and Gillies, Mark and Fraser-Bell, Samantha. *Perspective on the role of Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) in the management of diabetic macular oedema*, Therapeutic advances in chronic disease, vol.6, num. 5, 234-245, 2015.
 - [58] Dohlman, CH and Doane, MG and Reshmi, CS. *Mobile infusion pumps for continuous delivery of fluid and therapeutic agents to the eye*, Annals of ophthalmology, vol.3, num. 2, 126, 1971.
 - [59] Rehkoepf, PG and Goldberg, DB and Mondino. *Implante closed delivery system to external eye*, Investigate Ophthalmology & visual science, 145-146, 1979.
 - [60] Murube, Juan and Murube, Eduardo and ChenZhuo, Lucia and Rivas, Luis. *Subcutaneous abdominal artificial tears pump-reservoir for severe dry eye*, Orbit, vol.22, num. 1, 29-40, 2003.
 - [61] Pillay, Viness and Choonara, Yahya E and du Toit, Lisa C. *Intraocular drug delivery technologies: advancing treatment of posterior segment disorders of the eye*, Nano-biomaterials for ophthalmic drug delivery, 407-460, 2016.
 - [62] Du Roure, Olivia and Lindner, Anke and Nazockdast, Ehssan N and Shelley, Michael J. *Dynamics of flexible fibers in viscous flows and fluids*, Annual Review of Fluid Mechanics, vol.51, 539-572, 2019
 - [63] Eren, Halit and Webster, John G. *Measurement, Instrumentation, and sensors handbook: spatial, mechanical, thermal, and radiation measurement*, CRC Press, 2016

-
- [64] Hagen, Gotthilf. *Ueber die Bewegung des Wassers in engen cylindrischen Röhren*, Annalen der Physik, vol.122, num. 3, 423-442, 1839
 - [65] Kirby, Brian J. *Micro-and nanoscale fluid mechanics: Transport in microfluidic devices*, Cambridge university press, 2010
 - [66] Sianoudis, IA and Drakaki, E. *An approach to Poiseuille's law in an undergraduate laboratory experiment*, Eur. J. Phys., Vol. 29, num. 3, 489, 2008
 - [67] Carletti, Eduardo *Motores paso a paso, características básicas*, [Hhttp://robotsargentina.com.ar/MotorPP_basico.htm](http://robotsargentina.com.ar/MotorPP_basico.htm), 2007.
 - [68] <http://robots-argentina.com.ar/MotorPP-basico.htm>
 - [69] Conti, Francisco *Motores paso a paso*, Tecnibook Ediciones, 2005
 - [70] Acarnley, Paul P. *Stepping motors: a guide to theory and practice*, Iet, num. 63, 2002
 - [71] Budynas, Richard Gordon and Nisbett, J Keith and others. *Shigley's mechanical engineering design*, McGraw-Hill New York, Vol. 8, 2008
 - [72] Kolban, Neil. *Kolban's Book on ESP8266. 2016*, Acceso em, Vol. 2, 2017
 - [73] Handayani, Tri P and Hulukati, Stephan A and Jaya, Risman and Tiandho, Yuant and Abdullah, Riska. *The prototype of solar-powered building lighting IoT*, IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Vol. 486, num. 1, 012079, 2019
 - [74] *Modules ESP8266*, Community Wiki, May 2017. Disponible en <http://www.esp8266.com/wiki/doku.php?id=esp8266-module-family>. [less/documentation/0aesp8266ex-datasheet-en.pdf](https://documentation/0aesp8266ex-datasheet-en.pdf) (accedida el 20 de junio de 2018).
 - [75] I. Grokhotkov. *ESP8266 Arduino Core*, GitHub, 2017. Disponible en <https://arduino-esp8266.readthedocs.io/en/latest/esp8266wifi/readme.html>.
 - [76] Für mechatronische Systeme, Entwicklungsmethodik. *Design methodology for mechatronic systems: VDI 2206, VDI-Richtlinien, vol. 2206*, Beuth Verlag GmbH, Vol. 2206, Berlin, 2004
 - [77] Bhojwani, Rajan and Cellesi, Francesco and Maino, Anna and Jalil, Assad and Haider, David and Noble, Bruce *Treatment of dry eye: An analysis of the British Sjögren's Syndrome Association comparing substitute tear viscosity and subjective efficacy*, Contact Lens and Anterior Eye, vol.34, num. 6, 269-273, 2011
 - [78] *L293DD Datasheet*, Community Wiki, April 2018. Disponible en <https://pdf1.alldatasheet.com/datasheet-pdf/view/22433/STMICROELECTRONICS/L293DD.html>.

-
- [79] Simmons, Peter A and Vehige, Joseph G., *Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment*, in Cornea, Vol. 26, n. 3, LWW, 294-302, 2007.
- [80] Tiffany, John M, *The viscosity of human tears*, International ophthalmology, Vol. 15, n. 6, 371-376, 1991.
- [81] Ruben, MONTAGUE and Trodd, CHARLES, *Constant perfusion for dry eyes and sockets.*, Br. J. Ophthalmol., Vol. 62, n. 4, 268-270, 1978.
- [82] Reddy, Prabashni and Grad, Oren and Rajagopalan, Krithika, *The economic burden of dry eye: a conceptual framework and preliminary assessment*, Cornea, Vol. 23, n. 8, 751-761, 2004.
- [83] Yamada, Masakazu and Mizuno, Yoshinobu and Shigeyasu, Chika, *Impact of dry eye on work productivity*, ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR, Vol. 4, 307, 2012.
- [84] Waduthantri, Samanthila and Yong, Siew Sian and Tan, Chien Hua and Shen, Liang and Lee, Man Xin and Nagarajan, Sangeetha and Hla, Mynt Htoon and Tong, Louis, *Cost of dry eye treatment in an Asian clinic setting*, PloS one, Vol. 7, n. 6, e37711, 2012.
- [85] Yu, Junhua and Asche, Carl V and Fairchild, Carol J, *The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis*, Cornea, Vol. 30, n. 4, 379-387, 2011
- [86] Reddy, Mertzanis, Polyxane and Abetz, Linda and Rajagopalan, Krithika and Espindle, Derek and Chalmers, Robin and Snyder, Christopher and Caffery, Barbara and Edrington, Timothy and Simpson, Trefford and Nelson, J Daniel and others, *The relative burden of dry eye in patients' lives: comparisons to a US normative sample*, Investigative ophthalmology & visual science, Vol. 46, n. 1, 46-50, 2005.
- [87] Miljanović, Biljana and Dana, Reza and Sullivan, David A and Schaumberg, Debra A, *Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life*, American journal of ophthalmology, Vol. 143, n. 3, 409-415, 2007.
- [88] Patel, VD and Watanabe, JH and Strauss, JA and Dubey, AT, *Work productivity loss in patients with dry eye disease: an online survey*, Current medical research and opinion, Vol. 27, n. 5, 1041-1048, 2011.
- .

Apéndice A

Análisis financiero del microinyector

En este apéndice se desglosa cada monto utilizado en la investigación, diseño y construcción del prototipo. Dentro de estos están inmersos la cantidad de materiales, maquinaria, mano de obra, entre otros gastos que serán analizados para determinar el costo final del prototipo.

A.1. Análisis económico del sistema de microinyección

En el análisis financiero se consideran dos aspectos, los cuales ayudan a determinar cuánto cuesta producir un producto, estos son:

- **Costos directos:**

Son aquellos costos de materiales que guardan relación directa con el producto terminado, es decir son de fácil identificación, en este caso constituyen los elementos necesarios para construir y ensamblar la parte mecánica, electrónica y de control del prototipo.

- **Costos indirectos:**

Estos costos indirectos se definen como erogaciones que no se pueden localizar de forma precisa en una unidad producida, por lo que se absorben en la producción con base en el prorrateo.

Dentro de estos costos encontramos:

- Costo de maquinaria y herramientas.
- Costo indirecto de Mano de Obra.
- Costos Operativos.

A.2. Costos de materiales del prototipo.

Se hace un desglose de los materiales con sus respectivos costos aplicados en la parte electrónica y mecánica que intervienen en el prototipo como se muestra en la Tabla A.1.

Tabla A.1: *Costos de materiales del prototipo.*

Cantidad	Descripción	Valor unitario USD	Valor Total USD
1	Microcontrolador ESP8266EX, ESP-12	14.81	14.81
1	Motor a paso Aiyima 15	8.73	8.73
1	Circuito integrado Hex Inverter 74HC04D	0.47	0.47
1	Batería recargable 9.0 V	17.98	17.98
1	Regulador de voltaje AMS1117-5.0	1.53	1.53
1	Regulador de voltaje KIA1117-3.3	0.37	0.37
1	Circuito Integrado L293DD	5.50	5.50
2	Boton interruptor	0.24	0.48
6	Resistencias	0.01	0.06
2	Condensadores	0.02	0.04
1	Jeringa	0.64	0.64
1	Sensor de posición	1.68	1.68
1	Placa de circuito de doble cara	3.56	3.56
1	Ácido poliláctico (PLA)	22.57	22.57
1	Tubo Capilar de silicona (1 m)	1.36	1.36
	Gastos de envío	10.86	10.86
Total			90.60

A.3. Costos de la maquinaria y herramientas del prototipo

Las herramientas y maquinaria que se utilizaron en la parte de la construcción se detallan sus precios y cantidades a continuación en la Tabla A.2.

Tabla A.2: *Costos de la maquinaria y herramientas del prototipo.*

Cantidad	Descripción	Valor unitario (USD)	Valor total (USD)
1	Taladro	20.95	20.95
1	Impresión 3D	7.02	7.02
7	Brocas	1.5	10.5
Total			36.47

A.4. Costos adicionales del prototipo

Se presenta los costos adicionales que intervienen directamente en la fabricación del primer prototipo (Tabla A.3).

Tabla A.3: *Costos adicionales del prototipo.*

Cantidad	Descripción	Valor unitario (USD)	Valor total (USD)
1	Soldador	5.05	5.05
1	Bomba desoldador	4.86	4.86
1	Estaño 450 g	3.39	3.39
1	Pasta de soldar	5.09	5.09
6	Tornillos	0.12	0.72
Total			19.11

A.5. Costos Operativos del prototipo

Dentro de la fabricación del prototipo esta involucrado las horas aplicadas al diseño y construcción usando servicios como se muestra en la (Tabla A.4).

Tabla A.4: *Costos Operativos del prototipo.*

Descripción	Valor (USD)
Energía Eléctrica	0.50
Internet	0.05
Transporte	3.25
Total	3.80

A.6. Costo Total del sistema de microinyección

El costo total de la fabricación del sistema de microinyección como se puede apreciar en la Tabla A.5 es de 149.98 (~ 150 USD) incluyendo los costos mínimos de ingeniería.

Tabla A.5: *Costo Total del sistema de microinyección.*

Costo total	
Detalle	Valor (USD)
Costos directos	90.60
Costos indirectos	59.38
Total	149.98

Se considera el ahorro que tiene la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, se toma en cuenta los costos directos e indirectos, sin considerar los costos de mano de obra.

No existe en el mercado un sistema de microinyección de lágrimas artificiales con similares características. Pero existen otras que cuestan más caro que lo que hemos diseñado y construido. Por lo que el ahorro con los precios del mercado supera más los 1000 USD que ya es un valor considerable.

A.7. Impacto económico del sistema de microinyección

Como se ha visto anteriormente, el Síndrome de ojo seco afecta a millones de personas en el mundo, lo que conlleva a implicaciones socioeconómicas significativas, tal como en el impacto de las tareas de la vida diaria tanto sociales como físicas, la productividad en el puesto de trabajo [82, 83] y el gasto en el uso de los servicios de salud, tanto consultas clínicas como el uso de medicación [84, 85]. A pesar de que el Síndrome de ojo seco tiene poca probabilidad de causar ceguera o disminución de la visión de forma permanente [86], sí afecta considerablemente a tareas necesarias en el puesto de trabajo, tal como el uso del ordenador, la dificultad en la lectura o en la conducción, entre otros [87]. Se han encontrado evidencias de que la enfermedad afecta a la productividad en el trabajo. De este modo, Reddy et al [82] mostraron que los pacientes con ojo seco sufrían los síntomas en su puesto de trabajo entre 191 y 208 días al año, lo que afectaba en su rendimiento laboral.

Por otro lado, Yamada et al [83] en un estudio realizado en Japón, evaluaron el impacto del Síndrome de ojo seco en el rendimiento laboral de 355 sujetos y encontraron que había una relación entre el coste económico de baja productividad en el trabajo y el ojo seco. Calcularon que este coste asociado a esta enfermedad era de 799 dólares USA (US) por persona. Teniendo en cuenta que se ha reportado que hay entre 12,7 y 17,8 millones de trabajadores con síndrome de ojo seco en Japón, se estima una pérdida de productividad anual entre 9000 y 15000 millones de US. Patel et al [88] realizaron una encuesta en trabajadores de Estados Unidos diagnosticados por ojo seco por una puntuación del cuestionario OSDI (Ocular Surface Disease Index) ≥ 13 y encontraron que los síntomas de ojo seco tenían una mayor pérdida de productividad en el trabajo y perdían de 2 a 5 días de trabajo por año.

Por lo tanto es evidente que el síndrome de ojo seco supone una carga económica al paciente que trabaja en una empresa, por lo que es necesario usar el sistema de microinyección que hemos presentado en este trabajo de investigación que cuesta menos de 200 dólares (USD) que ayuda a la persona que trabaja en la empresa normalmente con la aplicación continua de las lágrimas artificiales sin pérdida por la producción de la empresa o sin afectar el rendimiento laboral.

Apéndice B

Códigos de programación del microinyector

B.1. Bibliotecas, configuración e inicialización

En esta parte de código, el primer paso para programar todos los controladores fue conectar el ESP8266 a la red local. Para ello fue necesario crear una variable tanto con el SSID que como con la contraseña de la red como se pueden observar en las líneas 8 y 9, y luego crear un servidor en el propio ESP8266. Para eso, fue necesario crear una variable de tipo WebServer, indicando también qué puerto de enrutador será utilizado por ESP8266 como se muestra en la línea 13 del código. Cada vez que el ESP8266 se conecta a Internet, el enrutador lo asigna a una IP local que está disponible, en este caso fue 192.168.4.1. Para acceder a él, fue necesario acceder a esta dirección IP local. Todas estas variables se crearon antes de declarar la configuración de las funciones obligatorias al comienzo del script. En la función de configuración, se llamarán todos los comandos del programa.

```
//-----  
//          Bibliotecas, configuración e inicialización  
//-----  
  
#include <ESP8266WiFi.h>  
#include <ESP8266WebServer.h>  
#include <EEPROM.h>  
#include "memory.h"  
#include "html.h"  
#include "motor.h"  
#include "led.h"  
  
//-----VARIABLES GLOBALES-----  
const char *ssidConf = "DryEye";  
const char *passConf = "1234567890";  
String mensaje = "";
```

```
//-----CODIGO HTML PAGINA DE CONFIGURACION-----
String pagina = MAIN_page;//en index.h
String paginafin = "</body></html>";

ESP8266WebServer server(80);

//-----PAGINA DE CONFIGURACION-----
void paginaconf() {
    server.send(200, "text/html", pagina + mensaje + paginafin);
}

//----- Lectura de los parametros actuales del sistema -----
void readData() {
    unsigned int vals[2];
    motor_values(vals);
    String data = String(vals[0]) + ',' + String(vals[1]) + ...
    ',' + String(readADC(), 2);
    server.send(200, "text/plane", data);
}

//-----MODO_CONFIGURACION-----
void serverConfig() {

    WiFi.softAP(ssidConf, passConf, 5, false, 1);
    IPAddress myIP = WiFi.softAPIP();
    Serial.print("IP del access point: ");
    Serial.println(myIP);
    Serial.println("WebServer iniciado...");

    server.on("/", paginaconf); //Esta es la pagina de configuracion
    server.on("/readData", readData); //Leer variables
    server.on("/guardar_conf", guardar_conf); //Graba en la eeprom
                                         //la configuracion
    server.on("/iniciar", iniciar); //Inicia inyeccion a intervalos
                                         //regulares
    server.on("/terminar", terminar); //Termina inyeccion
    server.on("/presion", presionar); //Mover motor constantemente
                                         //Presionar embolo
    server.on("/retraer", retraer); //Mover motor constantemente
                                         //Retraer embolo
    server.on("/detener", terminar); //Terminar movimiento de motor
                                         //constante
    server.on("/Bateria", Bateria);

    server.begin();
}
```

```

}

//-----GUARDAR CONFIGURACION-----
void guardar_conf() {

    if (status_motor() != stp)
    {
        led_ok();
        mensaje = "Sistema en operacion, accion denegada!";
        paginaconf();
        mensaje = "";
    }
    else
    {
        led_ok();
        //Serial.println(server.arg("inter"));
        //Serial.println(server.arg("step")); //Recibimos los valores
                                                //que envia por GET el
                                                //formulario web

        //Serial.println(server.arg("dir"));
        grabar(0, server.arg("inter"));
        grabar(10, server.arg("step"));
        mensaje = "Configuracion Guardada...";
        paginaconf();
        mensaje = "";
    }

//-----INICIAR-----
void iniciar() {
    if (status_motor() != stp)
    {
        led_ok();
        mensaje = "Sistema en operacion, accion denegada!";
        Serial.println(mensaje);
        paginaconf();
        mensaje = "";
    }
    else
    {
        led_ok();
        mensaje = "Inicio del proceso";
        Serial.println(mensaje);
        start_motor();
        paginaconf();
        mensaje = "";
    }
}
}

```

```
void presionar() {
  if (status_motor() != stp)
  {
    led_ok();
    mensaje = "Sistema en operacion, accion denegada!";
    Serial.println(mensaje);
    paginaconf();
    mensaje = "";
  }
  else
  {
    led_ok();
    mensaje = "presionar embolo";
    Serial.println(mensaje);
    paginaconf();
    mensaje = "";
    push_motor();
  }
}

void retraer() {
  if (status_motor() != stp)
  {
    led_ok();
    mensaje = "Sistema en operacion, accion denegada!";
    Serial.println(mensaje);
    paginaconf();
    mensaje = "";
  }
  else
  {
    led_ok();
    mensaje = "retraer embolo";
    Serial.println(mensaje);
    paginaconf();
    mensaje = "";
    pull_motor();
  }
}

void Bateria() {
  String adcValue = String(readADC(), 2);
  server.send(200, "text/plane", adcValue);
}
```

```
float readADC()
{
    float a = analogRead(A0);
    a = a * 0.0009765 * 11.15; //Bits leidos*resolucion*divisor de R.
    return a;
}
//-----TERMINAR-----
void terminar() {
    stop_motor();
    led_ok();
    mensaje = "Proceso detenido";
    Serial.println(mensaje);
    paginaconf();
    mensaje = "";
}

}
}
```

B.2. Función setup

En esta parte del programa, función setup, se llamarán todos los comandos de inicio del programa. Con eso, este programa:

- Inicie la comunicación serie con la computadora (fase de programación y diagnóstico).
- Inicie las funciones motor y señalización.
- Inicie el servidor.
- Conecte el ESP8226 a la WiFi.

Primero se debe indicar la velocidad de la comunicación en serie (baud rate) como se observa en la segunda línea. Esto está determinado por el comando `Serial.begin ()`. La velocidad en baudios debe establecerse en 115200 bits/s en el caso de ESP8266 ESP-12 utilizado en este trabajo, pero en otros modelos de ESP8266 pueden tener una velocidad en baudios diferente. Esto permitirá una mejor comunicación con la computadora, sin problemas a la hora de comprobar el monitor de serie.

```
//-----
//                               Función SETUP ()
//-----
void setup() {

    Serial.begin(115200);
    EEPROM.begin(512);
    init_motor();
```



```
    init_led();  
    serverConfig();  
}
```

B.3. Función Loop

En la función loop, se llaman todos los comandos que son relevantes para el funcionamiento normal del microinyector, es decir, aquellos que deben ser llamados indefinidamente mientras el sistema está en funcionamiento. En esta función, primero es importante verificar si hay algún dispositivo (llamado cliente) conectado al ESP8266. Para ello, se creó una variable de cliente que comprobará la existencia de clientes y recibirá todos los comandos relevantes para ese cliente. La función de bucle se encarga de gestionar las solicitudes realizadas por el cliente, así como de presentar toda la información necesaria al cliente. La página web que se mostrará al cliente conectado al ESP8266 se generará dentro de la función de bucle. Por lo tanto, sus textos y botones fueron declarados en HTML5 y CSS3 para una variable de tipo string.

```
//-----  
//                                     Función LOOP ()  
//-----  
void loop() {  
    unsigned char resp;  
    server.handleClient();  
    work_led();  
    resp = check_motor();  
  
    switch (resp)  
    {  
        case flgStop:  
            led_ok();  
            mensaje = "Proceso de inyeccion completado";  
            paginaconf();  
            mensaje = "";  
            break;  
        case flgStart:  
            led_ok();  
            mensaje = "Retraccion del embolo completado";  
            paginaconf();  
            mensaje = "";  
            break;  
    }  
}
```


Apéndice C

Trabajos Publicados

Los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis doctoral, han sido presentados en 4 congresos nacionales, 3 congresos internacionales, se ha publicado 2 artículos en revistas internacionales y se han impartido pláticas de divulgación. A continuación, se presenta una lista de las actividades antes mencionadas:

C.1. Congresos Internacionales

Nombre del congreso: X^e International Congress of Physics Engineering.

Título del trabajo: *Evaluation of a microinjection system for severe dry eye treatment.*

Fecha: 28 de Septiembre del 2020.

País: México.

Nombre del congreso: II^e Brazil-Argentina Microfluidics Congress, V^e Congreso de Microfluídica Argentina.

Título del trabajo: *Artificial tears microinjection system for patients with severe eye dryness.*

Fecha: 24 de Octubre del 2019.

País: Argentina.

Nombre del congreso: I^{st} International Applied Physics Engineering and Innovation, 6^{th} National Conference on Physical Engineering.

Título del trabajo: *Autonomous microinjection system of artificial tears of patients with dry eye syndrome.*

Fecha: 09 de Octubre del 2018.

País: Colombia.

C.2. Congresos Nacionales

Nombre del congreso: XXVI^e Congreso de la División de Dinámica de Fluidos-SMF.

Título del trabajo: *Estudio experimental del efecto de la viscosidad dinámica en el rendimiento de un sistema de microinyección de lágrimas artificiales.*

Fecha: 09 de Diciembre del 2020.

País: México.

Nombre del congreso: XXV^e Congreso de la División de Dinámica de Fluidos-SMF.

Título del trabajo: *Sistema electrónico automatizado de microinyección de lágrimas para pacientes con síndrome de ojo seco.*

Fecha: 07 de Noviembre del 2019.

País: México.

Nombre del congreso: I^e Congreso de la DES, Ciencias Exactos Metalurgia y Materiales.

Título del trabajo: *Sistema de microinyección de lágrimas artificiales para pacientes con síndrome de ojo seco.*

Fecha: 18 de Abril del 2018.

País: México.

Nombre del congreso: XXIII^e Congreso de la División de Dinámica de Fluidos-SMF.

Título del trabajo: *Desarrollo de un Sistema para inyección de lágrimas artificiales en casos de pacientes con síndrome de sequedad ocular severo.*

Fecha: 15 de Noviembre del 2017.

País: México.

C.3. Artículos publicado y aceptado

Año de publicación: 2020

ISSN: 2076-3417.



Article

Control System Applied to the Microinjection of Artificial Tears for Severe Dry Eye Treatment

Narcisse Meni-Babakidi , Gonzalo Viramontes-Gamboa *, Laura Alicia Ibarra-Bracamontes and Israel Luna-Reyes

Graduate Program in Physical Engineering, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 403 Santiago Tapia, Morelia 58000, Mexico; nbabakidi@umich.mx (N.M.-B.); laura.ibarra@umich.mx (L.A.I.-B.); iluna@fie.umich.mx (I.L.-R.)

* Correspondence: gvgamboa@umich.mx; Tel.: +52-443-3223500 (ext. 1215)

Received: 6 February 2020; Accepted: 6 March 2020; Published: 10 March 2020



Abstract: This paper presents a portable automated teardrop microinjection system as a practical solution for patients suffering from severe dry eye. The electronic device for the controlled and continuous injection of artificial tears is designed, assembled, and tested for performance and stability. It is controlled via Wi-Fi from an Android programmable device. Its design is based on the physicochemical properties of artificial tears, and with both production costs and portability in mind. The system was modeled according to the V methodology of the association for professional German engineers VDI 2206 standard. The microinjector handles a wide range of internal variables such as tears flow rate (0.13 to 60 $\mu\text{L}/\text{min}$), tears viscosity (up to 600 Pa·s), temperature (up to 60 °C), injected volume of tears, and time between consecutive injections. For evaluation purposes, a comprehensive set of experimental tests were carried out to the system, comparing the actually delivered amount of tears, flow rate, and prescribed time vs. programmed values, the error was $\sim 0.2\%$ for commercially available artificial tears.

Keywords: dry eye syndrome; microinjector; artificial tears

PACS: J0101

Año de aceptación: 2020

En: X^e International Congress of Physics Engineering.

Evaluation of a microinjection system for severe dry eye treatment

Narcisse Meni-Babakidi¹, Gonzalo Viramontes-Gamboa^{1*}, Laura Alicia Ibarra-Bracamontes² and Israel Luna-Reyes³

¹ Graduate Program in Physical Engineering, ² Faculty of Mechanical Engineering, ³ Faculty of Electrical Engineering, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 403 Santiago Tapia, Morelia 58000, Mexico.

* Corresponding author: gvgamboa@umich.mx

Abstract. This article presents the experimental results of a series of analysis and validation tests carried out on a microinjection system designed to deliver artificial tears to patients suffering of severe dry eye. The microinjector has the following characteristics: high efficiency and precision, user friendly, portable ($8.5 \times 4.5 \times 2.5 \text{ cm}$) and low manufacturing and assembling costs. The microinjector overcomes many of the shortcomings inherent to the manual method drip, it has a syringe reservoir to keep and deliver the artificial tears. An electronically driven plunger pushes the solution into a capillary that transfer it to the patient's eyes. The programmed time to deliver the tears fluid is set by the patient through a "C" program in an Android based device. The real delivering time differs slightly from the programmed one due to frictional effects between the plunger and the syringe walls. The validation tests had the objective to quantify the time difference between the programmed and real delivering times, using as artificial tears the Lagricle Ofteno brand, which is the most used in Mexico. Two differentiable tests were done, in one test the plunger was lubricated with silicon oil (Ardes brand) for its comparation with the case where no lubricant is used. All test were done with an operating flow rate range of $0.13 - 60 (\mu\text{L}/\text{min})$. The results show that the microinjection system has the ability to offer high performance and precision with ± 0.191 and $\pm 0.137 \%$ average error respectively for non-lubricated vs. lubricated tests.

The microinjection system can also be used for another compatible biomedical applications like chemotherapy, insulin administration, liquid drug delivery, among others adapting certain injection characteristics (flow rates and time).

X International Congress of Physics Engineering

28th-30th September 2020

Mexico City

CDMX 16 de septiembre de 2020

Dictamen de la ponencia # 17

Narcisse Meni-Babakidi , Gonzalo Viramontes-Gamboa*, Laura Alicia Ibarra-Bracamontes and Israel Luna-Reyes

gvgamboa@umich.mx

Por este medio les informo que la ponencia número 17

Evaluation of a microinjection system for Severe Dry Eye Treatment

enviada al X Congreso Internacional de Ingeniería Física, después de haber sido evaluada por el Comité Científico Internacional, ha sido

Aceptada

Dictamen del arbitraje.

1. Se debe publicar como está escrito. Si

C.4. Divulgación

Título del trabajo: *Locomotion Control System of a Hexapod Robot Using EEG Bio-Signals.*

Tipo de participación: Conferencia (Semana de Ingenieria Mecanica).

Institución: División de ingenierías, Universidad de Guanajuato.

Dirigido a: Sector estudiantil.

Fecha: 28 de Marzo del 2019.

Título del trabajo: *Desarrollo de un microinyector para personas que sufren de sequedad ocular severo.*

Tipo de participación: Conferencia.

Institución: Congreso nacional de Ingenieria Física.

Dirigido a: Sector estudiantil y publico.

Fecha: 06 de Octubre del 2020.