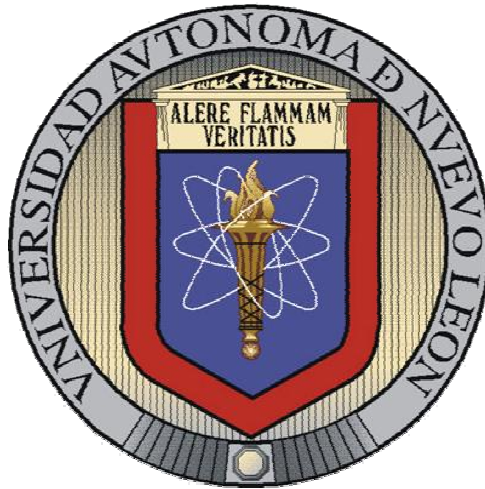


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SÍNTESIS DE HIDROGELES INTERPENETRADOS BASE  
POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) Y QUITOSÁN PARA LA  
OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS**

**P R E S E N T A:**

**EDGAR EFRAÍN GAUNA GONZÁLEZ**

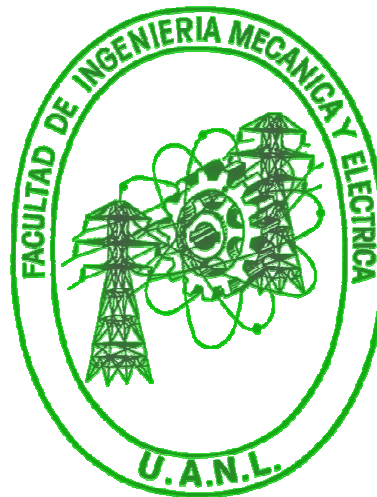
**T E S I S**

**EN OPCIÓN AL GRADO DE DOCTOR EN INGENIERÍA DE  
MATERIALES**

**CD. UNIVERSITARIA**

**NOVIEMBRE 2012**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SÍNTESIS DE HIDROGELES INTERPENETRADOS BASE  
POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) Y QUITOSÁN PARA LA  
OBTENCIÓN DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS**

**P R E S E N T A:**

**EDGAR EFRAÍN GAUNA GONZÁLEZ**

**T E S I S**

**EN OPCION AL GRADO DOCTOR EN INGENIERÍA DE  
MATERIALES**

**CD. UNIVERSITARIA**

**NOVIEMBRE 2012**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA Y ELÉCTRICA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Los miembros del comité de tesis recomendamos que la tesis “*Síntesis de hidrogeles interpenetrados base poli(N-isopropilacrilamida) y quitosán para la obtención de nanopartículas magnéticas*”, realizada por el M.C. EDGAR EFRAÍN GAUNA GONZÁLEZ, matrícula 1107082, sea aceptada para su defensa como opción al grado de Doctor en Ingeniería de Materiales.

**El Comité de Tesis**

---

Dr. Virgilio A. González González  
Director de Tesis

---

Dr. Antonio García Loera  
Revisor

---

Dr. Marco A. Garza Navarro  
Revisor

---

Dr. Jorge Romero García  
Revisor

---

Dr. Antonio S. Ledezma Pérez  
Revisor

**Vo. Bo.**

---

Dr. Moisés Hinojosa Rivera  
Subdirector de Estudios de Posgrado

Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, N. L. Noviembre de 2012

*Con cariño para ti, tío*

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a la Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica y al Centro de Innovación, Investigación y Desarrollo en Ingeniería y Tecnología por la oportunidad brindada para realizar mis estudios de doctorado, así como al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haber financiado mis estudios.

Agradezco al Dr. Dr. Virgilio A. González González, mi asesor, por el apoyo, dedicación y orientación en la realización de esta tesis y por las grandes enseñanzas profesionales y personales brindadas.

Gracias Padre, gracias madre por el apoyo incondicional que me dieron a lo largo de toda mi formación y sus inalcanzables esfuerzos que han realizado para llevar a cabo esto. A mis hermanas por estar siempre a mi lado, a mi novia Gaby por todo su gran cariño y amor, por acompañarme en este proceso y por regalarme alegría y felicidad.

Un agradecimiento especial a mis sinodales por el tiempo brindado en la revisión y sus oportunas observaciones en este trabajo.

Y a todas a aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

# Índice

Capítulo I Introducción .....	1
HIPOTÉISIS .....	3
OBJETIVOS .....	3
Capítulo II Antecedentes .....	5
2.1 Redes poliméricas interpenetradas.....	5
2.2 Polímeros sensibles a estímulos.....	7
2.3 Polímeros termosensibles.....	8
2.3.1 Clasificación.....	9
2.3.2 Temperatura de solución critica inferior (LCST) .....	10
2.3.3 Poli(N-isopropilacrilamida).....	13
2.3.3.1 Síntesis de PNIPAM vía polimerización por radicales libres. ....	18
2.3.3.2 Factores que afectan la polimerización de la PNIPAM.....	20
2.3.3.3 Aplicaciones de hidrogeles de PNIPAM .....	22
2.4 Polímeros sensibles al pH.....	23
2.4.1 Biopolímero quitosán .....	25
2.4.1.1 Propiedades del quitosán .....	26
2.4.1.2 Aplicaciones del quitosán .....	27
2.4.1.3 Hidrogeles de quitosán.....	28
2.5 Óxidos de hierro.....	30
2.5.1 Estructura cristalina de Magnetita.....	32
2.5.1.1 Síntesis de nanopartículas de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	33
2.5.1.2 Coprecipitación química .....	35
2.5.1.3 Propiedades magnéticas de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	36
2.5.1.4 Superparamagnetismo asociado a nanopartículas de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	38
2.4.1.5 Síntesis de nanopartículas de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> en hidrogeles .....	40
Capítulo III Materiales y métodos.....	43
3.1 Materiales .....	43
3.2 Obtención de hidrogeles sensibles a la temperatura y pH.....	44

3.2.1 Síntesis de hidrogel de Poli(N-isopropilacrilamida).....	44
3.2.2 Síntesis de redes semi-interpenetradas PNIPAM-Quitósán .....	46
3.2.3 Obtención de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> en hidrogeles mediante coprecipitación química .....	48
3.3 Técnicas de caracterización.....	51
3.3.1 Estudio de Hinchamiento.....	51
3.3.1.1 Efecto de la temperatura sobre la cinética de hinchamiento .....	51
3.3.1.2 Efecto del pH sobre la cinética de hinchamiento.....	52
3.3.2 Calorimetría Diferencial de barrido (DSC) .....	52
3.3.2.1 Determinación de LCST .....	52
3.3.2.2 Determinación de contenido de agua en equilibrio y estado del agua en los hidrogeles .....	52
3.3.3 Microscopía Electrónica de barrido (SEM) .....	54
3.3.4 Microscopía Electrónica de transmisión (TEM).....	54
3.3.5 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR) .....	55
3.3.6 Análisis termogravimétrico (TGA/DTA).....	55
3.3.3 Magnetometría.....	56
Capítulo IV Resultados y Discusión .....	57
4.1 Hidrogeles sensibles a la temperatura y pH.....	57
4.1.2 Caracterización estructural .....	57
4.1.2 Propiedades térmicas .....	60
4.1.2.1 Determinación de LCST .....	60
4.1.2.2 Estudio de la estabilidad térmica.....	63
4.1.3 Propiedades de hinchamiento .....	65
4.1.3.1 Propiedades de hinchamiento de PNIPAM .....	66
4.1.3.2 Propiedades de hinchamiento de redes SIPN de PNIPAM-Quitósán .....	70
4.1.3.2.1 Efecto de la temperatura .....	70
4.1.3.2.2 Efecto del contenido de entrecruzante .....	72
4.1.3.2.3 Efecto del pH .....	75
4.1.3.3 Determinación del estado de agua en los hidrogeles.....	77
4.2 Síntesis de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> en hidrogeles .....	82

4.2.1	Caracterización estructural de ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	82
4.2.2	Características morfológica de ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	84
4.2.2.1	Ferrogel PNIPAM/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	84
4.2.2.2	Ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> con relación 0.10 CS/PNIPAM.....	86
4.2.2.3	Ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> con relación 0.15 CS/PNIPAM.....	88
4.2.2.4	Ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> con relación 0.20 (CS/PNIPAM). ..	92
4.2.2.5	Ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> con relación 0.30 (CS/PNIPAM).....	95
4.2.3	Propiedades térmicas de ferrogel .....	98
4.2.3.1	Estudio de la temperatura de solución crítica inferior en ferrogel .....	98
4.2.3.2	Determinación de contenido de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> en Hidrogel .....	100
4.3.4	Propiedades magnéticas estáticas de ferrogel PNIPAM/CS/Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	103
4.3.4.1	Sistema SEB15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	103
4.3.4.2	Sistema SEAQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	107
4.3.4.3	Sistema SEBQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	110
4.3.4.4	Sistema SEAQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	113
4.3.5	Propiedades magnéticas dinámicas de ferrogel .....	120
4.3.5.1	Sistema SEBQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	120
	Capítulo V Conclusiones.....	124
	Referencias .....	126



# Índice de figuras

2.1.- Clasificación de las redes interpenetradas (IPN) de acuerdo al método de síntesis. a) IPN Secuencial, b) IPN simultánea y c) semi-IPN.....	6
2.2.- Posibles estímulos y respuestas que pueden tener diversos polímeros sintéticos.....	7
2.3.- Monómeros usados para la síntesis de hidrogeles sensibles a la temperatura.....	8
2.4.- Estructura química de algunos polímeros sensibles a la temperatura.....	9
2.5.- Diagramas cualitativos de fases de una solución de polímero que muestra la separación de fases tanto al calentar (LCST) como al enfriar (UCST).....	10
2.6.- Estructura química de la poli(N-isopropilacrilamida).....	13
2.7.- Efecto sobre la LCST de la copolimerización de NIPAm con comonómeros hidrofílicos e hidrofóbicos.....	14
2.8.- Representación esquemática de la transición de fase de la PNIPAM inducida por la temperatura.....	15
2.9.- Representación grafica del radio hidrodinámico en función de la temperatura para las cadenas de PNIPAM en la transición “ovillo-glóbulo” (calentamiento, □) y la transición “glóbulo-ovillo” (enfriamiento, O). ....	17
2.10.- Formación de radicales libres a partir del persulfato de amonio. ....	18
2.11.- Formación de radicales libres a partir de la N-(isopropilacrilamida).....	19
2.12.- Mecanismos de terminación de reacción de polimerización: a) combinación, b) desproporcionamiento.....	19
2.13.- Esquema que representa el efecto del pH sobre un hidrogel que contiene un fármaco.....	24
2.14.- Poli( $\beta$ -(1,4)-2-acetoamido-2-deoxy-D-glucopiranososa), estructura química de la quitina .....	25
2.15.- Estructura química del quitosán.....	25
2.16.- Formas protonada y desprotonada del quitosán.....	26
2.17.- Mecanismo de formación de hidrogeles de quitosán mediante entrecruzamiento on formaldehido.....	28
2.18.- Principales ramas de investigación de los óxidos de hierro .....	30

2.19. Estructura tipo espinela inversa de la $Fe_3O_4$ , donde las esferas gris representan los iones hierro (III) las esferas café hierro (II) y las esferas azules representan los aniones $O^{2-}$ . Estructura obtenida de software CaRIne Crystallography 3.1 .....	32
2.20.- Esquema experimental de la síntesis de nanopartículas de magnetita por coprecipitación química.....	35
2.21.- Representación del mecanismo de superintercambio de la $Fe_3O_4$ .....	37
2.22.- Representación esquemática de la formación de agregados causado por interacciones dipolo-dipolo.....	38
2.23.- Esquema de la dependencia de la coercitividad con el tamaño de partícula .....	40
2.24.- Representación esquemática de la síntesis de un oxido de hierro en presencia de quitósan. (a) quitosán puro, (b) formación del complejo Quitosán-Fe y (c) ferrogel de quitosán.....	40
2.25.- Representación esquemática de un nanocompósito magnético basado en PNIPAM, el cual es calentado remotamente por un campo magnético alterno.....	42
3.1.- Matraz de reacción para la síntesis de PNIPAM.....	44
3.2.- Purificación de hidrogel mediante diálisis.....	45
3.3.- Proceso de liofilización para secado de hidrogeles.....	45
3.4.- Ruta de síntesis de redes semi-interpenetradas PINPAM/CS .....	46
3.5.- Esquema del montaje experimental para la síntesis de $Fe_3O_4$ en redes SIPN's .....	48
3.6.- Representación esquemática de la carga de iones $Fe^{3+}$ y $Fe^{2+}$ en los hidrogeles obtenidos.....	49
3.7.- Formación de $Fe_3O_4$ en hidrogeles .....	50
4.1.- Espectros infrarrojos por transformada de Fourier de PNIPAM (línea negra) y Quitosán (línea roja).....	58
4.2.- Espectros FTIR de redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 1.9 % de BIS.....	59
4.3.- Espectros FTIR de redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 3.8 % de BIS.....	59
4.5.- Termogramas DSC de las redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 usando 1.9 % de BIS. ....	62

4.6.- Termogramas obtenidos por DSC de las redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 usando 3.8 % de BIS.....	62
4.7.- A) Análisis termogravimétrico de (a) PNIPAM, (b) quitosán, redes SIPN con relación quitosan/NIPAm de (c) 0.1, (d) 0.15, (e) 0.20 y (f) 0.30. B) Primera derivada del peso para cada uno de los hidrogeles.....	65
4.8.- Variación del grado de hinchamiento en función el tiempo de inmersión a 23 °C para hidrogel de Poli(N-isoproacrilamida).....	66
4.9.- Grado de hinchamiento de hidrogel de PNIPAM en agua desionizada en función de la temperatura.....	67
4.10.- Variación del grado de hinchamiento hidrogeles PNIPAM entrecruzados con BIS a diferentes temperaturas, 23, 30, 32, 35, 37, y 40 °C. ....	68
4.11.- Grado de hinchamiento de redes interpenetradas de PNIPAM-quitosán en agua desionizada en función de la temperatura. ....	70
4.12.- Efecto de la cantidad de N,N'-metilenbisacrilamida en el grado de hinchamiento de redes SIPN's con diferentes proporciones quitosán/PNIPAM. El contenido de agente entrecruzante se indica en el grafico. ....	72
4.13.- Micrográficas por SEM de hidrogel con relación en peso de 0.15 (CS/PNIPAM ) y una concentración de BIS de A) 0.0146 mM (SEBQ15) y B) 0.0292 mM. (SEAQ15); bajo una magnificación de 200X.....	73
4.14.- Fotografía de hidrogeles obtenidos con una relación 0.15 CS/PNIPAM con concentraciones de BIS de 0.0146 mM (SEBQ10) y 0.02924 mM (SEAQ10). ....	74
4.15.- Efecto del pH sobre el grado de hinchamiento para redes SIPN's con bajo grado de entrecruzamiento.....	76
4.16.- Efecto del pH sobre el grado de hinchamiento para redes SIPN's con alto grado de entrecruzamiento.....	76
4.17.- Curvas endotérmicas para las redes SIPN con diferentes relaciones quitosan/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 1.9 % de BIS.....	78
4.18.- Curvas endotérmicas para las redes SIPN con diferentes relaciones quitosan/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 3.8 % de BIS.....	78
4.19.- Relación entre el contenido de agua libre congelable ( $W_c$ , O) y el contenido de agua enlazada ( $W_{nc}$ , □) en función del porcentaje de quitosán en las redes SIPN.....	80

4.20.- Relación entre el contenido de agua libre congelable ( $W_c$ , círculos azules) y el contenido de agua enlazada ( $W_{nc}$ , círculos rojos) en función del contenido de agua total (EWC).....	81
4.21.- Espectros FTIR de ferrogel con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAM a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 1.9 % de BIS.....	83
Figura 4.22.- Espectros FTIR de ferrogel con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAM a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 3.8% de BIS.....	83
4.23.- Imágenes SEM de ferrogel PNIPAM- $Fe_3O_4$ en A) detector de bajo vacío a 4 kX y B) STEM a 15 kX.....	84
4.24.- Espectro EDX que muestra la composición química del ferrogel basado en PNIPAM- $Fe_3O_4$ .....	85
4.25.- A) Imagen por TEM de PNIPAM- $Fe_3O_4$ , B) Imagen por microscopía electrónica de alta resolución para nanopartículas de magnetita, el inserto muestra la zona seleccionada en el plano de Fourier. ....	86
4.26.- Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.10 (CS/PNIPAM).....	87
4.27.- Imagen por HAADF-STEM de ferrogel con una relación de 0.10 (CS/PNIPAM).....	88
4.28.- Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.15 (CS/PNIPAM).....	89
4.29.- A) Imagen por HAADF-STEM de ferrogel con una relación CS/PNIPAM de 0.15. B) Distribución de tamaño de nanopartículas de $Fe_3O_4$ en el ferrogel. C) Análisis EDX de la muestra.....	90
4.30.- A) Imagen por TEM de SEBQ15- $Fe_3O_4$ , B) Imagen por HRTEM para nanopartícula aislada de $Fe_3O_4$ . ....	91
4.31.- Difracción de electrones de una zona seleccionada de la muestra SEBQ15- $Fe_3O_4$ .....	91
4.32.- Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.20 (CS/PNIPAM).....	92
4.33.- A) Imagen por TEM a muestra SEBQ20- $Fe_3O_4$ . B) Distribución de tamaño de nanopartículas de $Fe_3O_4$ en hidrogel SEBQ20.....	93
4.34.- A) Imagen por HRTEM de la muestra SEBQ20- $Fe_3O_4$ a 1240 kX B) Imagen filtrada mediante una transformada de Fourier de la zona en A.....	94
4.35.- A) Imagen por HAADF-STEM de ferrogel SEBQ20- $Fe_3O_4$ . B) Análisis EDX de la muestra. ....	94

4.36.- Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.30 (CS/PNIPAM).....	95
4.37.- A) Imagen por TEM a muestra SEBQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . B) Distribución de tamaño de nanopartículas en el ferrogel.....	96
4.38.- A) Imagen por HRTEM de la muestra SEBQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . B) Imagen filtrada mediante transformada de Fourier de la zona seleccionada.....	97
4.39.- Termogramas por calorimetría diferencial de barrido para ferrogel con diferentes relaciones en peso CS/NIPAm a una velocidad de barrido de 5 °C/min .....	99
4.40.- A) Curvas TGA para ferrogel con diferentes relaciones en peso de CS/PNIPAm; 0, 0.10, 0.15, 0.20 y 0.30 respectivamente y con 1.9 % de BIS. B) Primera derivada del peso para cada de las muestras.....	101
4.41.- A) Curvas TGA para ferrogel con diferentes relaciones en peso de CS/PNIPAm, 0.10, 0.15, 0.20 y 0.30 respectivamente y con 3.8 % de BIS. B) Primera derivada del peso para cada de las muestras.....	101
4.42.- Curvas de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEBQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.43.- Curvas de magnetización inicial en función de H (KOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEBQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . El inserto M Vs 1/H fue usado para evaluar la magnetización de saturación.....	1054
4.44.- Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEBQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . El campo aplicado fue de 100 Oe. El inserto corresponde a d(M <sub>FC</sub> -M <sub>ZFC</sub> )/dT Vs T.....	106
4.45.- Lazos de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEAQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	108
4.46.- Curvas de magnetización inicial en función de H (KOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEAQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . El inserto M Vs 1/H fue usado para evaluar la magnetización de saturación.....	1098
4.47.- Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEAQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> a un campo aplicado de 100 Oe. El inserto corresponde a d(M <sub>FC</sub> -M <sub>ZFC</sub> )/dT Vs T.....	11009
4.48.- Lazos de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEBQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	11110
4.49.- Curvas de magnetización inicial en función de H (KOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEBQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . El inserto M Vs 1/H fue usado para evaluar la magnetización de saturación.....	111

4.50.- Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEBQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> a un campo aplicado de 100 Oe. El inserto corresponde a d(M <sub>FC</sub> -M <sub>ZFC</sub> )/dT Vs T .....	112
4.51.- Lazos de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEAQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> .....	113
4.52.- Curvas de magnetización inicial en función de H (KOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEAQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> . El inserto M Vs 1/H fue usado para evaluar la magnetización de saturación. ....	1143
4.53.- Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEAQ30-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> a un campo aplicado de 100 Oe. El inserto corresponde a d(M <sub>FC</sub> -M <sub>ZFC</sub> )/dT Vs T .....	1154
4.54.- Ajuste de la imanación inicial de los ferrogeltes a la función de Langevin a 300 K. ....	1187
4.55.- Curva ZFC de la componente real de la susceptibilidad magnética compleja obtenidas de la muestra SEBQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> a frecuencias de 10 Hz hasta 10kHz. ....	1209
4.56.- Curva ZFC de la componente imaginaria de la susceptibilidad magnética compleja obtenidas de la muestra SEBQ15-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> a frecuencias de 10 Hz hasta 10kHz.....	12120
4.57.- Representación gráfica del comportamiento de ln(τ) en función de 1000/T descrito por relajación tipo Arrhenius. ....	1232

# Índice de tablas

Tabla 2.1. Temperatura de solución crítica inferior para polímeros termosensibles .....	11
Tabla 2.2.- Ejemplos de aplicaciones farmacéuticas y biotecnológicas de PNIPAM. ....	22
Tabla 2.3.- Grupos funcionales en hidrogeles sensibles al pH.....	23
Tabla 2.4.- Principales aplicaciones del quitosán.....	27
Tabla 2.5.- Propiedades Generales de algunos óxidos de hierro.....	31
Tabla 2.6.- Características principales de los métodos de síntesis de nanopartículas de magnetita. ....	34
Tabla 3.1.- Composiciones en gramos para cada una de las redes semi-IPN's.....	47
Tabla 4.1.- Valores de LCST de hidrogeles de PNIPAM-CS.....	63
Tabla 4.2.- Parámetros de difusión del agua hacia el interior del hidrogel de PNIPAM. ....	69
Tabla 4.3.- Valores en porcentaje de hinchamiento a diferentes valores de pH .....	75
Tabla 4.4.- Estructura del agua en redes SIPN de PNIPAM y quitosán.....	79
Tabla 4.5.- Valores de LCST para las redes SIPN-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> determinadas por DSC. ....	100
Tabla 4.6.- Contenido de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> en los ferrogeles .....	102
Tabla 4.7.- Valores de tamaños magnéticos calculados a partir de las curvas de magnetización inicial a 300 K .....	117
Tabla 4.8.- Propiedades estructurales y magnéticas de los ferrogeles .....	119
Tabla 4.9.- Temperaturas de bloqueo y de irreversibilidad de los ferrogeles ..	119

## RESUMEN

La capacidad de hidrogeles de presentar cambios importantes en sus propiedades en respuesta estímulos externos como temperatura, pH, fuerza iónica, campo eléctrico, entre otros, los han hecho útiles para diversas aplicaciones. La incorporación de nanopartículas magnéticas en este tipo de hidrogeles puede dar lugar a nanocompuestos que pueden ser controlados mediante un campo magnético alterno con una amplia variedad de aplicaciones biomédicas. La poli(N-isopropilacrilamida) presenta una temperatura de solución crítica inferior (LCST) a 32°C, la cual influye en un gran cambio de volumen en el hidrogel; por debajo de esta temperatura, este polímero absorbe una gran cantidad de solvente produciéndose un hinchamiento en su red molecular. En este sentido, en este trabajo de investigación se presentan y discuten los resultados obtenidos de la síntesis y caracterización de hidrogeles base poli(N-isopropilacrilamida) y el biopolímero quitosán para la formación in-situ de nanopartículas de óxidos de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ).

Para el desarrollo de estos materiales, primeramente se sintetizaron redes interpenetradas (IPN) mediante la polimerización por radicales libres de la poli(N-isopropilacrilamida) usando la N,N'-metilenbisacrilamida como entrecruzante, persulfato de amonio como iniciador y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina como acelerador, en presencia de quitosán. En el estudio de las propiedades de hinchamiento que presentan estos hidrogeles, se encontró que su capacidad de hidratarse es altamente sensible a la temperatura así como al pH del medio. Más aún, los resultados obtenidos mediante su caracterización por calorimetría diferencial de barrido sugieren que la adición de quitosán en el sistema desplaza la LCST hacia valores más altos, debido a la contribución hidrofílica del quitosán.



Asimismo, la obtención de nanopartículas de magnetita dentro de los hidrogeles se llevo a cabo mediante coprecipitación química de iones Fe(II) y Fe(III) en medio alcalino. Mediante FTIR se pudo corroborar que las nanopartículas de óxido de hierro están adheridas al hidrogel mediante coordinación de los cationes Fe con los grupos hidroxilo y amino de quitosán. Se obtuvieron nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> del orden de los 6 a 12 nm cuya morfología es cuasi-esférica (posiblemente cubo-octaedrales) y su distribución de tamaños así como su dispersión fue dependiente de la cantidad de quitosán presente en el hidrogel. Mediante análisis termogravimétrico se estudió la estabilidad térmica que presentan los hidrogeles y se determinó la capacidad de retención de cationes que tienen los hidrogeles para inducir a la formación de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Finalmente a través de la medición de curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura y así como M vs H a diferentes temperaturas, se describió el comportamiento magnético de las nanopartículas, las cuales consisten en nanopartículas monodominio magnético, que presentan superparamagnetismo a temperatura ambiente.

En general, los resultados obtenidos en este trabajo son importantes para estudio de sistemas de ferrogeles capaces de ser utilizados en aplicaciones biomédicas tales como liberación controlada de fármacos e hipertermia.

## Capítulo I Introducción

En los últimos años ha surgido un gran interés en el estudio de nanopartículas óxidos de hierro, a causa de su capacidad de variar sus propiedades magnéticas, viéndose reflejado en diversas aplicaciones como: almacenamiento de datos magnéticos, ferrofluidos electromagnéticos, remediación ambiental y aplicaciones biomédicas. La reducción del tamaño de dichas partículas magnéticas trae consigo un cambio en el comportamiento magnético del material ya que puede pasar de ferro o ferrimagnético a superparamagnético<sup>1</sup>.

Dentro de las aplicaciones más utilizadas de los sistemas con nanopartículas magnéticas se encuentran los tratamientos contra el cáncer como lo son la radioterapia<sup>2</sup>, hipertermia<sup>3</sup> y la quimioterapia<sup>4</sup>. Sin embargo estos tratamientos pueden presentar algunas limitaciones. Por ejemplo, en la quimioterapia se puede tener efectos adversos sobre el tejido sano a causa de una distribución indiscriminada del medicamento citotóxico en el cuerpo. Así mismo, en la terapia por hipertermia, el tumor es calentado dentro de un rango de temperatura de 41-47 °C causando la muerte de las células cancerosas, sin afectar las células sanas<sup>5</sup>. No obstante, en algunos casos cuando se utiliza hipertermia por radiofrecuencia, el control de temperatura así como la distribución del calor no es óptima y existe el riesgo de dañar tejido sano debido a un sobrecalentamiento<sup>6</sup>. Con el fin de superar las limitaciones que se puedan presentar en los tratamientos convencionales contra el cáncer, una alternativa es la creación de un sistema basado en un hidrogel polimérico al cual se le pueda cargar tanto un fármaco y nanopartículas magnéticas, obteniéndose un material con la capacidad de realizar simultáneamente la liberación controlada del medicamento así como el tratamiento de hipertermia para el cáncer. Si un campo magnético alternante es aplicado a dicho material, las partículas

magnéticas liberarán calor<sup>7</sup>, incrementarán la temperatura produciéndose el efecto de hipertermia. Ahora bien, si el hidrogel es sensible a estímulos tales como el pH y la temperatura, la liberación del fármaco puede ser controlada.

Estos hidrogeles pueden ser llamados “materiales inteligentes” debido a que presentan cambios importantes en sus propiedades, en respuesta a estímulos externos como temperatura, pH, fuerza iónica, campo eléctrico, entre otros, y que los han hecho útiles en diversas aplicaciones biomédicas. Una gran número de investigadores se han enfocado a combinar las sensibilidades de la temperatura y el pH mediante la formación de redes poliméricas interpenetradas<sup>8</sup>. La poli(N-isopropilacrilamida) es uno de los polímeros termosensibles que más ha sido estudiado en este tipo de sistemas, debido a que presenta excelentes propiedades de hinchamiento y se utiliza en diversas aplicaciones biomédicas<sup>9,10</sup>. Así mismo, el quitosán es un polisacárido natural biodegradable, biocompatible y no tóxico que ha sido ampliamente utilizado en sistemas de liberación controlada de medicamentos debido a su sensibilidad al pH<sup>11</sup>.

Un problema asociado a las partículas magnéticas de óxido de hierro del orden nanométrico, es su inestabilidad intrínseca con el tiempo, debido principalmente a su alta energía de superficie por lo que tienden a aglomerarse para reducir dicha energía. Algunos autores han reportado distintas rutas de síntesis que permiten el control y estabilización del tamaño de partícula, entre las que destaca la coprecipitación química de diversos iones en matrices poliméricas con el fin de controlar el tamaño y morfología de las nanopartículas<sup>12</sup>. En un intento de superar este problema y obtener un mejor control y estabilización de las nanopartículas magnéticas, se plantea el uso de hidrogeles formados por poli(N-isopropilacrilamida) y quitosán para su posterior uso en aplicaciones biomédicas.

## **HIPOTÉISIS**

El uso de un biopolímero como el quitosán en la formación de redes semi-interpenetradas con Poli(N-isopropilacrilamida) favorece la estabilización y control de tamaño de nanopartículas de magnetita debido a la capacidad de formar compuestos de coordinación con sus precursores.

## **OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta los aspectos que involucran la hipótesis mencionada, el objetivo general de esta tesis es: síntesis y caracterización de sistemas de hidrogeles de redes semi-interpenetradas, en base PNIPAM y el biopolímero quitosán mediante polimerización por radicales libres, para la síntesis in-situ de nanopartículas de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) mediante el método de coprecipitación química.

Para cumplir con el objetivo central de esta tesis, se han desarrollado los siguientes objetivos específicos:

- Síntesis de redes semi-interpenetradas a base PNIPAM y Quitosán mediante polimerización por radicales libres.

- Estudio de las características estructurales de las redes semi-interpenetradas así como el efecto del pH y temperatura sobre la capacidad de hinchamiento.
- Estudio de la temperatura de solución crítica inferior (LCST) de los hidrogeles PNIPAM-Quitósán mediante calorimetría diferencial de barrido.
- Síntesis in-situ de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  dentro de las redes poliméricas mediante el método de coprecipitación química.
- Estudio de las características morfológicas de los ferrogeles obtenidos mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM).
- Estudio de las propiedades térmicas de los ferrogeles PNIPAm-Quitósán- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  mediante análisis termogravimétrico, así como estudiar el efecto de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  sobre la temperatura de solución crítica inferior.
- Estudio de las propiedades magnéticas estáticas y dinámicas de los materiales híbridos obtenidos mediante magnetometría.

## Capítulo II Antecedentes

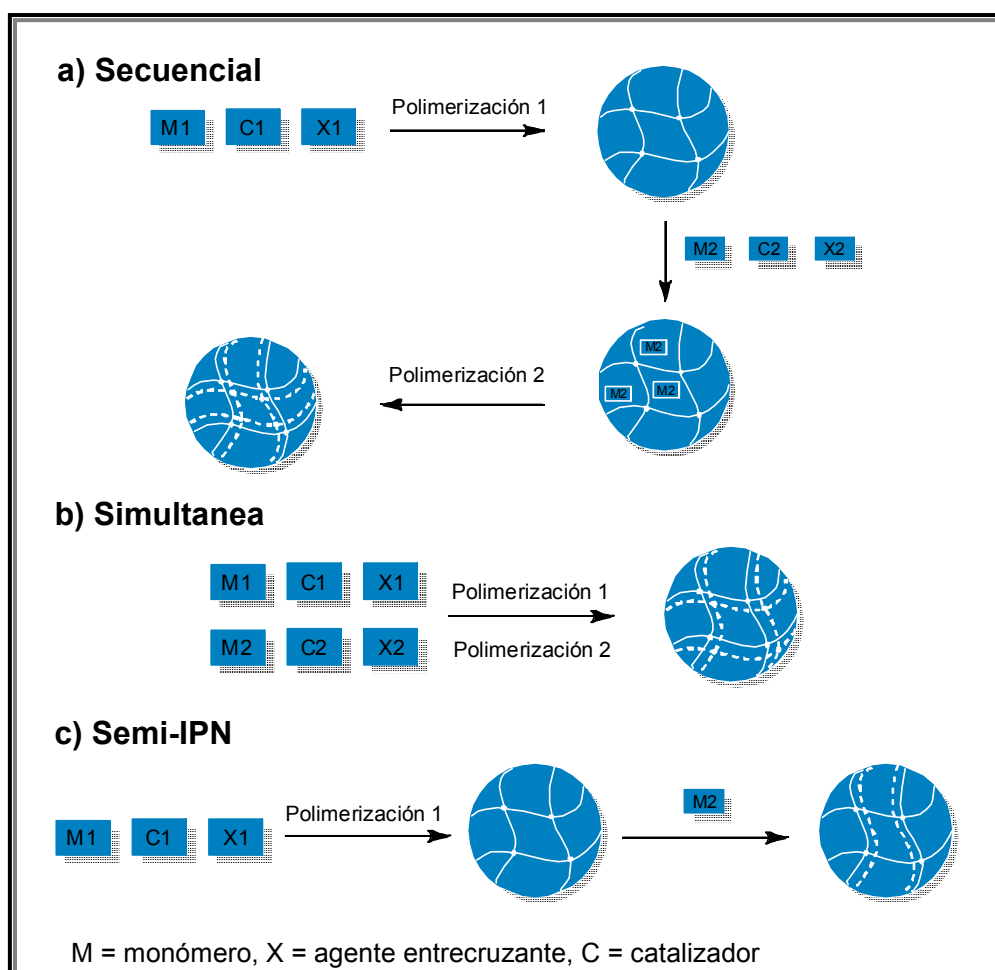
### 2.1 Redes poliméricas interpenetradas

Las redes poliméricas interpenetradas, o IPN's (del inglés Interpenetrating Polymer Networks) surgen de la combinación de polímeros en forma de red, de los cuales al menos uno de ellos es sintetizado y/o entrecruzado en presencia del otro sin ningún tipo de enlace covalente entre ellos. Estas redes se forman cuando estos polímeros, se entrelazan de manera que uno de ellos queda atrapado en la red del otro.<sup>13</sup> La síntesis de este tipo de sistemas puede representar una alternativa viable para mezclar polímeros que son incompatibles químicamente y obtener nuevos materiales con propiedades modificadas que cumplan con la necesidad de cierta aplicación.

Si uno de los polímeros que forman la red interpenetrada es hidrofílico se puede dar origen a un hidrogel, el cual tendrá la capacidad de absorber grandes cantidades de agua. Este hidrogel puede resultar sensible a diversos estímulos, como la temperatura, pH, luz, campos eléctricos, entre otros, siendo de gran interés especialmente en el campo de la medicina y en la industria farmacéutica<sup>14</sup>.

Las IPN's se pueden clasificar de acuerdo a su método de síntesis. Uno de ellos es la polimerización por interpenetración secuencial (véase figura 2.1a), en la cual un primer monómero es polimerizado con un agente de entrecruzamiento y un iniciador para formar la primera red, después esta red se hincha en presencia de un segundo monómero con su agente de entrecruzamiento e iniciador y se obtiene la segunda red. Las redes

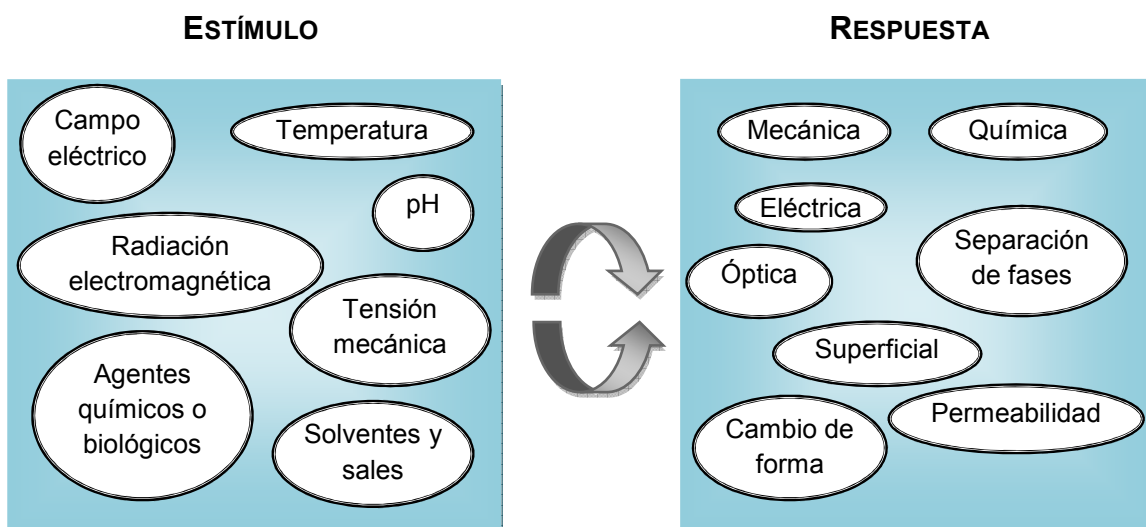
interpenetradas simultáneas se originan por la combinación de dos monómeros o más, cada uno con su respectivo agente de entrecruzamiento e iniciador, los cuales se polimerizan ya sea en solución o en masa (véase figura 2.1b). Las redes poliméricas semi-interpenetradas se obtienen cuando solamente uno de los monómeros es polimerizado y el otro permanece como polímero lineal (véase figura 2.1c).



**Figura 2.1.-** Clasificación de las redes interpenetradas (IPN) de acuerdo al método de síntesis. a) IPN Secuencial, b) IPN simultánea y c) semi-IPN

## 2.2 Polímeros sensibles a estímulos

Un material polimérico sensible a un estímulo es definido como inteligente cuando una pequeña variación de un parámetro físico o químico induce a un cambio abrupto en sus propiedades. Los estímulos típicos son la temperatura<sup>15</sup>, pH<sup>16</sup>, campo magnético<sup>17</sup>, campo eléctrico<sup>18</sup>, luz<sup>19</sup>, etc. Las respuestas pueden ser múltiples, de entre las cuales se pueden mencionar: disolución/precipitación, degradación liberación de fármaco, cambio en el estado de hidratación, hinchamiento/colapso, superficie hidrofílica/hidrofóbico, cambio en la forma del material, cambio conformacional y micelización (figura 2.2)<sup>20</sup>. Las interacciones que pueden presentarse en estas transiciones son del tipo van de Waals, hidrofóbicas, puentes de hidrogeno o interacciones iónicas y en un sistema ideal la transición es brusca, rápida y reversible.



**Figura 2.2.-** Posibles estímulos y respuestas que pueden tener diversos polímeros sintéticos.

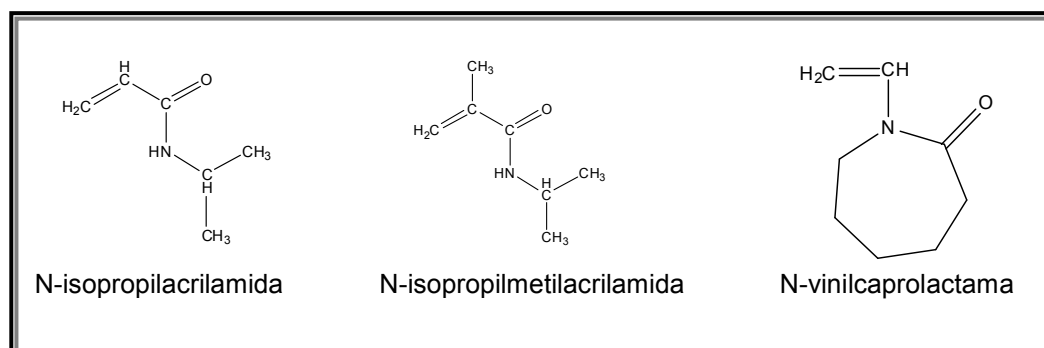
A pesar que todos los sistemas poliméricos inteligentes son interesantes, la literatura muestra un dominio claro de los sistemas de hidrogeles sensibles a la temperatura y al pH debido a que son parámetros fácilmente ajustables lo que los hacen atractivos para diversas aplicaciones biomédicas.



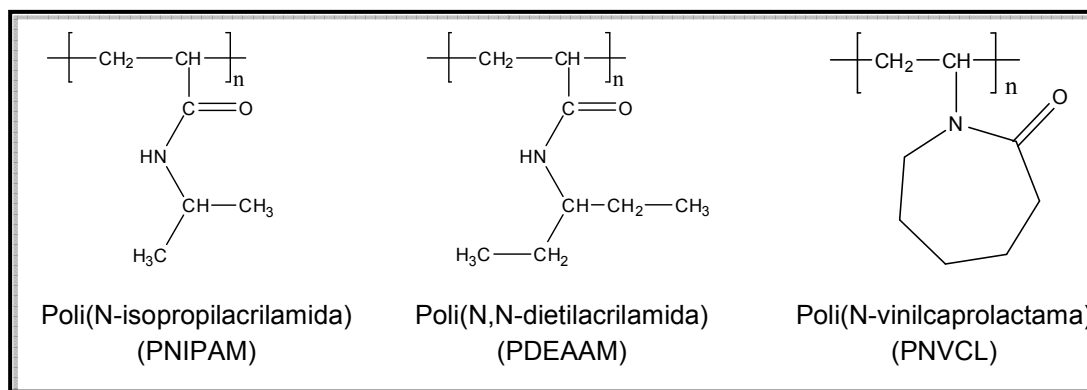
Los hidrogeles son sistemas tridimensionales de cadenas poliméricas que interactúan entre sí por simple entrecruzamiento físico, mediante interacciones químicas débiles (puentes de hidrógeno o iónicas) o mediante enlaces covalentes. De un punto de vista estricto, algunos autores suelen denominar hidrogeles a aquellas redes de macromoléculas en donde las cadenas interactúan a través de enlaces covalentes, debido a que se hinchan y su tamaño aumenta sin que se ocurra una disolución; si las interacciones entre las cadenas son débiles ocurrirá la disolución de la red, provocando la destrucción del gel.<sup>21</sup>

### 2.3 Polímeros termosensibles

La reticulación de un polímero que presente un balance adecuado entre grupos hidrofílicos (grupos amida) e hidrofóbicos (cadenas vinílicas o segmentos de cadena alquilo) puede dar lugar a la formación de hidrogeles capaces de hidratarse a temperatura ambiente, debido a la formación de puentes de hidrógeno. Si elevamos la temperatura de estos hidrogeles, los puentes de hidrógeno se debilitan y aumentan las interacciones hidrofóbicas ocasionando la contracción de la red polimérica.<sup>22</sup> Algunas de las estructuras de este tipo de monómeros y polímeros se muestran en las figuras 2.3 y 2.4.



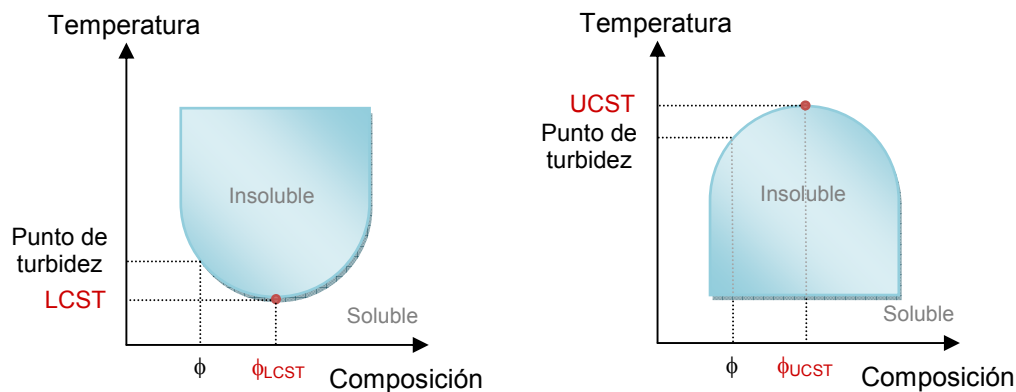
**Figura 2.3.-** Monómeros usados para la síntesis de hidrogeles sensibles a la temperatura



**Figura 2.4.-** Estructura química de algunos polímeros sensibles a la temperatura

### 2.3.1 Clasificación

Dentro de los polímeros termosensibles se pueden distinguir dos tipos: los sistemas en los que la transición es producida por un decremento en la temperatura caracterizados por una temperatura de solución crítica superior, (USCT, del inglés Upper Critical Solution Temperature) y sistemas donde la transición ocurre por un incremento en la temperatura, que se caracterizan por una temperatura de solución crítica inferior (LCST, del inglés Lower Critical Solution Temperature). La tendencia típica del diagrama de fases de la temperatura en función de la fracción volumétrica del polímero para los sistemas mencionados se muestra en la figura 2.5. La LCST es definida como el mínimo de la curva de demixión a cierta fracción volumétrica,  $\phi_{LCST}$ . La temperatura de transición a cualquier fracción volumétrica en el polímero,  $\phi$ , es llamada punto de turbidez. La UCST corresponde al punto máximo en el diagrama de fase.



**Figura 2.5.-** Diagramas cualitativos de fases de una solución de polímero que muestra la separación de fases tanto al calentar (a la LCST) como al enfriar (a la UCST).

Aunque los sistemas LCST y UCST no están limitados a medios acuosos, la mayoría de las veces, esta propiedad es únicamente tomada en cuenta en agua. Esta transición es definida como una transición de fase en volumen causado por un brusco cambio en el estado de solvatación, lo que induce a la formación de puentes de hidrogeno intra e intermoleculares en comparación con los puentes de hidrogeno con agua. En la práctica son utilizadas medidas de turbidez, resonancia magnética nuclear, calorimetría, dispersión de luz dinámica, incluso microscopía de fuerza atómica para determinar esta transición de fase.

### 2.3.2 Temperatura de solución crítica inferior (LCST)

El proceso de solubilización de un polímero en un disolvente dado puede ser explicado termodinámicamente por cambios en el balance entre la entalpía y la entropía, cuando incrementamos o disminuimos la temperatura (véase ecuación 1).

$$\Delta G_{mezcla} = \Delta H_{mezcla} - T\Delta S_{mezcla} \quad \Delta G_{mezcla} < 0 \quad [1]$$

Muchos de los polímeros que son solubles en agua presentan rangos de temperatura en las que las variaciones entrópicas y entálpicas son negativas, por distintas razones:  $\Delta H$  puede ser negativa debido a la contracción de volumen, y  $\Delta S$  puede ser también negativa debido a cuestiones relacionadas con el empaquetamiento molecular. De acuerdo a la ecuación anterior, cuando  $\Delta S < 0$  y  $\Delta H < 0$  la componente entálpica contribuye a la mezcla y la entrópica no, sin embargo, si aumentamos la temperatura, llegaremos a un valor en el cual la componente entrópica sea más significativa que la entálpica por lo que ya no habrá mezcla, produciéndose una separación de fases. Este proceso ocurre en la LCST.<sup>23</sup>

En la tabla 2.1 se presenta la LCST de algunos polímeros basado en monómeros de N-isopropilacrilamida,<sup>24</sup> N,N-dietilacrilamida,<sup>25</sup> metilvinileter<sup>26</sup>, N-vinilcaprolactama<sup>27</sup>, entre otros, los cuales presentan este tipo de comportamiento.

**Tabla 2.1.** Temperatura de solución crítica inferior para polímeros termosensibles

Polímero	LCST
PNIPAM	30-35 °C
Poli(N,N-dietilacrilamida)	32-34 °C
Poli(metil vinil éter)	37 °C
Poli(N-vinilcaprolactma)	30-50 °C
PEO-b-PPO	20-85 °C
Poly(GVGVP)	28-30 °C

Para polímeros con LCST, como los antes mencionados, el comportamiento se considera que está entrópicamente inducido (debido a que el componente entrópico contribuye de forma negativa a la mezcla). Lo contrario ocurre para polímeros con UCST, donde su comportamiento está entálpicamente inducido. Debido a que hay variaciones de signo de  $\Delta H$  y  $\Delta S$  cuando variamos la temperatura, la LCST y la UCST suelen coexistir en el diagrama de fases, siendo la UCST > LCST para algunos polímeros solubles en agua, como el poli(óxido de etileno), sin embargo, para otros polímero como la PNIPAM, la UCST suele estar por arriba del punto de ebullición del agua y impidiendo que sea observable.<sup>28</sup>

Para polímeros de la familia de las poliacrilamidas, como la PNIPAM, el comportamiento LCST está relacionado con el balance hidrofílico e hidrofóbico de la molécula, existiendo una competencia entre el componente entrópico y el entálpico, estando este último relacionado con el número de moléculas de agua unidas al polímero mediante puentes de hidrógeno.

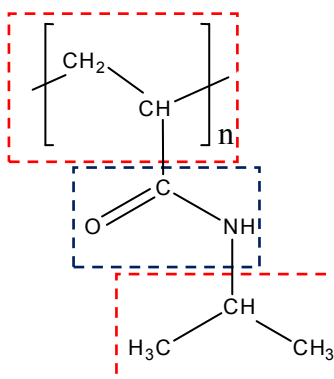
Cuando un polímero contiene suficientes grupos hidrofílicos, a baja temperatura, la solubilidad en agua es alta, debido a la formación de puentes de hidrógeno con las moléculas de agua, lo cual contribuye a que la energía libre de mezcla sea negativa ( $\Delta G_{\text{mezcla}} < 0$ ). Para medios hidrofóbicos, como cadenas vinílicas y segmentos de cadenas alquilo, el ordenamiento de las moléculas de agua es entrópicamente muy desfavorable, por lo tanto las sustancias hidrofóbicas son escasamente solubles en agua con el fin de minimizar la pérdida de entropía del sistema.<sup>29</sup> Este comportamiento de las moléculas hidrofóbicas en agua es conocido como efecto hidrofóbico.<sup>30</sup> Si la temperatura del sistema acuoso aumenta, la magnitud del efecto hidrofóbico es mayor, lo que ocasiona la ruptura de los puentes de hidrógeno y un aumento en las interacciones hidrofóbicas entre los segmentos hidrofóbicos de la cadena

polimérica. Consecuentemente, el polímero colapsa y se produce la separación de fase, siempre y cuando el balance entre los grupos hidrofóbicos y los grupos hidrofílicos sea el apropiado.<sup>31</sup>

El comportamiento LCST descrito es el que corresponde a las cadenas lineales de PNIPAM. Es importante indicar que, en el caso de geles entrecruzados como los usados en este trabajo, no hay estrictamente separación de fases, sino contracción de la red en el intervalo de temperaturas marcado por las cadenas lineales. Por encima de la LCST el gel está contraído y por debajo expandido, lo cual se observa a manera de un hinchamiento notable.

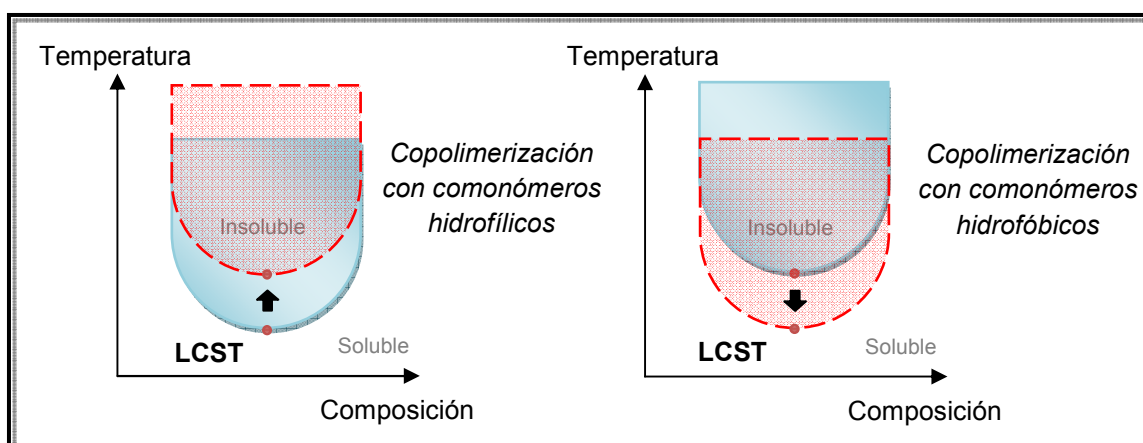
### 2.3.3 Poli(N-isopropilacrilamida)

La poli(N-isopropilacrilamida) es uno de los polímeros inteligentes más ampliamente utilizado, en virtud de su respuesta en solución, a cambios en la temperatura. La estructura molecular de este polímero se muestra en la figura 2.6 donde se pueda observar en la región azul el grupo hidrofílico (grupo amida) y en la región roja los grupos hidrofóbicos. Desde su primera patente, en 1956, la PNIPAM ha sido citada en numerosos trabajos de investigación con un incremento considerable al transcurso de los años.



**Figura 2.6.-** Estructura química de la poli(N-isopropilacrilamida)

La LCST de la PNIPAM es altamente dependiente del peso molecular y de la concentración del polímero en medio acuoso. Asimismo, se ha observado que al incrementarse la longitud de la cadena polimérica o la concentración de éste, el valor de la LCST decrece.<sup>32</sup> Una manera de modificar y ajustar el valor de la LCST de la PNIPAM a un valor deseado, es con el uso de diferentes comonómeros. Algunos autores han reportado que reacciones de copolimerización entre la PNIPAM y polímeros con grupos hidrofílicos o grupos cargados aumentan el valor de la LCST. Lo anterior debido a la fuerte interacción de estos grupos con las moléculas de agua, lo cual ocurre de manera contraria con co-monómeros hidrofóbicos, este efecto se muestra en la figura 2.7.<sup>33</sup>

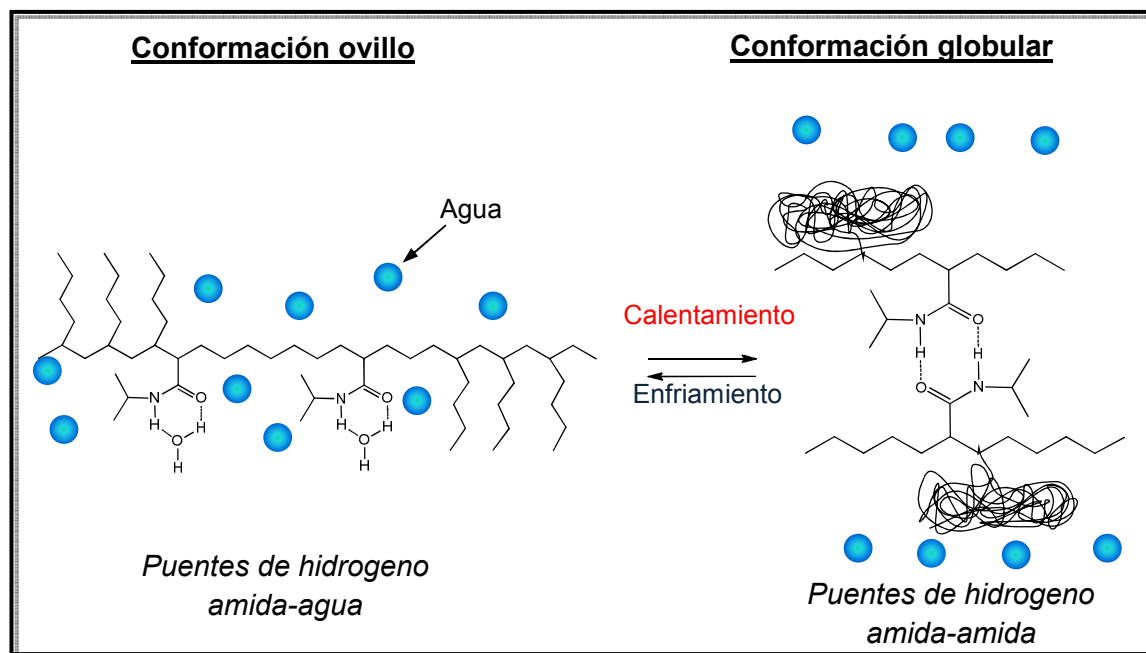


**Figura 2.7.-** Efecto sobre la LCST de la copolimerización de NIPAM con comonómeros hidrofílicos e hidrofóbicos.

Otro factor que impacta sobre la LCST de la PNIPAM es la concentración de sales en la solución. La LCST decrece a medida que la concentración de sales en solución aumenta, debido a la competencia de los iones incorporados para formar puente de hidrogeno con las moléculas de agua. Asimismo, la incorporación de alcoholes también desplaza de manera negativa la LCST para el caso de PNVCL.<sup>34</sup> Las proteínas como la insulina y albumina de suero bovino, tienden a incrementar la LCST de la PNIPAM a causa del aumento de la hidrofiliidad del complejo polímero-proteína.<sup>35</sup> Se ha reportado que algunos

surfactantes tienden a aumentar o disminuir la LCST en la PNIPAM, lo cual está ligado directamente a la longitud de la cadena hidrofóbica y la concentración del surfactante. En este sentido, por ejemplo, el dodecil sulfato de sodio incrementa la LCST de la PNIPAM y PVNCL, obteniéndose materiales que han sido aplicados en la liberación inducida de fármacos.<sup>36</sup>

Como se muestra en la figura 2.8, las interacciones por puentes de hidrógeno entre la amida-agua (hidratación) y amida-amida (deshidratación) juegan un papel crucial en el comportamiento de la transición de fase. Más aún, como se ha mencionado anteriormente en este capítulo, la disolución de polímeros de NIPAm por debajo de la LCST ocurre debido a la formación de puentes de hidrógenos entre el agua y los grupos N-isopropilamida en la cadena polimérica. Sin embargo, los puentes de hidrogeno son rotos cuando la temperatura se incrementa por encima de la LCST. A su vez el origen de su termosensibilidad surge de una ganancia entrópica cuando las moléculas de agua son liberadas al incrementarse la temperatura cerca del punto crítico (LCST).



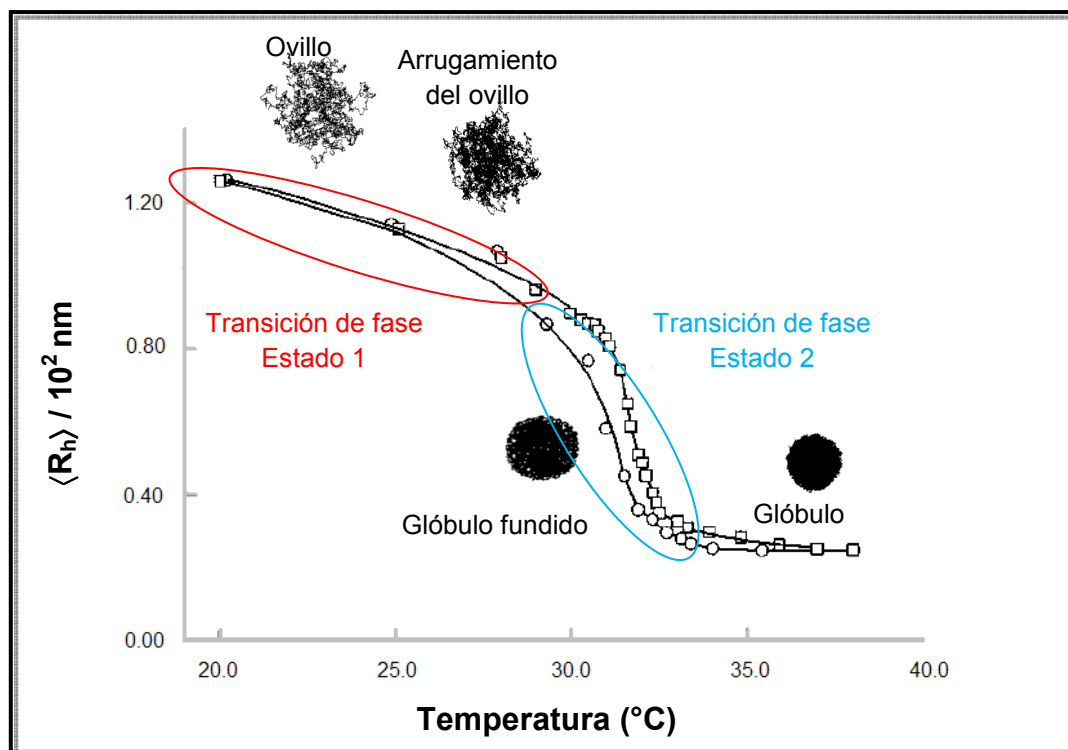
**Figura 2.8.-** Representación esquemática de la transición de fase de la PNIPAM inducida por la temperatura.



En este sentido, Rice y colaboradores reportaron de manera detallada la termodinámica de esta transición, utilizando como herramienta de caracterización la resonancia magnética nuclear de hidrogeles de PNIPAM.<sup>37</sup> Definieron que la transición de fase es un proceso en equilibrio que consta de dos pasos, entre el estado hinchado y el estado colapsado, mismo que es dirigido por la energía libre de Gibbs para su precipitación ( $\Delta G^0$ ). Como se muestra en la figura 2.9, primeramente hay una ligera agregación de cadenas de PNIPA, antes de 305.2 K (etapa 1) para posteriormente un marcado colapso de las cadenas cuando la temperatura es incrementada hacia 307 K. Cuantitativamente, los valores de  $\Delta G^0$  son  $0.108 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y  $0.331 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , para los estados 1 y 2, respectivamente. Estos valores fueron calculados a partir de las entalpías de precipitación,  $\Delta H^0$ , siendo ambos endotérmicos, con valores de  $\sim 3.851 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para el estado 1 y  $\sim 13.134 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para el estado 2, y las entropías de van't Hoff  $\Delta S^0$  de  $12.55 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  para el estado 1 y  $42.49 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  para el estado 2. En la conformación ovillo correspondiente al estado 1 ( $T < \text{LCST}$ ),  $\Delta H^0$  es del orden de las energías de disociación del enlace hidrofóbico. Para el estado 2, el cual corresponde a la formación del glóbulo colapsado, es caracterizado por un  $\Delta H^0$  comparable a las entalpías de los puentes de hidrogeno, y un factor entrópico alto y positivo. Las características de  $\Delta S^0$  (valor y signo) se deben a que, cuando se incrementa la temperatura, los puentes de hidrógeno se rompen, lo cual aumenta el desorden asociado a la liberación de las moléculas de agua. Además, el valor y signo de  $\Delta S^0$  se encuentra relacionado a la alta entropía configuracional del glóbulo y que se asocia a las distintas maneras en que el polímero puede distribuirse en el medio.

La transición “ovillo-glóbulo” ocurre abruptamente con una variación en volumen de hasta 100 veces.<sup>38</sup> La transición de fase de dos pasos descrita por Rice es representada de una manera más detallada por Zhou y colaboradores, quienes representan el proceso de transición “ovillo-glóbulo” en 4 etapas: (1) contracción de la cadena, (2) arrugamiento, (3) anudamiento y (4) colapso.<sup>39</sup> Cada una de

las etapas de transición corresponde un estado distinto, de acuerdo a lo reportado por Rice y colaboradores: el ovillo y el ovillo arrugado comprenden el estado hinchado 1 sugerido por Rice; mientras que el glóbulo fundido, así como el glóbulo formado, son descritos en la etapa 2 del modelo de Rice (véase figura 2.9). Estos estados también se presentan en la transición “glóbulo-ovillo” cuando el sistema se somete a un proceso de enfriamiento.

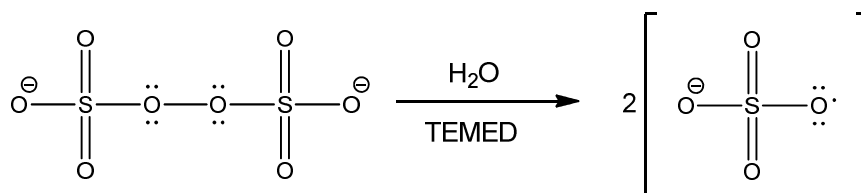


**Figura 2.9.-** Representación grafica del radio hidrodinámico en función de la temperatura para las cadenas de PNIPAM en la transición “ovillo-glóbulo” (calentamiento,  $\square$ ) y la transición “glóbulo-ovillo” (enfriamiento,  $\circ$ ).

### 2.3.3.1 Síntesis de PNIPAM vía polimerización por radicales libres.

La polimerización por radicales libres es el método más utilizado para la preparación de hidrogeles basados en acrilamidas, además se utiliza en las síntesis de cerca del 50% de todos los polímeros comerciales debido a la fácil generación de radicales libres, la larga variedad de monómeros polimerizables y la tolerancia a impurezas como la humedad y solventes práticos.<sup>40</sup> En el caso de la polimerización iónica, las impurezas pueden desencadenar reacciones de transferencia y terminación, por lo cual la polimerización por radicales libres es una atractiva y económica alternativa para la preparación de materiales poliméricos, y que además no requiere de purificación adicional, como en el caso de la polimerización iónica.

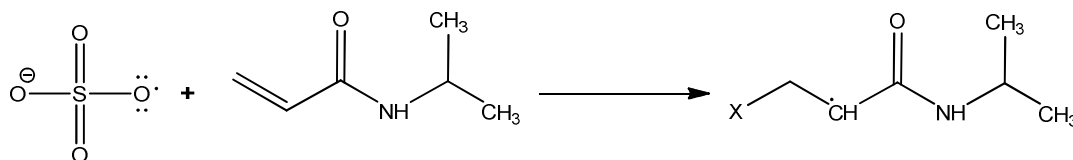
La reacción de polimerización de la N-isopropilacrilamida se lleva a cabo vía radicales libres los cuales son provenientes del iniciador. El sistema de iniciación más comúnmente usado es el persulfato de amonio y tetrametiletilendiamina (TEMED). La polimerización es iniciada por la adición de persulfato de amonio, el cual se disuelve en agua para formar radicales libres, tal como lo muestra la figura 2.10. Generalmente se usa tetrametiletilendiamina como acelerador de la polimerización debido a que tiene la capacidad de existir como un radical libre.



**Figura 2.10.-** Formación de radicales libres a partir del persulfato de amonio.

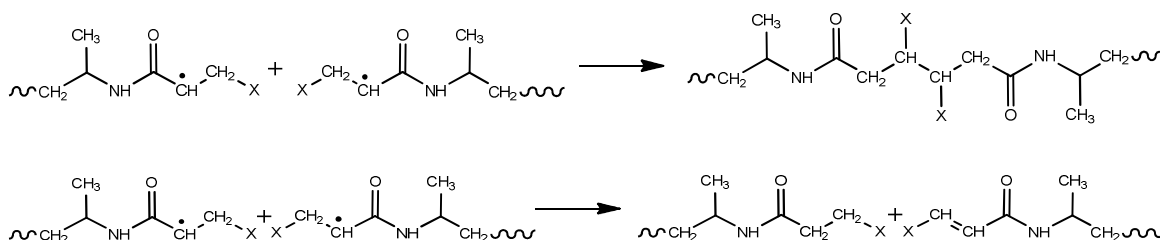
Los radicales libres de persulfato convierten los monómeros de N-isopropilacrilamida en radicales libres, los cuales reaccionan con monómeros no

activados para iniciar una polimerización en cadena (figura 2.11).<sup>41</sup> El crecimiento de las cadenas poliméricas puede llevarse a cabo mediante el entrecruzamiento con N,N'- metilenbisacrilamida de manera aleatoria, dando lugar a un gel cuyas características dependerán de las condiciones de polimerización.



**Figura 2.11.-** Formación de radicales libres a partir de la N-(isopropilacrilamida)

La propagación de la cadena hasta un polímero de alto peso molecular ocurre muy rápidamente, para después dar paso de terminación, que puede darse por reacciones de combinación, desproporcionamiento o ambas simultáneamente (figura 2.12).



**Figura 2.12.-** Mecanismos de terminación de reacción de polimerización: a) combinación, b) desproporcionamiento

Durante el proceso de terminación se pueden llevar a cabo reacciones de transferencia, las cuales suspenden el proceso de reacción de adición en cadena, originando cadenas inertes de polímero. En este caso, el radical en

crecimiento sufre una desactivación prematura, mediante un proceso de transferencia de un átomo, generalmente un protón, de una molécula presente en el medio de reacción. A esta molécula se la llama agente de transferencia, y puede ser el propio monómero, el iniciador, el polímero o el disolvente de la reacción.<sup>42</sup>

### **2.3.3.2 Factores que afectan la polimerización de la PNIPAM**

#### **Temperatura**

El control de la temperatura es un parámetro importante a cuidar al momento de la síntesis de la poli(N-isopropilacrilamida), ya que afecta de manera directa la velocidad de polimerización. Se debe de tomar en cuenta que este tipo de reacciones son exotérmicas, lo que el calor generado conducirá a una reacción más rápida. Para polimerizaciones entre 0 - 4 °C se obtienen geles con alta turbidez, porosos e inelásticos y la reproducibilidad es difícilmente alcanzada. Estas propiedades se atribuyen posiblemente al incremento de puentes de hidrogeno de los monómeros a bajas temperaturas. Los geles obtenidos a 25 °C son más transparentes, tienen menor porosidad y son más elásticos. Sin embargo si la temperatura es muy alta, las cadenas poliméricas tienden a ser cortas y los geles inelásticos, debido principalmente a que se favorece el proceso de terminación de la polimerización. La temperatura optima para a polimerización es 23-25°C y su reproducibilidad es dependiente de esta.

#### **Oxígeno**

El oxígeno afecta considerablemente la polimerización de PNIPAM vía radicales libres, ya que funciona como inhibidor, en virtud de que actúa como una trampa para los radicales libres formados. Generalmente el oxígeno se

encuentra disuelto en el aire, disuelto en las soluciones de gel o adsorbido en la superficie de contenedores plásticos, por lo que es de suma importancia eliminarlo mediante desgasificado con nitrógeno.

### **Tipo de iniciador y concentración**

Como es sabido, la velocidad de polimerización depende de la concentración del los iniciadores, además de que las propiedades del gel resultante dependen de su concentración. Un incremento en la concentración (por ejemplo del persulfato de amonio y TEMED) resulta en un decremento de la longitud de las cadenas del gel, un aumento en la turbidez y una decremento en la elasticidad. En casos extremos, un exceso en la concentración de iniciador pudiera producir una solución que visiblemente no se aprecie que ocurra el proceso de polimerización debido a que se forman cadenas de polímero tan cortas que el proceso de gelificación no es visible y el polímero permanece en solución. El único parámetro que muestra que la reacción se ha llevado a cabo es el aumento de la viscosidad de la solución.

### **Tiempo**

Otra variable que afecta la polimerización de la PNIPAM es el tiempo de reacción. Para polimerizaciones químicas (donde se usa el sistema persulfato de amonio /TEMED) la gelificación ocurre dentro de los primeros 15-20 minutos y debe ser seguida por lo menos 2 horas para aumentar su reproducibilidad en el tamaño de poro.

### 2.3.3.3 Aplicaciones de hidrogeles de PNIPAM

Su biocompatibilidad y la posición de su LCST (30-35 °C) hace a la PNIPAM un material muy interesante, en especial en el campo de la biología y la medicina debido a que su LCST está cerca de la temperatura del cuerpo humano. En la tabla 2.2 se muestran algunas aplicaciones comunes.

**Tabla 2.2.-** Ejemplos de aplicaciones farmacéuticas y biotecnológicas de PNIPAM.

Tipo de sistema	Aplicación
Copolímeros de NIPAm - Acrilamidas	Liberación dirigida de fármacos para tumores e hipertermia
Copolímeros de NIPAm con metacrilato y ácido acrílico	Medio de liberación para fármacos orales
Mezclas con PNIPAM	Recubrimientos termosensibles para liberación controlada de fármacos
PNIPAM lineal o copolímeros de NIPAm y acrilamidas	Preparación de gotas para ojos
PNIPAM modificada con péptidos	Regeneración de tejidos
Copolímeros de NIPAm y etilenglicol	Inmovilización de células
PNIPAM modificada con polímeros catiónicos	Sistema de liberación de DNA
PNIPAM entrecruzada con diferentes polímeros.	Hidrogeles termosensibles

## 2.4 Polímeros sensibles al pH

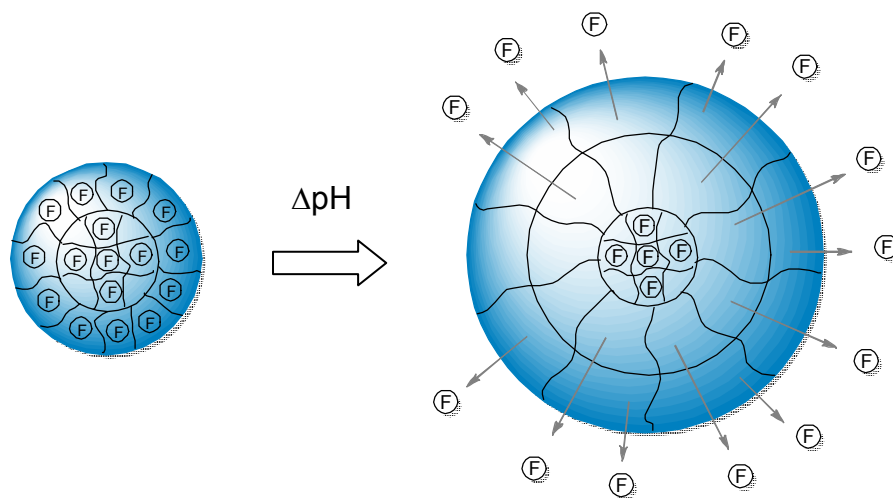
Para que un hidrogel sea sensible al pH debe presentar en su estructura química grupos ionizables. Si el pH del medio de hinchamiento cambia, provocará un cambio en el grado de ionización y, por tanto, un cambio conformacional del polímero soluble y uno en las propiedades de hinchamiento del hidrogel<sup>43</sup>. Por ejemplo, los ácidos débiles (como los ácidos carboxílicos y ácido fosfórico) aumentan su ionización al aumentar el pH, con lo cual se incrementa el número de cargas en la red polimérica, provocando un incremento en las repulsiones electrostáticas entre las cadenas. Estas repulsiones producen un aumento en la hidrofiliidad de la red y, en consecuencia, un mayor hinchamiento del material. En contraste, el grado de hinchamiento de hidrogeles que contienen bases débiles como grupos funcionales, por ejemplo aminas, aumenta al disminuir el pH del medio de hinchamiento<sup>44</sup>. Los polímeros ionizables con un valor de  $pK_a$  entre 3 y 10 son candidatos para sistemas que responden al pH<sup>45</sup>. La tabla 2.3 muestra los grupos funcionales sensibles al pH más comunes<sup>46</sup>.

**Tabla 2.3.-** Grupos funcionales en hidrogeles sensibles al pH.

Grupos catiónicos	Grupos aniónicos
$-N^+$	$-COO^-$
$-NH^+$	$-OPO_3^-$
$-NH_2^+$	$-OSO_3^-$
$-NH_3^+$	$-SO_3^-$
$-NRNH_2^+$	$-OCS^{2-}$
$-NR_2H^+$	$-OPO_3^{2-}$
$-NR_2^+$	$-PO_3^{2-}$
$-S^+$	$-PO_2^{2-}$
$-P^+$	$-SiO_2^{2-}$



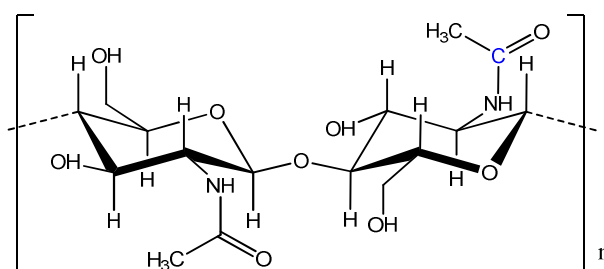
Este comportamiento los ha llevado a ser útiles en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, debido a que el pH en el tracto gastrointestinal varía entre 2, en el estomago, y 10, en el colon. Como puede verse en la figura 2.13, una variación del pH puede ocasionar el hinchamiento del hidrogel, dando lugar a un aumento del tamaño de los poros de la red polimérica lo que facilitará la liberación de las moléculas de la droga hacia el exterior del hidrogel.



**Figura 2.13.-** Esquema que representa el efecto del pH sobre un hidrogel que contiene un fármaco.

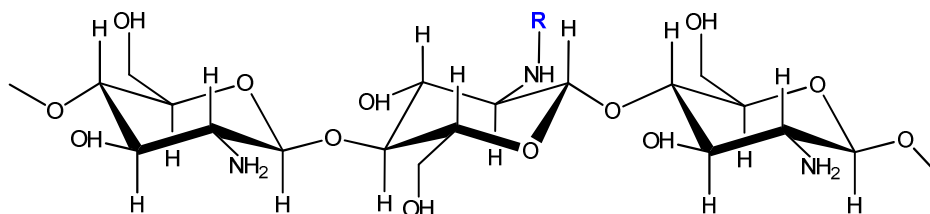
### 2.4.1 Biopolímero quitosán

El quitosán es un polímero natural no tóxico, biocompatible, biodegradable y sensible al pH y puede ser obtenido a partir de la quitina, la cual es el segundo polímero natural más abundante, solo por debajo de la celulosa, y que puede ser encontrado en caparazones de algunos crustáceos, como camarones, langosta y cangrejos. La figura 2.14 muestra la estructura química de la quitina.



**Figura 2.14.-** Poli( $\beta$ -(1,4)-2-acetoamido-2-deoxy-D-glucopiranosas), estructura química de la quitina

El quitosán se obtiene a partir de un proceso de desacetilación de la quitina, cuando ésta es tratada con un álcali concentrado, resultando un polisacárido lineal compuesto de cadenas distribuidas aleatoriamente de  $\beta$ -(1-4) D-glucosamina (unidades deacetiladas) y N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada), que tiene una estructura cristalina rígida a través de puentes de hidrógenos intra e intermoleculares (véase figura 2.15).

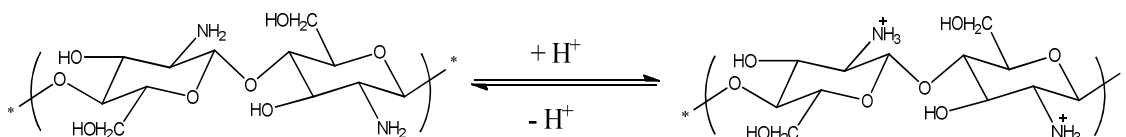


**R = H, COCH<sub>3</sub>**

**Figura 2.15.-** Estructura química del quitosán

### 2.4.1.1 Propiedades del quitosán

Es una base débil con un valor de  $pK_a$  de alrededor de 6.2-7.0. Es insoluble a pH neutro y alcalino, así como en solventes orgánicos, ácidos a altas concentraciones, en álcalis y en soluciones acuosas con pH mayores a 6, excepto cuando su peso molecular es bajo. Es soluble con soluciones acuosas acidas, como ácido acético, ácido glutámico y ácido láctico. En medio ácido, los grupos amino del quitosán son protonados (véase figura 2.16), resultando en un polisacárido cargado positivamente, soluble y que tiene una alta densidad de carga (una carga por cada unidad de D-glucosamina)<sup>47</sup>. La solubilidad del quitosán depende del grado de desacetilación y del pH de la solución. El quitosán con bajo grado de desacetilación ( $\leq 40\%$ ) son solubles hasta un pH de 9, sin embargo con un grado de desacetilación alto ( $\geq 85\%$ ) son solubles hasta un pH de 6.5<sup>48</sup>.



**Figura 2.16.-** Formas protonada y desprotonada del quitosán.

Otra propiedad importante del quitosán es su viscosidad. Los puentes de hidrogeno en las cadenas del quitosán causan una alta viscosidad de sus soluciones debido a la presencia de grupos amino e hidroxilos, así que si aumentamos el grado de desacetilación incrementaríamos la viscosidad. La temperatura y la concentración son dos factores importantes que determinan la viscosidad de las soluciones de quitosán. El quitosán presenta propiedades biológicas interesantes entre las que destacan su biocompatibilidad<sup>49</sup>, biodegradabilidad<sup>50</sup>, baja toxicidad<sup>51</sup>, citocompatibilidad<sup>52</sup>, mucoadhesión<sup>53</sup>, acción analgésica<sup>54</sup>, acción antiinflamatoria<sup>55</sup>, actividad antioxidante<sup>56</sup>, actividad antibacteriana<sup>57</sup>, actividad antifúngica<sup>58</sup>, actividad antitumoral<sup>59</sup>, y su capacidad

para facilitar la absorción de macromoléculas biológicas a través de barreras epiteliales<sup>60</sup>.

#### 2.4.1.2 Aplicaciones del quitosán

En la actualidad, el quitosán tiene potenciales aplicaciones en la industria farmacéutica, en biomedicina, agricultura, industria de alimentos y en la biotecnología, como se muestra en la tabla 2.4<sup>61</sup>. No obstante, puesto que su solubilidad se centra en soluciones ácidas diluidas, debido al peso molecular de este polímero, sus aplicaciones son limitadas en algunos campos como la biomedicina, cosmética, farmacia o industria alimentaria.

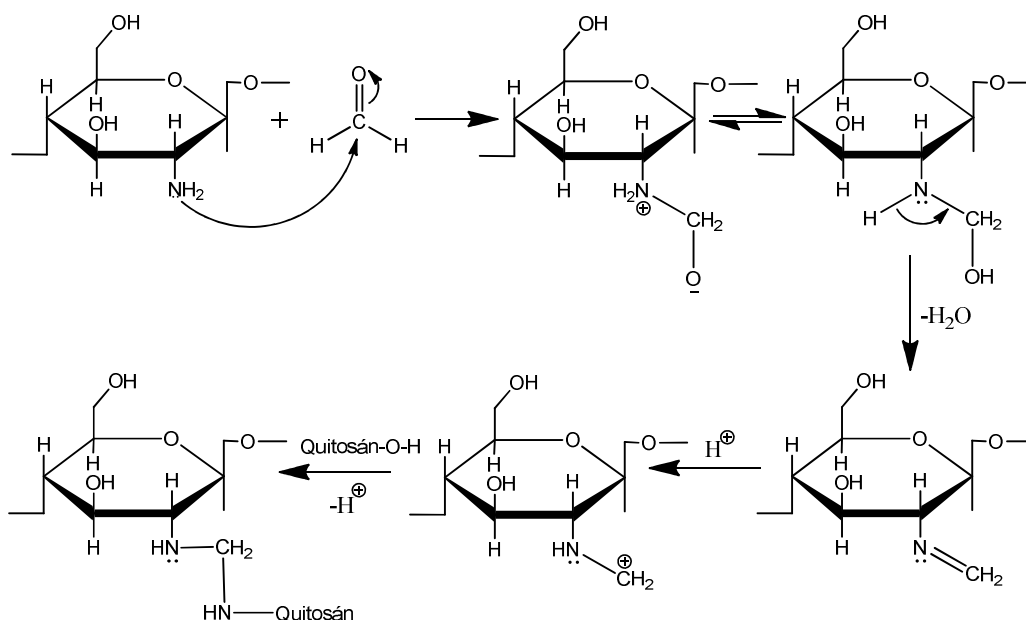
**Tabla 2.4.-** Principales aplicaciones del quitosán

Campo	Aplicación
<b>Tecnología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nanomateriales</li> <li>– Estabilización de nanopartículas</li> <li>– Ingeniería del agua</li> <li>– Biocatálisis</li> <li>– Biosensores</li> </ul>
<b>Biomedicina/farmacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sistema de liberación de fármacos</li> <li>– Ingeniería de tejidos</li> <li>– Liberación de genes</li> <li>– Vendajes para heridas</li> </ul>
<b>Industria de los alimentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Conservación de alimentos (antioxidante)</li> <li>– Alimento dietético</li> <li>– Agente emulsificante</li> </ul>
<b>Agricultura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antibacterial</li> <li>– Incrementar la proliferación y larga vida de las flores cortadas</li> </ul>
<b>Cosméticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tratamiento contra acné</li> <li>– Protectores epidérmicos</li> <li>– Mantener humedad en la piel</li> </ul>

### 2.4.1.3 Hidrogeles de quitosán

Los grupo amino del quitosán pueden reaccionar con compuestos con grupos carbonilos por medio de adición nucleofílica y debido a que es una amina primaria, dará lugar a la formación de una imina. Los dialdehídos permiten que la reacción se lleve a cabo en medio acuoso sin necesidad de agentes reductores que disminuyan su biocompatibilidad, sin embargo, estos dialdehídos pueden llegar a ser tóxicos.<sup>62</sup>

Entre los agentes de entrecruzamiento que más se utilizan se encuentran los dialdehidos, por ejemplo el glutaraldehido. La reacción entre el grupo aldehído forma un enlace imina covalente con las aminas primarias del quitosán, debido a la resonancia establecida con enlaces dobles adyacentes. Lo anterior ocurre de acuerdo al mecanismo descrito por la reacción de Schiff (figura 2.17)<sup>63</sup>.



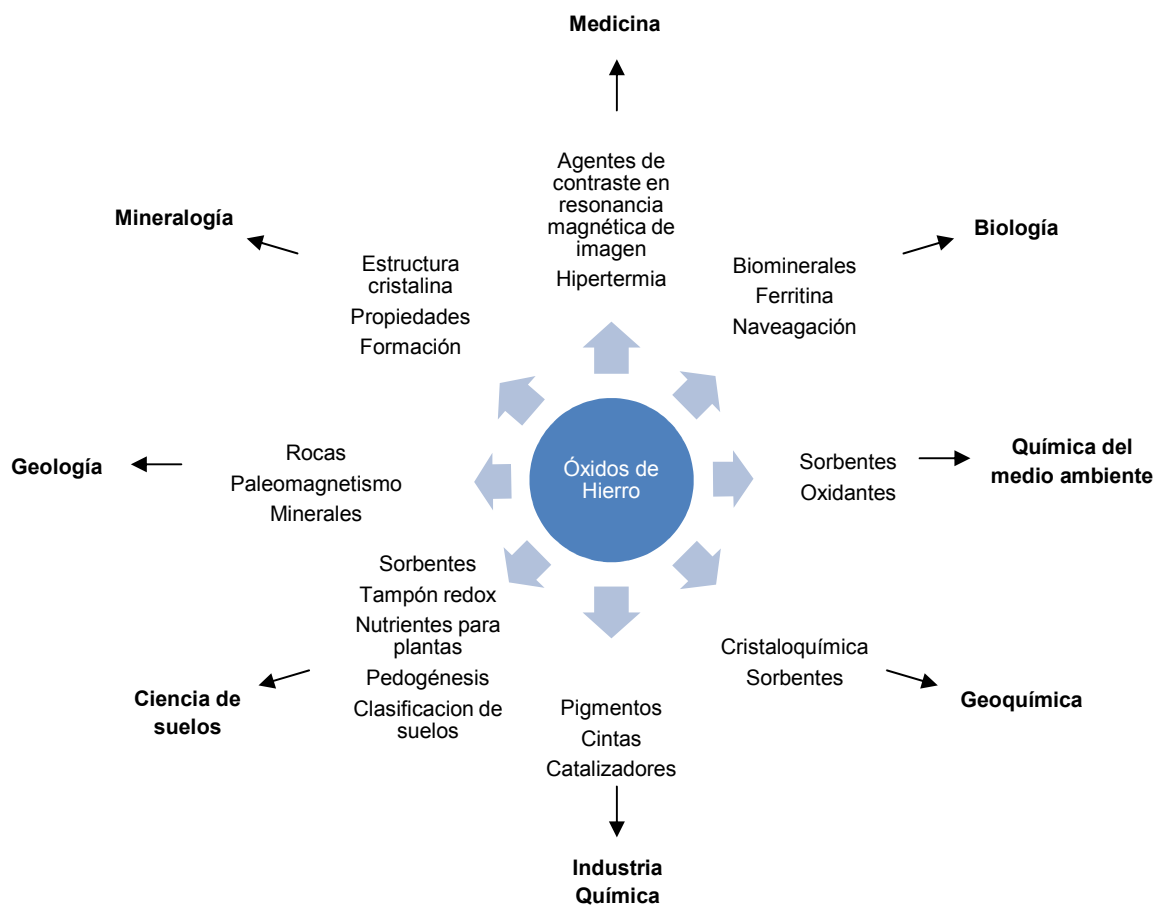
**Figura 2.17.-** Mecanismo de formación de hidrogeles de quitosán mediante entrecruzamiento con formaldehído.

De acuerdo a Goncalves y colaboradores<sup>64</sup>, los principales parámetros que afectan las propiedades de los hidrogeles de quitosán son: la resistencia mecánica, hinchamiento y estructura porosa, el grado de entrecruzamiento, mismo que, a su vez, depende del peso molecular del quitosán, de su grado de desacetilación, la temperatura y la concentración del agente entrecruzante.

En su proceso de hinchamiento normalmente los hidrogeles preparados por el entrecruzamiento de una sola especie de polielectrolito (un polication o un polianión) son altamente sensibles al pH del medio. Por lo general, los hidrogeles preparados con quitosán logran un grado de hinchamiento máximo a valores de pH ácidos bien determinados, debido a que el máximo grado de hinchamiento de estos materiales surge de un compromiso entre la máxima repulsión que pueden experimentar los grupos cargados y el mínimo apantallamiento que genera la adición de un exceso del ácido.

## 2.5 Óxidos de hierro

Los óxidos de hierro son compuestos muy comunes que se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza (atmósfera, biosfera, hidrosfera y litosfera) y pueden ser fácilmente sintetizados en el laboratorio. Los óxidos de hierro juegan un rol importante en una gran variedad de disciplinas como en la ciencia de la corrosión, química pura, medicina, industria química y geología. Es de gran interés la síntesis en el laboratorio de estos óxidos con el fin de investigar sus propiedades específicas, y aplicarlos como materiales útiles o como catalizadores para diversos procesos. Existe una gran aplicación de éstos, incluso se han empleado desde la prehistoria como pigmentos para cosméticos y pinturas rupestres. En la figura 2.18 se muestra las diferentes disciplinas científicas en donde son aplicados los óxidos de hierro<sup>65</sup>.



**Figura 2.18.-** Principales ramas de investigación de los óxidos de hierro

Existe una gran variedad de óxidos de hierro con estructuras cristalinas y composiciones diferentes, siendo los más importantes la hematita ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) y maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )<sup>65</sup>. En la tabla 2.5 se presentan las propiedades de estos óxidos de hierro.

**Tabla 2.5.-** Propiedades Generales de algunos óxidos de hierro

Nombre del mineral	Feroxihita	Hematita $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	Magnetita $\text{Fe}_3\text{O}_4$	Maghemita $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$
<b>Sistema cristalino</b>	hexagonal	Hexagonal	Cúbico	Cúbico o tetragonal
<b>Tipo de estructura</b>	$\text{CdI}_2$ desordenado	Corundum	Espinel inverso	Defecto espinel
<b>Dimensiones de celda (nm)</b>	a = 0.293 c = 0.456	a = 0.50356 c = 1.37489	a = 0.8396	a = 0.83474
<b>Unidades formula por celda unidad, Z</b>	2	6	8	8
<b>Densidad <math>\text{g/cm}^3</math></b>	4.20	5.26	5.18	4.87
<b>Color</b>	Rojo-café	Rojo	Negra	Rojizo
<b>Carácter magnético</b>	Ferrimagnético	Débilmente ferromagnético y antiferromagnético	Ferrimagnético	Ferrimagnético
<b>Temperatura de Curie (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	167-187	683	577	547-713

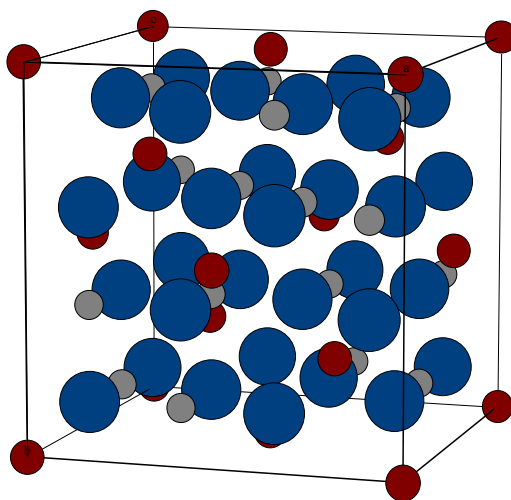
En la actualidad las aplicaciones de los óxidos de hierro han crecido exponencialmente, debido principalmente a que con una disminución en el tamaño a escala nanométrica, se puede modificar sus propiedades y ajustarlas para su posterior aplicación. Una de las estructuras más estudiadas es la magnetita y a continuación se hace referencia a ella.



### 2.5.1 Estructura cristalina de Magnetita

La magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) es encontrada abundantemente en la naturaleza, además de que puede sintetizarse fácilmente. Presenta propiedades interesantes debido a que difiere de la mayoría de los óxidos de hierro por su estructura magnética única, como resultado de la presencia de cationes de hierro en dos estados de valencia,  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$  en la estructura cristalina<sup>65</sup>.

La magnetita tiene una estructura tipo espinel inversa con formula general  $(\text{Fe}^{3+})_A(\text{Fe}^{3+}\text{Fe}^{2+})_B\text{O}_4$ , donde A y B simbolizan los cationes hierro que se distribuyen en sitios intersticiales tetraédricos y octaédricos respectivamente. Los iones  $\text{Fe}^{2+}$  y la mitad de los iones  $\text{Fe}^{3+}$  ocupan sitios octaédricos, mientras la otra mitad de los iones  $\text{Fe}^{3+}$  están distribuidos en sitios tetraédricos. Como se muestra en la figura 2.19, la celda unitaria se conforma por 8 celdillas (o subceldas), en el cual los aniones  $\text{O}^{2-}$  forman un empaquetamiento cúbico compacto centrado en las caras (FCC) a lo largo de la dirección [111], y posee un parámetro de celda de 0.8394 nm.



**Figura 2.19.** Estructura tipo espinela inversa de la  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , donde las esferas gris representan los iones hierro (III) las esferas café hierro (II) y las esferas azules representan los aniones  $\text{O}^{2-}$ . Estructura obtenida de software CaRIne

Crystallography 3.1

### 2.5.1.1 Síntesis de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Como ya fue mencionado anteriormente, la reducción en el tamaño de las nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> deriva en la obtención de propiedades inusuales, como el superparamagnetismo. No obstante, uno de los principales retos durante su síntesis, es el control de su tamaño y distribución. El proceso de síntesis se compone de dos etapas, la nucleación y el crecimiento, independientemente del método que sea usado. Para lograr una buena distribución de tamaño, las etapas mencionadas deben ocurrir en diferentes tiempos, además de que todos los núcleos deben formarse en el mismo intervalo de tiempo durante la etapa de nucleación.

Las nanopartículas de óxido de hierro ferrimagnéticas, como la Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, pueden obtenerse por diversos métodos, tanto en fase líquida (ej. coprecipitación en medio acuoso<sup>66, 67, 68</sup>, microemulsiones<sup>69, 70</sup>, descomposición en medio orgánico<sup>71</sup>), como en la fase aerosol o gaseosa (ej. spray pirolisis y pirolisis láser<sup>72</sup>). La tabla 2.6 muestra un resumen de los distintos métodos que pueden ser utilizados en la síntesis de nanopartículas de magnetita, en ella se muestran los reactivos y variables que controlan el tamaño.

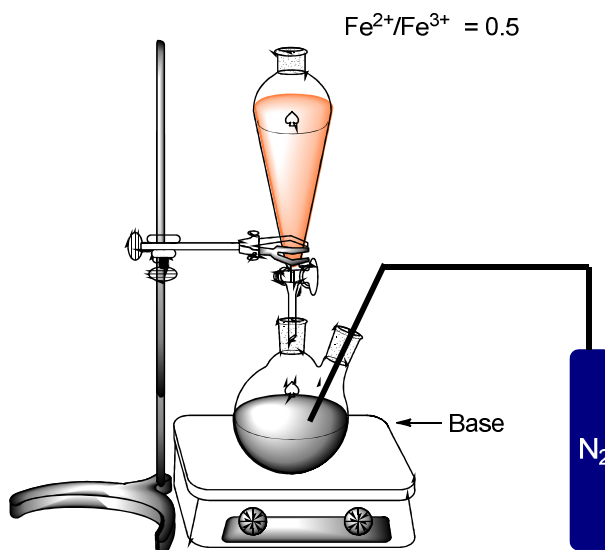
De entre los métodos de fase líquida, destaca el de coprecipitación en medio acuoso, debido a que es un proceso sencillo, de bajo costo y fácilmente escalable, por lo cual se utiliza en la industria para el diseño y fabricación de nanopartículas de magnetita como agente de contraste.<sup>73</sup> Entre las desventajas que presenta este método destaca el que se debe controlar un gran número de variables (concentración de sales, pH, temperatura, agitación) si no dará lugar a la formación de nanopartículas con una ancha distribución de tamaño.

**Tabla 2.6.-** Características principales de los métodos de síntesis de nanopartículas de magnetita.

Método	Reactivos	VARIABLES DE SÍNTESIS	Tamaño promedio
<b>Fase líquida</b>			
Coprecipitación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sales de Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> (cloruros, sulfatos, nitratos)</li> <li>• Base (NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH)</li> <li>• Estabilizante (Citrato, dextrano, PVA, ácido oleico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura</li> <li>• pH</li> <li>• Fuerza iónica</li> <li>• Tipo y concentración de las sales de Fe</li> </ul>	2-15 nm
Precipitación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sales de Fe<sup>2+</sup> (FeSO<sub>4</sub>)</li> <li>• Base (NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH)</li> <li>• Ocidante suave (NaNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</li> <li>• Alcohol (etanol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo y concentración de la sal de Fe</li> <li>• pH</li> <li>• Relación agua/alcohol</li> </ul>	20-200 nm
Descomposición en medio orgánico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precursor orgánico de hierro (acetilacetonato, carboxilato, (Fe(CO)<sub>5</sub>, cuprato)</li> <li>• Reductor (diol).</li> <li>• Disolvente orgánico (fenil-bencil-octil éter, octadeceno)</li> <li>• Surfactantes (ácido oleico, oleilamina, TOPO)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punto de ebullición del disolvente</li> <li>• Concentración y temperatura de descomposición del precursor de hierro.</li> <li>• Relación Fe/surfactante</li> </ul>	4-30 nm
<b>Fase aerosol y gaseosa</b>			
Pirolisis láser	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precursores de hierro colátil (Fe(CO)<sub>5</sub>, ferroceno)</li> <li>• Gas absorbente (Etileno, NH<sub>3</sub>, Ar)</li> <li>• TEOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión y potencia de láser</li> <li>• [Fe(CO)<sub>5</sub>]</li> <li>• Tiempo de residencia en la zona de reacción (velocidad de flujo)</li> </ul>	2-9 nm
Spray pirolisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sal de Fe (acetilacetonatos, nitratos, cloruros)</li> <li>• TEOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de sal de Fe</li> <li>• Temperatura</li> <li>• Velocidad de flujo</li> </ul>	6-60 nm

### 2.5.1.2 Coprecipitación química

El método de coprecipitación química en medio acuoso se basa en la adición de una mezcla de soluciones de  $Fe^{3+}$  y  $Fe^{2+}$  con una relación molar 2:1 a un medio básico (pH 9-12), bajo condiciones anaeróbicas (véase figura 2.20)<sup>74</sup>. La síntesis a través de coprecipitación ocurre en tres etapas: (1) coprecipitación de  $Fe^{3+}$  y  $Fe^{2+}$ , (2) parcial reducción de  $Fe^{3+}$ , y (3) parcial oxidación de  $Fe^{2+}$ , seguida por la coprecipitación (véase figura 2.20).



**Figura 2.20.-** Esquema experimental de la síntesis de nanopartículas de magnetita por coprecipitación química.

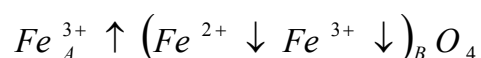
La reacción química simplificada que expresa la formación de nanopartículas de  $Fe_3O_4$  vía coprecipitación está dada por:



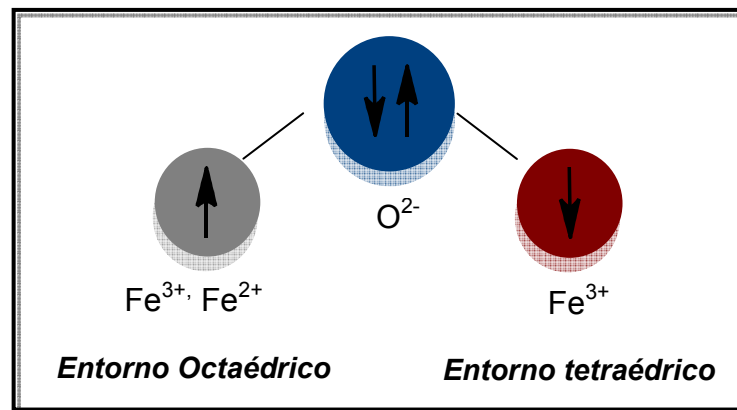
El tiempo de agitación, la concentración de las sales y el pH de la solución son factores importantes que se tienen que cuidar durante la síntesis, pues influyen directamente en el tamaño, distribución y morfología de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Diversos autores han demostrado que a escala nanométrica es posible ajustar las propiedades físicas, químicas, electrónicas y magnéticas de la magnetita mediante la modificación del tamaño y forma de las nanopartículas, y va depender directamente de las condiciones experimentales.<sup>75</sup>

### 2.5.1.3 Propiedades magnéticas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$

La magnetita es un óxido ferrimagnético cuya estructura magnética puede expresarse como una interpenetración de 2 subredes de iones Fe, cuyos espines se encuentran orientados de manera antiparalela entre sí, a lo largo de la dirección [111].



Los cationes Fe situados en posiciones octaédricas se encuentran en una subred, mientras que los cationes situados en posiciones tetraédricas formarán la otra subred. Como resultado de esto, el momento magnético resultante no es nulo. Para óxidos tipo espinel, la interacción magnética se produce entre los cationes  $\text{Fe}^{2+}$  de los sitios tetraédricos con los cationes  $\text{Fe}^{2+}$  o  $\text{Fe}^{3+}$  de los sitios octaédricos, a través de los iones  $\text{O}^{2-}$ . Este tipo de interacción es llamada de superintercambio (véase figura 2.21), y ocurre entre electrones desapareados en los orbitales 3d, de los cationes metálicos, y los 2p de los aniones  $\text{O}^{2-}$  cuando están cercanos entre sí y forman un ángulo aproximado de  $120^\circ$ <sup>76</sup>.



**Figura 2.21.-** Representación del mecanismo de superintercambio de la  $Fe_3O_4$

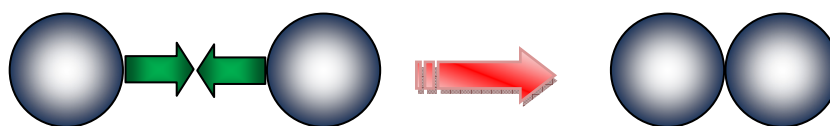
El momento magnético de una celda unitaria de la magnetita es el resultante de la suma del momento magnético de cada una de las subredes. La subred que esta es formada por los iones  $Fe^{3+}$  con entorno tetraédrico posee un momento magnético de  $40 \mu_B$  y la formada por los cationes  $Fe^{2+}$  y  $Fe^{3+}$  con entorno octaédrico tiene un momento magnético de  $72 \mu_B$ . No obstante, como las subredes están orientadas de manera antiparalela, el momento magnético neto de la red es de  $32 \mu_B$ .

Al realizar el cálculo teórico para obtener el valor de magnetización de la magnetita como materia maivo o en bulto da como resultado lo siguiente:  $MS = 84 \text{ emu/g}$  a temperatura ambiente y  $94 \text{ emu/g}$  a  $5 \text{ K}$ . Otro parámetro intrínseco a considerar de la magnetita es su constante de anisotropía efectiva ( $K_{\text{eff}}$ ), la cual esta reporta con un valor de  $11 \times 10^4 \text{ erg/cm}^3$ .<sup>77</sup>

Sin embargo, el incremento de la relación superficie/volumen en nanopartículas magnéticas trae consigo un cambio en su respuesta magnética, la cual pueden pasar de ser ferro o ferrimagnética a superparamagnética donde la dirección del momento magnético de cada partícula es más bien dirigida por las fluctuaciones térmicas, incluso a temperaturas por debajo de su correspondiente temperatura de Curie <sup>78</sup>.

#### 2.5.1.4 Superparamagnetismo asociado a nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$

Uno de los problemas con sistemas de nanopartículas es que poseen una alta energía superficial, por lo que tienden a interactuar entre sí formando agregados, con el fin de minimizar su energía superficial total. Aunado a esto, las partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  son por naturaleza magnéticas, por lo que hay una fuerte contribución de las fuerzas de atracción entre las nanopartículas (interacciones dipolo-dipolo de van der Waals) que facilitan la formación de agregados (figura 2.22)



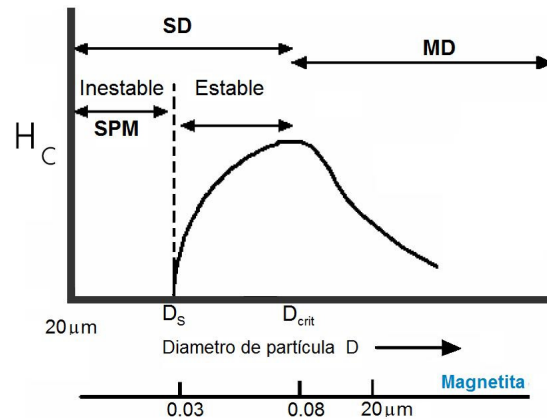
**Figura 2.22.-** Representación esquemática de la formación de agregados causado por interacciones dipolo-dipolo.

Sin embargo, Cuando el tamaño de las partículas disminuye al orden nanométrico aparecen nuevas propiedades magnéticas<sup>79</sup>. En el caso de las partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , cuando su diámetro se reduce por debajo de cierto valor crítico, usualmente menor a 35 nm, las partículas se vuelven monodominio y pueden adquirir propiedades superparamagnéticas por encima de su temperatura de bloqueo<sup>80</sup>. Este cambio de comportamiento se da a una

temperatura de transición conocida como temperatura de bloqueo ( $T_B$ ). Las propiedades superparamagnéticas de las nanopartículas están asociadas con el tamaño finito y los efectos de superficies que dominan el comportamiento magnético de las nanopartículas individuales<sup>81,82</sup>. Cuando el tamaño de las partículas es pequeño, a cierta temperatura, la energía de anisotropía ( $E_a$ , barrera de energía que debe superarse para invertir el momento magnético) es del mismo orden o inferior a la energía térmica, lo que ocasiona que el momento magnético de las partículas pueda fluctuar en dirección. Cuando un campo magnético externo es aplicado, las nanopartículas adquieren cierta magnetización, pero debido a la alta energía térmica, el orden de largo alcance se pierde cuando se retira el campo magnético externo, y, en consecuencia, las nanopartículas no presentan magnetización remanente<sup>83</sup>.

La coercitividad ( $H_C$ ) de la  $Fe_3O_4$  cambia drásticamente con el tamaño de partícula. La figura 2.23 muestra un esquema de la dependencia de la coercitividad con el tamaño de grano de la magnetita. En la zona multidominio (MD) cada grano presenta en su interior varios dominios magnéticos, en la zona monodominio (SD) cada grano está asociado a un único dominio. Cuando un material magnético en la zona MD presenta campos coercitivos y remanencias bajas dado que la imanación está asociada a movimientos de paredes de dominios, proceso energéticamente sencillo y realizable a campos magnéticos bajos. Por otro lado, en la SD, la imanación está asociada a rotaciones de la imanación en el dominio, proceso energéticamente difícil, dando lugar a remanencias y coercitividades altas. En el caso de la  $Fe_3O_4$ , el tamaño de grano de transición entre la zona SD y MD es alrededor de los 80 nm. Si disminuimos el tamaño de grano aproximadamente a 30 nm entraremos a la zona superparamagnética (SPM) en donde la  $H_C$  y la remanencia se hacen cero.

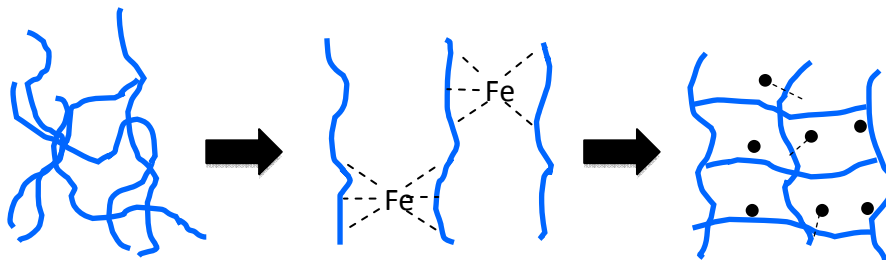




**Figura 2.23.-** Esquema de la dependencia de la coercitividad con el tamaño de partícula

#### 2.4.1.5 Síntesis de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ en hidrogeles

La síntesis de nanopartículas de magnetita dentro de hidrogeles de quitosán involucra dos pasos. Primeramente el quitosán es disuelto en una solución ácida que contenga iones  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ , cada uno de estos iones de hierro se coordina con 2 moles de los grupos amino y cuatro moles de oxígeno<sup>84,85</sup>. Como segundo paso, esta solución es cuidadosamente inmersa en una solución de NaOH para oxidar los cationes hierro para producir nanopartículas de óxido de hierro. (Figura 2.24)



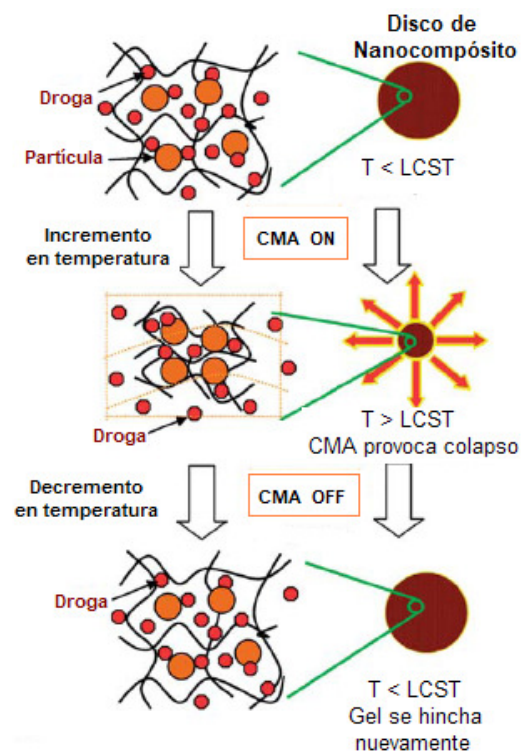
**Figura 2.24.-** Representación esquemática de la síntesis de un óxido de hierro en presencia de quitosán. (a) quitosán puro, (b) formación del complejo Quitosán-Fe y (c) ferrogel de quitosán

La formación de nanopartículas de óxido de hierro es altamente dependiente de la concentración de quitosán. Algunos autores han reportado que en soluciones concentradas de quitosán, se han obtenido geles de color rojizo o naranja en lugar del color negro característico de la formación de magnetita, posiblemente a la formación de oxihidróxidos. Ha sido reportado, además, que en la formación de óxidos de hierro, mediante coprecipitación partiendo de cloruros de hierro, la adición lenta del álcali puede llevar a la formación a un precipitado marrón no magnético, probablemente hidróxidos<sup>86</sup>.

Algunos autores han estudiado el uso de hidrogeles de Poli(N-isopropilacrilamida) como matrices para la incorporación de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  y su estudio para el uso en aplicaciones de hipertermia. Se ha encontrado que los sistemas PNIPAM- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  pueden usarse para hipertermia magnética, debido a que pueden alcanzar la temperatura requerida cuando se le aplica un campo magnético alterno<sup>87</sup>. He y colaboradores<sup>88</sup> usaron nanopartículas de magnetita como núcleo y redes SIPN's de PNIPAM y ácido poliacrílico (sensible al pH) como coraza. Sus resultados muestran que el diámetro promedio de las partículas magnéticas modificadas fue entre 200-600 nm y su magnetización de saturación de 6.42 emu/g. Las partículas magnéticas modificadas presentaron sensibilidad a la temperatura y al pH.

Así mismo, se han investigado ferrogeles derivados de polisacáridos (alginato de sodio y quitosán) con partículas embebidas de óxidos de hierro sintetizadas in-situ, con la adición de Poli(N-isopropilacrilamida). Las nanopartículas obtenidas en estos hidrogeles, mediante coprecipitación, son del orden de los 10 nm, las cuales muestran un comportamiento superparamagnético a temperatura ambiente. La tasa de absorción específica de estos ferrogeles oscila entre valores de 100 y 300 W/g, lo cual fue suficiente para alcanzar la temperatura de solución crítica inferior de la matriz polimérica en tan solo algunos minutos<sup>89</sup>.

Frimpong y colaboradores<sup>90</sup> demostraron que hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida) y  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  tienen la capacidad de hincharse en relación con la cantidad y entrecruzante utilizado en el sistema, además de que la presencia de partículas de óxido de hierro no alteran de manera significativa la sensibilidad a la temperatura del hidrogel. En trabajos recientes, realizados por Satarkar y colaboradores<sup>91</sup>, se encontró que usando hidrogeles con partículas magnéticas es posible controlar de manera remota el calentamiento del hidrogel que ayude a un mejor control en la liberación de fármacos (figura 2.25)



**Figura 2.25.-** Representación esquemática de un nanocompuesto magnético basado en PNIPAM, el cual es calentado remotamente por un campo magnético alterno.

En general, la adición de nanopartículas magnéticas en hidrogeles tiene un gran potencial para crear biomateriales que pueden ser controlados remotamente aplicaciones como la hipertermia y la liberación controlada de fármacos.

## Capítulo III Materiales y métodos

### 3.1 Materiales

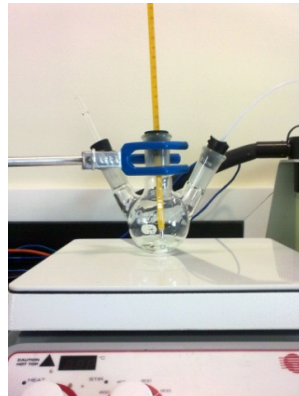
Los reactivos N-isopropilacrilamida al 97 % con peso molecular de 113.16 g/mol así como el quitosán de bajo peso molecular (grado de desacetilación 75-85%) fueron adquiridos en Sigma Aldrich. El agente entrecruzante N,N'-metilenbisacrilamida (BIS) al 97% con peso molecular de 154.17 g/mol y el catalizador N,N,N',N'-Tetrametiletilenediamina al 99 % con peso molecular de 116.24 g/mol fueron adquiridas en Alfa Aesar. Las sales cloruro de hierro férrico hexahidratado ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) y cloruro de hierro ferroso tetrahidratado ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) fueron adquiridas en Sigma Aldrich. El hidróxido de sodio al 97 % con peso molecular de 40.01 g/mol que se utilizó para la síntesis de las nanopartículas de magnetita, el persulfato de amonio  $\geq 98$  con peso molecular de 228.2 g/mol usado para la generación de radicales libres y el ácido acético glacial  $\geq 99.7$  % con peso molecular de 60.1 g/mol usado para disolver el quitosán fueron comprados en Jalmeq Científica. Soluciones buffer pH 4.01 (Orion 910104) y pH 10.01 (Orion 910110) se usaron para ajustar el pH para las medidas de hinchamiento.

## 3.2 Obtención de hidrogeles sensibles a la temperatura y pH

### 3.2.1 Síntesis de hidrogel de Poli(N-isopropilacrilamida)

La síntesis del hidrogel de PNIPAM se realizó mediante polimerización por radicales libres siguiendo la siguiente metodología:

- En un matraz de reacción de 3 bocas, 2 g de N-isopropilacrilamida fueron disueltos en 20 mL de agua desionizada, posteriormente se añadieron 0.09 g del entrecruzante N,N'-metilenbisacrilamida, la solución fue purgada con nitrógeno para remover el oxígeno disuelto durante 30 minutos manteniendo la temperatura a 23 °C (figura 3.1).



**Figura 3.1.-** Matraz de reacción para la síntesis de PNIPAM

- Para iniciar el proceso de polimerización se añadió el sistema redox, el cual consistió en 1 mL de N,N,N',N'-tetrametilendiamina 0.064 M (TEMED) y 2 mL de persulfato de amonio 0.06 M (PSA).
- La mezcla se vertió en un tubo de ensaye, se selló y se introdujo en un baño de temperatura a 23°C durante 24 horas para llevar a cabo la polimerización.

- El hidrogel obtenido fue purificado en agua desionizada mediante diálisis con membrana Spectra/Por 4 durante 48 horas, como se muestra en la figura 3.2.



**Figura 3.2.-** Purificación de hidrogel mediante diálisis.

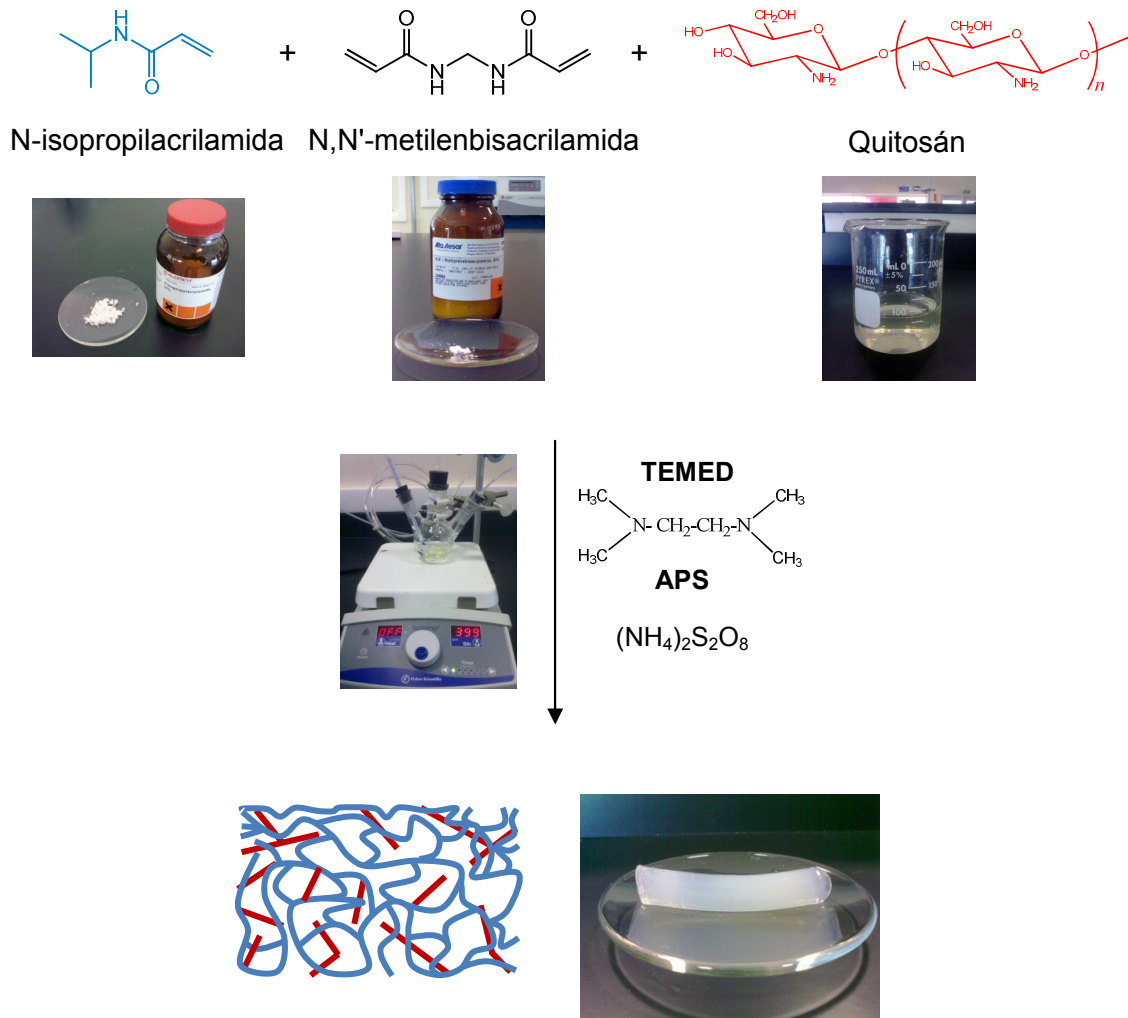
- El hidrogel fue cortado en discos para su caracterización para posteriormente ser secados por congelación mediante liofilización a  $-50^{\circ}\text{C}$  y 0.006 mB (véase figura 3.3).



**Figura 3.3.-** Proceso de liofilización para secado de hidrogeles

### 3.2.2 Síntesis de redes semi-interpenetradas PNIPAM-Quitosán

Las redes semi-interpenetradas se prepararon por la incorporación de cadenas de quitosán durante la polimerización de la PNIPAM, la ruta de síntesis fue muy similar a la síntesis de PNIPAM (véase figura 3.4) y se describe a continuación:



**Figura 3.4.-** Ruta de síntesis de redes semi-interpenetradas PINPAm/CS

- Se prepararon soluciones de quitosán en ácido acético 1 % en concentraciones de 0.01, 0.015, 0.02 0.03 g/mL.

- En un matraz de 3 bocas, 2 g de N-isopropilacrilamida fueron disueltos en una solución de quitosán de concentración acorde a la composición deseada, después se añadió la cantidad de N,N'-metilenbisacrilamida necesaria para cada una de las redes SIPN's, todo esto se llevo a cabo a temperatura ambiente y bajo condiciones anaerobias, finalmente se agregó el sistema iniciador/catalizador de la misma forma que para la síntesis de PNIPAM y se introdujo en un baño de temperatura a 23°C durante 24 horas para llevar a cabo la polimerización completa.
- La nomenclatura de cada una de las redes semi-IPN's así como su composición se muestra en la tabla 3.1. El nombre de los hidrogeles fue basado en el siguiente código  $S\alpha Q\beta$ , donde  $\alpha$  hace referencia a la concentración de N,N'-metilenbisacrilamida (EB = 0.0145 mM y EA = 0.029 mM), mientras tanto  $\beta$  se refiere a la relación en peso de quitosán respecto al monómero N-isopropilacrilamida, (10 = 0.10 CS:PNIPAM, 15 = 0.15 CS:PNIPAM, 20 = 0.2 CS:PNIPAM y 30 = 0.3 CS:PNIPAM).
- Las redes SIPN's fueron purificadas mediante diálisis Spectra/Por 4 durante 48 h y secadas mediante liofilización a -50°C y 0.006 mB.

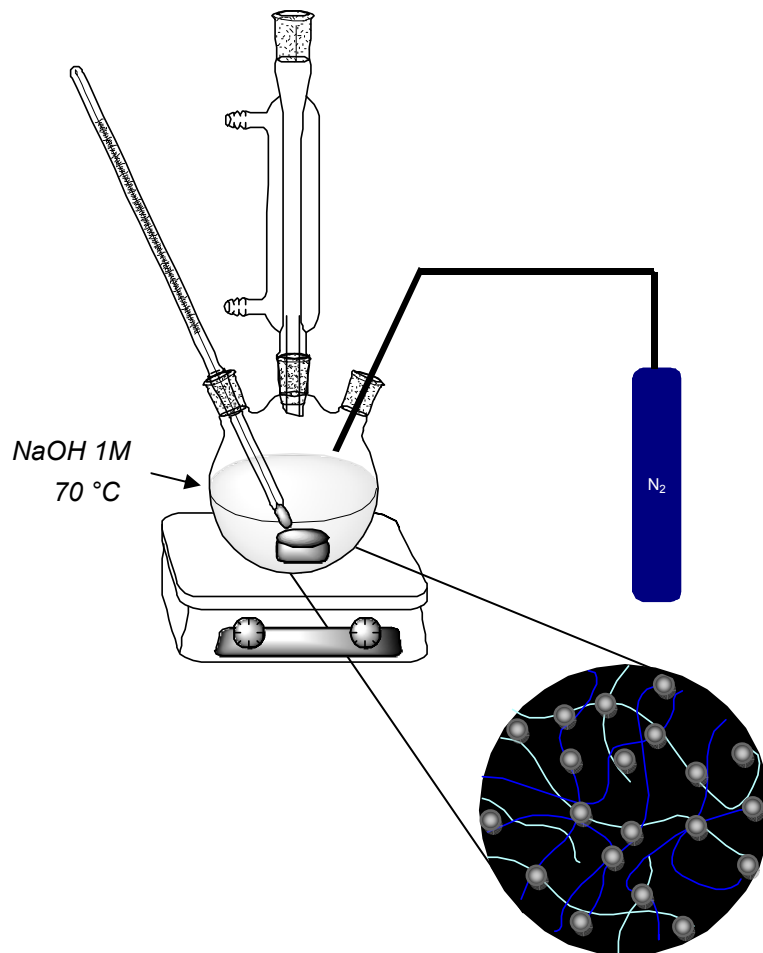
**Tabla 3.1.-** Composiciones en gramos para cada una de las redes semi-IPN's.

	SEBQ10	SEAQ10	SEBQ15	SEAQ15	SEBQ20	SEAQ20	SEBQ30	SEAQ30
NIPAm (g)	2	2	2	2	2	2	2	2
BIS (g)	0.045	0.09	0.045	0.09	0.045	0.09	0.045	0.09
Agua desionizada (mL)	20	20	20	20	20	20	20	20
Quitosán (g)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.6	0.6
Persulfato de amonio (mL)	2	2	2	2	2	2	2	2
TEMED (mL)	1	1	1	1	1	1	1	1



### 3.2.3 Obtención de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ en hidrogeles mediante coprecipitación química

La síntesis de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  se realizó mediante el método de coprecipitación química, mismo que fue descrito en el capítulo II. Diversos autores han propuesto metodologías para la síntesis de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  teniendo como base la coprecipitación, proponiendo algunas modificaciones<sup>92,93,94,95</sup>. En este trabajo, la coprecipitación de  $\text{Fe}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$  se realizó por la adición de una solución concentrada de NaOH a los hidrogeles hinchados en una solución de sales con una relación molar de  $\text{Fe}^{3+}:\text{Fe}^{2+} = 2:1$  (figura 3.5).



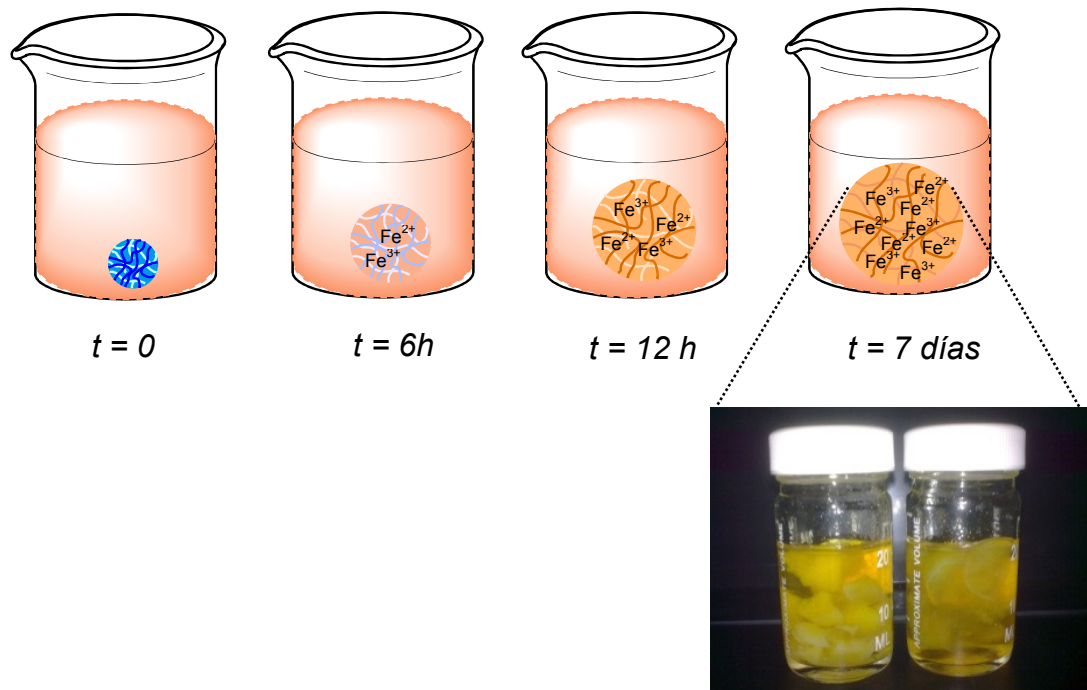
**Figura 3.5.-** Esquema del montaje experimental para la síntesis de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en redes SIPN's

– Preparación de solución de sales  $\text{Fe}^{3+}:\text{Fe}^{2+} = 2:1$

Se preparó una solución de sales  $\text{Fe}^{3+}:\text{Fe}^{2+}$  a partir de la mezcla de una solución de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  0.2 M y  $\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  0.1 M. Para la preparación de la solución se utilizó agua desionizada a la cual se le removió previamente el oxígeno disuelto mediante inyección de nitrógeno gas.

– Hinchamiento de Hidrogeles en solución de sales.

Discos de hidrogel de PNIPAM así como todas las redes interpenetradas obtenidas fueron hinchadas hasta el equilibrio en 20 mL de la solución de sales durante 7 días con el fin de coordinar los iones de hierro dentro de la estructura química del gel (figura 3.6).

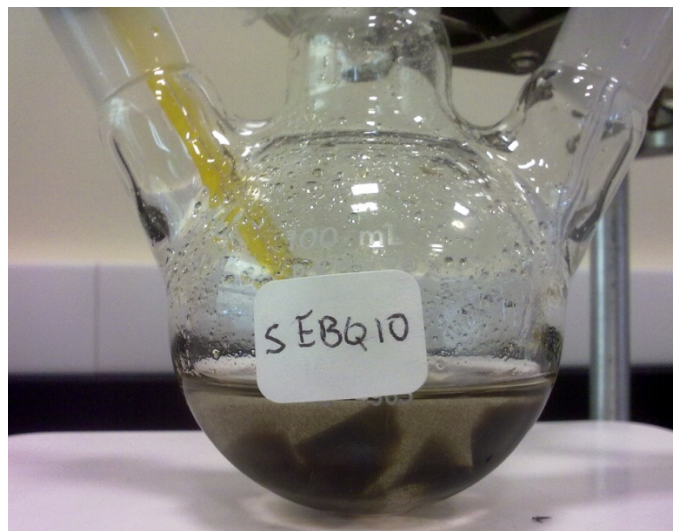


**Figura 3.6.-** Representación esquemática de la carga de iones  $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{Fe}^{2+}$  en los hidrogeles obtenidos.

### – Precipitación de $\text{Fe}_3\text{O}_4$

Todos los pasos de las síntesis fueron llevadas bajo condiciones anaeróbicas con el fin de prevenir una posible oxidación a otra fase durante la síntesis, esto se logró mediante el paso de gas  $\text{N}_2$  a las soluciones involucradas.

20 mL de una solución de NaOH 1M fue calentada a  $70^\circ\text{C}$ , una vez alcanzada la temperatura se colocaron los discos de hidrogel, hinchados en soluciones de sales de  $\text{Fe}^{3+}:\text{Fe}^{2+}$  para precipitar la fase magnetita dentro de los hidrogeles. El color de los hidrogeles cambió inmediatamente de naranja a negro, siendo parámetro para indicar la formación de nanopartículas de magnetita (figura 3.7). Una vez precipitado el óxido de hierro dentro de cada uno de los hidrogeles, estos fueron fácilmente aislados mediante la ayuda de un imán y posteriormente fueron lavados varias veces con agua desionizada.



**Figura 3.7.-** Formación de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en hidrogeles

### 3.3 Técnicas de caracterización

#### 3.3.1 Estudio de Hinchamiento

Se realizaron medidas de hinchamiento en función del tiempo de los hidrogeles obtenidos, esto se llevo a cabo sumergiendo los hidrogeles secos en 25 mL de agua desionizada a temperatura de 23 °C hasta alcanzar el equilibrio. El grado de hinchamiento se determinó gravimétricamente por comparación del estado hinchando respecto al estado seco, de acuerdo a la ecuación 2:

$$\% \text{ Hinchamiento} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad [2]$$

Donde  $W_t$  es el peso de hidrogel a un tiempo  $t$  en el solvente y  $W_0$  es el peso del hidrogel seco. Cabe señalar que antes de realizar cada medida gravimétrica el hidrogel fue secado superficialmente mediante un papel filtro para eliminar el agua no ligada al hidrogel.

##### 3.3.1.1 Efecto de la temperatura sobre la cinética de hinchamiento

Muestras de hidrogeles en forma de discos se sumergieron en agua desionizada (pH ~ 7) a diferentes temperaturas 23 °C, 30 °C, 32 °C, 36 °C y 40 °C hasta alcanzar el equilibrio de hinchamiento. Las cinéticas de hinchamiento se determinaron gravimétricamente como antes señalado, además se realizó un estudio del modelo de difusión al que se ajusta cada una de las cinéticas de hinchamiento.

### **3.3.1.2 Efecto del pH sobre la cinética de hinchamiento**

Se realizaron medidas de peso al inicio y en el equilibrio para discos de cada una de las redes SIPN's formadas a pH 4.21 y 10.21, con la finalidad de determinar la capacidad de hinchamiento. Se utilizaron soluciones Orion 910104 y Orion 910110 para la preparación de soluciones buffer.

### **3.3.2 Calorimetría Diferencial de barrido (DSC)**

#### **3.3.2.1 Determinación de LCST**

Los valores de LCST fueron obtenidos un equipo calorimetría diferencial de barrido modelo Diamond DSC de Perkin Elmer. Las muestras de los hidrogeles a estudiar fueron inmersas en agua por lo menos 48 horas hasta alcanzar el equilibrio. Los análisis térmicos se realizaron a muestras de 15-20 mg de hidrogel hinchado a una velocidad de calentamiento de 5 °C/min en un rango de temperatura de 20-45 °C utilizando nitrógeno como gas de purga a un flujo de 20mL/min.

#### **3.3.2.2 Determinación de contenido de agua en equilibrio y estado del agua en los hidrogeles**

Para determinar el contenido del agua en equilibrio las muestras fueron hinchadas a temperatura constante hasta el equilibrio por 1 semana, se pesaron eliminando previamente el exceso de agua en la superficie mediante un papel filtro y se calculo el contenido de agua mediante la ecuación 3:

$$\text{EWC}(\%) = \frac{W_T - W_d}{W_T} \times 100 \quad [3]$$

Donde EWC es el contenido de agua en equilibrio,  $W_T$  es el peso del gel hidratado en el equilibrio a una temperatura  $T$  y  $W_d$  es el peso del gel seco.

Posterior a esto, muestras de hidrogel hidratado (15-20 mg) fueron colocadas en capsulas de aluminio y fueron enfriadas hasta  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  antes de ser analizadas mediante calorimetría diferencial de barrido aplicando una velocidad de calentamiento de  $2\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  hasta una temperatura de  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , se utilizó una capsula vacía como referencia bajo condiciones de flujo de nitrógeno.

Si se asume que el calor de fusión del agua libre en el hidrogel es el mismo que el calor de fusión del hielo, se puede calcular la cantidad de agua enlazada en el hidrogel mediante la ecuación mostrada en la sección 4.1.3.3.

### **3.3.3 Microscopía Electrónica de barrido (SEM)**

Se obtuvieron micrografías de los hidrogeles y nanocompuestos sintetizados. Las muestras se hincharon en agua desionizada previamente a temperatura ambiente, se congelaron y se liofilizaron. Las muestras fueron fijadas a cinta adhesiva conductora de carbono doble cara para el análisis morfológico y en cinta conductora de cobre para el microanálisis mediante dispersión de energías de rayos X (EDX)

Se analizaron en un microscopio FEI Nova NanoSEM 200 con cañón de emisión de campo utilizando un detector de bajo vacío. Este equipo permitió tomar las micrografías a los hidrogeles y no fue necesario recubrir las muestras para sus análisis.

### **3.3.4 Microscopía Electrónica de transmisión (TEM)**

Para realizar la caracterización estructural y morfológica de las nanopartículas de magnetita se realizó mediante microscopía electrónica de transmisión. A partir de las imágenes obtenidas se pudo calcular el tamaño de las nanopartículas, su estado de agregación, su distribución de tamaños, su forma así como las propiedades cristalinas. La adquisición de imágenes se lleva a cabo mediante un microscopio electrónico de transmisión modelo FEI Titan G2 80-300.

La preparación de las muestras para ser analizadas por TEM se llevo a cabo por dos métodos, en el primer método se preparó una solución diluida de las muestras, para después tomar una gota de esta suspensión con una pipeta Pasteur y colocarla sobre una rejilla de cobre recubierta con carbón. El segundo método consistió en depositar la muestra sobre la rejilla mediante el uso de una jeringa de vidrio. Una pequeña cantidad de muestra previamente molida y seca

se colocó sobre el embolo de la jeringa, posteriormente se insertó en el tubo de vidrio cuidando que no se derramara la muestra, una vez insertado, se selló con el pulgar la boquilla del tubo, se jaló el embolo con fuerza para sacarlo del tubo de vidrio y así crear vacío hacia el interior de la jeringa. Una vez sacado el embolo inmediatamente se colocó el tubo de la jeringa sobre la rejilla de cobre durante aproximadamente 20 segundos para que por gravedad las partículas se depositaran sobre la rejilla.

### **3.3.5 Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR)**

Se caracterizó la interacción a nivel molecular mediante espectroscopia infrarroja. Se estudió la interacción de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  con cada una de las matrices poliméricas empleadas. Las medidas de FTIR se llevaron a cabo mediante un espectrofotómetro Nicolet 6700 obteniendo 32 barridos con una resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ . Se obtuvieron espectros mediante el mezclado de cada una de las muestras previamente secadas con KBr en una proporción aproximada de 95:5.

### **3.3.6 Análisis termogravimétrico (TGA/DTA)**

Mediante el análisis termogravimétrico se caracterizó la cantidad de óxido de hierro presente en cada uno de los hidrogeles así como el porcentaje de degradación de cada uno de los componentes presentes en la muestra. Para llevar a cabo los análisis termogravimétricos se necesitaron aproximadamente entre 10-15 mg de cada una de las muestras en polvo. Las mediciones fueron realizadas en un equipo Perkin Elmer STA 6000. Los análisis se llevaron a cabo desde una temperatura inicial de  $25\text{ °C}$  hasta una temperatura de  $900\text{ °C}$  con una velocidad de calentamiento de  $10\text{ °C/min}$  y en presencia de un flujo de



nitrógeno de 20 ml/min. Los resultados fueron sustraídos a una línea base previamente medida del crisol de alúmina.

### **3.3.3 Magnetometría**

La caracterización por magnetometría consistió en determinar las propiedades magnéticas estáticas y dinámicas de los ferrogel obtenidos. Las medidas magnéticas estáticas se realizaron mediante un magnetómetro-PPMS de la marca Quantum Design. Las mediciones consistieron en ciclos de magnetización en un intervalo de entre -50 y 50 KOe a temperaturas de 2.5 y 300 K (curvas M Vs H). Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura desde 2.5 K a 300 K a un campo aplicado de 100 Oe. Por otro lado las mediciones de las propiedades magnéticas dinámicas consistieron en obtener curvas ZFC a frecuencias de 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 y 10,000 Hz en un rango de 2K y 350 K.

## Capítulo IV Resultados y Discusión

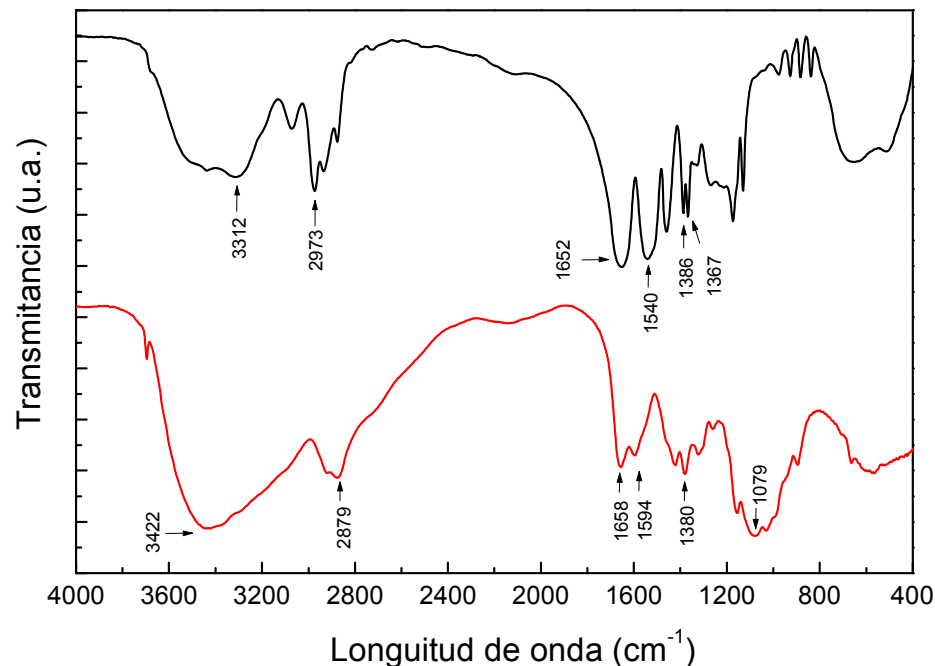
### 4.1 Hidrogeles sensibles a la temperatura y pH

La síntesis de hidrogeles sensibles a la temperatura y al pH son discutidos en este capítulo. La formación de redes semi-interpenetradas es verificada por Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR). Se presenta el estudio de la temperatura de transición de fase y sus las entalpías. La sensibilidad al pH y a la temperatura fue medida mediante el contenido de absorción de agua en el estado de equilibrio.

#### 4.1.2 Caracterización estructural

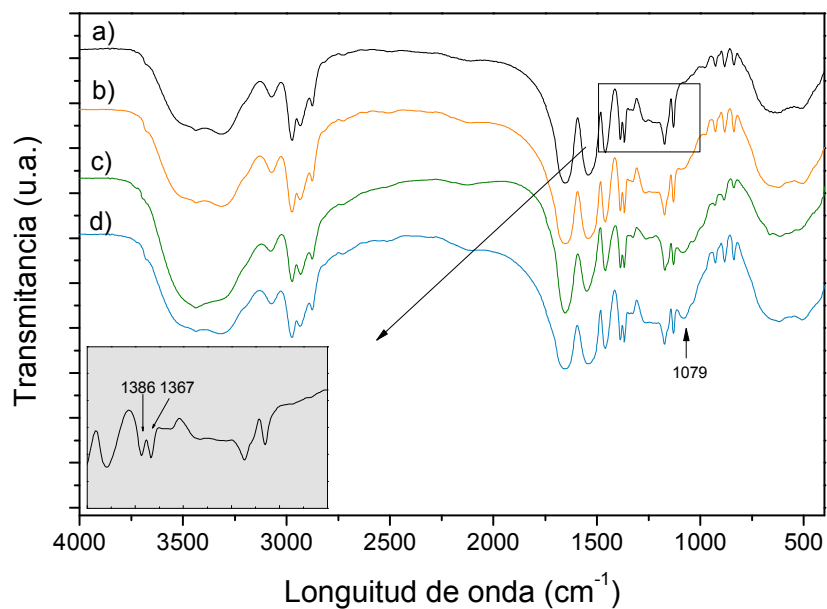
La figura 4.1 muestra el espectro infrarrojo de muestras de Poli(N-isopropilacrilamida) y quitosán. Las principales bandas indicadas en el espectro de la PNIPAM pueden atribuirse a los siguientes fenómenos: la banda de absorción a  $1652\text{ cm}^{-1}$  es asignada a la vibración de tensión del grupo carbonilo de la amida secundaria; la banda a  $1540\text{ cm}^{-1}$  al estiramiento de C=O (amida II); las bandas a  $1386$  y  $1367\text{ cm}^{-1}$  corresponden a la absorción característica del grupo isopropil ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); la banda a  $3312\text{ cm}^{-1}$  es atribuida a la vibración de tensión N-H de la amida secundaria; la banda a  $2973\text{ cm}^{-1}$  está relacionada a la flexión asimétrica de C-H; a  $1457\text{ cm}^{-1}$  se encuentra la banda producto de la deformación por flexión del grupo  $\text{CH}_3$ . Por otra parte en el espectro del quitosán se puede identificar a  $3442\text{ cm}^{-1}$  la banda de absorción correspondiente a los estiramientos simétricos y asimétricos de los grupos funcionales O-H y N-H; la banda a  $1658\text{ cm}^{-1}$  es producto de la deformación del grupo -NH en  $-\text{NHCOCH}_3$  (amida I); en  $1596\text{ cm}^{-1}$  aparece la banda de flexión

(tijera) de N-H en  $\text{NH}_2$ ; la banda a  $1322 \text{ cm}^{-1}$  se relaciona al estiramiento C-N de la amida III y banda de absorción a  $1079 \text{ cm}^{-1}$  se atribuye al estiramiento C-O de COC en la estructura del quitosán.

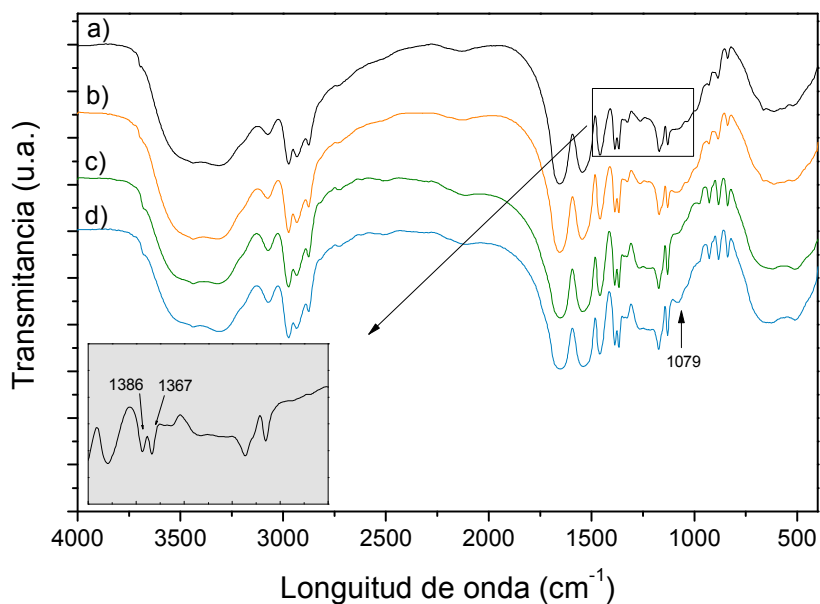


**Figura 4.1.-** Espectros infrarrojos por transformada de Fourier de PNIPAM (línea negra) y Quitosán (línea roja).

Comparando los espectros de de las redes formadas a diferentes composiciones y con distinta concentración de entrecruzante (figura 4.2 y 4.3) con el infrarrojo de la PNIPAM, se puede observar la permanencia de las bandas a  $1386$  y  $1367 \text{ cm}^{-1}$  asociadas al grupo isopropil. Al ser comparado con el infrarrojo de quitosán, la banda de absorción a  $1594 \text{ cm}^{-1}$  de N-H se ve debilitada y las traslapa la señal de  $1540 \text{ cm}^{-1}$  de la PNIPAM. Se puede apreciar claramente la banda de absorción a  $1079 \text{ cm}^{-1}$  atribuida al estiramiento C-O en COC del quitosán en todas las redes semi-interpenetradas, cuya intensidad de absorción aumenta en función del contenido de quitosán en la muestra.



**Figura 4.2.-** Espectros FTIR de redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 1.9 % de BIS.

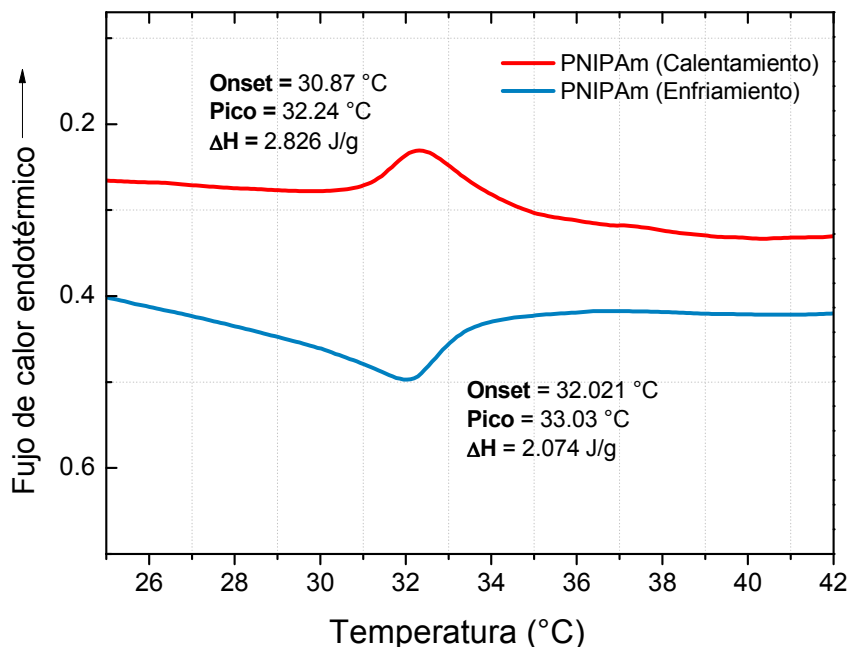


**Figura 4.3.-** Espectros FTIR de redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 3.8 % de BIS.

## 4.1.2 Propiedades térmicas

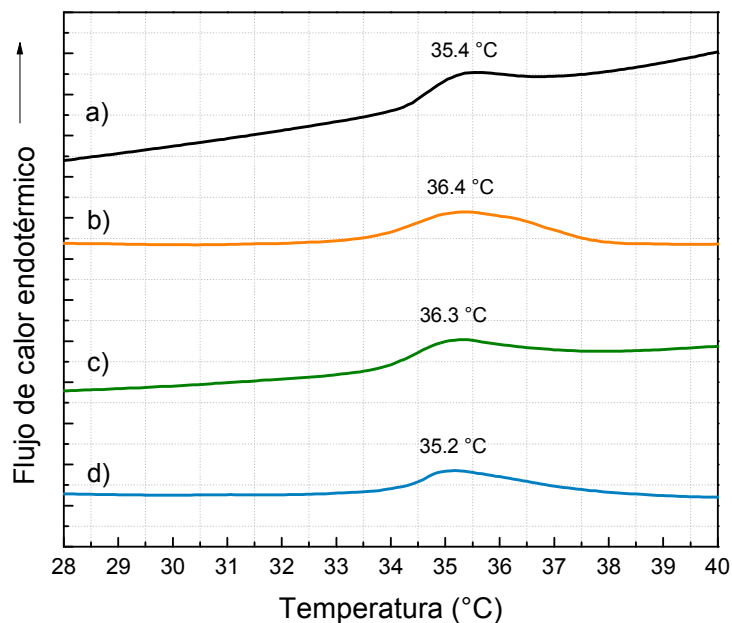
### 4.1.2.1 Determinación de LCST

La figura 4.4 muestra los termogramas DSC de calentamiento y enfriamiento para una muestra de poli(N-isopropilacrilamida) hinchada en agua desionizada por 24 horas. Se puede apreciar un pico endotérmico alrededor de 32 °C como resultado del rompimiento de los puentes de hidrógeno entre los grupos –NH y grupos –C=O de las cadenas de PNIPAM con moléculas de agua a su alrededor, este valor concuerda con el reportado con diversos autores.<sup>96</sup> Como puede verse en el enfriamiento de la muestra a las condiciones iniciales, la transición de fase muestra reversibilidad encontrándose a un valor de 33 °C. El valor de la entalpía endotérmica para cada uno de los procesos es mostrado en esta figura.

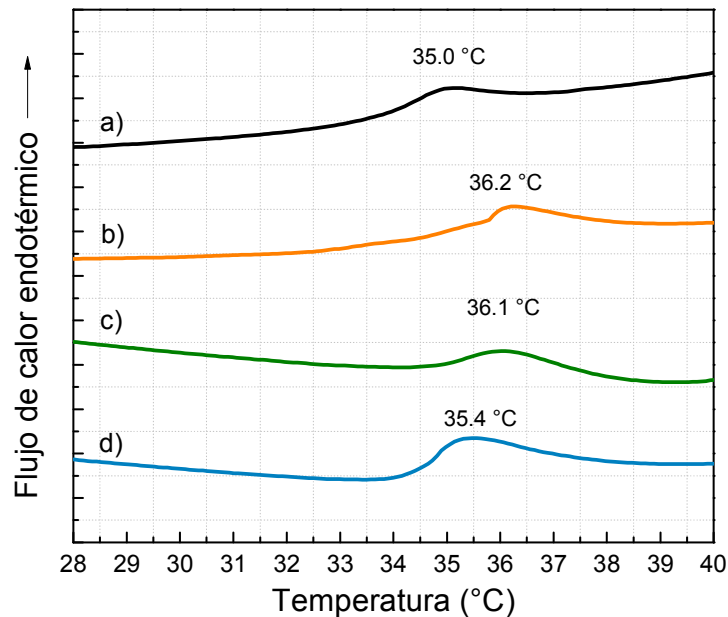


**Figura 4.4.-** Curvas DSC de Poli(N-isopropilacrilamida) entrecruzada con N,N'-metilenbisacrilamida en agua desionizada. Velocidad de barrido: 5 °C/min.

En las figuras 4.5 y 4.6 se muestran los termogramas por calorimetría diferencial de barrido para las redes interpenetradas con diferentes concentraciones de quitosán y agente entrecruzante, los correspondientes valores de LCST se encuentran en la tabla 4.1. Como se puede observar, todas las muestras presentan el comportamiento de transición de fase del hidrogel de poli(N-isopropilacrilamida) en estado puro. Los valores de LCST obtenidos son mayores con respecto a la a la PNIPAM, este desplazamiento se puede atribuir a la contribución hidrofílica de las cadenas de quitosán en el sistema. Diversos autores<sup>97, 98</sup> han reportado que la polimerización de monómeros tipo N-acrilamidas en presencia de entrecruzantes divinilos (como la N,N'-metilenbisacrilamida) y quitosán puede dar lugar a la formación de las redes de la N-acrilamida así como la copolimerización por injerto de estas redes dentro de la red polimérica de quitosán. Esta combinación produce una modificación hidrofílica de la poli(N-isopropilacrilamida) resultando en el desplazamiento de la LCST a valores de temperatura mayores debido a su fuerte interacción de los grupos hidrofílicos con las moléculas de agua.



**Figura 4.5.-** Termogramas DSC de las redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 usando 1.9 % de BIS.



**Figura 4.6.-** Termogramas obtenidos por DSC de las redes SIPN con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 usando 3.8 % de BIS.

Como se muestra en la tabla 4.1 los valores de las entalpías endotérmicas de las redes semi-interpenetradas presentan un valor menor a la entalpía del homopolímero de poli(N-isopropilacrilamida). Se puede sugerir que la existencia de quitosán dificulta el colapso completo de las cadenas de PNIPAM al llegar a la temperatura de transición, lo cual resulta beneficioso para la formación de hidrogeles sin sinéresis, es decir, no presentarían exudación de agua además de no encogerse con el tiempo.<sup>99</sup>

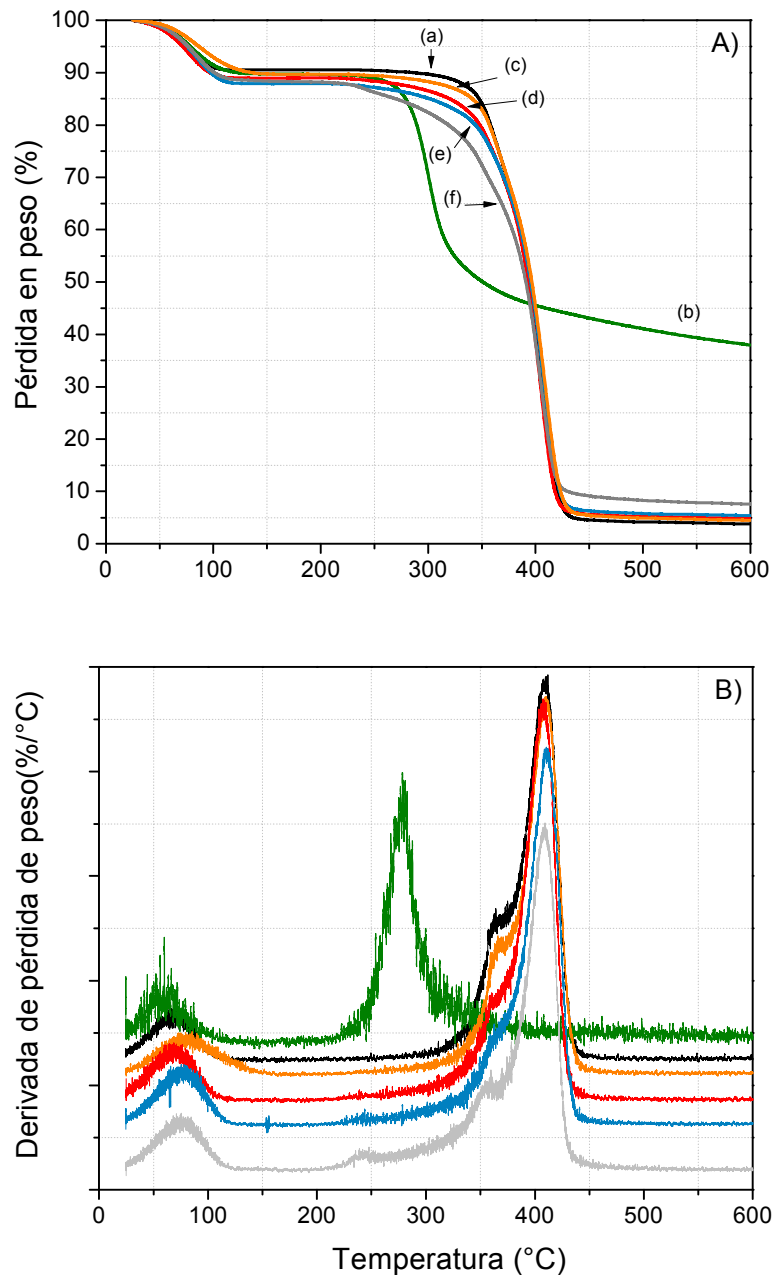
	BIS (%)	Quitósán (%)	LCST (°C)	$\Delta H$ (J/g)		
<b>Tabla</b> Valores LCST de hidrogeles PNIPAM-	<b>PNIPAM</b>	1.9	0	32.2	2.83	<b>4.1.-</b> de  de CS
	<b>SEBQ10</b>	1.9	10	35.4	1.40	
	<b>SEBQ15</b>	1.9	15	36.4	2.79	
	<b>SEBQ20</b>	1.9	20	36.3	1.76	
	<b>SEBQ30</b>	1.9	30	35.2	1.89	
	<b>SEAQ10</b>	3.8	10	35.0	1.04	
	<b>SEAQ15</b>	3.8	15	36.2	2.09	
	<b>SEAQ20</b>	3.8	20	36.1	1.22	
	<b>SEAQ30</b>	3.8	30	35.4	2.16	

#### 4.1.2.2 Estudio de la estabilidad térmica

Para examinar las propiedades térmicas de las redes semi-interpenetradas obtenidas se llevó a cabo el análisis termogravimétrico para las composiciones de 0.1, 0.15, 0.20 y 0.30 en relación CS/PNIPAM. La figura 4.7 muestra las curvas de pérdida en peso obtenidas a 10 °C/min en atmosfera de nitrógeno entre 25 y 600 °C. Puede ser visto que antes de los 130 °C se observa la pérdida en peso atribuida al agua libre de los hidrogeles (10-13%). En el caso de la PNIPAM se observa que la descomposición inicial se lleva a cabo a 335 °C y para el quitósán a 245 °C. Como se puede observar para las redes SIPN en la curva de derivada del porcentaje peso, se presentaron dos picos de



degradación, al igual que para la PNIPAM, cuya forma y posición fueron dependientes de la composición. A mayores concentraciones de quitosán se observa que la estabilidad térmica de las redes tiende a disminuir, la degradación comienza a valores más cercanos a la temperatura de degradación del quitosán. La total degradación de las redes SIPN fue completada a 437 °C, 433 °C, 433 °C y 427 °C para relaciones de CS/PNIPAM de 0.10, 0.15, 0.20 y 0.30 respectivamente.

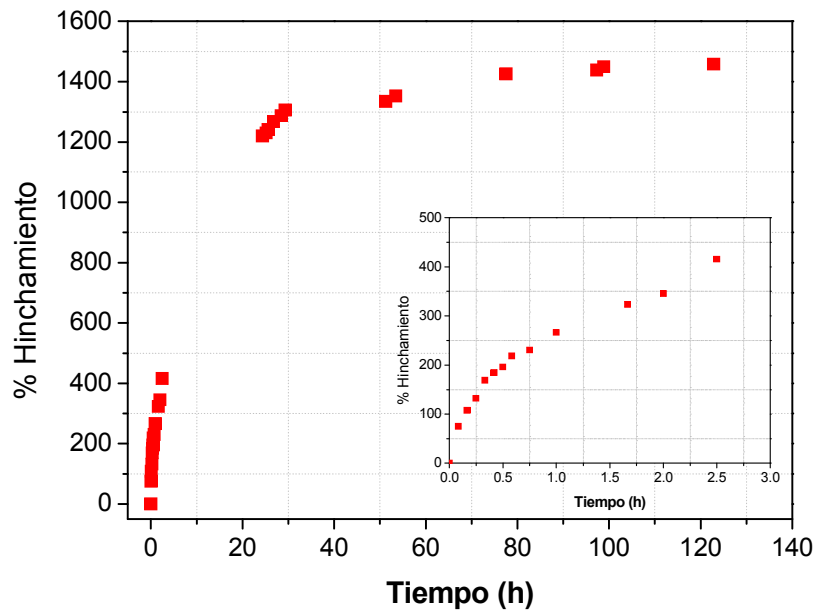


**Figura 4.7.-** A) Análisis termogravimétrico de (a) PNIPAM, (b) quitosán, redes SIPN con relación quitosán/NIPAm de (c) 0.1, (d) 0.15, (e) 0.20 y (f) 0.30. B) Primera derivada del peso para cada uno de los hidrogeles.

#### 4.1.3 Propiedades de hinchamiento

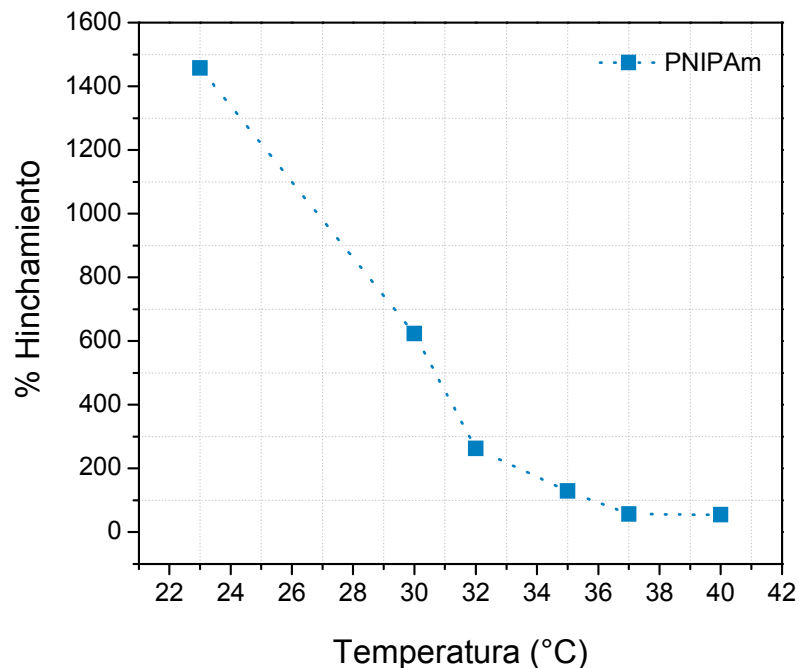
#### 4.1.3.1 Propiedades de hinchamiento de PNIPAM

Dentro de las propiedades más importantes que hacen útiles a los hidrogeles se encuentra su grado de hinchamiento ya que las otras propiedades están directamente influenciadas por ésta. La figura 4.8 muestra la cinética de hinchamiento de una muestra de poli(N-isopropilacrilamida) sumergida en agua desionizada a 23 °C. Se puede apreciar claramente que el porcentaje de hinchamiento se incrementa con el tiempo hasta alcanzar un valor límite alrededor del 1457 %, dicho comportamiento es debido a que a baja temperatura (por debajo de su LCST) la PNIPAM presenta grupos hidrofílicos (N-H y C=O) que permiten la formación de puentes de hidrogeno con las moléculas de agua contribuyendo favorablemente para que la energía libre de mezcla sea negativa ( $\Delta G_{mezcla} < 0$ ).



**Figura 4.8.-** Variación del grado de hinchamiento en función el tiempo de inmersión a 23 °C para hidrogel de Poli(N-isoproacrilamida)

Cuando es elevada la temperatura es bien sabido que la PNIPAM en agua presenta una transición “ovillo-glóbulo” alrededor de 32 °C producto del colapso de las cadenas. Dicho efecto de la temperatura sobre sus propiedades de hinchamiento en agua es mostrado en la figura 4.9. En general, se puede apreciar un decremento abrupto del grado de hinchamiento alrededor de la LCST de la PNIPAM el cual pasa desde un 1457 % de hinchamiento a un 55 % entre el rango de temperatura de 23 °C y 40 °C. El punto de inflexión aproximado de la curva es observado alrededor de 32 °C.

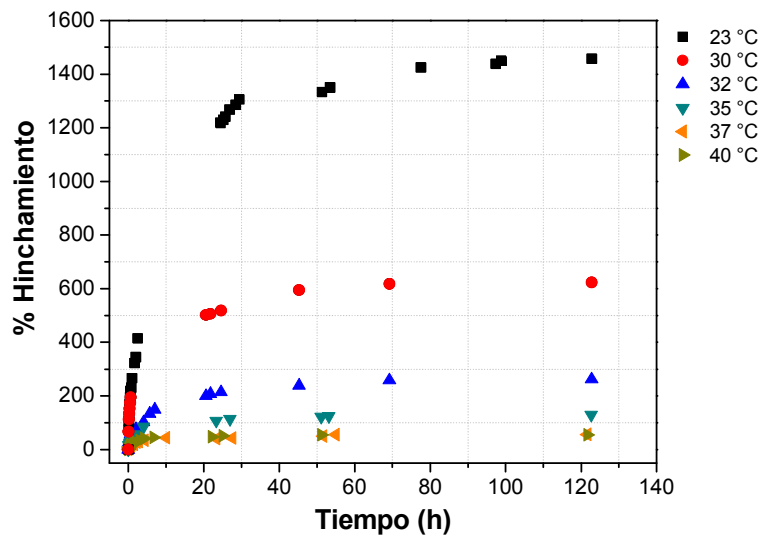


**Figura 4.9.-** Grado de hinchamiento de hidrogel de PNIPAM en agua desionizada en función de la temperatura.

Para determinar la naturaleza de difusión de las moléculas de agua hacia el interior del hidrogel, los datos de las curvas de hinchamiento de la figura 4.10 fueron ajustados a la ecuación 4 la cual solo es aplicable a los estados iniciales hasta valores de la fracción de hinchamiento de 0.6.<sup>100</sup>

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_{\max}}\right) = \ln k + n \ln t \quad [4]$$

donde  $M_t$  y  $M_{\max}$  representan la cantidad de agua absorbida por las moléculas de poli(N-isopropilacrilamida) a un tiempo  $t$  y en el equilibrio respectivamente,  $k$  es una constante característica del hidrogel y  $n$  es un exponente difusional que describe el modo del mecanismo de difusión asociado al proceso de hinchamiento.



**Figura 4.10.-** Variación del grado de hinchamiento hidrogel PNIPAM entrecruzados con BIS a diferentes temperaturas, 23, 30, 32, 35, 37, y 40 °C.

En la tabla 4.2 se muestran los parámetros de difusión del agua hacia el interior del hidrogel de PNIPAM, el coeficiente de difusión fue calculado a partir de la ley de Fick para los datos en los primeros instantes de hinchamiento de acuerdo a la ecuación 5:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi l^2}} \quad [5]$$

donde D es el coeficiente de difusión y se obtiene de la pendiente de la recta resultante al graficar los valores de  $M_t/M_\infty$  en función de  $t^{1/2}$ , l es el grosor del disco de hidrogel y t es el tiempo.

Los valores correspondientes al exponente difusional para todas las temperaturas es alrededor de 0.5 lo que indica que el proceso de hinchamiento está controlado por la difusión<sup>101</sup>. Por otro lado los valores del coeficiente de difusión disminuyen a medida que se aumenta la temperatura del proceso de hinchamiento. Esto puede ser explicado desde el punto de vista que a temperaturas por encima de LCST la contracción de la cadena polimérica así como el predominio de las interacciones polímero-polímero dificulta la difusión del agua hacia el interior.

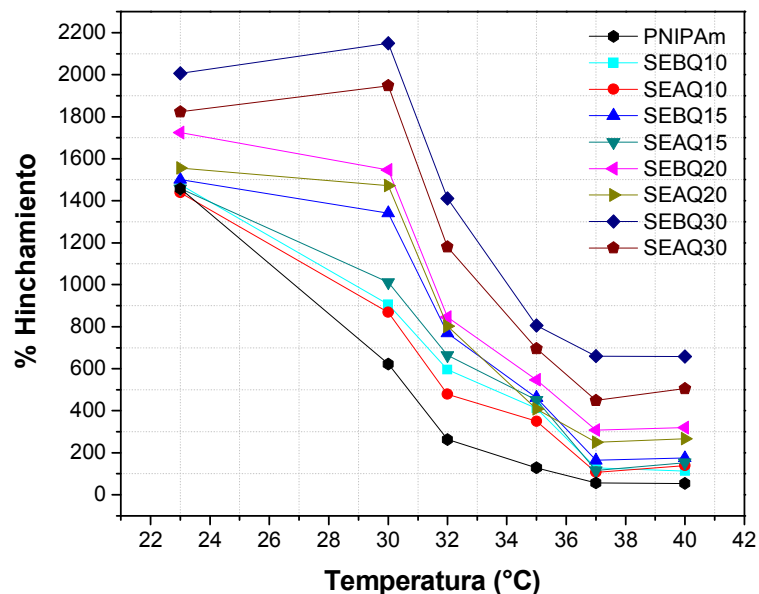
**Tabla 4.2.-** Parámetros de difusión del agua hacia el interior del hidrogel de PNIPAM.

Temperatura (°C)	K (min <sup>-1</sup> )	n	D (X10 <sup>-5</sup> cm <sup>2</sup> /s)
23	32.79	0.48	79
30	26.01	0.49	42.8
32	24.78	0.49	27.8
35	24.53	0.49	26.8
37	18.73	0.47	15.7
40	10.28	0.51	14.4

### 4.1.3.2 Propiedades de hinchamiento de redes SIPN de PNIPAM-Quitósán

#### 4.1.3.2.1 Efecto de la temperatura

El comportamiento de hinchamiento de los hidrogeles fue analizado a diferentes temperaturas con el fin de caracterizar el efecto de la concentración de quitósán y la cantidad de agente entrecruzante presente. En la figura 4.11 es representado el grado hinchamiento en función de la temperatura para los hidrogeles de poli-(N-isopropilacrilamida)-Quitósán a una relación de BIS/NIPA de 0.0225 y 0.045.



**Figura 4.11.-** Grado de hinchamiento de redes interpenetradas de PNIPAM-quitósán en agua desionizada en función de la temperatura.

Como se observa, en la figura 4.11, para concentraciones inferiores a 0.2 Quitósán:PNIPAM el grado de hinchamiento en el equilibrio decrece progresivamente cuando la temperatura se incrementa, efecto similar al comportamiento de la poli(N-isopropilacrilamida) en su estado puro como

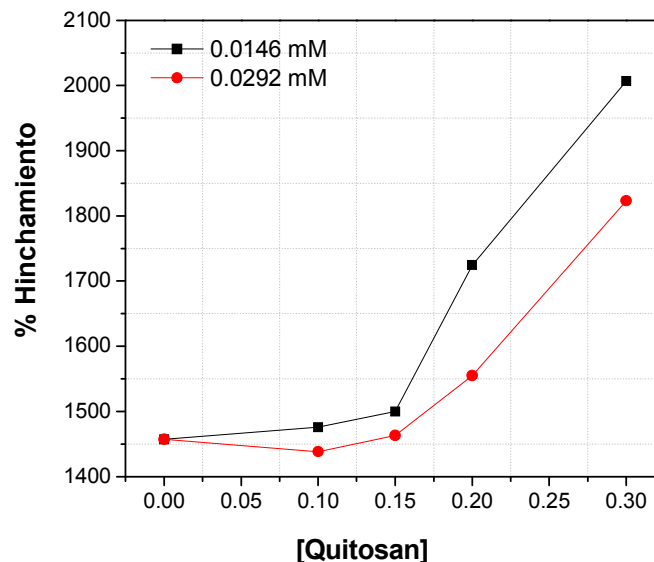
resultado del remplazo de las interacciones puente de hidrógeno polímero-agua por las interacciones puente de hidrógeno que involucran la PNIPAM solamente. Un marcado contraste del comportamiento se puede observar para las redes semi-interpenetradas cuyo porcentaje de quitosán es mayor (relación 0.3 Quitosán:PNIPAM). Dicho comportamiento experimenta un máximo en la capacidad de hinchamiento cerca de la temperatura de transición de fase de la PNIPAM; claramente puede observarse que la magnitud de este efecto, así como la capacidad de los hidrogeles a hincharse son dependientes de la cantidad de quitosán en las redes semi-interpenetradas.

La explicación a este comportamiento es que entran en competencia dos fenómenos, los cuales determinan el comportamiento del gel. Cuando la temperatura incrementa, la capacidad de hidratación de las moléculas de quitosán se incrementa, mientras que la de las moléculas de la poli(N-isopropilacrilamida) decrece debido al colapso que presentan en la LCST. Wang y colaboradores reportaron que la temperatura tiene un ligero efecto en el grado de hinchamiento de redes interpenetradas de quitosán cuando eran expuestas en mezclas de agua/etanol.<sup>102</sup> En otro trabajo posterior reportaron que para redes completamente interpenetradas de PNIPAM y quitosán se presentó un comportamiento anormal similar, el cual atribuyeron a un agrietamiento por tensión de los geles.<sup>103</sup>



#### 4.1.3.2.2 Efecto del contenido de entrecruzante

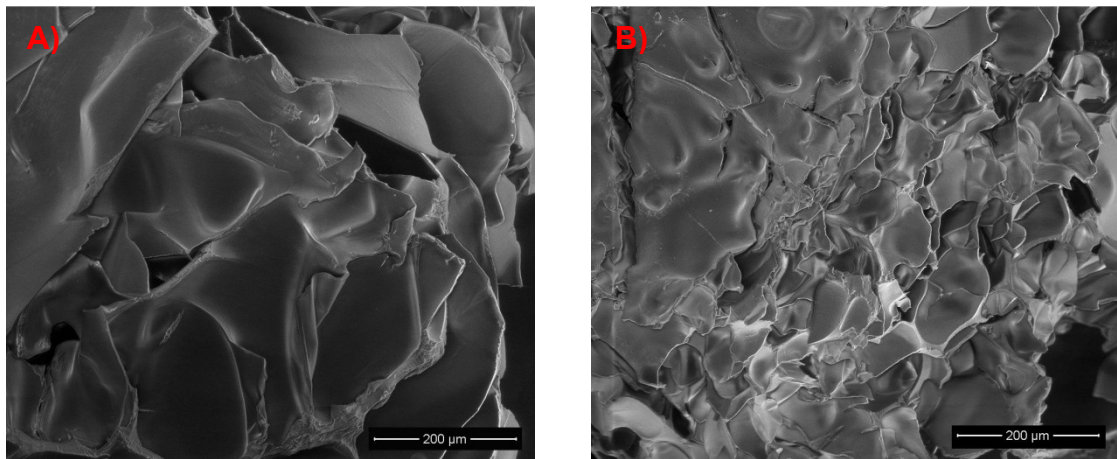
En la figura 4.12 se presenta el efecto de la concentración de N,N'-metilenbisacrilamida sobre las propiedades de hinchamiento de las redes interpenetradas. Para una concentración similar de quitosán, pero distinta cantidad de agente entrecruzante a 23 °C, el estudio muestra que, para un sistema dado, el grado de hinchamiento es menor para concentraciones de N,N'-metilenbisacrilamida altas. Se cree que un incremento en el nivel de reticulación ocasionó una reducción en el volumen libre de la estructura de la red del hidrogel donde el agua puede residir. Del mismo modo, el tamaño del poro del hidrogel fue menor, causando el decremento en la capacidad de retención de agua debido a la disminución del volumen de los poros.



**Figura 4.12.-** Efecto de la cantidad de N,N'-metilenbisacrilamida en el grado de hinchamiento de redes SIPN's con diferentes proporciones quitosán/PNIPAM.

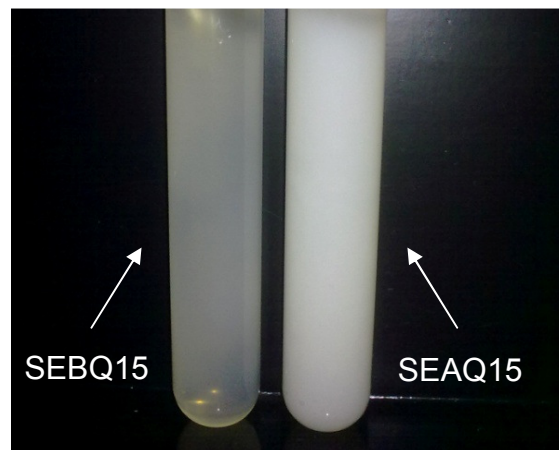
El contenido de agente entrecruzante se indica en el grafico.

El grado de entrecruzamiento también juega un papel importante en el comportamiento de hinchamiento de este tipo de materiales. Tomando como fundamento que en diversos trabajos reportados en la literatura<sup>104,105,106</sup> ha sido demostrado que la cantidad de agente entrecruzante afecta de manera significativa la porosidad de las redes poliméricas lo que trae consigo un impacto en las propiedades de hinchamiento de los geles. La figura 4.13 muestra micrografías obtenidas por microscopía electrónica de barrido de las muestras SEBQ15 y SEAQ15. En general los hidrogeles presentaron estructura porosa con grandes poros rodeados de paredes delgadas no porosas. La estructura corresponde a un sistema esponjoso con morfología elástica que alcanza el hinchamiento de equilibrio rápidamente desde el estado seco, presentando cinéticas de hinchamiento rápidas. Es notable que para una concentración alta de N,N'-metilenbisacrilamida (0.0292 mM) se observa claramente una disminución en la porosidad de los hidrogeles.



**Figura 4.13.-** Micrografías por SEM de hidrogel con relación en peso de 0.15 (CS/PNIPAM ) y una concentración de BIS de A) 0.0146 mM (SEBQ15) y B) 0.0292 mM. (SEAQ15); bajo una magnificación de 200X.

En la figura 4.14 se muestra una fotografía del aspecto que presentan los hidrogeles, en este caso para los que tienen una relación de 0.15 CS/PNIPAM y entrecruzados con 0.0146 mM y 0.0292 mM de BIS. Se puede observar que para los que fueron sintetizados con bajas concentraciones de entrecruzante se obtuvieron hidrogeles mas translucidos, caso contrario a los de alta cantidad de N,N'-metilenbisacrilamida, en donde su aspecto fue más blancuzco y mucho más rígidos. Los hidrogeles con concentraciones bajas presentaron una morfología esponjosa pero más elástica. Al presionar mecánicamente estos hidrogeles, parte del agua retenida en el interior fue expulsada al exterior, indicativo de una estructura porosa.



**Figura 4.14.-** Fotografía de hidrogeles obtenidos con una relación 0.15 CS/PNIPAM con concentraciones de BIS de 0.0146 mM (SEBQ10) y 0.02924 mM (SEAQ10).

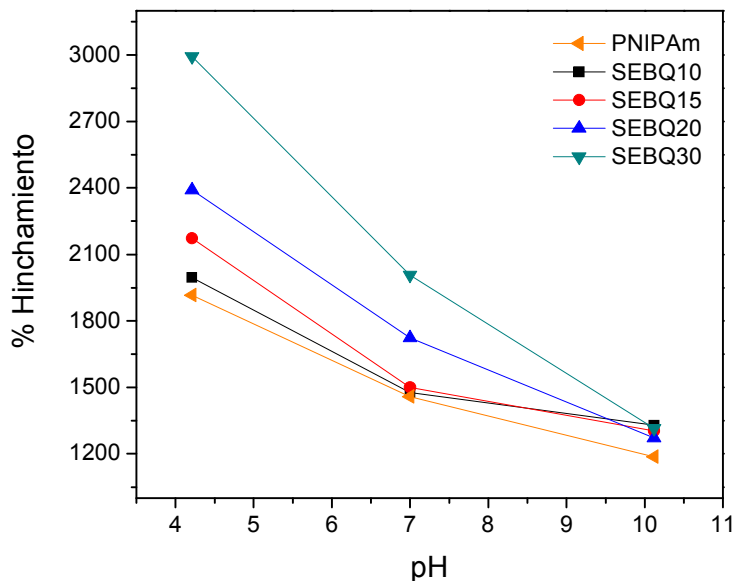
#### 4.1.3.2.3 Efecto del pH

Para examinar la respuesta al pH de los hidrogeles fue obtenido el grado de hinchamiento a valores de pH de 4.21, 7.0 y 10.12 (tabla 4.3). A partir de los valores mostrados de hinchamiento, puede ser visto que la concentración de quitosán tiene influencia sobre la respuesta al pH, el valor de grado de hinchamiento disminuye considerablemente a pH básico y aumenta a pH ácidos.

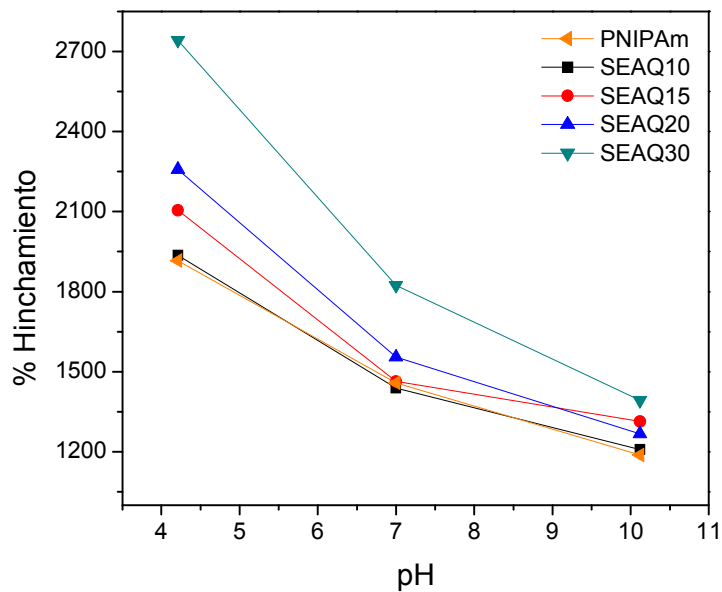
**Tabla 4.3.-** Valores en porcentaje de hinchamiento a diferentes valores de pH

Muestra	pH		
	4.21	7.0	10.12
<b>PNIPAM</b>	1917	1457	1187
<b>SEBQ10</b>	1995	1476	1329
<b>SEBQ15</b>	2172	1500	1303
<b>SEBQ20</b>	2390	1725	1272
<b>SEBQ30</b>	2993	2007	1315
<b>SEAQ10</b>	1936	1439	1208
<b>SEAQ15</b>	2105	1463	1314
<b>SEAQ20</b>	2257	1555	1268
<b>SEAQ30</b>	2714	1823	1393

Esto efecto puede ser visto de mejor manera en las figuras 4.15 y 4.16. Los resultados muestran que a pH = 4 todos los hidrogeles exhibieron altos valores de % hinchamiento comparados con los de pH 7 y 10. Se puede considerar que la alta sensibilidad al pH fue inducida principalmente por el quitosán, el cual es una base débil con un pKa intrínseco de  $6.5^{107}$ , es decir, las redes SIPN se hinchan a bajos valores de pH debido a la protonación de los grupos amino provocando un incremento en las repulsiones electroestáticas entre las cadenas, lo cual produce un aumento en la hidrofiliidad y un mayor hinchamiento del material. Cuando el pH aumenta, los grupos amino se desprotonan, la repulsión entre cadenas retrocede lo que permite la contracción de la red.



**Figura 4.15.-** Efecto del pH sobre el grado de hinchamiento para redes SIPN's con bajo grado de entrecruzamiento.



**Figura 4.16.-** Efecto del pH sobre el grado de hinchamiento para redes SIPN's con alto grado de entrecruzamiento.

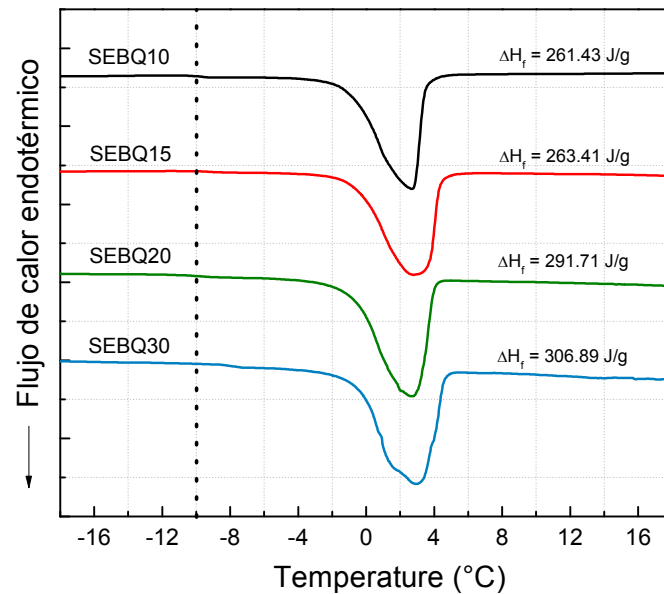
#### 4.1.3.3 Determinación del estado de agua en los hidrogeles

El estado del agua dentro de los hidrogeles ha sido estudiada ampliamente por distintos investigadores. Generalmente, el agua dentro de los hidrogeles puede ser identificada de la siguiente manera:<sup>108</sup> a) agua libre, la cual no está enlazada por puentes de hidrogeno con las moléculas del polímero, presenta una temperatura de fusión similar al agua en bulto (a 0 °C); b) agua enlazada congelable, está débilmente enlazada con las cadenas del polímero o interaccionan débilmente con el agua no congelable, presenta una temperatura de fusión por debajo de 0 °C, y c) agua “no congelable” o agua asociada que no presenta una temperatura de fusión.<sup>109</sup>

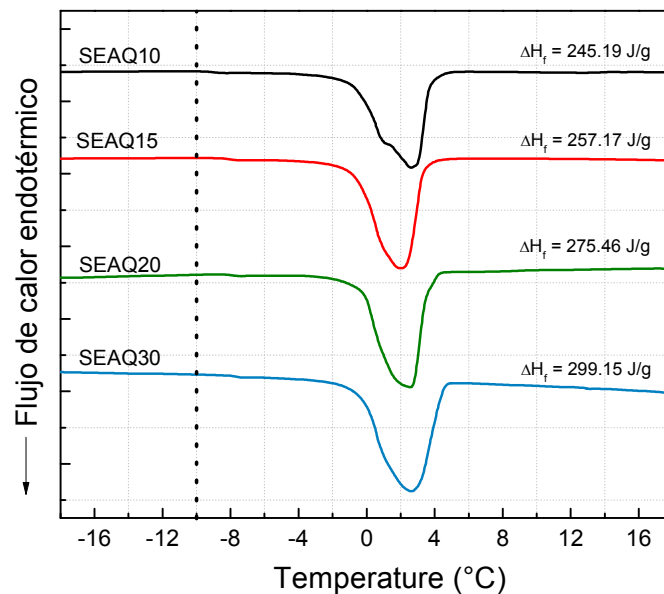
La cantidad de agua disponible para cristalizar (congelable),  $W_c$ , fue calculada por la integración del pico endotérmico de su fusión, asumiendo que las entalpías de fusión para el agua libre congelable ( $W_{lc}$ ) y para el agua enlazada congelable ( $W_{ec}$ ) debe ser la misma que la mayor parte del agua ( $\Delta H_0=334$  J/g). La cantidad de agua congelable fue calculada a partir de la siguiente ecuación:

$$W_c = W_{ec} + W_{lc} = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_0} \quad [6]$$

donde  $\Delta H_f$  (J/g) es la entalpía de fusión para el agua congelable obtenida mediante los termogramas por DSC y  $\Delta H_0$  es la entalpía de fusión del agua pura. La cantidad total de agua no congelable,  $W_{nc}$ , fue obtenida indirectamente a partir de la diferencia entre la cantidad de agua absorbida en el equilibrio, EWC, y la cantidad total de agua congelable  $W_c$ . En las figuras 4.17 y 4.18 se muestran las curvas obtenidas por calorimetría diferencial de barrido para las redes SIPN después de haber sido hinchadas en agua desionizada hasta alcanzar el estado de equilibrio.



**Figura 4.17.-** Curvas endotérmicas para las redes SIPN con diferentes relaciones quitosan/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 1.9 % de BIS.



**Figura 4.18.-** Curvas endotérmicas para las redes SIPN con diferentes relaciones quitosan/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 3.8 % de BIS.

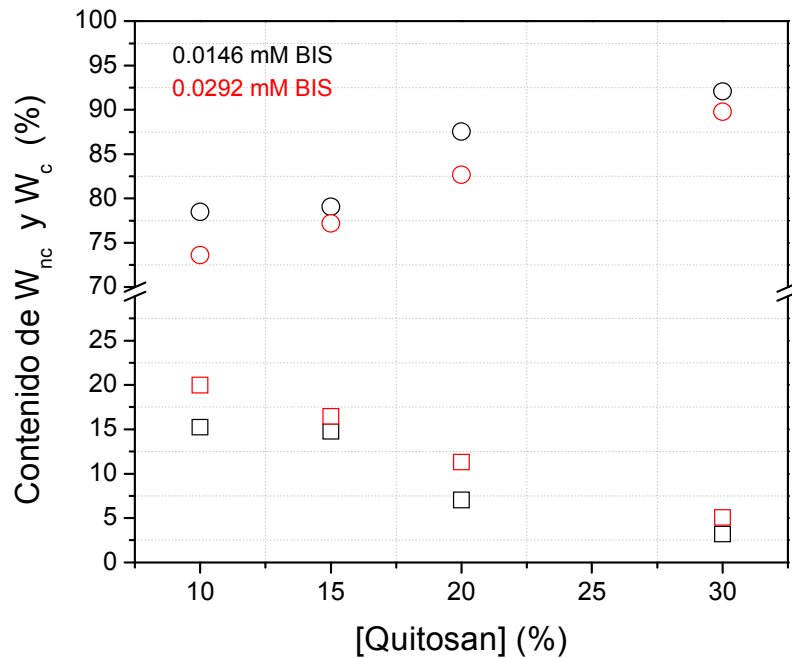
Como se puede apreciar en los termogramas todos los sistemas presentaron un pico endotérmico ancho en  $T \approx 2^\circ\text{C}$  indicando la presencia de agua congelable en ellos. Para cada uno de las redes interpenetradas se puede apreciar un pequeño hombro alrededor de  $-10^\circ\text{C}$  indicando la presencia de agua congelable enlazada débilmente con los grupos hidrofílicos de las cadenas de PNIPAM y quitosán. En todas las curvas calorimétricas se observa que el pico es asimétrico o que posee un pequeño hombro. Con estos resultados se puede sugerir que parte del agua libre está afectada por el entorno polimérico ya que funde a diferente temperatura que la del agua pura, y se puede corroborar que el agua presente en los hidrogeles puede existir tanto de forma libre como asociada. La estimación de la cantidad de agua en los hidrogeles tanto congelable como no congelable puede verse en la tabla 4.4. Para las redes interpenetradas que tienen mayor contenido de quitosán tienen mayor porcentaje de agua libre congelable comparadas con las que tienen bajo contenido cuando son hinchadas en agua desionizada (figura 4.19). Estudios demuestran que al aumentar la hidrofiliidad de la red del hidrogel, el contenido de agua congelable se incrementa rápidamente<sup>110</sup>. Por lo tanto, las redes SIPN que contienen una proporción de quitosán mayor son más hidrofílicas que los hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida) puros.

**Tabla 4.4.-** Estructura del agua en redes SIPN de PNIPAM y quitosán

Hidrogel	Agua total (EWC)	$W_c$	$W_{nc}$	$W_c/\text{EWC} (\%)$	$W_{nc}/\text{EWC} (\%)$
<b>SEBQ10</b>	0.937	0.784	0.152	83.76	16.24
<b>SEBQ15</b>	0.938	0.790	0.147	84.30	15.70
<b>SEBQ20</b>	0.945	0.875	0.07	92.61	7.39
<b>SEBQ30</b>	0.953	0.921	0.032	96.67	3.33
<b>SEAQ10</b>	0.935	0.736	0.199	78.68	21.32
<b>SEAQ15</b>	0.936	0.772	0.164	82.43	17.57
<b>SEAQ20</b>	0.94	0.826	0.113	87.97	12.03
<b>SEAQ30</b>	0.948	0.898	0.05	94.68	5.32



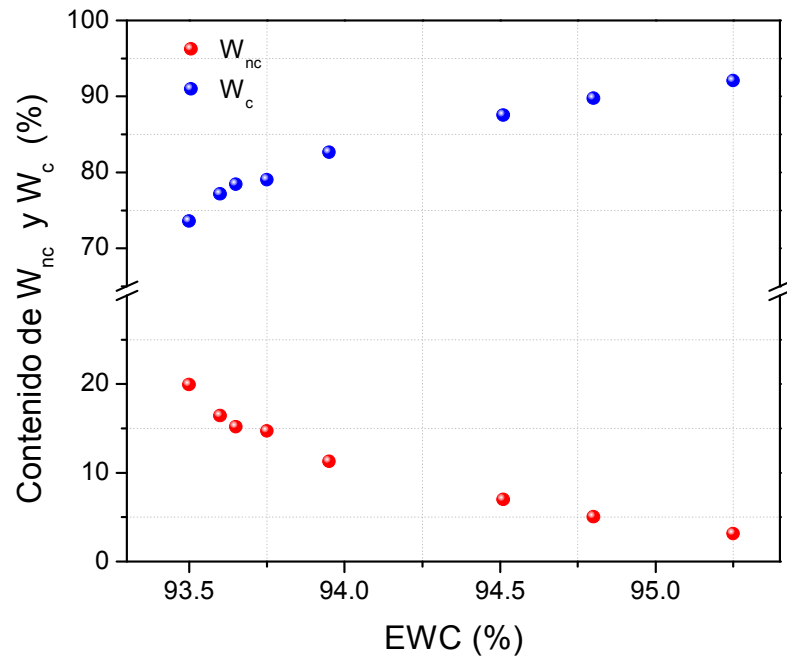
Desde otro punto de vista, al aumentar la concentración de quitosán, las interacciones ya sean físicas o químicas que puedan existir entre quitosán y la PNIPAM traen consigo a una inhabilitación de sitios de enlace existentes dentro de la red de los hidrogeles con las moléculas de agua, por lo tanto, se observa una disminución en el porcentaje de agua enlazada (figura 4.19).



**Figura 4.19.-** Relación entre el contenido de agua libre congelable ( $W_c$ , O) y el contenido de agua enlazada ( $W_{nc}$ , □) en función del porcentaje de quitosán en las redes SIPN.

La figura 4.20 muestra la relación entre el contenido total de agua en el equilibrio (EWC) y el contenido de agua congelable y no congelable para los hidrogeles poliméricos. Cuando el valor de EWC aumenta desde 93 hasta 95.5%, el contenido de agua enlazada no congelable disminuye alrededor del

17% mientras que el contenido de agua libre no congelable aumenta cerca de 18%, estos notables cambios son causados por el cambio en la densidad de reticulación de las redes semi-interpenetradas, dado el incremento en la concentración de N,N,N',N'-Tetrametiletilenediamina y Quitosán de cada muestra.



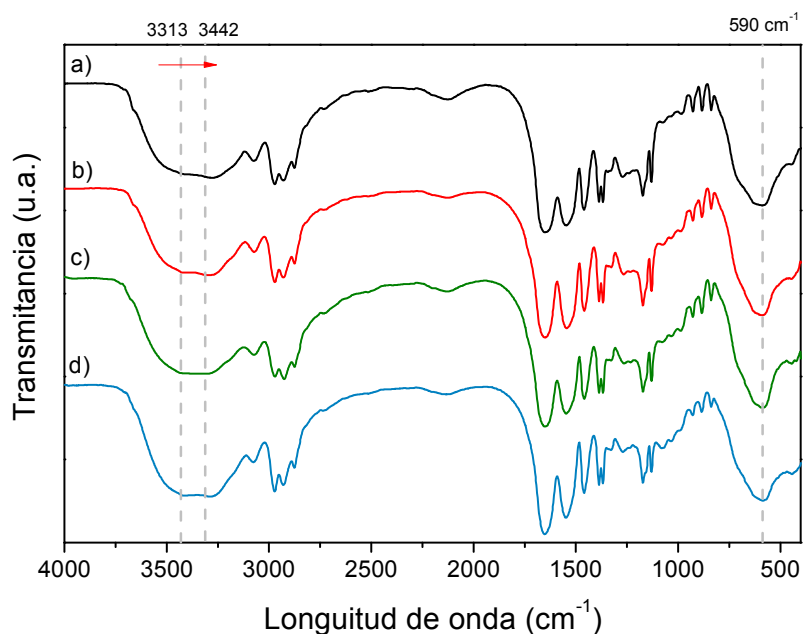
**Figura 4.20.-** Relación entre el contenido de agua libre congelable ( $W_c$ , círculos azules) y el contenido de agua enlazada ( $W_{nc}$ , círculos rojos) en función del contenido de agua total (EWC).

## 4.2 Síntesis de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ en hidrogeles

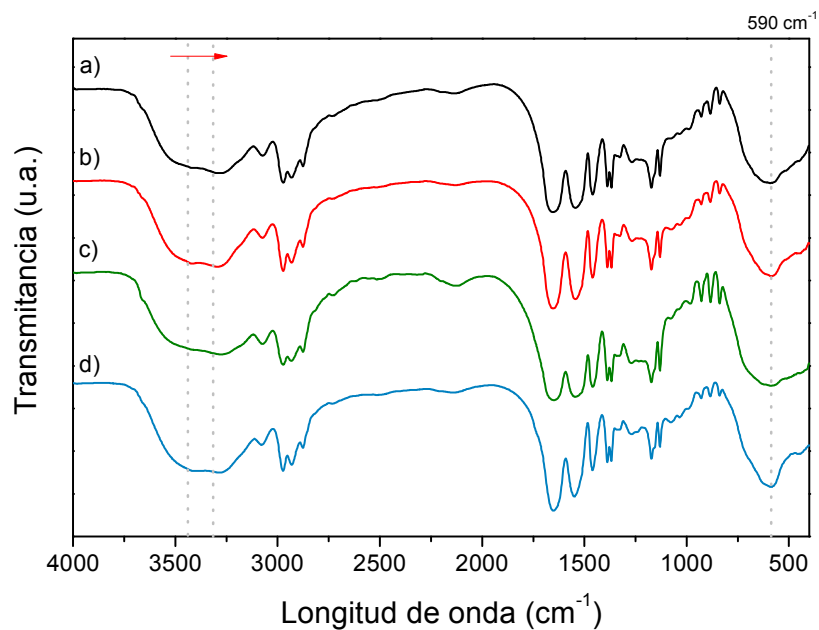
### 4.2.1 Caracterización estructural de ferrogeles PNIPAM/CS/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$

Los resultados de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier para los ferrogeles se muestra en las figuras 4.21 y 4.22. Como ya fue discutido anteriormente para los espectros de las redes semi-interpenetradas, puede ser visto que todos los espectros son muy similares, es notable la presencia de las bandas características de la poli(N-isopropilacrilamida) a  $1386$  y  $1367\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos isopropil, a  $2973$  y  $2931\text{ cm}^{-1}$  a las vibraciones por estiramiento de C-H y las bandas típicas de la amida I ( $1652\text{ cm}^{-1}$ ) y la banda de la amida II ( $1540\text{ cm}^{-1}$ ) de la poli(N-isopropilacrilamida). Aunado a esto, la banda de absorción a  $3313\text{ cm}^{-1}$  que fue asignada originalmente al estiramiento N-H de la PNIPAM, así como la asignada a  $3442\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a los estiramientos simétricos y asimétricos de los grupos funcionales O-H y N-H en el quitosán, presentaron un notable corrimiento a longitudes de onda menores ( $\sim 20\text{ cm}^{-1}$ ), tal y como se puede apreciar en los espectros.

Dicho desplazamiento de picos es atribuido a las interacciones electrostáticas entre los grupos NH y OH presentes en el hidrogel con las nanopartículas de óxido de hierro. Algunos autores han reportado que este tipo de corrimientos se relaciona a la adhesión de las cadenas de quitosán a la superficie de nanopartículas de magnetita, dicha adhesión ocurre debido a la coordinación de los cationes de Fe(III) con los grupos hidroxilo y amino del quitosán<sup>111</sup>. Así mismo se ha reportado que para acrilamidas el desplazamiento ocurre debido a las interacciones electrostáticas entre el grupo N-H y nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ <sup>112</sup>.



**Figura 4.21.-** Espectros FTIR de ferrogels con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 1.9 % de BIS.



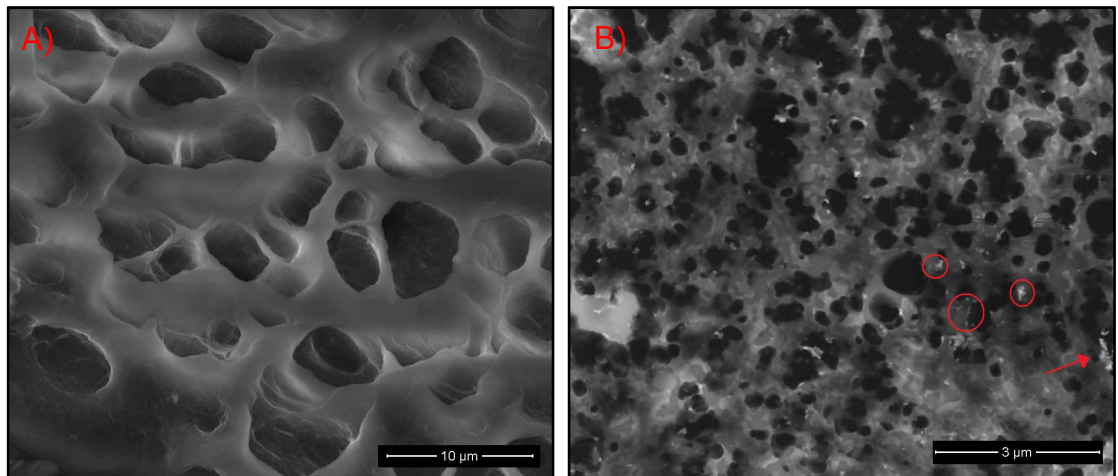
**Figura 4.22.-** Espectros FTIR de ferrogels con diferentes relaciones en peso quitosán/NIPAm a) 0.1, b) 0.15, c) 0.20 y d) 0.30 con 3.8% de BIS.

La banda de absorción que se encuentra localizada en  $590\text{cm}^{-1}$  es característica a la absorción de óxidos de hierro debido a la vibración por estiramiento de Fe-O, lo cual confirma la presencia de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Esta banda aparece para todos los ferrogel cuya tendencia indica que la intensidad del pico incrementa con el contenido de magnetita presente en el hidrogel.

#### 4.2.2 Características morfológica de ferrogel PNIPAM/CS/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$

##### 4.2.2.1 Ferrogel PNIPAM/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$

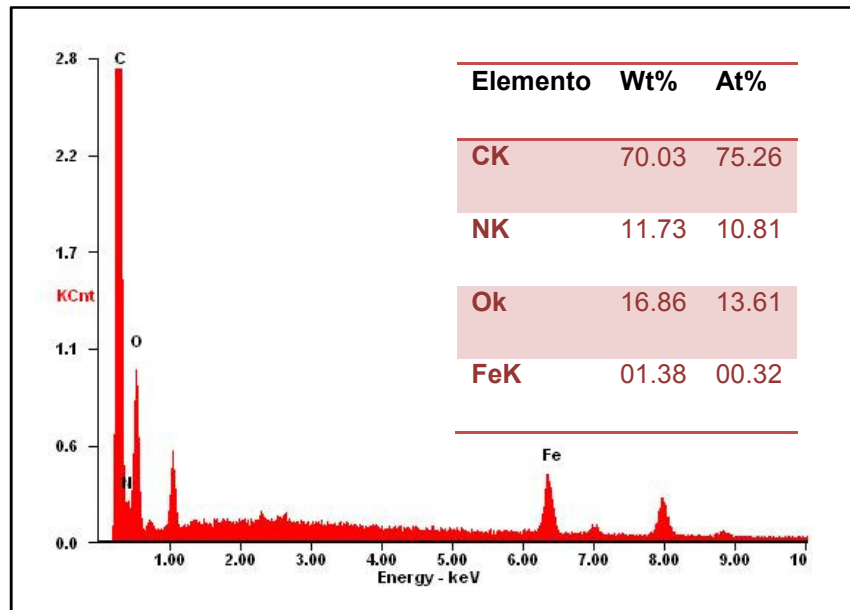
La figura 4.23 muestra las imágenes por SEM y STEM para un ferrogel basado únicamente en el homopolímero de poli (N-isopropilacrilamida) y magnetita.



**Figura 4.23.-** Imágenes SEM de ferrogel PNIPAM- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en A) detector de bajo vacío a 4 kX y B) STEM a 15 kX.

Las micrografías mostraron una estructura macro y microporosa después de haber sido secadas por liofilización, lo que significa que la porosidad del

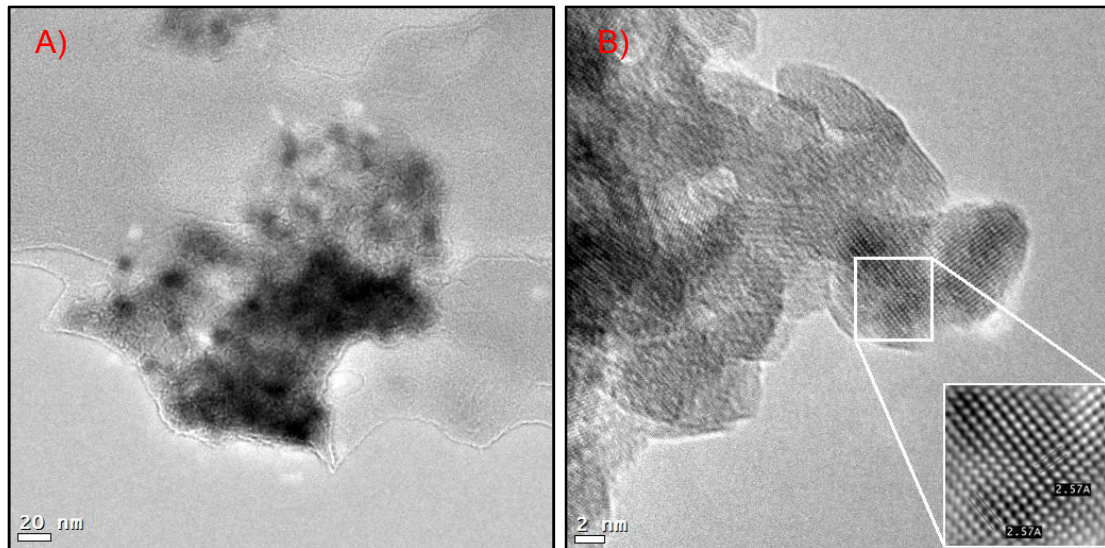
hidrogel se mantiene en el estado hidratado. Se observa que la estructura consiste en macro y microporos interconectados distribuidos uniformemente por toda la matriz polimérica. Así mismo, se puede observar pequeños aglomerados de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en la matriz, producto de la co-precipitación in-situ de los cationes de Fe (II) y Fe (III). La figura 4.24 muestra el análisis EDX del compuesto PNIPAM- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  donde se muestra la composición química, es evidente la coexistencia de los picos de Fe y oxígeno (óxido) atribuidos a la presencia de la magnetita.



**Figura 4.24.-** Espectro EDX que muestra la composición química del ferrogel basado en PNIPAM- $\text{Fe}_3\text{O}_4$

La figura 4.25 se muestran las imágenes por microscopía electrónica de transmisión para la misma muestra, en la cual, se puede observar la morfología

cuasi-esférica de las nanopartículas del orden de los 10 nm las cuales están embebidas en la matriz polimérica, sin embargo estas tienden a aglomerarse.



**Figura 4.25.-** A) Imagen por TEM de PNIPAM-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, B) Imagen por microscopía electrónica de alta resolución para nanopartículas de magnetita, el inserto muestra la zona seleccionada en el plano de Fourier.

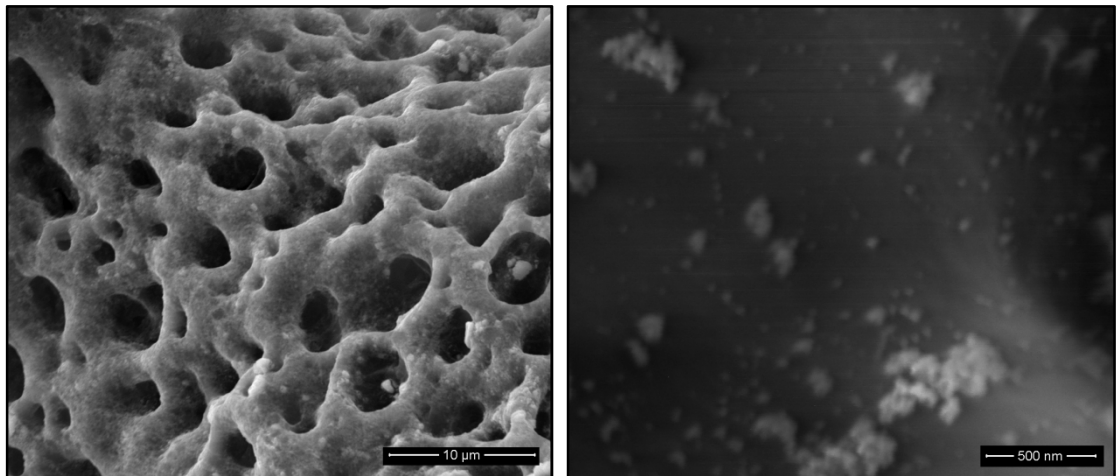
En el inserto de la figura 4.25B se muestra la imagen de la zona seleccionada después de filtrarla mediante una transformada de Fourier. Se puede apreciar el arreglo regular de esferas cuyas posiciones representan la posición que puede ocupar un átomo en la nanopartícula de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. La distancia obtenida entre los planos del arreglo es de aproximadamente de 2.57 Å, distancia aproximada que corresponde a la familia de planos {311} de la magnetita (de acuerdo a JCPDS 19-0629).

#### 4.2.2.2 Ferrogel PNIPAM/CS/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> con relación 0.10 CS/PNIPAM

En la figura 4.26 se muestran las micrografías por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con 10 % en peso de quitosán. Como se puede observar se obtuvo una estructura macroporosa con poros interconectados del orden de los

5  $\mu\text{m}$ . Tanto en la superficie como hacia el interior de los poros fueran encontradas partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  del orden nanométrico con una ligera tendencia a aglomerarse.

El hecho de la presencia de nanopartículas dentro de la estructura del hidrogel hace suponer que durante el hinchamiento del polímero en la solución de cationes divalentes y trivalentes de hierro, estos difundieron hacia el interior del hidrogel enlazándose mediante compuestos de coordinación con los grupos amino e hidroxilo del quitosán, una vez coordinados y al momento de adicionar el NaOH, las partículas precipitan lográndose una estabilización y cuyo tamaño depende del sitio intermolecular en el que crecieron.

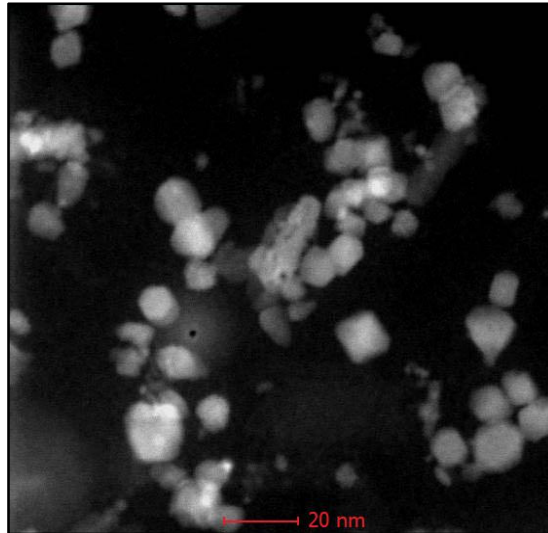


**Figura 4.26.-** Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.10 (CS/PNIPAM)

Utilizando la microscopía electrónica por barrido de campo oscuro anular de alto ángulo (HAADF), se determinó que las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  tienen formas semiesféricas (posiblemente cubooctaedrales) el cual tiene un tamaño



promedio de partícula de 10 nm estando el tamaño de las nanopartículas en el rango de 7 a 15 nm. (Figura 4.27).

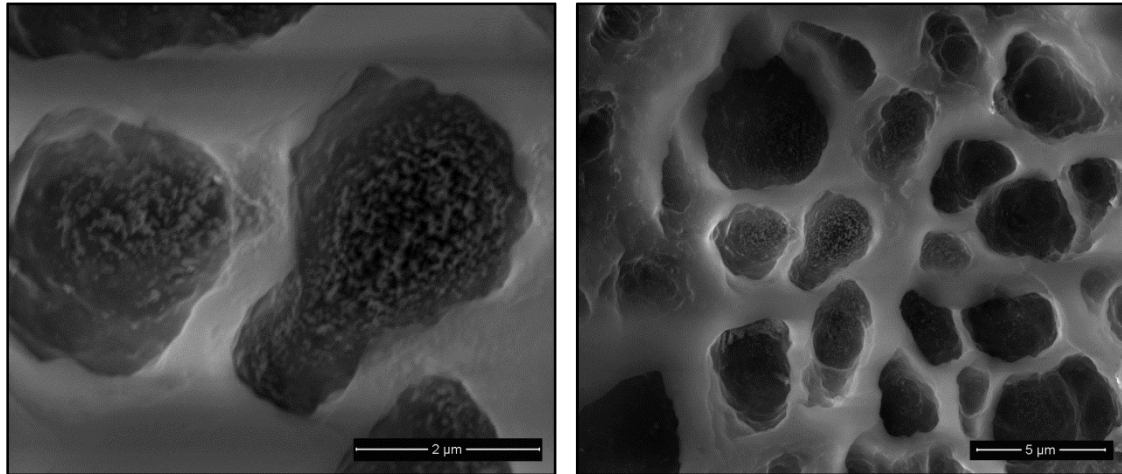


**Figura 4.27.-** Imagen por HAADF-STEM de ferrogel con una relación de 0.10 (CS/PNIPAM)

#### **4.2.2.3 Ferrogel PNIPAM/CS/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> con relación 0.15 CS/PNIPAM**

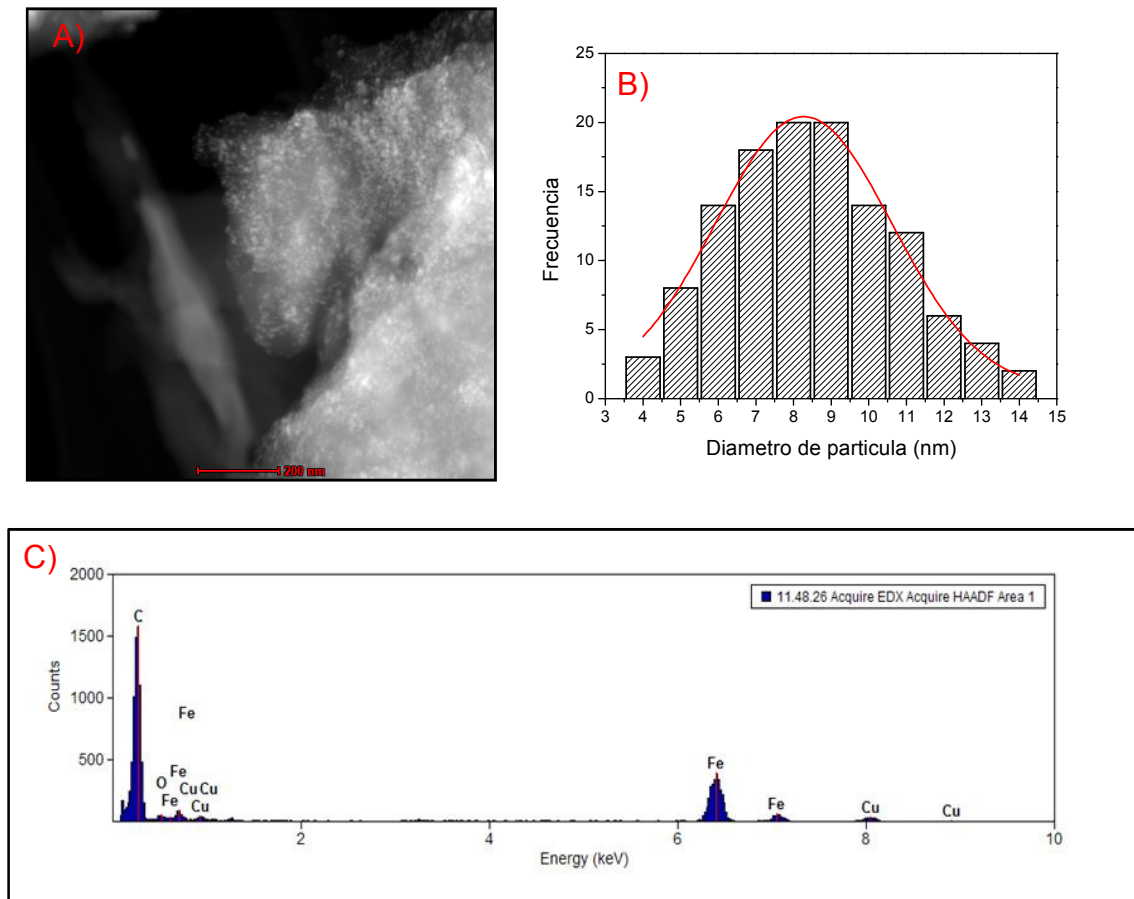
De la misma manera, para una composición CS/PNIPAM de 0.15 se obtuvo una estructura macroporosa, cuyo tamaño de poro es menor a los 5  $\mu\text{m}$  (figura 4.28). A diferencia del hidrogel con menor cantidad de quitosán, se observa una mayor cantidad de nanopartículas de magnetita, esto se atribuye a que con la presencia de más quitosán en el sistema, el número de cationes coordinados en el hidrogel aumentara y como consecuencia de la precipitación el número de nanopartículas sintetizadas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  será mayor. Este resultado es reforzado

con el análisis termogravimétrico de la muestra tal y como fue visto en la sección 4.2.3.2.



**Figura 4.28.-** Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.15 (CS/PNIPAM)

La figura 4.29A muestra la imagen de campo oscuro anular de alto ángulo ó contraste-Z (HAADF), de la muestra SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Se puede apreciar la presencia de puntos blancos en la matriz polimérica los cuales corresponden a las nanopartículas de óxido de hierro y se encuentra en concordancia con el análisis químico realizado por EDX (figura 4.29C) donde se muestra claramente las señales características del Fe y O asociados a la magnetita. La figura 4.29B muestra el histograma de la distribución de tamaños de partículas de magnetita para el sistema SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Se tiene una amplia distribución de tamaños donde se obtuvo con un tamaño promedio de 8.2 nm.

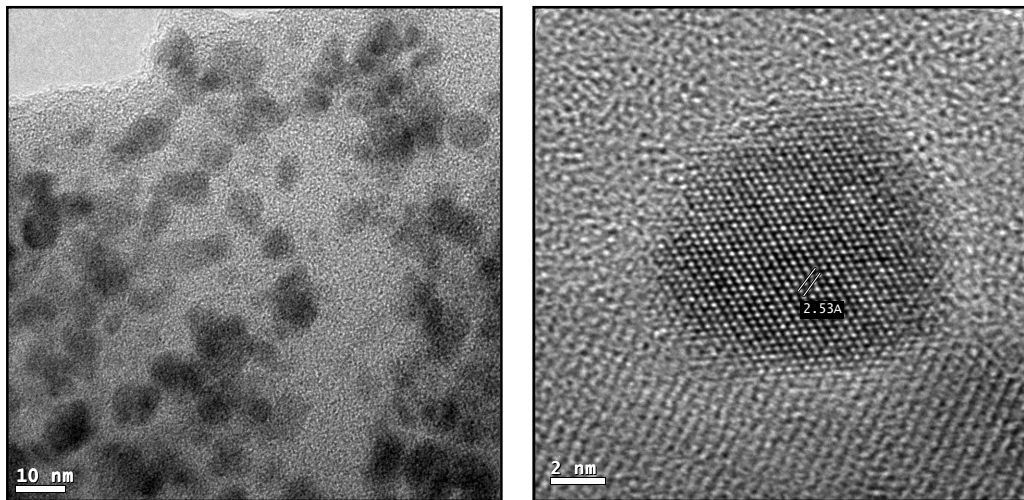


**Figura 4.29.-** A) Imagen por HAADF-STEM de ferrogel con una relación CS/PNIPAM de 0.15. B) Distribución de tamaño de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en el ferrogel. C) Análisis EDX de la muestra.

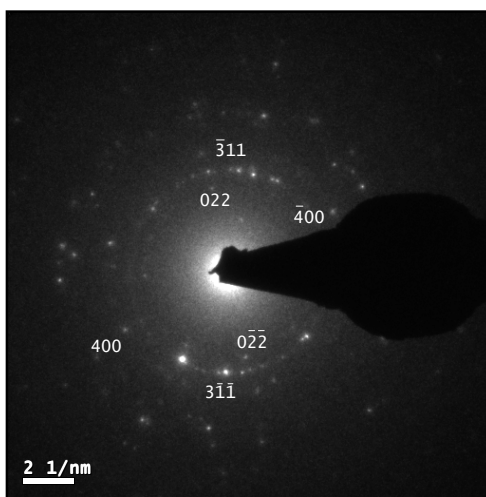
En la figura 4.30A se puede observar la morfología cuasi-esférica de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  embebidas en la matriz de la red semi-interpenetrada SEBQ15. Comparado con el hidrogel basado únicamente en poli(N-isopropilacrilamida) y la muestra con una relación de 0.1 CS/PNIPAM se obtiene una mejor dispersión de las partículas. Así mismo se muestra una imagen por microscopía electrónica de alta resolución para una nanopartícula de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  donde se aprecia el arreglo regular de las posiciones atómicas, la

distancia que existe entre los planos es de 2.53 nm, la cual se le atribuye a la familia de planos {311} de la fase magnetita (figura 4.30B)

En el patrón de difracción de electrones que se muestra en la figura 4.31 se observan las reflexiones de los planos correspondientes a las familias {311}, {400} y {220} correspondiente de la fase magnetita.



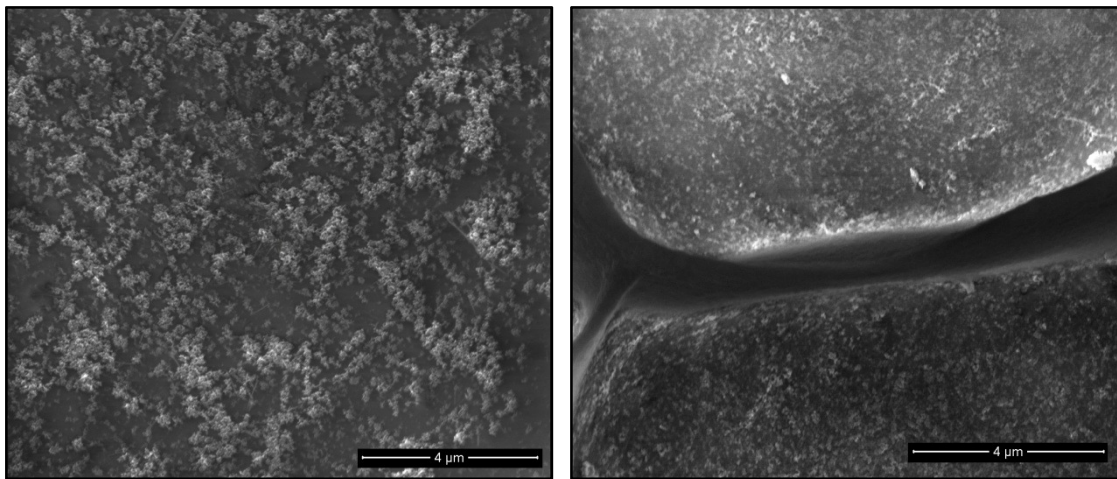
**Figura 4.30.-** A) Imagen por TEM de SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, B) Imagen por HRTEM para nanopartícula aislada de de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.



**Figura 4.31.-** Difracción de electrones de una zona seleccionada de la muestra SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

#### 4.2.2.4 Ferrogel PNIPAM/CS/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> con relación 0.20 (CS/PNIPAM).

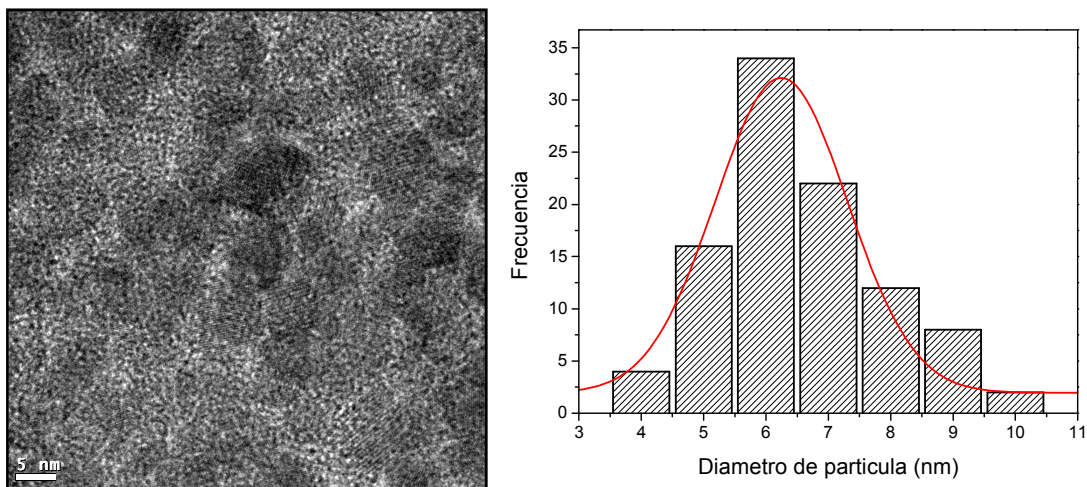
Al ir aumentando la concentración de quitosán en las redes SIPN's la tendencia a la aglomeración es mayor, tal y como se indica en la figura 4.32 la partículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> se encuentran hacia el interior de los poros de la matriz polimérica y se encuentran más aglomeradas que para los sistemas con menor concentración de quitosán



**Figura 4.32.-** Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.20 (CS/PNIPAM).

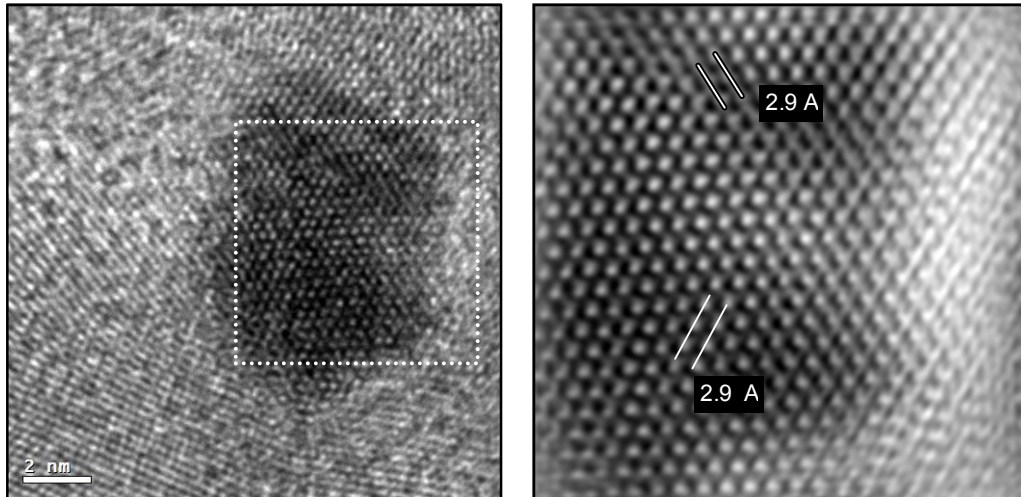
Lo anterior fue corroborado mediante una imagen por microscopía electrónica de transmisión (figura 4.33A) donde se aprecian partículas del orden nanométrico aglomeradas dentro de la matriz de hidrogel. Si bien la morfología de las nanopartículas no se ve modificada con la concentración de quitosán si la dispersión de estas, además se tiene una mayor cantidad de nanopartículas presentes en el sistema como producto de una mayor cantidad de sitios de coordinación que aporta el quitosán para los iones Fe y su posterior

precipitación como óxido de hierro. La distribución de tamaños de partículas se muestra en la figura 4.33B donde se observa un tamaño promedio de 6.2 nm y una distribución monomodal. A pesar de encontrarse una mayor aglomeración la distribución de tamaños es más estrecha comparada con la muestra con relación 0.15 CS/PNIPAM. Esto se debe a que al haber una mayor concentración de quitosán, existe un mayor efecto estérico de los sitios intermoleculares usados para la nucleación de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .



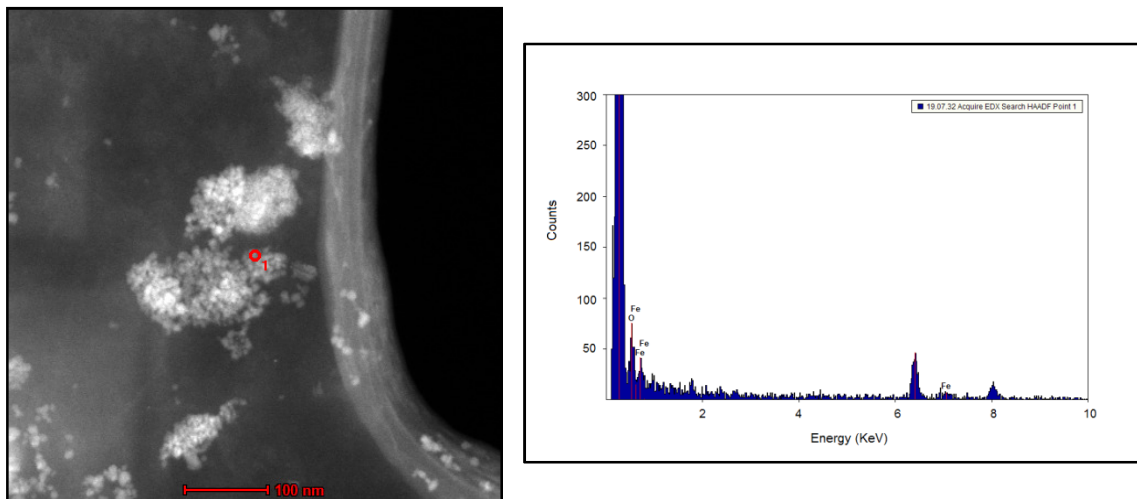
**Figura 4.33.-** A) Imagen por TEM a muestra SEBQ20- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . B) Distribución de tamaño de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en hidrogel SEBQ20.

En la imagen por microscopía electrónica de transmisión a altas magnificaciones presentada en la figura 4.34A, se puede ver el arreglo cristalino para una nanopartícula de 7 nm. Como complemento, en la figura 3.43B se muestra la imagen filtrada de la zona marcada en A donde se aprecia de mejor manera el ordenamiento atómico de la fase  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  donde la distancia interplanar calculada fue de 2.9 Å que es la reportada para la familia de planos {200} de la magnetita según la carta JCPDS 19-0629.



**Figura 4.34.-** A) Imagen por HRTEM de la muestra SEBQ20-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a 1240 kX  
B) Imagen filtrada mediante una transformada de Fourier de la zona en A.

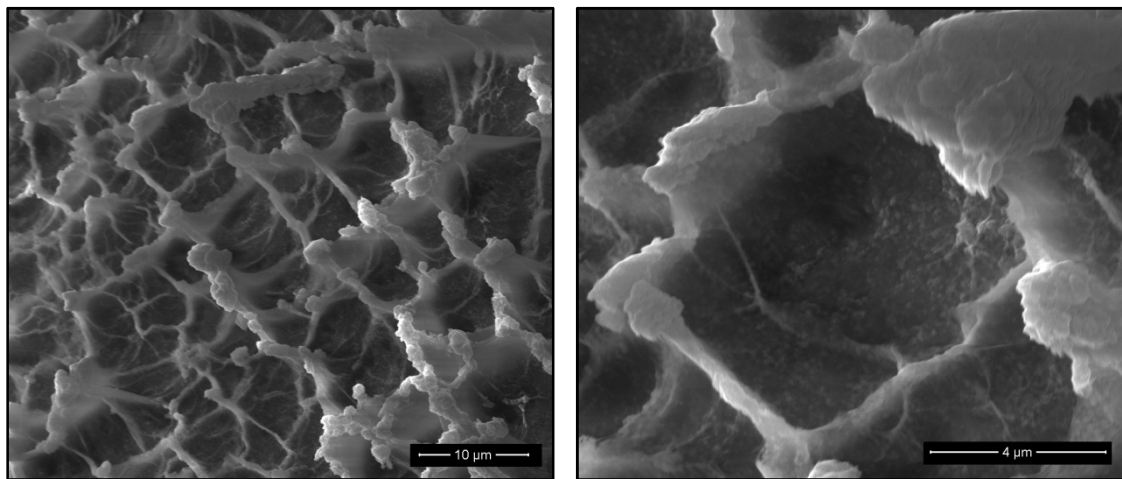
El análisis elemental mediante EDX puntual de la imagen 4.35A es mostrado en la figura 4.35B, es evidente la existencia de los picos asociados al hierro y oxígeno presentes en la muestra confirma la formación de magnetita.



**Figura 4.35.-** A) Imagen por HAADF-STEM de ferrogel SEBQ20-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. B)  
Análisis EDX de la muestra.

### 2.2.5 Ferrogel PNIPAM/CS/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> con relación 0.30 (CS/PNIPAM).

En la figura 4.36 se presentan las micrografías por SEM hacia el interior de los ferrogel con una relación de 0.3 CS/PNIPAM. Como puede ser visto y de manera similar para los sistemas anteriores, el ferrogel exhibe una estructura porosa y en el interior de los poros se localizan las partículas de óxido de hierro. El tamaño de poro oscila entre los 9 y 10  $\mu\text{m}$ . Al aumentar el contenido de quitosán en el sistema el tamaño de poro también se vio incrementado. Esto indica que la adición del biopolímero crea más canales dentro de las redes, lo cual es conveniente para la penetración de agua dentro de la red polimérica. Un resultado similar se presentó en el sistema con relación de 0.2, el cual el tamaño de poro también fue superior a los sistemas con concentraciones bajas de quitosán.

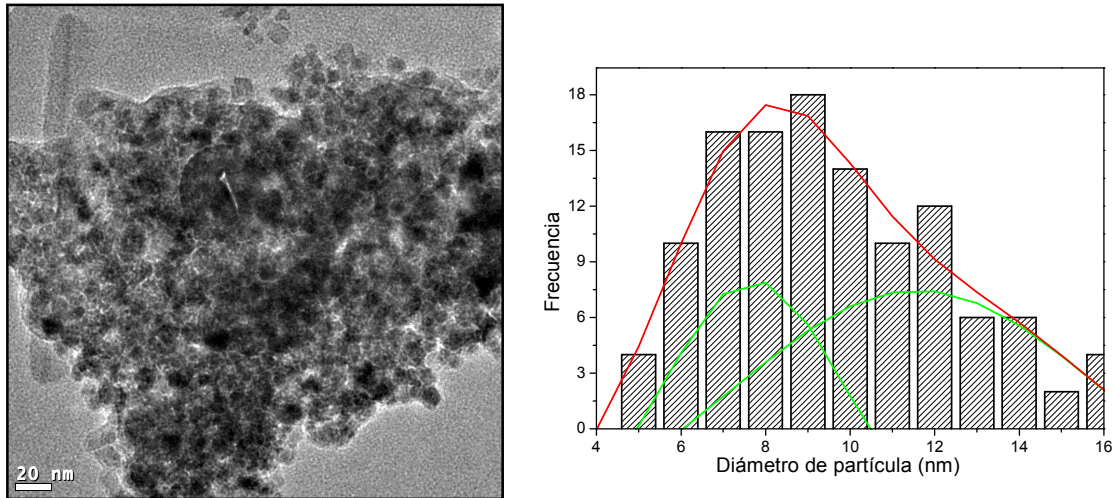


**Figura 4.36.-** Imágenes por microscopía electrónica de barrido de ferrogel con relación 0.30 (CS/PNIPAM).

La figura 4.37 muestra la imagen por TEM de la muestra SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> en la que notablemente se aprecia una gran aglomeración de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> embebidas en la matriz de polímero, sin embargo su tamaño es variante

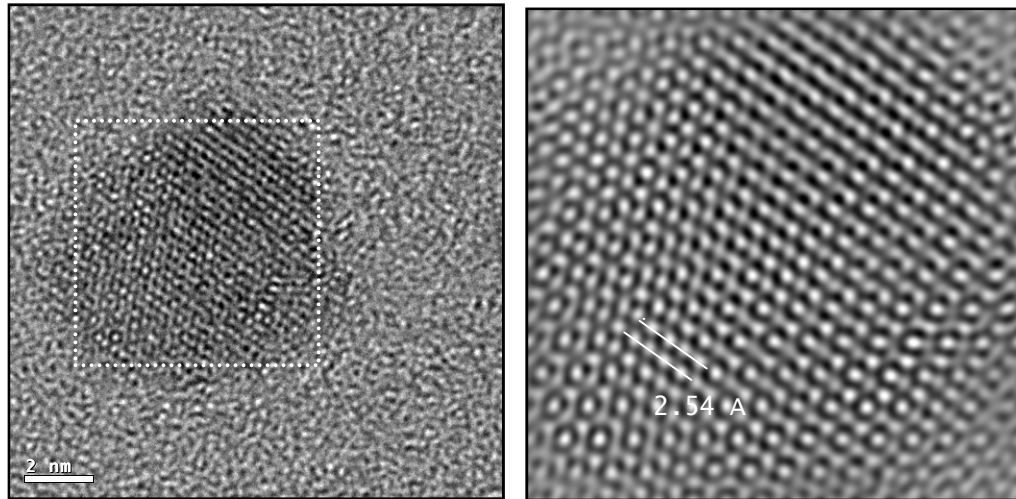


tal y como se indica en la figura 4.37B donde se observa una distribución de tamaños del tipo bimodal que cubra tamaños de diámetros entre 5 y 16 nm con máximos de frecuencias en 7.7 y 11.5 nm



**Figura 4.37.-** A) Imagen por TEM a muestra SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. B) Distribución de tamaño de nanopartículas en el ferrogel.

La figura 4.38 muestra una imagen de una nanopartícula por HRTEM y después de ser filtrada utilizando una transformación de Fourier, el arreglo de posiciones atómicas muestra una distancia interplanar de 2.54 Å. El espaciamiento entre plano es de similar magnitud al espaciamiento reportado para la familia de planos {311} de la fase magnetita.



**Figura 4.38.-** A) Imagen por HRTEM de la muestra SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. B) Imagen filtrada mediante transformada de Fourier de la zona seleccionada.

### 4.2.3 Propiedades térmicas de ferrogeles

#### 4.2.3.1 Estudio de la temperatura de solución crítica inferior en ferrogeles

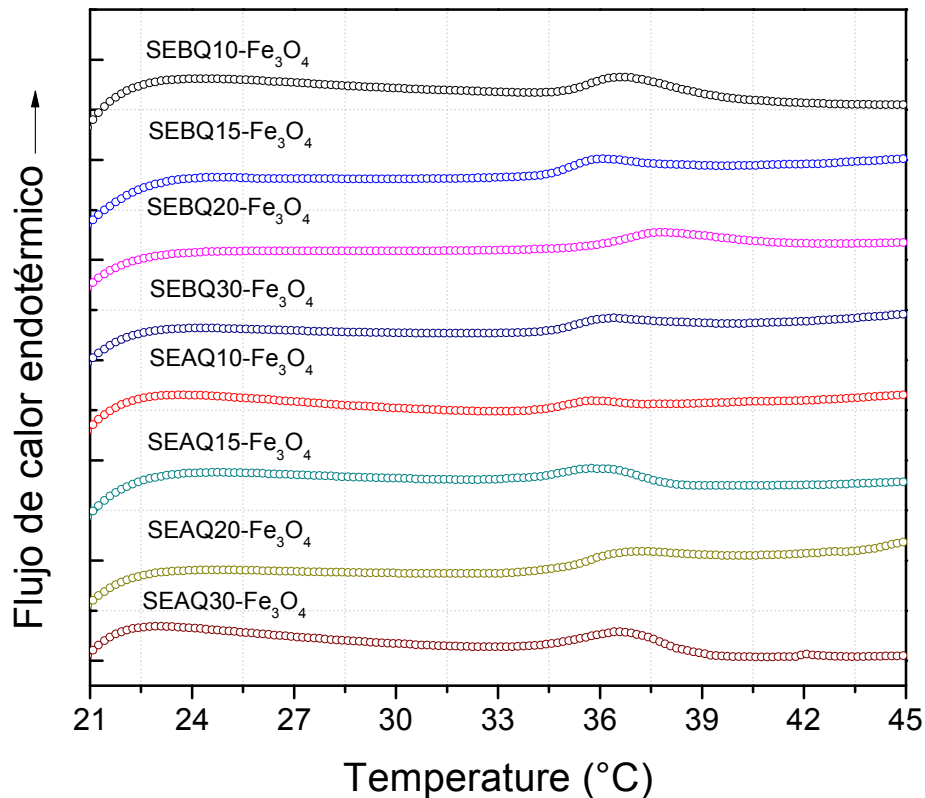
Como ya se ha comentado en la sección 4.1.2.1, la introducción de cadenas de quitosán en el sistema conlleva a un aumento en la hidrofiliidad provocando un aumento en los valores de LCST, y como ya se ha mencionado en el marco teórico, la LCST de los polímeros termosensibles aumenta al introducir monómeros más hidrofílicos a las cadenas del polímero.

En la figura 4.39 se muestran los termogramas de los ferrogeles obtenidos para todas las composiciones de CS/PNIPAM/BIS. Como se puede observar la incorporación de nanopartículas magnéticas no altera significativamente la LCST respecto al valor obtenido para las redes SIPN. Para la mayor parte de los sistemas apenas sufrieron un aumento en el valor de 1°C tal como puede ser visto en la tabla 4.5 respecto a la matriz polimérica. Este pequeño incremento en la LCST es debido a la presencia de nanopartículas magnéticas dentro del polímero. Desde un punto de vista termodinámico, este resultado no se entiende completamente. Trabajos previos<sup>113</sup> han explicado este efecto como resultado de fuertes interacciones entre nanopartículas-nanopartículas, las cuales impiden la agregación del polímero durante la transición de fase en la LCST, por lo que se requiere temperaturas más altas para contraer la matriz.

Sin embargo, vale la pena señalar que la introducción de nanopartículas magnéticas, podría introducir impedimentos estéricos dentro de la matriz del polímero, lo que podría dificultar la agregación de los segmentos de las cadenas de polímero que tiene lugar por arriba de la LCST, dando lugar a una temperatura más alta para superar esta barrera. Estos valores están en

concordancia con observaciones de Retama y colaboradores<sup>114</sup>, donde ellos recubrieron microgeles basados en PNIPAM con nanopartículas de óxido de hierro de la fase- $\gamma$  y mostraron un pequeño aumento en la temperatura de solución crítica inferior.

En el caso de la muestra SEAQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  se puede apreciar un pequeño pico endotérmico en  $\sim 42^\circ\text{C}$ , el cual puede ser atribuido a otra transición producto de cambios locales en la estructura de PNIPAM.



**Figura 4.39.-** Termogramas por calorimetría diferencial de barrido para ferrogeles con diferentes relaciones en peso CS/NIPAM a una velocidad de barrido de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$

**Tabla 4.5.-** Valores de LCST para las redes SIPN-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> determinadas por DSC.

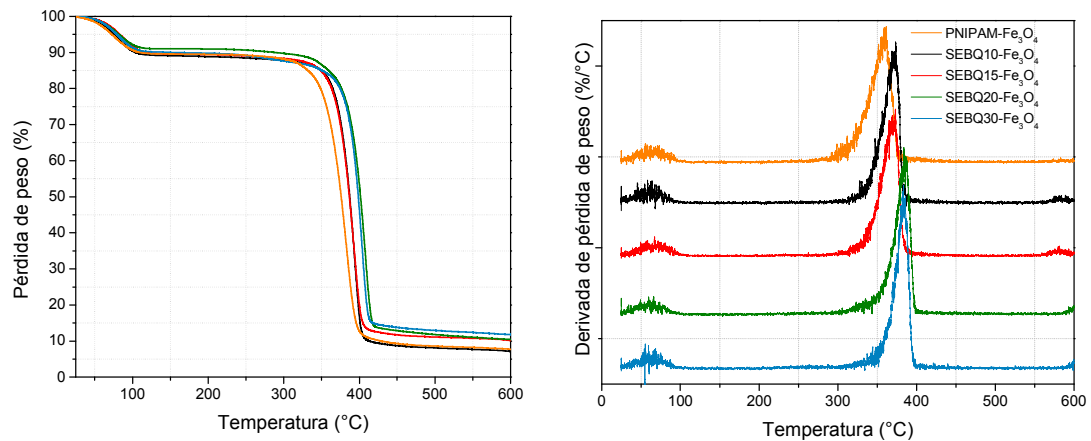
Ferrogel	LCST (°C)
SEBQ10- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	36.58
SEBQ15- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	35.63
SEBQ20- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	37.83
SEBQ30- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	36.42
SEAQ10- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	35.75
SEAQ15- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	36.17
SEAQ20- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	37.17
SEAQ30- Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	36.8

#### 4.2.3.2 Determinación de contenido de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> en Hidrogeles

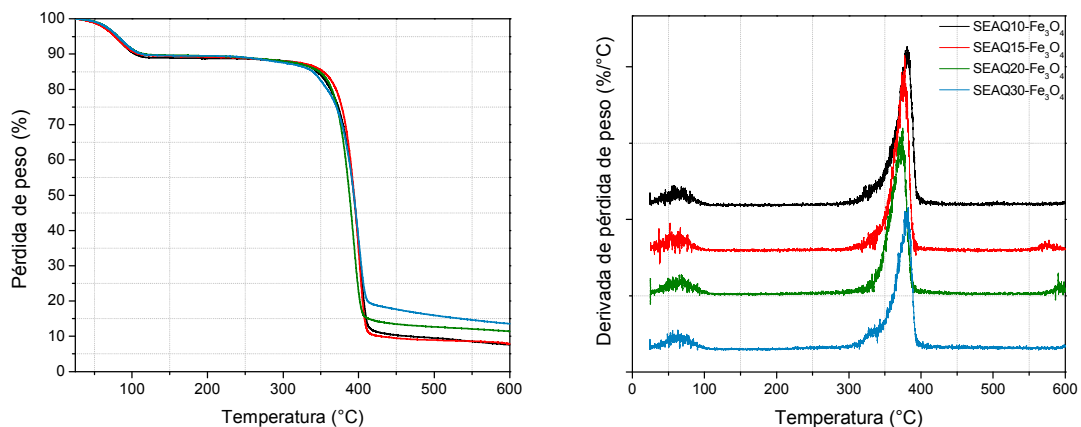
Las figuras 4.40 y 4.41 muestran los gráficos de pérdida de peso frente a la temperatura obtenidos para cada uno de los ferrogel mediante un equipo de análisis termogravimétrico (TGA) así como la primera derivada de la pérdida en peso. El primer paso de pérdida de peso en el intervalo de temperatura de 25-130 °C, indica la evaporación del agua residual en todas las muestras, aproximadamente entre el 9 y 10 % en peso se pierde por agua asociada a los hidrogeles.

El segundo paso entre 250-420°C involucra la pérdida en peso debido a la descomposición de las cadenas de quitosán y Poli(N-isopropilacrilamida). Es notorio que para los sistemas con mayor contenido de quitosán presentan valores de degradación del polímero mucho menor, por ejemplo en el caso del sistema SEAQ10-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> se tiene un pérdida del 88.4 % de la fracción polimérica mientras que para el ferrogel SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> se tiene una pérdida asociada al

polímero de 80.9 %. Esta pérdida en masa corresponde a los procesos de depolimerización y descomposición de los diferentes grupos acetilo y amino del quitosán.



**Figura 4.40.-** A) Curvas TGA para ferrogel con diferentes relaciones en peso de CS/PNIPAM; 0, 0.10, 0.15, 0.20 y 0.30 respectivamente y con 1.9 % de BIS. B) Primera derivada del peso para cada de las muestras.



**Figura 4.41.-** A) Curvas TGA para ferrogel con diferentes relaciones en peso de CS/PNIPAM, 0.10, 0.15, 0.20 y 0.30 respectivamente y con 3.8 % de BIS. B) Primera derivada del peso para cada de las muestras.

A temperaturas por encima de 420 °C, el hidrogel está completamente descompuesto, además en el rango de 450-600 °C no existe un cambio significativo en la pérdida de masa, por lo cual, el peso residual puede ser atribuido al contenido de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . De acuerdo a las curvas TGA, el contenido de magnetita en los ferrogel se muestra en la tabla 4.6.

Puede ser observado un incremento en el contenido de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  cuando la relación CS/PNIPAM en los hidrogeles aumenta. Como ya se mencionó anteriormente y se corrobora mediante las medidas TGA, esta tendencia puede ser atribuida a que cuando las redes semi-interpenetradas con mayor contenido de quitosán al ser hinchadas en la solución de sales de Fe (II) y Fe (III) presentan una mayor coordinación de estos cationes con los grupos hidroxilo y amino del quitosán. Al haber una mayor retención de cationes en el sistema, estos al ser oxidados mediante NaOH formarán una mayor cantidad de óxido de hierro.

**Tabla 4.6.-** Contenido de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en los ferrogel

Ferrogel	% $\text{Fe}_3\text{O}_4$
SEBQ10- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	7.06
SEBQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	9.94
SEBQ20- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	10.39
SEBQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	11.76
SEAQ10- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	7.55
SEAQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	7.62
SEAQ20- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	11.33
SEAQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$	13.48

#### 4.3.4 Propiedades magnéticas estáticas de ferrogel PNIPAM/CS/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Para obtener información acerca de las propiedades magnéticas del sistema de nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> cargadas en hidrogeles de PNIPAM-CS se obtuvieron curvas de magnetización y medidas ZFC/FC de cada una de las muestras.

##### 4.3.4.1 Sistema SEB15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

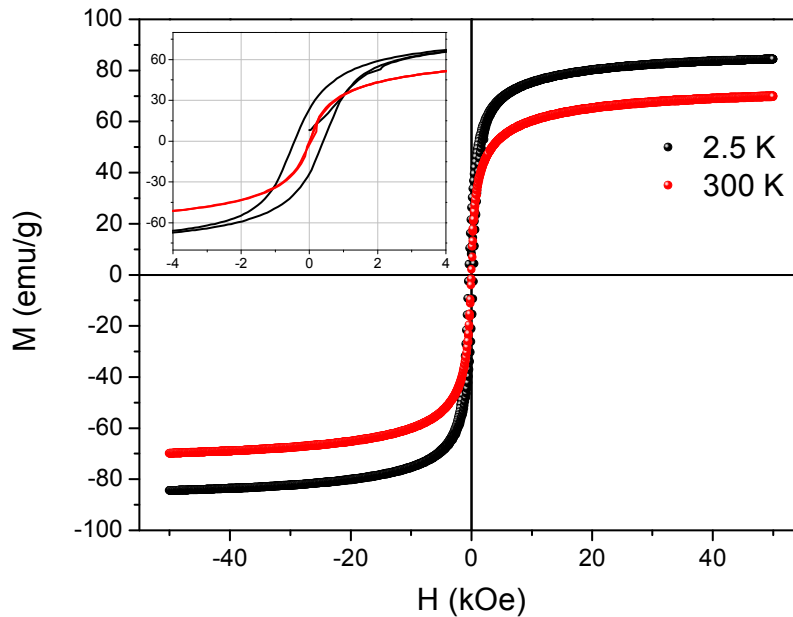
En la figura 4.42 se muestran las curvas de magnetización frente al campo aplicado,  $M$  vs  $H$ , obtenidas para la muestra SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, a las temperaturas de 2.5 y 300 K. Como se observa, a 2.5 K la muestra posee un comportamiento atribuible a un ferromagneto, con una magnetización de saturación de 83 emu/g, un campo coercitivo de 391.5 Oe y una remanencia de 23.3 emu/g; el valor de la magnetización de saturación fue obtenido a partir de la curva de magnetización inicial en función del inverso del campo,  $1/H$ , donde  $M_s$  es calculado por la extrapolación de la curva hasta que  $1/H$  se aproxime a cero (véase figura 4.43).

El cociente entre la remanencia y la magnetización de saturación fue de 0.28 por debajo de 0.5 que es el valor máximo que puede alcanzar un sistema compuesto por partículas con una distribución de tamaños y anisotropía uniaxial que se encuentren orientadas al azar a baja temperatura<sup>115</sup>

A 300 K, se puede observar en la curva la ausencia de campo coercitivo y remanencia, lo que cual sugiere que la magnetita sintetizada se encuentra como pequeñas partículas de un solo dominio magnético, que a su vez se encuentra por encima de su temperatura de bloqueo, características propias del régimen superparamagnético. Asimismo, el valor de magnetización de

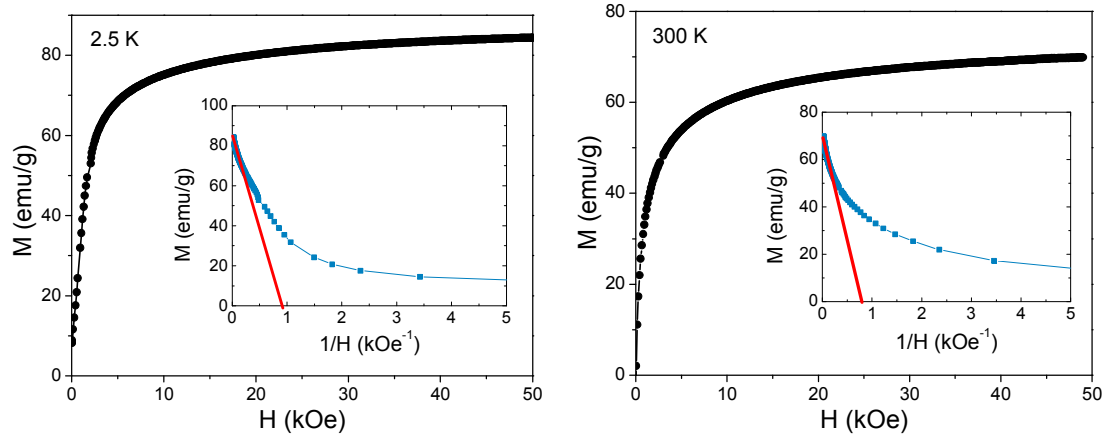


saturación a 300 K fue de 68.5 emu/g menor al valor reportado para  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en bulto (92 emu/g)<sup>116</sup>. Esta variación en la magnetización de saturación se puede atribuir a fenómenos de frustración magnética hacia el interior de las nanopartículas, producto del acoplamiento entre espines de una fase magnética desordenada y una de orden ferrimagnético.



**Figura 4.42.-** Curvas de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEBQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$

Al reducir el tamaño de las nanopartículas se origina un mayor número de cationes en la superficie. Estos cationes pueden ocupar sitios de coordinación incompleta, por lo que su orientación es incapaz de ser co-lineal con los espines que se encuentran hacia el interior de las nanopartículas. Esta configuración de espines da origen a una respuesta magnética frustrada del núcleo ferrimagnético de las nanopartículas debido a la interacción entre los espines de una fase magnética desordenada en la superficie<sup>117</sup>.

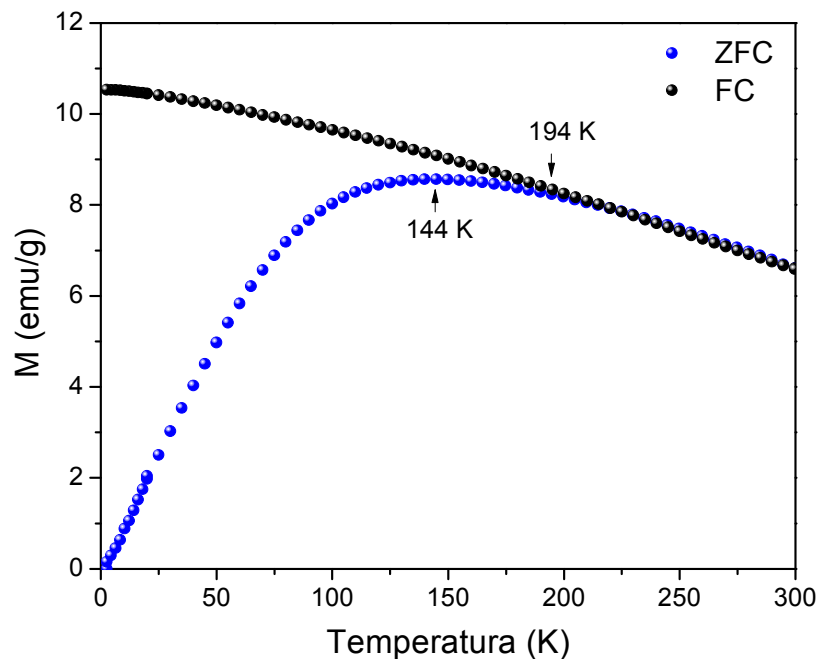


**Figura 4.43.-** Curvas de magnetización inicial en función de  $H$  (kOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEBQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . El inserto  $M$  Vs  $1/H$  fue usado para evaluar la magnetización de saturación.

La figura 4.44 muestra las curvas ZFC/FC de la magnetización frente a la temperatura para la muestra SEBQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  con un campo aplicado de 100 Oe, dichas curvas nos permiten calcular la temperatura de la transición del régimen ferromagnético al superparamagnético. En la curva correspondiente al ZFC se puede observar que la magnetización aumenta en función de la temperatura, hasta alcanzar un valor máximo a 144 K para posteriormente decaer. Este comportamiento puede atribuirse a que los momentos magnéticos en la muestra están ordenados al azar a temperatura ambiente y permanecen así después del enfriamiento. Al incrementar la temperatura se les proporciona la energía suficiente para que éstos se re-orienten, lo cual se observa a manera de la disminución del campo. La temperatura que corresponde al máximo de la curva ZFC es la temperatura de bloqueo  $T_B$  (la cual es dependiente del volumen de la partícula, de su anisotropía y de su orientación con respecto al campo aplicado). Por debajo de 144 K no existe la energía térmica suficiente para que los dipolos magnéticos se re-orienten por lo que la respuesta de partículas puede decirse ferromagnética, tal y como se observó en el lazo de histéresis medido a 2.5 K. A valores de temperatura mayores a 144 K existe la energía

térmica suficiente para que los dipolos magnéticos se re-orienten lejos de la dirección del campo aplicado y, en consecuencia, el material se comporte como superparamagneto. Esto corrobora las observaciones hechas respecto al comportamiento del lazo de histéresis obtenido a 300 K; por encima de la temperatura de bloqueo, la re-orientación de los momentos magnéticos en la muestra no es dirigida por el campo aplicado, sino por las fluctuaciones térmicas asociadas a la energía térmica.

Más aún, en la figura 4.4 es evidente que la  $T_B$  no coincide con la temperatura a la cual se separan las curvas de ZFC y FC, lo cual significa que existe una ancha distribución de tamaños e interacciones entre las nanopartículas.



**Figura 4.44.-** Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEBQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . El campo aplicado fue de 100 Oe.

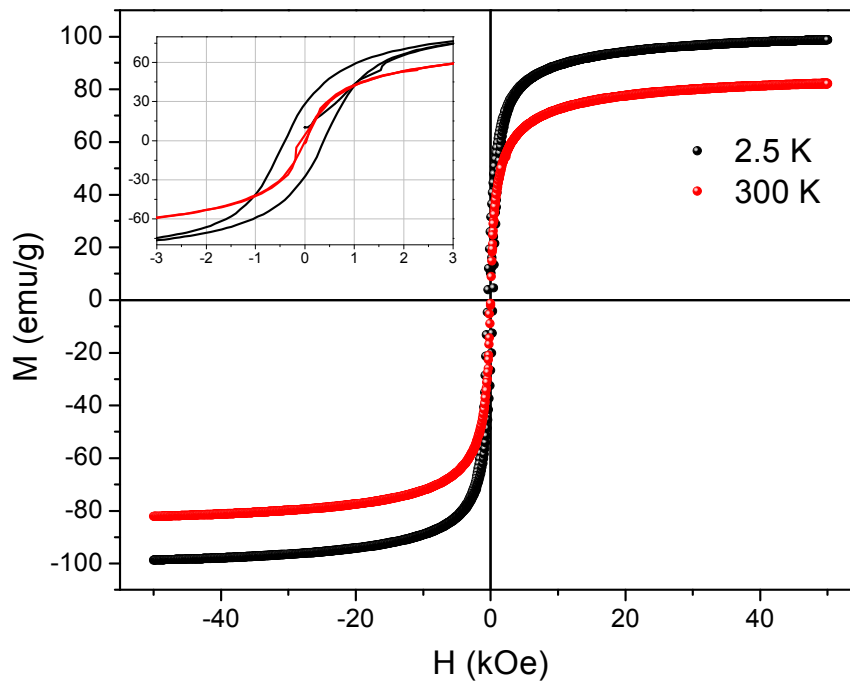
El inserto corresponde a  $d(M_{\text{FC}} - M_{\text{ZFC}})/dT$  Vs T

La temperatura de irreversibilidad,  $T_F$ , donde ocurre la separación de las curvas de magnetización tanto la ZFC como la FC se encuentra a 194 K aproximadamente, más alta que la  $T_B$  (144 K). Dicha irreversibilidad puede asociarse a la respuesta de una fase magnética desordenada, cuya re-orientación es progresivamente “congelada” a medida que la temperatura disminuye durante el proceso FC. De esta forma podemos definir la  $T_F$  como la temperatura promedio a la que inicia el proceso de congelamiento de la orientación de los espines de la fase magnética desordenada. Como ya se mencionó, al disminuir el tamaño de la partícula, su relación superficie/volumen aumenta lo que ocasiona un aumento en la cantidad de cationes en la superficie, los cuales presentarán una coordinación incompleta frustrando los espines. Estos espines no contribuyen a la magnetización del material sino hasta que su re-orientación sea polarizada en el sentido del campo aplicado. Esto se alcanza congelando su re-orientación en presencia de un campo magnético mediante el proceso FC lo que causa la irreversibilidad de las curvas.

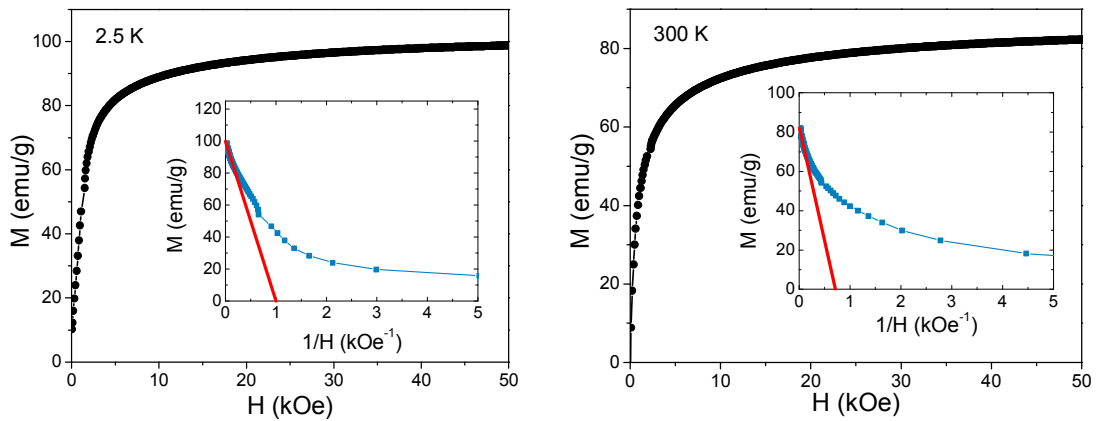
#### 4.3.4.2 Sistema SEAQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

La figura 4.45 muestra las curvas de magnetización frente al campo aplicado para la muestra SEAQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a 2.5 y 300 K. A una temperatura de 2.5 K, al igual que la muestra SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (la cual presentaba menor cantidad de agente entrecruzante) se presenta un comportamiento típico de un material ferromagneto. La magnetización de saturación fue obtenida a partir de la curva de magnetización inicial en función del inverso del campo (véase figura 4.46) obteniéndose un valor de 97.7 emu/g, presento una coercitividad de 385.6 Oe y una remanencia de 27.7 emu/g. El valor de  $M_R/M_S$  fue de 0.28 por debajo de 0.5 por lo que se puede asumir que el sistema está formado por partículas con anisotropía uniaxial que se encuentren orientadas al azar a temperaturas bajas.

Por otro lado, a 300 K no se presentó campo coercitivo ni remanencia características de un material superparamagnético. El valor de magnetización de saturación fue de 81.3 emu/g, apenas por debajo de los 92 emu/g que corresponde al valor de  $M_S$  de la  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  como material masivo o en bulto.

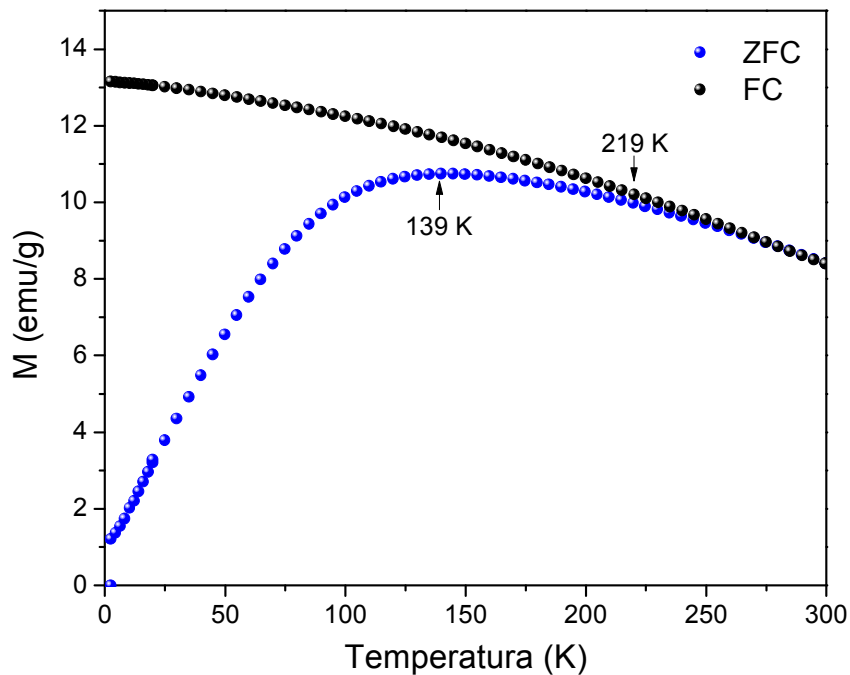


**Figura 4.45.-** Lazos de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEAQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .



**Figura 4.46.-** Curvas de magnetización inicial en función de  $H$  (kOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEAQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . El inserto  $M$  Vs  $1/H$  fue usado para evaluar la magnetización de saturación.

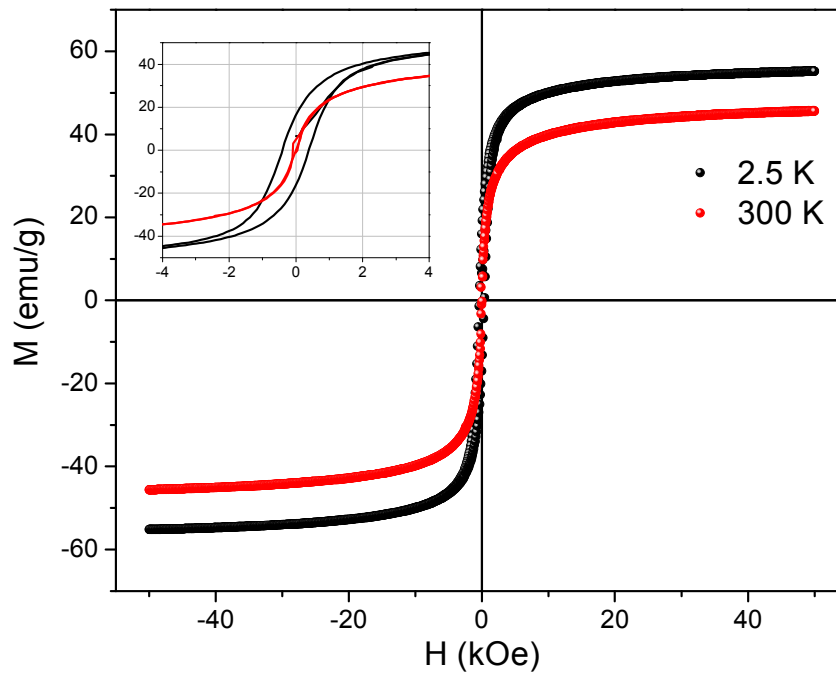
Las curvas expuestas en la figura 4.47 muestran la dependencia de la magnetización con la temperatura en proceso ZFC y FC, a un campo aplicado de 100 Oe para el sistema SEAQ15- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  y las cuales fueron usadas para estimar que la temperatura de bloqueo del sistema corresponde 139 K. El comportamiento de las curvas  $M$  vs  $T$  estaría indicando la presencia de una amplia distribución de tamaños de partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en la muestra. Aunado a esto, al igual que la muestra antes descrita, se observa que la Temperatura de irreversibilidad es de 219 K muy por encima de su  $T_B$  lo que hace suponer que existe de igual manera un proceso de congelamiento de una fase magnética desordenada en la superficie de las partículas y solo los espines que se encuentran frustrados, por efecto de los cationes en la superficie, contribuirán a la magnetización del sistema en la curva FC causando la irreversibilidad del proceso.



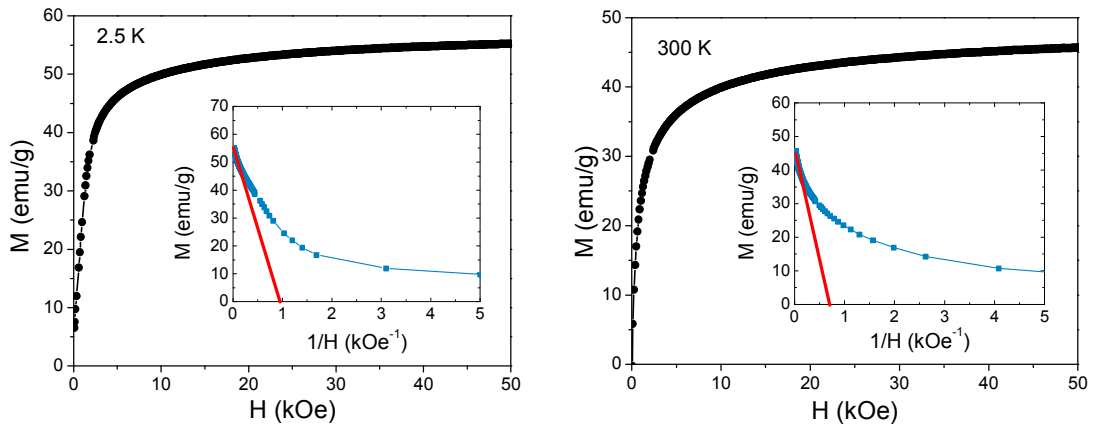
**Figura 4.47.-** Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEAQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a un campo aplicado de 100 Oe. El inserto corresponde a  $d(M_{FC}-M_{ZFC})/dT$  Vs T.

#### 4.3.4.3 Sistema SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

La figura 4.48 muestra las curvas de magnetización frente al campo para la muestra SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a 2.5 y 300 K. El lazo de histéresis a 2.5 K da información acerca del comportamiento del material como ferromagneto, con una magnetización de saturación calculada de 53.7 emu/g, una coercitividad de 388.8 Oe y una remanencia de 16.2 emu/g (véase figura 4.49). El valor de la relación de  $M_R/M_S$  fue de 0.3, al igual que las muestras anteriores las partículas en el sistema tienen una anisotropía uniaxial.



**Figura 4.48.-** Lazos de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

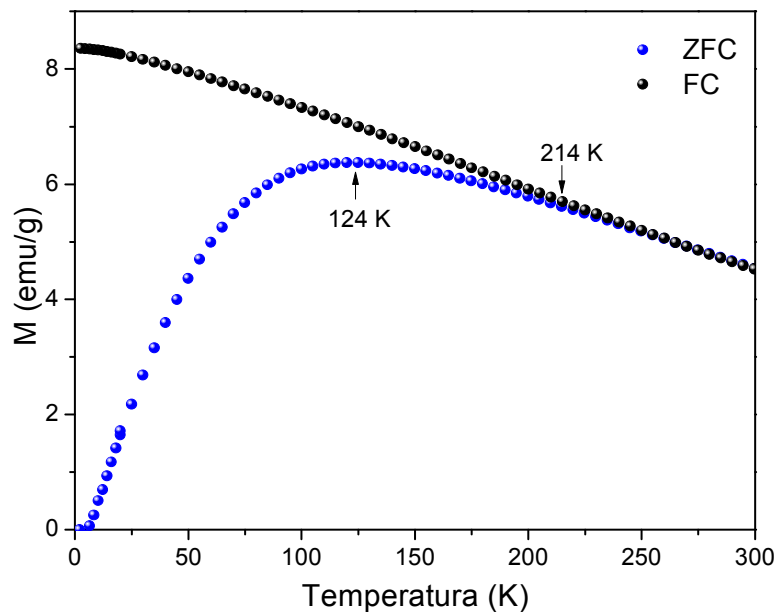


**Figura 4.49.-** Curvas de magnetización inicial en función de  $H$  (kOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. El inserto  $M$  Vs  $1/H$  fue usado para evaluar la magnetización de saturación.



A 300 K, el ciclo de magnetización no presenta coercitividad ni remanencia por lo que se tiene un comportamiento superparamagnético con una  $M_S$  de 44.1 emu/g.

Las curvas ZFC y FC a 100 Oe para la muestra SEBQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  son presentadas en la figura 4.50. Se puede observar que la curva de magnetización ZFC presenta un máximo proporcional a la  $T_B$  a 124 K. Así mismo se puede apreciar irreversibilidad a una  $T_F = 214$  K por encima de la temperatura de bloqueo y tal como ya fue descrito anteriormente, esta diferencia de las temperaturas se atribuye a la contribución de una fase magnética desordenada localizada en la superficie de las nanopartículas de magnetita. El ancho que muestra la curva ZFC nos hace suponer de igual manera la existencia de una amplia distribución de tamaños de partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

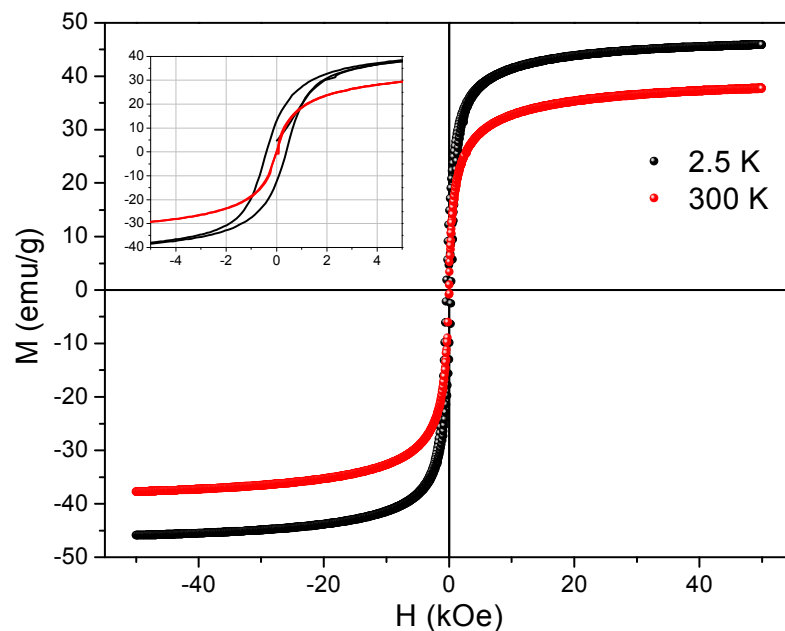


**Figura 4.50.-** Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEBQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  a un campo aplicado de 100 Oe.

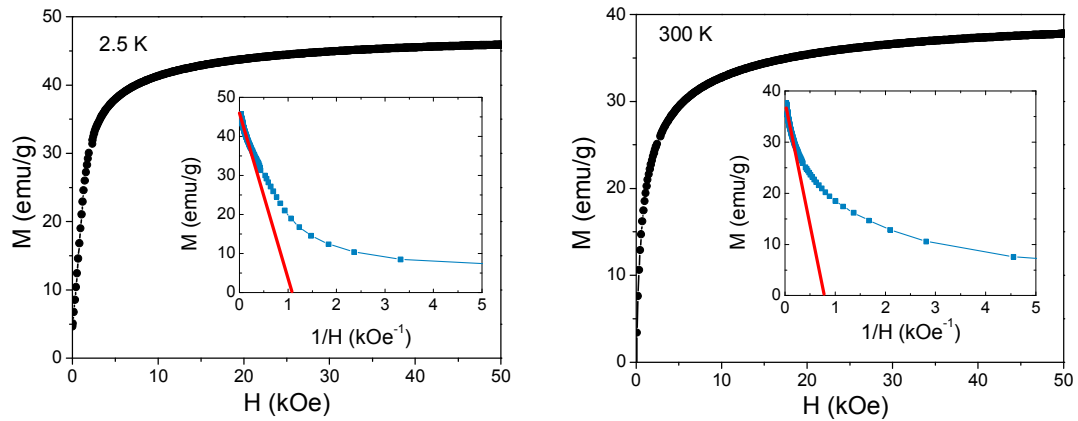
El inserto corresponde a  $d(M_{FC}-M_{ZFC})/dT$  Vs T

#### 4.3.4.4 Sistema SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

En la figura 4.51 se muestran las curvas de magnetización frente al campo para la muestra SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. A una temperatura de 2.5 K se puede observar el lazo de histéresis con una notable campo coercitivo de 381.5 Oe, una remanencia de 12.6 emu/g y una magnetización de saturación de 44.5 emu/g, la cual se calculó a partir de la extrapolación de la curva M Vs 1/H hasta que 1/H tome un valor de cero (véase figura 4.52). Al igual que para las muestras anteriores, el valor de  $M_R/M_S$  fue de 0.28 por lo que el sistema se compone de partículas con anisotropía uniaxial y se encuentran orientadas al azar a baja temperatura. El ciclo de magnetización a 300 K, por encima de su temperatura de bloqueo, se muestra un comportamiento superparamagnético ya que carece de remanencia y coercitividad. La magnetización de saturación calculada a partir de la figura 4.52 fue de 36.3 emu/g.

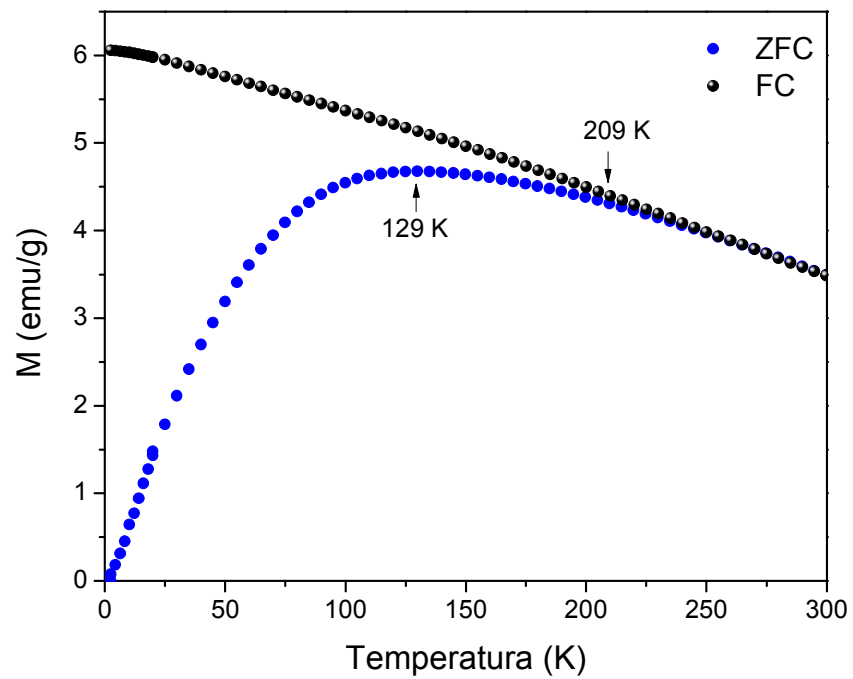


**Figura 4.51.-** Lazos de histéresis obtenidos a 2.5 K y 300 K para la muestra SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>



**Figura 4.52.-** Curvas de magnetización inicial en función de  $H$  (kOe) a 2.5 y 300 K para la muestra SEAQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . El inserto  $M$  Vs  $1/H$  fue usado para evaluar la magnetización de saturación.

En la figura 4.53 se muestran las curvas de magnetización ZFC y FC obtenidas a 100 Oe para la muestra SEAQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . El ancho de la curva ZFC da indicios de una amplia distribución de tamaños de partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . La temperatura de bloqueo para este sistema fue de 129 K. Se puede apreciar de manera notable que a 209 K inicia la irreversibilidad entre las curvas ZFC y FC y cuyo comportamiento se puede explicar debido a que hay una respuesta en conjunto de los espines de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  que se encuentran bloqueados en el sentido del campo aplicado, así como la respuesta de los espines de una fase magnética desordenada, en la cual su orientación está congelada a temperaturas por debajo de la temperatura a la cual ocurre la irreversibilidad.



**Figura 4.53.-** Curvas ZFC y FC de la magnetización en función de la temperatura para la muestra SEAQ30- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  a un campo aplicado de 100 Oe. El inserto corresponde a  $d(M_{\text{FC}}-M_{\text{ZFC}})/dT$  Vs T

#### 4.3.4.5 Determinación de tamaño de partícula magnético

De acuerdo a la extensión de la teoría de Langevin, reportada para el superparamagnetismo<sup>118</sup>, se puede calcular el tamaño de partícula magnético medio ( $D_M$ ) así como su distribución de tamaños ( $\sigma$ ). Si se hace la suposición de una distribución logarítmica normal del volumen de las partículas, las curvas de magnetización a temperatura ambiente pueden ser usadas para calcular el diámetro. Las ecuaciones para calcular el diámetro magnético medio y su desviación estándar se muestran a continuación:

$$D_M = \left[ \frac{18KT}{\pi M_{SB}} \left( \frac{\chi_{ini}}{3M_S} \frac{1}{H_0} \right)^{1/2} \right]^{1/3}$$

$$\sigma = \frac{1}{3} \left[ \ln \left( \frac{3\chi_{ini}}{M_S} \frac{1}{H_0} \right) \right]^{1/2}$$

Donde  $\chi_{ini}$  es la susceptibilidad inicial y se calcula a campos bajos,  $M_S$  y  $M_{SB}$  son las magnetizaciones de saturación del ferrogel y de la magnetita como material en bulto. El parámetro  $1/H_0$  es definida como el valor para el cual la tangente de la curva  $M$  vs  $1/H$  en campos altos cruza el eje  $1/H$ .

Los valores obtenidos se muestran en la tabla 4.7. Se puede observar que el tamaño magnético calculado es menor al comparación con los tamaños de partículas encontrados mediante microscopía de transmisión para los ferrogeles SEBQ15- $Fe_3O_4$  y SEBQ30- $Fe_3O_4$ , esto se debe a que el tamaño magnético que se obtiene por este método pertenece al tamaño dentro de la partícula donde

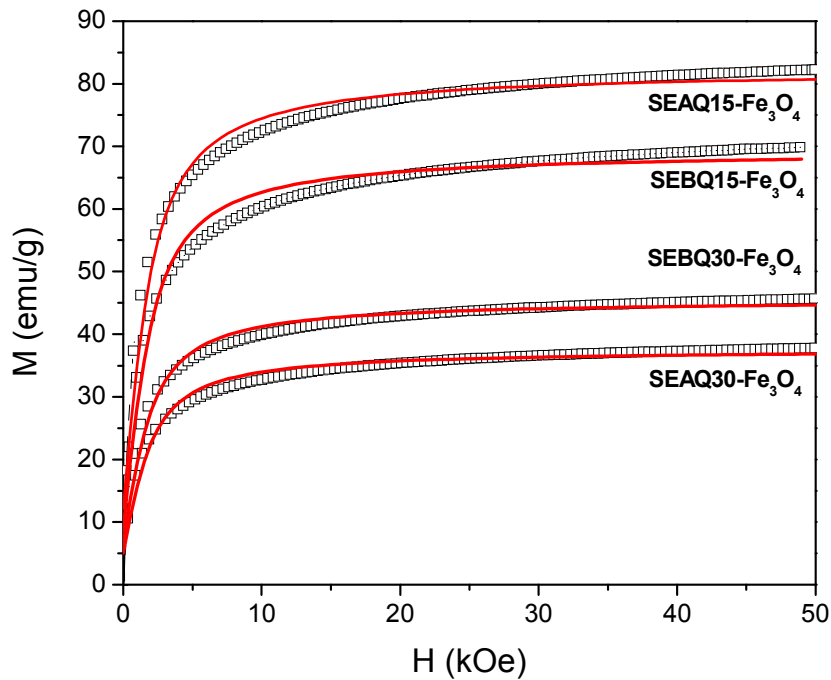
los espines rotan coherentemente cuando se les aplica el campo magnético y su valor suele ser ligeramente menor al calculado por microscopía electrónica debido a la capa superficial no magnética que no contribuye a la magnetización de las partículas.

**Tabla 4.7.-** Valores de tamaños magnéticos calculados a partir de las curvas de magnetización inicial a 300 K

	$D_M$ (nm)	$\sigma$
<b>SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	5.20	0.42
<b>SEAQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	5.35	0.47
<b>SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	4.32	0.30
<b>SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	4.86	0.41

En la figura 4.54 se muestra la comparación de los datos experimentales obtenidos de la magnetización inicial a 300K con las curvas predichas por la ecuación de Langevin para cada una de las muestras. Se puede observar que el ajuste es bastante bueno, lo que indica que los dipolos magnéticos rotan individualmente al aplicar el campo magnético, por lo que hay una disminución en las interacciones dipolares atribuible a que las cadenas poliméricas de hidrogel recubren las nanopartículas aislándolas unas de otras.

Se pueden observar pequeñas desviaciones atribuidas a la distribución de tamaños de partículas en la muestra así como a las interacciones entre partículas.



**Figura 4.54.-** Ajuste de la imanación inicial de los ferrogel a la función de Langevin a 300 K.

Lo anterior puede ser explicado desde el punto de vista que si disminuimos el campo magnético desde campos magnéticos altos hasta un campos de entre 5-15 KOe, los valores experimentales se encuentran por debajo de lo que predice Langevin, posiblemente porque las partículas más pequeñas son las que primero relajan sus dipolos magnéticos por acción de la temperatura, después, a campos menos a 5 KOe, la magnitud de la magnetización de los datos experimentales es mayor a lo que predice Langevin debido a que las partículas más grandes son las que quedan por relajarse.

En resumen como puede ser visto en la tabla 4.8, a 2.5 K los valores de campo coercitivo están por debajo de los 500 Oe, comportamiento atribuible a un

ferromagneto. Otro punto a destacar es que los valores de campo coercitivo tienden a aumentar cuando el tamaño de la partícula aumenta, aun considerando que es poca la diferencia entre tamaños de partículas (un poco más de un 1 nm), se podría asumir que la anisotropía superficial no es del origen de la coercitividad, si fuera así la coercitividad tendería a disminuir<sup>119</sup>.

**Tabla 4.8.-** Propiedades estructurales y magnéticas de los ferrogeles

Propiedades magnéticas					
	2.5 K			300 K	
	M <sub>S</sub> (emu/g)	M <sub>R</sub> (emu/g)	H <sub>C</sub> (Oe)	M <sub>S</sub> (emu/g)	D <sub>M</sub> (nm)
<b>SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	83.0	23.3	391.5	68.5	5.20
<b>SEAQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	97.7	27.7	385.6	81.3	5.35
<b>SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	53.7	16.2	388.8	44.1	4.32
<b>SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	44.5	12.6	381.5	36.3	4.86

En la tabla 4.9 se resumen las temperaturas de bloqueo y de irreversibilidad para las ferrogeles analizados. Puede ser visto a que menor cantidad de quitosán, donde el diámetro magnético es más grande, la temperatura de bloqueo fue mayor, esto se puede explicar desde el punto de vista que la T<sub>B</sub> se encuentra asociada a la energía de barrera y por ello se incrementa con el aumento del tamaño de partícula. La temperatura de irreversibilidad dio indicios de la amplia distribución de tamaños de partícula que se encuentran en el hidrogel ya que los valores se encuentran alejados a los de la temperatura de bloqueo.

**Tabla 4.9.-** Temperaturas de bloqueo y de irreversibilidad de los ferrogeles

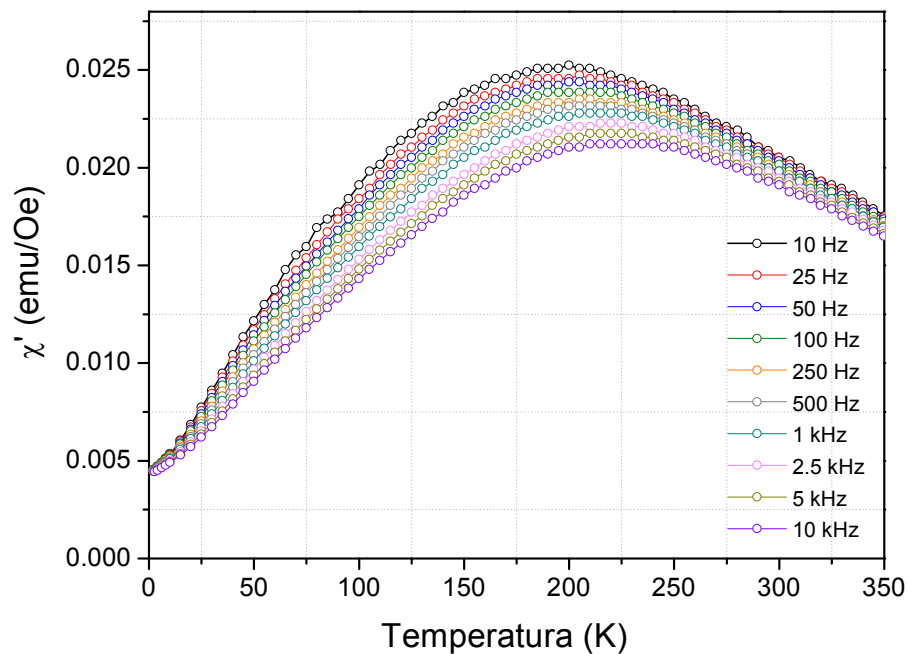
	T <sub>B</sub> (K)	T <sub>irr</sub> (K)
<b>SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	144	194
<b>SEAQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	139	219
<b>SEBQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	124	214
<b>SEAQ30-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	129	209



### 4.3.5 Propiedades magnéticas dinámicas de ferroteles

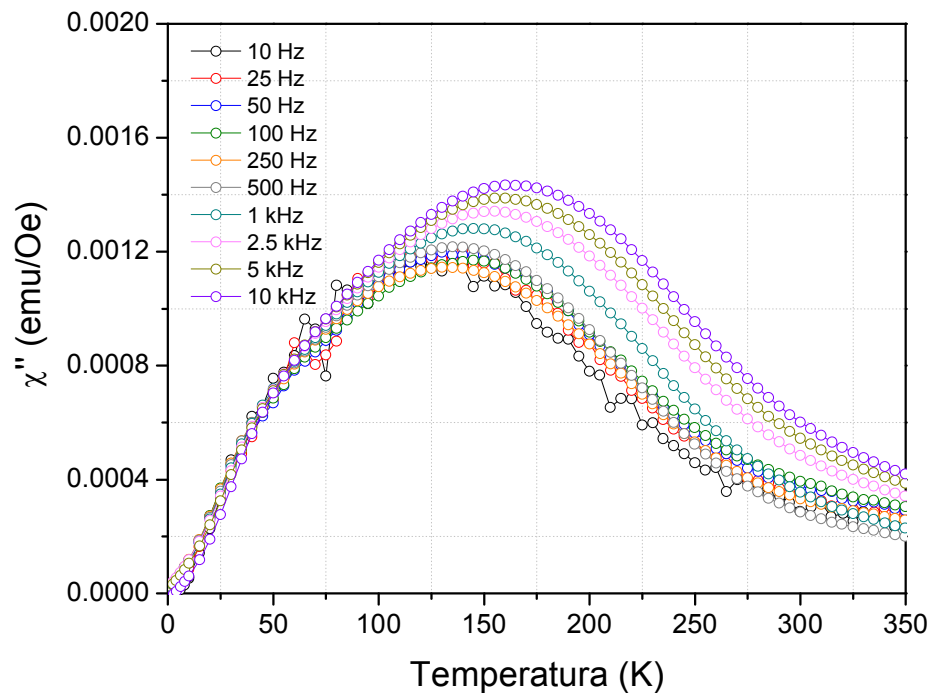
#### 4.3.5.1 Sistema SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

La figura 4.55 muestra la susceptibilidad en-fase o real,  $\chi'$ , en función de la temperatura a diferentes frecuencias para la muestra SEBQ15. Se puede observar que la magnitud de la componente real incrementa a medida que la temperatura aumenta hasta alcanzar un máximo a cierta temperatura,  $T_B$ , posteriormente la magnitud de la componente real decae. Por debajo de  $T_B$ , el incremento de  $\chi'$  se asocia a la relajación de los espines de las nanopartículas sobre su barrera anisotrópica, a medida que la temperatura incrementa, la energía térmica inducida al sistema supera la energía anisotrópica que bloquea la re-orientación de los espines de las partículas, consecuentemente a esto responderán al campo magnético oscilante aplicado.



**Figura 4.55.-** Curva ZFC de la componente real de la susceptibilidad magnética compleja obtenidas de la muestra SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a frecuencias de 10 Hz hasta 10kHz.

Como se puede observar, el máximo de la curva  $\chi'$  Vs T se desplaza a temperaturas mayores y su amplitud disminuye a medida que aumenta la frecuencia del campo magnético oscilante aplicado. Por otro lado, en la figura 4.56 se muestra la susceptibilidad fuera-de-fase o imaginaria,  $\chi''$ , en función de la temperatura para la muestra SEBQ15 a diferentes frecuencias, las cuales se indican en la gráfica. Para cada frecuencia la dependencia de  $\chi''$  con la temperatura exhibe un pico robusto con un máximo a cierta temperatura, dicho máximo se incrementa con la frecuencia. El incremento de la magnitud de la componente imaginaria se atribuye a que los espines de las nanopartículas se activan para responder al campo magnético oscilante, por lo que parte del trabajo magnético realizado por el campo oscilante sobre los espines es disipado, lo cual conlleva al aumento de  $\chi''$  en función de la temperatura.



**Figura 4.56.-** Curva ZFC de la componente imaginaria de la susceptibilidad magnética compleja obtenidas de la muestra SEBQ15-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> a frecuencias de 10 Hz hasta 10kHz.

De los mecanismos físicos capaces de generar calentamiento al emplear campos magnéticos alternos a materiales superparamagnéticos es mediante pérdidas por relajación. En este tipo mecanismo se encuentran dos fenómenos físicos distintos conocidos como relajación de Brown ( $\tau_B$ ) y de Néel ( $\tau_N$ ).

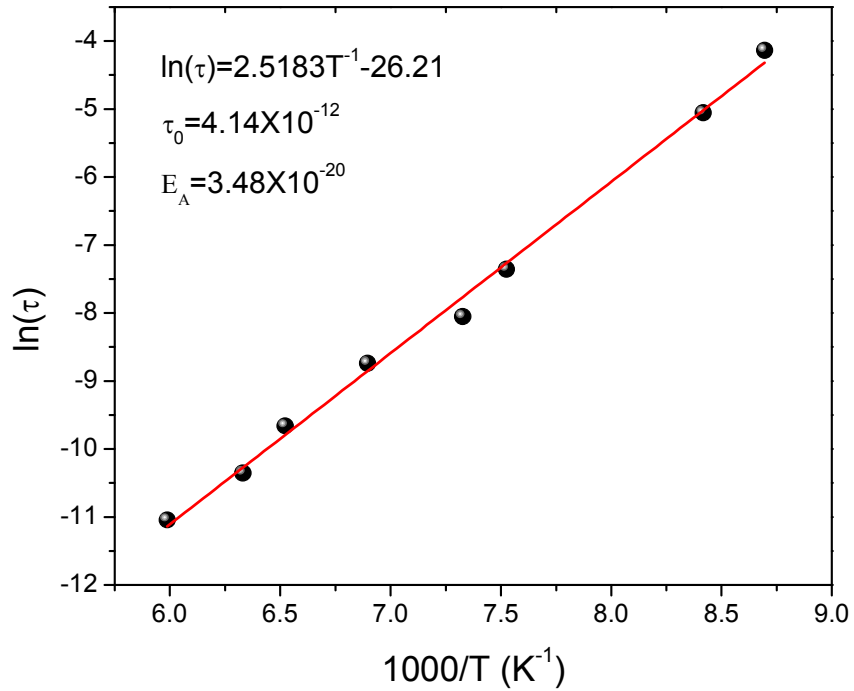
En el caso del mecanismo de relajación de Néel el tiempo respuesta está en función de la temperatura de acuerdo la ecuación tipo Arrhenius siguiente:

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{E_A}{K_B T}\right)$$

donde  $\tau$  es el tiempo de relajación de los momentos magnéticos de las partículas,  $K_B$  constante de Boltzman,  $E_A$  es la barrera energética promedio que hay que superar para que el momento magnético cambie de dirección y  $\tau_0$  es el tiempo de respuesta característico del material y puede tomar valores de  $10^{-9}$  -  $10^{-13}$  s para partículas superparamagnéticas.

En la figura 4.57 se muestra el gráfico del máximo de la componente imaginaria en un grafico de  $\ln(\tau)$  vs  $1000/T$ , esto con el propósito de entender como los espines de los ferrogel se relejan. Como se puede observar, el máximo de la componente imaginaria puede ser descrita mediante la ecuación de relajación de Néel, encontrándose un valor de  $\tau_0 = 4.1 \times 10^{-12}$  y una  $E_A$  de  $3.48 \times 10^{-20}$ . De acuerdo a estos datos obtenidos se puede observar que el modelo Néel-Arrhenius se ajusta perfectamente a este sistema pero no se puede asegurar que el ferrogel corresponde a un sistema de partículas monodominio no interactuantes<sup>120</sup>, esto debido a que las curvas de susceptibilidad magnética de la componente imaginaria son producto de un comportamiento global del sistema, como puede ser observado, por debajo del máximo de la curva existen

cambios de pendientes que se atribuyen a fenómenos de interacción entre partículas tal y como lo describen las propiedades magnéticas estáticas.



**Figura 4.57.-** Representación gráfica del comportamiento de  $\ln(\tau)$  en función de  $1000/T$  descrito por relajación tipo Arrhenius.

## Capítulo V Conclusiones

Fue posible la síntesis de nanocompuestos de magnetita en redes semi-interpenetradas poli(N-isopropilacrilamida) y quitosán, lo que permitió controlar tamaño y dispersión de nanopartículas de magnetita de entre 7 a 11.5 nm. El quitosán favorece la inclusión de iones de hierro en las matrices poliméricas, posiblemente por la formación de compuestos de coordinación, lo que a su vez mejora la dispersión y controla el tamaño de las nanopartículas de magnetita.

La presencia de quitosán en la matriz de poli(N-isopropilacrilamida) favorece el incremento en el grado de hinchamiento y aumenta la temperatura de transición crítica inferior, esto atribuido al incremento en hidrofiliidad de la matriz polimérica.

El proceso de hinchamiento del hidrogel de PNIPAM está controlado por la difusión de agua al interior de la matriz polimérica. En general, el grado de hinchamiento de las redes semi-interpenetradas aumenta a menores valores de pH, siendo más acentuado este efecto, al incrementar el contenido de quitosán.

Los contenidos de agua libre congelable y agua enlazada, explican los comportamientos relativos de los hinchamientos de las diferentes matrices estudiadas.

La presencia de quitosán disminuye la entalpía de la transición ovilla – glóbulo, posiblemente debido a que las moléculas de quitosán reducen un efecto estérico dificultando el colapso conformacional.

Los nanocompuestos estudiados mostraron un comportamiento superparamagnético con una temperatura de bloqueo disminuye con la presencia de quitosán seguramente por la mejora de la dispersión de las nanopartículas y posiblemente influenciada también por el incremento en la distribución de tamaños.

La presencia de cationes en la superficie, induce a la frustración magnética sobre la respuesta de las nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , además se observó mediante el estudio de las propiedades magnéticas estáticas y dinámicas de los ferrogel, la presencia de fenómenos de interacciones entre nanopartículas de magnetita.

Es conveniente evaluar las relaciones entre las funcionalidades magnética y de transición ovilla – glóbulo con fines de diseñar sistemas con aplicaciones en liberación controlada e hipertermia magnética.

## Referencias

- <sup>1</sup> Batlle, X.; Labarta, A., Finite-size effects in fine particles: Magnetic and transport properties. *Journal of Physics D: Applied Physics* 2002, 35, 6, R15.
- <sup>2</sup> Kaur, P.; Hurwitz, M. D.; Krishnan, S.; Asea, A. Combined hyperthermia and radiotherapy for the treatment of cancer. *Cancers*. 2011, 3, 3799-3823
- <sup>3</sup> Ang, K. L.; Venkatraman, S.; Ramanujan, R. V. Magnetic PNIPA hydrogels for hyperthermia applications in cancer therapy. *Materials Science and Engineering C*. 2007, 27, 3, 347-51.
- <sup>4</sup> Babincová, M.; Cicmanec, P.; Altanerová, V.; Altaner, C.; Babinec, P. AC magnetic field controlled drug release from magnetoliposomes: design of a method for site-specific chemotherapy. *Bioelectrochemistry* 2002, 55, 1-2, 17-19.
- <sup>5</sup> Wust, P.; Hildebrandt, B.; Sreenivasa, G.; Gelermann, J.; Riess, H.; Schlag, P. M. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology*. 2002, 3, 8, 487-97.
- <sup>6</sup> Moroz, P.; Jones, S.K.; Gray, B.N. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *International Journal of Hyperthermia* 2002, 18, 4, 267-84.
- <sup>7</sup> Hergt, R.; Dutz, S.; Muller, R.; Zeisberger, M. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *Journal of Physics: Condensed Matter*. 2006, 18, 38, 2919-34.
- <sup>8</sup> García, D.; Escobedo, J. L.; Bada, N.; Casqueda, J. Estudio de la transición crítica a temperaturas bajas (LCST) en hidrogeles termosensibles de poli(n-isopropilacrilamida-co-N-N-Dimetilacrilamida). *Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería. Memoria V*. 2003
- <sup>9</sup> Schild, H. G. Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. *Progress in Polymer Science*. 1992, 17, 2, 163-249.
- <sup>10</sup> Hoffman, A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002, 54, 1, 3-12.

- 
- <sup>11</sup> Bhattarai, N.; Gunn, J.; Zhang, M. Chitosan-based hydrogels for controlled localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010, 61, 1, 83-99.
- <sup>12</sup> Garza, M.; González, V.; Hinojosa, M.; Torres, A. Preparation of chitosan/magnetite polymeric-magnetic films. *Revista Mexicana de Física S*. 2011, 57, 2, 51-56
- <sup>13</sup> Gómez, M. A.; Rivera, J. L.; Mendoza, A. M.; Robledo, J. G.; Díaz, N. P.; Terres, E. Degradación térmica y enzimática de redes poliméricas interpenetradas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2007, 8(5), 363-373
- <sup>14</sup> Katime, D.; Katime O.; Katime, I. A. Los materiales inteligentes de este milenio: los hidrogeles macromoleculares. Síntesis, propiedades y aplicaciones. Servicio editorial de la Universidad del país Vasco.
- <sup>15</sup> Hirokawa, Y.; Tanaka, T. Volume Phase Transition in a Nonionic Gel. *Journal of Chemical Physics*. 1984, 81, 6379-6380
- <sup>16</sup> Osada, Y.; Okuzaki, H.; Hori H. A polymer gel with electrically driven motility. *Nature*. 1992, 355, 242-244
- <sup>17</sup> Szabó, D.; Szeghy, G.; Zrínyi, M. Shape transition of magnetic field sensitive polymer gels. *Macromolecules*. 1998, 31, 6541-6548
- <sup>18</sup> Tanaka, T.; Fillmore, D.; Sun, S. T.; Nishio, I.; Swislow, G.; Shah, G. Phase transitions in ionic gels. *Physical Review Letters*. 1980, 45, 1636-1639
- <sup>19</sup> Suzuki, A.; Tanaka T. Phase transition in polymer gels induced by visible light *Nature*, 1990, 346, 345-347
- <sup>20</sup> Schmaljohann D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006, 58, 1655-1670
- <sup>21</sup> Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000, 50 27-46.
- <sup>22</sup> Pelton, T. Temperature-sensitive aqueous microgels. *Advanced in Colloid and Interface Science*. 2000, 85, 1



- <sup>23</sup> Ibañez P. Sistemas poliméricos inteligentes con entrecruzamiento biodegradable. Tesis de Doctorado del Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros. CSIC. Universidad Complutense de Madrid. 2007, 10-13
- <sup>24</sup> Schild, H.G., Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, Progress in Polymer Science. 1992, 17, 163–249.
- <sup>25</sup> Idziak, T.; Avoce, D.; Lessard, D.; Gravel, D.; Zhu, X. X. Thermosensitivity of aqueous solutions of Poly(N,N-diethylacrylamide) Macromolecules, 1999, 32, 1260-1263
- <sup>26</sup> Mikheeva, L.M.; Grinberg, N. V.; Mashkevich, A. Y.; Grinberg, V. Y.; Thanh, L. T. M.; Makhaeva, E.E.; Khokhlov, A. R. Microcalorimetric study of thermal cooperative transitions in poly(N-vinylcaprolactam) hydrogels, Macromolecules 1997, 30, 2693.
- <sup>27</sup> Vihola H. Studies on Thermosensitive Poly(N-vinylcaprolactam) Based Polymers for Pharmaceutical Applications. Dissertationes bioscientiarum molecularium Universitatis Helsingiensis. 2007, 10
- <sup>28</sup> Afroze, F.; Nies, E.; Berghmans, H. Phase transitions in the system poly(N-isopropylacrylamide)/water and swelling behavior of the corresponding networks. Journal of Molecular Structure. 2000. 554. 55-68
- <sup>29</sup> Tandford, C. Physical Chemistry of Macromolecules, John Wiley & Sons, New York, 1996, p 130
- <sup>30</sup> Sounthall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. "A View of the Hydrophobic Effect". Journal of Physical Chemistry B. 2002, 106, 521
- <sup>31</sup> Widom, B.; Bhimalapuram, B.; Koga, K. Comment on "The hydrophobic effect". Physical Chemistry Chemical Physics. 2003, 15,5, 3085
- <sup>32</sup> Chilkoti, A.; Dreher, M.R.; Meyer, D.E.; Raucher, D. Targeted drug delivery by thermally responsive polymers. Adv. Drug Deliv. Rev. 2002, 54, 613-630.
- <sup>33</sup> Feil, H.; Bae, Y. H.; Feijen, J.; Kim, S. W. Effect of comonomer hydrophilicity and ionization of the lower critical solution temperature of N-isopropylacrylamide copolymers. Macromolecules 1993, 26, 2496-2500.
- <sup>34</sup> Kirsh, Y.E. Water Soluble Poly-N-Vinylamides; John Wiley & Sons, Chichester, Great Britain, 1998.

- 
- <sup>35</sup> Wu, J. Y.; Liu, S.Q.; Heng, P. W . S.; Yang, Y. Y. Evaluating Proteins Release from, and their Interactions with, Thermosensitive Poly (N-isopropylacrylamide) Hydrogels. *Journal of Control Release*. 2005, 102, 361-372.
- <sup>36</sup> Eeckman, F.; Moes, A.J.; Amighi, K. J. Surfactant induced drug delivery based on the use of thermosensitive polymers. *Control. Release* 2003, 88, 105-116.
- <sup>37</sup> Rice, C.V. Phase-Transition thermodynamics of N-Isopropylacrylamide Hydrogels. *Biomacromolecules*. 2006, 7, 2923-2925.
- <sup>38</sup> Shild, H. G.; Poly(N-Isopropylacrylamide): Experiment, Theory, and Application. *Progress in Polymer Science*. 1992, 17, 163-249
- <sup>39</sup> Wu, C.; Zhou, S. Thermodynamically Stable globule state of a single Poly(N-isopropylacrylamide) chain in water. *Macromolecules*. 1995, 28, 5388
- <sup>40</sup> Braunecker, W. A.; Matyjaszewski K. Controlled/living radical polymerization: Features, developments, and perspectives. *Progress in Polymer Science*. 2007, 32, 93
- <sup>41</sup> Shi, Q.; Jackowski, G. One-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, Hames BD (ed) *Gel Electrophoresis of Proteins: A Practical Approach*, 3rd edn, Oxford University Press, Oxford, 1998, 1-52
- <sup>42</sup> Gallardo, A.; Lozano, A.E. Reacciones de polimerización, cinéticas. *Ciencia y Tecnología de Materiales Poliméricos*, ICTP, Editor. 2004, CSIC: Madrid. p. 23-124.
- <sup>43</sup> Schmaljohann, D. Thermo- and pH-responsive polymer in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006, 58(15), 1655-1670
- <sup>44</sup> Rogel, E.; Licea, A.; Cornejo, J. M.; Friedrich, K. Preparación de hidrogeles sensibles a diferentes valores de pH utilizando monómeros ácidos con espaciadores hidrofóbicos. *Revista de la Sociedad Química De México*. 2003, 47, 3, 251-257

- 
- <sup>45</sup> Siegel, R. A. Hydrophobic Weak Polyelectrolyte Gels: Studies of Swelling Equilibria and Kinetics. *Adv. Polym. Sci.* 1993, 109, 233-267.
- <sup>46</sup> Katime, I. A. Los materiales inteligentes de este milenio. Los hidrogeles macromoleculares: Síntesis, propiedades y aplicaciones. Ed Universidad del País Vasco 2004.
- <sup>47</sup> Fukuda, H. Polyelectrolyte complexes of chitosan with sodium carbomethylcellulose. *Bulletin of Chemical Society of Japan.* 1980, 53, 837
- <sup>48</sup> Hejazi, R.; Amiji, M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *Journal of Controlled Release.* 2003, 89, 151
- <sup>49</sup> Vandevord, P.J.; Matthew, H.W.T.; Desilva, S.P.; Mayton, L; Wu, B.; Wooley, P.H. Evaluation of the biocompatibility of a chitosan scaffold in mice. *Journal of Biomedical Materials Research.* 2002, 59, 585-590.
- <sup>50</sup> Xu, J.; McCarthy, S.P.; Gross, R.A.; Kaplan, D.L. Chitosan film acylation and effects on biodegradability. *Macromolecules.* 1996, 29, 3436-3440.
- <sup>51</sup> Aspden, T.J.; Mason, J.D.; Jones, N.S.: Chitosan as a nasal delivery system: the effect of chitosan solutions on in vitro and in vivo mucociliary transport rates in human turbinates and volunteers. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1997 86: 509-513.
- <sup>52</sup> Chatelet, C.; Damour, O.; Domard, A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials.* 2001, 22, 261-268.
- <sup>53</sup> Lehr, C.; Bouwstra, J.; Schacht, E.; Junginger, H. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. *International Journal of Pharmaceutis.* 1992, 78, 43-48.
- <sup>54</sup> Okamoto, Y.; Kawakami, K.; Miyatake, K.; Morimoto, M.; Shigemasa, Y.; Minami, S. Analgesic effects of chitin and chitosan. *Carbohydrate Polymers.* 2002, 49, 249-252.
- <sup>55</sup> Diegelmann, R.F.; Dunn, J.D.; Lindblad, W.J.; Cohen, I.K. Analysis of the effects of chitosan on inflammation, angiogenesis, fibroplasia, and collagen deposition in polyvinyl alcohol sponge implants in rat wounds. *Wound Repair Regen.*, 1996, 4, 48-52.

- <sup>56</sup> Yen, M.T.; Yang, J.H.; Mau, J.L. Antioxidant properties of chitosan from crab shells. *Carbohydrate Polymers*. 2008, 74, 840-844.
- <sup>57</sup> Chung, Y.C; Wang, H. L. Chen, Y. M.; Li, S. L. Effect of abiotic factors on the antibacterial activity of chitosan against water borne pathogens, *Bioresource Technology*. 2003, 88, 3, 179-184
- <sup>58</sup> Roller, S.; Covill, N. The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice. *International Journal of Food Microbiology*, 1999, 47, 67-77
- <sup>59</sup> Mitra, S.; Gaur, U.; Ghosh, P. C.; Maitra, A. N. encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *Journal of Controlled Release*, 2001, 74, 1-3, 317-323
- <sup>60</sup> Smith, J.; Wood, E.; Dornish, M. Effect of chitosan on epithelial cell tight junctions. *Pharmaceutical Research*. 2004, 21, 43-49.
- <sup>61</sup> Aranaz, I.; Harris R.; Heras A. Chitosan amphiphilic derivatives. *Chesmitry and applications*. 2010. *Current Organic Chemistry*, 14, 308-330
- <sup>62</sup> Esquivel M. Obtención de hidrogeles de quitosano a partir de camarón *Pleuroncodes planipes*. Tesis de Licenciatura de Química Industrial. Universidad Nacional de Costa Rica. 2005
- <sup>63</sup> Abraham, A. P. Quitina y Quitosano: obtención, caracterización y aplicaciones. Pontificia Universidad Católica del Perú. Fondo Editorial, 2003
- <sup>64</sup> Goncalves, V.L.; Laranjiera, M.C.; Fávere, V. T. Effect of crosslinking agents on chitosan microspheres in controlled release of diclofenac sodium. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 2005, 15, 1, 6-12
- <sup>65</sup> Cornell R. M.; Schwertmann, U. *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses*. 2nd ed.: WILEY-VCH GmbH & Co.KGaA, Weinheim, 2003
- <sup>66</sup> Jolivet, J. P.; Froidefond, C.; Pottier, A.; Chaneac, C.; Cassaignon, S.; Euzen, P. Size tailoring of oxide nanoparticles by precipitation in aqueous medium. A semi-quantitative modeling. *Journal of Materials Chemistry*. 2004, 14, 3281-3288
- <sup>67</sup> Schmidt, A. M. Induction Heating of Novel Thermoresponsive Ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2005, 289, 5-8

- <sup>68</sup> Abdalla, M. A.; Jaafar M. H.; Al-Othman, Z. A.; Alfadul, S. M.; Khan. M. A. New route for preparation and characterization of magnetite nanoparticles. *Arabian Journal of Chemistry*. 2011, 4, 235-237
- <sup>69</sup> Calero, V.L.; Rinaldi, C. J. Synthesis and magnetic characterization of cobalt-substituted ferrite ( $\text{Co}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ ) *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2007, 314, 60-67
- <sup>70</sup> Mathew, D. S.; Juang, R. S. An overview of the structure and magnetism of spinel ferrite nanoparticles and their synthesis in microemulsions. *Chemical Engineering Journal*. 2007, 219, 51-65
- <sup>71</sup> Woo, K.; Hong, J.; Choi, S.; Lee, H. W.; Ahn, J. P.; Kim, C. S.; Lee, S. W. Easy synthesis and magnetic properties of iron oxide nanoparticles. *Chemistry of Materials*. 2004, 16, 2814-2818
- <sup>72</sup> Morales, M. P.; Bomati-Miguel, O.; Pérez de Alejo, R.; Ruiz-Cabello, J.; Veintemillas-Verdaguer, S.; O'Grady, K., Contrast agents for MRI based on iron oxide nanoparticles prepared by laser pyrolysis. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2003, 266, (1-2), 102-109.
- <sup>73</sup> Massart, R., Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acid media. *IEEE Transactions on Magnetics* 1981. 17, 2, 1247-1248
- <sup>74</sup> Mikhaylova, M.; Kim, D. K.; Bobrysheva, N.; Osmolowsky, M.; Semenov, V.; Tsakalakos, T.; Muhammed, M. Superparamagnetism of magnetite nanoparticles: dependence on surface modification. *Langmuir*, 2004, 20, 247-2477
- <sup>75</sup> Tegus, O.; Brück, E.; Buschow, K. H. J.; de Boer, F. R. Transition-metal-based magnetic refrigerants for room-temperature applications. *Nature*. 2002, 415, 150-152
- <sup>76</sup> Loyza C. Estudio Mössbauer de óxidos e hidróxidos de Fe: Aplicación al estudio de suelos. Tesis de Doctorado. UNBA. 1997
- <sup>77</sup> Krupicka S.; Novák P.; Oxide Spinel. In *Handbook of ferromagnetic materials*. In: E.P. Wohlfarth (Ed.).1982. 3, 189-304
- <sup>78</sup> Leslie-Pelecky, D. L. Rieke, R. D. Magnetic properties of nanostructured materials. *Chemistry of materials*. 1996. 8, 8, 1770-1783

- 
- <sup>79</sup> Batlle, X.; Labarta, A. Finite-size effects in fine particles: Magnetic and transport properties. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2002, 35, 15-42
- <sup>80</sup> Willard, M.A.; Kurihara, L. K. Carpetner, E. E.; Calvin, S.; Harris, V. G. In *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, Vol 1. Stevenson Ranch, CA 2004.
- <sup>81</sup> Cornell R.M.; Schwertmann, U. *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses*. 2nd ed.: WILEY-VCH GmbH & Co.KGaA, Weinheim, 2003
- <sup>82</sup> Jakubovics, J. P. *Magnetism and Magnetic Materials*, Cambridge University Press, Cambridge, 1994
- <sup>83</sup> Craik, D. *Magnetism: Principles and Applications*. John Wiley and sons Ltd, Chichester. 1995
- <sup>84</sup> Bhatia, S. V.; Ravi, H. A magnetic study of an Fe-chitosan complex and its relevance to other biomolecules. *Biomacromolecules*. 2000, 1, 413-417.
- <sup>85</sup> Bhatia, S. V.; Ravi, H. A Mössbauer study of the interaction of chitosan and D-Glucosamine with iron and its relevance to other metalloenzymes. *Biomacromolecules*. 2003, 4, 723-727.
- <sup>86</sup> Horák, D.; Babic, M.; Macková, H.; Benes, M. J. Preparation and properties of magnetic nano- and micro-sized particles for biological and environmental separations. *Journal of separation science*. 2007, 30, 11, 1751-1772
- <sup>87</sup> Ramanuja, R. V.; Ang, K. L.; Venkatraman, S. Magneto-PNIPA hydrogels for bioengineering applications. *Journal of Material Science*. 2009, 44, 1381-1387.
- <sup>88</sup> He, F.; Zhang, Yi.; Li, L.; Liu, S.; Chi, Z.; Xu, J. Preparation and properties of multi-responsive semi-IPN hydrogel modified magnetic nanoparticles as drug carrier. *Journal of controlled Release*. 2011. 152, S1, e119-e121
- <sup>89</sup> Hernández, R.; Sacristán, J.; Asín, L.; Torres, T. E.; Ibarra, M. R.; Goya, G. F. Magnetic hydrogels derived from polysaccharides with improved specific power absorption; Potential devices for remotely triggered drug delivery. *The Journal of Physical Chemistry*. 2010, 114, 37, 12002-12007

- <sup>90</sup> Frimpong, R. A.; Hilt, J. Z. Poly(N-isopropylacrylamide)-based hydrogels coatings on magnetite nanoparticles via atom transfer radical polymerization *Nanotechnology*. 2008, 19, 175101
- <sup>91</sup> Satarkar N.; Hilt J.Z. Hydrogel nanocomposites as remote controlled biomaterials. 2008. *Acta Biomaterialia* 4:11–16
- <sup>92</sup> Gupta, A.K.; Wells, S. Surface-Modified Superparamagnetic Nanoparticles for Drug Delivery: Preparation, Characterization, and Cytotoxicity Studies. *EEE Transactions on Nanobioscience*. 2004 Vol 3, 1, 66-73
- <sup>93</sup> Purushotham, S.; Ramanujan, R. V. Thermoresponsive magnetic composite nanomaterials for multimodal cancer therapy. *Acta Biomaterialia*. 201. 6, 502-510
- <sup>94</sup> Abdalla, M. A.; Jaafar, M.H.; Al-Othman, Z. A.; Alfadul, S. M.; Khan, A. M. New route for preparation characterization of magnetite nanoparticles. *Arabian Journal of Chemistry*. (2010) In Press
- <sup>95</sup> Hernandez, R.; Sacristán, J.; Asín L.; Torres, T. E.; Ibarra, M. R.; Goya, G. F. Mijangos, C. Magnetic hydrogels derived from polysaccharides with improved specific Power absorption. Potential evices for remotely triggered drug delivery. *Journal of Physical Chemistry B* (2010), 114, 12002-12007.
- <sup>96</sup> Schild, H. G. Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. *Progress in Polymer Science*. 1992, 17, 163
- <sup>97</sup> Ringsdorf, H.; Simon, J.; Winnik, F. M. Hydrophobically-modified poly(N-isopropylacrylamides) in water: probing of the microdomain composition by nonradiative energy transfer. 1992. *Macromolecules*. 25 (20) 5353-5361
- <sup>98</sup> Zhou, S.; Chu B.; Synthesis and volume phase transition of Poly(methacrylic acid-co-N-isopropylacrylamide) microgel particles in water. *The Journal of Physical Chemistry B*. 1998, 102 (8). 1364-1371
- <sup>99</sup> Liu, W.; Zhang, B.; Lu, W.; Li, X.; Zhu, D.; Yao, K.; Wang, Q.; Zhao, C.; Wang, C. A rapid temperature-responsive sol-gel reversible poly(N-isopropylacrylamide)-g-methylcellulose copolymer hydrogel. *Biomaterials*. 2004. 25, 3005-3012

- 
- <sup>100</sup> Karada, G.E.; Saraydin, D.; Centikaya, S.; Biomaterial. 1996, 17, 67,
- <sup>101</sup> Escobar, J. L.; Garcia, D. M.; Valerino, A.; Zaldiver, Z.; Katime I. Influencia de la temperatura y la composición en el proceso de hinchamiento en hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida-co-N,N Dimetilacrilamida). 2001, 3,1,1-14
- <sup>102</sup> Wang, M.; Qiang, J.; Fan, Y.; Hu, D.; Cui, Y.; Fu, X. Preparation and properties of chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) semi-IPN hydrogeles. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. 2000. 38, 474–481.
- <sup>103</sup> Wang, M.; Fang, Y.; Hu, D. Preparation and properties of chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) full-IPN hydrogels. 2001. Reactive and Functional Polymers. 48, 215-221
- <sup>104</sup> Okay, O. Macroporous copolymer networks. Progress in Polymer Science. 2000, 25, 6, 711-782
- <sup>105</sup> Zhang, X.; Wu, D.; Chu, C. Effect of the crosslinking level on the properties of temperature sensitive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics. 2003, 41, 6, 582-593
- <sup>106</sup> Sayil, C.; Okay, O. Macroporous poly(N-isopropylacrylamide) networks. Polymer Bulletin. 2002, 48, 6, 499-506
- <sup>107</sup> Roberts, G. A. F. Chitin Chemistry. The Macmillan Press Ltd.: London, UK, 1992
- <sup>108</sup> Hodge, R.; Edward, G.; Simon G. Polymer. 1996, 37, 1371-1376
- <sup>109</sup> Higuchi, A.; komiyama, J.; Iijima, T. The states of water in gel cellophane membranes. Polymer Bulletin. 1984. 11, 203-208
- <sup>110</sup> Chandy, M. C.; Rajasekharan V. N. Water sorption and water binding properties of crosslinked Polyacrylamides: Effect of macromolecular structure and crosslinking. Polymer International. 1995. 37, 39-45
- <sup>111</sup> Zhu, A.; Yuan, L.; Liao, T. Suspension of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles stabilized by chitosan and o-carboxymethylcellulose. International Journal of Pharmaceutics. 2008. 350,1-2, 361-368.



- <sup>112</sup> Sivudu, K.; Rhee, K. Preparation and characterization of pH-responsive hydrogel magnetite nanocomposite. *Colloids and surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2009, 349, 1-3, 29-34.
- <sup>113</sup> Pich, A.; Bhattacharya, S.; Lu, Y.; Boyko, V.; Adler H. Temperature – sensitive Hybrid microgels with magnetic properties. *Langmuir*. 2004, 20, 24, 10706-10711
- <sup>114</sup> Retama, J.; Zafeiropoulos, E.; Serafinelli, C.; Rojas-Reyna, R.; Voit, B.; Cabarcos, E. Synthesis and characterization of thermosensitive PNIPAM microgels covered with superparamagnetic  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles. *Langmuir*. 2007, 25, 20, 10280-10285
- <sup>115</sup> Ibusuki T.; Kitakami, O.; Enfo, Y.; Okamoto, S.; Shimada, Y. Magnetic characterization of Co-Pt particles produced by sputtering. *Scripta Materialia*. 2001, 44, 1327-1331
- <sup>116</sup> Zaitsev, V. S.; Filimonov, D. S.; Presnyakov, I. A.; Gambino, R. J.; Chu, B. Physical and chemical properties of magnetite and magnetite-polymer nanoparticles and their colloidal dispersions, *Journal of Colloid and Interface Science*. 1999, 212, 49-57.
- <sup>117</sup> Garza Navarro, M. A. González, V. A. Obtención de materiales híbridos nanoestructurados y descripción de sus propiedades magnéticas. Premio de Investigación UANL 2010. 37
- <sup>118</sup> Langevin, P. Sur la Theorie du MagnetismSursJournal Physique. 1905, 4, 678-693
- <sup>119</sup> Blanco Mantecón M.; Grady, K. O. Interaction and size effects in magneticnanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2006, 26 124-133
- <sup>120</sup> Frey, N. A.; Phan, M. H.; Srikanth, H.; Srinath, S.; Wang, C.; Sun, S. Interparticle formation interactions in coupled Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *Journal of applied physics*. 2009. 105, 07B502