



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA, BIOTECNOLOGÍA Y  
MATERIALES

PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES INTELIGENTES  
RESPONSIVOS A CAMPOS MAGNÉTICOS

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERA QUÍMICA

DANIELA ANDREA JARA URIBE

PROFESOR GUÍA:

FRANCK QUERO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:

HUMBERTO PALZA CORDERO

CLAUDIO FALCÓN BEAS

SANTIAGO DE CHILE

2020

RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR  
AL TÍTULO DE INGENIERA CIVIL QUÍMICA  
POR: DANIELA ANDREA JARA URIBE  
FECHA: 2020  
PROF. GUÍA: FRANCK QUERO

## PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES INTELIGENTES RESPONSIVOS A CAMPOS MAGNÉTICOS

Un hidrogel es un material entrecruzado que es capaz de absorber grandes cantidades de agua sin disolverse. La capacidad de absorber agua se debe a grupos funcionales hidrofílicos que se encuentran enlazados a la estructura polimérica del material, mientras que su resistencia a disolverse se debe al entrecruzamiento que existe entre las cadenas poliméricas. El hidrogel está constituido de una fase sólida, usualmente un polímero hidrofílico reticulado que tiene la capacidad de mantener su estructura al absorber una fase líquida acuosa. La fase líquida permite la difusión de solutos disueltos dentro del hidrogel. Además, su estructura reticulada está enlazada de tal manera que forma una red que se extiende a la escala macroscópica, lo que genera que los cambios experimentados por esta red sean visibles a nivel macroscópico.

Este tipo de material ha generado alto interés debido a sus propiedades blandas que lo hace apto para una amplia gama de aplicaciones como el transporte de farmacéuticos, la remoción de contaminantes como metales pesados, fluoruros o tinta, la ingeniería de tejidos y la cirugía blanda. La justificación del proyecto radica en el uso de este tipo de materiales para el transporte de farmacéuticos en terapias para enfermedades como el cáncer, ya que la localización de los químicos utilizados puede evitar efectos secundarios que son altamente nocivos para la calidad de vida de los enfermos.

Durante este proyecto se estudiaron 4 hidrogeles preparados a partir de nanocelulosa, alginato y magnetita. El trabajo se dividió en la caracterización de materias primas, la preparación de hidrogeles, la caracterización y análisis de propiedades magnéticas del producto final. Para la preparación de hidrogeles se mantendrá una proporción 4:1 entre nanocelulosa y alginato, variando el contenido de magnetita utilizando 0%, 0,2%, 0,6% y 1,4% en peso respecto al volumen total del hidrogel hidratado. También se utilizaron los entrecruzadores químicos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y ácido adípico dihidrazida para mejorar las propiedades mecánicas del hidrogel.

Las principales conclusiones fueron que la calidad de las materias primas fue verificada exitosamente y que el hidrogel con mejores características magnéticas para su uso en el transporte de fármacos fue el de 0,6% de magnetita, ya que presentó una mayor magnetización y una respuesta máxima bajo estímulo magnético.

## Agradecimientos

Agradecimientos al proyecto núcleo milenio (“Millennium Nucleus in Soft Smart Mechanical Metamaterials” grant funded by the Millennium Science Initiative of the Ministry of Economy, Development and Tourism) que ha financiado este trabajo de investigación.

## TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	1
1.1 Justificación .....	1
1.2 Objetivos .....	3
1.2.1 General .....	3
1.2.2 Específicos .....	3
2. Antecedentes, alcances, discusión bibliográfica y metodológica.....	3
2.1 Antecedentes .....	3
2.1.1 Alginato .....	3
2.1.2 Celulosa .....	4
2.1.3 Magnetita.....	5
2.1.4 Modificación de celulosa con catalizador TEMPO.....	6
2.1.5 Entrecruzamiento químico en la formación de hidrogeles.....	8
2.1.6 Métodos de preparación de hidrogeles magnéticos.....	9
2.1.7 Métodos de caracterización de materiales.....	10
2.1.8 Análisis de propiedades térmicas y magnéticas .....	13
2.2 Alcances .....	14
2.3 Discusión bibliográfica .....	14
2.4 Resultados esperados .....	16
2.4.1 Resultados esperados de la caracterización de las materias primas .....	16
2.4.2 Resultados esperados para la caracterización y análisis de algunas propiedades de los hidrogeles.....	18
3. Metodología.....	20
3.1 Preparación de materias primas .....	20
3.1.1 Síntesis de las nanopartículas de magnetita .....	20
3.1.2 Preparación de la nanocelulosa modificada con oxidación TEMPO: .....	20
3.2 Caracterización de las materias primas.....	21
3.3 Preparación de los hidrogeles .....	22
3.4 Caracterización y evaluación de algunas propiedades de los hidrogeles.....	23
3.5 Respuesta magnética de los hidrogeles.....	23
4. Resultados y discusiones .....	25
4.1 Resultados de la caracterización de las materias primas .....	25
4.1.1 Caracterización de estructuras moleculares por FTIR .....	25
4.1.2 Estructura cristalina por difracción de rayos X en polvo .....	30

4.1.3 Estabilidad térmica por análisis termogravimétrico.....	33
4.2 Resultados de la caracterización y análisis de algunas propiedades de los hidrogeles .....	36
4.2.1 Composición elemental de los hidrogeles por EDS .....	36
4.2.2 Estructura molecular de los hidrogeles por FTIR .....	37
4.2.3 Estructura cristalina de los hidrogeles por difracción de rayos X.....	39
4.2.4 Visualización de las superficies de los hidrogeles por microscopía electrónica de barrido .....	41
4.2.5 Estabilidad térmica y obtención del porcentaje de magnetita de los hidrogeles por análisis termogravimétrico .....	45
4.2.6 Propiedades magnéticas de los hidrogeles por análisis de magnetización.....	47
4.2.7 Responsividad de los hidrogeles al acercar un imán.....	48
5. Conclusiones.....	49
6. Bibliografía.....	51
7. Anexos .....	56
7.1 Nomenclatura.....	56

## Índice de figuras

Figura 1: Estructura química del ácido D-manurónico (a) y del ácido L-gulurónico (b) y como se enlazan en cadena 2 ácidos D-manurónico (c) y 2 ácidos L-gulurónico (d).....	3
Figura 2: Modelo "caja de huevo" de la estructura molecular del alginato de calcio .....	4
Figura 3: Estructura molecular de la celulosa .....	4
Figura 4: Estructura de espinela inversa de la magnetita .....	5
Figura 5: Síntesis simplificada de la magnetita a partir de óxido férrico y óxido ferroso.....	5
Figura 6: Estructura molecular del agente oxidante TEMPO.....	7
Figura 7: Mecanismo de oxidación de celulosa utilizando un sistema TEMPO/NaBr/NaClO .....	7
Figura 8: Estructura molecular del EDAC .....	8
Figura 9: Estructura molecular del NHS .....	8
Figura 10: mecanismo de reacción entre el alginato de sodio (SA), el EDC y el NHS. ....	8
Figura 11: Estructura molecular del ácido adípico dihidrazida.....	9
Figura 12: Esquema de métodos de preparación para hidrogeles magnéticos. (A) Método de mezcla. (B) Método de precipitación "in situ". (C) Método de injerto. ....	10
Figura 13: Esquema de difractómetro con geometría Bragg-Brentano.....	11
Figura 14: Diagrama de la metodología general del proyecto.....	20
Figura 15: Mezcla de Cloruro férrico hexahidratado y acetato de sodio en glicol etileno...	20
Figura 16: Celulosa prensada para realizar las caracterizaciones por FTIR, DRX y TGA..	22
Figura 17: Hidrogel conteniendo 0,6% de magnetita A) antes de la interacción con imán y B) durante la interacción con el imán.....	23
Figura 18: Espectro FTIR obtenido para las nanopartículas de magnetita.....	25
Figura 19: Espectros FTIR obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con TEMPO.....	26
Figura 20: Espectro FTIR obtenido para el alginato de sodio.....	28
Figura 21: Difractograma obtenido para las nanopartículas de magnetita por difracción de rayos X.....	30
Figura 22: Difractogramas de rayos X por obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con oxidación TEMPO.....	31
Figura 23: Difractograma de rayos X obtenido para el alginato de sodio.....	32
Figura 24: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para las nanopartículas de magnetita por análisis termogravimétrico. ....	33
Figura 25: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada por oxidación TEMPO por análisis termogravimétrico.....	34
Figura 26: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para el alginato de sodio por análisis termogravimétrico. ....	35
Figura 27: Espectros FTIR obtenidos para los hidrogeles en función del porcentaje de magnetita agregado.....	37
Figura 28: Difractogramas obtenidos para los hidrogeles por difracción de rayos X en función del porcentaje de magnetita agregado. ....	39
Figura 29: Imágenes de la superficie de un hidrogel sin magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido. ....	41

Figura 30: Imágenes de la superficie de un hidrogel con 0,2% de magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.....	42
Figura 31: Imágenes de la superficie de un hidrogel con 0,6% de magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.....	43
Figura 32: Imágenes de la superficie de un hidrogel con 1,4% de magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.....	44
Figura 33: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para los hidrogeles por análisis termogravimétrico. ....	45
Figura 34: Curvas de magnetización para los hidrogeles en función del porcentaje de magnetita agregado.....	47

## Índice de tablas

Tabla 1: Peaks esperados en espectro de FTIR para materias primas .....	16
Tabla 2: Peaks esperados en difractograma para materias primas .....	17
Tabla 3: Porcentaje de masa elemental teórica de hidrogeles .....	18
Tabla 4: Peaks esperados en difractograma para magnetita .....	18
Tabla 5: Porcentajes de magnetita en peso remanente esperados .....	19
Tabla 6: Cantidad de magnetita introducida durante la preparación de cada hidrogel.....	22
Tabla 7: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en el espectro FTIR de las nanopartículas de magnetita con lo reportado en la bibliografía.....	25
Tabla 8: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en los espectros FTIR de la celulosa no modificada y la celulosa modificada por oxidación TEMPO con lo reportado en la bibliografía.....	27
Tabla 9: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en el espectro FTIR del alginato de sodio con lo reportado en la bibliografía. ....	28
Tabla 10: Comparación del posicionamiento de los peaks de difracción observados en el difractograma obtenido para las nanopartículas de magnetita con lo reportado en la bibliografía. ....	30
Tabla 11: Comparación del posicionamiento de los peaks observados en los difractogramas de rayos X obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con oxidación TEMPO con lo reportado en la bibliografía. ....	31
Tabla 12: Análisis de la composición atómica de los hidrogeles obtenidos por análisis EDS y por cálculo teórico. ....	36
Tabla 13: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en los espectros FTIR de los hidrogeles formulados con lo reportado en la bibliografía.....	38
Tabla 14: Comparación del posicionamiento de los peaks observados en los difractogramas obtenidos para los hidrogeles con lo reportado en la bibliografía.....	40
Tabla 15: Posicionamiento de los peaks de degradación observados en termogramas de hidrogeles por análisis termogravimétrico y comparación con materias primas.....	45
Tabla 16: Porcentajes de peso restante obtenidos para hidrogeles por análisis termogravimétrico y porcentajes de magnetita en hidrogeles hidratados teóricos y empíricos .....	46
Tabla 17: Diferencia de ángulo en los hidrogeles debido al cambio de forma en presencia del imán. ....	48

## 1. Introducción

Según Tanaka<sup>1</sup> un hidrogel es un material entrecruzado que es capaz de absorber grandes cantidades de agua sin disolverse. La capacidad de absorber agua se debe a grupos funcionales hidrofílicos que se encuentran enlazados a la estructura polimérica del material, mientras que su resistencia a disolverse se debe al entrecruzamiento que existe entre las cadenas poliméricas. Según Yong Qiu, Kinam Park<sup>2</sup> un hidrogel es una red polimérica hidrofílica que puede hincharse con agua y mantener una gran cantidad de agua manteniendo su estructura. La red tridimensional es formada por el entrecruzamiento entre las cadenas poliméricas. Este entrecruzamiento puede ser previsto por enlaces covalentes, puentes de hidrogeno, fuerzas de van der Waals o entrelazamiento físico.

Un hidrogel está constituido de una fase sólida, usualmente un polímero hidrofílico reticulado que tiene la capacidad de mantener su estructura al absorber una fase líquida acuosa. La fase líquida permite la difusión de solutos disueltos dentro del hidrogel<sup>3</sup>. Además, su estructura reticulada está enlazada de tal manera que forma una red que se extiende a la escala macroscópica, lo que genera que los cambios experimentados por esta red sean visibles a nivel macroscópico, como por ejemplo el hinchamiento<sup>3</sup>.

Este tipo de material ha generado alto interés ya que cuenta con propiedades mecánicas blandas que lo hacen apto para una amplia gama de aplicaciones. Entre estas propiedades está la capacidad de responder a estímulos como el pH y la temperatura de una forma similar a los tejidos vivos o de variar sus propiedades mecánicas dependiendo del porcentaje de agua que absorben o liberan<sup>4</sup>.

Entre las aplicaciones que se han estudiado para este tipo de materiales está el transporte de fármacos<sup>5</sup>, la remoción de contaminantes como metales pesados<sup>6</sup>, fluoruros<sup>7</sup> o tinta<sup>8</sup>, la ingeniería de tejidos<sup>9</sup> y la cirugía blanda<sup>10</sup>. Sin embargo, se han encontrado limitaciones relacionadas con la estabilidad, propiedades mecánicas y responsividad por lo que se ha querido optimizar o mejorar este tipo de materiales variando su composición y ajustando el método de síntesis.

En este trabajo se estudian hidrogeles preparados a partir de nanocelulosa, alginato y magnetita. Para esto se sintetizan cuatro hidrogeles variando la proporción de magnetita utilizando 0%, 0,2%, 0,6% y 1,4% en peso respecto al volumen total del hidrogel hidratado. Esto con el fin de maximizar la respuesta magnética de los hidrogeles obtenidos. También se caracterizan tanto las materias primas utilizadas como los hidrogeles sintetizados con el objetivo de relacionar sus composiciones y estructuras con sus propiedades magnéticas.

### 1.1 Justificación

Se ha estimado que el cáncer en sus diferentes variables es la segunda causa de muerte de la población chilena y también la segunda a nivel mundial<sup>11</sup>. Los tipos de cáncer que presentan mayor mortalidad en Chile son en hombres el cáncer de estómago, próstata y pulmón y en mujeres el cáncer de vesícula, mama y estómago<sup>11</sup>. Además, el número de muertes atribuidas al cáncer en Chile ha ido aumentando con el tiempo desde un 21% a un 26% entre 1990 y 2015<sup>11</sup>. Es por esto que la búsqueda de tratamientos seguros y efectivos es de gran interés. Uno de los tratamientos más utilizados es la quimioterapia, o sea, el uso de fármacos que detengan el crecimiento de células cancerígenas. No obstante el uso de estos químicos provocan efectos adversos, entre los que se encuentran vómitos, fatiga, pérdida de cabello, trastornos nerviosos y sanguíneos entre otros<sup>12</sup>. Estos efectos podrían ser reducidos al realizar una quimioterapia localizada en la zona afectada por el cáncer. Es por esto que este proyecto se enfoca en investigar el uso de hidrogeles

magnéticos como sistema de transporte y liberación de fármacos. Como se explicó anteriormente los hidrogeles tienen una fase sólida y una líquida. Esto los hace capaces de mantener fármacos disueltos en su interior mientras que su capacidad magnética les permite ser guiados hacia las zonas afectadas mediante imanes, para luego liberar los fármacos por degradación del hidrogel.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 General

Preparar y caracterizar hidrogeles responsivos a campos magnéticos.

### 1.2.2 Específicos

1. Preparar magnetita y celulosa modificada superficialmente por oxidación TEMPO.
2. Caracterizar la materia prima y los hidrogeles obtenidos.
3. Preparar hidrogeles variando su composición en magnetita.
4. Identificar y cuantificar la composición de los hidrogeles obtenidos.
5. Estudiar las propiedades magnéticas de los hidrogeles.

## 2. Antecedentes, alcances, discusión bibliográfica y metodológica

### 2.1 Antecedentes

#### 2.1.1 Alginato

Los alginatos son polisacáridos lineales que se encuentran como componentes estructurales de la pared celular de las algas, conformando hasta un 40% de su peso seco. En su estado natural, los alginatos se encuentran como sales de ácido algínico enlazados con cationes, principalmente de calcio y magnesio los que se encuentran comúnmente en el agua de mar<sup>13</sup>.

Existen 2 unidades monoméricas principales que componen el alginato, el ácido -D-manurónico (M) y el ácido -L-gulurónico (G). Los bloques de secuencias MM y MG se encuentran unidos por enlaces glucosídicos  $\beta$  y los bloques GG y GM están unidos por enlaces glucosídicos  $\alpha$ <sup>13</sup>. La estructura de estos se muestra en la Figura 1<sup>14</sup>.

La composición y extensión de las secuencias determinan las propiedades físicas de los alginatos, si en la estructura polimérica hay mayor cantidad de bloques G, estos forman estructuras lineales que generan un gel duro, frágil con alta porosidad. Por otro lado, la presencia de bloques M crean estructuras en zigzag lo que provocará que el gel sea más suave, elástico y con poros más pequeños<sup>13</sup>.

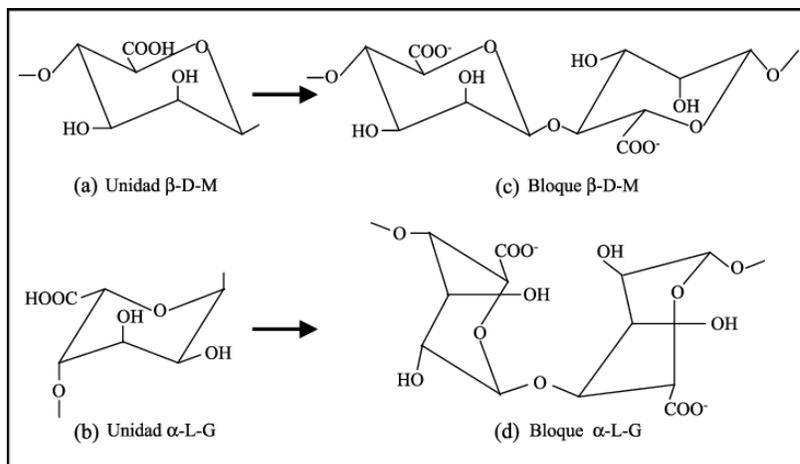


Figura 1: Estructura química del ácido D-manurónico (a) y del ácido L-gulurónico (b) y como se enlazan en cadena 2 ácidos D-manurónico (c) y 2 ácidos L-gulurónico (d)

En una solución con pH alcalino, los grupos carboxílicos presentes en la estructura molecular del polímero se desprotonan lo que genera la ionización de estos grupos funcionales<sup>15</sup>. Esta ionización provoca repulsión electrostática entre los grupos carboxílicos. Si en estas condiciones de alto pH se agregan iones divalentes como lo es el calcio, estos se enlazan a los grupos carboxílicos formando una estructura tipo matricial conocida como “caja de huevo”<sup>13</sup> como se muestra en la Figura 2<sup>13</sup>.

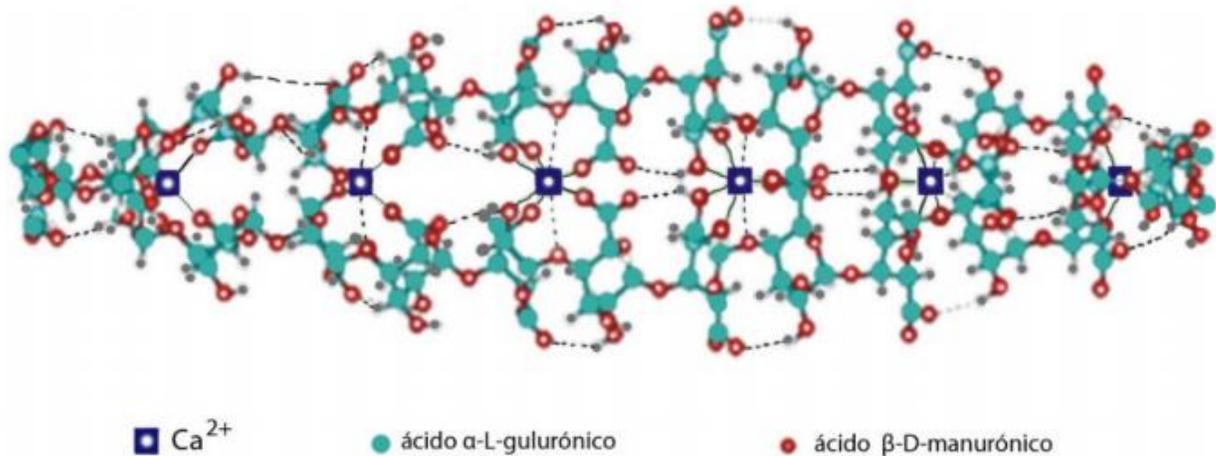


Figura 2: Modelo "caja de huevo" de la estructura molecular del alginato de calcio

### 2.1.2 Celulosa

La celulosa es el biopolímero más abundante en la naturaleza. Se puede encontrar en plantas, algas y algunos animales marinos y también puede ser producido por bacterias. Este material es de interés debido a que posee un alto coeficiente de resistencia mecánica respecto a su densidad y un coeficiente de expansión térmico bajo. Gracias a sus excelentes propiedades mecánicas específicas, la celulosa se ha utilizado para potenciar diferentes tipos de polímeros formando materiales más ligeros y rígidos<sup>16</sup>. Su estructura se compone de unidades de glucosa unidas entre sí por enlaces covalentes beta glucosídicos<sup>17</sup> como se muestra en la Figura 3<sup>18</sup>.

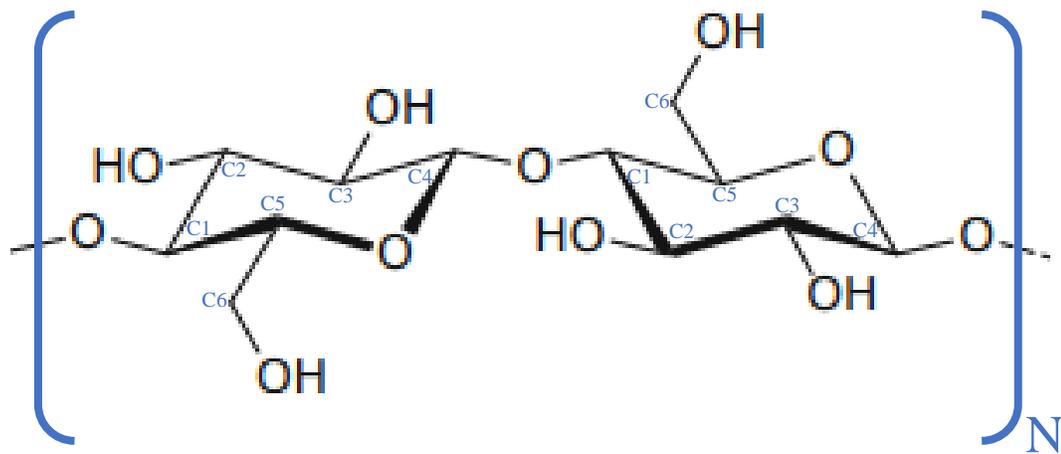


Figura 3: Estructura molecular de la celulosa

### 2.1.3 Magnetita

La magnetita es un tipo de óxido de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) que cristaliza en un sistema cúbico centrado en las caras con estructura de espinela inversa, como se ilustra en la Figura 4<sup>19</sup>. Es un mineral muy denso, frágil, duro y con propiedades magnéticas. Entre el hierro y el oxígeno se forma un enlace iónico donde el elemento con menor electronegatividad (el hierro) cede un electrón al elemento con mayor electronegatividad (el oxígeno).

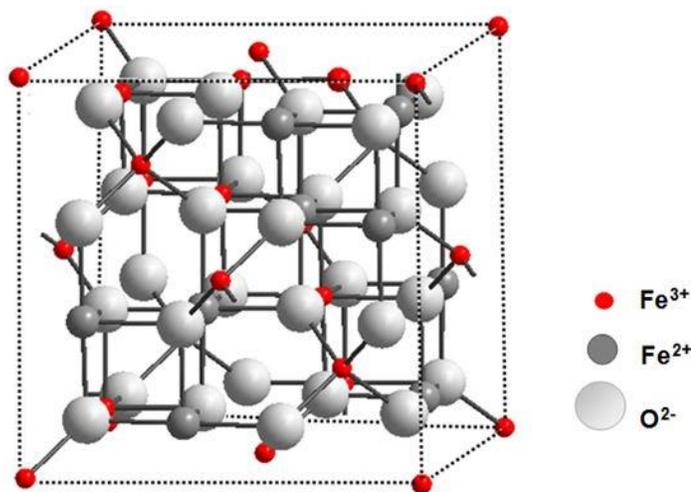


Figura 4: Estructura de espinela inversa de la magnetita

La magnetita posee tanto especies férricas como ferrosas. En el óxido ferroso el estado de oxidación del hierro es +2, mientras que en el óxido férrico posee un estado de oxidación del hierro de +3. La síntesis simplificada se muestra en la Figura 5.

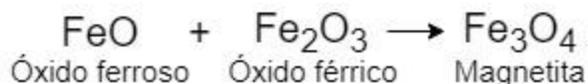


Figura 5: Síntesis simplificada de la magnetita a partir de óxido férrico y óxido ferroso

Las propiedades magnéticas de la magnetita se deben a los dipolos magnéticos. Los sitios tetraédricos son ocupados por especies férricas y están magnéticamente alineados, mientras que los sitios octaédricos están ocupados por especies ferrosas y férricas y no están alineados<sup>20</sup>. Sin embargo, los dipolos magnéticos en los sitios octaédricos tienen la tendencia a oponerse entre sí para reducir la energía neta cancelándose entre sí. Cuando la magnetita se expone a la presencia de un campo magnético los dipolos se alinean generando su magnetización<sup>21</sup>.

Las nanopartículas de magnetita poseen propiedades magnéticas distintas que en macroestructuras. Un ejemplo es que la magnetita como macroestructura presenta un comportamiento ferromagnético que se caracteriza por poseer remanencia magnética<sup>21</sup>. Por otro lado, las nanopartículas de magnetita muestran una conducta superparamagnética sin remanencia<sup>21</sup>. Cuando las partículas son muy pequeñas baja la concentración de oxígeno lo que disminuye la valencia del hierro produciendo más iones ferrosos lo que disminuye sus propiedades magnéticas<sup>20</sup>. Los tipos de magnetización se explican con más detalle en la Sección 2.1.8.2.

Se han reportado varios métodos de síntesis de magnetita. Estos han sido alterados con el fin de optimizar el tamaño y cualidades de las nanopartículas de magnetita producidas. A continuación,

se mencionarán cuatro métodos. El método utilizado para este trabajo fue el de reducción solvotermal.

1. Micela inversa: Las micelas inversas formadas actúan como nanoreactores separando compuestos hidrofílicos de hidrofóbicos. En este método se agrega un surfactante en una solución oleosa y se sonifica para formar una emulsión. A esta mezcla se le adicionan las especies férricas y ferrosas diluidas en etanol y se agita hasta que la fase de micelas inversas se estabiliza. Luego se calienta la mezcla hasta 90 °C y se agrega un agente de reducción<sup>20</sup>.

2. Plantillas de copolímero: Se utilizan resinas mesoporicas que contienen grupos sulfúricos cargados negativamente. Estos permiten la sorción y desorción de cationes (iones férricos y ferrosos) formando nanoreactores que permiten la síntesis de magnetita. La resina polimérica es inmersa en una solución ferrosa que se mezcla a temperatura ambiente permitiendo la difusión de iones ferrosos en los poros de la resina. Luego la resina es filtrada y se sumerge en una solución oxidante a 60 °C<sup>20</sup>.

3. Coprecipitación: En este método una solución conteniendo especies férricas y ferrosas es vertida en gotas en una solución alcalina, en condiciones de agitación constante y burbujeando constantemente con nitrógeno creando así una atmosfera inerte. La magnetita es sintetizada y precipita formando las nanopartículas de magnetita<sup>20</sup>.

4. Reducción solvotermal: Se mezcla una especie férrica con un estabilizador surfactante (en este caso se utilizó acetato de sodio) en glicol etileno. Esta mezcla se expone a altas temperaturas (180°C) en un autoclave por varias horas (ej.15 horas).

#### ***2.1.4 Modificación de celulosa con catalizador TEMPO***

Cada unidad de celulosa posee 3 grupos hidroxilos en las posiciones C2, C3 y C6 (ver Figura 3). Estos son de gran importancia para la formación de enlaces de hidrógeno que existen en, por ejemplo, las fibras de celulosa. Estos grupos hidroxilos pueden ser modificados mediante procesos de oxidación para poder, por ejemplo, facilitar la fibrilación de microfibras de celulosa en nanofibras. La sustitución de grupos hidroxilos por aldehídos y ácidos carboxílicos en condiciones de pH adecuadas puede generar fuerzas de repulsión electroestáticas y así facilitar el proceso de fibrilación<sup>22</sup>.

La oxidación puede ser inducida mediante varios procesos como radiación ultravioleta<sup>23</sup>, acción enzimática<sup>24</sup> o la aplicación de oxidantes químicos<sup>25</sup>. Los oxidantes químicos se pueden dividir en no selectivos y selectivos respecto al grupo hidroxilo que se oxida<sup>25</sup>. El TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl) es un radical nitroxilo soluble en agua que ha sido estudiado como oxidante selectivo para polisacáridos<sup>22</sup>. Este posee la ventaja de ser selectivo para grupos hidroxilos primarios, modificándolos a carboxilato de sodio vía aldehído. Además, el TEMPO, cuya estructura molecular se muestra en la Figura 6<sup>26</sup>, genera una oxidación rápida a temperatura ambiente<sup>22</sup>.

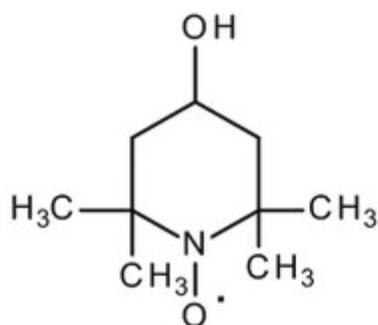


Figura 6: Estructura molecular del agente oxidante TEMPO

El mecanismo de reacción de modificación de la celulosa que involucra la oxidación con TEMPO se muestra en la Figura 7<sup>22</sup>. El primer paso en la oxidación de la celulosa es la transformación de la molécula de TEMPO a estado oxidado. Esto se logra utilizando oxidantes como el NaClO. El TEMPO oxidado reacciona con el grupo hidroxilo primario enlazado a través del C6 de la estructura molecular de la celulosa logrando que se desprendan dos protones del hidroxilo primario de la celulosa generando un aldehído en la posición C6. Este aldehído reacciona nuevamente captando un átomo de oxígeno, formando así un ácido carboxílico (COOH). Este oxígeno puede ser donado por la molécula TEMPO oxidada, el NaClO o el NaBrO. En condiciones alcalinas, por ejemplo pH 10, el ácido carboxílico formado en la superficie de las fibras de celulosa puede liberar un protón formando un grupo carboxilato cuyo contraión es el catión de sodio (por haber usado NaOH para ajustar el pH a 10)<sup>22</sup>.

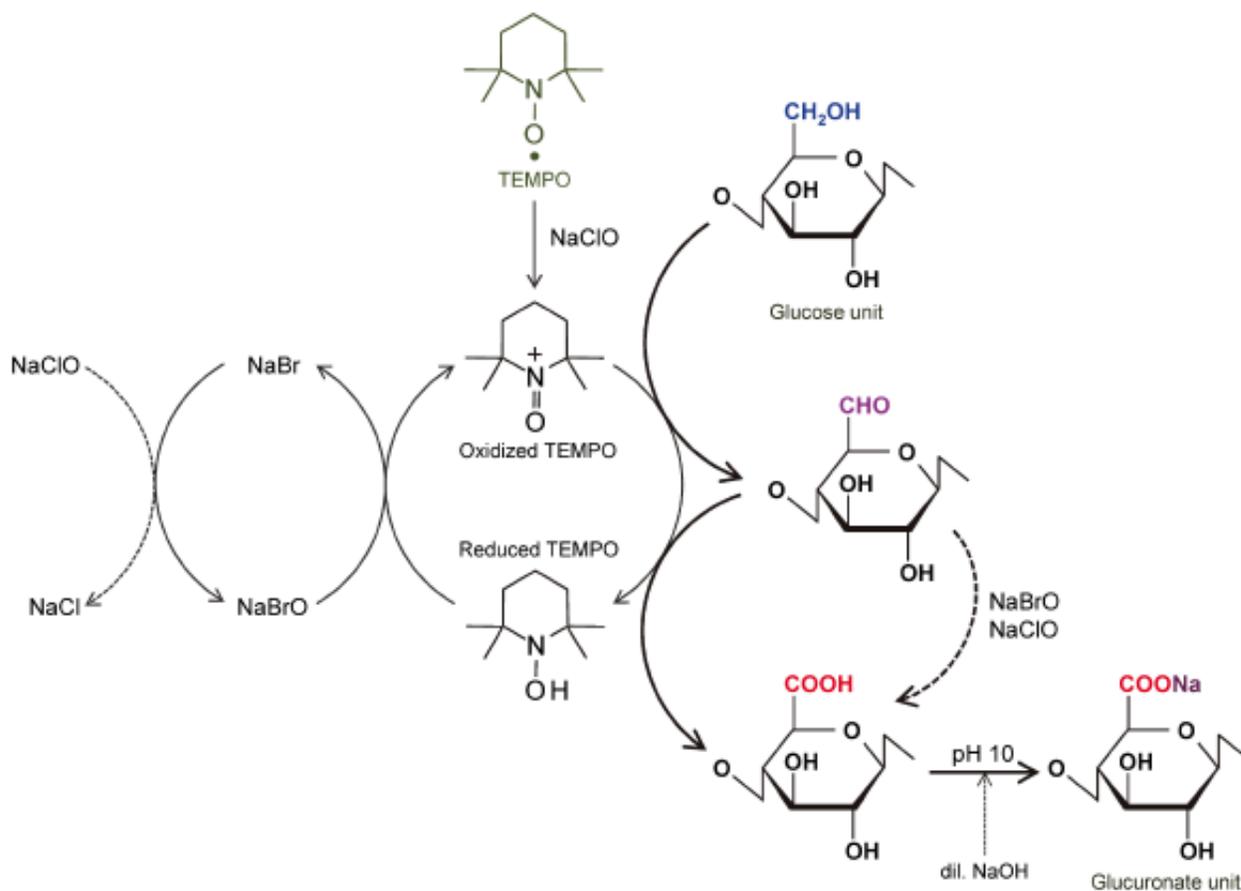


Figura 7: Mecanismo de oxidación de celulosa utilizando un sistema TEMPO/NaBr/NaClO

## 2.1.5 Entrecruzamiento químico en la formación de hidrogeles

Con el fin de estabilizar los hidrogeles y mejorar sus propiedades mecánicas, se utilizaron dos entrecruzadores químicos. El primero es el 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) el cual presenta una estructura molecular de aleno<sup>27</sup> reportada en la Figura 8<sup>28</sup>. Este compuesto funciona activando grupos carboxilos para su interacción con grupos amino<sup>29</sup>. La principal desventaja del EDC como entrecruzante es que su acoplamiento se ve disminuido. Esto es debido a que su enlace con grupos carboxilos es muy reactivo y poco estable<sup>29</sup> y también porque el EDC tiende a hidrolizarse rápidamente en agua en condiciones de bajo pH<sup>30</sup>. Sin embargo estas condiciones de pH son necesarias para su efectiva interacción con ácidos carboxílicos presentes en el alginato y la celulosa modificada mediante oxidación con TEMPO<sup>27</sup>. Esto puede ser evitado parcialmente agregando n-hidroxisuccinimida (NHS), cuya estructura molecular es presentada en la Figura 9<sup>31</sup>, ya que además de disminuir la degradación del EDC en agua, se une a los grupos carboxílicos que interactuaron previamente con el EDC formando un intermediario más estable para su interacción con grupos amino<sup>30</sup>.

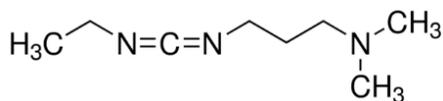


Figura 8: Estructura molecular del EDAC

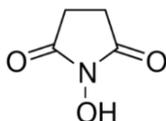


Figura 9: Estructura molecular del NHS

En la Figura 10<sup>29</sup> se muestra el mecanismo de reacción entre el alginato de sodio (SA), el EDC y el NHS. Los grupos carboxilos presentes en el alginato y la celulosa modificada con TEMPO reaccionarían de forma similar ante la presencia de EDC y NHS. Primero el grupo carboxilo reacciona con el EDC formando un intermediario inestable. Luego este intermediario reacciona con el NHS generando otro intermediario más estable y liberando también una molécula de urea (derivada del EDC). El grupo carboxilo del alginato o celulosa modificada por TEMPO unido al NHS es capaz de reaccionar con un grupo amino formando un grupo amida<sup>29</sup>.

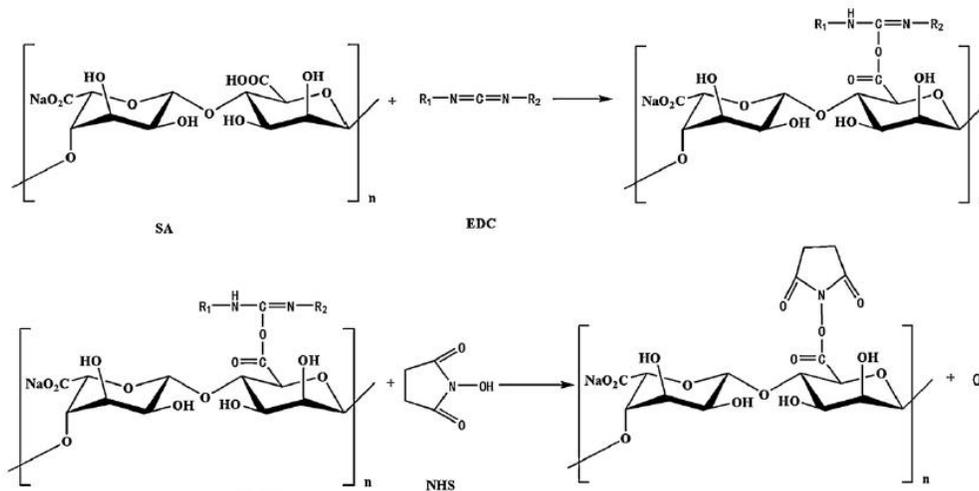


Figura 10: mecanismo de reacción entre el alginato de sodio (SA), el EDC y el NHS.

El segundo entrecruzante utilizado es el ácido adípico dihidrazida (ADH). Este es un entrecruzador homobifuncional lo que significa que posee grupos reactivos idénticos en cada extremo<sup>32</sup>. Su estructura química se muestra en la Figura 11<sup>32</sup>. Los grupos aminos que se encuentran en los extremos de la molécula de ADH se enlazan al alginato y la celulosa modificada con TEMPO cuyos grupos carboxílicos fueron activados por la interacción con EDC y NHS generando un entrecruzamiento entre las cadenas.

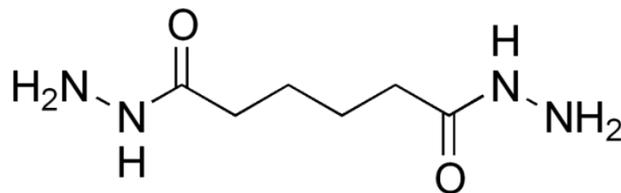


Figura 11: Estructura molecular del ácido adípico dihidrazida

La toxicidad de ambos entrecruzantes ha sido estudiada y se ha concluido que son seguros para su uso biomédico<sup>33,34,35</sup>. Se espera que con el acoplamiento de ambos entrecruzantes se generen enlaces amida entre los grupos carboxílicos de la celulosa modificada y las aminas del ADH, así como entre el alginato y el ADH, generando así un entrecruzamiento entre celulosa y alginato.

### 2.1.6 Métodos de preparación de hidrogeles magnéticos

A continuación, se mencionarán tres métodos de preparación de hidrogeles. Para el presente estudio, se usó el método de mezcla. Los métodos de preparación se esquematizan en la Figura 12<sup>9</sup>.

1. Método de precipitación “in situ”: se utiliza la red del hidrogel como un reactor químico donde precipitan las NPMs. Primero se fabrica el hidrogel que luego se coloca en una solución acuosa con iones de hierro. Después el hidrogel con iones de hierro es inmerso en una solución alcalina que permite la precipitación de las NPMs<sup>9</sup>.

2. Método de injerto: se injertan grupos funcionales en la superficie de las NPMs para que estas puedan formar enlaces covalentes con la red del hidrogel<sup>9</sup>.

3. Método de mezcla: las nanopartículas magnéticas (NPMs) y el hidrogel son preparados por separado. Luego las NPM son dispersadas en una fase acuosa u oleosa para evitar la oxidación, formando así un ferrofluido. Finalmente, se entrecruza la mezcla precursora del hidrogel con el ferrofluido resultando en una encapsulación de las NPMs en el hidrogel<sup>9</sup>.

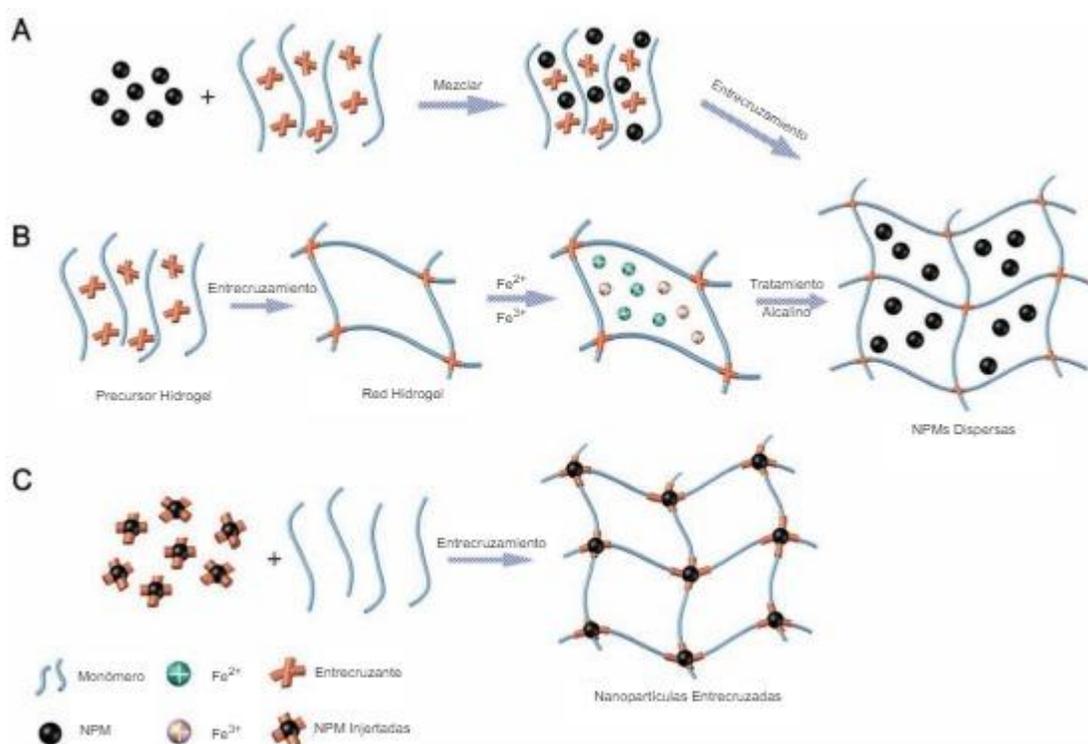


Figura 12: Esquema de métodos de preparación para hidrogeles magnéticos. (A) Método de mezcla. (B) Método de precipitación "in situ". (C) Método de injerto.

## 2.1.7 Métodos de caracterización de materiales

### 2.1.7.1 Espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS)

Este método permite identificar y cuantificar la composición elemental de sustancias químicas<sup>36</sup>. Un haz de electrones interactúa con los átomos de la superficie del material a analizar induciendo la emisión de rayos X que son captados por un detector de radiación<sup>36</sup>. El detector es un semiconductor que produce cargas eléctricas proporcionales a la energía de los rayos X incidentes. El elemento químico puede ser identificado por la energía (en eV) en la que se generó el peak y la proporción de este en el material se determina por intensidad relativa del peak<sup>36</sup>. En este tipo de análisis, no se pueden identificar átomos de hidrogeno debido a que se mide la energía liberada en forma de fotones debido a saltos de electrones internos, osea, aquellos que no son electrones de valencia y en el caso del hidrogeno solo posee solo un electrón el cual es de valencia<sup>37</sup>.

### 2.1.7.2 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)

Esta técnica se basa en la irradiación de una pequeña fracción de la superficie de la muestra con un haz de luz infrarroja en el rango de número de onda de 400-4000  $cm^{-1}$  (rango infrarrojo mediano). Ciertos enlaces del material (los infrarrojos activos) absorben luz a frecuencias específicas, produciendo las vibraciones de estos y un cambio de momento dipolar del enlace. Luego, se comparan los peaks de absorción observados en el presente estudio con los peaks característicos reportados previamente en la literatura para materiales lo más similares posibles<sup>38</sup>.

Los peaks de absorción posicionados a números de onda mayores a 1500  $cm^{-1}$ , dan información útil para identificar grupos funcionales. Esta zona de análisis se denomina la "zona de diagnóstico".

Los peaks de absorción posicionados a números de onda menores a  $1500\text{ cm}^{-1}$  son considerados como el “sector de huella dactilar”. Los peaks de absorción posicionados en esta región del espectro son generalmente consecuencia de interacciones entre los modos vibracionales. Debido a esto los patrones del espectro son más complicados y es más difícil asignar un peak a un enlace en particular<sup>39</sup>. El sector de huella dactilar es importante ya que brinda información más específica acerca de la muestra y es única para cada material<sup>38</sup>.

Los peaks de absorción pueden ser anchos o angostos y tener intensidades débiles, medianas o fuertes. Los peaks de absorción anchos se suelen relacionar a movimientos vibracionales de enlaces muy polares, o sea, aquellos que se dan entre elementos con electronegatividad desigual. Por otro lado, los peaks angostos se atribuyen a enlaces poco polares o apolares como por ejemplo enlaces formados entre el mismo elemento<sup>38</sup>. La intensidad del peak se relaciona con la concentración del enlace en la muestra<sup>39</sup>.

### 2.1.7.3 Difracción de rayos X

Se irradian haces de rayos X sobre la muestra variando el ángulo de incidencia ( $\omega$ ). Los rayos X interactúan con los electrones de los átomos o moléculas del material lo que induce interferencias constructivas en ángulos específicos. Se mide el ángulo de difracción ( $2\theta$ ) y la intensidad de los rayos X difractados. Usualmente se utiliza una geometría de Bragg-Brentano<sup>40</sup> como se muestra en la Figura 13<sup>41</sup>.

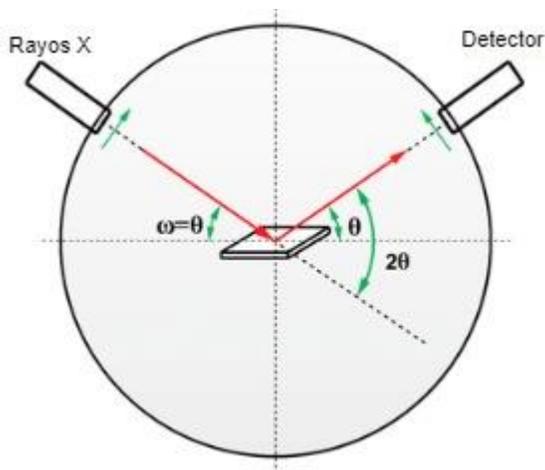


Figura 13: Esquema de difractómetro con geometría Bragg-Brentano

El difractograma obtenido es característico de cada sólido que presenta zonas ordenadas o cristalinas. La posición de los peaks en el difractograma es determinada por la distancia entre los planos atómicos de difracción y pueden ser analizados mediante la ley de Bragg. Esta entrega una relación entre la distancia entre los planos de la red cristalina ( $d$ ) y el ángulo entre los rayos incidentes y los dispersados ( $\theta$ ) como se muestra en la ecuación.

$$n * \lambda = 2 * d * \text{sen } \theta$$

Ecuación 1: Ley de bragg

donde  $n$  es un número entero y  $\lambda$  es la longitud de onda de los rayos X<sup>40</sup>. Solo se produce interferencia constructiva si se satisface la ley de bragg. Planos normales deben ser paralelos al vector de difracción (vector que bisecta el ángulo entre el haz incidente y el difractado)<sup>40</sup>.

Para la difracción de rayos X en polvo se supone que los cristalitos son suficientes y están orientados al azar, tal que, para cada conjunto de planos la cantidad de cristalitos que difractan es estadísticamente relevante y por lo tanto representativa del material<sup>39</sup>.

#### 2.1.7.4 Microscopia electrónica de barrido

Para este análisis se mantiene una presión de aproximadamente  $10^{-6}$  Torr en la cámara donde la muestra está ubicada y se barra la superficie de la muestra con un haz de electrones primarios que interactúan con los átomos de esta emitiendo electrones secundarios o retrodispersados del haz inicial<sup>42</sup>. Luego el análisis de las intensidades de electrones secundarios en comparación a los primarios forman una imagen bidimensional<sup>42</sup>. Es importante que la muestra no se cargue eléctricamente o sea que sea conductora. Si no es conductora se debe realizar un recubrimiento con un material metálico como el oro y conectar la muestra a tierra<sup>42</sup>.

## 2.1.8 Análisis de propiedades térmicas y magnéticas

### 2.1.8.1 Análisis termogravimétrico:

Este análisis permite estudiar la estabilidad térmica de la muestra y también cuantificar la cantidad de compuestos térmicamente estables a una temperatura específica dentro de esta. Típicamente, se registra la pérdida de peso de una muestra en la medida en que se incrementa la temperatura de forma controlada, bajo condiciones atmosféricas controladas<sup>43</sup>.

### 2.1.8.2 Análisis de magnetización

Este tipo de análisis se basa en la premisa de que ciertos materiales pueden ser magnetizados en mayor o menor medida por un campo magnético. Esta propiedad se conoce como susceptibilidad magnética y se encuentra definida en la ecuación<sup>44</sup>

$$\vec{M} = \chi \vec{H}$$

*Ecuación 2*

donde  $\vec{M}$  es la magnetización generada por el material,  $\vec{H}$  es el campo magnético al que está expuesto y  $\chi$  es la susceptibilidad magnética del material.

El análisis consiste en la exposición de la muestra a un campo magnético variante provocando una fuerza de magnetización en esta. Dicha fuerza es captada por un detector piezoeléctrico que genera un voltaje proporcional a la magnetización a la que está siendo expuesto<sup>44</sup>.

El magnetismo se puede clasificar como sigue, las nanopartículas de magnetita se comportan de forma superparamagnética:

1. Diamagnetismo: se genera en sustancias químicas o materiales de magnetización débil. Cuando el material se expone a un campo magnético, se induce en él un momento magnético en sentido opuesto al campo aplicado, resultando en una fuerza de repulsión sobre el cuerpo respecto al campo aplicado. Esto se traduce en una susceptibilidad negativa<sup>45</sup>.

2. Paramagnetismo: estos materiales poseen momentos magnéticos direccionados aleatoriamente de tal manera que se cancelan entre sí<sup>45</sup>. Es por esto que en ausencia de un campo magnético el material no presenta magnetización. Al colocar el material en un campo magnético los momentos magnéticos comienzan a alinearse generando una magnetización proporcional al campo magnético aplicado y generan una fuerza de atracción entre el material y el campo magnético<sup>45</sup>. La interacción entre los momentos magnéticos es muy débil por lo que estos se alinean y desordenan fácilmente<sup>45</sup>. Debido a esto al retirar el campo magnético el material vuelve rápidamente a no estar magnetizado.

3. Ferromagnetismo: estos materiales poseen momentos magnéticos que interactúan fuertemente entre sí<sup>45</sup>. Estos se distribuyen de tal manera que el interior del material se divide en dominios magnéticos. Dentro de estos dominios los momentos magnéticos están alineados<sup>45</sup>. Sin embargo, estos dominios magnéticos se encuentran en direcciones distintas cancelándose entre sí. Por esto, en ausencia de un campo magnético el material no presenta magnetización<sup>45</sup>. Al colocar el material en un campo magnético los dominios comienzan a ordenarse provocando magnetización y una fuerza de atracción entre el material y el campo magnético<sup>45</sup>. La magnetización aumentará proporcionalmente con el campo magnético hasta llegar a un punto de saturación<sup>45</sup>. Si luego se

reduce el campo aplicado la magnetización disminuye, pero no vuelve al valor inicial esto se denomina remanencia magnética<sup>45</sup>.

4. Superparamagnetismo: este tipo de magnetismo es característico de nanopartículas de un material ferromagnético<sup>46</sup>. Estas partículas son tan pequeñas que es desfavorable energéticamente la formación de dominios<sup>46</sup>. Por esto la partícula se comporta de manera paramagnética, pero con una susceptibilidad magnética mucho mayor<sup>46</sup>. Debido a esto su magnetización en presencia de un campo magnético será mayor a un material paramagnético, pero no presentará remanencia magnética al retirar el campo magnético aplicado<sup>46</sup>.

## 2.2 Alcances

Este trabajo pretende estudiar la composición, estructura, propiedades térmicas y magnéticas de hidrogeles de alginato, nanocelulosa y nanopartículas de magnetita. El método de formación será el método de mezcla. Estos hidrogeles se sintetizarán con un 94% en peso de agua y la proporción entre alginato y nanocelulosa será de 4:1 para todos los hidrogeles, por lo que solo variará el porcentaje de magnetita siendo 0%, 0,2%, 0,6% y 1,4% en peso respecto al volumen total del hidrogel hidratado.

## 2.3 Discusión bibliográfica

Respecto a la bibliografía estudiada, se observa que los principales factores que limitan las aplicaciones para este tipo de materiales son:

1. Estabilidad estructural: corresponde a la predisposición de las NPMs de mantenerse en la red del hidrogel. Se ha observado que la estabilidad depende, principalmente, del método de preparación que se utilice siendo más efectivo el método de injerto<sup>9,47</sup>. Sin embargo, este sería el método más complicado y caro de los tres reportados en Sección 2.1.6, especialmente para polímeros naturales como el alginato que no poseen un sitio activo para enlazarlas NPMs<sup>9</sup>.

2. Propiedades mecánicas: la resistencia del material al ser deformado depende principalmente de la composición y estructura del hidrogel. Para aumentar las propiedades mecánicas se han estudiado entrecruzamientos con iones<sup>5,48</sup> y la mezcla de hidrogeles con polímeros más rígidos<sup>49</sup>. Se destaca el uso de nanocelulosa, ya que además de ser un material abundante, biodegradable y biocompatible, presenta propiedades mecánicas deseables para el transporte de fármacos, la remoción de contaminantes, ingeniería de tejidos y cirugía blanda<sup>48,50,51</sup>. Se ha demostrado que al comparar nanocristales de celulosa con nanofibras de celulosa, estas últimas son preferibles para mejorar las propiedades mecánicas de los hidrogeles<sup>52</sup>. Esto es debido a que son capaces de formar redes tridimensionales. En un estudio de fabricación de hidrogeles de poliacrilamida y gelatina se demostró un aumento considerable en la fuerza mecánica (230 KPa) al ser reforzado con nanofibras de celulosa modificadas con TEMPO<sup>53</sup>. Otro factor importante es el tamaño de poro del hidrogel, se ha reportado que materiales con poros más grandes presentan módulos de Young menores, o sea que son más elásticos que los hidrogeles con poros más pequeños<sup>5</sup>.

3. Responsividad a campos magnéticos: esta propiedad corresponde a la capacidad de un hidrogel de responder a campos magnéticos. Se han fabricado hidrogeles con varios tipos de nanopartículas magnéticas como por ejemplo cobalto<sup>47</sup> y óxido de grafeno<sup>54</sup>. Sin embargo, los óxidos de hierro como la magnetita han destacado por su alta saturación magnetita y biocompatibilidad<sup>55</sup>. La fuerza con la que actúan depende del contenido de partículas magnéticas (masa de NPMs/volumen de

hidrogel) y la saturación magnética que posee la partícula a utilizar. Por lo que, además de mantener la NPMs en el hidrogel para tener una buena responsividad, será importante mantenerlas estables<sup>50,47</sup>.

## 2.4 Resultados esperados

### 2.4.1 Resultados esperados de la caracterización de las materias primas

#### 2.4.1.1 Resultados esperados de la caracterización de estructuras moleculares de las materias primas por FTIR

Para las materias primas se espera poder visualizar los peaks característicos de cada material reportados en la Tabla 1. Para la celulosa modificada se prevé que, además de las bandas características de la celulosa, se observe un peak cercano a un número de onda de  $1750\text{ cm}^{-1}$ , el cual expondría la inserción de grupos carboxílicos en la superficie de la celulosa.

Tabla 1: Peaks esperados en espectro de FTIR para materias primas

Material	Número de onda esperado [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Enlace asignado
Magnetita	1633-2400 <sup>56</sup>	OH
	1450 <sup>57</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	567 <sup>58</sup>	Fe-O
	422 <sup>56</sup>	Fe-O
Celulosa Sin Modificar	3100-3600 <sup>59</sup>	O-H
	2850-2970 <sup>59</sup>	C-H
	1730 <sup>59</sup>	C=O
	1335 <sup>60</sup>	O-H
	1110 <sup>61</sup>	C-OH
	1060 <sup>59</sup>	C-O-C
	680 <sup>59</sup>	
Celulosa Modificada	3100-3600 <sup>59</sup>	O-H
	2850-2970 <sup>59</sup>	C-H
	1730 <sup>59</sup>	C=O
	1335 <sup>60</sup>	O-H
	1110 <sup>61</sup>	C-OH
	1060 <sup>59</sup>	C-O-C
	680 <sup>59</sup>	
Alginato	1750 <sup>59</sup>	C-O
	3200-3400 <sup>62,63</sup>	O-H
	2920-2932 <sup>62,63</sup>	CH
	1600 <sup>62,63</sup>	COO
	1405 <sup>62,63</sup>	COO
	1035-1844 <sup>62</sup>	C-O-C
	1023 <sup>63</sup>	C-O
	948 <sup>63</sup>	C-O
	882 <sup>63</sup>	C-H
	812 <sup>63</sup>	Residuo ácido manurónico
778 <sup>63</sup>	Residuo ácido gulurónico	

#### 2.4.1.2 Resultados esperados de la estructura cristalina de las materias primas por difracción de rayos X en polvo

Para los difractogramas de cada material se espera apreciar los peaks de difracción característicos de su estructura según la bibliografía. Estos, se encuentran reportados en la Tabla 2. No se pronostican cambios estructurales para la celulosa modificada.

Tabla 2: Peaks esperados en difractograma para materias primas

Material	Ángulo de difracción de los peaks esperados [°]
Magnetita	18 <sup>64</sup>
	30 <sup>65</sup>
	36 <sup>65</sup>
	44 <sup>65</sup>
	54 <sup>65</sup>
	57 <sup>65</sup>
Celulosa y celulosa modificada con oxidación TEMPO	15 <sup>66,67</sup>
	16 <sup>66,67</sup>
	23 <sup>66,67</sup>
Alginato	14 <sup>68</sup>
	23 <sup>68</sup>

#### 2.4.1.3 Resultados esperados del análisis termogravimétrico de las materias primas

En este análisis se espera observar peaks de degradación en las temperaturas representativas de cada material. En el termograma de la celulosa se espera un peak de degradación entre 275 °C y 350 °C<sup>61</sup>. En el termograma del alginato se prevén dos peaks de degradación el primero en ~578 °C y el segundo en ~238 °C<sup>69</sup>. En el termograma de la magnetita se espera que el peso se mantenga debido a que es un material térmicamente estable<sup>70</sup>. Sin embargo, se podrían observar pérdidas pequeñas relacionadas a los compuestos utilizados en la síntesis y limpieza de la magnetita.

## 2.4.2 Resultados esperados para la caracterización y análisis de algunas propiedades de los hidrogeles

### 2.4.2.1 Resultados esperados de la composición elemental de los hidrogeles por EDS

Gracias a los resultados de análisis EDS, se espera obtener la composición elemental de cada hidrogel. En la Tabla 3 se muestra la composición elemental teórica de la fase sólida del hidrogel sin contar el hidrógeno. También se prevé una cantidad de hierro proporcional a la magnetita agregada en cada hidrogel.

Tabla 3: Porcentaje de masa elemental teórica de hidrogeles

Elementos	Porcentaje de peso seco en hidrogeles según su contenido de magnetita [%]			
	0%	0,2%	0,6%	1,4%
Carbono	21,2	20,6	19,5	17,7
Oxígeno	19,3	19,5	20,0	20,7
Sodio	26,0	25,3	23,9	21,6
Nitrógeno	6,1	5,9	5,6	5,1
Cloro	25,3	24,6	23,3	21,1
Azufre	2,1	2,1	2,0	1,8
Hierro	-	2,0	5,7	12,1

### 2.4.2.2 Resultados esperados de la caracterización de estructuras moleculares de los hidrogeles por FTIR

En los espectros FTIR de los hidrogeles sintetizados se espera visualizar peaks similares a los encontrados en las materias primas, además de uno posicionado a un número de onda de  $1530\text{ cm}^{-1}$  que evidencia los enlaces amida formados por entrecruzantes químicos<sup>27</sup>.

### 2.4.2.3 Resultados esperados de la estructura cristalina de los hidrogeles por difracción de rayos X en polvo

En la difractograma de hidrogeles sintetizados se espera poder visualizar los peaks de difracción característicos de la magnetita, que se reportan en la Tabla 4, solo en aquellos que la contienen.

Tabla 4: Peaks esperados en difractograma para magnetita

Material	Ángulo de difracción de los peaks esperados [°]
Magnetita	18 <sup>64</sup>
	30 <sup>65</sup>
	36 <sup>65</sup>
	44 <sup>65</sup>
	54 <sup>65</sup>
	57 <sup>65</sup>

#### 2.4.2.4 Resultados esperados de la visualización de superficies de los hidrogeles por microscopía electrónica de barrido

Se espera poder observar la superficie de los hidrogeles y la presencia de las partículas de magnetita agregadas.

#### 2.4.2.5 Resultados esperados del análisis termogravimétrico de los hidrogeles

Para este análisis se espera determinar el efecto de la síntesis en la estabilidad térmica de la celulosa y el alginato. Por otro lado también, poder adjudicar un porcentaje del peso remanente a la magnetita presente en cada hidrogel y así obtener porcentajes empíricos que puedan ser comparados con los porcentajes teóricos. Los porcentajes de peso de magnetita teóricos se muestran en la

Tabla 5. Estos fueron determinados calculando el porcentaje de magnetita agregada en el peso seco de cada hidrogel.

*Tabla 5: Porcentajes de magnetita en peso remanente esperados*

<b>Porcentaje de magnetita agregada P/V respecto al hidrogel hidratado</b>	<b>Porcentaje de magnetita en peso seco del hidrogel [%]</b>
0%	0
0,2%	2,7
0,6%	7,7
1,4%	16,3

#### 2.4.2.6 Resultados esperados de la magnetización de los hidrogeles

Se espera que el hidrogel presente un comportamiento superparamagnético, osea, que la magnetización aumente o disminuya con el campo magnético al que es expuesta la muestra hasta alcanzar un valor de saturación, sin presentar remanencia magnética. También se prevé que este valor de saturación aumente al aumentar el porcentaje de magnetita en los hidrogeles.

### 3. Metodología

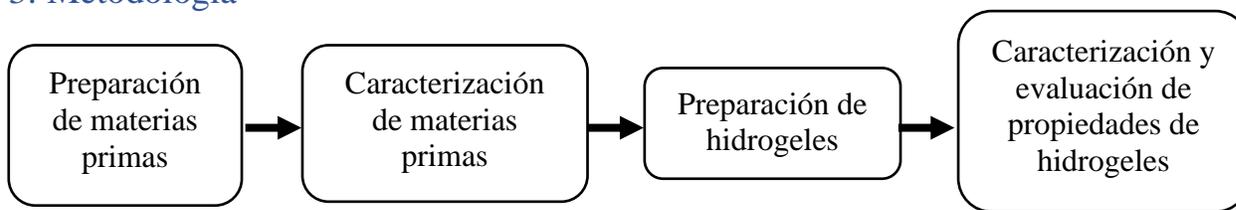


Figura 14: Diagrama de la metodología general del proyecto

#### 3.1 Preparación de materias primas

##### 3.1.1 Síntesis de las nanopartículas de magnetita

Se agregan 3 g de cloruro férrico hexahidratado ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) y 12 g de acetato de sodio ( $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$ ) en 90 ml de etilenglicol ( $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$ ). Luego, la mezcla se revuelve con un agitador magnético hasta formar una mezcla homogénea como se muestra en la Figura 15. Después se coloca esta mezcla en un contenedor de teflón y se somete a  $180\text{ }^\circ\text{C}$  por 15 horas en una estufa.

A continuación, se realizan cinco limpiezas a la magnetita sedimentada al fondo del contenedor. Estas limpiezas se realizan diluyendo la magnetita en agua destilada para las primeras tres limpiezas y luego en etanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) las dos últimas limpiezas. Esta solución se centrifuga a 8000 rpm por 10 min para la primera limpieza y 5 min para las siguientes.

Utilizando este método se obtienen aproximadamente 0,7 g de magnetita equivalente seca. Estas se pueden usar para la formulación de los hidrogeles.



Figura 15: Mezcla de Cloruro férrico hexahidratado y acetato de sodio en glicol etileno

##### 3.1.2 Preparación de la nanocelulosa modificada con oxidación TEMPO:

1. Pretratamiento: se retiran los órganos internos del piure (*Pyura chilensis*) y se limpia la peña (caparazón externo) lo más posible. Luego, se corta la peña en trozos pequeños entre 2 a 5 centímetros. Después, se trituran los trozos de peña en una licuadora con agua destilada y se filtra utilizando un colador fino. Posteriormente se realiza un lavado con una solución de agua destilada e hidróxido de potasio (KOH) al 5% peso/volumen durante 24 horas con agitación mecánica constante.

2. Extracción alcalina de la nanocelulosa: se efectúan tres hidrolisis sucesivas a los trozos limpios de peña utilizando una solución de agua destilada e hidróxido de potasio al 5% peso/volumen con agitación constante a 80°C durante 24 h cada una.

3. Blanqueamiento de la nanocelulosa: por cada gramo de muestra se utilizan 250 ml de agua destilada, 415  $\mu\text{L}$  de ácido acético y 835  $\mu\text{L}$  de hipoclorito de sodio (>4% de clorina). Luego, se eleva la temperatura a 60°C y cada hora se adiciona ácido acético e hipoclorito de sodio con las proporción dichas anteriormente hasta que el color del material cambie de rosado a blanco. Finalmente se lava el producto con acetona y luego con agua destilada, se filtra y se refrigera.

4. Oxidación de la nanocelulosa: se utiliza una dispersión de nanocelulosa al 1% p/v a la cual se le agregan por cada gramo de celulosa 0,016 g de catalizador TEMPO y 0,1 g de NaBr. Luego, se agrega por goteo 5 mmol de hipoclorito de sodio ( $\text{NaClO}$ ) al 10%, por cada gramo de celulosa, manteniendo la mezcla bajo agitación constante y controlando el pH en 10 con  $\text{NaOH}$  0,5 M hasta que no haya más consumo de  $\text{NaOH}$  (el pH se mantiene constante). Una vez terminada la reacción, el material se lava con abundante agua hasta que el agua residual posea pH neutro.

5. Homogenización: el pH de la muestra se ajusta a 10. Para aumentar la dispersividad de este, se coloca la muestra en la licuadora en nivel ocho por tres minutos y luego en nivel máximo (31000 rpm) por dos minutos. Luego, se dispersa nuevamente la muestra usando un homogeneizador de alto cizallamiento por cinco minutos a 15000 rpm.

### 3.2 Caracterización de las materias primas

La caracterización de las materias primas se realizó usando las siguientes técnicas experimentales para el alginato, la nanocelulosa no modificada, la nanocelulosa modificada por oxidación TEMPO y la magnetita.

1. Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR): los espectros fueron adquiridos utilizando un espectrómetro FT-IR Nicolet™ iS™ 10 con una resolución espectral de 0,5  $\text{cm}^{-1}$  desde 400  $\text{cm}^{-1}$  a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

2. Difracción de rayos X (DRX): los difractogramas fueron obtenidos usando un difractómetro Bruker D8 Advance variando el ángulo de difracción de 10° a 80° con una resolución de 0,02°.

3. Análisis termogravimétrico (TGA): Se utilizo el equipo TGA Q50 TA. Se monitorio la masa de las muestras (~10 mg) desde temperatura ambiente (entre 21 y 23 °C) hasta 800 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min bajo atmosfera neutra de nitrógeno con un flujo continuo de 40 ml/min.

Preparación de las muestras para la caracterización: la celulosa sin modificar y modificada se preno a 6 MPa por 10 min. Después, se colocó en una plancha a 100 °C por 30 min, quedando como se muestra en la Figura 16. Las muestras de alginato y magnetita fueron medidas en forma de polvo.



Figura 16: Celulosa prensada para realizar las caracterizaciones por FTIR, DRX y TGA.

### 3.3 Preparación de los hidrogeles

Para la preparación de hidrogeles se realizan los siguientes pasos:

1. Se mezclan 16 g de solución de alginato con 4 g de solución de nanocelulosa. Ambas soluciones se encuentran al 1% peso/volumen de agua desionizada.
2. Se agregan 0,18 g de ácido 2-(N-morpholino) etansulfónico (MES) y 0,58 g de cloruro de sodio.
3. Se sube el pH de la mezcla a 6, agregando 0,2 g de hidróxido de sodio sólido.
4. Se adicionan 0,174 g de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y 0,052 g de N-hidroxisuccinimida (NHS) como iniciadores de reacción.
5. Se incorpora una solución de nanopartículas de magnetita con agua destilada al 20% Volumen solución con magnetita/volumen de hidrogel, según los volúmenes reportados en la Tabla 6.

Tabla 6: Cantidad de magnetita introducida durante la preparación de cada hidrogel

Cantidad de Magnetita Agregada [g]	Cantidad de Solución al 20% P/V Agregada [ml]	Porcentaje de magnetita en el hidrogel P/V
0	0	0%
0,04	0,2	0,2%
0,12	0,6	0,6%
0,28	1,4	1,4%

6. Se agregan 0,056 g de ácido adípico dihidrazida (ADD) como entrecruzante covalente.
7. Finalmente, se coloca la muestra en un molde de silicona y se deja a temperatura ambiente durante 48 h.

### 3.4 Caracterización y evaluación de algunas propiedades de los hidrogeles

La caracterización de los hidrogeles se realizó usando las siguientes técnicas y parámetros experimentales:

1. FTIR: los espectros fueron adquiridos utilizando un espectrómetro FT-IR Nicolet iS 10 con una resolución espectral de  $0,5 \text{ cm}^{-1}$  desde  $400$  hasta  $4000 \text{ cm}^{-1}$ .
2. DRX: los difractogramas fueron obtenidos usando un difractómetro Bruker D8 Advance variando el ángulo de difracción desde  $15^\circ$  hasta  $60^\circ$  con una resolución de  $0,02^\circ$ .
3. TGA: se utilizó el equipo TGA Q50 TA. Se monitorio la masa de las muestras ( $\sim 10 \text{ mg}$  inicialmente) desde temperatura ambiente (entre  $21$  y  $23 \text{ }^\circ\text{C}$ ) hasta  $800 \text{ }^\circ\text{C}$  con una velocidad de calentamiento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  bajo atmosfera de aire ( $40 \text{ ml}/\text{min}$ ).
4. Microscopía electrónica de barrido: las imágenes fueron obtenidas utilizando un microscopio electrónico de barrido HITACHI SU 3500 con un voltaje de  $10 \text{ kV}$ .
5. EDS: la composición fue obtenida utilizando un detector Bruker XFlash con una resolución  $133 \text{ eV}$  acoplado al microscopio electrónico de barrido HITACHI SU 3500.
6. Magnetización: se midió utilizando un magnetómetro NanoMOKE3 con una resolución de  $188 \text{ Oe}$  desde  $-10000$  hasta  $10000 \text{ Oe}$ .

Los hidrogeles fueron liofilizados antes de realizar las mediciones de FTIR, difracción de rayos X, análisis termogravimétrico, microscopía electrónica de barrido y EDS. Para la realización de las pruebas de magnetización se utilizaron los hidrogeles sin secar. Estos fueron analizados a menos de una semana desde su preparación.

### 3.5 Respuesta magnética de los hidrogeles

Para cuantificar la respuesta magnética de los hidrogeles, se grabó con una cámara la reacción de cambio de forma de los hidrogeles generada al acercar un imán desde  $2 \text{ cm}$  hasta  $0 \text{ cm}$ . Luego se utilizó el programa de procesamiento de imágenes digitales image J para medir el ángulo entre el borde más cercano al imán y el borde inferior antes y durante la interacción con el imán. También, se midió la cantidad de pixeles entre el hidrogel y el imán y la cantidad de pixeles que existen en  $1 \text{ centímetro}$ , gracias a una regla colocada justo detrás del hidrogel. Tal como se muestra en la Figura 17.

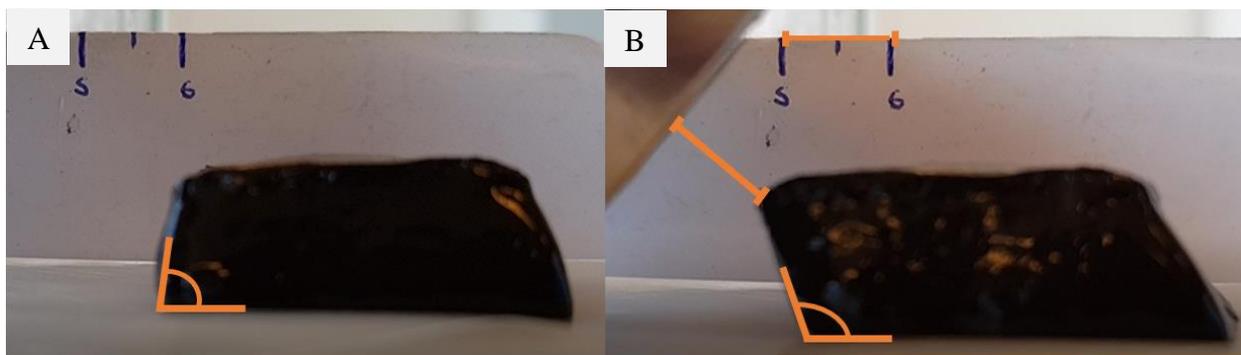


Figura 17: Hidrogel conteniendo  $0,6\%$  de magnetita A) antes de la interacción con imán y B) durante la interacción con el imán.

Se restaron los ángulos antes y durante la exposición al imán para conseguir el ángulo asociado al cambio de forma del hidrogel. La cantidad de píxeles entre el hidrogel e imán fue comparada con la cantidad en 1 cm para encontrar una distancia en cm.

## 4. Resultados y discusiones

A continuación, se muestran los resultados de los análisis realizados en las materias primas e hidrogeles. En estos cada resultado evidencia información distinta acerca de la composición, estructura y propiedades de cada material. Los objetivos y explicación de los tipos de análisis utilizados se encuentran especificados en la sección 2.1.7 y 2.1.8.

### 4.1 Resultados de la caracterización de las materias primas

#### 4.1.1 Caracterización de estructuras moleculares por FTIR

##### 4.1.1.1 Estructura molecular de las nanopartículas de magnetita por FTIR

El espectro de FTIR obtenido para la magnetita sintetizada se exhibe en la Figura 18. En este, se observa el peak de absorción característico del enlace hierro-oxígeno posicionado a un número de onda de  $567\text{ cm}^{-1}$ . Los peaks de absorción posicionados a números de onda de  $1636\text{ cm}^{-1}$  y  $3384\text{ cm}^{-1}$  están asociados a los movimientos vibracionales de enlaces oxígeno-hidrógeno. Estos se pueden atribuir a los grupos hidroxilos que están enlazados a las nanopartículas de magnetita o a la presencia de agua residual del proceso de limpieza de la magnetita. Las posiciones de los peaks obtenidos y sus asignaciones correspondientes por bibliografía se encuentran en la Tabla 7.

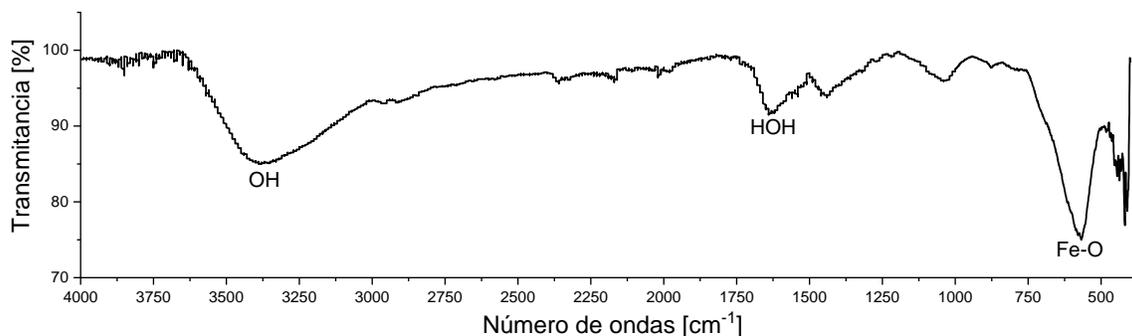


Figura 18: Espectro FTIR obtenido para las nanopartículas de magnetita.

Tabla 7: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en el espectro FTIR de las nanopartículas de magnetita con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak de absorción [ $\text{cm}^{-1}$ ]		Enlace Asignado
Obtenido	Reportado en bibliografía	
3384	$3600-3100$ <sup>38</sup>	OH
1636	$1645$ <sup>38</sup>	HOH
567	$567$ <sup>58</sup>	Fe-O

#### 4.1.1.2 Estructura molecular de celulosa no modificada vs celulosa modificada por oxidación TEMPO por FTIR

Los espectros FTIR obtenidos para celulosa sin modificar y la celulosa modificada por oxidación TEMPO se muestran en la Figura 19. La mayor diferencia entre ambos espectros se observa a un número de onda de  $1597\text{ cm}^{-1}$  donde la celulosa modificada muestra un peak de absorción que no presenta la celulosa no modificada. Este peak se relaciona con las vibraciones asimétricas del enlace C=O (carbonilo) presente en el grupo carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) que corresponde a un grupo carboxílico desprotonado. Este grupo funcional fue introducido en la superficie de la celulosa mediante la oxidación con TEMPO como esta explicado en la Sección 2.1.4. Los otros peaks asociados a la estructura molecular de la celulosa están presentes en los espectros correspondientes a la celulosa sin modificar y modificada. Los peaks de absorción posicionados a números de onda de  $\sim 3330\text{ cm}^{-1}$  y  $1336\text{ cm}^{-1}$  se asignaron a enlaces entre oxígeno e hidrógeno. El peak de absorción posicionado a  $\sim 2900\text{ cm}^{-1}$  se atribuyó a la unión entre carbono e hidrógeno. El peak de absorción posicionado a  $\sim 1111\text{ cm}^{-1}$  se adjudicó al enlace C-OH. Los peaks de absorción posicionados a  $\sim 1053\text{ cm}^{-1}$  y  $557\text{ cm}^{-1}$  se asignaron a los enlaces C-O-C. El peak de absorción posicionado a  $\sim 1428\text{ cm}^{-1}$  fue asignado a vibraciones del enlace  $\text{CH}_2$ . Dichos peaks son característicos de los enlaces presentes en la estructura molecular de la celulosa. Todos los peaks de absorción observados fueron asignados por bibliografía a las vibraciones de los enlaces correspondientes, como reportado en la Tabla 7.

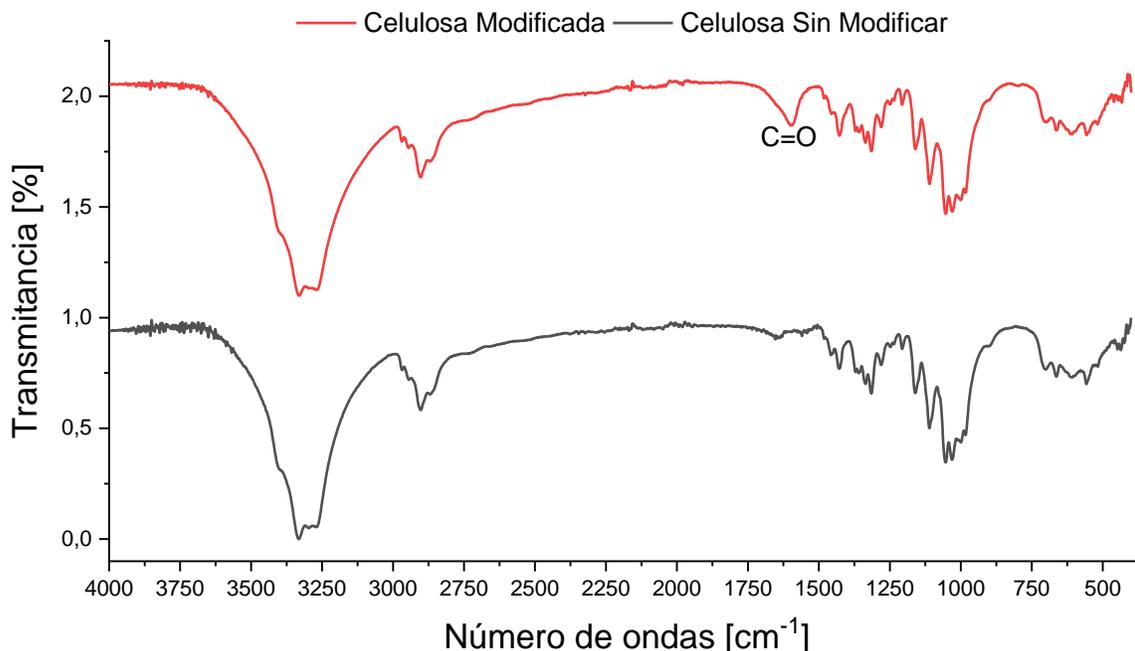


Figura 19: Espectros FTIR obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con TEMPO.

Tabla 8: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en los espectros FTIR de la celulosa no modificada y la celulosa modificada por oxidación TEMPO con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak de absorción obtenido [cm <sup>-1</sup> ]		Posicionamiento del peak reportado en bibliografía	Enlace asignado
Celulosa sin modificar	Celulosa modificada		
3332	3331	3100-3600 <sup>59</sup>	O-H
2902	2903	2850-2970 <sup>59</sup>	C-H
-	1597	1608 <sup>71</sup>	C=O
1429	1428	1426-1430 <sup>59</sup>	CH <sub>2</sub>
1336	1336	1335 <sup>60</sup>	O-H
1111	1111	1110 <sup>61</sup>	C-OH
1053	1053	1060 <sup>59</sup>	C-O-C
558	557	680 <sup>59</sup>	

#### 4.1.1.3 Estructura molecular del alginato de sodio por FTIR

El espectro FTIR obtenido del alginato se muestra en la Figura 20. Este presenta dos peaks posicionados a números de onda de  $1593\text{ cm}^{-1}$  y  $1405\text{ cm}^{-1}$ . Estos se atribuyen a las vibraciones asimétricas y simétricas de extensión de los grupos  $\text{-COO}^-$  posicionados a lo largo de la columna vertebral de la cadena polimérica del alginato. También, se aprecia el peak característico del enlace glucosídico C-O-C posicionado a un número de onda de  $1080\text{ cm}^{-1}$ . Los peaks posicionados en números de onda de  $2930\text{ cm}^{-1}$  y  $887\text{ cm}^{-1}$  fueron asignados a los movimientos vibratoriales de los enlaces C-H, mientras que los peaks posicionados a números de onda de  $1026\text{ cm}^{-1}$  y  $951\text{ cm}^{-1}$  se atribuyeron a los movimientos vibratoriales de la unión C-O. El peak posicionado a un número de onda de  $3244\text{ cm}^{-1}$  revela la presencia de grupos OH. Los peaks observados a un número de onda de  $815\text{ cm}^{-1}$  y  $783\text{ cm}^{-1}$  se relacionan con los residuos de ácido manurónico y gulurónico, respectivamente. Todos los peaks obtenidos y los enlaces asignados a sus enlaces o grupos funcionales correspondientes se encuentran reportados en la Tabla 9.

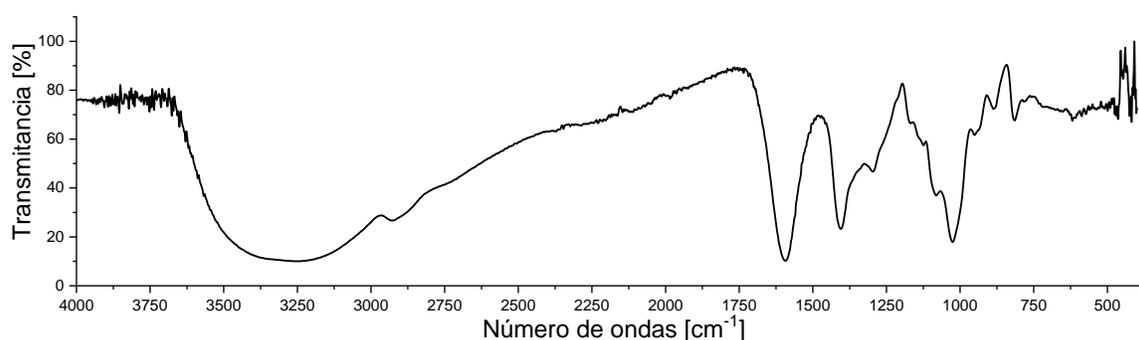


Figura 20: Espectro FTIR obtenido para el alginato de sodio.

Tabla 9: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en el espectro FTIR del alginato de sodio con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak de absorción [ $\text{cm}^{-1}$ ]		Enlace Asignado
Obtenido	Reportado en bibliografía	
3244	3200-3400 <sup>62</sup>	O-H
2930	2928-2932 <sup>62</sup>	CH
1593	1600 <sup>62,63</sup>	COO <sup>-</sup> (asimétricas)
1405	1405 <sup>62,63</sup>	COO <sup>-</sup> (simétricas)
1081	1035-1084 <sup>62</sup>	C-O-C
1026	1023 <sup>63</sup>	C-O
951	948 <sup>63</sup>	C-O
887	882 <sup>63</sup>	C-H
815	812 <sup>63</sup>	Residuo Ácido manurónico
783	778 <sup>63</sup>	Residuo ácido gulurónico

A partir de estos resultados, se realizó una aproximación de la proporción entre bloques de ácido manurónico (bloques M) y gulurónico (bloques G) según lo investigado en bibliografía<sup>72,73</sup>. Para esto se comparó la intensidad de los peaks posicionados a números de onda de  $1026\text{ cm}^{-1}$  y  $1081\text{ cm}^{-1}$ . El peak posicionado a números de onda de  $1081\text{ cm}^{-1}$  se relaciona a ambos tipos de ácidos puesto

que se asigna al enlace C-O-C. El peak posicionado a un número de onda de  $1026\text{ cm}^{-1}$  se vincula al ácido manurónico. Se obtuvo que el porcentaje de bloques M era del 49% y el de G del 51%.

## 4.1.2 Estructura cristalina por difracción de rayos X en polvo

### 4.1.2.1 Estructura cristalina de las nanopartículas de magnetita por difracción de rayos X

El difractograma de rayos X obtenido para las nanopartículas de magnetita sintetizadas se presenta en la Figura 21. Este espectro muestra peaks estrechos posicionados en ángulos de difracción de 18°, 30°, 36°, 43°, 54°, 57° y 63°. Dichas posiciones de ángulos de difracción son similares a los descritos en bibliografía para nanopartículas de magnetita<sup>64,65</sup>. Los peaks de difracción obtenidos y su comparación con la bibliografía se presentan en la Tabla 10.

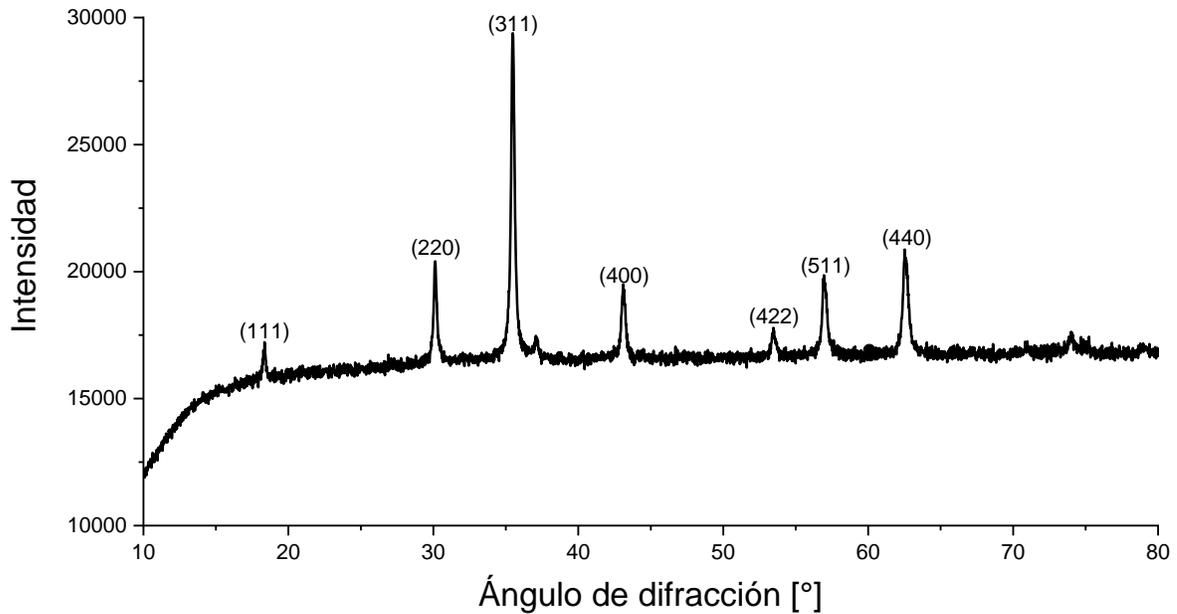


Figura 21: Difractograma obtenido para las nanopartículas de magnetita por difracción de rayos X.

Tabla 10: Comparación del posicionamiento de los peaks de difracción observados en el difractograma obtenido para las nanopartículas de magnetita con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak obtenido [°]	Posicionamiento reportado en bibliografía [°]	Planos cristalinos reportados en bibliografía
18	18 <sup>64</sup>	(111) <sup>74</sup>
30	30 <sup>65</sup>	(220) <sup>74</sup>
36	36 <sup>65</sup>	(311) <sup>74</sup>
43	44 <sup>65</sup>	(400) <sup>74</sup>
54	54 <sup>65</sup>	(422) <sup>74</sup>
57	57 <sup>65</sup>	(511) <sup>74</sup>
63	63 <sup>65</sup>	(440) <sup>74</sup>

#### 4.1.2.2 Comparación de la estructura cristalina de la celulosa no modificada y de la celulosa modificada por oxidación TEMPO por difracción de rayos X

Los difractogramas de rayos X obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con oxidación TEMPO se muestran en la Figura 22. Ambos materiales registraron peaks de difracción característicos posicionados en ángulos de difracción de  $\sim 15^\circ$ ,  $17^\circ$  y  $23^\circ$  similares a los reportados en la bibliografía<sup>66,67</sup>. Debido a que no se notan diferencias entre ambos difractogramas (celulosa sin modificar y celulosa modificada) se puede confirmar que la oxidación se llevó a cabo en la superficie sin afectar la estructura interna de la celulosa. Los peaks de difracción obtenidos para la celulosa no modificada y la celulosa oxidada con TEMPO y su comparación con la bibliografía se presentan en la Tabla 11.

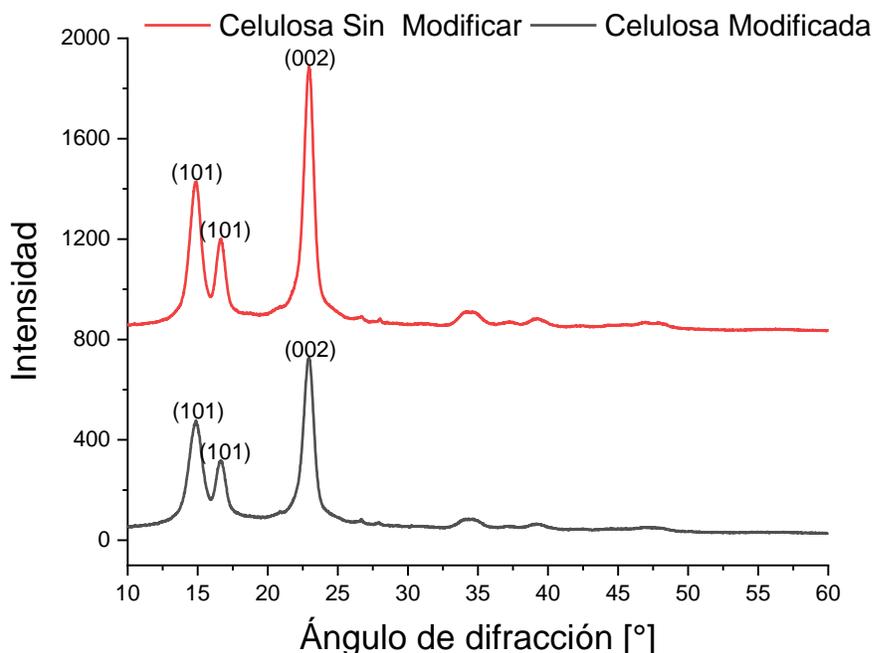


Figura 22: Difractogramas de rayos X por obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con oxidación TEMPO.

Tabla 11: Comparación del posicionamiento de los peaks observados en los difractogramas de rayos X obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada con oxidación TEMPO con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak obtenido [°]		Posicionamiento reportado en bibliografía [°]	Planos cristalinos reportados en bibliografía
Celulosa Sin Modificar	Celulosa Modificada		
15	15	15 <sup>66,67</sup>	101 <sup>66,67</sup>
17	17	16 <sup>66,67</sup>	101 <sup>66,67</sup>
23	23	23 <sup>66,67</sup>	002 <sup>66,67</sup>

#### 4.1.2.3 Estructura cristalina del alginato de sodio por difracción de rayos X

El difractograma de rayos X para el alginato se presenta en la Figura 23. Este muestra un difractograma mayormente correspondiente a una estructura amorfa. Según lo investigado en bibliografía<sup>68</sup> el resultado amorfo es consecuente con la estructura no cristalina del alginato. Sin embargo, se pudo visualizar un peak en un ángulo de difracción de  $14^\circ$  el cual coincide con lo encontrado en bibliografía para difracción de rayos X en alginato de sodio<sup>68</sup>.

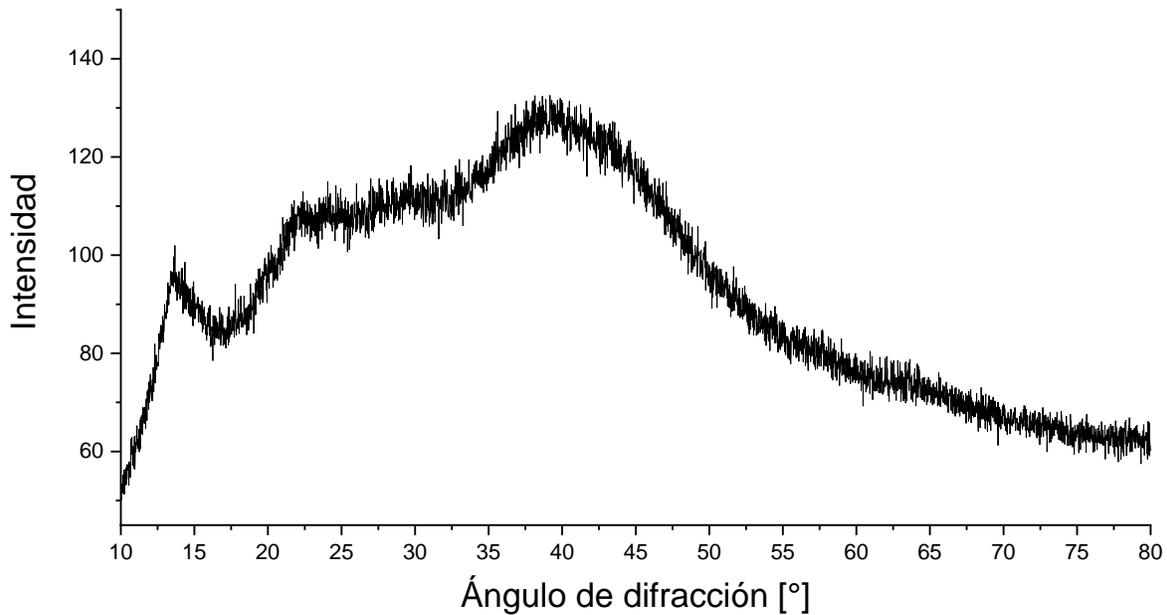


Figura 23: Diffractograma de rayos X obtenido para el alginato de sodio.

### 4.1.3 Estabilidad térmica por análisis termogravimétrico

#### 4.1.3.1 Estabilidad térmica de las nanopartículas de magnetita por análisis termogravimétrico

El termograma obtenido para las nanopartículas magnéticas se presenta en la Figura 24. De este análisis se puede destacar que el porcentaje de peso remanente se mantuvo aproximadamente a un valor de 95% al llegar a los 800 °C lo que es consecuente al ser un material inorgánico térmicamente estable<sup>75</sup>. Sin embargo, se pueden apreciar tres pérdidas de masa en la curva termogravimétrica obtenida. La primera pérdida se registró con un peak de degradación en 46°C. Esta se relaciona con la evaporación de agua y etanol residual que habrían quedado en la muestra luego del proceso de limpieza de la magnetita. La segunda pérdida de masa exhibió un peak de degradación cercano a los 330°C. Esta pérdida se adjudicó a trazas de glicol etileno remanente del proceso de síntesis. La tercera pérdida de masa presentó un peak de degradación en 623 °C y se relaciona con trazas de acetato de sodio remanentes de la síntesis de la magnetita.

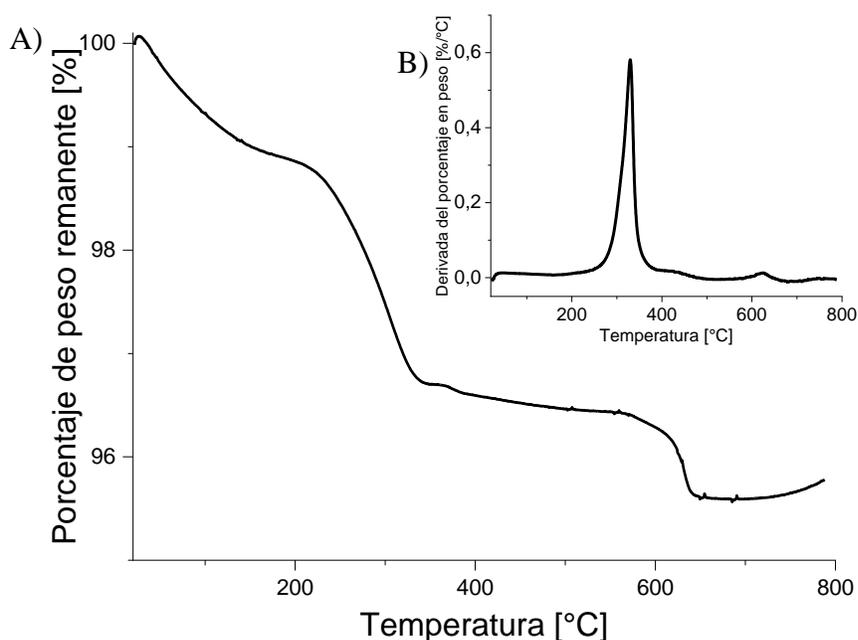


Figura 24: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para las nanopartículas de magnetita por análisis termogravimétrico.

#### 4.1.3.2 Estabilidad térmica de la celulosa sin modificar y de la celulosa modificada por oxidación TEMPO por análisis termogravimétrico

Los termogramas obtenidos para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada por oxidación TEMPO se presentan en la Figura 25. La celulosa sin modificar y la celulosa modificada por oxidación TEMPO muestran un comportamiento de degradación térmica similar. Sin embargo, el peak de degradación de la celulosa modificada se presentó en 356 °C mientras que en la sin modificar se observó en 349 °C. Según la bibliografía<sup>61</sup> el peak de degradación de la celulosa se encuentra entre 275 °C y 350 °C y se atribuye a la ruptura de los enlaces glicosídicos C-O-C.

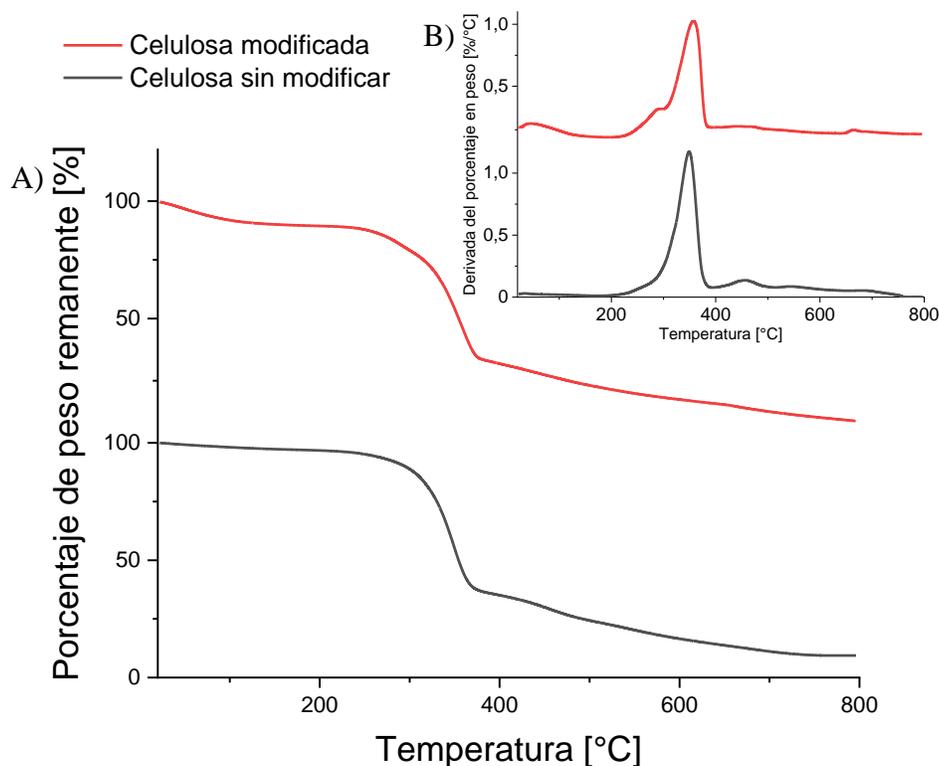


Figura 25: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para la celulosa sin modificar y la celulosa modificada por oxidación TEMPO por análisis termogravimétrico.

#### 4.1.3.3 Estabilidad térmica del alginato de sodio por análisis termogravimétrico

El termograma obtenido para el alginato de sodio se presenta en la Figura 26. Este muestra varias disminuciones de peso. Mirando la primera derivada de la masa en función de la temperatura, se observa un peak cuyo máximo está posicionado a una temperatura de 51 °C. Esto se puede asociar a pérdida de agua residual que estaba presente en el polvo de alginato antes de realizar en análisis térmico<sup>76,77</sup>. El peak de degradación más prominente se presentó cercano a los 246 °C y el siguiente a 556 °C. Ambos se encuentran cercanos a lo descrito en bibliografía<sup>69</sup> donde se indica que el peak correspondiente a la pérdida de masa principal ocurre a una temperatura de 238 °C y se relaciona con la degradación de la cadena lateral que se existe entre las moléculas del alginato de sodio. El siguiente peak se reporta a una temperatura de 578 °C y se relaciona con la desintegración de la cadena principal del alginato de sodio.

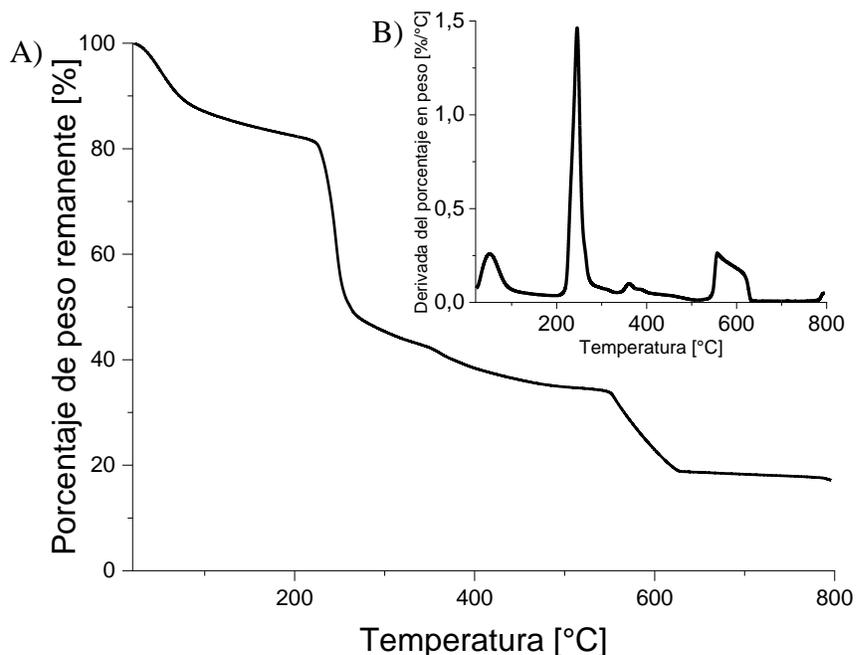


Figura 26: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para el alginato de sodio por análisis termogravimétrico.

## 4.2 Resultados de la caracterización y análisis de algunas propiedades de los hidrogeles

### 4.2.1 Composición elemental de los hidrogeles por EDS

En la Tabla 12 se muestran los resultados obtenidos por análisis EDS para cada hidrogel formulado. Estos presentaron casi todos los elementos esperados, con excepción del nitrógeno, el cual no fue percibido en las muestra de 0,2% y 1,4%. Esto se relaciona con sus bajos porcentajes teóricos como reportado en la Tabla 12. Las cantidades de hierro encontradas fueron aumentando con el porcentaje de magnetita agregada en cada hidrogel como se esperaba. No obstante, presentaron porcentajes mucho menores a lo esperado. El resto de los elementos no presentaron ninguna tendencia marcada respecto a la magnetita añadida. Es importante mencionar que la muestra a analizar es muy pequeña, de no más de 2 milímetros cuadrados y la superficie de la muestra que se barre es una pequeña fracción de la superficie de la muestra. Por esto, es posible que los porcentajes pueden no ser totalmente representativos y dependen del volumen de muestra analizado.

Tabla 12: Análisis de la composición atómica de los hidrogeles obtenidos por análisis EDS y por cálculo teórico.

Elemento	Porcentaje de masa atómica obtenida [%]				Porcentaje de masa atómica teórica [%]			
	0%	0,2%	0,6%	1,4%	0%	0,2%	0,6%	1,4%
Carbono	57,1	43,0	49,4	33,4	21,2	20,6	19,5	17,7
Nitrógeno	7,4	-	10,1	-	6,1	5,9	5,6	5,1
Oxígeno	22,3	9,6	19,2	7,4	19,3	19,5	20,0	20,7
Sodio	2,1	26,1	10,8	33,3	26,0	25,3	23,9	21,6
Azufre	10,0	1,3	0,3	2,2	2,1	2,1	2,0	1,8
Cloro	1,1	19,6	8,8	21,6	25,3	24,6	23,3	21,1
Hierro	-	0,5	1,1	2,1	-	2,0	5,7	12,1

#### 4.2.2 Estructura molecular de los hidrogeles por FTIR

Los espectros FTIR de los hidrogeles sintetizados se presentan en la Figura 27. En este se puede observar que los cuatro hidrogeles coinciden en varios peaks. El primer peak posicionado a un número de onda de  $\sim 3300\text{ cm}^{-1}$  se relaciona con los movimientos vibracionales de grupos hidroxilos. Los peaks de absorción posicionados a números de onda de  $\sim 2970\text{ cm}^{-1}$  y  $2935\text{ cm}^{-1}$  se relacionan con los movimientos vibracionales de enlaces C-O. Los peaks de absorción posicionados a números de onda de  $\sim 1460\text{ cm}^{-1}$  y  $1410\text{ cm}^{-1}$  se relacionan con los movimientos vibracionales de los grupos COO<sup>-</sup>. El peak posicionado a un número de onda de  $\sim 1111\text{ cm}^{-1}$  se relaciona con los movimientos vibracionales de los enlaces C-H. Los peaks de absorción posicionados a números de onda de  $1620\text{ cm}^{-1}$  y  $1035\text{ cm}^{-1}$  se relaciona con los movimientos vibracionales de enlaces simples y dobles entre carbono y oxígeno respectivamente. El peak posicionado a un número de onda de  $\sim 1775\text{ cm}^{-1}$  se relaciona con los movimientos vibracionales de los enlaces -N-O. El peak posicionado a un número de onda de  $\sim 1060\text{ cm}^{-1}$  se relaciona con los movimientos vibracionales de los grupos éter. Por último, el peak de absorción posicionado a un número de onda de  $\sim 1560\text{ cm}^{-1}$  a los enlaces amida generados mediante los entrecruzantes utilizados para estabilizar los hidrogeles. Por otro lado, el peak de absorción posicionado a un número de onda de  $\sim 545\text{ cm}^{-1}$ , como esperado, solo se observó en aquellos hidrogeles a los que se les agregó magnetita. Este peak se asignó a enlaces Fe-O, siendo característico de la magnetita. Se puede notar que dicho peak fue menos pronunciado al aumentar el porcentaje de magnetita. Los peaks de absorción observados para cada hidrogel y su comparación con la bibliografía se encuentran en la Tabla 13.

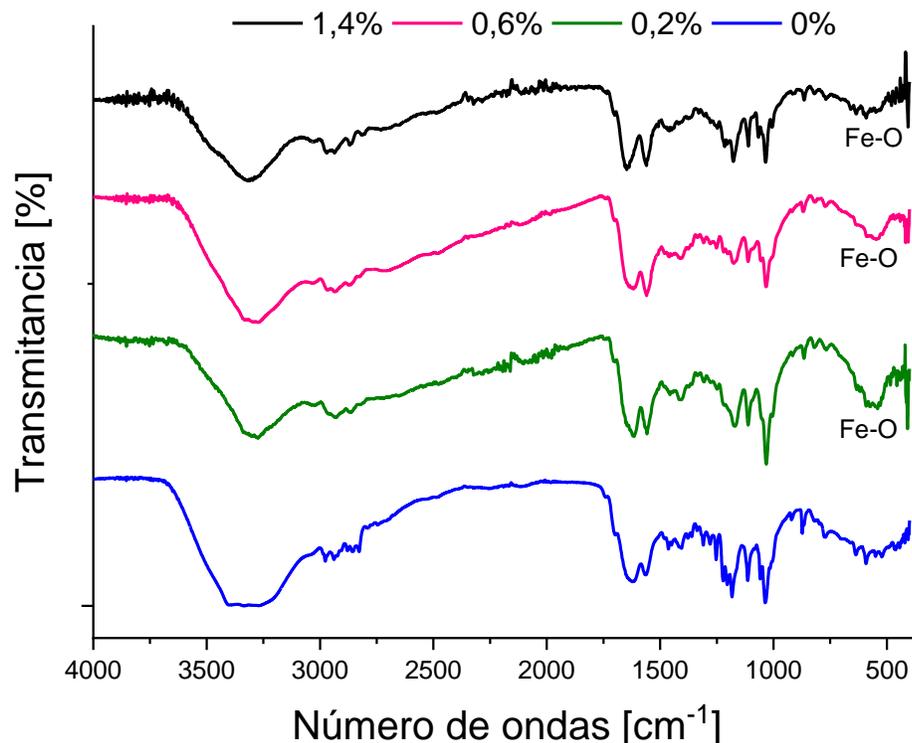


Figura 27: Espectros FTIR obtenidos para los hidrogeles en función del porcentaje de magnetita agregado.

Tabla 13: Comparación del posicionamiento de los peaks de absorción observados en los espectros FTIR de los hidrogeles formulados con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak de absorción observado [cm <sup>-1</sup> ]				Posicionamiento reportado en bibliografía	Enlace Asignado
0%	0,2%	0,6%	1,4%		
3335	3274	3274	3309	3100-3600 <sup>59</sup>	O-H
2977	2968	2968	2971	2850-2970 <sup>59</sup>	C-H
2939	2931	2935	2936	2920 <sup>62</sup>	CH <sub>2</sub>
1621	1616	1618	1647	1612 <sup>78</sup>	C=O
1564	1558	1560	1560	1530 <sup>27</sup>	-NH-
1464	1457	1460	1459	1435 <sup>78</sup>	COO
1406	1409	1412	1419	1404 <sup>62</sup>	COO
1183	1170	1177	1177	1170 <sup>79</sup>	NO
1114	1112	1112	1111	1110 <sup>80</sup>	C-H
1059	1056	1056	1067	1060 <sup>59</sup>	C-O-C
1037	1032	1033	1035	1023 <sup>62</sup>	C-O
-	541	548	549	567 <sup>58</sup>	Fe-O

### 4.2.3 Estructura cristalina de los hidrogeles por difracción de rayos X

Los difractogramas de los hidrogeles sintetizados se presentan en la Figura 28. En estos se observa que todos los difractogramas presentaron peaks posicionados en ángulos de difracción de  $31^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $56^\circ$  y  $66^\circ$ . Estos peaks coinciden con algunos de los peaks característicos de la magnetita<sup>65</sup>. Lo anterior no concuerda con lo esperado, ya que se esperaba que solo aquellos hidrogeles a los que se les agregó magnetita presentarían dichos peaks. También se puede observar que solo los hidrogeles a los que se les añadió magnetita registraron peaks posicionados en ángulos de difracción de  $36^\circ$  y  $54^\circ$ . Estos coinciden con peaks característicos de la magnetita según bibliografía<sup>65</sup>. Estos peak concuerdan con lo esperado según la presencia de magnetita en dichas muestras. Por otro lado, todos los hidrogeles registraron un peak posicionado en un ángulo de difracción de  $27^\circ$  el cual se relaciona con la estructura del cloruro de sodio<sup>81</sup>. Es importante mencionar que según la bibliografía el cloruro de sodio presenta también peaks característicos de su estructura en los ángulos de difracción de  $32^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $56^\circ$  y  $66^\circ$ . Dichos peaks coinciden con aquellos que, según se mencionó al principio de este párrafo, fueron observados en los difractogramas de todos los hidrogeles. En base a la presencia de los peaks de difracción característicos del cloruro de sodio en los difractogramas de los hidrogeles se crea la hipótesis de que durante la síntesis se formaron cristales de cloruro de sodio en la superficie de los hidrogeles. Por último, se detectó un peak en un ángulo de difracción de  $75^\circ$  para todos los hidrogeles el cual no pudo ser adjudicado ni al cloruro de sodio ni a la magnetita. Los peaks observados y su comparación con los reportados en bibliografía se encuentran en la Tabla 14.

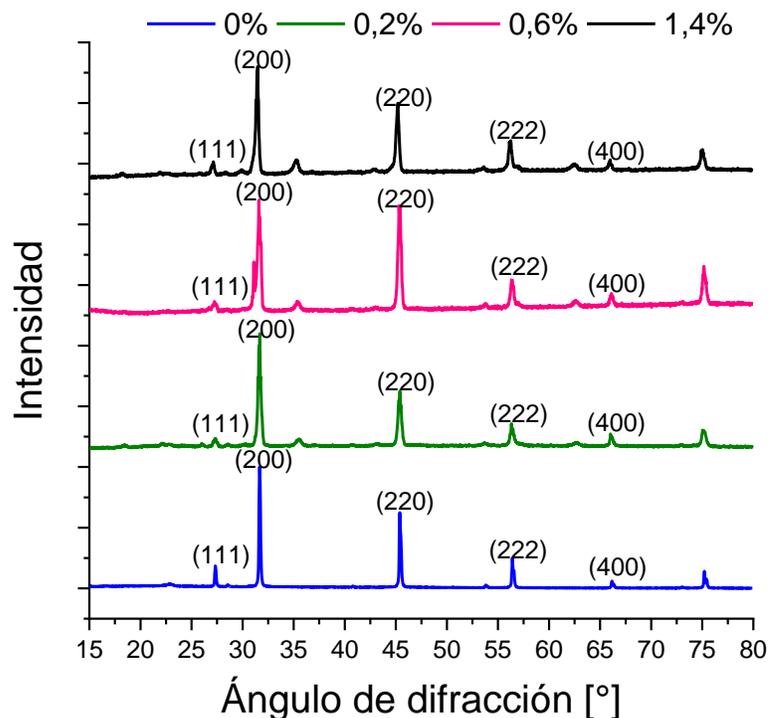


Figura 28: Difractogramas obtenidos para los hidrogeles por difracción de rayos X en función del porcentaje de magnetita agregado.

Tabla 14: Comparación del posicionamiento de los peaks observados en los difractogramas obtenidos para los hidrogeles con lo reportado en la bibliografía.

Posicionamiento del peak obtenido [°]				Posicionamiento reportado en bibliografía [°]		Planos cristalinos reportados en bibliografía	
0%	0,2%	0,6%	1,4%	Magnetita	NaCl	Magnetita	NaCl
27	27	27	27	-	27 <sup>81</sup>	-	(111) <sup>81</sup>
31	31	31	31	30 <sup>65</sup>	32 <sup>81</sup>	(220) <sup>74</sup>	(200) <sup>81</sup>
-	36	36	36	36 <sup>65</sup>	-	(311) <sup>74</sup>	-
45	45	45	45	44 <sup>65</sup>	45 <sup>81</sup>	(400) <sup>74</sup>	(220) <sup>81</sup>
-	54	54	54	54 <sup>65</sup>	-	(422) <sup>74</sup>	-
56	56	56	56	57 <sup>65</sup>	56 <sup>81</sup>	(511) <sup>74</sup>	(222) <sup>81</sup>
66	66	62	65	63 <sup>65</sup>	66 <sup>81</sup>	(440) <sup>74</sup>	(400) <sup>81</sup>
75	75	75	75	-	-	-	-

#### 4.2.4 Visualización de las superficies de los hidrogeles por microscopía electrónica de barrido

##### 4.2.4.1 Visualización de la superficie del hidrogel sin magnetita por microscopía electrónica de barrido

Las imágenes obtenidas con el hidrogel sin magnetita se muestran en la Figura 29. En estas se observa una estructura rugosa con cavidades como la señalada por la flecha roja, que podrían ser poros o huecos en la superficie.

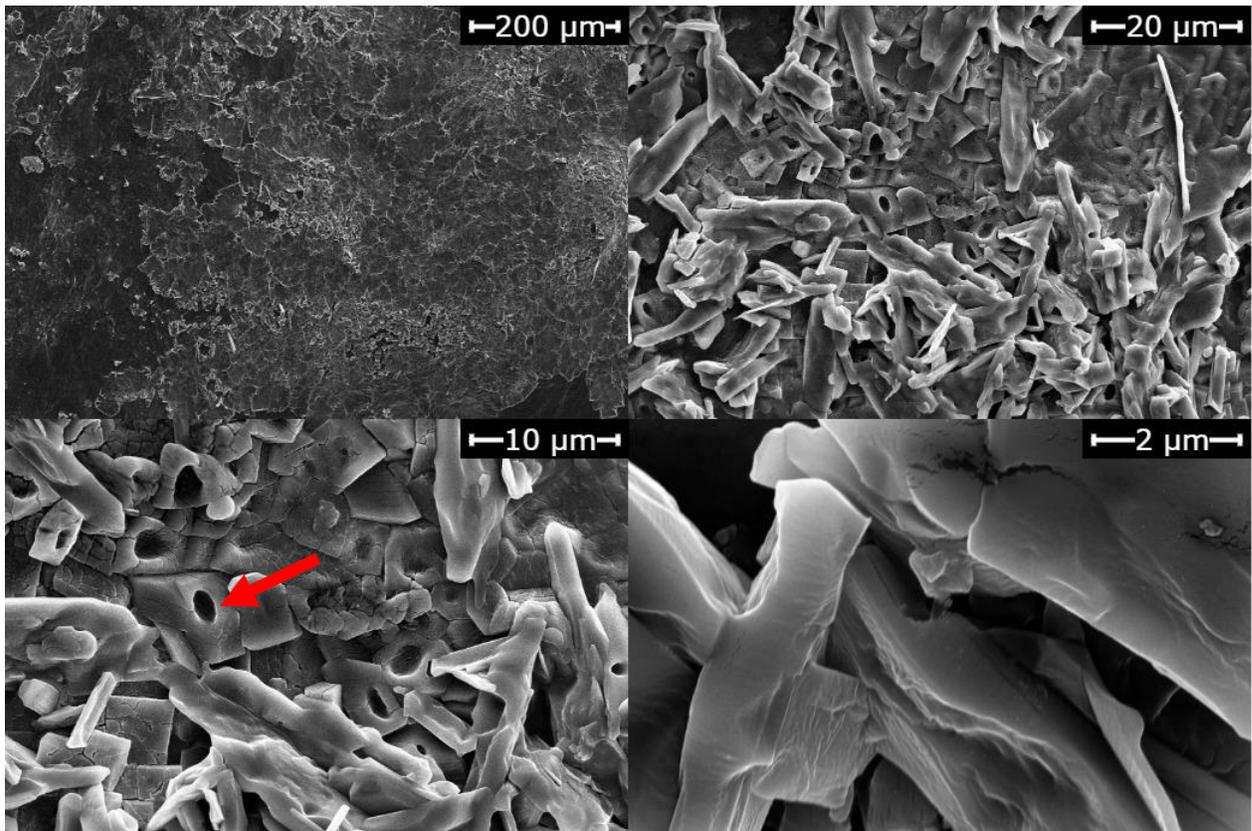


Figura 29: Imágenes de la superficie de un hidrogel sin magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.

#### 4.2.4.2 Visualización de la superficie del hidrogel con 0,2% de magnetita por microscopía electrónica de barrido

Las imágenes adquiridas del hidrogel con 0,2% de magnetita se presentan en la Figura 30. Al agregar un 0,2% de magnetita la superficie observada se percibe más lisa en comparación al hidrogel sin magnetita. Sin embargo, se notan estructuras que sobresalen como la indicada por la flecha roja. No se logran visualizar concavidades ni partículas de magnetita.

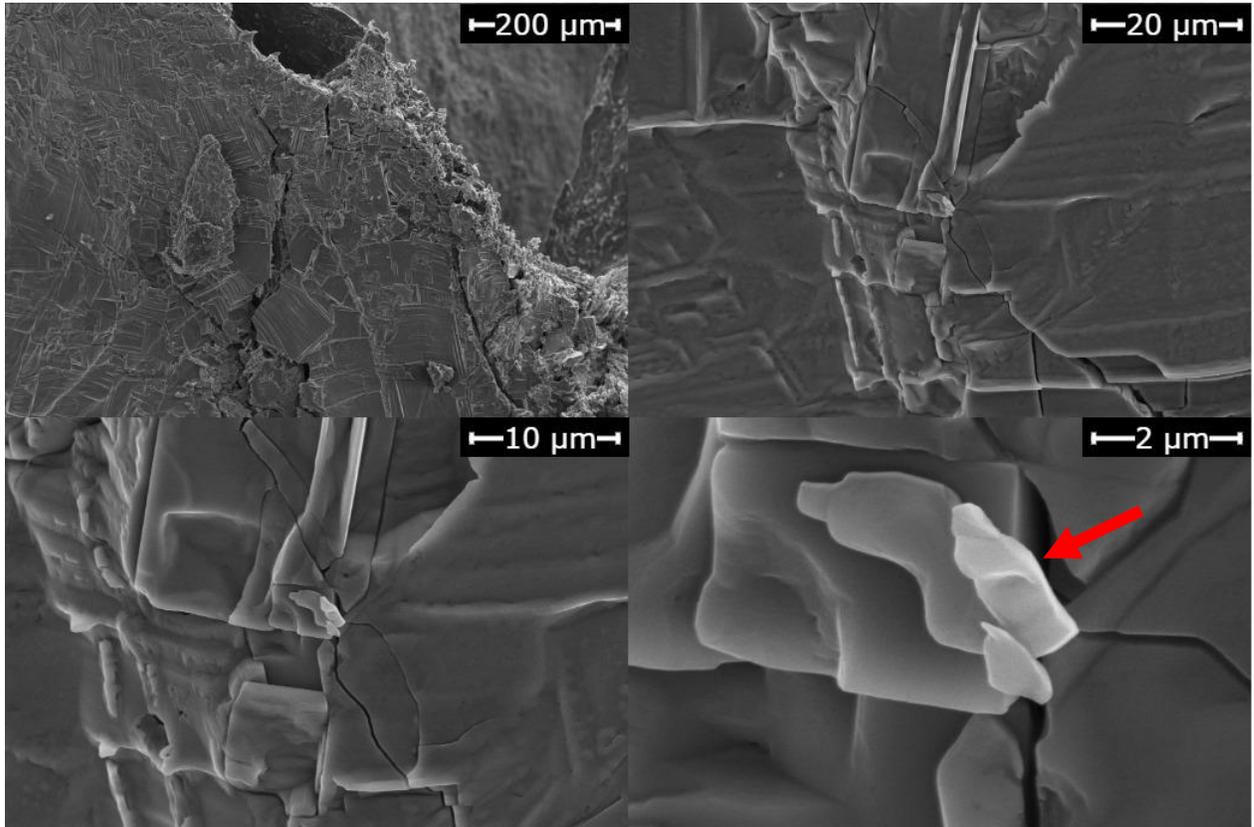


Figura 30: Imágenes de la superficie de un hidrogel con 0,2% de magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.

#### 4.2.4.3 Visualización de la superficie del hidrogel con 0,6% de magnetita por microscopía electrónica de barrido

Las imágenes obtenidas para el hidrogel con 0,6% de magnetita se muestran en la Figura 31. En estas se pudieron observar superficies más lisas que las percibidas para el hidrogel con 0,2% y 0% de magnetita. Se pueden observar cúmulos de partículas de magnetita como las indicadas por las flechas rojas.

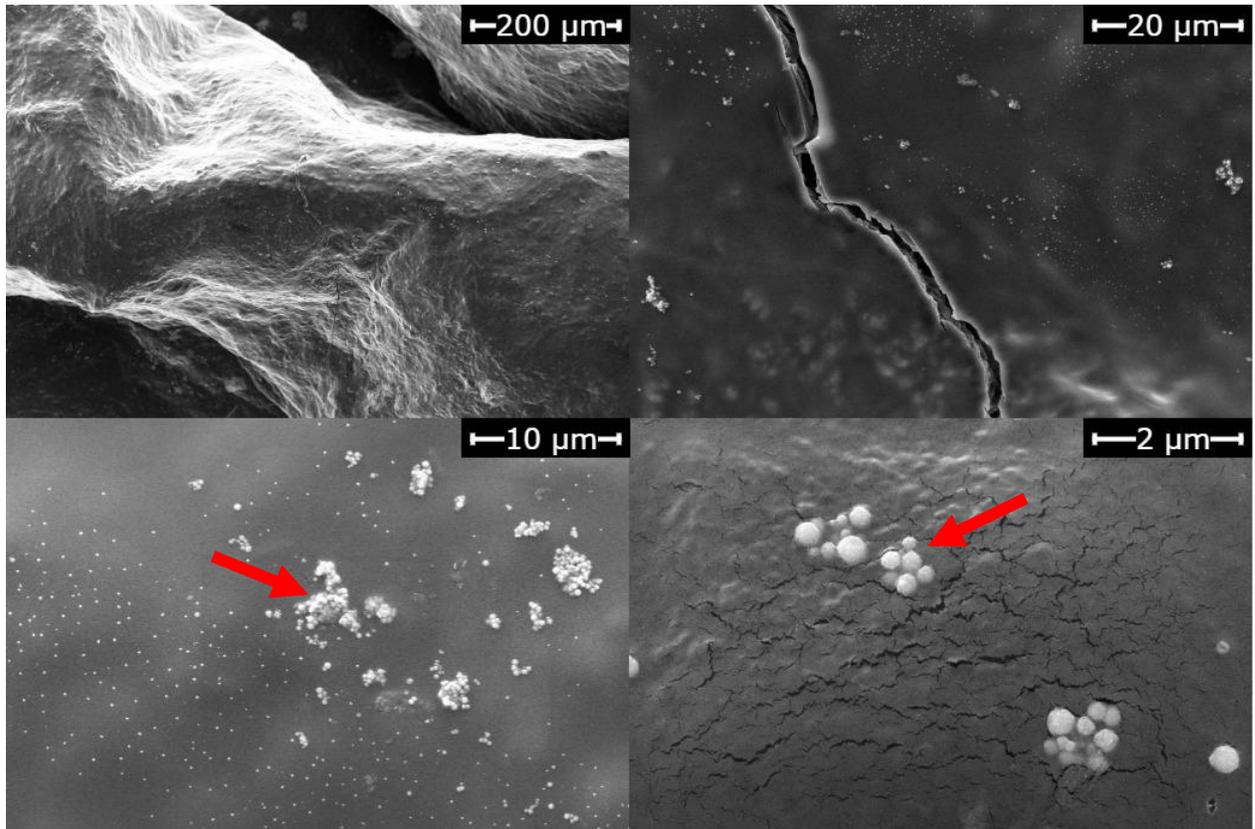


Figura 31: Imágenes de la superficie de un hidrogel con 0,6% de magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.

#### 4.2.4.4 Visualización de la superficie del hidrogel con 1,4% de magnetita por microscopía electrónica de barrido

Las imágenes adquiridas para el hidrogel con 1,4% de magnetita se exponen en la Figura 32. En estas se puede apreciar una morfología distinta a las observadas en los otros hidrogeles. Se pueden observar protuberancias y huecos. No se pueden distinguir partículas de magnetita.

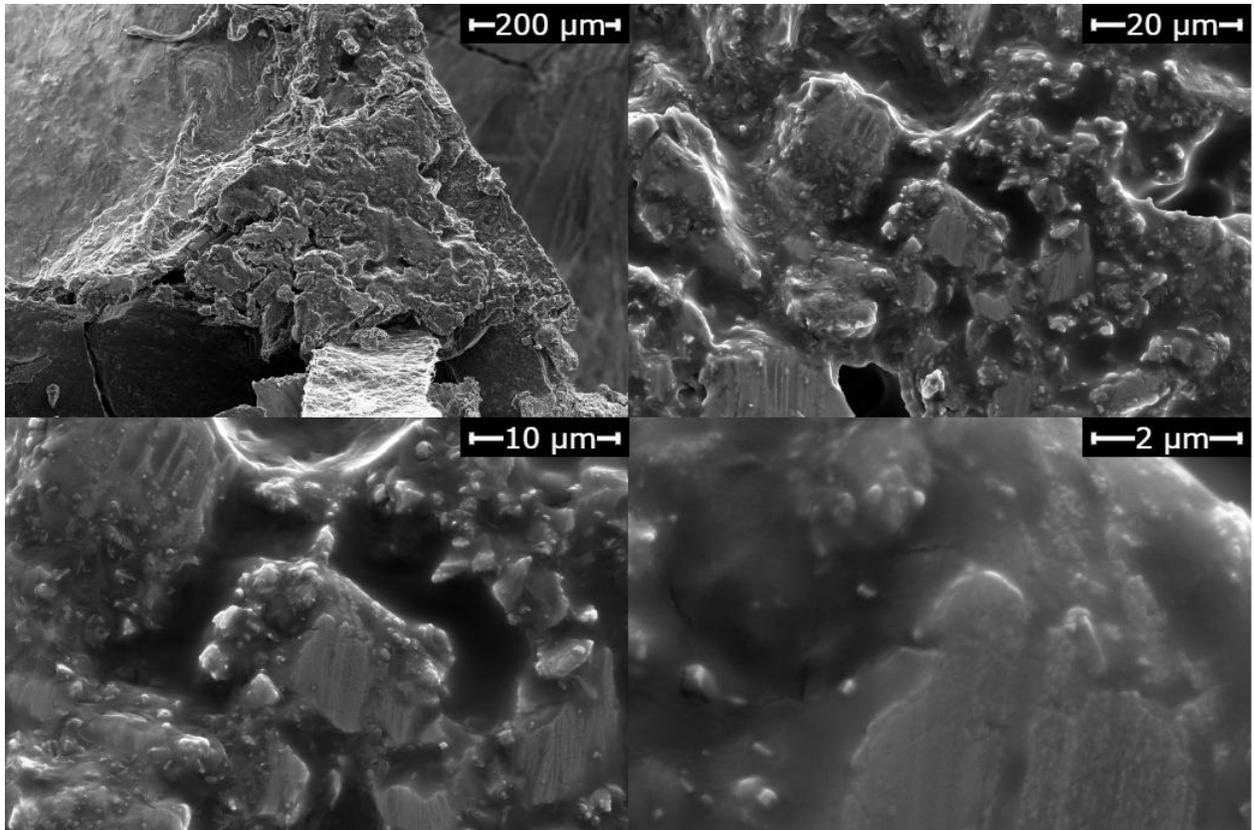


Figura 32: Imágenes de la superficie de un hidrogel con 1,4% de magnetita obtenidas por microscopía electrónica de barrido.

#### 4.2.5 Estabilidad térmica y obtención del porcentaje de magnetita de los hidrogeles por análisis termogravimétrico

Los termogramas obtenidos para los hidrogeles sintetizados se presentan en la Figura 33. Los peaks de degradación observados en estos se compararon con los peaks de degradación expuestos en las materias primas. Respecto a los peaks de alginato y celulosa, estos se observaron también, pero posicionados a menores temperaturas que los registrados en las materias primas lo que evidencia una estabilidad térmica menor que en el caso de las materias primas. Los peaks de degradación observados en los termogramas de los hidrogeles y su comparación con los percibidos en los termogramas de las materias primas se encuentran reportados en la Tabla 15.

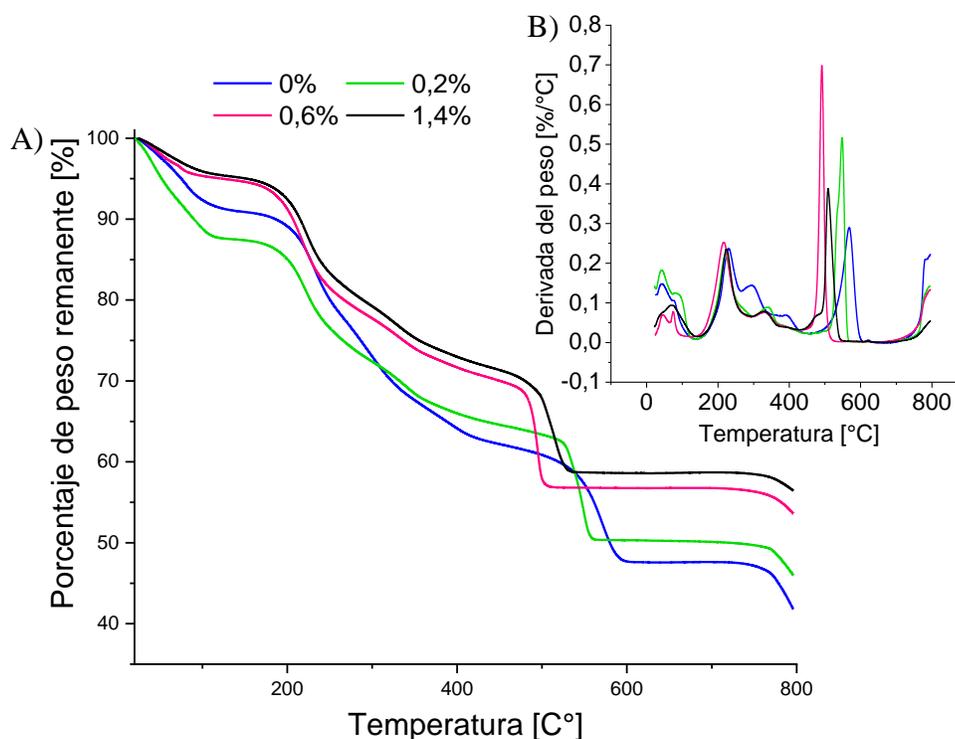


Figura 33: A) Curva termogravimétrica y B) curva derivada de primer orden de la curva termogravimétrica obtenidas para los hidrogeles por análisis termogravimétrico.

Tabla 15: Posicionamiento de los peaks de degradación observados en termogramas de hidrogeles por análisis termogravimétrico y comparación con materias primas

Posicionamiento de los peaks de degradación [°C]				Materias primas	Compuesto asignado
Hidrogeles según el porcentaje de magnetita agregado					
0%	0,2%	0,6%	1,4%		
43	43	43	-	-	-
77	-	75	72	-	-
229	221	221	224	246	Alginato
298	343	342	332	349	Celulosa Modificada
395	-	-	-	-	-
568	548	491	508	556	Alginato

De los termogramas obtenidos para los hidrogeles, se puede extraer el porcentaje de peso restante. Este revela la cantidad de materiales térmicamente estables a 800°C en el hidrogel. Entre estos, se encuentra la magnetita, por lo que del porcentaje de peso restante se puede estimar el porcentaje experimental de magnetita respecto al peso seco del hidrogel. Esto se consiguió restando el 43% que se obtuvo en el hidrogel sin magnetita a los hidrogeles con magnetita, debido a que este valor representaría el porcentaje de materiales térmicamente estables que no corresponden a la magnetita. Luego se considera el contenido de agua en el hidrogel con lo que se puede calcular el porcentaje experimental de magnetita en el hidrogel hidratado. El resultado fue que los porcentajes experimentales fueron mayores a los teóricos para el de 0,2% y 0,6%, siendo los valores experimentales 0,3% y 0,9% respectivamente. Por otro lado, para el hidrogel de 1,4%, el valor experimental fue menor con un valor de 1,2%. Los porcentajes de peso remanente para cada hidrogel y la comparación entre porcentajes empíricos y teóricos de magnetita se encuentran en la Tabla 16.

*Tabla 16: Porcentajes de peso restante obtenidos para hidrogeles por análisis termogravimétrico y porcentajes de magnetita en hidrogeles hidratados teóricos y empíricos*

Porcentaje de peso residual a 800°C [%]	Porcentaje adjudicado a magnetita en porcentaje de peso seco del hidrogel [%]		Porcentaje de magnetita en el hidrogel hidratado [%]	
	Experimental	Teórico	Experimental	Teórico
43	0	0	0	0
47	4	2,7	0,3	0,2
54	11	7,7	0,9	0,6
57	14	16,3	1,2	1,4

#### 4.2.6 Propiedades magnéticas de los hidrogeles por análisis de magnetización

Los resultados para el análisis de magnetización se muestran en la Figura 34. Este reveló un comportamiento superparamagnético para todos los hidrogeles a los que se les agregó magnetita, mientras que el hidrogel sin magnetita no presentó magnetización como se esperaba. El hidrogel que presentó la mayor saturación fue con 0,6% de magnetita llegando 2,81 [emu/g]. El siguiente fue el hidrogel con 1,4% con saturación en 1,17 [emu/g] y finalmente el hidrogel con 0,2% de magnetita con un valor de 0,44 [emu/g]. Lo anterior no concuerda con lo previsto, ya que se esperaba que la magnetización fuera proporcional a la cantidad de magnetita adicionada. Este comportamiento se podría relacionar con lo observado en las imágenes microscopía electrónica de barrido de las superficies de los hidrogeles, ya que en estas solo se pudieron observar nanopartículas de magnetita para el hidrogel con 0,6%. La presencia de nanopartículas de magnetita en la superficie del hidrogel con 0,6% respaldaría su alta saturación magnética. Además, según los resultados del peso residual en el análisis termogravimétrico del hidrogel con 1,4% este contendría menor cantidad de magnetita de lo que se esperaba, aunque según dichos resultados seguiría siendo el hidrogel con mayor cantidad de magnetita por lo que esto no justificaría su comportamiento magnético. Otro factor para mencionar es que en los resultados de composición elemental por EDS, reportados en la Tabla 12, se observa que el hidrogel con 1,4% de magnetita muestra valores mayores de cloro y sodio que el resto de los hidrogeles, mientras que el hidrogel con 0,6% muestra la menor cantidad de sodio y cloro entre los hidrogeles a los que se les agregó magnetita. En base a esto se podría suponer que la presencia de cristales de cloruro de sodio podría haber afectado las propiedades magnéticas del hidrogel con 1,4% de magnetita.

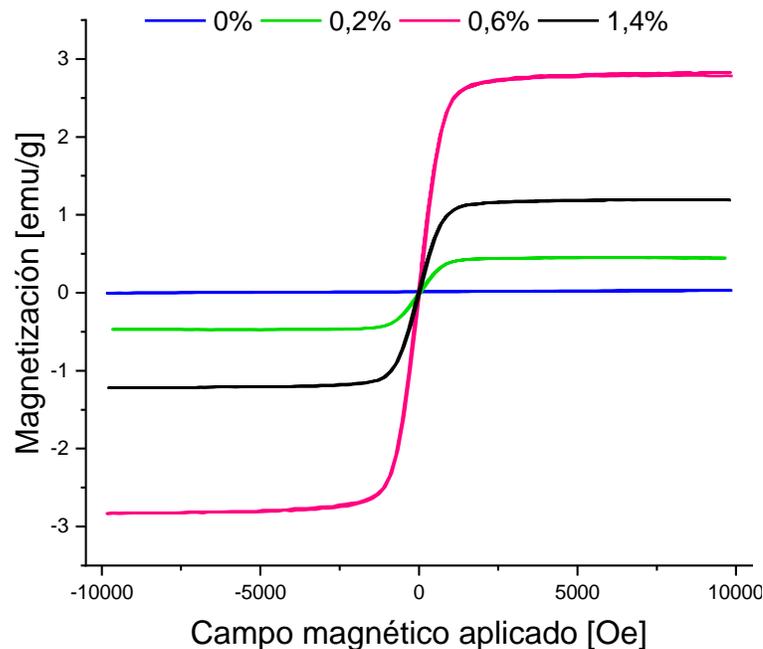


Figura 34: Curvas de magnetización para los hidrogeles en función del porcentaje de magnetita agregado.

#### 4.2.7 Responsividad de los hidrogeles al acercar un imán

La diferencia máxima de ángulo que se observó en al acercar el imán a cada hidrogel se presenta en la Tabla 17. En esta se puede observar que al exponer los hidrogeles a un imán se obtuvo la mayor responsividad para el con 0,6% de magnetita, logrando incluso ser desplazado sobre una superficie plástica al acercar el imán a menos de 1 centímetro, esto concuerda con los resultados del análisis de magnetización, pero no con lo esperado según el porcentaje de magnetita agregado. El hidrogel sin magnetita no presentó reacción al imán como fue previsto, los hidrogeles con 0,2% y 1,4% de magnetita agregada reaccionaron en menor medida que el de 0,6% y no mostraron desplazamiento por efecto del imán.

Tabla 17: Diferencia de ángulo en los hidrogeles debido al cambio de forma en presencia del imán.

	<b>Hidrogel según porcentaje magnetita agregada</b>			
	<b>0%</b>	<b>0,2%</b>	<b>0,6%</b>	<b>1,4%</b>
<b>Diferencia de ángulo [°]</b>	0,0	3,9	32,9	11,0
<b>Distancia del imán [cm]</b>	[0-2]	0,45	1,0	0,4

## 5. Conclusiones

De los resultados de la caracterización de materias primas se concluye que tanto la magnetita como la celulosa fueron sintetizadas exitosamente. Los espectros del FTIR y difracción de rayos X mostraron peaks característicos de los enlaces y estructura molecular de cada material. Asimismo, el análisis termogravimétrico fue consecuente con lo encontrado en la bibliografía para la celulosa y la magnetita.

También se demostró que la oxidación de la celulosa con TEMPO permitió insertar exitosamente grupos carboxilos en la superficie de la celulosa, sin afectar su estructura cristalina. Esto se evidencio usando la espectroscopía FTIR, ya que la celulosa modificada mostro un peak posicionado a un número de onda de  $1597\text{ cm}^{-1}$  mientras que la sin modificar no. Dicho peak fue asignado a los enlaces dobles entre carbono y oxígeno (carbonilo) presente en los grupos carboxílicos insertados. Por otro lado, el difractograma no mostro diferencias antes y después de la oxidación lo que constata que no hubo cambio de la estructura cristalina en esta.

Respecto al alginato se obtuvieron valores consecuentes con la bibliografía para la espectroscopía FTIR, la difracción de rayos X (DRX) y el análisis termogravimétrico (TGA). También se logró aproximar la proporción entre bloques de ácido manurónico (bloques M) y gulurónico (bloques G) por espectroscopía FTIR, obteniendo un 49% de bloques M y un 51% de bloques G.

Respecto al análisis de los hidrogeles con FTIR, se visualizaron peaks de absorción que coincidían con la estructura molecular del alginato y celulosa. También se concluye que se formaron enlaces amina debido al entrecruzamiento químico, asignando el peak en  $1560\text{ [cm}^{-1}]$  a la formación de dicho enlace. Por último, se registró el peak característico de la magnetita cercano a  $545\text{ cm}^{-1}$  solo en los hidrogeles con magnetita. Sin embargo, este fue menos marcado a mayores porcentajes de magnetita.

En los difractogramas de rayos X de los hidrogeles sintetizados se registraron peaks que coincidían con los peaks de difracción característicos de la estructura cristalina del cloruro de sodio y de la magnetita, ya que ambos materiales coinciden en casi todos los peaks con excepción de los registrados en  $27^\circ$  y  $36^\circ$ . Estos son exclusivos del cloruro de sodio y la magnetita, respectivamente. El peak posicionado a un ángulo de difracción de  $27^\circ$  apareció en el espectro de todos los hidrogeles sintetizados. En cambio, solo los hidrogeles con magnetita presentaron el peak en  $36^\circ$  lo que confirma la presencia de magnetita en ellos.

Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) de la superficie de los hidrogeles evidenciaron superficies distintas entre los hidrogeles. Solo se logró visualizar partículas de magnetita en la superficie de los hidrogeles con 0,6% de magnetita.

Del análisis termogravimétrico se pudo estimar del porcentaje de peso remanente a  $800^\circ\text{C}$  los porcentajes experimentales de magnetita en cada hidrogel resultando 0,3%, 0,9% y 1,2% en comparación con los valores teóricos de 0,2%, 0,6% y 1,4% respectivamente.

Del análisis de magnetización de los hidrogeles se obtuvo que la saturación magnética fue mayor para el hidrogel con 0,6% de magnetita seguido por el de 1,4% y luego el de 0,2%. Esto no concuerda con lo esperado, ya que se esperaba que la saturación magnética aumentara de manera proporcional con el porcentaje de magnetita agregada. Este comportamiento se relacionó con lo observado en las imágenes SEM de las superficies de los hidrogeles, ya que la presencia de nanopartículas de magnetita en la superficie del hidrogel con 0,6% respaldaría su alta saturación magnética. También se relacionó con los resultados de composición elemental por EDS, ya que en

estos se observó que el hidrogel con 1,4% de magnetita muestra valores mayores de cloro y sodio que el resto de los hidrogeles, mientras que el hidrogel con 0,6% muestra la menor cantidad de sodio y cloro entre los hidrogeles a los que se les agregó magnetita. En base a esto se podría suponer que la presencia de cristales de cloruro de sodio podría haber afectado las propiedades magnéticas del hidrogel con 1,4% de magnetita. La existencia de dichos cristales de cloruro de sodio esta validada también por los resultados obtenidos en el DRX de los hidrogeles. El experimento de evaluación de la capacidad de responsividad magnética de los hidrogeles a un imán concuerda con los resultados del análisis de magnetización presentando una deformación mayor con el hidrogel con 0,6% de magnetita por sobre los con 0,2% y 1,4% de magnetita.

Finalmente, se concluye que el hidrogel que presenta las mejores características para ser utilizado en transporte de fármacos u otra aplicación donde se propone aplicar un campo magnético sería el que contiene 0,6% de magnetita. Esto debido a que presenta la mayor magnetización y responsividad a un campo magnético.

Para seguir con esta investigación seria interesante en un futuro evaluar las propiedades mecánicas del hidrogel con magnetita, experimentar con el tamaño del hidrogel para formar microhidrogeles que pudieran ser inyectados en tejidos, investigar la interacción del hidrogel con fármacos de interés y determinar los tiempos de degradación del hidrogel en condiciones fisiológicas.

## 6. Bibliografía

1. Shibayama M, Tanaka T. Volume phase transition and related phenomena of polymer gels. *Adv Polym Sci.* 1993;109. doi:10.1007/3-540-56791-7\_1
2. Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(SUPPL.):49-60. doi:10.1016/j.addr.2012.09.024
3. Okay O. General Properties of Hydrogels. :1-15. doi:10.1007/978-3-540-75645-3
4. Omidian H, Park K. *Hydrogels*. Third Edit. Elsevier; 2012. doi:10.1007/978-1-4614-0881-9\_4
5. Zhao X, Kim J, Cezar CA, et al. Active scaffolds for on-demand drug and cell delivery. *Proc Natl Acad Sci.* Published online 2011. doi:10.1073/pnas.1007862108
6. Mahmoud GA. Adsorption of copper(II), lead(II), and cadmium(II) ions from aqueous solution by using hydrogel with magnetic properties. *Monatshefte fur Chemie.* 2013;144(8):1097-1106. doi:10.1007/s00706-013-0957-z
7. Dong S, Wang Y. Characterization and adsorption properties of a lanthanum-loaded magnetic cationic hydrogel composite for fluoride removal. *Water Res.* 2016;88:852-860. doi:10.1016/j.watres.2015.11.013
8. Ma D, Zhu B, Cao B, Wang J, Zhang J. Fabrication of the novel hydrogel based on waste corn stalk for removal of methylene blue dye from aqueous solution. *Appl Surf Sci.* 2017;422:944-952. doi:10.1016/j.apsusc.2017.06.072
9. Li Y, Huang G, Zhang X, et al. Magnetic hydrogels and their potential biomedical applications. *Adv Funct Mater.* 2013;23(6):660-672. doi:10.1002/adfm.201201708
10. Lu Y-W, Kim C-J. Microhand for biological applications. *Appl Phys Lett.* 1641;89. doi:10.1063/1.2362602
11. Ministerio de Salud (MINSAL). Plan Nacional de Cáncer. *Plan Nac Cáncer 2018-2028, Doc Consult pública Minsal 2018.* Published online 2018. [https://cdn.digital.gob.cl/filer\\_public/d3/0a/d30a1f5e-53d9-4a31-a4fe-e90d8d9a2348/documento\\_plan\\_nacional\\_de\\_cancer.pdf](https://cdn.digital.gob.cl/filer_public/d3/0a/d30a1f5e-53d9-4a31-a4fe-e90d8d9a2348/documento_plan_nacional_de_cancer.pdf)
12. Efectos secundarios de la quimioterapia | Cancer.Net. Accessed February 24, 2020. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>
13. Avendaño-Romero, G. C., López-Malo, A., Palou E. Propiedades del alginato y aplicaciones en alimentos. *Temas Sel Ing en Aliment.* 2013;7(1):87-96. doi:10.1016/S0887-6185(00)00049-9
14. Santacruz I, Nieto MI, Moreno R. Nuevas aplicaciones de los alginatos en el conformado cerámico. *Bol la Soc Esp Ceram y Vidr.* 2005;44(1):45-52. doi:10.3989/cyv.2005.v44.i1.402
15. Xiangning S, Zheng Y, Wang G, Lin Q, Fan J. pH- and Electro-responsive Characteristics of Bacterial Cellulose Nanofiber/ Sodium Alginate Hybrid Hydrogels for the Dual Controlled Drug Delivery. doi:10.1039/b000000x

16. Barragán P-, Angel L. Obtención y caracterización de nanocelulosa a partir de tule ( *Typha domingensis* ). 2016;3(6):31-38.
17. Fernando C, Guerrero C, Arroyo D. La nanocelulosa : propiedades y aplicaciones. *Inst Nac Electr Y Energias Limpias*. Published online 2016:56-60. <https://www.ineel.mx//boletin022016/divulga.pdf>
18. Heinze T. Cellulose: Structure and properties. *Adv Polym Sci*. 2015;271:1-52. doi:10.1007/12\_2015\_319
19. Mazo-zuluaga J. Una mirada al estudio y las aplicaciones tecnológicas y biomédicas de la magnetita. Published online 2011.
20. Blaney L. Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): Properties, Synthesis, and Applications. *J Alloys Compd*. 2007;15. <http://preserve.lehigh.edu/cas-lehighreview-vol-15/5>
21. Ibach H. *Physics of Surfaces and Interfaces*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. doi:10.1007/3-540-34710-0
22. Isogai A. Structural characterization and modifications of surface-oxidized cellulose nanofiber. *J Japan Pet Inst*. 2015;58(6):365-375. doi:10.1627/jpi.58.365
23. Yang CO, Freeman JM. Photo-oxidation of cotton cellulose studied by FT-IR photoacoustic spectroscopy. *Appl Spectrosc*. 1991;45(10):1695-1698. doi:10.1366/0003702914335274
24. Westereng B, Cannella D, Wittrup Agger J, et al. Enzymatic cellulose oxidation is linked to lignin by long-range electron transfer. *Sci Rep*. 2015;5(December):1-9. doi:10.1038/srep18561
25. Quintana E, Roncero MB, Vidal T, Valls C. Cellulose oxidation by Laccase-TEMPO treatments. *Carbohydr Polym*. 2017;157:1488-1495. doi:10.1016/j.carbpol.2016.11.033
26. 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl | Sigma-Aldrich. Accessed September 21, 2019. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/840130?lang=es&region=CL>
27. Nakajima N, Ikada Y. Mechanism of Amide Formation by Carbodiimide for Bioconjugation in Aqueous Media. *Bioconjug Chem*. 1995;6(1):123-130. doi:10.1021/bc00031a015
28. N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide ≥97.0% (T) | N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide | Sigma-Aldrich. Accessed February 23, 2020. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/39391?lang=es&region=CL>
29. Fan L, Cao M, Gao S, et al. Preparation and characterization of sodium alginate modified with collagen peptides. *Carbohydr Polym*. 2013;93(2):380-385. doi:10.1016/j.carbpol.2013.01.029
30. Nam K, Kimura T, Kishida A. Controlling coupling reaction of EDC and NHS for preparation of collagen gels using ethanol/water co-solvents. *Macromol Biosci*. 2008;8(1):32-37. doi:10.1002/mabi.200700206
31. N-Hydroxysuccinimide 98% | Sigma-Aldrich. Accessed February 23, 2020. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/130672?lang=es&region=CL>
32. Proteochem. Homobifunctional Crosslinkers. Accessed May 2, 2019. [http://www.proteochem.com/proteincrosslinkershomobifunctionalcrosslinkers-c-1\\_8.html](http://www.proteochem.com/proteincrosslinkershomobifunctionalcrosslinkers-c-1_8.html)

33. Lai JY. Biocompatibility of chemically cross-linked gelatin hydrogels for ophthalmic use. *J Mater Sci Mater Med*. 2010;21(6):1899-1911. doi:10.1007/s10856-010-4035-3
34. Lai JY, Ma DHK, Cheng HY, et al. Ocular biocompatibility of carbodiimide cross-linked hyaluronic acid hydrogels for cell sheet delivery carriers. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010;21(3):359-376. doi:10.1163/156856209X416980
35. Su WY, Chen YC, Lin FH. Injectable oxidized hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel for nucleus pulposus regeneration. *Acta Biomater*. 2010;6(8):3044-3055. doi:10.1016/j.actbio.2010.02.037
36. X-rays C. Analytical Electron Microscopy for Materials Science. *Mater Today*. 2003;6(1):38. doi:10.1016/s1369-7021(03)00133-0
37. Stojilovic N. Why can't we see hydrogen in X-ray photoelectron spectroscopy? *J Chem Educ*. 2012;89(10):1331-1332. doi:10.1021/ed300057j
38. Berthomieu C, Hienerwadel R. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. *Photosynth Res*. 2009;101(2-3):157-170. doi:10.1007/s11120-009-9439-x
39. Khan JI, Kennedy TJ, Christian DR. Basic Principles of Forensic Chemistry. *Basic Princ Forensic Chem*. Published online 2012. doi:10.1007/978-1-59745-437-7
40. Perez J. Difracción de rayos X. Universidad Politecnica de Cartagena. Published 2012. Accessed December 24, 2018. [https://www.upct.es/~minaees/difraccion\\_rayosx.pdf](https://www.upct.es/~minaees/difraccion_rayosx.pdf)
41. Raza M. Oxygen vacancy stabilized zirconia (OVSZ); synthesis and properties. Published online 2017. [https://www.researchgate.net/publication/315142103\\_Oxygen\\_vacancy\\_stabilized\\_zirconia\\_OVSZ\\_synthesis\\_and\\_properties](https://www.researchgate.net/publication/315142103_Oxygen_vacancy_stabilized_zirconia_OVSZ_synthesis_and_properties)
42. Microscopía electrónica. Accessed December 23, 2018. <http://fisica.uc.cl/microscopia-electronica.html#cómo-opera>
43. Manals-Cutiño E, Penedo-Medina M, Giralt-Ortega G. *Tecnología Química*. Vol 31. [publisher not identified]; 2011. Accessed December 23, 2018. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2224-61852011000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-61852011000200005)
44. Flanders PJ. An alternating-gradient magnetometer. *J Appl Phys*. 1988;63(8):3940-3945. doi:10.1063/1.340582
45. Kaufman AA, Hansen RO, Kleinberg RLK. Chapter 6 Paramagnetism, Diamagnetism, and Ferromagnetism. *Methods Geochemistry Geophys*. 2008;42:207-254. doi:10.1016/S0076-6895(08)00006-1
46. Bean CP, Livingston JD. Superparamagnetism. *J Appl Phys*. 1959;30(4):S120-S129. doi:10.1063/1.2185850
47. Fuhrer R, Athanassiou EK, Luechinger NA, Stark WJ. Crosslinking metal nanoparticles into the polymer backbone of hydrogels enables preparation of soft, magnetic field-driven actuators with muscle-like flexibility. *Small*. Published online 2009. doi:10.1002/sml.200801091
48. Supramaniam J, Adnan R, Mohd Kaus NH, Bushra R. Magnetic nanocellulose alginate hydrogel beads as potential drug delivery system. *Int J Biol Macromol*. 2018;118:640-648.

doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.06.043

49. Breger JC, Yoon C, Xiao R, et al. Self-folding thermo-magnetically responsive soft microgrippers. *ACS Appl Mater Interfaces*. Published online 2015. doi:10.1021/am508621s
50. De France KJ, Hoare T, Cranston ED. Review of Hydrogels and Aerogels Containing Nanocellulose. *Chem Mater*. 2017;29(11):4609-4631. doi:10.1021/acs.chemmater.7b00531
51. Sriplai N, Mongkolthanasarak W, Eichhorn SJ, Pinitsoontorn S. Magnetically responsive and flexible bacterial cellulose membranes. *Carbohydr Polym*. Published online 2018. doi:10.1016/j.carbpol.2018.03.072
52. Foster EJ, Moon RJ, Agarwal UP, et al. Current characterization methods for cellulose nanomaterials. *Chem Soc Rev*. 2018;47(8):2609-2679. doi:10.1039/c6cs00895j
53. Li N, Chen W, Chen G, Tian J. Rapid shape memory TEMPO-oxidized cellulose nanofibers/polyacrylamide/gelatin hydrogels with enhanced mechanical strength. *Carbohydr Polym*. 2017;171:77-84. doi:10.1016/j.carbpol.2017.04.035
54. Fan L, Ge H, Zou S, et al. Sodium alginate conjugated graphene oxide as a new carrier for drug delivery system. *Int J Biol Macromol*. 2016;93:582-590. doi:10.1016/j.ijbiomac.2016.09.026
55. Li Y, Huang G, Zhang X, et al. Magnetic hydrogels and their potential biomedical applications. *Adv Funct Mater*. 2013;23(6):660-672. doi:10.1002/adfm.201201708
56. Petcharoen K, Sirivat A. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. *Mater Sci Eng B Solid-State Mater Adv Technol*. 2012;177(5):421-427. doi:10.1016/j.mseb.2012.01.003
57. Silverstein R, Webster F, Kiemle D. Spectrometric Identification of Organic Compounds. *J Med Chem*. Published online 2005. doi:10.1021/jm00342a059
58. Salazar MI, Martínez DE. Síntesis y funcionalización de nanomagnetita y su efecto en la cinética de polimerización de estireno. Published online 2017:50. [https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/2344/1/Tesis\\_Irma\\_Dora\\_UT\\_final\\_sin\\_ref.pdf](https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/2344/1/Tesis_Irma_Dora_UT_final_sin_ref.pdf)
59. Xu QH, Li WG, Cheng ZL, Yang G, Qin MH. TEMPO/NaBr/NaClO-mediated surface oxidation of nanocrystalline cellulose and its microparticulate retention system with cationic polyacrylamide. *BioResources*. 2014;9(1):994-1006.
60. Colom X, Carrillo F, Nogués F, Garriga P. Structural analysis of photodegraded wood by means of FTIR spectroscopy. *Polym Degrad Stab*. 2003;80(3):543-549. doi:10.1016/S0141-3910(03)00051-X
61. Poletto M, Ornaghi Júnior HL, Zattera AJ. Native cellulose: Structure, characterization and thermal properties. *Materials (Basel)*. 2014;7(9):6105-6119. doi:10.3390/ma7096105
62. Pa V, Popescu V, Popescu GL, et al. Obtaining and Characterizing Alginate / k-Carrageenan Hydrogel Cross-Linked with Adipic Dihydrazide. 2013;2013.
63. Papageorgiou SK, Kouvelos EP, Favvas EP, Sapalidis AA, Romanos GE, Katsaros FK. Metal-carboxylate interactions in metal-alginate complexes studied with FTIR spectroscopy. *Carbohydr Res*. 2010;345(4):469-473. doi:10.1016/j.carres.2009.12.010

64. Zhu H, Jia S, Wan T, et al. Biosynthesis of spherical Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/bacterial cellulose nanocomposites as adsorbents for heavy metal ions. *Carbohydr Polym.* 2011;86(4):1558-1564. doi:10.1016/j.carbpol.2011.06.061
65. Dung CT, Quynh LM, Linh NP, Nam NH, Luong NH. Synthesis of ZnS:Mn-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> bifunctional nanoparticles by inverse microemulsion method. *J Sci Adv Mater Devices.* 2016;1(2):200-203. doi:10.1016/j.jsamd.2016.06.006
66. Besbes I, Alila S, Boufi S. Nanofibrillated cellulose from TEMPO-oxidized eucalyptus fibres: Effect of the carboxyl content. *Carbohydr Polym.* 2011;84(3):975-983. doi:10.1016/j.carbpol.2010.12.052
67. Cao Y, Tan H. Study on crystal structures of enzyme-hydrolyzed cellulosic materials by X-ray diffraction. *Enzyme Microb Technol.* 2005;36(2-3):314-317. doi:10.1016/j.enzmictec.2004.09.002
68. Kane SN, Mishra A, Dutta AK. Characterization and properties of sodium alginate from brown algae used as an ecofriendly superabsorbent. *J Phys Conf Ser.* 2016;755(1). doi:10.1088/1742-6596/755/1/011001
69. Gad Y, Aly R, Abdel-Aal S. Synthesis and Characterization of Na-Alginate/Acrylamide Hydrogel and Its Application in Dye Removal. *J Appl Polym Sci.* 2010;116(5):2658-2667. doi:10.1002/app
70. Stoia M, Istrate R, Păcurariu C. Investigation of magnetite nanoparticles stability in air by thermal analysis and FTIR spectroscopy. *J Therm Anal Calorim.* 2016;125(3):1185-1198. doi:10.1007/s10973-016-5393-y
71. Yuan H, Guo X, Xiao T, Ma Q, Wu Y. Moisture adsorption in TEMPO-oxidized cellulose nanocrystal film at the nanogram level based on micro-FTIR spectroscopy. *Cellulose.* 2019;26(12):7175-7183. doi:10.1007/s10570-019-02593-9
72. Sakugawa K, Ikeda A, Takemura A, Ono H. Simplified method for estimation of composition of alginates by FTIR. *J Appl Polym Sci.* 2004;93(3):1372-1377. doi:10.1002/app.20589
73. Filippov MP, Kohn R. Determination of composition of alginates by infrared spectroscopic method. *Chem Zvesti.* 1974;28(6):817-819.
74. Chen C, Jiang X, Kaneti YV, Yu A. Design and construction of polymerized-glucose coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles for delivery of aspirin. *Powder Technol.* 2013;236:157-163. doi:10.1016/j.powtec.2012.03.008
75. Alfaro I, Molina L, González P, et al. Silica-coated magnetite nanoparticles functionalized with betaine and their use as an adsorbent for Mo(VI) and Re(VII) species from acidic aqueous solutions. *J Ind Eng Chem.* 2019;78:271-283. doi:10.1016/j.jiec.2019.06.002
76. Veerapur RS, Gudasi KB, Sairam M, et al. Novel sodium alginate composite membranes prepared by incorporating cobalt(III) complex particles used in pervaporation separation of water-acetic acid mixtures at different temperatures. *J Mater Sci.* 2007;42(12):4406-4417. doi:10.1007/s10853-006-0652-0
77. Mallepally RR, Bernard I, Marin MA, Ward KR, McHugh MA. Superabsorbent alginate aerogels. *J Supercrit Fluids.* 2013;79:202-208. doi:10.1016/j.supflu.2012.11.024

78. Lin N, Bruzzese C, Dufresne A. TEMPO-oxidized nanocellulose participating as crosslinking aid for alginate-based sponges. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2012;4(9):4948-4959. doi:10.1021/am301325r
79. Hadjiivanov K, Avreyska V, Klissurski D, Marinova T. Surface species formed after NO adsorption and NO + O<sub>2</sub> coadsorption on ZrO<sub>2</sub> and sulfated ZrO<sub>2</sub>: An FTIR spectroscopic study. *Langmuir*. 2002;18(5):1619-1625. doi:10.1021/la0110895
80. Fahma F, Iwamoto S, Hori N, Iwata T, Takemura A. Effect of pre-acid-hydrolysis treatment on morphology and properties of cellulose nanowhiskers from coconut husk. *Cellulose*. 2011;18(2):443-450. doi:10.1007/s10570-010-9480-0
81. Zhilenko MP, Muravieva GP, Ehrlich H V., Lisichkin G V. Production of highly dispersed sodium chloride: Strategy and experiment. *Russ J Appl Chem*. 2016;89(6):857-864. doi:10.1134/S1070427216060021

## 7. Anexos

### 7.1 Anexo A: Nomenclatura

Abreviación	Significado
NPM	Nanopartículas magnéticas
ADD	Ácido adípico dihidrazida
MES	Ácido 2-(N-morpholino) etansulfónico
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride)
NHS	N-Hydroxysuccinimide
EDS	Espectrometría de Dispersión de Energía de Rayos X
FTIR	Espectroscopia de transmisión de infrarrojo con transformada de Fourier