

HIDROGELES MAGNETO-POLIMÉRICOS FLUIDIFICANTES. DISEÑO Y
CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FÍSICA Y CIENCIAS DEL ESPACIO

WILLIAM RAMÓN SUÁREZ FERNÁNDEZ



UNIVERSIDAD DE GRANADA

DIRECTORES

Dr. Modesto Torcuato López López

Dr. Juan de Dios García López-Durán

Grupo de Física de Interfases y Sistemas Coloidales

Departamento de Física Aplicada

Granada, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: William Ramón Suárez Fernández
ISBN: 978-84-1117-218-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/72463>

DEDICATORIA

A DIOS NUESTRO CREADOR: por darme las herramientas necesarias y sabiduría para superar cada reto, por poner en mi camino grandes oportunidades y permitirme culminar esta tesis a pesar de los obstáculos presentados en el camino.

A MI FAMILIA:

A mis padres Ramón Suárez y Zoila Fernández por haberme infundido con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A mi esposa Florangely Castañeda y mi hijo Darius Suárez, por la paciencia, comprensión, apoyo incondicional, confianza e inspiración brindada durante las estancias y el trabajo en casa.

Esta tesis es el resultado de lo que me han enseñado ustedes, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de culminar esta etapa de mi vida LOS AMO MUCHO.

AGRADECIMIENTOS

A los directores de este trabajo: Dr. Modesto Torcuato López López y Dr. Juan de Dios García López-Durán, a quienes agradezco la confianza depositada en mí y permitirme beneficiarme de su experiencia y sabiduría, para avanzar en la investigación.

Al Dr. Andrey Zubarev de la Universidad Federal de los Urales (Ekaterimburgo, Rusia) por su direccionamiento con los modelos teóricos.

A los miembros del grupo de investigación en especial Cristina Gila por su tiempo y apoyo.

Finalmente, agradezco a mi familia porque siempre estaré en deuda con ustedes y nunca podré pagar lo que han hecho por mí.

Sin todos vosotros nunca habría llegado hasta aquí.

Financiación

Esta tesis doctoral es parte del proyecto de I+D+i FIS2017-85954-R financiado por MCIN/ AEI/10.13039/501100011033/ FEDER “Una manera de hacer Europa”.

Los viajes y estancias del doctorando desde Ecuador a España, han contado con la financiación mediante licencias con sueldo conferidas por la Universidad UTE de Ecuador y autofinanciación del Doctorando.

ÍNDICE

Capítulo 1 Introducción.	5
1.1 Hidrogeles magneto-poliméricos.	5
1.1.1 Clasificación desde el punto de vista de la unión entre cadenas.....	7
1.1.2 Caracterización reológica de los hidrogeles magneto-poliméricos.	7
1.2 Hidrogeles inyectables.....	8
1.3 Hidrogeles magnéticos fluidificantes (Shear-thinning magnetic hydrogels).....	9
1.3.1 El autoensamblaje.	10
1.4 Hipótesis.....	11
1.5 Objetivos.....	12
1.6 Organización de la tesis.	13
1.7 Bibliografía.....	14
Capítulo 2 Hidrogeles fluidificantes a partir de disoluciones de alginato de sodio de concentración muy elevada y la posterior dispersión de partículas de hierro	21
2.1 Introducción.....	22
2.2 Materiales y métodos.....	25
2.2.1 Materiales.	25
2.2.2 Preparación de disoluciones de polímero de alginato.	26
2.2.3 Preparación de suspensiones de partículas magnéticas en disoluciones de polímeros de alginato.....	26
2.2.4 Estabilidad de las suspensiones contra la sedimentación de partículas.	27
2.2.5 Caracterización reológica de las disoluciones y suspensiones.	27

2.2.6	Microscopía óptica de la estructura interna de las suspensiones.....	29
2.3	Resultados experimentales.	29
2.3.1	Estabilidad de las suspensiones frente a la sedimentación de partículas. 29	
2.3.2	Caracterización reológica de las disoluciones y suspensiones.	31
2.3.2.1	Análisis del comportamiento similar a fluido / similar a gel de las disoluciones de polímero de alginato.....	31
2.3.2.2	Análisis de la reología de estado estacionario en ausencia de campo magnético aplicado.....	33
2.3.2.3	Análisis de la reología en régimen oscilatorio en ausencia de campo magnético aplicado.....	35
2.3.2.4	Análisis de la reología en estado estacionario de suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato en presencia de campo magnético aplicado.....	38
2.3.2.5	Análisis de la reología de estado dinámico (oscilatorio) de suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato en presencia de campo magnético aplicado.	40
2.3.2.6	Comportamiento de auto-recuperación.....	43
2.3.3	Microscopía óptica de la estructura interna.	45
2.4	Teoría.	46
2.5	Conclusiones	54
2.6	Bibliografía.....	55

Capítulo 3 Hidrogeles magnéticos fluidificantes basados en disoluciones de polímero aniónico (alginato de sodio) y polímero catiónico (quitosano).....	59
3.1 Introducción	60
3.2 Materiales y métodos.....	63
3.2.1 Materiales.	63
3.2.2 Preparación de disoluciones de polímero de alginato y disoluciones mixtas de alginato y quitosano.	64
3.2.3 Preparación de suspensiones de partículas magnéticas en disoluciones poliméricas.....	64
3.2.4 Caracterización reológica de las disoluciones y suspensiones.	65
3.2.5 Capacidad de auto-recuperación de las muestras.....	66
3.3 Resultados experimentales.	67
3.3.1 Caracterización reológica de las disoluciones de polímero.	67
3.3.2 Análisis de las mediciones del estado estacionario en suspensiones de partículas de hierro en disoluciones poliméricas.....	69
3.3.3 Análisis del régimen dinámico de suspensiones de partículas de hierro en soluciones poliméricas.	78
3.3.4 Análisis de auto-recuperación	84
3.4 Conclusiones.....	86
3.5 Bibliografía.....	87
Capítulo 4 Inyectabilidad de un hidrogel magneto-polimérico fluidificante de alginato-quitosano.....	92
4.1 Introducción.....	92

4.2	Materiales y métodos.....	94
4.2.1	Materiales y equipo.....	94
4.3	Preparación de hidrogeles en base a disoluciones mixtas de quitosano y alginato.....	96
4.3.1	Preparación de hidrogeles magneto-poliméricos.....	96
4.4	Colocación del hidrogel magneto-polimérico en el interior de jeringas.....	96
4.4.1	Calibración del sensor de fuerza	97
4.4.1.1	Acondicionamiento.....	97
4.4.1.2	Calibración.....	97
4.4.2	Inyectabilidad.....	98
4.4.3	Determinación del flujo másico de salida.....	99
4.5	Captura y visualización de los datos.....	99
4.6	Resultados experimentales.....	99
4.6.1	Colocación del hidrogel magneto-polimérico en el interior de las jeringas. 99	
4.6.2	Calibración del sensor.....	100
4.6.3	Inyectabilidad y flujo másico.....	102
4.7	Conclusiones.....	107
4.8	Bibliografía.....	108
	Capítulo 5 Conclusiones.....	115
5.1	Bibliografía.....	118

Índice de tablas.

Tabla 2.1. Muestras para los que se midieron las propiedades reológicas indicando si tienen carácter de gel o de fluido.	33
Tabla 2.2 Valores de los módulos viscoelásticos correspondientes a la región viscoelástica lineal (LVR), obtenidos mediante mediciones oscilatorias con frecuencia constante y variación de la amplitud de deformación de cizalladura.....	38
Tabla 3.1. Valores del campo magnético aplicado y parámetro λ — ecuación (3.3)..	74

Índice de Figuras.

- Figura 2.1. Imágenes de suspensiones de partículas de hierro (5% v/v) en disoluciones de polímero de alginato en diferentes momentos después de la preparación como se indica (días: horas: minutos: segundos). En cada imagen, los tubos de ensayo de izquierda a derecha contienen muestras con las siguientes concentraciones de polímero de alginato: 5% p/v de polímero LVSA; 10% de polímero LVSA; 15% de polímero LVSA; 20% de polímero LVSA; 8% de polímero MVSA..... 30
- Figura 2.2. Valor medio de los módulos viscoelásticos de disoluciones de polímero de alginato, dentro de la LVR. Triángulos y cuadrados corresponden, respectivamente, a disoluciones de polímero LVSA y polímero MVSA. Los símbolos sin relleno son para el módulo de almacenamiento (G'); símbolos rellenos para el módulo de pérdidas (G'').
..... 31
- Figura 2.3. Viscosidad en función de la velocidad de cizalla para disoluciones de alginato (símbolos sin relleno) y suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato (símbolos rellenos). Diamante sin relleno / diamante relleno: muestras 0Fe-10LVSA / 5Fe-10LVSA. Círculo sin relleno / círculo relleno: muestras 0Fe-15LVSA / 5Fe-15LVSA. Triángulo sin relleno / triángulo relleno: muestras 0Fe-20LVSA / 5Fe-20LVSA. Cuadrado sin relleno / cuadrado relleno: muestras 0Fe-8MVSA / 5Fe-8MVSA. 34
- Figura 2.4. Módulos viscoelásticos en función de la amplitud de la deformación para frecuencia fija de 1 Hz en disoluciones de alginato (símbolos sin relleno) y suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato (símbolos rellenos). a) Módulo de almacenamiento (G'); b) módulo de pérdidas (G''). Diamante sin relleno

/ relleno: muestras 0Fe-10LVSA / 5Fe-10LVSA. Círculo sin relleno / relleno: muestras 0Fe-15LVSA / 5Fe-15LVSA. Triángulo sin relleno / relleno: muestras 0Fe-20LVSA / 5Fe-20LVSA. Cuadrado sin relleno / relleno: muestras 0Fe-8MVSA / 5Fe-8MVSA.. 36

Figura 2.5. Módulos viscoelásticos en función de la frecuencia de deformación para una amplitud de deformación fija dentro de la LVR, para disoluciones de polímero de alginato y suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato. Los símbolos rellenos representan valores del módulo de almacenamiento (G') y símbolos sin relleno valores del módulo de pérdidas (G''). Muestras: triángulos, muestra 0Fe-15LVSA; círculos, muestra 5Fe-15LVSA; diamantes, muestras 0Fe-8MVSA; cuadrados, muestra 5Fe-8MVSA. 37

Figura 2.6. Esfuerzo de cizalla (a) y viscosidad (b) en función de la velocidad de cizalla para la muestra 5Fe-15LVSA, bajo la aplicación de campos magnéticos de diferente intensidad. Valores de H: línea negra, $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; cuadrado relleno, $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; diamante relleno, $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; círculo relleno, $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; triángulo relleno, $H = 282 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ 39

Figura 2.7. Esfuerzo umbral dinámico en función de la intensidad del campo magnético aplicado para suspensiones de partículas magnéticas en disoluciones de polímero de alginato: diamante relleno, muestra 5Fe-10LVSA; círculo relleno, muestra 5Fe-15LVSA; triángulo relleno, muestras 5Fe-20LVSA; cuadrado relleno, muestra 5Fe-8MVSA. 40

Figura 2.8. Módulos viscoelásticos de suspensiones de partículas magnéticas en disoluciones de polímero de alginato, en función de la amplitud de deformación de cizalla, para un esfuerzo de cizalla oscilatoria impuesta de frecuencia fija (1 Hz), y bajo

la aplicación de campos magnéticos de diferente intensidad. (a) muestra 5Fe-15LVSA y b) 5Fe-8MVSA. Los símbolos sin relleno representan valores del módulo de almacenamiento (G'); símbolos rellenos valores del módulo de pérdidas (G''). Valores de H: H = 0 kA m⁻¹; cuadrado, H = 73,5 kA m⁻¹; diamante, H = 156 kA m⁻¹; círculo: H = 229 kA m⁻¹; triángulo, H = 282 kA m⁻¹. 41

Figura 2.9. Módulos viscoelásticos de la muestra 5Fe-8MVSA en función de la frecuencia de la deformación de cizalla, para la deformación de cizalla oscilatoria impuesta de amplitud fija dentro de la LVR, y bajo la aplicación de campos magnéticos de diferente intensidad. Los símbolos sin relleno representan valores del módulo de almacenamiento (G'); símbolos rellenos representan valores de módulo de pérdidas (G''). Valores de H: estrella, H = 0 kA·m⁻¹; cuadrado, H = 73,5 kA·m⁻¹; diamante, H = 156 kA·m⁻¹; círculo, H = 229 kA·m⁻¹; triángulo, H = 282 kA·m⁻¹..... 42

Figura 2.10. Valores de los módulos viscoelásticos correspondientes a la LVR para una frecuencia de 1 Hz, en función de la intensidad del campo magnético para suspensiones de partículas magnéticas en soluciones de polímero de alginato. Los símbolos sin relleno representan valores de módulo de almacenamiento (G') y los símbolos rellenos representan valores de módulo de pérdidas (G''). Muestras: diamante, muestra 5Fe-10LVSA; círculo, muestra 5Fe-15LVSA; triángulo, muestra 5Fe-20LVSA; cuadrado, muestra 5Fe-8MVSA..... 43

Figura 2.11. Estudio de auto-recuperación de la muestra 5Fe-8MVSA. La muestra se sometió a una velocidad de cizalla de 1000 s⁻¹ durante el intervalo de tiempo 80–160 s. Antes y después de este tiempo, se midieron los módulos viscoelásticos bajo un esfuerzo de cizalla oscilatorio de amplitud fija dentro del LVR y 1 Hz de frecuencia.

Los cuadrados sin relleno (rojos) representan el módulo de almacenamiento y cuadrados rellenos (azul) representan el módulo de pérdidas..... 44

Figura 2.12. Imágenes de microscopía óptica de suspensiones diluidas de partículas magnéticas (aproximadamente 0,2 % v/v de partículas) en disoluciones de alginato. Las imágenes (A, C, E, G, I) se tomaron en ausencia de campo magnético; las imágenes (B, D, F, H, J) se tomaron bajo un campo magnético de 40 mT. Las disoluciones de polímero utilizadas como medio de dispersión fueron: (A, B) 5LVSA; (C, D) 10LVSA; (E, F) 15LVSA; (G, H) 20LVSA; (I, J) 8MVSA..... 46

Figura 2.13. Ilustración de las cadenas. Los círculos presentan los clústeres de partículas o agregados primarios (APs). 49

Figura 2.14. Comparación teoría-experimento para curvas de esfuerzo de cizalla vs. velocidad de deformación, para la muestra 5Fe-15LVSA, bajo campos magnéticos de diferente intensidad, H. En color naranja: diamante relleno y curva continua, $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. En color azul: triángulo relleno y curva discontinua, $H = 282 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. Diamante y triángulo rellenos representan datos experimentales. La curva continua (naranja) y la curva discontinua (azul) son predicciones del modelo teórico, ecuación (2.12). Parámetros del sistema para cálculos teóricos: número de aglomerados primarios en las cadenas no destruidas obtenidas por ajuste son $n = 8$ y $n = 9$ para valores de H de 156 y de $282 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$, respectivamente; concentración volumétrica del clúster $\Phi = 0,20$ y viscosidad $\eta_0 = \sigma(H = 0)/\dot{\gamma}$ 53

Figura 3.1. Caracterización reológica de disoluciones poliméricas. a) Reogramas: esfuerzo de cizalla vs. velocidad de cizalla. b) Curvas de viscosidad vs. velocidad de cizalla. c) Barridos de amplitud: curvas de módulo de almacenamiento (G') y de

pérdidas (G'') vs. amplitud de deformación para una frecuencia fija de 1 Hz. d) Barridos de frecuencia: G' y G'' vs. frecuencia de deformación para una amplitud fija dentro de la LVR. Alg: disolución de alginato de sodio al 15 % en peso; Alg+Chi: disolución de polímeros que contiene un 15 % en peso de alginato de sodio y un 0,75 % en peso de quitosano. Las curvas para muestras de Alg se toman de nuestro capítulo/trabajo anterior [11]. 67

Figura 3.2. Efecto de la adición de partículas de hierro sobre el comportamiento reológico en estado estacionario. (a,c) Reogramas. (b,d) Viscosidad vs. velocidad de deformación. Alg: disolución de alginato al 15 % en peso; Alg+Chi: disolución con 15 % en peso de alginato y 0,75 % en peso de quitosano. Alg+Fe: suspensión de partículas de hierro con una concentración de 5 vol. % en disolución de Alg. Alg+Chi+Fe: suspensión de partículas de hierro con una concentración de 5 vol. % en disolución de Alg+Chi. Las curvas para muestras de Alg se toman del capítulo/trabajo anterior [11]. 70

Figura 3.3. Viscosidad inherente vs. número de Péclet. (a) Escala logarítmica doble. (b) Escala lineal doble. Alg+Fe: suspensión de partículas de hierro con una concentración de 5 vol. % en disolución de alginato de sodio al 15 % en peso; Alg+Chi+Fe: suspensión de partículas de hierro a una concentración de 5 vol. % en disolución que contiene 15 % en peso de alginato de sodio y 0,75 % en peso de quitosano..... 72

Figura 3.4. Vista general de las curvas de viscosidad inherente frente a número de Péclet para diferentes intensidades del campo magnético aplicado. Las curvas se distribuyen en dos grupos: Alg+Fe: suspensión de partículas de hierro con una

concentración de 5 vol. % en disolución de alginato de sodio al 15 % en peso; Alg+Chi+Fe: suspensión de partículas de hierro a una concentración de 5 vol. % en disolución que contiene 15 % en peso de alginato de sodio y 0,75 % en peso de quitosano. Para cada grupo, la intensidad del campo magnético aplicado aumenta desde la curva situada más a la izquierda a la curva que se encuentra más a la derecha según los siguientes valores: Alg + Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; en el caso de Alg+Chi+Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ 75

Figura 3.5. Viscosidad inherente versus número de Péclet para diferentes intensidades del campo magnético aplicado. (a,c) Escala logarítmica doble. (b,d) Escala lineal doble. (a,b) Muestra de Alg+Fe; (c,d) Muestra de Alg+Chi+Fe. En cada gráfica, el campo magnético aplicado, H , aumenta desde la curva situada más a la izquierda a la curva que se encuentra más a la derecha de acuerdo con los siguientes valores. Para Alg +Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. Para Alg+Chi+Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$ 76

Figura 3.6. Módulos viscoelásticos para muestras de Alg+Chi y Alg+Chi+Fe. (a) Barridos de amplitud: módulos viscoelásticos frente a amplitud de deformación, frecuencia fija de 1 Hz. (b) Tangente de pérdidas frente a amplitud de deformación, frecuencia fija de 1 Hz. (c) Barridos de frecuencia: módulos viscoelásticos frente a frecuencia para una amplitud fija dentro del LVR. (d) Tangente de pérdidas vs. frecuencia para una amplitud fija dentro del LVR. En (a, c) los cuadrados y círculos representan, respectivamente, los módulos de almacenamiento (G') y de pérdidas

(G"). Los símbolos sin relleno son para la disolución Alg+Chi, mientras que los símbolos rellenos son para la muestra Alg+Chi+Fe. 78

Figura 3.7. Módulos viscoelásticos para muestras de Alg+Chi+Fe bajo campo magnético aplicado. (a,b) Barridos de amplitud, frecuencia fija de 1 Hz. (c,d) Barridos de frecuencia, amplitud de deformación fija dentro de la LVR. En cada gráfica, H aumenta desde la curva inferior hasta la superior según: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. Se utilizan las mismas escalas en los ejes en gráficas (a,b), igualmente se hace para (c,d). 81

Figura 3.8. Tangente de pérdida vs. amplitud de deformación para muestras de Alg+Chi+Fe bajo diferentes campos magnéticos aplicados. (a) Escala logarítmica doble; (b) zoom de los datos correspondientes a la LVR, con escala lineal en el eje vertical y escala logarítmica en el eje horizontal. Se indican los valores de las intensidades del campo magnético aplicado, H. 82

Figura 3.9. Módulos viscoelásticos inherentes versus número de Péclet bajo diferentes campos magnéticos aplicados. En cada gráfico y para cada muestra, el campo magnético aplicado aumenta desde la curva inferior (en azul, $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$) a la superior (en naranja, $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$). Las líneas negras verticales son las barras de error. Los símbolos rellenos (azul o naranja) son para la muestra Alg+Fe, mientras que los símbolos abiertos (azul o naranja) son para la muestra Alg+Chi+Fe. Los datos de esta figura se corresponden con amplitudes de deformación en el intervalo desde 1 % hasta 500%. 83

Figura 3.10. Comportamiento de auto-recuperación de la muestra de Alg+Chi+Fe. Los símbolos representan los valores de los módulos viscoelásticos resultantes bajo una

deformación oscilatorio de amplitud 0,1 % y 1 Hz de la frecuencia. En el intervalo de tiempo 100 – 160 s, la muestra se sometió a una velocidad de cizalla de 1000 s^{-1} y no se registraron los valores de los módulos. Los cuadrados sin relleno (rojo) representan el módulo de almacenamiento (G') y los símbolos rellenos (azul) representan el módulo de pérdidas (G''). Las líneas solo son guías visuales. Las curvas representadas corresponden a un solo ensayo, aunque se realizaron tres repeticiones diferentes con diferentes alícuotas obteniendo resultados similares. 85

Figura 4.1. Hidrogel magneto-polimérico colocado en el interior de jeringas y dimensiones de las agujas (ID es el diámetro interno; OD es el diámetro externo). Las dimensiones de la aguja G16, no incluida en la tabla, son ID = 1,283 mm; OD = 1,6 mm. 100

Figura 4.2. Pesas, balanza, concentrador de fuerza, sensor FlexiForce y tarjetas usadas en la calibración del sensor de fuerza (imagen superior). La parte inferior muestra un esquema del área sensible del concentrador de fuerzas (izquierda) y una imagen de una pesa sobre el concentrador de fuerzas (derecha). 101

Figura 4.3. Datos y recta de calibración del sensor de fuerza..... 102

Figura 4.4. Equipo usado en los experimentos de inyectabilidad. En la parte izquierda se muestra el montaje completo, consistente en una bomba de jeringa, incluyendo los sensores, la jeringa con la aguja incorporada, el recipiente para la recogida de la muestra y el soporte sobre el que este descansa, que consiste en un sensor de fuerza que se usa como balanza. En la parte de la derecha superior se muestra el detalle del sensor de fuerza flexible fijado a la bomba de jeringa con cinta adhesiva de doble cara, el cual se encuentra conectado a una tarjeta para la adecuación de la señal del sensor.

En la parte derecha inferior se muestra el detalle de la jeringa y el recipiente para la recogida de la muestra.....	103
Figura 4.5. Ejemplo de masa vs. tiempo impuesto por la bomba de jeringa en un experimento típico de inyectabilidad. Se utilizó una aguja G10 en este caso. Flujo impuesto de 60 ml/h.....	104
Figura 4.6. Fuerza vs. tiempo en experimentos de inyectabilidad a flujo constante (60 ml/h) a través de una aguja G14.....	105
Figura 4.7. Fuerza vs. tiempo en experimentos de inyectabilidad a flujo constante (60 ml/h) a través de una aguja G12.....	106
Figura 4.8. Fuerza vs. tiempo en experimentos de inyectabilidad a flujo constante (60 ml/h) a través de una aguja G10.....	107

En las últimas décadas se han producido importantes avances en el desarrollo de materiales inteligentes blandos multifuncionales, que pueden cambiar algunas de sus propiedades frente a un estímulo externo. Un tipo importante de dichos materiales son los hidrogeles magnéticos. La estructura de red tridimensional inherente de los hidrogeles hace que sean muy difíciles de administrar por vías mínimamente invasivas, lo cual ha estimulado importantes esfuerzos de investigación para diseñar nuevas formulaciones de hidrogeles que puedan ser inyectables. El objetivo general del presente trabajo fue preparar materiales magneto-poliméricos que se comporten como geles fluidificantes, de tal modo que puedan inyectarse sin que se deterioren sus propiedades mecánicas y, además, que dichas propiedades puedan regularse a distancia mediante la aplicación de campos magnéticos externos. La auto-recuperación es más común en redes poliméricas basadas en interacciones físicas que presentan elementos con capacidad de auto-ensamblado. Por ello, se prepararon hidrogeles físicos magneto-poliméricos fluidificantes a partir de dos estrategias: a) disoluciones de polímeros altamente concentradas y b) mezclas de disoluciones de polímeros aniónicos (alginato de sodio) y catiónicos (quitosano). Se analizaron las propiedades reológicas, magneto-reológicas, la inyectabilidad y se verificó que con ambas estrategias era posible preparar hidrogeles fluidificantes magnéticos y no magnéticos. En los compuestos magneto-poliméricos basados en alginato de alto peso molecular, se encontró una concentración crítica de polímeros por encima de la cual los compuestos se comportaron como materiales similares a gel y se desarrolló un modelo teórico capaz de reproducir correctamente la tendencia general exhibida por

las magnitudes reológicas experimentales en régimen estacionario de flujo. En los hidrogeles magnéticos basadas en mezcla de polímeros aniónicos y catiónicos, los valores máximos alcanzados por los módulos de almacenamiento y de pérdidas en la fase de recuperación son un orden de magnitud inferior a los existentes antes de la destrucción de la estructura interna, sin embargo, el comportamiento similar a gel se recupera rápidamente, lo que representa una característica interesante. Los elevados valores del número de Péclet alcanzados en los experimentos reológicos demuestran que la difusión térmica es despreciable, mientras que el fuerte comportamiento fluidificante mostrado por las muestras que contienen partículas debe estar conectado a la rotura de clústeres de partículas en ausencia de campo magnético aplicado.

Palabras clave: reometría, magneto-reología, alginato, quitosano, geles magnéticos, magneto-polímero, fluidificación bajo cizalla, clústeres de partículas, número de Péclet.

Capítulo 1.

Introducción

Capítulo 1 Introducción.

Resumen

En las últimas décadas se han producido importantes avances en el desarrollo de materiales inteligentes (activos, reactivos o adaptivos) multifuncionales, que tienen la capacidad de cambiar algunas de sus propiedades frente a un estímulo externo. Una categoría importante de materiales inteligentes blandos son los coloides magnéticos que a su vez se pueden clasificar en ferrofluidos, fluidos magneto-reológicos y geles magnéticos [1]. Los ferrofluidos y fluidos magneto-reológicos son básicamente suspensiones de partículas magnéticas en un medio líquido a las que se pueden agregar polímeros con distintos fines incluyendo, por ejemplo, la mejora de la estabilidad coloidal de las partículas dispersas. Desde el punto de vista reológico, en ausencia de campo magnético los fluidos magneto-reológicos se comportan como líquidos viscoelásticos, consiguiéndose una transición reversible líquido-sólido bajo aplicación de campo magnético, mientras que los ferrofluidos experimentan cambio de viscosidad por aplicación de campos magnéticos, aunque siempre mantienen su comportamiento líquido.

1.1 Hidrogeles magneto-poliméricos.

Los magneto-geles también llamados geles magnéticos, ferrogeles o geles magneto-poliméricos, consisten en partículas magnetizables dispersas en un gel polimérico que a su vez está constituida por una red de cadenas poliméricas flexibles entrecruzadas que retienen un líquido en su interior y mantienen su forma como ocurre en un sólido. Desde el punto de vista reológico, los ferrogeles se caracterizan por

mostrar un comportamiento de sólido viscoelástico aún en ausencia de campo magnético aplicado.

Inicialmente los geles magneto-poliméricos se empleaban principalmente en el campo de la amortiguación magneto-reológica, sin embargo, en la última década el interés por los geles magneto-poliméricos se ha extendido al campo de la biomedicina, de forma paralela a la creciente importancia de los hidrogeles (geles en los que el agua es el medio de dispersión).

En biomedicina, los hidrogeles por sí solos ya destacan por su versatilidad mecánica, química y por su gran biocompatibilidad [2], lo que ha permitido que se desarrollen múltiples aplicaciones biomédicas que van desde la ingeniería tisular, para preparar matrices extracelulares de distintos tejidos artificiales, hasta su uso como materiales de liberación de fármacos. Al dispersar partículas magnéticas en hidrogeles poliméricos estos adquieren la capacidad de responder a campos magnéticos externos por lo que se pueden controlar a distancia algunas de sus propiedades físicas mediante dichos campos [1]. La presencia de partículas magnéticas en los hidrogeles les dota de mayor funcionalidad pues permite la visualización y seguimiento de los hidrogeles magnéticos en aplicaciones *in vivo* mediante resonancia magnética [3,4], estimula la adhesión, proliferación y diferenciación celular [5] y mejora los agentes de contraste. Además, según trabajos recientes de nuestro grupo de investigación, se pueden preparar tejidos biológicos artificiales basados en hidrogeles magnéticos aptos para mimetizar los tejidos nativos [6–9].

Una de las limitaciones de los hidrogeles, especialmente de los más endurecidos (con un alto grado de entrecruzamiento entre las moléculas de polímero)

es que su estructura de red hace que sean difíciles de administrar mediante vías mínimamente invasivas, por lo cual, se han realizado importantes esfuerzos para diseñar hidrogeles inyectables [10,11].

1.1.1 Clasificación desde el punto de vista de la unión entre cadenas.

Los hidrogeles se pueden clasificar en hidrogeles químicos e hidrogeles físicos. En los hidrogeles químicos, el enlace covalente es el mecanismo que favorece la formación de la red tridimensional, mientras que, en los hidrogeles físicos, las interacciones físicas, como la atracción electrostática, el enlace de hidrógeno o incluso el simple entrelazamiento entre cadenas de polímeros, son los mecanismos que mantienen la estructura de la red polimérica [12]. Los hidrogeles químicos son más rígidos que los hidrogeles físicos, sin embargo, es mucho más común que la auto-recuperación sea produzca en redes basadas en interacciones físicas que en las que poseen enlaces químicos, lo que representa una ventaja de los hidrogeles físicos.

1.1.2 Caracterización reológica de los hidrogeles magneto-poliméricos.

En la literatura existen diferentes criterios cualitativos, para clasificar una muestra como similar a gel o similar a líquido. Sin embargo, desde el punto de vista reológico, existe un criterio cuantitativo para clasificar una muestra como hidrogel: si al obtener el espectro mecánico —es decir, al medir los módulos viscoelásticos en función de la frecuencia del esfuerzo de cizalla aplicado— resulta que el módulo de almacenamiento o elástico (G') es mayor que el módulo de pérdidas o viscoso (G''), se considera que el material es un gel [13,14].

1.2 Hidrogeles inyectables.

Los hidrogeles inyectables han recibido mucho interés por parte de los investigadores de aplicaciones biomédicas debido a su capacidad para ser administrados en un lugar determinado a través de una ruta mínimamente invasiva [15].

Los hidrogeles inyectables pueden aplicarse fácilmente a través de una jeringa y experimentar una rápida transición sol-gel en el lugar de destino. Pueden adoptar fácilmente la forma de una cavidad, proporcionando un buen ajuste e interfaz entre el hidrogel y el tejido. Además, se pueden incorporar diversas moléculas terapéuticas e incluso células simplemente mezclándolas con la solución precursora antes de la inyección. Los principales tipos de hidrogeles inyectables son los hidrogeles físicos que se forman por interacciones físicas; por ejemplo, polímeros físicamente enredados o entrelazados o polímeros auto-asociados, que se convierten en inyectables por acción de un esfuerzo de cizalla (“shear-thinning” o fluidificantes) [16]. Los hidrogeles químicamente entrecruzados también pueden ser inyectables, pero en este caso la gelificación debe realizarse *in situ* al mezclar dos polímeros precursores reactivos co-liberados utilizando una jeringa de doble barril y/o la exposición al entorno fisiológico [17].

El carácter fluidificante de un líquido no-newtoniano es una propiedad consistente en la disminución de la viscosidad por acción de un esfuerzo de cizalla, recuperándose los valores previos a la cizalla una vez que esta cesa. Algunos hidrogeles físicos preformados pueden inyectarse mediante la aplicación de esfuerzo

cortante (durante la inyección) y auto-recuperarse rápidamente después de retirar el esfuerzo aplicado, lo cual hace que la fluidificación por cizalla (shear-thinning) sea una técnica prometedora y alternativa para su uso como hidrogeles inyectables [16].

1.3 Hidrogeles magnéticos fluidificantes (Shear-thinning magnetic hydrogels).

El comportamiento fluidificante (“shear-thinning”) es un fenómeno característico de algunos fluidos no newtonianos en los cuales la viscosidad disminuye con el incremento de la deformación por cizalla [18]. La causa exacta de este fenómeno no se comprende completamente, sin embargo, se considera que se debe a cambios dentro del fluido que hacen que su estructura a escala microscópica se reorganice para facilitar el flujo. A medida que aumenta gradualmente el nivel de esfuerzo cortante, las unidades estructurales responden al esfuerzo aplicado, bien sea alineándose en la dirección del flujo o deformándose para orientarse a lo largo de las líneas de corriente, o bien a causa de la ruptura de los agregados de partículas primarias. De manera similar, las moléculas poliméricas enrolladas o enredadas pueden separarse y, finalmente, orientarse por completo en la dirección principal de flujo. Todos estos cambios microestructurales facilitan el flujo global en el sistema lo que conlleva una disminución de la viscosidad efectiva al aumentar la velocidad de deformación. Aparte de los cambios microestructurales mencionados, inducidos por el esfuerzo externo aplicado, existen otras causas que pueden contribuir a cambios microestructurales dependiendo de las intensidades relativas de las fuerzas entre partículas [19,20].

1.3.1 El autoensamblaje.

El autoensamblaje se refiere a la formación espontánea de estructuras organizadas a través de un proceso estocástico que involucra componentes preexistentes, es reversible y puede ser controlado por un diseño adecuado de los componentes, el entorno y la fuerza motriz [21]. La formación espontánea de estructuras organizadas es un proceso que involucra varios componentes discretos que existían previamente y que interactúan entre sí de forma directa o indirectamente a través del medio de dispersión. Este proceso es reversible y puede controlarse mediante un diseño apropiado de los componentes o del medio de dispersión o bien de las fuerzas que conduzcan a este proceso (campo electromagnético externo, por ejemplo).

Hay una serie de propiedades de los hidrogeles magneto-poliméricos susceptibles de mejora. Hasta la fecha solo se ha logrado una variación de sus propiedades mecánicas, por aplicación de un campo magnético, de hasta un 10 % en los valores de los módulos mecánicos (módulos viscoelásticos, módulo de rigidez) respecto a los valores en ausencia de campo magnético [7] y ampliar ese rango representaría un avance significativo. Otro avance importante sería que, en ausencia de campo magnético aplicado, los hidrogeles sean suficientemente blandos como para ser inyectables [22]. De este modo, los hidrogeles se podrían implantar mediante simple inyección (sin cirugía invasiva) y, después, en la etapa post-inyección podría actuarse sobre los geles mediante fuerzas magnéticas a distancia hasta ajustar sus propiedades mecánicas a las de los tejidos nativos. En definitiva, la obtención de

hidrogeles con estas nuevas características supondría un paso adelante en el campo de los biomateriales.

1.4 Hipótesis.

El problema de investigación que se aborda en esta tesis doctoral es la carencia o deficiencia en la inyectabilidad de los hidrogeles magneto-poliméricos desarrollados hasta la fecha. La mayoría de los hidrogeles no se pueden inyectar porque el entrecruzamiento de la red polimérica se produce por enlaces químicos y, para poder inyectarlos, es necesario romper de forma irreversible dicha red. En otros casos, el entrecruzamiento se produce por enlaces físicos (por ejemplo, en los hidrogeles de alginato las cadenas de polímero se entrecruzan mediante iones calcio), lo que permite inyectarlos manteniendo la estructura de gel tras la inyección, aunque muy debilitada debido a cierta irreversibilidad en la rotura de los enlaces.

En este contexto, la hipótesis de partida de esta tesis doctoral es que es posible preparar materiales magneto-poliméricos, con comportamiento reológico tipo gel ($G' > G''$), que presenten total (o una muy elevada) reversibilidad cuando se inyecten. Es decir, se trata de preparar hidrogeles que bajo la acción de esfuerzos de cizalla (etapa de inyección) se comporten como líquidos viscoelásticos y que recuperen sus propiedades originales cuando cese la cizalla debida a la inyección. En términos reológicos es lo que se conoce como materiales fluidificantes o “shear-thinning”. La clave para conseguir hidrogeles con comportamiento fluidificante es construirlos a partir de componentes que se auto-ensamblen. Brevemente, el autoensamblaje ocurre como resultado del balance entre fuerzas que favorecen el ensamblaje (por ejemplo,

interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno, atracción electrostática) y fuerzas que se oponen al mismo (por ejemplo, repulsión electrostática y solvatación) [16]. Aunque estas interacciones son generalmente débiles entre pares de macromoléculas o partículas, colectivamente pueden dar lugar a la formación de estructuras estables. En la literatura se han descrito numerosos ejemplos de hidrogeles (no magnéticos) fluidificantes –véase por ejemplo la revisión de Guvendiren et al., 2012 [16]. La extensión del carácter fluidificante al dominio de los materiales magneto-poliméricos con comportamiento tipo gel, objeto de esta tesis doctoral, se basará en el mismo criterio: autoensamblaje mediante interacciones débiles que generen estructuras estables en el colectivo formado por polímeros y partículas magnéticas.

1.5 Objetivos.

Objetivo general:

Preparar materiales magneto-poliméricos que se comporten como geles fluidificantes, de tal modo que puedan inyectarse sin que se deterioren sus propiedades mecánicas y, además, que dichas propiedades puedan regularse a distancia mediante la aplicación de campos magnéticos externos.

Para la consecución de este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos.

1. Preparación de materiales poliméricos no magnéticos con comportamiento reológico de gel fluidificante a partir de disoluciones de polímeros altamente concentradas y/o a partir de mezclas de disoluciones de polímeros aniónicos y catiónicos.

2. Preparación de materiales magneto-poliméricos con comportamiento reológico de gel fluidificante mediante dispersión de partículas magnéticas en las disoluciones mencionadas en el objetivo anterior.
3. Caracterizar la inyectabilidad y las propiedades reológicas y magneto-reológicas, de los materiales mencionados en los puntos 1 y 2 anteriores.
4. Proponer modelos teóricos que expliquen el comportamiento de los materiales preparados según los puntos 1 y 2.

1.6 Organización de la tesis.

La investigación desarrollada se encuentra estructurada en cinco capítulos:

En el presente capítulo 1 se ha realizado una introducción a los hidrogeles magneto-poliméricos y se han definido la hipótesis y los objetivos del presente trabajo.

En el capítulo 2 se analiza la preparación de materiales poliméricos fluidificantes no magnéticos y magnéticos a partir de disoluciones acuosas de polímeros de alginato de concentración elevada y la posterior dispersión de micropartículas de hierro en los mismos. Se realiza una amplia caracterización de las propiedades reológicas y magneto-reológicas, se analiza su posible inyectabilidad utilizando medidas reológicas y, finalmente, se desarrolla un modelo teórico que explica el comportamiento de los materiales magneto-poliméricos objeto de estudio.

En el capítulo 3 se analiza la preparación de materiales poliméricos a partir de mezclas de disoluciones acuosas de polímero de alginato de sodio y de polímero de quitosano. A continuación, se describe la preparación de materiales poliméricos magnéticos fluidificantes mediante dispersión de micropartículas de hierro en las

disoluciones mixtas de polímeros mencionados. Se estudian las propiedades reológicas y magneto-reológicas de los materiales preparados valiéndose de números adimensionales para analizar la diferencia entre las distintas muestras y condiciones experimentales. También se analiza la relevancia relativa de diferentes fenómenos y de las fuerzas dominantes en el flujo de estos compuestos magneto-poliméricos.

En el capítulo 4 se realiza un estudio cuantitativo de la inyectabilidad de materiales magneto-poliméricos basados en disoluciones mixtas de polímero aniónico (alginato de sodio) y catiónico (quitosano) que contienen partículas micrométricas de hierro.

Finalmente, en el capítulo 5 se resumen las principales conclusiones de esta tesis doctoral.

1.7 Bibliografía.

1. Lopez-Lopez MT, Durán JDG, Iskakova LY, Zubarev AY. 2016 Mechanics of Magnetopolymer Composites: A Review. *J. Nanofluids* **5**, 479–495. (doi:10.1166/jon.2016.1233)
2. Caló E, Khutoryanskiy V V. 2015 Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur. Polym. J.* **65**, 252–267. (doi:10.1016/J.EURPOLYMJ.2014.11.024)
3. Ziv-Polat O, Skaat H, Shahar A, Margel S. 2012 Novel magnetic fibrin hydrogel scaffolds containing thrombin and growth factors conjugated iron oxide nanoparticles for tissue engineering. *Int. J. Nanomedicine* **7**, 1259–1274. (doi:10.2147/IJN.S26533)

4. Smith BR, Gambhir SS. 2017 Nanomaterials for In Vivo Imaging. *Chem. Rev.* **117**, 901–986. (doi:10.1021/acs.chemrev.6b00073)
5. Hao S *et al.* 2017 Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization. *Biomaterials* **140**, 16–25. (doi:10.1016/j.biomaterials.2017.06.013)
6. Lopez-Lopez MT, Scionti G, Oliveira AC, Duran JDG, Campos A, Alaminos M, Rodriguez IA. 2015 Generation and Characterization of Novel Magnetic Field-Responsive Biomaterials. *PLoS One* **10**, e0133878. (doi:10.1371/journal.pone.0133878)
7. Rodriguez-Arco L, Rodriguez IA, Carriel V, Bonhome-Espinosa AB, Campos F, Kuzhir P, Duran JDG, Lopez-Lopez MT. 2016 Biocompatible magnetic core-shell nanocomposites for engineered magnetic tissues. *Nanoscale* **8**, 8138–8150. (doi:10.1039/C6NR00224B)
8. Bonhome-Espinosa AB, Campos F, Durand-Herrera D, Sánchez-López JD, Schaub S, Durán JDG, Lopez-Lopez MT, Carriel V. 2020 In vitro characterization of a novel magnetic fibrin-agarose hydrogel for cartilage tissue engineering. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **104**, 103619. (doi:https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103619)
9. Campos F, Bonhome-Espinosa AB, Carmona R, Durán JDG, Kuzhir P, Alaminos M, López-López MT, Rodriguez IA, Carriel V. 2021 In vivo time-course biocompatibility assessment of biomagnetic nanoparticles-based biomaterials for tissue engineering applications. *Mater. Sci. Eng. C* **118**, 111476. (doi:https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111476)

10. Hoffman AS. 2001 Hydrogels for biomedical applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **944**, 62–73. (doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03823.x)
11. Hoare TR, Kohane DS. 2008 Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer (Guildf)*. **49**, 1993–2007. (doi:https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027)
12. Ullah F, Othman MBH, Javed F, Ahmad Z, Akil HM. 2015 Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Mater. Sci. Eng. C* **57**, 414–433. (doi:https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.053)
13. Almdal K, Dyre J, Hvidt S, Kramer O. 1993 Towards a phenomenological definition of the term ‘gel’. *Polym. Gels Networks* **1**, 5–17. (doi:10.1016/0966-7822(93)90020-I)
14. Clark AH, Ross-Murphy SB. 1987 Structural and mechanical properties of biopolymer gels. In *Biopolymers*, pp. 57–192. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
15. De France KJ, Cranston ED, Hoare T. 2020 Mechanically Reinforced Injectable Hydrogels. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2**, 1016–1030. (doi:10.1021/acsapm.9b00981)
16. Guvendiren M, Lu HD, Burdick JA. 2012 Shear-thinning hydrogels for biomedical applications. *Soft Matter* **8**, 260–272. (doi:10.1039/C1SM06513K)
17. Balakrishnan B, Jayakrishnan A. 2005 Self-cross-linking biopolymers as injectable in situ forming biodegradable scaffolds. *Biomaterials* **26**, 3941–3951. (doi:https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.10.005)
18. Wagner NJ, Brady JF. 2009 Shear thickening in colloidal dispersions. *Phys.*

- Today* **62**, 27–32. (doi:10.1063/1.3248476)
19. Schramm G. 1994 A Practical Approach to Rheology and Rheometry. *Rheology*, 291.
 20. Chhabra RP. 2008 *Non-Newtonian flow and applied rheology engineering applications*. Amsterdam Boston: Butterworth-HeinemannElsevier.
 21. Pelesko JA. 2007 *Self Assembly*. Chapman and Hall/CRC. (doi:10.1201/9781584886884)
 22. Nair LS, editor. 2016 *Injectable Hydrogels for Regenerative Engineering*. Hackensack: Imperial College Press. (doi:10.1142/p1021)

Capítulo 2.

Hidrogeles fluidificantes a partir de disoluciones de alginato de sodio de concentración muy elevada y la posterior dispersión de partículas de hierro.¹

¹ El contenido de este capítulo se ha publicado en el siguiente artículo: Suarez-Fernandez William R., Scionti Giuseppe, Duran Juan D. G., Zubarev Andrey Yu. and Lopez-Lopez Modesto T. 2020 Role of particle clusters on the rheology of magneto-polymer fluids and gels. *Phil. Trans. R. Soc. A.* 378:20190254.20190254. <http://doi.org/10.1098/rsta.2019.0254>

Capítulo 2 Hidrogeles fluidificantes a partir de disoluciones de alginato de sodio de concentración muy elevada y la posterior dispersión de partículas de hierro

Resumen

Incluso en ausencia de entrecruzamiento, y para una concentración lo suficientemente elevada, los filamentos de polímero ejercen una intensa influencia en el comportamiento reológico de sistemas acuosos. En este trabajo, mostramos que las disoluciones de polímero de alginato con peso molecular medio ($120\ 000 - 190\ 000\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) retuvieron un comportamiento similar al de un líquido incluso para concentraciones tan grandes como 20 % p/v. Por el contrario, las disoluciones de alginato de mayor peso molecular (hasta $600\ 000\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) presentaban un comportamiento similar a un gel para concentraciones mucho menores (7 % p/v). Se dispersaron micropartículas de hierro en una concentración de 5 % v/v en estas disoluciones, lo que resultó en fluidos magnéticos estables o geles dependiendo del tipo de polímero de alginato empleado (peso molecular medio o alto, respectivamente). Estos compuestos magneto-poliméricos presentaron un comportamiento fluidificante que permitió la inyección a través de una jeringa y posteriormente la recuperación de las propiedades mecánicas originales. Más interesante aún, la aplicación de un campo magnético dio lugar a la formación de clústeres de partículas alineados en la dirección del campo. La formación de estos clústeres afectó intensamente a la reología de estos sistemas permitiendo un control reversible de su rigidez. Finalmente, desarrollamos un modelo teórico que permite explicar las propiedades reológicas magneto-sensibles de estos sistemas coloidales.

2.1 Introducción.

Los sistemas compuestos por cadenas poliméricas y partículas magnetizables dispersas en un medio líquido tienen un alto interés tecnológico como consecuencia de su consistencia blanda y la posibilidad de controlar sus propiedades físicas a distancia mediante campos magnéticos [1]. En términos generales, estos materiales "inteligentes" se pueden clasificar en fluidos magneto-reológicos y geles magnéticos. Los primeros son básicamente suspensiones de partículas magnetizables en un medio líquido, en los cuales pueden añadirse polímeros para alcanzar diferentes objetivos, incluyendo mejorar la estabilidad coloidal de las partículas dispersas. Desde el punto de vista reológico, en ausencia de un campo magnético, los fluidos magneto-reológicos se comportan como líquidos viscoelásticos, logrando una transición líquido-sólido reversible bajo la aplicación de un campo magnético. Por otro lado, los geles magnéticos se caracterizan por mostrar un comportamiento de sólido viscoelástico incluso en ausencia de campo magnético aplicado. Típicamente, este comportamiento tiene su origen en la formación de una red entrecruzada de cadenas poliméricas flexibles que retiene (por absorción) una gran cantidad de líquido. Esto es lo que se conoce como gel polimérico y, por extensión, un gel magneto-polimérico sería uno que también contiene partículas magnéticas dispersas.

El campo científico de los geles magneto-poliméricos experimentó en sus inicios un desarrollo similar al de los fluidos magneto-reológicos, encontrando para ellos aplicaciones principalmente en el campo de la amortiguación magneto-reológica. Sin embargo, en la última década ha resurgido el interés por los geles magneto-

poliméricos en el campo de la biomedicina, en paralelo a la creciente importancia de los hidrogeles (es decir, geles en los que el agua es el medio de dispersión). En biomedicina, los hidrogeles se distinguen de cualquier otro material sintético por su versatilidad mecánica, química y biocompatibilidad [2]. En consecuencia, los hidrogeles se han empleado en diversas aplicaciones biomédicas, estando muchas de ellas disponibles comercialmente. Las aplicaciones actuales van desde la ingeniería tisular, para preparar matrices extracelulares para diferentes tejidos artificiales, hasta su uso como sistemas de administración y liberación de fármacos y sistemas de encapsulación de células.

La dispersión de partículas magnéticas en hidrogeles poliméricos permite dotarlas de propiedades muy interesantes desde el punto de vista de las aplicaciones biomédicas. En primer lugar, la presencia de partículas magnéticas permite la visualización y monitorización de hidrogeles magnéticos en aplicaciones *in vivo* por resonancia magnética [3]. Además, varios estudios indican que, cuando se utiliza en ingeniería tisular, el material magnético estimula la adhesión y la proliferación y diferenciación celular [4]. Por último, trabajos recientes de nuestro grupo de investigación muestran que se puede preparar tejidos biológicos artificiales basados en hidrogeles magnéticos con propiedades microestructurales y mecánicas moduladas por campos magnéticos externos [5, 6]. Esta es una ventaja única en comparación con otros biomateriales porque es posible generar materiales inteligentes adecuados para mimetizar tejidos nativos y, por lo tanto, con un gran potencial en el campo de la ingeniería de tejidos biológicos.

A pesar de los avances logrados hasta ahora en el campo de los hidrogeles magneto-poliméricos, hay varios aspectos que necesitan ser mejorados. Por ejemplo, desde el punto de vista de sus aplicaciones en ingeniería tisular, un avance importante sería que en ausencia de campo magnético aplicado los hidrogeles sean lo suficientemente deformables como para ser inyectados a través de pequeñas cavidades [7]. De esta manera, los hidrogeles podrían ser implantados por inyección simple (sin cirugía invasiva) y posteriormente, en la etapa de post-inyección, los geles podrían ser activados por fuerzas magnéticas a distancia hasta que sus propiedades mecánicas se adapten a las de los tejidos nativos que deben imitar. En definitiva, la obtención de hidrogeles con estas características supondría un avance el campo de los biomateriales.

Con este objetivo (preparación de hidrogeles inyectables con propiedades mecánicas controlables por campos magnéticos) en mente, nos propusimos preparar compuestos magneto-poliméricos que pudieran presentar propiedades fluidificantes bajo cizalla (shear-thinning). El mecanismo del proceso de auto-ensamblado, debido a asociaciones físicas débiles, es una condición específica necesaria para conseguir el comportamiento fluidificante deseado. Por lo tanto, intentamos alcanzar el objetivo mencionado preparando disoluciones altamente concentradas de polímeros que mostraran un definido carácter similar a gel, como consecuencia del impedimento al movimiento de las cadenas de polímeros causado por su alta concentración. Las partículas de hierro se dispersaron posteriormente en las disoluciones portadoras para dotar a los hidrogeles de una capacidad significativa de respuesta a campos magnéticos. Exploramos sistemas consistentes en polímeros de alginato de dos pesos

moleculares diferentes: polímero de alginato de peso molecular medio ($120\,000 - 190\,000\text{ g mol}^{-1}$) y también de mayor peso molecular (hasta $600\,000\text{ g mol}^{-1}$). Como se demostrará, sólo los sistemas preparados con el alginato de mayor peso molecular demostraron un comportamiento similar a un gel. No obstante, ambos sistemas dieron lugar a suspensiones estables de partículas magnéticas con un variado comportamiento (magneto)reológico.

2.2 Materiales y métodos.

2.2.1 Materiales.

Como material polimérico, se utilizó alginato de sodio [fórmula empírica $(\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_6)_n$], obtenido de la matriz extracelular de macroalgas pardas, y suministrado por dos empresas diferentes (Sigma Aldrich, EEUU, y BioChemica, Alemania). La diferencia fundamental entre estas dos muestras estaba en el peso molecular. El alginato de sodio con peso molecular $120\,000 - 190\,000\text{ g mol}^{-1}$ fue suministrado por Sigma Aldrich, mientras que el alginato de sodio con peso molecular $10\,000 - 600\,000\text{ g mol}^{-1}$ fue comprado a BioChemica. Las diferencias de peso molecular se reflejaron en la viscosidad de las disoluciones, que van desde $15\text{-}25\text{ mPa}\cdot\text{s}$ para soluciones al 1% de alginato de sodio de Sigma-Aldrich en agua, hasta $350\text{-}550\text{ mPa}\cdot\text{s}$ para disoluciones similares de alginato de sodio de BioChemica. A lo largo de este capítulo nos referiremos a estos materiales poliméricos como polímero de alginato de sodio de baja viscosidad (LVSA) y polímero de alginato sodio de viscosidad media (MVSA), respectivamente.

Se utilizó agua destilada como medio de dispersión y partículas de hierro en polvo (Fe-HQ) suministradas por BASF (Alemania) como fase magnética. Las partículas eran esféricas con diámetro $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$, según las imágenes obtenidas por microscopía electrónica y con densidad de $7,88 \pm 0,16 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ medida por un picnómetro. Las partículas secas presentaban un comportamiento paramagnético típico con magnetización de saturación $M_s = 1721 \pm 2 \text{ KA}\cdot\text{m}^{-1}$, medido mediante un dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID).

2.2.2 Preparación de disoluciones de polímero de alginato.

Los polímeros LVSA y MVSA se disolvieron por separado en agua destilada a concentraciones que oscilaban entre el 5% p/v y el 20% p/v. Se utilizó un agitador mecánico a una velocidad de 3500 rpm durante 10 minutos para homogeneizar las disoluciones de alginato resultantes.

2.2.3 Preparación de suspensiones de partículas magnéticas en disoluciones de polímeros de alginato.

Para la preparación de suspensiones de partículas magnéticas, tomamos partículas de hierro HQ y las dispersamos en las disoluciones de alginato a una concentración de 5% v/v. Las mezclas resultantes fueron homogeneizadas por mezcla mecánica.

2.2.4 Estabilidad de las suspensiones contra la sedimentación de partículas.

Para comprobar la velocidad de sedimentación de las suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato, colocamos alícuotas de las muestras en tubos de ensayo y esperamos la aparición de una interfaz sedimento/sobrenadante provocada por las fuerzas gravitatorias sobre las partículas.

2.2.5 Caracterización reológica de las disoluciones y suspensiones.

En primer lugar, determinamos si las disoluciones de polímero de alginato en agua se comportaban como fluidos o geles. Para ello, hemos considerado un punto de vista reológico, según el cual los geles se caracterizan por los valores del módulo de almacenamiento (G') mayores que los valores del módulo de pérdidas (G'') dentro de la región viscoelástica lineal (LVR). En caso contrario, nos referiremos a las disoluciones como muestras similares a un fluido. Más abajo, se describen con detalle los experimentos (barridos de amplitud del esfuerzo de cizalla aplicado) realizados para la determinación de G' y G'' dentro de la LVR.

Se determinaron las propiedades reológicas bajo cizalla tanto de las disoluciones poliméricas como de las suspensiones de hierro utilizando un (magneto)reómetro rotacional (Physica MCR 300) con una geometría de plato-plato de 20 mm de diámetro y a una temperatura constante de $25,0 \pm 0,1$ °C.

Sometimos las muestras a dos tipos diferentes de experimentos. Mediciones en estado estacionario, donde las muestras se sometieron a rampas de velocidad de deformación por cizalla $\dot{\gamma}$, de valor creciente. El esfuerzo de cizalla, σ , y viscosidad, η , resultantes fueron monitorizadas para cada valor de velocidad de deformación.

También se realizaron medidas en régimen oscilatorio, donde las muestras se sometieron a deformaciones de cizalla oscilatoria, monitoreando el esfuerzo de cizalla oscilatorio resultante. A partir de mediciones oscilatorias se obtuvieron los valores de los módulos de almacenamiento (G') y pérdidas (G''). Realizamos dos pruebas oscilatorias diferentes. En la primera, sometimos las muestras a deformaciones de cizalla oscilatorias de frecuencia constante (1 Hz) y amplitud creciente –estas pruebas se conocen como barridos de amplitud y permiten determinar la extensión de la LVR. En segundo lugar, sometimos las muestras a deformaciones de cizalla oscilatorias de amplitud constante (dentro de la LVR) y frecuencia creciente de 1 a 100 Hz, con el fin de obtener la respuesta en frecuencia de las muestras. En el caso de las suspensiones de hierro, las medidas se realizaron tanto en ausencia como en presencia de campo magnético aplicado. Para la aplicación del campo magnético de diferentes intensidades, se utilizó la magneto-célula comercial proporcionada con el reómetro Physica MCR300.

También se analizó la capacidad de auto-recuperación de las muestras después de someterlas a una velocidad de cizalla que rompía la estructura interna de las muestras. Para ello, las sometimos a deformación de cizalla oscilatoria de amplitud constante dentro de la LVR y 1 Hz de frecuencia y monitoreamos los módulos viscoelásticos resultantes en función del tiempo. Al cabo de 80 s dejamos de aplicar deformación de cizalla oscilatoria y sometemos las muestras a velocidades de cizalla muy elevadas durante otros 80 s con el fin de romper la estructura interna de las muestras. Inmediatamente después ($t = 160$ s), se bajó a velocidad de cizalla nula y las muestras se sometieron de nuevo a una deformación de cizalla oscilatoria de

amplitud constante dentro de la LVR y 1 Hz de frecuencia y se fueron midiendo de nuevo los módulos viscoelásticos resultantes en función del tiempo, para verificar si el estado reológico previo a la cizalla intensa se recuperaba. Para este análisis de auto-recuperación, se utilizó un reómetro Haake Mars III de esfuerzo controlado, provisto de un sistema de medición compuesto por cilindros coaxiales de 16 mm y 17 mm de diámetro, donde las muestras fueron previamente colocadas y dejadas en reposo antes del experimento.

Para todos los experimentos reológicos, los resultados mostrados para cada condición experimental representan el promedio de mediciones separadas para al menos 3 alícuotas diferentes de cada muestra.

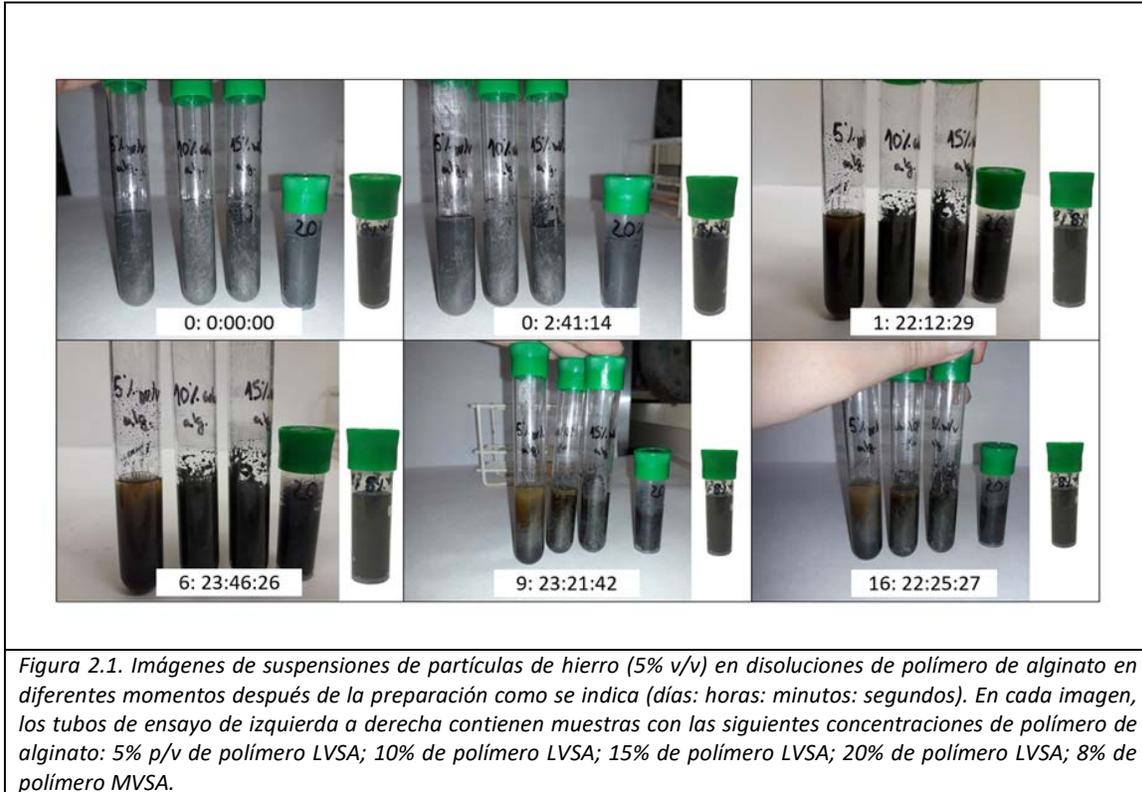
2.2.6 Microscopía óptica de la estructura interna de las suspensiones.

Para la investigación de la microestructura de las suspensiones de partículas de hierro, se utilizó un microscopio óptico conectado a una cámara con dispositivo de carga acoplada (CCD). Realizamos observaciones tanto en ausencia como en presencia de campo magnético aplicado.

2.3 Resultados experimentales.

2.3.1 Estabilidad de las suspensiones frente a la sedimentación de partículas.

La estabilidad coloidal se estudió monitoreando, mediante observación directa, la aparición y evolución de la separación de fases en suspensiones contenidas en tubos de ensayo (Figura 2.1).



Como se observó, el asentamiento de partículas con separación de fases apreciable apareció en suspensiones de partículas de hierro en polímero LVSA para concentración de polímero hasta un 15% p/v, mientras que para una concentración de polímero LVSA del 20% p/v no se observaron signos de separación de fases incluso después de 16 días de reposo. Como era de esperar, cuanto menor era la concentración de polímero LVSA, más rápida era la separación de fases. Para suspensiones de partículas de hierro en polímero MVSA, no se observó separación de fases durante la duración total de las observaciones, incluso para una concentración de polímero tan baja como 8 % p/v.

2.3.2 Caracterización reológica de las disoluciones y suspensiones.

2.3.2.1 Análisis del comportamiento similar a fluido / similar a gel de las disoluciones de polímero de alginato.

Comprobamos si las disoluciones de polímero LVSA y polímero MVSA presentaban un comportamiento similar a fluido o similar a gel. Para ello, primero sometimos las muestras a deformaciones de cizalla oscilatorias de frecuencia fija y amplitud creciente (barridos de amplitud), y a partir de estas curvas (no mostradas aquí por brevedad) determinamos la extensión de la LVR. Luego, tomamos el valor promedio de G' y G'' correspondiente a la LVR. Los resultados obtenidos se grafican en la Figura 2.2 en función de la concentración de alginato, tanto para LVSA como para MVSA.

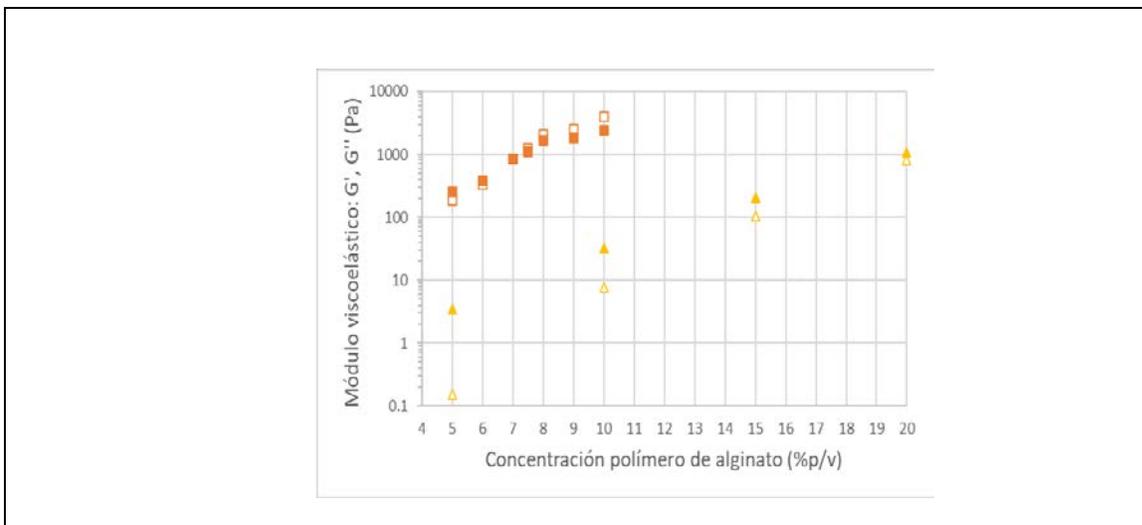


Figura 2.2. Valor medio de los módulos viscoelásticos de disoluciones de polímero de alginato, dentro de la LVR. Triángulos y cuadrados corresponden, respectivamente, a disoluciones de polímero LVSA y polímero MVSA. Los símbolos sin relleno son para el módulo de almacenamiento (G'); símbolos rellenos para el módulo de pérdidas (G'').

Como se observa, tanto para las disoluciones poliméricas LVSA como MVSA, el módulo de pérdidas (G'') y el módulo de almacenamiento (G') aumentaron fuertemente con la concentración de polímeros. Para el polímero LVSA, el módulo de pérdidas (G'') fue mayor que el módulo de almacenamiento (G') para todo el rango de concentraciones en estudio (hasta un 20% p/v). Por lo tanto, podemos concluir que las soluciones poliméricas LVSA mostraron un comportamiento similar a un fluido. Nótese, sin embargo, que la diferencia entre G'' y G' disminuyó al aumentar la concentración de polímero, y en la concentración más alta de polímeros LVSA (20% p/v) el valor de G' casi alcanzó el de G'' . Por otro lado, para las disoluciones de polímero MVSA, aunque el módulo de pérdidas fue mayor que el módulo de almacenamiento a una concentración de polímero inferior al 7% p/v, la situación se invierte para las concentraciones de polímero más elevadas. Así, podemos concluir que, para concentraciones superiores al 7,5% p/v, el módulo de almacenamiento dominó sobre el módulo de pérdidas y, en consecuencia, las disoluciones presentaron un comportamiento similar a un gel –nótese que las desviaciones estándar son menores que las diferencias entre G' y G'' para este rango de concentraciones de polímero MVSA.

Este comportamiento similar a un gel fue ciertamente responsable de la estabilidad contra la sedimentación de partículas observada en la Figura 2.1 para suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de polímeros MVSA. En el caso de la disolución polimérica de LVSA, el aumento de ambos módulos viscoelásticos con la concentración de polímero justifica la disminución progresiva de la sedimentación inferida a partir de las observaciones de la Figura 2.1.

En lo que sigue, y en vista de la existencia de dos comportamientos diferentes para disoluciones poliméricas (similar a fluido para polímero LVSA y para baja concentración de polímero MVSA; similar a gel para concentración entre media y alta de polímero MVSA), vamos a restringir las muestras estudiadas en este trabajo a las descritas en la Tabla 2.1.

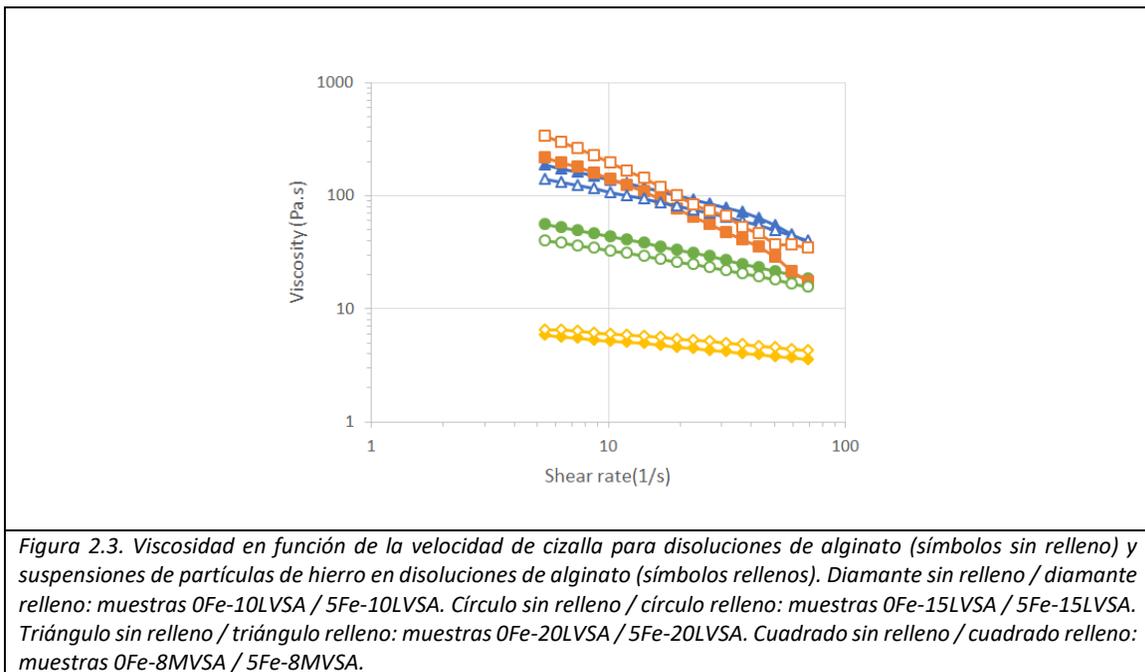
Tabla 2.1. Muestras para las que se midieron las propiedades reológicas indicando si tienen carácter de gel o de fluido.

Muestra	Concentración de partículas de hierro (tipo HQ)	Tipo de polímero de alginato / concentración	Líquido portador	Naturaleza reológica
0Fe-10LVSA	0% v/v	LVSA / 10% p/v	Agua	Similar a fluido
0Fe-15LVSA	0% v/v	LVSA / 15% p/v	Agua	Similar a fluido
0Fe-20LVSA	0% v/v	LVSA / 20% p/v	Agua	Similar a fluido
0Fe-8MVSA	0% v/v	MVSA / 8% p/v	Agua	Similar a gel
5Fe-10LVSA	5% v/v	LVSA / 10% p/v	Agua	Similar a fluido
5Fe-15LVSA	5% v/v	LVSA / 15% p/v	Agua	Similar a fluido
5Fe-20LVSA	5% v/v	LVSA / 20% p/v	Agua	Similar a fluido
5Fe-8MVSA	5% v/v	MVSA / 8% p/v	Agua	Similar a gel

2.3.2.2 Análisis de la reología de estado estacionario en ausencia de campo magnético aplicado.

A partir de mediciones en estado estacionario, se obtuvo la viscosidad en función de la velocidad de cizalla (Figura 2.3). Como era de esperar, la viscosidad de las soluciones poliméricas de LVSA aumentó fuertemente con la concentración del polímero de alginato. También, para una concentración dada de polímero de LVSA, se observó un fenómeno de fluidificación, caracterizado por una disminución de la viscosidad a medida que aumentan valores de la velocidad de cizalla. Este fenómeno resultó ser relativamente más intenso en las concentraciones más altas del polímero.

Con respecto a la disolución de polímero MVSA, esta mostró los mayores valores de viscosidad a baja velocidad de cizalla, a pesar de que la concentración de polímero era relativamente baja con respecto a las disoluciones de polímero LVSA. Además, la muestra MVSA mostró el comportamiento fluidificante más intenso, como lo anticipaba el comportamiento de gel mostrado en la Figura 2.2.



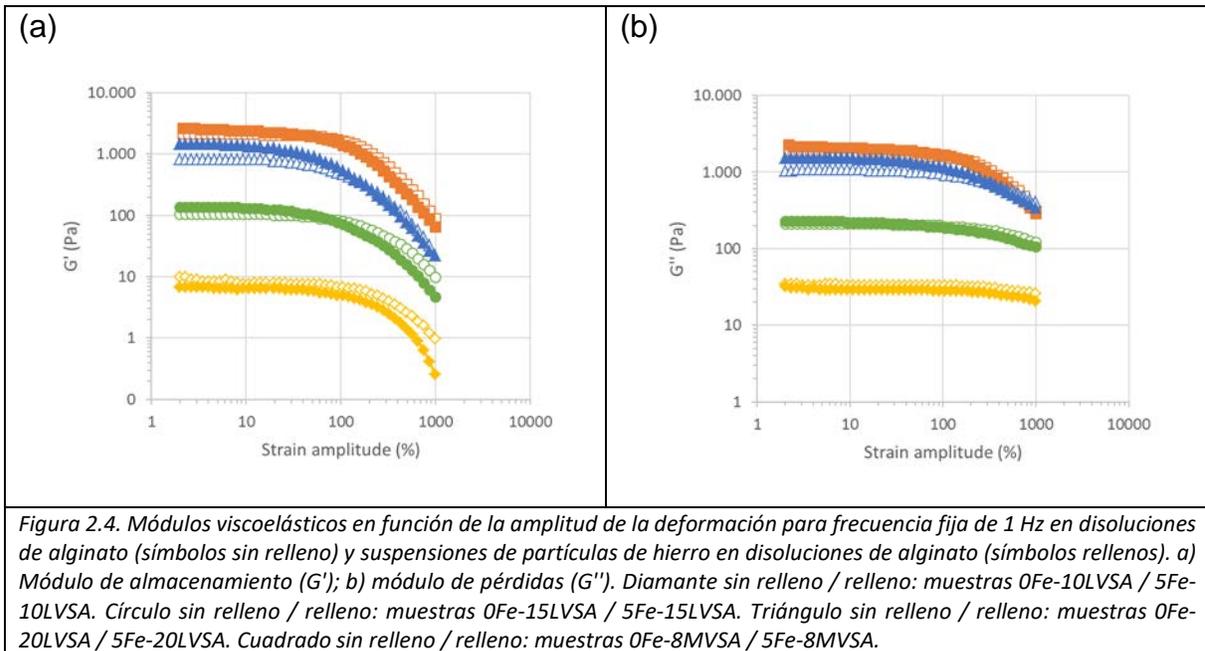
Cuando se añadieron partículas magnéticas a las disoluciones de alginato de sodio, se obtuvieron tendencias similares a las exhibidas por las disoluciones de alginato (Figura 2.3). Además, los valores de la viscosidad para cada valor dado de velocidad de cizalla no cambiaron mucho por la inclusión de las partículas respecto a las de las disoluciones de alginato de sodio. Este resultado era esperado ya que en ausencia de interacción entre partículas y polímeros, la presencia de 5 % v/v de partículas sólo provoca una pequeña modificación de la viscosidad según prevé la

fórmula de Batchelor [8]. Sin embargo, para investigar mejor el efecto de la concentración de partículas de hierro, se estudió la viscosidad de las disoluciones de alginato al 10% para concentraciones crecientes de partículas de hierro (hasta un 20% v / v de partículas de hierro – resultados no mostrados aquí) y observamos un aumento de la viscosidad con el aumento de la concentración de partículas de hierro. Nótese que el efecto de la concentración de partículas en la viscosidad de fluidos y geles ha sido ampliamente investigada tanto desde el punto de vista experimental como teórico en trabajos anteriores [8–11].

2.3.2.3 Análisis de la reología en régimen oscilatorio en ausencia de campo magnético aplicado.

Las muestras se sometieron a deformaciones bajo cizalla oscilatoria con frecuencia constante, f (1 Hz), y amplitud creciente, así como a deformaciones con amplitud constante, γ , y frecuencia creciente (Figuras 2.4 y 2.5).

En los barridos de amplitud (Figura 2.4) se muestra que para muestras basadas en el polímero LVSA (tanto para disoluciones como para suspensiones) el módulo de pérdidas (G'') fue mayor que el módulo de almacenamiento (G'), lo que es típico de un sistema similar a un líquido (Tabla 2.2). Sin embargo, a medida que aumentaba la concentración de polímero LVSA en la disolución, los valores de G' aumentaron más rápido que los de G'' , y para la mayor concentración en estudio (20 %) tanto G' como G'' estaban dentro del mismo orden de magnitud. Por otro lado, para las muestras basadas en polímero MVSA (tanto la disolución como la suspensión) G' dominó sobre G'' (Tabla 2.2), es decir, se obtuvo un comportamiento similar a gel.



Otra característica observada en la Figura 2.4 es que tanto G' como G'' presentaron valores aproximadamente constantes a baja amplitud de deformación (algo que define la LVR), mientras mostraron tendencias decrecientes a gran amplitud (por encima del 100 % de amplitud de deformación), con una caída más aguda para G' que para G'' .

En cuanto a la dependencia de estas magnitudes con la frecuencia de deformación (para amplitud de deformación dentro de la LVR), como se muestra en la Figura 2.5, en todos los casos tanto $\log G'$ como $\log G''$ aumentaron casi linealmente con $\log f$, lo que es típico de las disoluciones de polímeros medidas a baja y media frecuencia [12]. Nótese en este punto que las tendencias lineales en escala logarítmica doble observadas en la Figura 2.5 implican una dependencia de ley de potencia de los módulos viscoelásticos con la frecuencia. Hemos calculado el exponente de esta

dependencia y hemos obtenido valores en el rango aproximado de 0,6-0,7 (tanto G' como G'') para las muestras basadas en LVSA, y valores de aproximadamente 0,25 (para G'') y 0,44 (para G') para las muestras basadas en MVSA. Hay que tener en cuenta que para los sistemas altamente entrecruzados, como el caucho, normalmente G' es constante a baja frecuencia [12]. Por el contrario, para los líquidos poliméricos concentrados, G' escala con f^2 y G'' con f en el límite de la baja frecuencia [12].

En cuanto a la comparación entre resultados para disoluciones y suspensiones, como se observa en las Figuras 2.4 y 2.5, la adición de un 5% v/v de partículas de hierro provoca en general ligeros aumentos en los valores de G' y G'' (véase también Tabla 2.2).

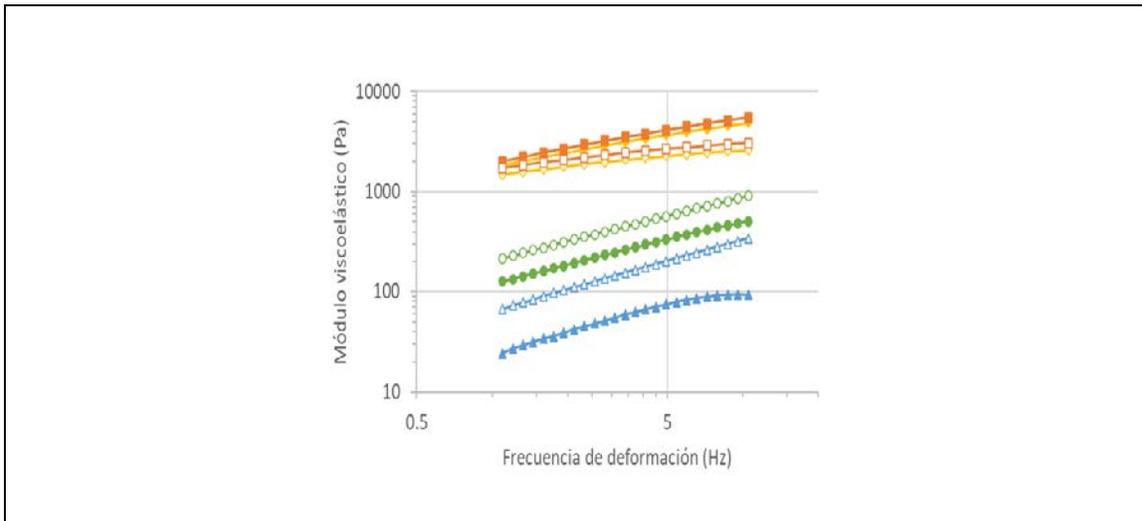


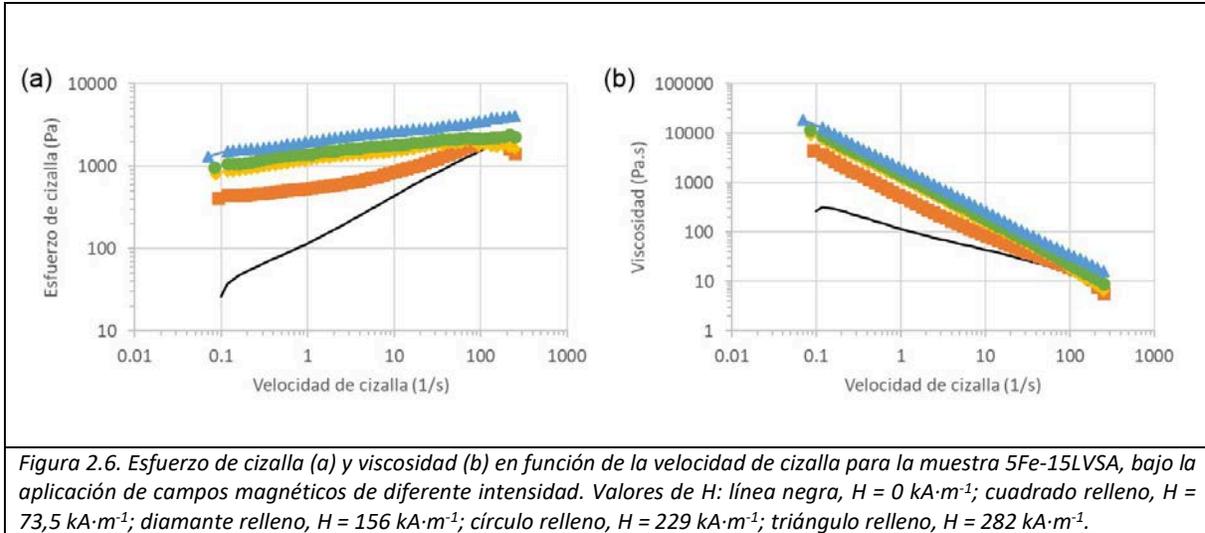
Figura 2.5. Módulos viscoelásticos en función de la frecuencia de deformación para una amplitud de deformación fija dentro de la LVR, para disoluciones de polímero de alginato y suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato. Los símbolos rellenos representan valores del módulo de almacenamiento (G') y símbolos sin relleno valores del módulo de pérdidas (G''). Muestras: triángulos, muestra 0Fe-15LVSA; círculos, muestra 5Fe-15LVSA; diamantes, muestras 0Fe-8MVSA; cuadrados, muestra 5Fe-8MVSA.

Tabla 2.2 Valores de los módulos viscoelásticos correspondientes a la región viscoelástica lineal (LVR), obtenidos mediante mediciones oscilatorias con frecuencia constante y variación de la amplitud de deformación de cizalladura.

Muestra	Módulo de almacenamiento G' (Pa)	Módulo de pérdidas G'' (Pa)	Relación G''/G'
0Fe-10LVSA	7,5 ± 0,8	33 ± 5	4,4 ± 1,1
0Fe-15LVSA	103 ± 12	210 ± 30	2,0 ± 0,5
0Fe-20LVSA	820 ± 90	1060 ± 120	1,3 ± 0,3
0Fe-8MVSA	2070 ± 240	1650 ± 170	0,80 ± 0,17
5Fe-10LVSA	6 ± 0,5	29 ± 3	4.8 ± 0.9
5Fe-15LVSA	132 ± 14	220 ± 30	1,7 ± 0,4
5Fe-20LVSA	1340 ± 140	1500 ± 180	1,1 ± 0,3
5Fe-8MVSA	2350 ± 180	2030 ± 150	0,86 ± 0,12

2.3.2.4 Análisis de la reología en estado estacionario de suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato en presencia de campo magnético aplicado.

Se analizó el comportamiento en estado estacionario bajo la acción de un campo magnético. Como se ilustra (Figura 2.6) para la muestra que contiene un 5 % v/v de partículas de hierro en la disolución de un 15 % p/v de polímero LVSA, existe un claro efecto magneto-reológico (MR), caracterizado por un aumento tanto esfuerzo de cizalla como de la viscosidad a medida que aumentaba la intensidad del campo magnético, para un valor dado de la velocidad de cizalla. Se obtuvieron curvas similares para las otras muestras, que no se muestran aquí por brevedad.

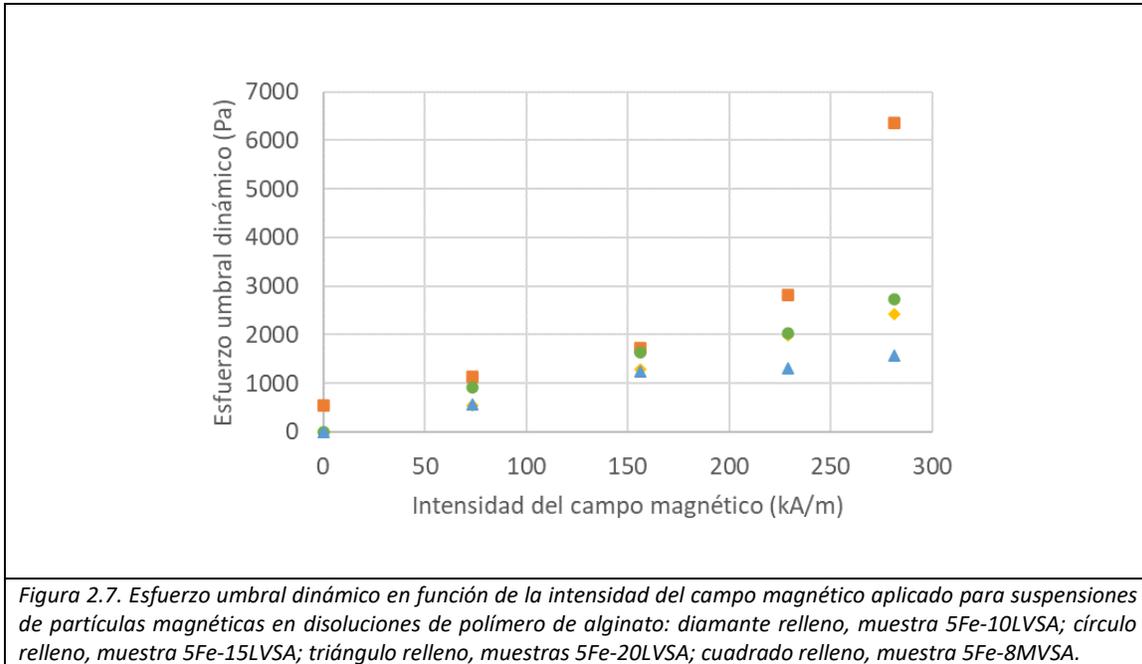


Con el fin de analizar mejor el efecto del campo magnético aplicado en los parámetros reológicos característicos de las muestras, se obtuvo el esfuerzo umbral dinámico, σ_y , a partir de curvas como las mostradas en la Figura 2.6a, ajustándolas a la ecuación de Bingham [13]:

$$\sigma = \sigma_y + \eta_p \dot{\gamma}$$

siendo η_p la viscosidad plástica. Como se observa en la Figura 2.7, las muestras basadas en polímero LVSA no mostraron esfuerzo umbral en ausencia de campo magnético aplicado, lo que es consistente con su comportamiento similar a líquido. Por el contrario, la muestra basada en polímero MVSA presentó un esfuerzo umbral no despreciable en ausencia de campo magnético aplicado, como se esperaba para un material similar a gel. Bajo campo magnético aplicado, todas las muestras presentaron un esfuerzo umbral, que aumentó fuertemente con la intensidad del campo. El aumento más intenso se obtuvo para la muestra 5Fe-8MVSA a pesar de su comportamiento similar a gel en ausencia de campo aplicado. Para las muestras basadas en polímero LVSA, el cambio de las propiedades reológicas por aplicación

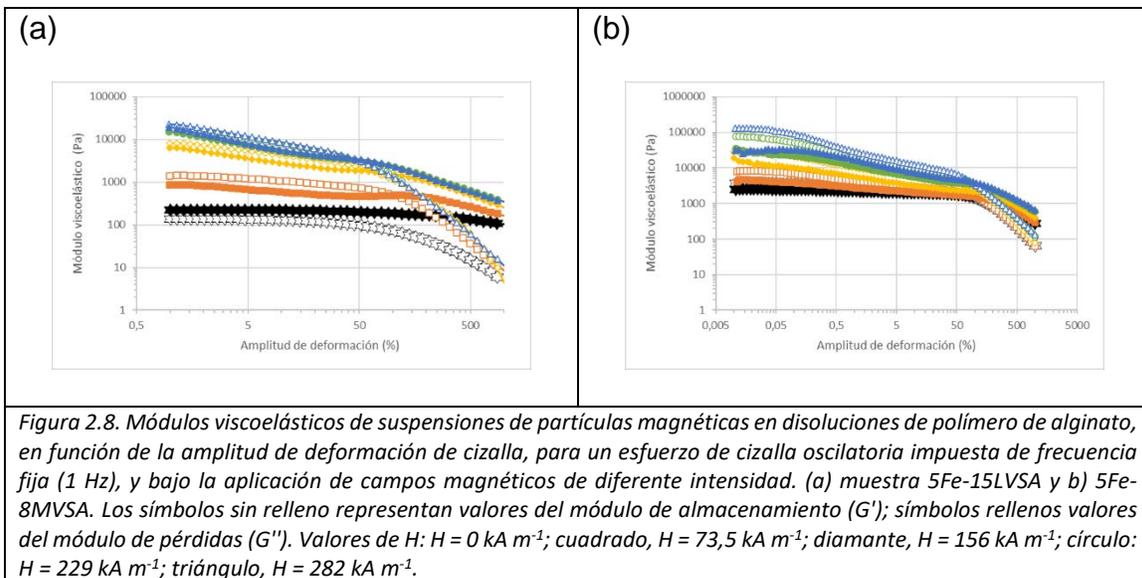
de campo magnético fue mayor para la solución de 10 % de alginato que para la que contiene un 20 %, como consecuencia de la mayor obstaculización al movimiento (y al subsiguiente encadenamiento) de las partículas causado por la mayor densidad de cadenas de polímero a escala microscópica.



2.3.2.5 Análisis de la reología de estado dinámico (oscilatorio) de suspensiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato en presencia de campo magnético aplicado.

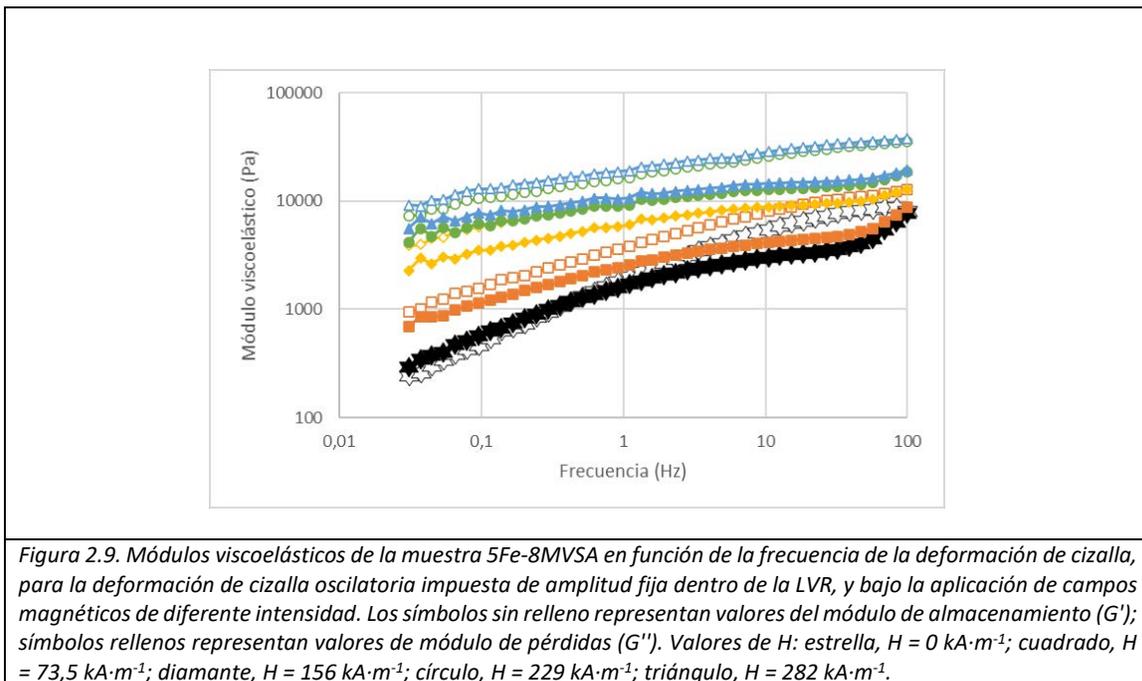
Finalmente, analizamos el efecto de un campo magnético aplicado en la respuesta de las muestras a deformaciones de cizalla oscilatorias de frecuencia fija (1 Hz) y amplitud creciente (Figura 2.8). Como se observó, la aplicación de un campo magnético tuvo un fuerte impacto en la respuesta de las suspensiones. En primer lugar, bajo campo magnético, a baja amplitud de deformación de cizalla, el módulo de

almacenamiento es mayor que el módulo de pérdidas, lo que es característico de un sólido viscoelástico. La razón es la agregación de las partículas en estructuras similares a cadenas bajo la aplicación de un campo magnético, que confiere a las muestras una microestructura similar a un gel. Nótese que, para muestras basadas en polímero LVSA, en ausencia de un campo magnético aplicado, se obtuvo un comportamiento de líquido viscoelástico ($G'' > G'$). Otra característica destacable en la Figura 2.8 es el hecho que, a medida que aumenta el campo magnético, G' y G'' aumentan, como consecuencia del efecto MR. Finalmente, observamos la aparición de un máximo en G'' bajo campo en el rango de 10 a 100 % de deformación. Estos máximos representan los puntos esfuerzo umbral, para los cuales las estructuras de partículas inducidas por el campo magnético se rompen por la cizalla aplicada.



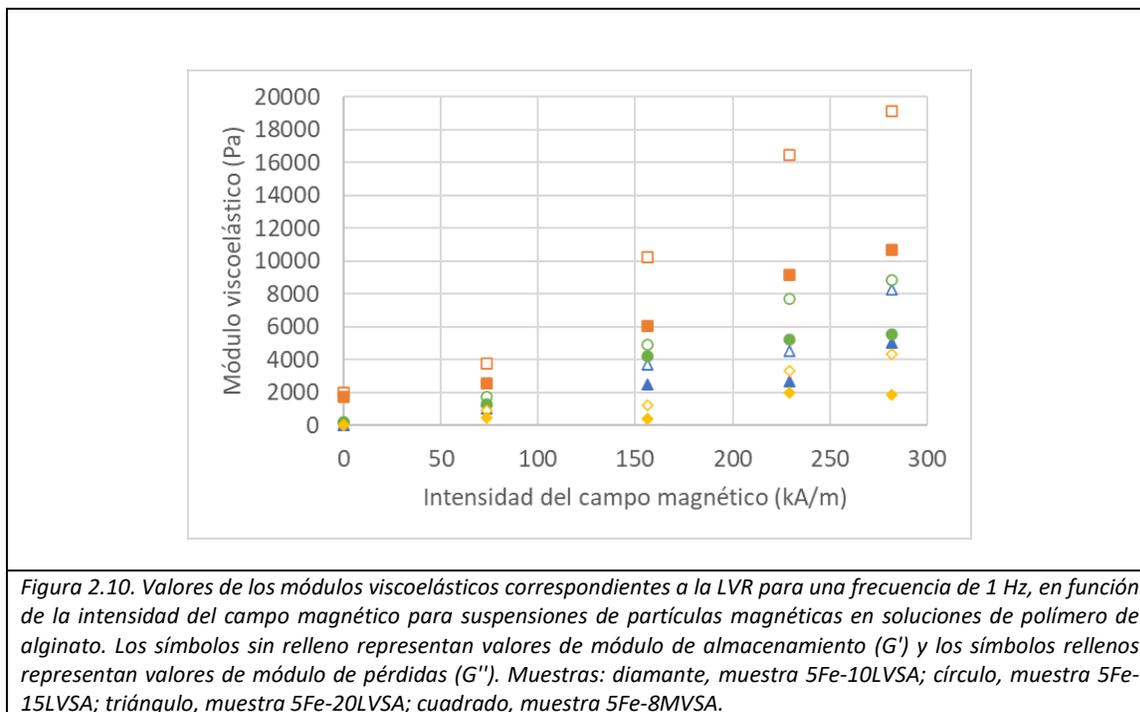
También se analizó el comportamiento de las muestras bajo deformación de cizalla oscilatoria de amplitud constante (dentro de la LVR) y frecuencia creciente. Los

resultados se ilustran para la muestra 5Fe-8MVSA, como ejemplo, en la Figura 2.9. Como se observó, para todos los valores del campo magnético aplicado utilizados, tanto G' como G'' aumentaron con la frecuencia, lo que es típico de los materiales viscoelásticos. También se observa que tanto G' como G'' aumentaron con la intensidad del campo magnético aplicado.



Finalmente, para analizar mejor el efecto del campo magnético, se obtuvieron los módulos viscoelásticos correspondientes a la LVR a partir de curvas como las que se muestran en la Figura 2.8 (frecuencia 1 Hz) y se trazaron en función de la intensidad del campo magnético (Figura 2.10). Para ello, se tomaron los valores de los módulos viscoelásticos para amplitudes de deformación de 0,05 y 0,1, respectivamente, para las muestras MVSA y LVSA, como representativos de la LVR. Se observa un fuerte aumento de ambos módulos viscoelásticos con la intensidad del campo magnético.

Este aumento fue mayor para la muestra 5Fe-8MVSA, a pesar de su comportamiento similar a un gel en ausencia de campo. Para las muestras basadas en polímero LVSA, y para el campo más alto, la mejora más intensa se obtuvo para la muestra que contenía una concentración intermedia de alginato (15 %). Es muy probable que una mayor cantidad de alginato obstaculizara el encadenamiento de partículas, impidiendo así un fuerte efecto MR. Para el valor más bajo del campo aplicado ($73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$), no se obtuvieron diferencias significativas para las distintas muestras basadas en el polímero LVSA, muy probablemente porque el polímero impidió el encadenamiento de las partículas.



2.3.2.6 Comportamiento de auto-recuperación.

El estudio del comportamiento de auto-recuperación tiene sentido para muestras similares a gel, para las que una gran cizalla (como cuando se inyecta en

aplicaciones biomédicas) provoca una rotura de la estructura de la red interna. Debido a esto, aquí sólo presentamos resultados para muestras similares a gel, es decir, muestras basadas en polímero MVSA.

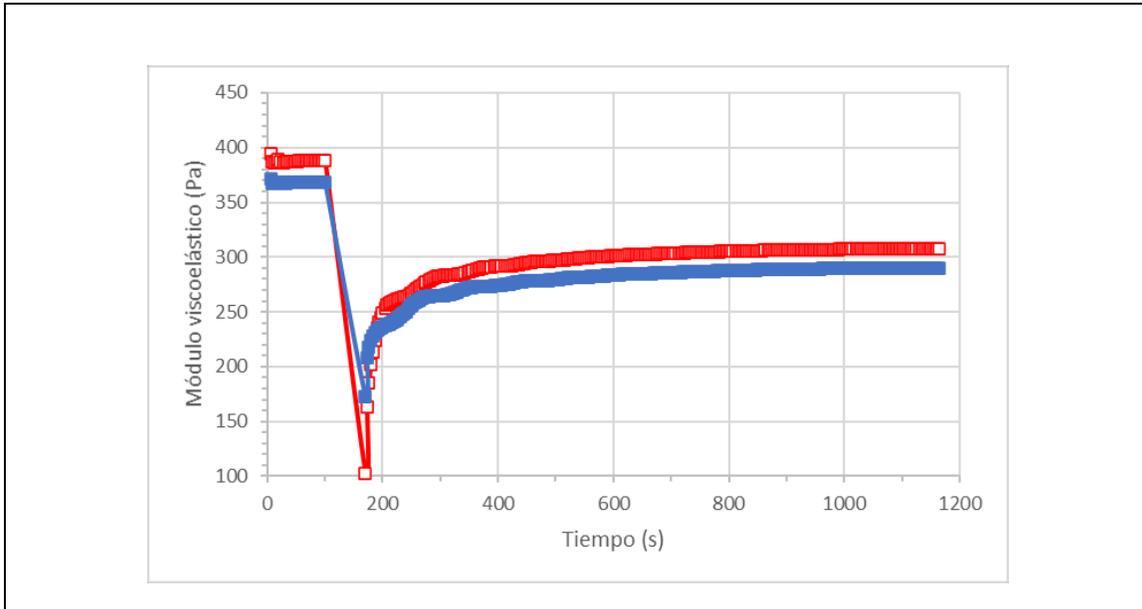


Figura 2.11. Estudio de auto-recuperación de la muestra 5Fe-8MVSA. La muestra se sometió a una velocidad de cizalla de 1000 s^{-1} durante el intervalo de tiempo 80–160 s. Antes y después de este tiempo, se midieron los módulos viscoelásticos bajo un esfuerzo de cizalla oscilatorio de amplitud fija dentro del LVR y 1 Hz de frecuencia. Los cuadrados sin relleno (rojos) representan el módulo de almacenamiento y cuadrados rellenos (azul) representan el módulo de pérdidas.

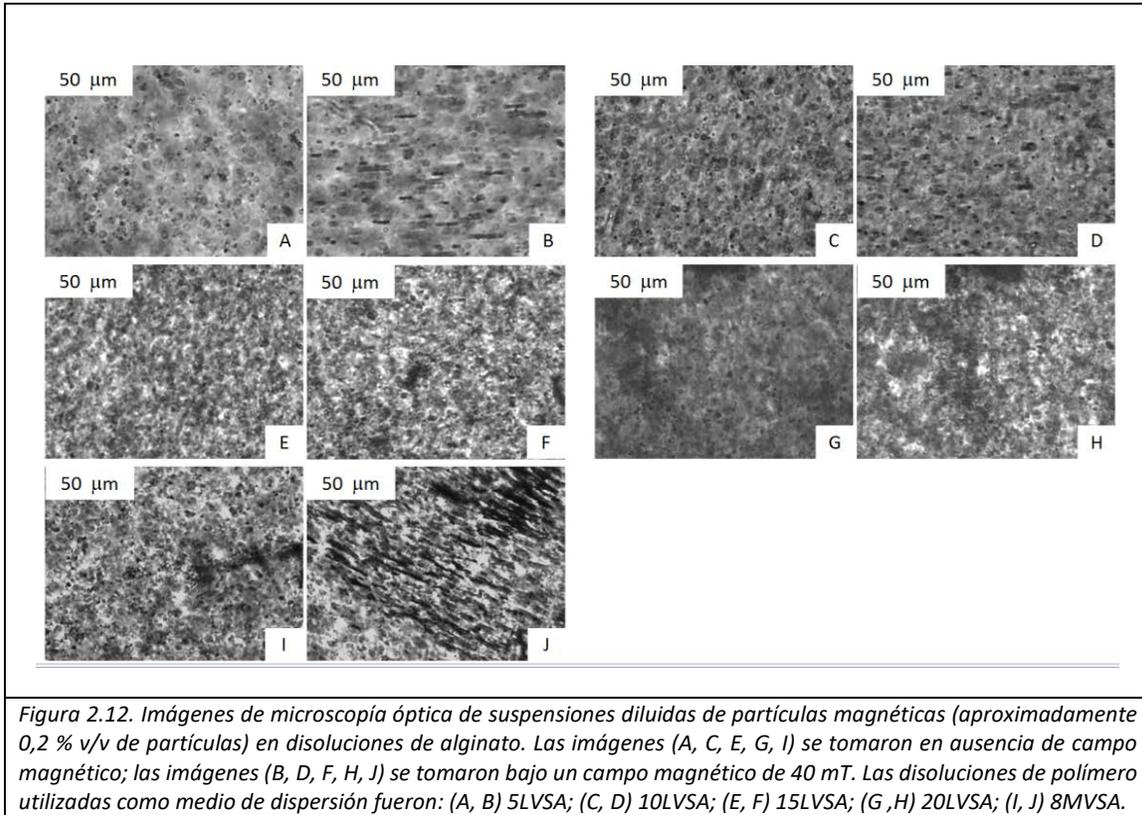
Como ejemplo, la Figura 2.11 muestra los resultados de la muestra 5Fe-8MVSA, cuando se somete a una velocidad de cizalla de 1000 s^{-1} durante el intervalo de tiempo 80 s - 160 s. Como se observó, la muestra demostró un comportamiento similar a un gel ($G' > G''$) antes de la aplicación de esa elevada velocidad de cizalla ($t < 80 \text{ s}$). Por el contrario, inmediatamente después de la aplicación de una gran velocidad de cizalla ($t \approx 160 \text{ s}$), la muestra demostró un comportamiento similar a líquido ($G' < G''$), es decir, la estructura interna (y por lo tanto la estructura similar a gel) se rompió. Nótese también la gran disminución de los valores de los módulos viscoelásticos después de la intensa cizalla. Sin embargo, a medida que avanzaba el

tiempo después de la rotura, el comportamiento de gel se recuperó muy rápidamente (con aumento de G' y G''), aunque los valores de los módulos medidos antes de la rotura del gel no se recuperaron durante la duración total del experimento. Se obtuvieron resultados similares para otros valores de la velocidad de cizalla aplicada, así como para las muestras tipo gel que no contenían partículas magnéticas (0Fe-8MVSA).

2.3.3 Microscopía óptica de la estructura interna.

Finalmente, se analizó la estructura interna de las muestras magnéticas mediante microscopía óptica (Figura 2.12). En ausencia de campo magnético (Figuras 2.12 A, C, E, G, I) se observaron algunos clústeres aproximadamente esféricos en todas las muestras. Estos clústeres deben consistir en partículas magnéticas agregadas principalmente por la atracción de van der Waals y también como consecuencia de la magnetización remanente de las partículas. Bajo un campo magnético (Figura 2.12 B, D, F, H, J), estos clústeres primarios deberían agregarse en clústeres secundarios, alargados, similares a cadenas, como se observa particularmente en las Figuras 12 B y J. Estos clústeres similares a cadenas son menos numerosos en las muestras que contienen una mayor cantidad de polímero de alginato (compare las Figuras 2.12 F y H con las Figuras 2.12 B y J), ya que el polímero obstaculizaba el movimiento de los de los clústeres primarios bajo campo magnético aplicado. Estos resultados concuerdan con los resultados de los experimentos magneto-reológicos, donde se obtuvo un mayor aumento de las propiedades

reológicas bajo un campo magnético para las muestras 5Fe-8MVSA y 5Fe-10LVSA que para aquellas que contenían mayores cantidades de polímero.



2.4 Teoría.

En este apartado, presentamos un modelo teórico sobre los efectos magnetoviscosos observados en las suspensiones de alginato involucrados en el movimiento a baja frecuencia que puede ser considerado como un estado cuasi-estacionario. El modelo se basa en los resultados previos sobre hidrogeles de alginato incluidos en la referencia [10] que demuestran que en ausencia de campo aplicado las partículas magnéticas se reúnen en agregados densos (aglomerados primarios-APs),

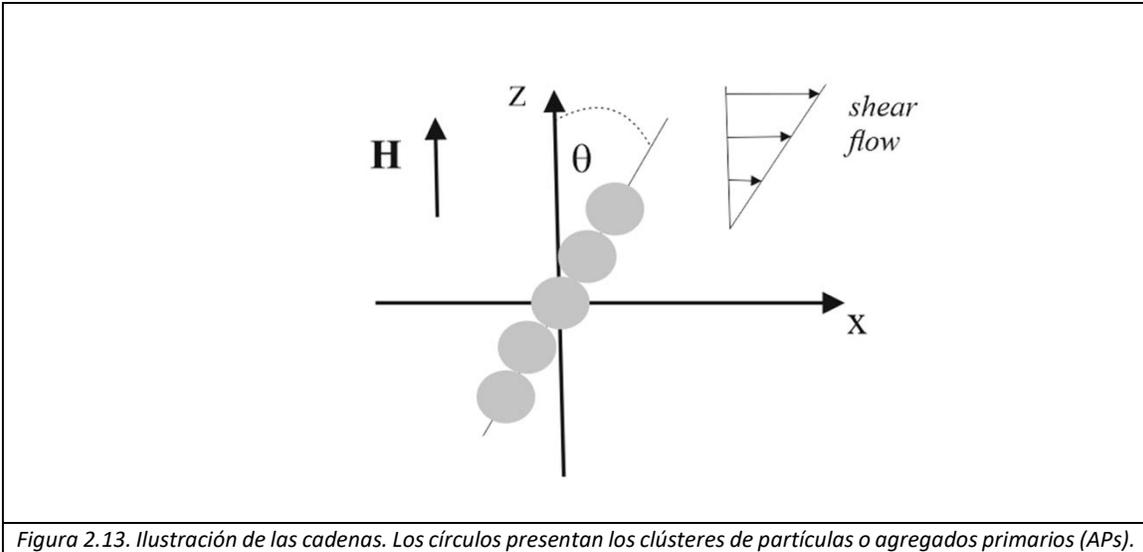
que en la primera aproximación pueden considerarse como clústeres esféricos. Bajo la acción del campo magnético aplicado, estos clústeres se magnetizan y forman agregados alineados similares a cadenas. En el polímero gelificado, el número de APs en la cadena viene determinado por una competencia entre la fuerza de atracción magnética entre los APs y la resistencia hidrodinámica a su desplazamiento en el gel anfitrión elástico.

En suspensiones líquidas en reposo de partículas no brownianas magnetizables, el número de partículas (APs en realidad) en una cadena está, en principio, restringido sólo por el tamaño de la muestra. Teóricamente, estas cadenas pueden extenderse a toda la suspensión uniendo las paredes sólidas que confinan la muestra. Si la suspensión se somete a un flujo neto macroscópico, las cadenas más largas se destruyen por las fuerzas viscosas y el tamaño de las cadenas depende de la competencia entre las fuerzas de atracción entre partículas magnéticas (entre aglomerados) y las fuerzas hidrodinámicas que tienden a destruirlas [14, 15].

Sin embargo, las imágenes de la Figura 2.12 muestran que, debido a la alta viscosidad de la solución de alginato portadora, los clústeres no tienen tiempo de formar largas cadenas que se extiendan a toda la célula de medida. Parece lógico suponer que inicialmente, justo después de que el campo se aplique, la velocidad de formación de las cadenas es relativamente alta. Después, una vez agotados los AP simples presentes, la velocidad decae hasta valores despreciables. En un trabajo anterior [16], se ha comprobado mediante simulación computacional este tipo de variación de la velocidad de formación de cadenas a partir de agregados primarios. También se puede suponer que las cadenas, que pueden aparecer durante la duración

de un experimento real, son significativamente más cortas que el tamaño máximo (estable) de las cadenas estimado en trabajos previos [14, 15] para una velocidad de deformación dada. Puede ocurrir que para bajas velocidades de deformación las cadenas de partículas se extienden a lo largo de toda la suspensión y que, a partir de un valor umbral, se produzca la ruptura de las cadenas inducidas por el campo magnético. El análisis y comparación de los resultados teóricos obtenidos con los experimentales, que presentamos a continuación, confirman el concepto de la transición entre regímenes con cadenas no destruidas a cadenas rotas.

Comencemos con el análisis de la suspensión con cadenas no destruidas, correspondiente a velocidades de cizalla relativamente bajas. Simplificando al máximo, consideremos un sistema de cadenas idénticas compuesto por aglomerados primarios esféricos también idénticos (Figura 2.13). Como en los experimentos, se considera un campo magnético externo aplicado en la dirección del gradiente de velocidad en la suspensión. Suponemos también que el número n de los APs en la cadena no depende de la velocidad de cizalla.



Utilizaremos una aproximación para suspensiones magnéticas que contienen cadenas basada en los modelos propuestos en trabajos previos, referencias [10], [14] y [15], en la que se asume que es válida la aproximación dipolar (atracción magnética dipolo-dipolo) entre los APs presentes en las cadenas y despreciamos las interacciones hidrodinámicas.

El momento magnético de un AP en la cadena se puede presentar como $m = Mv$, donde M es la magnetización de la cadena, v es el volumen del AP. La magnetización se puede estimar usando la aproximación de Fröhlich-Konnely [17]:

$$M = \frac{\chi_0 H_{in} M_s}{\chi_0 H_{in} + M_s} \quad (2.1)$$

donde χ_0 y M_s son la susceptibilidad inicial y la magnetización de saturación del aglomerado primario, es decir, de la cadena, y H_{in} es el campo magnético medio dentro de la cadena. Este campo se puede estimar como [18]:

$$H_{in} = H - MN \quad (2.2)$$

donde N es el factor de desmagnetización de la cadena y H es el campo magnético en la suspensión. Teniendo en cuenta que la fracción de volumen de partículas en nuestros experimentos era baja, el campo H es aproximadamente igual al campo externo.

Estimamos el parámetro N utilizando la siguiente ecuación 2.3 (véase, por ejemplo, en ref. [18]) para el factor de desmagnetización de un elipsoide de revolución con relación de aspecto igual al número n de aglomerados en la cadena:

$$N = \frac{1}{2(n^2 - 1)^{3/2}} \left[n \ln \left(\frac{n + \sqrt{n^2 - 1}}{n - \sqrt{n^2 - 1}} \right) - 2\sqrt{n^2 - 1} \right] \quad (2.3)$$

La susceptibilidad magnética y la magnetización de saturación de los aglomerados que existen en una suspensión de alginato con una composición interna similar a la de los experimentos realizados en este trabajo, se han estimado en la ref. [10] como $\chi_0 \approx 6,4$ y $M_s \approx 800 \text{ kA m}^{-1}$.

Combinando las ecuaciones (2.1) y (2.2), se obtiene:

$$\left. \begin{aligned} M &= \frac{b - \sqrt{b^2 - 4\chi_0^2 M_s H N}}{2N\chi_0} \\ \text{con } b &= \chi_0 H + M_s(1 + \chi_0 N) \end{aligned} \right\} \quad (2.4)$$

El intenso efecto magnetoviscoso, observado en los experimentos presentados en las Figuras 2.6 a 2.10, puede obtenerse para cadenas largas con n significativamente mayor que uno. En este caso, el factor de desmagnetización N es mucho menor que 1 y la ecuación (2.4) resulta:

$$M = \frac{\chi_0 H M_s}{\chi_0 H + M_s} \quad (2.5)$$

Bajo la acción del flujo de cizalla, la cadena se desvía del campo aplicado H . Esto conduce a la aparición de un torque magnético que tiende a devolver la cadena a la dirección del campo. El ángulo θ en que la cadena se desvía respecto a la dirección del campo (véase Figura 2.13) viene determinado por el equilibrio de los torques hidrodinámicos Γ^h y magnéticos Γ^m que actúan sobre las cadenas. Estos torques se puede estimar de la siguiente manera [14,15]:

$$\Gamma_n^h = \frac{1}{12} \dot{\gamma} \beta d^2 \cos^2 \theta n(n^2 - 1) \quad (2.6)$$

con $\beta = 3\pi \eta_0 d$

y

$$\Gamma_n^m = -6(n - 1) \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{m^2}{d^3} \sin \theta \cos \theta \quad (2.7)$$

donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío, d es el diámetro de un AP y η_0 es la viscosidad del líquido portador. En el caso de la suspensión de alginato, η_0 no es igual a la viscosidad de la disolución de alginato puro sin las partículas (Figura 2.3) pero, aproximadamente, se puede estimar como la viscosidad de la suspensión sin campo aplicado (ya que la concentración de las partículas es pequeña). Balanceando los torques (2.6) y (2.7), llegamos a la relación para el ángulo de desviación θ :

$$\tan \theta = \frac{\pi}{6} \dot{\gamma} \frac{\eta_0 d^6}{\mu_0 m^2} n(n + 1) \quad (2.8)$$

El estrés, producido por las cadenas, puede estimarse como sigue[14,15]:

$$\sigma_{ch} \approx \frac{N_{ch}}{V} |\Gamma_n^m| \quad (2.9)$$

donde V es el volumen total de la suspensión, N_{ch} es el número total de cadenas en este sistema.

Combinando las ecuaciones (2.7) - (2.9), después de transformaciones simples, se obtiene

$$\left. \begin{aligned} \sigma &\approx \sigma_{ch} + \eta_0 \dot{\gamma} \\ \text{con } \sigma_{ch} &= \frac{3}{2} \Phi (n^2 - 1) \frac{\eta_0 \dot{\gamma}}{1 + (\tan\theta)^2} \end{aligned} \right\} \quad (2.10)$$

donde Φ es la concentración volumétrica de los aglomerados primarios y $\eta_0 \dot{\gamma}$ es el esfuerzo en el medio portador. La concentración volumétrica Φ de los clústeres no se puede calcular teóricamente, sin embargo en la referencia [10] se estimó su valor en $\Phi \approx 0,25$ comparando resultados experimentales y teóricos. Por otra parte, el número n de aglomerados en la cadena no destruida viene determinado por la cinética de formación de la cadena. El análisis de esta cinética requiere una investigación especial que queda fuera del alcance del presente trabajo. Por eso determinamos n como parámetro de ajuste como condición de concordancia entre teoría y experimento.

Consideremos ahora el régimen de flujo con las cadenas rotas. El estrés σ_{ch} ahora se puede estimar utilizando los resultados de [14,15]. Suponiendo que $n \gg 1$, dicho estrés vendrá dado por (véase ref. [15]):

$$\sigma_{ch} = \Phi \mu_0 \frac{M^2}{36\sqrt{2}} \quad (2.11)$$

Para valores pequeños de la velocidad de cizalla $\dot{\gamma}$, el esfuerzo σ_{ch} , dado por la ecuación (2.10), es menor que el obtenido mediante la ecuación (2.11). Para valores elevados de $\dot{\gamma}$, se da la situación contraria. Siguiendo el principio de mínima disipación de energía en un sistema fuera del equilibrio, es lógico suponer que la transición del

estado con cadenas no destruidas al estado con cadenas rotas debe tener lugar cuando los valores del esfuerzo σ_{ch} , estimados por las ecuaciones (2.10) y (2.11), coinciden. Así, podemos presentar la forma final para el esfuerzo total como:

$$\sigma \approx \sigma_{ch} + \eta_0 \dot{\gamma} \left. \begin{array}{l} \text{con } \sigma_{ch} = \min \left(\frac{3}{2} \Phi (n^2 - 1) \frac{\eta_0 \dot{\gamma}}{1 + (\tan \theta)^2}; \Phi \mu_0 \frac{M^2}{36\sqrt{2}} \right) \end{array} \right\} \quad (2.12)$$

Los resultados obtenidos a partir de la ecuación (2.12) se muestran en la Figura 2.14 para dos valores del campo magnético aplicado. Los valores experimentales también se incluyen para comparación. Como se observa, las predicciones teóricas reproducen la tendencia general exhibida por los valores experimentales.

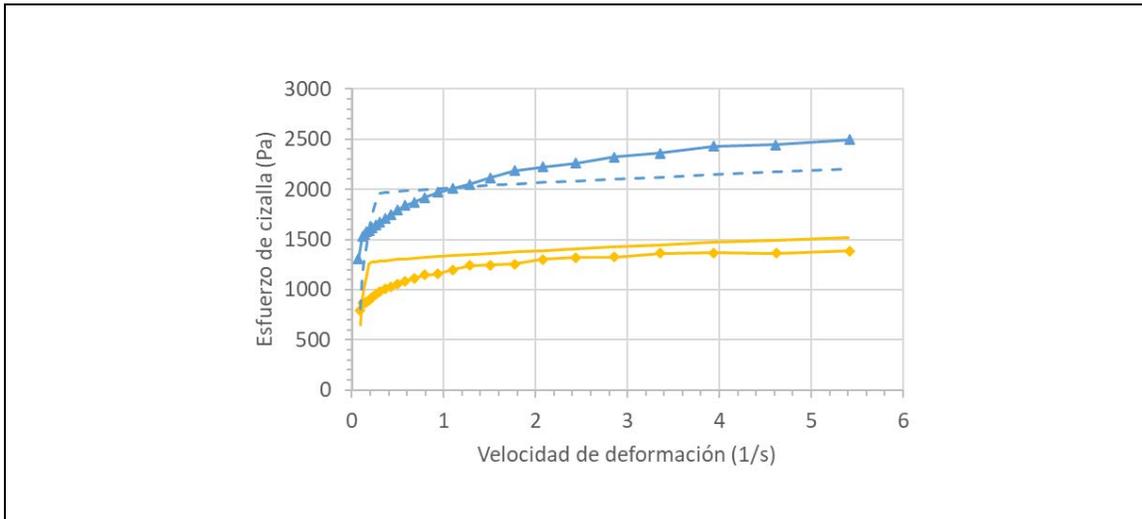


Figura 2.14. Comparación teoría-experimento para curvas de esfuerzo de cizalla vs. velocidad de deformación, para la muestra 5Fe-15LVSA, bajo campos magnéticos de diferente intensidad, H . En color naranja: diamante relleno y curva continua, $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. En color azul: triángulo relleno y curva discontinua, $H = 282 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. Diamante y triángulo rellenos representan datos experimentales. La curva continua (naranja) y la curva discontinua (azul) son predicciones del modelo teórico, ecuación (2.12). Parámetros del sistema para cálculos teóricos: número de aglomerados primarios en las cadenas no destruidas obtenidas por ajuste son $n = 8$ y $n = 9$ para valores de H de 156 y de 282 $\text{kA}\cdot\text{m}^{-1}$, respectivamente; concentración volumétrica del clúster $\Phi = 0,20$ y viscosidad $\eta_0 = \sigma(H = 0)/\dot{\gamma}$.

La concentración de volumen de aglomerados ajustada $\Phi = 0,20$ difiere ligeramente de la $\Phi = 0,25$, estimada en la referencia [10], porque las condiciones de síntesis ambos sistemas no son idénticas.

Los parámetros de ajuste $n = 8$ y $n = 9$ de los aglomerados en las cadenas no destruidas parecen bastante razonables desde el punto de vista físico. Por tanto, la concordancia entre la teoría y los resultados experimentales indica que el modelo propuesto es adecuado, al menos, en sus principales conceptos físicos.

Por último, podemos añadir que el esfuerzo umbral dinámico σ_y , también puede estimarse mediante la extrapolación de las partes cuasi-lineales de las curvas teóricas para elevadas velocidades de cizalla hacia el eje de ordenadas (velocidad de cizalla nula). Las extrapolaciones dieron los siguientes valores teóricos del esfuerzo umbral dinámico: $\sigma_y \approx 1200 \text{ Pa}$ para $H = 156 \text{ kA m}^{-1}$ y $\sigma_y \approx 1900 \text{ Pa}$ para $H = 282 \text{ kA m}^{-1}$. Estos resultados no están lejos de los datos experimentales: $\sigma_y \approx 1629 \text{ Pa}$ para $H = 156 \text{ kA} \cdot \text{m}^{-1}$ y $\sigma_y \approx 2731 \text{ Pa}$ para $H = 282 \text{ kA} \cdot \text{m}^{-1}$.

2.5 Conclusiones

En este capítulo se desarrolla una estrategia para caracterizar nuevos fluidos y geles "inteligentes" basados en polímeros de alginato que contienen micropartículas magnéticas de hierro de tamaño micrométrico. Nuestro estudio ilustra la preparación de suspensiones de polímeros magneto-reológicos de forma controlada mediante la modulación de la concentración y peso molecular de los polímeros utilizados y que, además, cumplan con requisitos físicos tales como estabilidad coloidal, comportamiento fluidificante y módulos viscoelásticos adecuados. En presencia de un

campo magnético aplicado, encontramos un claro efecto magneto-reológico, ya que los valores de los módulos viscoelásticos en todas las formulaciones aumentaron al aumentar la concentración de partículas magnéticas y la intensidad del campo magnético. Ajustando la concentración de polímero en las formulaciones de las suspensiones magneto-reológicas se consiguió mejorar sus propiedades reológicas, mediante el control del movimiento y la distribución estructural de los clústeres de partículas magnéticas dentro de la matriz polimérica, como se demostró por microscopía óptica. Adicionalmente, presentamos un modelo teórico capaz de reproducir correctamente la tendencia general exhibida por los valores experimentales en régimen de flujo estacionario.

Con mejoras adicionales, la capacidad para controlar la interacción entre cadenas poliméricas y entre clústeres de partículas magnéticas y su distribución dentro de las matrices biocompatibles puede permitir la generación de nuevos fluidos magneto-reológicos y geles con aplicaciones potenciales en el campo de la biomedicina y la ingeniería de tejidos.

2.6 Bibliografía

1. Lopez-Lopez MT, Durán JDG, Iskakova LY, Zubarev AY. 2016 Mechanics of Magnetopolymer Composites: A Review. *J. Nanofluids* **5**, 479–495. (doi:10.1166/jon.2016.1233)
2. Caló E, Khutoryanskiy V V. 2015 Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur. Polym. J.* **65**, 252–267. (doi:10.1016/J.EURPOLYMJ.2014.11.024)

3. Ziv-Polat O, Skaat, Shahar, Margel S. 2012 Novel magnetic fibrin hydrogel scaffolds containing thrombin and growth factors conjugated iron oxide nanoparticles for tissue engineering. *Int. J. Nanomedicine* , 1259. (doi:10.2147/IJN.S26533)
4. Hao S *et al.* 2017 Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization. *Biomaterials* **140**, 16–25. (doi:10.1016/J.BIOMATERIALS.2017.06.013)
5. Lopez-Lopez MT, Scionti G, Oliveira AC, Duran JDG, Campos A, Alaminos M, Rodriguez IA. 2015 Generation and characterization of novel magnetic field-responsive biomaterials. *PLoS One* **10**. (doi:10.1371/journal.pone.0133878)
6. Rodriguez-Arco L, Rodriguez IA, Carriel V, Bonhome-Espinosa AB, Campos F, Kuzhir P, Duran JDG, Lopez-Lopez MT. 2016 Biocompatible magnetic core-shell nanocomposites for engineered magnetic tissues. *Nanoscale* **8**, 8138–8150. (doi:10.1039/C6NR00224B)
7. Nair LS, editor. 2016 *Injectable Hydrogels for Regenerative Engineering*. Hackensack: Imperial College Press. (doi:10.1142/p1021)
8. Batchelor GK. 1977 The effect of Brownian motion on the bulk stress in a suspension of spherical particles. *J. Fluid Mech.* **83**, 97–117. (doi:10.1017/S0022112077001062)
9. Christensen RM. 2005 *Mechanics of composite materials*. Mineola, N.Y: Dover Publications.
10. Gila-Vilchez C, Bonhome Espinosa A, Kuzhir P, Zubarev A, D. G. Duran J, López-López M. 2018 Rheology of magnetic alginate hydrogels. *J. Rheol. (N. Y.*

- N. Y). **62**, 1083–1096. (doi:10.1122/1.5028137)
11. Mitsumata T, Honda A, Kanazawa H, Kawai M. 2012 Magnetically tunable elasticity for magnetic hydrogels consisting of carrageenan and carbonyl iron particles. *J. Phys. Chem. B* **116**, 12341–12348. (doi:10.1021/jp3049372)
 12. Macosko C, Larson R. 1994 *Rheology: Principles, Measurements and Applications*. New York: WILEY-VCH.
 13. Barnes H. 2000 *A handbook of elementary rheology*. Aberystwyth: University of Wales, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics.
 14. Martin JE, Anderson RA. 1996 Chain model of electrorheology. *J. Chem. Phys.* **104**, 4814–4827. (doi:10.1063/1.471176)
 15. Zubarev AY, Iskakova LY. 2007 On the theory of rheological properties of magnetic suspensions. *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* **382**, 378–388. (doi:https://doi.org/10.1016/j.physa.2007.04.061)
 16. Bossis G, Lançon P, Meunier A, Iskakova L, Kostenko V, Zubarev A. 2013 Kinetics of internal structures growth in magnetic suspensions. *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* **392**, 1567–1576. (doi:10.1016/j.physa.2012.11.029)
 17. Bozorth RM. 1993 *Ferromagnetism*. Piscataway, NJ: IEEE Press.
 18. L.D. Landau EL. 1960 *Electrodynamics of continuous media*. London: Pergamon Press.

3.

Hidrogeles magnéticos fluidificantes basados en disoluciones de polímero aniónico (alginato de sodio) y polímero catiónico (quitosano).²

² El contenido de este capítulo se ha publicado en: Suarez-Fernandez WR, Duran JDG, Lopez-Lopez MT. 2021. The role of thermal diffusion, particle clusters, hydrodynamic and magnetic forces on the flow behaviour of magneto-polymer composites. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 379, 20200302. (doi:10.1098/rsta.2020.0302)

Capítulo 3 Hidrogeles magnéticos fluidificantes basados en disoluciones de polímero aniónico (alginato de sodio) y polímero catiónico (quitosano).

Resumen

En este capítulo, estudiamos el flujo inducido por cizalla en compuestos magneto-poliméricos que contienen partículas magnéticas dispersas en disoluciones de polímeros. En estos sistemas el flujo viene determinado por la competición entre las fuerzas coloidales entre partículas y el transporte neto inducido por fuerzas hidrodinámicas. Se analiza la influencia de diferentes parámetros experimentales. En primer lugar, utilizando disoluciones que solo contienen un polímero aniónico bien conocido (alginato de sodio), se provoca un moderado entorpecimiento del movimiento de las partículas, aunque se mantiene un estado similar a líquido de las muestras. Por el contrario, se confiere un comportamiento similar al de un gel cuando, además de alginato, se añade un polímero catiónico (quitosano) que entorpece aún más el movimiento de las partículas. Analizamos el efecto de un campo magnético aplicado que, al inducir la atracción magnética entre las partículas, se opone al transporte de las partículas por fuerzas hidrodinámicas. Realizamos el análisis tanto bajo la acción de un esfuerzo de cizalla estacionario como oscilatorio. Demostramos que el uso de números adimensionales permite realizar un mejor análisis cuantitativo en términos físicos de las diferencias entre las distintas muestras y condiciones experimentales empleadas en este trabajo. Como era de esperar, en todos los casos y para valores elevados de la velocidad de deformación, el transporte de partículas viene gobernado esencialmente por la acción de las fuerzas hidrodinámicas.

3.1 Introducción

Los hidrogeles son redes tridimensionales de cadenas de polímero embebidas por agua u otros fluidos biológicos [1]. En los hidrogeles, generalmente menos del 10 % de la masa corresponde al polímero, siendo el agua el componente principal. Esto da lugar a una microestructura muy porosa, que se parece a la matriz extracelular natural de los tejidos vivos. Por esta razón, en las últimas décadas los hidrogeles han sido objeto de una intensa investigación dirigida a productos con potenciales aplicaciones en biomedicina y otros campos [2, 3]. Desde el punto de vista de la unión entre cadenas de polímero, los hidrogeles se pueden clasificar en hidrogeles químicos e hidrogeles físicos. El enlace covalente es el mecanismo que produce el entrecruzamiento de la red tridimensional en los hidrogeles químicos. En los hidrogeles físicos las interacciones físicas son las que mantienen la estructura tridimensional en el hidrogel. Entre dichas interacciones físicas cabe mencionar la atracción electrostática, el enlace de hidrógeno o incluso el entrecruzamiento entre cadenas de polímeros mediante iones como por ejemplo calcio o similares [4]. Los hidrogeles químicos son más fuertes que los hidrogeles físicos, sin embargo, es mucho más común que la auto-recuperación se presente en redes basadas en interacciones físicas que en enlaces químicos, lo que representa una mayor ventaja de los hidrogeles físicos. Las interacciones físicas entre cadenas de polímero también están presentes en otros sistemas compuestos por polímeros y agua, por ejemplo, disoluciones de polímeros, que no cumplen con los requisitos para considerarlos como hidrogeles. Para ello, en la literatura se encuentran diferentes criterios cualitativos, como la apariencia similar a la de un sólido blando o la posibilidad de manipularlo como

tal sin que fluya como lo hace un líquido bajo la acción de más mínimo esfuerzo externo. En el presente capítulo, como ya mencionamos en los anteriores, emplearemos un criterio reológico: se tendrá un gel cuando el módulo de almacenamiento (G') sea mayor que el módulo de pérdidas (G'') en los correspondientes espectros mecánicos obtenidos bajo la acción de esfuerzos oscilatorios en un amplio rango de frecuencias o al menos en el rango de frecuencias de interés tecnológico [5, 6].

Las redes de polímeros se pueden combinar con partículas inorgánicas para proporcionar al hidrogel propiedades “inteligentes” [7]. Nos referimos a estos materiales como compuestos poliméricos, y ellos pueden presentar la propiedad interesante de ser sensibles a estímulos externos. Un ejemplo son los compuestos magneto-poliméricos que se obtienen mediante una combinación de redes de polímero y partículas magnéticas en un medio continuo [8]. Los compuestos magneto-poliméricos están atrayendo un gran interés porque combinan el carácter magnético de las partículas y la deformabilidad de las redes de polímero. En consecuencia, pueden responder al estímulo magnético externo por movimiento, deformación o cambios en las propiedades mecánicas [9, 10]. Es interesante que los campos magnéticos remotos representan uno de los métodos de actuación más atractivos debido a su facilidad de uso, su rápida respuesta y su penetración biocompatible con los tejidos biológicos.

En el capítulo anterior, investigamos compuestos magneto-poliméricos que contienen partículas de hierro de tamaño micrométrico dispersas en disoluciones de dos polímeros de alginato diferentes (con peso molecular medio y alto) [11].

Encontramos que los compuestos magneto-poliméricos basados en polímero de alginato de peso molecular medio, se comportaron como materiales similares a líquidos ($G' < G''$) en ausencia de campo magnético aplicado, sin importar la concentración de polímero. Por el contrario, para los compuestos magneto-poliméricos basados en alginato de alto peso molecular, encontramos una concentración crítica de polímeros por encima de la cual los compuestos se comportaron como geles ($G' > G''$) como consecuencia del elevado grado de entrelazamiento de las cadenas de polímero. En todos los casos, independientemente del peso molecular del polímero, la aplicación de un campo magnético resultó en un comportamiento similar a gel debido a la formación de estructuras de partículas inducidas por la atracción magnética entre partículas magnetizadas.

En el presente capítulo, demostramos que a partir de una disolución de alginato de peso molecular medio y similar a líquido (con 15 % en peso de concentración de polímero), es posible obtener un comportamiento similar a gel mediante la adición de una pequeña cantidad de polímero de quitosano (menos del 1 % en peso) en un medio acuoso ligeramente ácido. La razón de esta transformación entre un comportamiento como-líquido al de un gel debe ser la interacción electrostática entre las cadenas de alginato (polímero aniónico) y las de quitosano (polímero catiónico). Utilizando estas disoluciones poliméricas, preparamos compuestos magneto-poliméricos mediante la dispersión en las mismas de micropartículas de hierro. Investigamos las propiedades reológicas de estos compuestos de alginato-quitosano-hierro. Utilizamos compuestos magneto-poliméricos con partículas de hierro en disoluciones de polímero de alginato para comparar con los resultados obtenidos en los geles mixtos con ambos tipos de

polímeros aniónicos y catiónicos. En nuestro análisis reológico, nos centramos en el balance entre la difusión térmica y las fuerzas hidrodinámicas y magnéticas en el comportamiento de flujo resultante de los compuestos magneto-poliméricos. Para ello, utilizamos números adimensionales. En particular, utilizamos el número de Péclet (Pe), que es un número adimensional relevante en el estudio de los fenómenos de transporte en medios continuos [12]. En el flujo de suspensiones de partículas, Pe se define como la razón entre la velocidad de transporte de las partículas por fuerzas hidrodinámicas y su velocidad de difusión por movimiento térmico. En las suspensiones de partículas magnéticas, la agregación inducida por el campo magnético, que se opone tanto al movimiento térmico como al transporte hidrodinámico, también juega un papel destacado en el comportamiento de flujo. Para explicar su influencia, utilizamos el número adimensional λ , que se define como la relación entre la energía magnetostática de atracción entre partículas y la energía de difusión térmica [13]. Demostramos que el estudio basado en estos números adimensionales permite un mejor análisis de las diferencias entre las distintas muestras y condiciones experimentales empleadas.

3.2 Materiales y métodos.

3.2.1 Materiales.

Como materiales poliméricos, utilizamos alginato de sodio (SA) de algas pardas (CAS No. 9005-38-3, Sigma Aldrich, EE. UU.) y quitosano de caparazón de cangrejo (CAS No. 9012-76-4, Sigma Aldrich, EE.UU.). También utilizamos ácido acético (96 % de pureza) suministrado por Panreac Química S.A. (España) e hidróxido de sodio

suministrado por Scharlau (España). Como medio de dispersión utilizamos agua desionizada y como fase magnética partículas Fe-HQ (BASF, Alemania), consistentes en partículas esféricas de hierro de diámetro $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$, densidad $7,88 \pm 0,16 \text{ g cm}^{-3}$, y magnetización de saturación $M_s = 1721 \pm 2 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$.

3.2.2 Preparación de disoluciones de polímero de alginato y disoluciones mixtas de alginato y quitosano.

El polímero de alginato sódico (SA) era fácilmente soluble en agua sin ningún tratamiento adicional. Lo disolvimos en agua desionizada a una concentración del 15% en peso. Utilizamos un agitador mecánico para acelerar la disolución y homogeneizar las disoluciones resultantes. Por el contrario, el polímero de quitosano no era soluble en agua a pH neutro, pero sí en disoluciones de ácido acético. Por lo tanto, se procedió de la siguiente manera para la preparación de soluciones mixtas de quitosano y alginato. En primer lugar, disolvimos, mediante agitación mecánica durante 1,5 h una cantidad de 0,25 g de polímero de quitosano en 25 ml de una disolución acuosa 0,2 M de ácido acético. El pH de esta solución de polímero de quitosano era de 3,8. A continuación, añadimos 4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y colocamos la mezcla resultante bajo agitación durante 2,5 h. Después, el pH era de 5,8. Después, añadimos 5 g de polímero SA y utilizamos agitación mecánica durante 20 minutos para acelerar la disolución de este polímero.

3.2.3 Preparación de suspensiones de partículas magnéticas en disoluciones poliméricas.

Preparamos suspensiones de partículas magnéticas, dispersando las partículas de hierro HQ en una concentración de 5 vol. % en las disoluciones de polímero. Homogeneizamos las mezclas resultantes mediante mezcla mecánica durante 10 min.

3.2.4 Caracterización reológica de las disoluciones y suspensiones.

Para la caracterizar las propiedades reológicas, se utilizó un reómetro rotacional (magneto-reómetro Physica MCR 300) provisto de una geometría plato-plato de 20 mm de diámetro. Utilizamos la magneto-celda del reómetro Physica MCR300 para la aplicación de campos magnéticos a las muestras durante las medidas. Realizamos todas las medidas a una temperatura constante de $25,0 \pm 0,1$ °C. Sometimos las muestras a pruebas en estado estacionario y oscilatorio. En el primero, sometimos las muestras a rampas de velocidad de cizalla, $\dot{\gamma}$, de valor creciente y el esfuerzo de cizalla resultante, σ , y la viscosidad, η , fueron monitoreadas. En las pruebas oscilatorias, sometimos las muestras a deformaciones de cizalla oscilatoria, monitoreando el esfuerzo de cizalla oscilatorio resultante. A partir de estas pruebas oscilatorias, obtuvimos los valores de los módulos de almacenamiento (G') y de pérdidas (G''). Se realizaron dos pruebas oscilatorias diferentes: barridos de amplitud y barridos de frecuencia. En los barridos de amplitud sometimos las muestras a cizalla oscilatoria de frecuencia constante (1 Hz) y amplitud de cizalla creciente, mientras que en los barridos de frecuencia sometimos las muestras a cizalla oscilatoria de amplitud constante y frecuencia creciente. Para los barridos de frecuencia, mantuvimos los valores de amplitud de la amplitud de deformación que se hallaban dentro de la región

viscoelástica lineal (LVR): 10 % de deformación para muestras que contenían solo polímero de alginato y 0,1 % de deformación para muestras que contenían polímeros de alginato y quitosano.

Los resultados reológicos mostrados en este capítulo para cada muestra y condición experimental representan la media y la desviación estándar de al menos tres mediciones separadas. En general, se excluyó el ruido y los valores atípicos del análisis.

3.2.5 Capacidad de auto-recuperación de las muestras.

Para el análisis de la capacidad de auto-recuperación de las muestras, se utilizó un reómetro de esfuerzo-controlado Haake Mars III, provisto de sistema de medición de cilindros concéntricos con 16 mm de diámetro en el cilindro interno y 17 mm de diámetro en el externo. Se sometió las muestras a una deformación de cizalla oscilatoria de frecuencia constante (1 Hz) y amplitud constante de 0,1 %, y se monitorearon los módulos viscoelásticos en función del tiempo. A tiempo $t \approx 100$ s, y durante una duración total de 60 s, detuvimos la deformación de cizalla oscilatoria y sometimos las muestras a una velocidad de cizalla de 1000 s^{-1} , que es lo suficientemente grande como para romper la estructura interna de las muestras. Después (en $t \approx 160$ s) se bajó a cero la velocidad de cizalla aplicada y las muestras se sometieron nuevamente a una deformación de cizalla oscilatoria de frecuencia constante (1 Hz) y amplitud constante de 0,1 % y se monitorizaron los módulos viscoelásticos hasta $t \approx 1160$ s.

3.3 Resultados experimentales.

3.3.1 Caracterización reológica de las disoluciones de polímero.

Primero estudiamos las propiedades reológicas de las disoluciones de polímero que se muestran en la Figura 3.1.

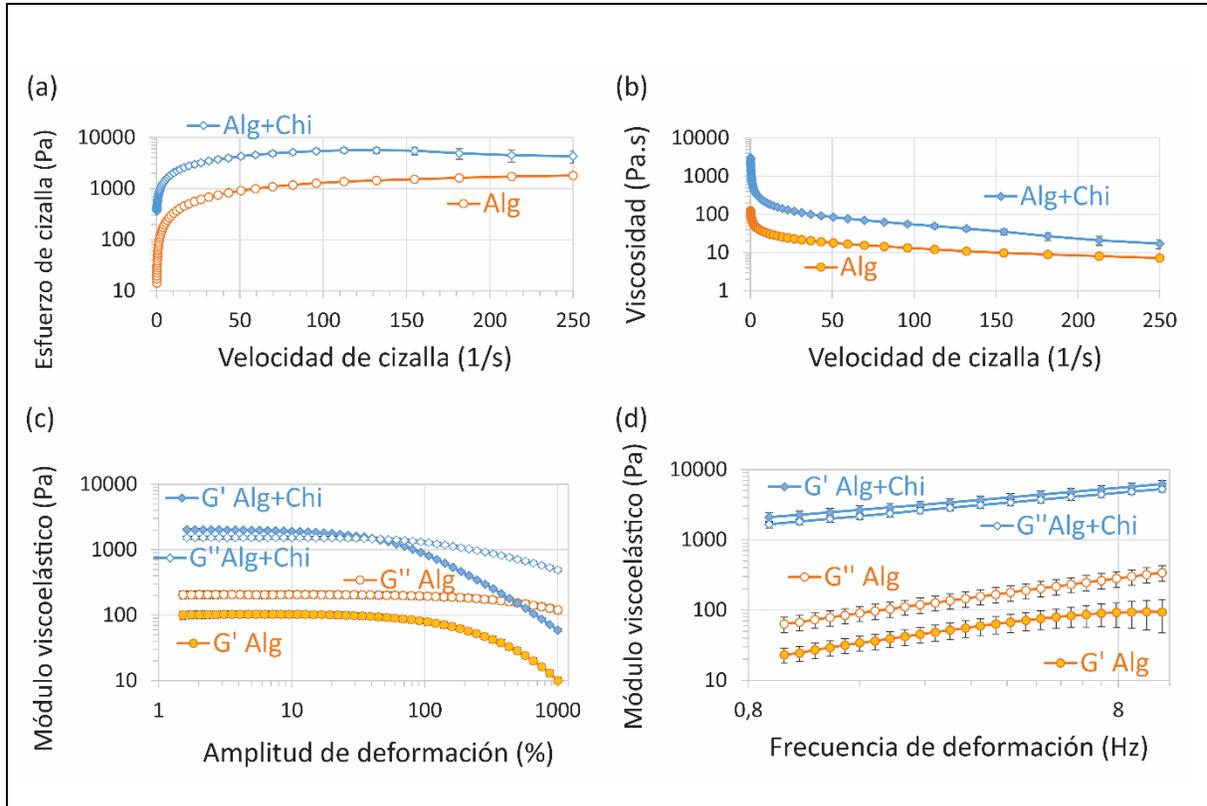


Figura 3.1. Caracterización reológica de disoluciones poliméricas. a) Reogramas: esfuerzo de cizalla vs. velocidad de cizalla. b) Curvas de viscosidad vs. velocidad de cizalla. c) Barridos de amplitud: curvas de módulo de almacenamiento (G') y de pérdidas (G'') vs. amplitud de deformación para una frecuencia fija de 1 Hz. d) Barridos de frecuencia: G' y G'' vs. frecuencia de deformación para una amplitud fija dentro de la LVR. Alg: disolución de alginato de sodio al 15 % en peso; Alg+Chi: disolución de polímeros que contiene un 15 % en peso de alginato de sodio y un 0,75 % en peso de quitosano. Las curvas para muestras de Alg se toman de nuestro capítulo/trabajo anterior [11].

El análisis en estado estacionario (Figuras 1 a,b) demostró que existe un esfuerzo umbral y un fuerte comportamiento fluidificante bajo cizalla, ambos fenómenos más intensos para disoluciones mixtas de alginato y quitosano (muestra

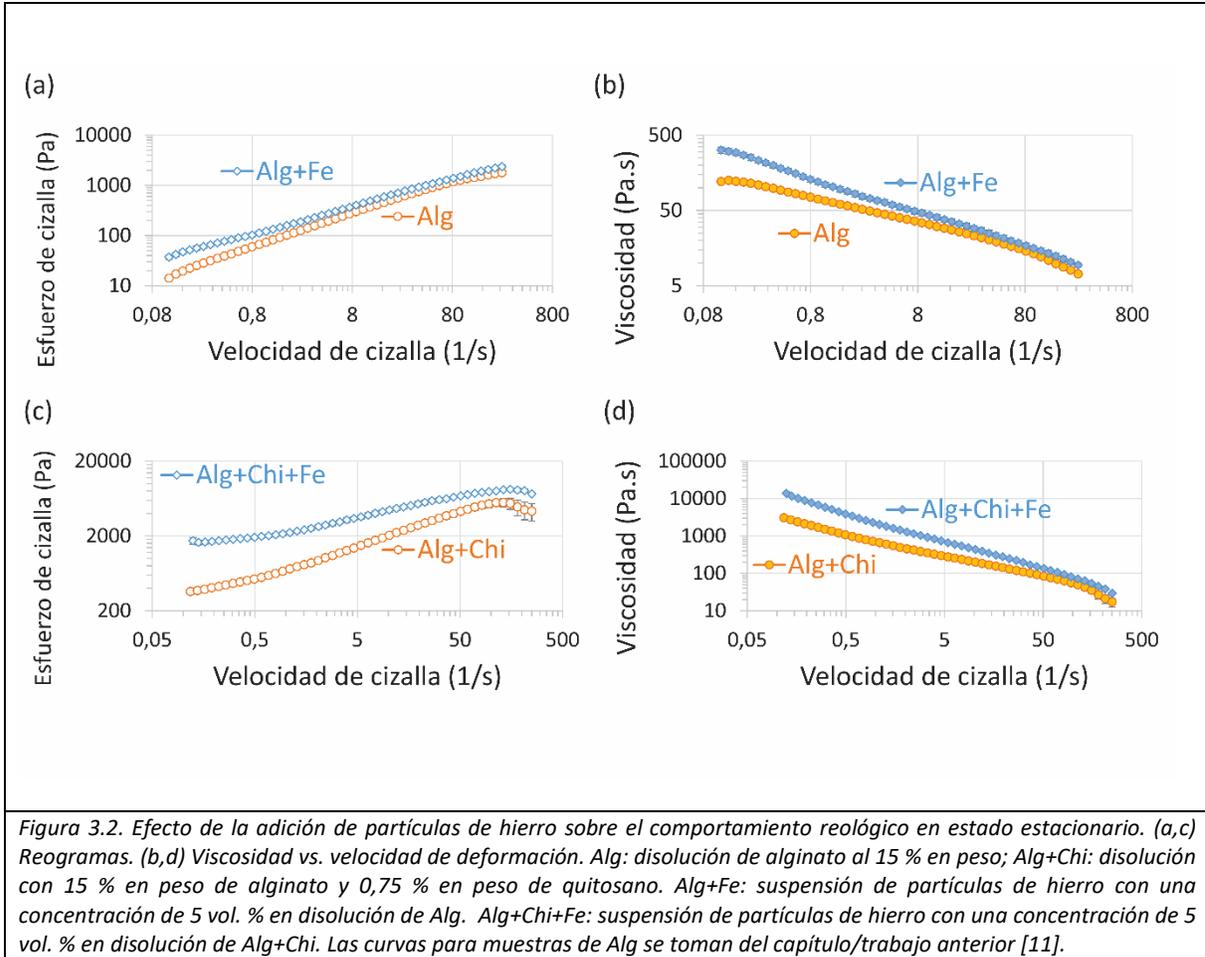
Alg+Chi) que para disoluciones de alginato (muestra Alg). Tanto el esfuerzo umbral como el intenso carácter fluidificante son manifestaciones del entrelazamiento de las cadenas poliméricas que constituyen las disoluciones. Además, el alginato de sodio tiene un pKa tan bajo como 3 y, por lo tanto, se puede esperar que se disocie en Na^+ y el ion alginato negativo en la muestra de Alg + Chi, mientras que el quitosano tiene un alto número de grupos amino (pKa alrededor de 6,5) que tienden a permanecer protonados a pH ácido [14]. Como resultado, en las condiciones ligeramente ácidas de la muestra de Alg + Chi, se espera una atracción electrostática entre las moléculas de alginato y quitosano. Este hecho justifica los valores un orden de magnitud mayores de esfuerzo de cizalla y viscosidad para la muestra de Alg + Chi con respecto a la muestra de Alg a pesar de la concentración total similar de polímeros. Esta atracción electrostática entre el alginato y el quitosano puede deducirse mejor a partir del análisis de la viscoelasticidad de las muestras (Figuras 1 c,d). Como se observa, la muestra de Alg demostró el comportamiento similar a líquido típico de las disoluciones de polímero, caracterizado por valores del módulo de pérdidas (G'') mayores que los del módulo de almacenamiento (G') y una dependencia de ambos módulos que aumenta linealmente con frecuencia en una gráfica logarítmica doble (Figura 1d) [15]. Por el contrario, la muestra de Alg+Chi demostró un comportamiento típico del gel débil, con G' ligeramente mayor que G'' en la región viscoelástica lineal (LVR), y un aumento menos pronunciado de ambos módulos con la frecuencia —nótese que la LVR se define a partir de barridos de amplitud (Figura 1c) como la región de valores bajos de la amplitud de esfuerzo de cizalla, para la cual G' y G'' permanecen aproximadamente

constantes, antes del fuerte decaimiento en G' que marca el inicio de la región viscoelástica no lineal (NLVR).

3.3.2 Análisis de las mediciones del estado estacionario en suspensiones de partículas de hierro en disoluciones poliméricas.

Estudiemos primero la influencia de la adición de partículas de hierro, en concentración de 5 vol. %, a las disoluciones de polímeros sobre la respuesta en estado estacionario (Figura 3.2).

Como se puede observar, tanto para las disoluciones de alginato de sodio como para las disoluciones mixtas alginato-quitosano, la adición de partículas de hierro resultó en un aumento del esfuerzo de cizalla (Figuras 3.2 a, c) y de la viscosidad (Figuras 3.2 b, d) para cualquier valor de la velocidad de deformación. En un trabajo previo [16] demostramos, para hidrogeles de alginato magnéticos, que la inclusión de partículas de hierro como las del presente trabajo no provocaba cambios a nivel microscópico en la disposición de la red de alginato. Además, en ese trabajo anterior, demostramos que el aumento de los módulos viscoelásticos de los hidrogeles de alginato con partículas se correspondía a la descrita por una ecuación de Krieger-Dougherty (KD) modificada. Por lo tanto, esta mejora se debió solo a la interacción hidrodinámica entre las partículas (y sus agregados) con el medio de dispersión. En este trabajo supondremos que el mismo razonamiento se mantiene para la suspensión en estudio.



Teniendo lo anterior en cuenta, en lo que sigue analizaremos el papel de la difusión térmica, las fuerzas hidrodinámicas y magnéticas en el comportamiento del flujo de los compuestos magneto-poliméricos.

En reología El uso de números adimensionales constituye una estrategia común para obtener un análisis riguroso de las diferencias entre muestras y condiciones experimentales, así como para estudiar la influencia de diferentes fenómenos. Un número adimensional apropiado en fenómenos de transporte en un medio continuo es el número de Péclet (Pe), que para una partícula de radio a en un medio de viscosidad η_0 se define de la siguiente manera [12]:

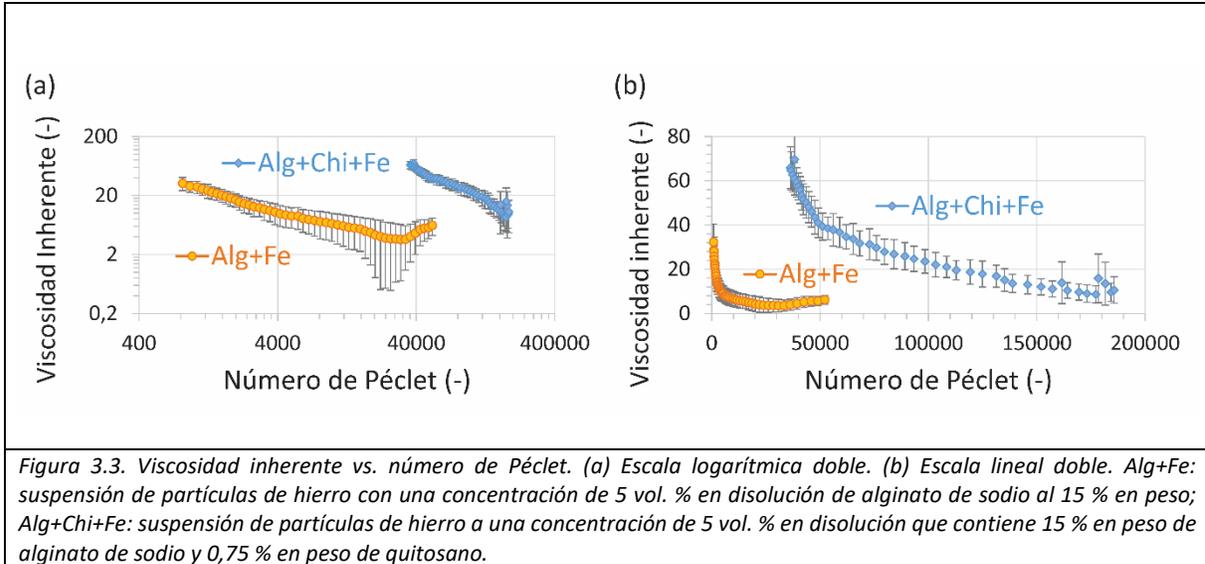
$$Pe \equiv \frac{\eta_0 a^3 \dot{\gamma}}{kT} = \frac{\sigma a^3}{kT} \quad (3.1)$$

siendo k la constante de Boltzmann y T la temperatura absoluta. De su definición, se desprende que el Pe establece la relación entre la energía hidrodinámica debida a cizalla y la energía térmica (kT). Para bajos valores de Pe , el movimiento térmico determina la respuesta reológica de las suspensiones y conduce a un estado desordenado en el que el flujo es difícil, resultando en un aumento de la viscosidad. A medida que aumenta la energía hidrodinámica, el predominio de la energía térmica desaparece progresivamente dando lugar a estructuras de partículas ordenadas que facilitan el flujo [12]. Por lo tanto, generalmente se observa un comportamiento fluidificante bajo cizalla en reogramas de suspensiones de partículas conforme aumenta el valor de Pe .

Para dilucidar el papel de las partículas sobre la viscosidad, parece apropiado utilizar la viscosidad inherente, η_{inh} , que se define de la siguiente manera:

$$\eta_{inh} \equiv \frac{\eta - \eta_0}{\phi \eta_0} \quad (3.2)$$

donde η_0 es la viscosidad del medio dispersante (disoluciones de polímero en nuestro trabajo) y ϕ es la fracción de volumen de partículas. Al representar la viscosidad inherente en función del número de Péclet, podemos analizar la influencia relativa de la difusión térmica de las partículas y de la energía hidrodinámica debida a flujo bajo cizalla (Figura 3.3).



Como se muestra en la Figura 3.3, para ambas suspensiones, el efecto de la difusión térmica parece ser despreciable en vista de los valores tan elevados del número de Péclet. Por otra parte, es obvio que se produce un comportamiento fluidificante. En estos sistemas, y en vista de los elevados valores del número de Péclet, el comportamiento fluidificante debería resultar como un efecto de la destrucción de los grandes clústeres de partículas que constituyen la muestra. En este punto, es importante remarcar que para este tipo de partículas de hierro, la existencia de grandes clústeres de partículas se demostró en trabajos anteriores [11] (véase capítulo 2). La existencia de un comportamiento fluidificante asociado a la fractura de agregados también se probó en trabajos anteriores —véase, por ejemplo ref. [17]. De la Figura 3.3 también se deduce que los fenómenos de transporte son más dominantes (mucho mayor número de Péclet) en la suspensión de partículas de hierro en disolución de alginato de sodio y quitosano (muestra Alg+Chi+Fe). Por el contrario, para la muestra de Alg+Fe, se observa una disminución más rápida y pronunciada de la viscosidad inherente con el número de Péclet, hacia un valor de meseta (este

fenómeno se ve mejor en escala lineal —Figura 3.3b), evidenciando la rápida transición de un régimen en el que dominan los agregados de partículas, a un régimen completamente gobernado por el transporte inducido por las fuerzas hidrodinámicas. Esta transición también se observa en la suspensión de partículas de hierro en la disolución mixta alginato - quitosano, pero es más gradual, lo que indica una menor influencia de los agregados de partículas en una muestra similar a gel.

Estudiemos ahora la influencia de un campo magnético aplicado. Un parámetro adimensional adecuado para cuantificar la intensidad de las fuerzas magnetostáticas entre partículas frente a la energía del movimiento térmico es el parámetro λ definido a continuación [13]:

$$\lambda \equiv \frac{\pi \mu_0 \mu_f \beta^2 a^3 H^2}{2kT} \quad (3.3)$$

donde $\mu_0 \mu_f$ son, respectivamente, la permeabilidad magnética del vacío y la permeabilidad magnética relativa del medio portador; $\beta = (\mu_p - \mu_f) / (\mu_p + 2\mu_f)$ es el factor de contraste magnético, μ_p la permeabilidad magnética relativa de las partículas y H la intensidad del campo magnético aplicado. Para valores de λ superiores a 1 se espera que las fuerzas magnetostáticas, y la formación de estructuras de partículas inducidas por el campo, dominen sobre la difusión térmica, siempre que la elasticidad del portador permita el movimiento de las partículas. Para las partículas y campos magnéticos utilizados en este trabajo, en la Tabla 3.1 se incluyen los órdenes de magnitud de λ —nótese que $\beta \approx 1$ para partículas ferromagnéticas de gran permeabilidad en un portador diamagnético como es el caso

del presente trabajo $\mu_f = 1$. En consecuencia, se consideró $\beta = 1$ al calcular los valores del número λ que se incluyen en la Tabla 3.1. Como se puede apreciar en dichos valores, las fuerzas magnetostáticas dominan en gran medida sobre la difusión térmica y, por lo tanto, la estructuración de partículas inducida por el campo magnético tiene una influencia determinante.

Tabla 3.1. Valores del campo magnético aplicado y parámetro λ — ecuación (3.3)

Intensidad del campo magnético, H, (kA·m ⁻¹)	73,5	156	229	281
Parámetro λ (—)	200 000	1 000 000	2 000 000	3 000 000

En la Figura 3.4 se presenta una visión general de la viscosidad inherente frente al número de Péclet para las muestras de Alg+Fe y Alg+Chi+Fe para todas las intensidades de campo aplicadas. Nótese que ambas muestras fueron investigadas en el mismo rango de velocidades de cizalla, lo que demuestra la idoneidad de los números adimensionales para diferenciar entre muestras y condiciones experimentales. Se pueden distinguir tres características diferenciales principales para las muestras de Alg+Fe y Alg+Chi+Fe. Las primeras, presentan un comportamiento fluidificante más pronunciado que las segundas. Además, las curvas de la muestra de Alg+Chi+Fe están en la región de mayor número de Péclet, evidenciando una menor influencia de los agregados de partículas sobre las propiedades reológicas de la muestra. En todos los casos, los números de Péclet elevados demuestran un efecto despreciable de la difusión térmica. Finalmente, el efecto del campo magnético aplicado parece menos intenso en la muestra de Alg+Chi+Fe, que debe estar

relacionado con el impedimento de la movilidad de las partículas en el gel que constituye la disolución de Alg+Chi.

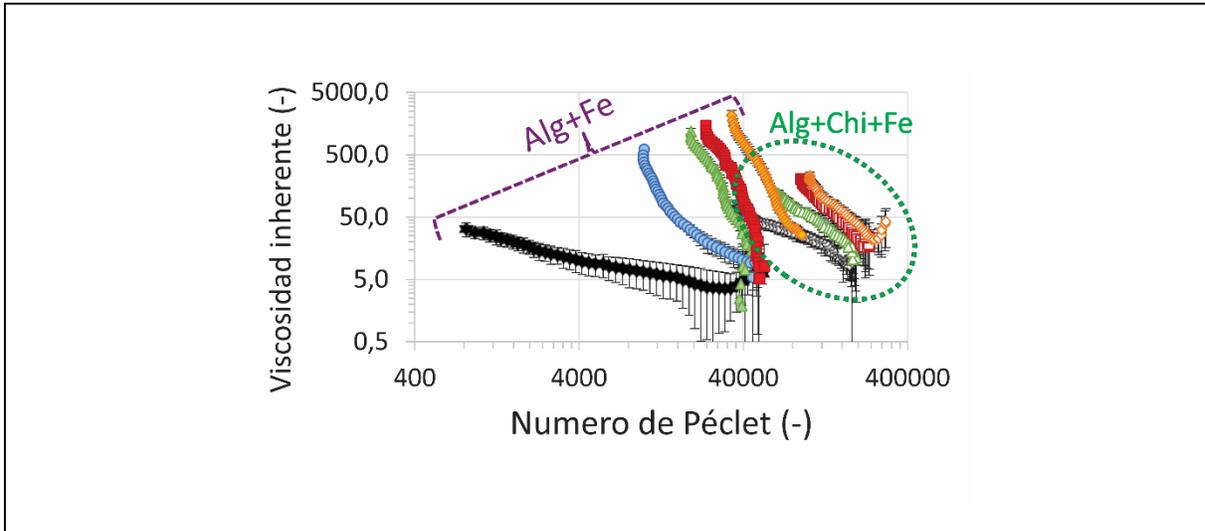


Figura 3.4. Vista general de las curvas de viscosidad inherente frente a número de Péclet para diferentes intensidades del campo magnético aplicado. Las curvas se distribuyen en dos grupos: Alg+Fe: suspensión de partículas de hierro con una concentración de 5 vol. % en disolución de alginato de sodio al 15 % en peso; Alg+Chi+Fe: suspensión de partículas de hierro a una concentración de 5 vol. % en disolución que contiene 15 % en peso de alginato de sodio y 0,75 % en peso de quitosano. Para cada grupo, la intensidad del campo magnético aplicado aumenta desde la curva situada más a la izquierda a la curva que se encuentra más a la derecha según los siguientes valores: Alg + Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; en el caso de Alg+Chi+Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$.

Para analizar más en detalle el efecto del campo magnético aplicado en las curvas de viscosidad inherente versus el número de Péclet, es conveniente trazar por separado las curvas para muestras Alg+Fe y Alg+Chi+Fe, tanto en escalas logarítmicas dobles como lineales dobles (Figura 3.5).

Para la muestra de Alg+Fe (Figuras 3.5 a,b), se puede observar un efecto dramático del campo magnético aplicado. Primero, las curvas se mueven hacia la derecha (mayor número de Péclet) a medida que aumenta el campo magnético, debido a la movilidad de las partículas que son forzadas a apilarse en estructuras alineadas en la dirección del campo. Además, la aplicación del campo magnético provoca un

gran aumento de la viscosidad inherente, como resultado de la resistencia de las estructuras de partículas al flujo provocado por los esfuerzos de cizalla. A medida que aumenta el campo magnético, también aumenta la viscosidad inherente, aunque se observa una tendencia de las curvas a superponerse con la curva en ausencia de campo magnético aplicado a medida que aumenta el número de Péclet.

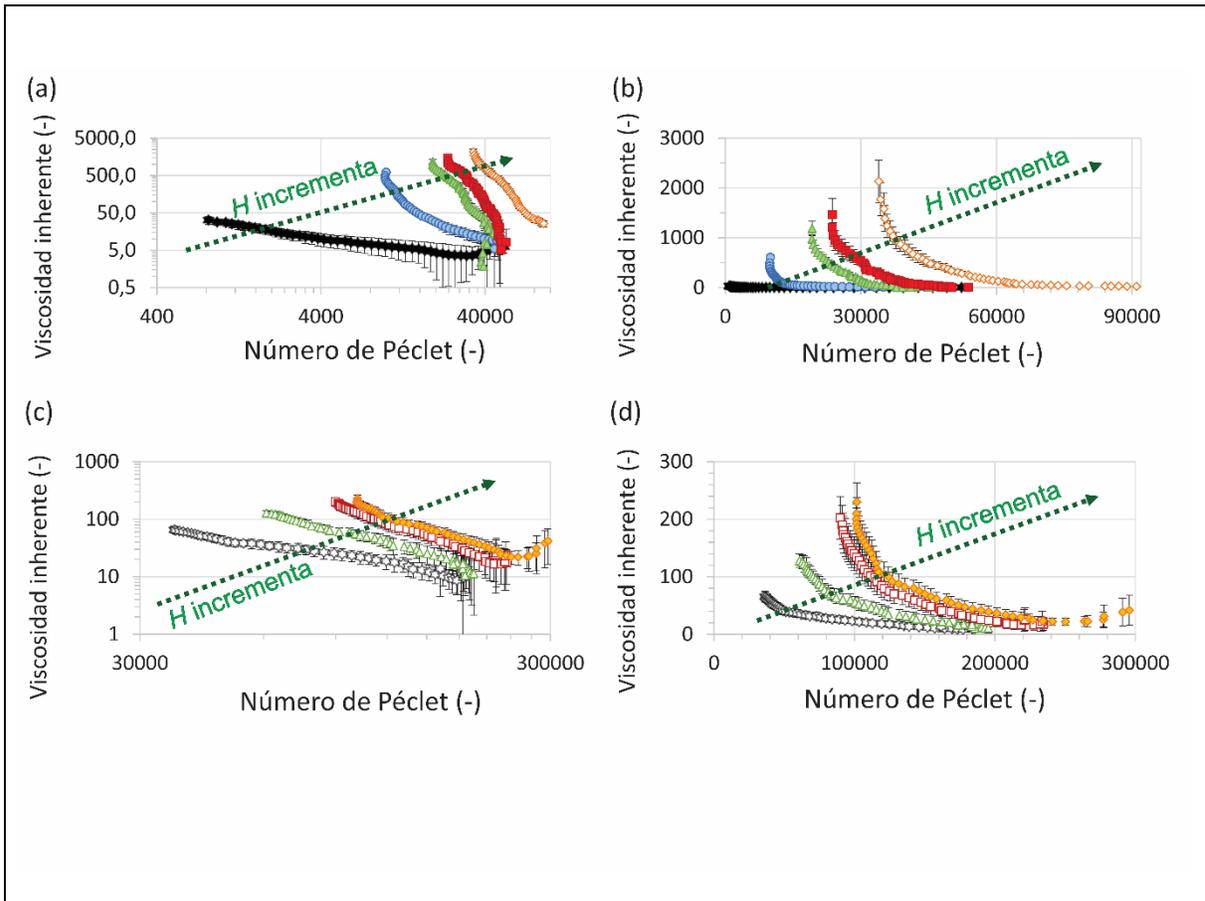


Figura 3.5. Viscosidad inherente versus número de Péclet para diferentes intensidades del campo magnético aplicado. (a,c) Escala logarítmica doble. (b,d) Escala lineal doble. (a,b) Muestra de Alg+Fe; (c,d) Muestra de Alg+Chi+Fe. En cada gráfica, el campo magnético aplicado, H , aumenta desde la curva situada más a la izquierda a la curva que se encuentra más a la derecha de acuerdo con los siguientes valores. Para Alg +Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. Para Alg+Chi+Fe: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$.

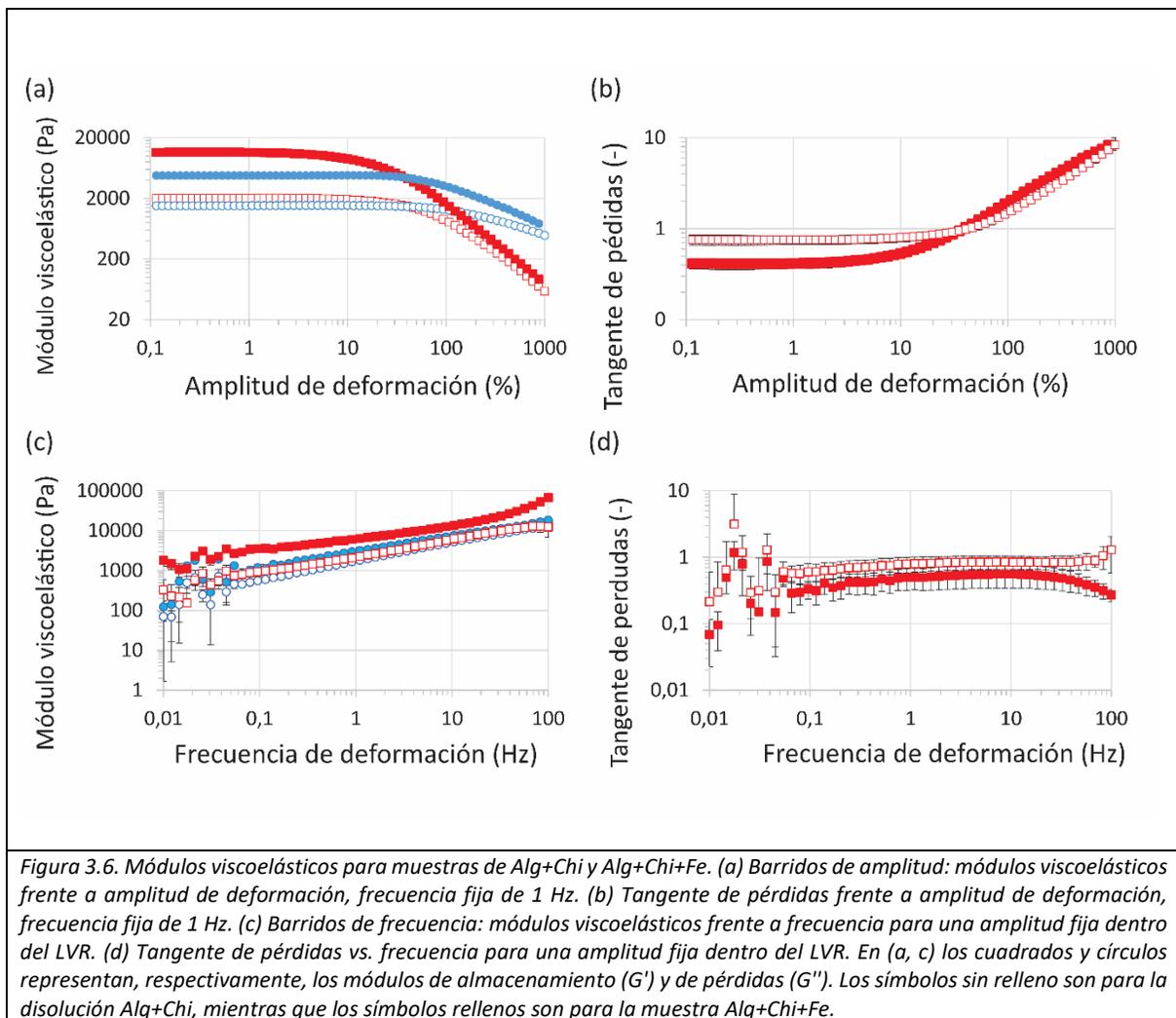
Este comportamiento puede interpretarse de la siguiente manera. A bajo número de Péclet (baja velocidad de cizalla), las fuerzas magnéticas dominan sobre

la difusión térmica y el transporte hidrodinámico, lo que justifica los valores excepcionalmente grandes de viscosidad inherente. A medida que aumenta el número de Péclet, el transporte hidrodinámico va superando progresivamente las fuerzas magnéticas, provocando una fractura y desintegración gradual de las estructuras de partículas, lo que resulta en una disminución de la viscosidad inherente. Para la muestra en ausencia de campo magnético aplicado, el fenómeno dominante es la existencia de agregados de partículas formados por la acción de fuerzas coloidales, principalmente atracción de van der Waals en ausencia de fuerzas hidrodinámicas. Este fenómeno se supera rápidamente por transporte hidrodinámico cuando se aplican fuerzas de cizalla más altas. A los valores más altos del número de Péclet, tanto en ausencia como en presencia de campo magnético aplicado, domina el transporte hidrodinámico y, por lo tanto, todas las curvas tienden a converger. En todos los casos, los valores muy grandes del número de Péclet corroboran el efecto despreciable del movimiento térmico.

Para la muestra de Alg+Chi+Fe, en general, se obtienen las mismas tendencias, y se puede mantener un razonamiento similar. Sin embargo, el efecto del campo magnético aplicado es menor en este caso, respecto a la muestra de Alg + Fe, lo que parece lógico teniendo en cuenta el atrapamiento de las partículas en la red de polímeros similar a gel. Así, para esta muestra, el aumento de la viscosidad inherente con el campo magnético aplicado es menor y su disminución a medida que crece el número de Péclet también es menor, evidenciando una influencia relativamente menor tanto de las fuerzas magnéticas como de la agregación de partículas, con respecto al transporte hidrodinámico.

3.3.3 Análisis del régimen dinámico de suspensiones de partículas de hierro en soluciones poliméricas.

En esta subsección analizaremos en primer lugar el efecto de la adición de partículas de hierro a una concentración de 5 vol. % en la respuesta de las muestras bajo cizalla oscilatoria (Figura 3.6).



La adición de partículas de hierro a la disolución de Alg+Chi provoca un aumento importante de los módulos viscoelásticos correspondientes a la LVR (Figura 3.6a). Además, el comportamiento similar a gel se mejora, ya que la tangente de pérdidas ($\tan \delta = G''/G'$; Figura 3.6b) dentro del LVR disminuye de 0,77 para la muestra de Alg+Chi a 0,42 para la muestra de Alg+Chi+Fe (para una amplitud del 0,1 %). Esto indica un fortalecimiento de la estructura similar a gel conectada al rol de las partículas dentro de la red de polímero. Adicionalmente, téngase en cuenta que un comportamiento reológico en el que $1 > \tan \delta > 0,1$ es el típico de los geles débiles [15]. En trabajos anteriores [16, 18] se reportaron mejoras similares por la adición de partículas magnéticas a hidrogeles de polímeros.

A pesar de esta mejora, la tendencia general de G' y G'' frente al aumento de la amplitud de deformación sigue siendo similar en ambas muestras. Igualmente ocurre con la transición a la NLVR, pues el esfuerzo crítico para el cual G'' supera a G' (transición de gel a líquido) es similar en ambas. Además, en la parte NLVR las curvas para la disolución de Alg+Chi y la suspensión de Alg+Chi+Fe tienden a superponerse (especialmente notable para $\tan \delta$), lo que corrobora el importante rol de las partículas para dar consistencia a la red presente en el gel. Esto indica que, una vez que se rompe la red, el rol de las partículas en las propiedades reológicas de la muestra es irrelevante. Para las muestras de Alg, como reportamos en el capítulo/trabajo anterior [11], la adición de partículas de hierro resultó en un ligero aumento de G' y G'' , sin afectar el comportamiento similar a líquido de estas muestras.

El análisis de los espectros mecánicos (Figura 3.6 c,d) confirmó el aumento de G' y G'' cuando las partículas de hierro se añadieron a la disolución de Alg+Chi,

mejorando el comportamiento similar a gel para el rango completo de frecuencias en estudio. En cuanto a las tendencias exhibidas por los módulos viscoelásticos con la frecuencia, tanto G' como G'' aumentan levemente con esta última (casi linealmente en la escala logarítmica doble), lo que es típico de los geles débiles [15]. Además, como lo demuestran las gráficas de la tangente de pérdidas, $\tan \delta$ tiende a aumentar ligeramente con la frecuencia, aunque hay una disminución final en la muestra Alg + Chi + Fe. Los puntos dispersos en $\tan \delta$ para bajas frecuencias deben estar relacionados con errores aleatorios en la determinación de G'' . Por último, en la disolución de Alg+Chi, el valor de $\tan \delta = 1$ (transición a líquido) se alcanza a las frecuencias más altas en estudio.

Analicemos ahora el papel del campo magnético aplicado en la respuesta a cizalla oscilatoria de la muestra Alg+Chi+Fe (Figuras 3.7 y 3.8). Como se puede observar en la Figura 3.7, la aplicación de un campo magnético no afecta las tendencias generales de variación de los módulos viscoelásticos con la amplitud de deformación y la frecuencia, con respecto a lo que ocurre en ausencia de campo magnético aplicado. El papel del campo magnético aplicado se reduce al incremento progresivo de G' y G'' a medida que aumenta el campo. Se alcanzó casi un aumento de un orden de magnitud para el campo más alto, algo que es extraordinario para un sistema que contiene un 5 vol.% de partículas de hierro.

A modo de comparación, cabe señalar que en un trabajo anterior se alcanzó una mejora similar para ferrogel de alginato entrecruzados por iones de calcio a una concentración similar de partículas de hierro [10]. En otro trabajo previo de Mitsumata et al. [19], se reportó un aumento de dos órdenes de magnitud para el módulo de

almacenamiento de hidrogeles magnéticos que contienen hierro carbonilo al 30 vol.% en una disolución de carragenano.

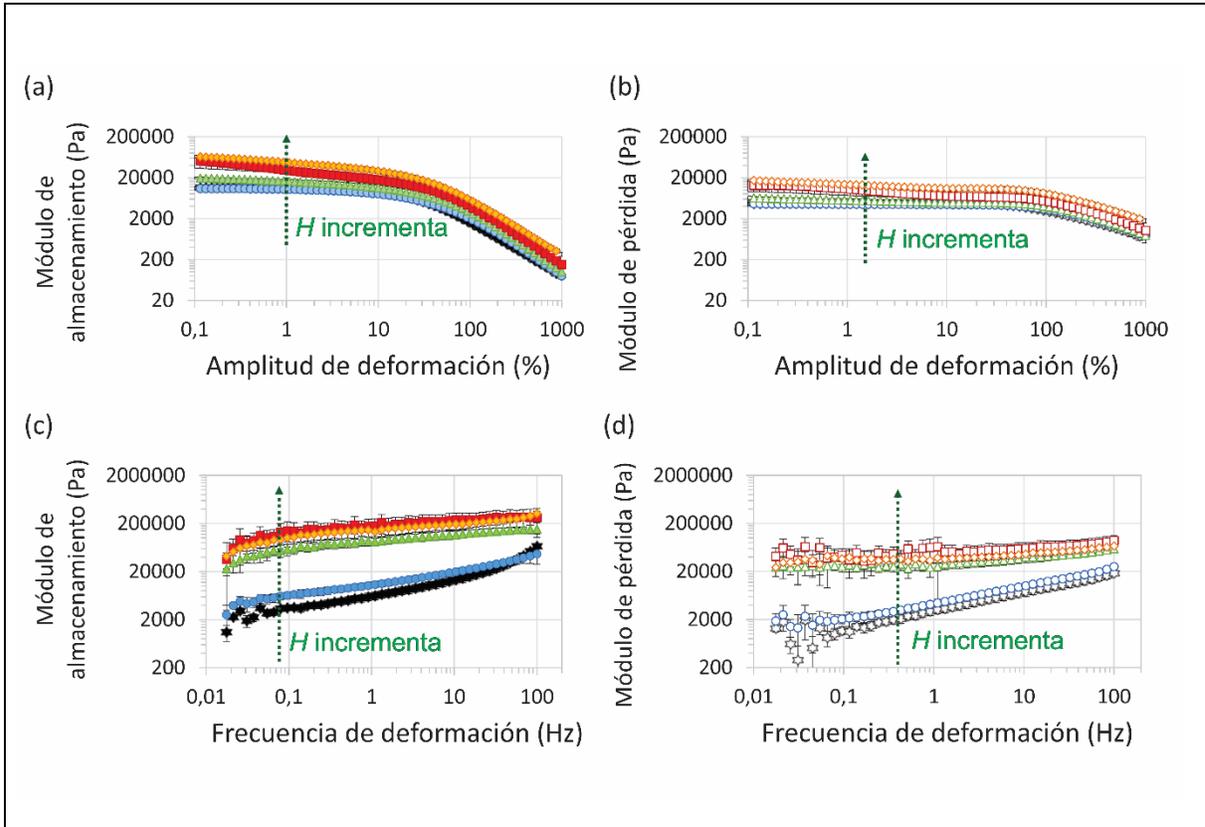
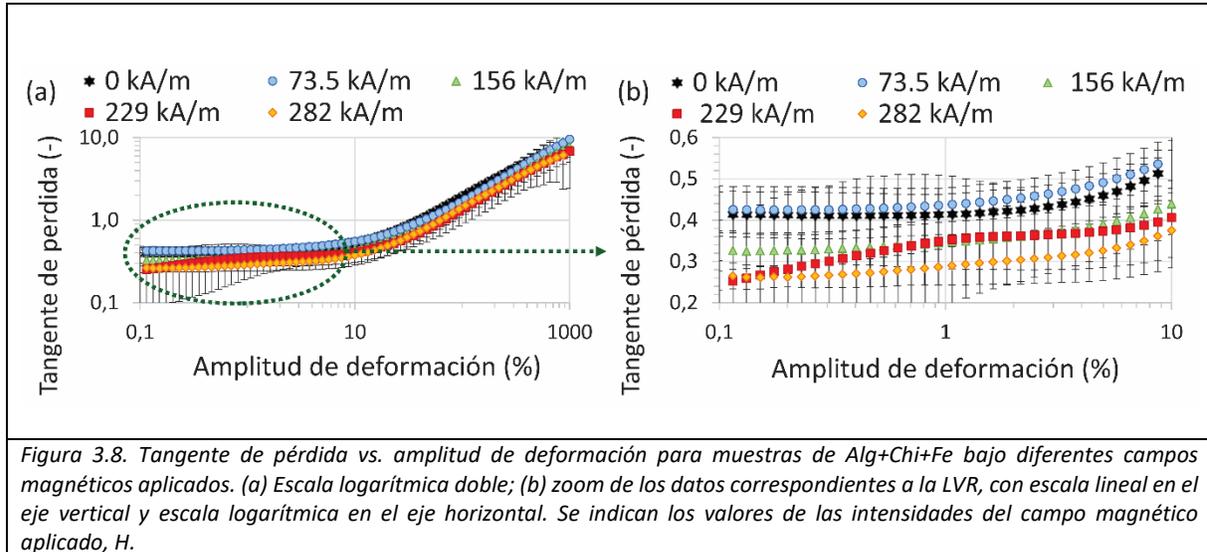


Figura 3.7. Módulos viscoelásticos para muestras de Alg+Chi+Fe bajo campo magnético aplicado. (a,b) Barridos de amplitud, frecuencia fija de 1 Hz. (c,d) Barridos de frecuencia, amplitud de deformación fija dentro de la LVR. En cada gráfica, H aumenta desde la curva inferior hasta la superior según: $H = 0 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 156 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 229 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$; $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$. Se utilizan las mismas escalas en los ejes en gráficas (a,b), igualmente se hace para (c,d).

Estos aumentos del módulo de almacenamiento en ferrogel se denominaron enormes o gigantes, ya que la mayoría de los hidrogeles magnéticos exhibieron cambios menores de solo un pequeño porcentaje bajo la acción de campo magnético [20, 21]. Los efectos magneto-reológicos gigantes en los módulos viscoelásticos solo pueden explicarse por la migración inducida por el campo de las partículas en redes de polímero débiles [10]. Para redes poliméricas rígidas, la elasticidad de la red

obstaculiza fuertemente la migración de las partículas magnéticas, impidiendo grandes cambios de las propiedades reológicas bajo campo magnético.



En la Figura 3.8 se muestran las variaciones de la tangente de pérdidas provocadas por aplicación del campo. Se aprecia que la tendencia general es una disminución de $\tan \delta$ con el aumento de la intensidad del campo, especialmente dentro del LVR. Ello se justifica por el fortalecimiento de la microestructura de las suspensiones de partículas de hierro. Sin embargo, incluso para el campo magnético más alto, los valores de la tangente de pérdidas dentro del LVR corresponden a geles débiles con: $1 > \tan \delta > 0,1$ [15].

El uso de números adimensionales para analizar la respuesta reológica bajo esfuerzos de cizalla oscilatorios no es común. Sin embargo, podríamos adaptar el concepto de número de Péclet y viscosidad inherente —ecuaciones (3.1) y (3.2)— para resultados oscilatorios. Con este objetivo, en lugar del número de Péclet definido como en la ecuación (3.1), podemos definir otro similar, Pe' , sustituyendo el esfuerzo

de cizalla en estado estacionario, σ , por la amplitud del esfuerzo de cizalla, σ_0 , en oscilometría:

$$Pe' \equiv \frac{\sigma_0 a^3}{kT} \tag{3.4}$$

Similarmente, podemos definir un módulo viscoelástico adimensional adaptando la ecuación (3.2) de la siguiente manera:

$$G_{inh} \equiv \frac{G - G_0}{\phi G_0} \tag{3.5}$$

donde G puede ser el tanto módulo de almacenamiento como el de pérdidas. De manera similar al caso de los ensayos en estado estacionario, el análisis utilizando módulos inherentes y el número de Péclet en oscilometría proporciona una visión completa de las diferencias entre muestras y condiciones experimentales en un solo gráfico (Figura 3.9).

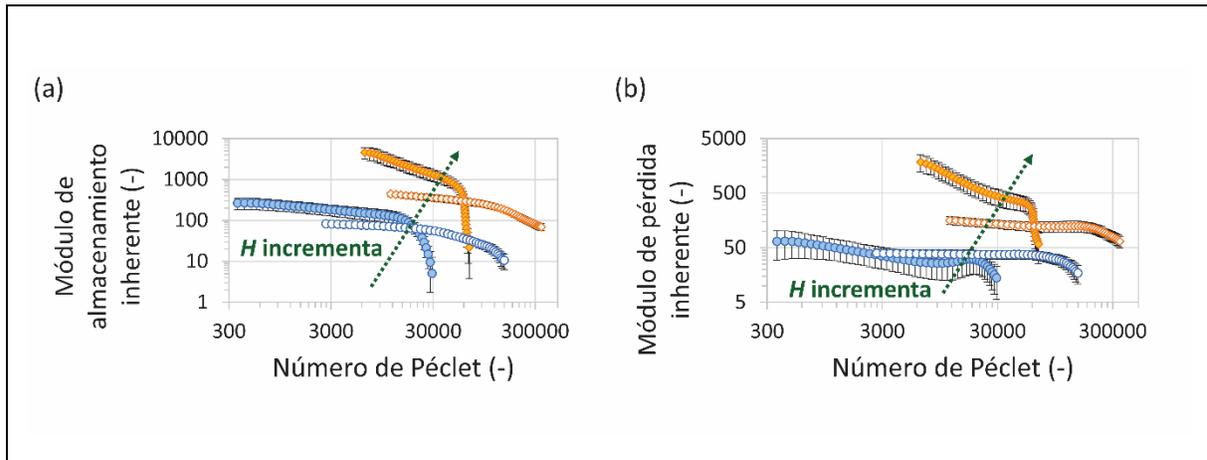


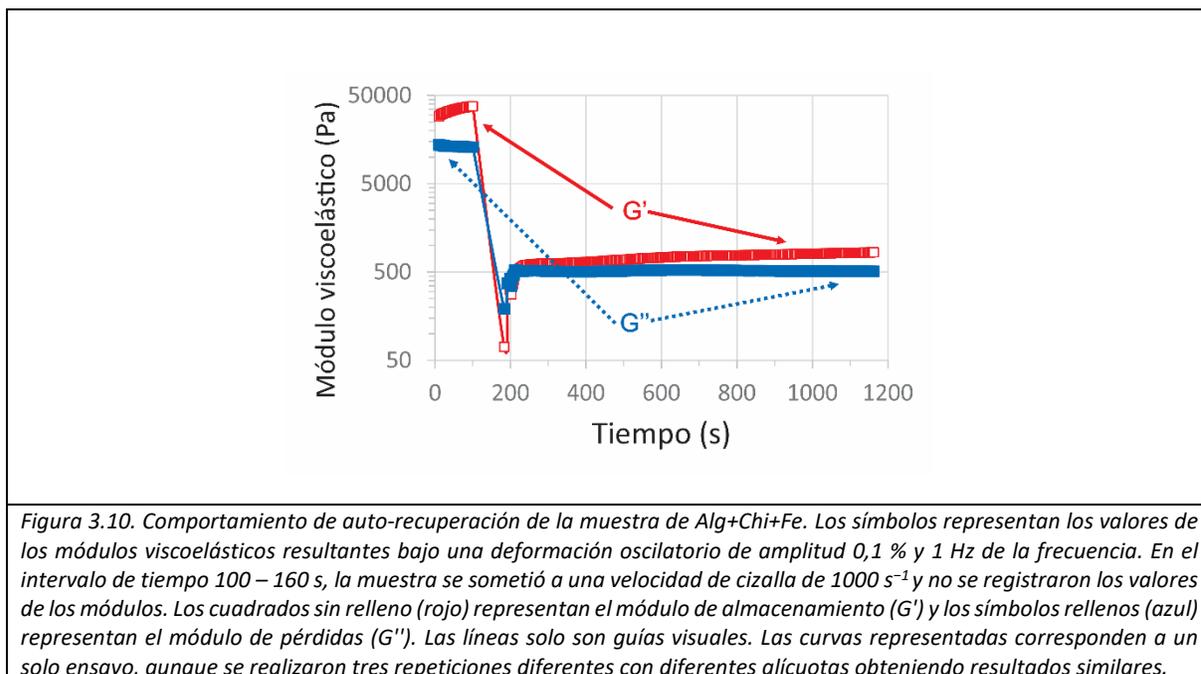
Figura 3.9. Módulos viscoelásticos inherentes versus número de Péclet bajo diferentes campos magnéticos aplicados. En cada gráfico y para cada muestra, el campo magnético aplicado aumenta desde la curva inferior (en azul, $H = 73,5 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$) a la superior (en naranja, $H = 281 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$). Las líneas negras verticales son las barras de error. Los símbolos rellenos (azul o naranja) son para la muestra Alg+Fe, mientras que los símbolos abiertos (azul o naranja) son para la muestra Alg+Chi+Fe. Los datos de esta figura se corresponden con amplitudes de deformación en el intervalo desde 1 % hasta 500%.

La representación del módulo inherente en el eje vertical proporciona información de las diferencias normalizadas en los módulos viscoelásticos para las diferentes muestras y condiciones experimentales. Además, el uso del número de Péclet, en lugar de la amplitud de deformación, en el eje horizontal da una idea mucho mejor (comparar la Figura 3.9 con la Figura 3.7) de la rigidez de las muestras y permite diferenciar mejor entre ellas. En el análisis particular del trabajo actual, a partir de la Figura 3.9 vemos que el efecto del campo magnético es más fuerte para la muestra Alg+Fe que para la muestra Alg+Chi+Fe. Además, a medida que aumentan las fuerzas hidrodinámicas (mayor número de Péclet), decrece la influencia de las fuerzas magnéticas. Con el aumento del número de Péclet y el consiguiente aumento de los fenómenos de transporte hidrodinámico, los agregados de partículas grandes se rompen, lo que resulta en diferencias más pequeñas entre las muestras. Este efecto es más gradual en las muestras de Alg+Chi+Fe pues el efecto del campo magnético es menor; además, el entrelazamiento entre cadenas poliméricas parece permanecer incluso para Pe' muy grande a pesar del papel dominante que juegan las fuerzas hidrodinámicas.

3.3.4 Análisis de auto-recuperación

En este último apartado, analizamos el efecto de aplicar una gran velocidad de cizalla sobre la muestra de Alg+Chi+Fe (Figura 3.10). Antes de la aplicación una la gran velocidad de cizalla (1000 s^{-1} entre los 100 y 160 s), la muestra demostró valores muy grandes de los módulos de almacenamiento y pérdidas, así como un comportamiento similar a gel, caracterizado por valores de G' mayores que los de G'' .

Inmediatamente después de la aplicación de la gran velocidad de cizalla, la situación es opuesta, con un gran decrecimiento (hay un mínimo en torno a los 200 s), de más de dos órdenes de magnitud, en los módulos viscoelásticos siendo ahora $G'' > G'$; tenemos, por tanto, un comportamiento similar a líquido. Esto se debe a la rotura de la red de polímero.



Después del mínimo en los módulos viscoelásticos, tanto los módulos de almacenamiento como los de pérdidas aumentan progresivamente, con un eventual entrecruzado de G' y G'' , volviendo después al carácter similar a gel ($G' > G''$) a partir de $t \approx 218$ s. Sin embargo, a pesar del aumento progresivo de los módulos viscoelásticos, durante la duración del experimento no se recuperaron los valores previos a rotura de la red por aplicación de una gran velocidad de cizalla. Los valores máximos recuperados de módulos de almacenamiento y pérdidas están más de un

orden de magnitud por debajo que los que se tenían antes de la destrucción de la estructura interna.

Este comportamiento de auto-recuperación contrasta con los geles basadas en el entrelazamiento de polímeros (sin interacción electrostática entre distintos polímeros en disolución), para los que puede alcanzar una recuperación de más del 70 % de los valores previos a la rotura, como se mostró en nuestro capítulo/trabajo anterior [11]. En el gel Alg + Chi + Fe la reconstrucción del enlace electrostático entre alginato y quitosano, aunque efectivamente se produce, presumiblemente requiere mucho tiempo para completarse. No obstante, es destacable que se recupera rápidamente el estado de gel previo a la destrucción de la red, lo que representa una característica interesante con respecto a los hidrogeles covalentes que generalmente carecen de mecanismo de auto-recuperación [22].

3.4 Conclusiones.

Contrariamente a lo observado en las disoluciones de polímeros de alginato, con comportamiento como-líquido, las disoluciones mixtas de polímeros de alginato aniónico y quitosano catiónico en condiciones ligeramente ácidas muestran propiedades reológicas similares a gel, muy probablemente debido a la atracción electrostática entre cadenas de polímeros con carga opuesta. La adición de partículas magnéticas de hierro a estas disoluciones mixtas da como resultado compuestos magneto-poliméricos de tipo gel que demuestran capacidad de respuesta a la acción del campo magnético. El uso de números adimensionales permite una comparación adecuada entre distintas muestras y condiciones experimentales, así como el análisis

de la relevancia de diferentes fenómenos y de las fuerzas dominantes en el flujo de estos sistemas magneto-poliméricos. Los elevados valores alcanzados del número de Péclet demuestran que la difusión térmica es despreciable, mientras que el fuerte comportamiento fluidificante bajo cizalla demostrado por las muestras que contienen partículas debe estar conectado a la rotura de clústers de partículas en ausencia de campo magnético aplicado. Cuando se aplica un campo magnético, las fuerzas magnéticas de atracción entre partículas dominan claramente sobre la difusión térmica, lo que resulta en fuertes cambios en las propiedades reológicas bajo valores crecientes del campo. Para valores muy elevados del número de Péclet, el transporte inducido por fuerzas hidrodinámicas domina claramente sobre la agregación inducida por el campo magnético y los parámetros reológicos inherentes tienden a superponerse para los diferentes valores del campo aplicado.

3.5 Bibliografía.

1. Chai Q, Jiao Y, Yu X. 2017 Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them. *Gels (Basel, Switzerland)* **3**, 6. (doi:10.3390/gels3010006)
2. Caló E, Khutoryanskiy V V. 2015 Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur. Polym. J.* **65**, 252–267. (doi:10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024)
3. Ahmed EM. 2015 Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J. Adv. Res.* **6**, 105–121. (doi:10.1016/j.jare.2013.07.006)
4. Sudhakar YN, Selvakumar M, Bhat DK. 2018 An introduction of Biopolymer

- Electrolytes. In *Biopolymer Electrolytes*, pp. 1–34. Elsevier. (doi:10.1016/b978-0-12-813447-4.00001-7)
5. Almdal K, Dyre J, Hvidt S, Kramer O. 1993 Towards a phenomenological definition of the term ‘gel’. *Polym. Gels Networks* **1**, 5–17. (doi:10.1016/0966-7822(93)90020-I)
 6. Clark AH, Ross-Murphy SB. 1987 Structural and mechanical properties of biopolymer gels. In *Biopolymers*, pp. 57–192. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
 7. Zhao F, Yao D, Guo R, Deng L, Dong A, Zhang J. 2015 Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Nanomaterials* **5**, 2054–2130. (doi:10.3390/nano5042054)
 8. Lopez-Lopez MT, Durán JDG, Iskakova LY, Zubarev AY. 2016 Mechanics of Magnetopolymer Composites: A Review. *J. Nanofluids* **5**, 479–495. (doi:10.1166/jon.2016.1233)
 9. Goudu SR, Yasa IC, Hu X, Ceylan H, Hu W, Sitti M. 2020 Biodegradable Untethered Magnetic Hydrogel Milli-Grippers. *Adv. Funct. Mater.* **30**, 2004975. (doi:10.1002/adfm.202004975)
 10. Gila-Vilchez C, Duran JDG, Gonzalez-Caballero F, Zubarev A, Lopez-Lopez MT. 2019 Magnetorheology of alginate ferrogels. *Smart Mater. Struct.* **28**, 035018. (doi:10.1088/1361-665X/aafeac)
 11. Suarez-Fernandez WR, Scionti G, Duran JDG, Zubarev AY, Lopez-Lopez MT. 2020 Role of particle clusters on the rheology of magneto-polymer fluids and gels. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **378**, 0254.

- (doi:10.1098/rsta.2019.0254)
12. Wagner NJ, Brady JF. 2009 Shear thickening in colloidal dispersions. *Phys. Today* **62**, 27–32. (doi:10.1063/1.3248476)
 13. Bossis G, Volkova O, Laci S, Meunier A. 2002 Magnetorheology: Fluids, Structures and Rheology BT - Ferrofluids: Magnetically Controllable Fluids and Their Applications. In (ed S Odenbach), pp. 202–230. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. (doi:10.1007/3-540-45646-5_11)
 14. Nurunnabi M, Revuri V, Huh KM, Lee Y kyu. 2017 Polysaccharide based nano/microformulation: An effective and versatile oral drug delivery system. In *Nanostructures for Oral Medicine*, pp. 409–433. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc. (doi:10.1016/B978-0-323-47720-8.00015-8)
 15. Borzacchiello A, Della Sala F, Ambrosio LA. 2017 Rheometry of polymeric biomaterials. In *Characterization of Polymeric Biomaterials*, pp. 233–253. Elsevier. (doi:10.1016/B978-0-08-100737-2.00010-8)
 16. Gila-Vilchez C, Bonhome Espinosa A, Kuzhir P, Zubarev A, D. G. Duran J, López-López M. 2018 Rheology of magnetic alginate hydrogels. *J. Rheol. (N. Y. N. Y)*. **62**, 1083–1096. (doi:10.1122/1.5028137)
 17. López-López MT, Kuzhir P, Bossis G, Mingalyov P. 2008 Preparation of well-dispersed magnetorheological fluids and effect of dispersion on their magnetorheological properties. *Rheol. Acta* **47**, 787–796. (doi:10.1007/s00397-008-0271-6)
 18. Bonhome-Espinosa AB, Campos F, Rodriguez IA, Carriel V, Marins JA, Zubarev A, Duran JDG, Lopez-Lopez MT. 2017 Effect of particle concentration on the

- microstructural and macromechanical properties of biocompatible magnetic hydrogels. *Soft Matter* **13**, 2928–2941. (doi:10.1039/C7SM00388A)
19. Mitsumata T, Honda A, Kanazawa H, Kawai M. 2012 Magnetically tunable elasticity for magnetic hydrogels consisting of carrageenan and carbonyl iron particles. *J. Phys. Chem. B* **116**, 12341–12348. (doi:10.1021/jp3049372)
 20. Lopez-Lopez MT, Scionti G, Oliveira AC, Duran JDG, Campos A, Alaminos M, Rodriguez IA. 2015 Generation and Characterization of Novel Magnetic Field-Responsive Biomaterials. *PLoS One* **10**, e0133878. (doi:10.1371/journal.pone.0133878)
 21. Abrougui MM, Srasra E, Lopez-Lopez MT, Duran JDG. 2020 Rheology of magnetic colloids containing clusters of particle platelets and polymer nanofibres. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **378**, 20190255. (doi:10.1098/rsta.2019.0255)
 22. Zhang L, Tian M, Wu J. 2016 Hydrogels with Self-Healing Attribute. In *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels*, Rijeka, Croatia: InTech. (doi:10.5772/64138)

4.

**Inyectabilidad de un hidrogel
magneto-polimérico fluidificante de
alginato-quitosano.**

Capítulo 4 Inyectabilidad de un hidrogel magneto-polimérico fluidificante de alginato-quitosano.

Resumen

Se realizaron pruebas de inyectabilidad de un hidrogel magneto-polimérico fluidificante mediante jeringas desechables de 3 ml y se procedió a su inyección en un frasco estéril con ayuda de una bomba de jeringa configurada para producir un flujo volumétrico de 60 ml/h. Se utilizaron agujas industriales de acero de 1 pulgada de longitud y calibres estándar G16, G14, G12, G10. Para verificar que el flujo volumétrico se mantenía constante se midió de forma indirecta a partir de medidas de la masa de salida y tiempo. Las mediciones se efectuaron con agujas vacías y con agujas rellenas del hidrogel magneto-polimérico. En el caso del gel proveniente de mezclas de polímero aniónico (alginato de sodio) y polímero catiónico (quitosano) y la posterior dispersión de partículas de hierro en el mismo, se observó una rápida caída de la fuerza ejercida sobre el émbolo de las jeringas una vez que el gel se hace fluir como consecuencia de una rápida transición desde un sistema similar a sólido a otro similar a líquido.

4.1 Introducción.

Una de las limitaciones de los hidrogeles en el campo de las aplicaciones biomédicas, es que su estructura de red tridimensional hace que sean difíciles de administrar mediante vías mínimamente invasivas, por lo cual se han realizado importantes esfuerzos para diseñar hidrogeles inyectables [1,2]. Un hidrogel inyectable generalmente se basa en la idea de que algunos biomateriales se pueden inyectar

como líquido y luego se gelifican *in situ* dentro del tejido diana [3]. Los hidrogeles entrecruzados químicamente *in situ* suelen obtenerse a través de la polimerización foto-iniciada, redox o tipo Michael. En el caso de los hidrogeles físicamente entrecruzados, el auto-ensamblaje se produce por estímulos externos (por ejemplo, cambios de temperatura, pH o concentración de iones, e interacciones hidrofóbicas) y no dependen de la formación de enlaces covalentes [4]. Algunos de los hidrogeles físicos presentan un comportamiento fluidificante, es decir, su viscosidad disminuye bajo esfuerzo de cizalla (shear-thinning) y tiene capacidad de auto-recuperación (self-healing), lo que permite que puedan inyectarse directamente, proporcionando una estrategia alternativa para la aplicación de hidrogeles [5]. En la actualidad, el concepto de geles inyectables también incluye a hidrogeles fluidificantes preformados que se pueden inyectar mediante la aplicación de un esfuerzo cortante (durante la inyección) y se auto-recuperan después de retirar el esfuerzo [6–8].

La jeringabilidad y la inyectabilidad son parámetros importantes en el campo de los hidrogeles inyectables. La jeringabilidad se mide como el porcentaje de hidrogel efectivamente expulsado de una jeringa

$$Jeringabilidad(\%) = \frac{\text{masa expulsada de la jeringa}}{\text{masa de la muestra antes de la inyección}} \times 100 \quad (4.1)$$

La inyectabilidad se determina en función de la fuerza necesaria para la inyección de un hidrogel en un ensayo de compresión utilizando una máquina universal de ensayos que controla la fuerza frente al desplazamiento a una tasa de flujo o inyección constante [9]. Si bien las propiedades del material, como la viscosidad, el módulo de almacenamiento y el módulo de pérdidas, son importantes para

determinar la inyectabilidad, la fuerza de inyección es lo que determina si un material es clínicamente relevante para la inyección [10].

En la actualidad, no existen regulación acerca cómo realizar las pruebas de jeringabilidad e inyectabilidad [9] y en la literatura se pueden encontrar diversas pruebas que van desde ensayos básicos con pesas y sensores de fuerza, hasta ensayos que utilizan una máquina universal equipada con accesorios especiales para pruebas de sistemas de inyección –véase por ejemplo los trabajos [10–18]. En este trabajo realizaremos el estudio de inyectabilidad de compuestos de magneto-poliméricos consistentes en dispersiones de partículas magnéticas en disoluciones mixtas de polímeros aniónicos (alginato de sodio) y un catiónicos (quitosano) mediante una bomba de jeringa económica, un sensor de fuerza y un equipo de adquisición de datos.

4.2 Materiales y métodos.

4.2.1 Materiales y equipo.

Como materiales poliméricos se utilizó alginato de sodio (SA) de algas pardas (Número CAS 9005-38-3, Sigma Aldrich, E.E.U.U.) y quitosano de caparazón de cangrejo (CasNumber9012-76-4, Sigma Aldrich, E.E.U.U.). Para disolver el quitosano se utilizó una disolución de ácido acético (0,2 M) suministrada por Novachem (Ecuador). Para aumentar el pH de la disolución de quitosano se utilizó una disolución de hidróxido de sodio 1 M suministrado por Novachem (Ecuador). Como medio de dispersión se utilizó agua desionizada, ultrapura suministrada por Acme Analitical Solutions (E.E.U.U.). Como fase magnética se empleó hierro en polvo Fe-HQ (BASF,

Alemania), consistente en partículas esféricas de hierro de diámetro $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$, con densidad $7,88 \pm 0,16 \text{ g cm}^{-3}$ y magnetización de saturación $M_s = 1721 \pm 2 \text{ kA}\cdot\text{m}^{-1}$.

Para el estudio de inyectabilidad se utilizó una bomba de jeringa (NE-300 Just Infusion, E.E.U.U.), 1 jeringa de plástico sin aguja de 60 ml para alimentación con luer tipo catéter (Cegamed Ecuador), 50 jeringas plásticas luer lock de 3 ml (BH Supplies) y agujas industriales de acero de punta roma de 1 pulgada (calibres G16, G14, G12 y G10, Honoson) con conector luer lock estándar.

Para la medición de fuerza se utilizó un sensor de fuerza flexible de 111 N o 25 lbf (FlexiForce A201), un concentrador de fuerzas (FlexiForce FLXLC-A 7,1 mm diámetro y 0,7 mm espesor), cinta adhesiva de doble cara, una tarjeta para adecuación de la señal del sensor (flexiforce quickstart board) y un sensor de voltaje (Pasco PASPORT PS-2115). Para la calibración del sensor se utilizaron pesas para calibración de balanzas clase True ASTM de 5 kg, 2 kg, 1 kg y 0,5 kg y una balanza RUIZHAN de 10 kg x 0,1 g.

Para determinar indirectamente el flujo másico se utilizó un sensor de fuerza de alta precisión (Pasco PASPORT PS-2189), un soporte para utilizar el sensor de fuerza como balanza (Pasco CI-6460) y frascos estériles para muestras de 120 ml (Dynarex).

Para la visualización del proceso de inyección y determinación del flujo másico se utilizó una cámara USB (HUE HD Pro).

La adquisición de datos se realizó con un equipo de adquisición de datos (Pasco Xplorer GLX PS-2002), el software Capstone para análisis y recogida de datos (PASCO CapStone UI-5406-DIG) y un computador.

4.3 Preparación de hidrogeles en base a disoluciones mixtas de quitosano y alginato.

En primer lugar, se disolvieron 0,25 g de polímero de quitosano en 25 ml de una disolución acuosa de 0,2 M de ácido acético mediante agitación magnética durante 1,5 h. El pH de esta disolución polimérica de quitosano fue de 3,8. Posteriormente, se añadieron 4 ml de una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y colocamos la mezcla resultante bajo agitación magnética durante 2,5 h. Posteriormente, el pH fue de 5,8. Luego, agregamos 5 g de alginato de sodio y usamos agitación mecánica a una velocidad de 500 rpm durante 20 min para acelerar la disolución de este polímero y homogeneizar la muestra.

4.3.1 Preparación de hidrogeles magneto-poliméricos.

Se dispersaron partículas de hierro HQ a una concentración de 5 % en volumen en los hidrogeles poliméricos mixtos descritos en el apartado anterior. Las suspensiones resultantes se homogeneizaron mediante mezcla mecánica a una velocidad de 500 rpm durante 10 min.

4.4 Colocación del hidrogel magneto-polimérico en el interior de jeringas.

El hidrogel magneto-polimérico se introdujo en una jeringa plástica sin aguja de 60 ml para alimentación con luer tipo catéter. Después, esta muestra se dispensó cuidadosamente en el interior de 6 jeringas plásticas luer lock de 3 ml sin aguja

provistas de agujas industriales de acero de 1 pulgada de punta roma (calibres G16, G14, G12 y G10) con conector luer lock estándar.

4.4.1 Calibración del sensor de fuerza

Se colocó un concentrador de fuerza al sensor FlexiForce y se conectó el sensor a la tarjeta para adecuación de señal flexiforce quickstart board. La señal de salida de dicha tarjeta se conectó a un sensor de voltaje PS-2115 que previamente se había conectado a un equipo de adquisición de datos (GLX PS-2002). Finalmente, el cable de alimentación (9 V en DC) se conectó a la tarjeta para adecuación de señal flexiforce quickstart board.

La calibración del sensor de fuerza se realizó siguiendo del procedimiento descrito en el manual de FLEXIFORCE™ QUICKSTART BOARD, que recomienda acondicionar (ver apartado siguiente) el sensor antes de cada uso y antes de la calibración.

4.4.1.1 Acondicionamiento.

Para el acondicionamiento se colocaron 6 kg (el 110% de la carga de prueba máxima) en el sensor durante aproximadamente 3 segundos, luego se retiró la carga y se repitió el procedimiento 4 o 5 veces. Luego, se procedió con la calibración que se describe a continuación.

4.4.1.2 Calibración.

La calibración se realizó mediante el siguiente procedimiento:

1. Se colocó el peso de prueba de 5 kg en el sensor y se ajustó la resistencia de retroalimentación hasta un voltaje de salida a 4 V (entre el 80% y el 90% del rango de salida completo).
2. Se colocó un peso de prueba de 2 kg en el sensor y este se dejó en el sensor el mismo tiempo (antes de registrar la salida) en que se mediría después en los experimentos. Esto ayuda a minimizar el error de deriva. Se registró la salida y luego se retiró el peso del sensor.
3. Se colocó un peso de prueba de 1 kg en el sensor y se esperó el mismo tiempo que en el experimento. Se registró la salida y se retiró el peso del sensor.
4. Se colocó el peso de prueba de 0,5 kg en el sensor. Nuevamente, se esperó el tiempo aproximado que se empleó después en los experimentos. Se registró el resultado y se retiró el peso del sensor.
5. Con los datos se realizó un gráfico (voltaje de salida versus fuerza aplicada). La gráfica era lineal, por lo que se obtuvo la ecuación de la recta que mejor ajustaba los datos.
6. Con la ecuación anterior se estimó la fuerza aplicada al sensor durante el experimento.

4.4.2 Inyectabilidad.

Se fijó una jeringa de 3 ml en el interior de una bomba de jeringa que se configuró para dispensar 60 ml/h, para lo que fue necesario especificar el diámetro interno de la jeringa (8,4 mm). La fuerza sobre el émbolo se midió con el sensor

flexiforce calibrado como se describió en el apartado anterior. El émbolo se unió con cinta adhesiva de doble cara en el soporte superior de la bomba de jeringa.

4.4.3 Determinación del flujo másico de salida.

La determinación del flujo másico de salida se realizó de manera indirecta a través de la medición de masa de salida y tiempo. Para ello, se utilizó un sensor de fuerza de alta precisión acoplado a un soporte para utilizar el sensor de fuerza como balanza (Pasco CI-6460) y un equipo de adquisición de datos (GLX PS-2002).

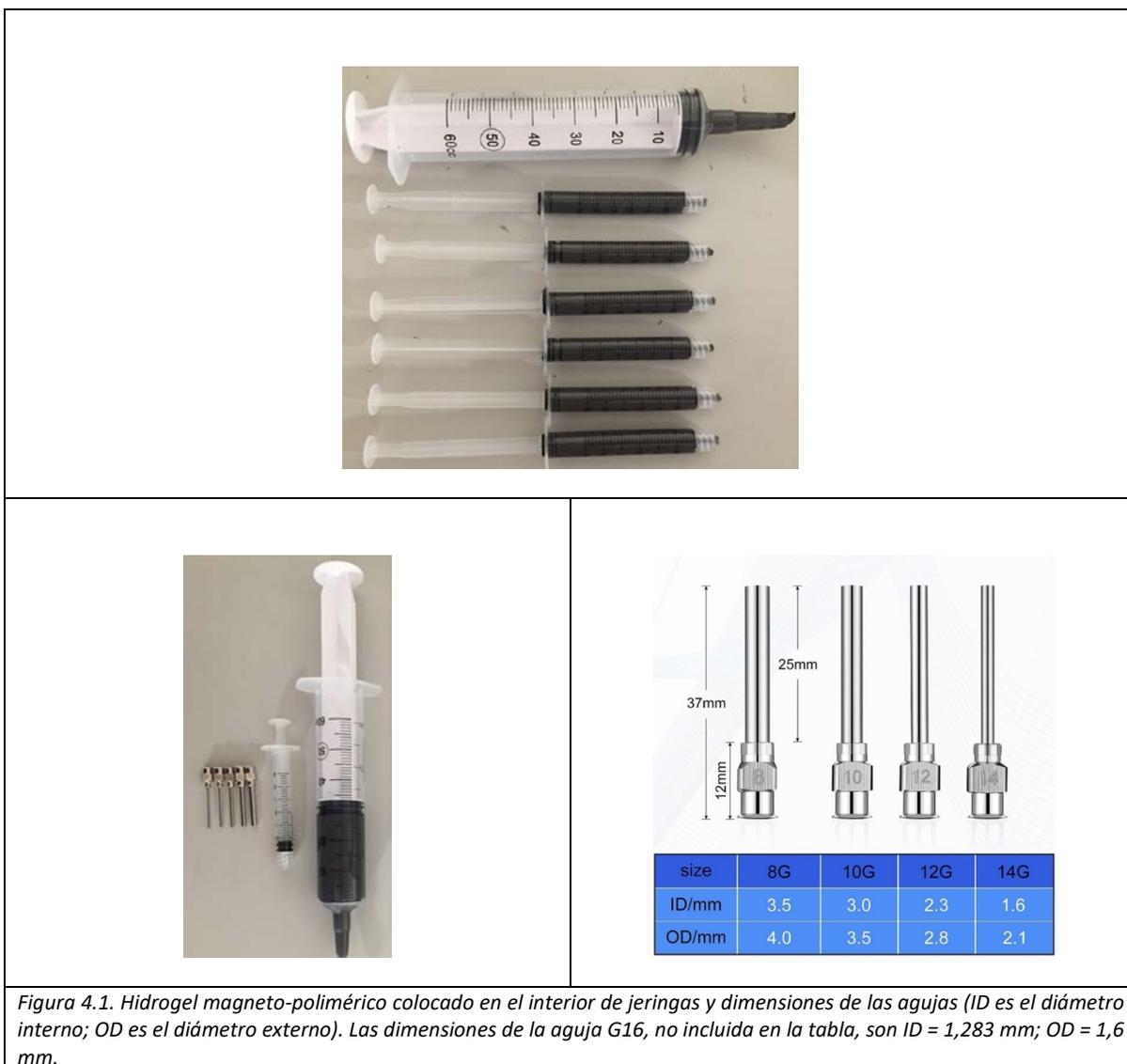
4.5 Captura y visualización de los datos.

Para la captura y visualización de los datos se utilizó el software Capstone en el que se definió como interfase al equipo de adquisición de datos GLX PS-2002 y se realizó la configuración para visualizar voltaje versus tiempo y masa versus tiempo. Se hizo una captura de video simultánea con la toma de mediciones de los sensores.

4.6 Resultados experimentales.

4.6.1 Colocación del hidrogel magneto-polimérico en el interior de las jeringas.

En la Figura 4.1 se muestra el hidrogel magneto-polimérico colocado en el interior de 6 jeringas plásticas luer lock de 3 ml sin aguja, así como las agujas industriales de acero de 1 pulgada de punta roma con un conector luer lock estándar. La muestra se dispensó desde una jeringa plástica sin aguja de 60 ml para alimentación con luer tipo catéter. En la Figura 4.1 también se indican las dimensiones de las agujas utilizadas.



4.6.2 Calibración del sensor.

En la Figura 4.2 se incluyen imágenes de las pesas, la balanza, el concentrador de fuerza, el sensor FlexiForce y la tarjeta, usados en la calibración del sensor de fuerza, para lo que se siguió el procedimiento descrito en la subsección 4.4.1.2.

El proceso de calibración del sensor dio los resultados experimentales que se incluyen en la Figura 4.3. Se ajustaron a una recta, obteniéndose la siguiente ecuación de calibración de la fuerza, F , en newtons, en función de la diferencia de potencial, V ,

en voltios: $F (N) = (13,92 \pm 0,20) \cdot V(V) - (7.12 \pm 0,47)$. El coeficiente de correlación obtenido, $r = 0,9997$, confirma la bondad del ajuste.

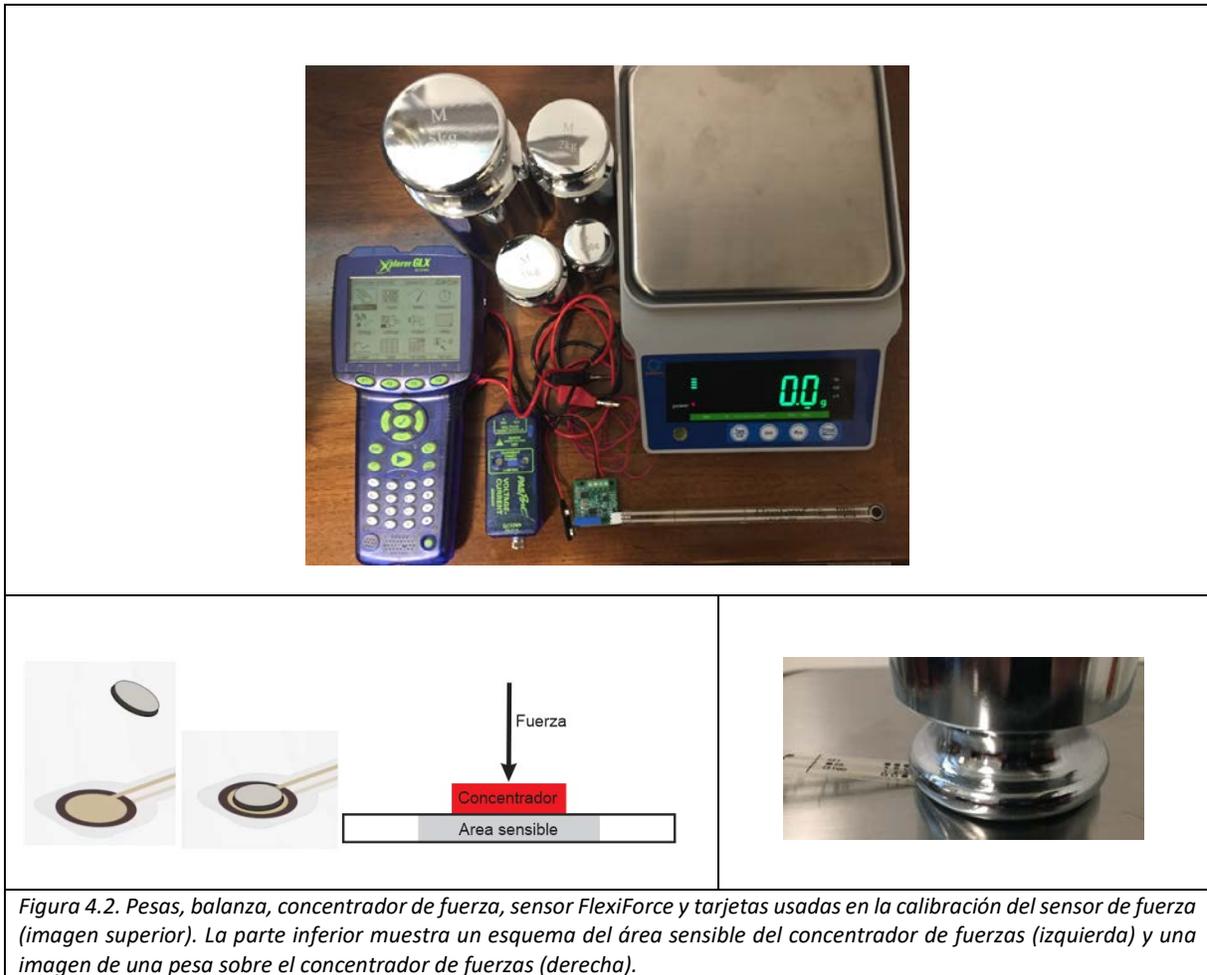
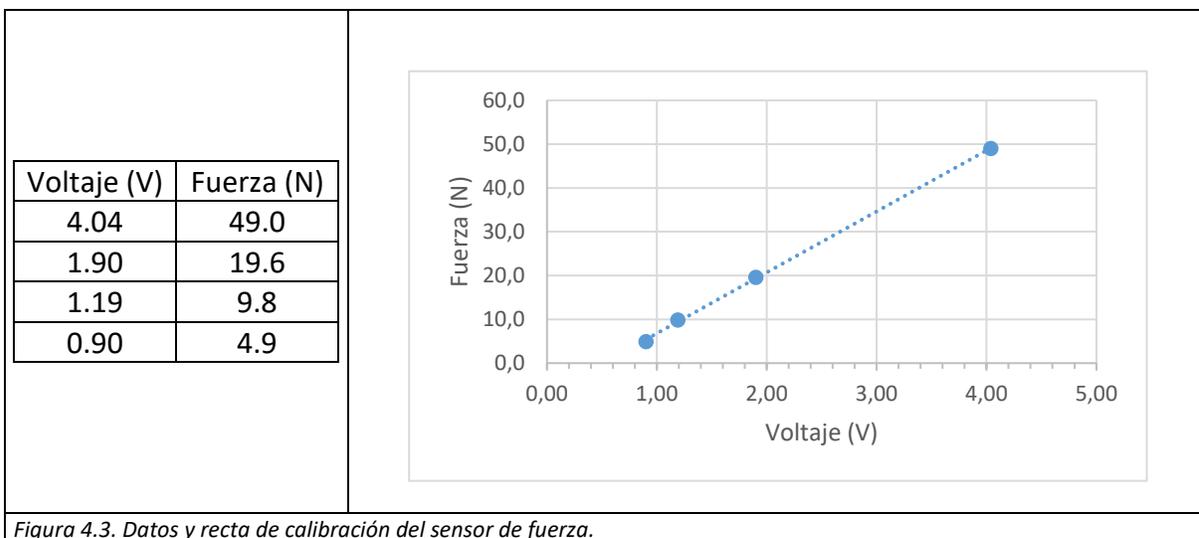
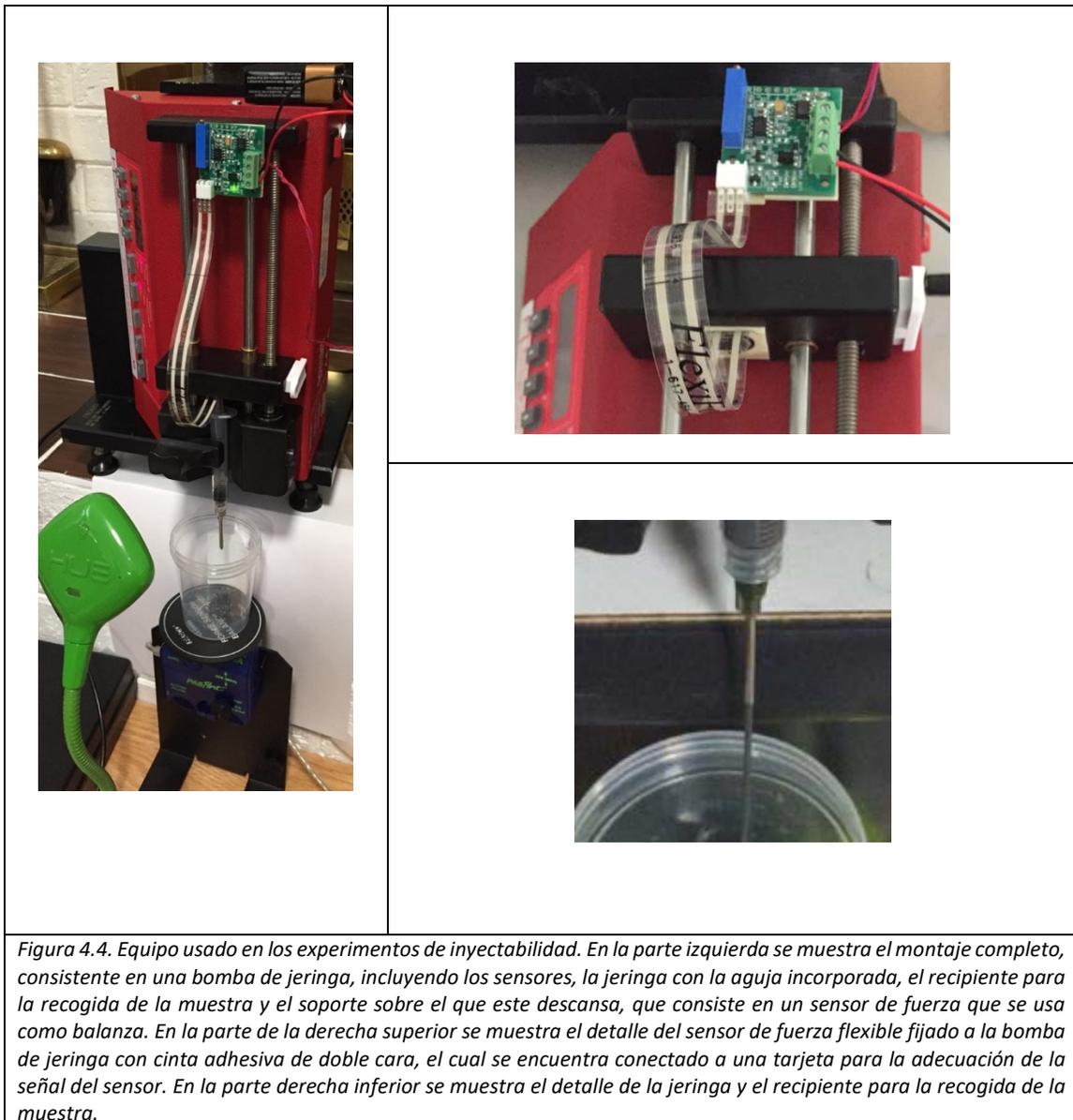


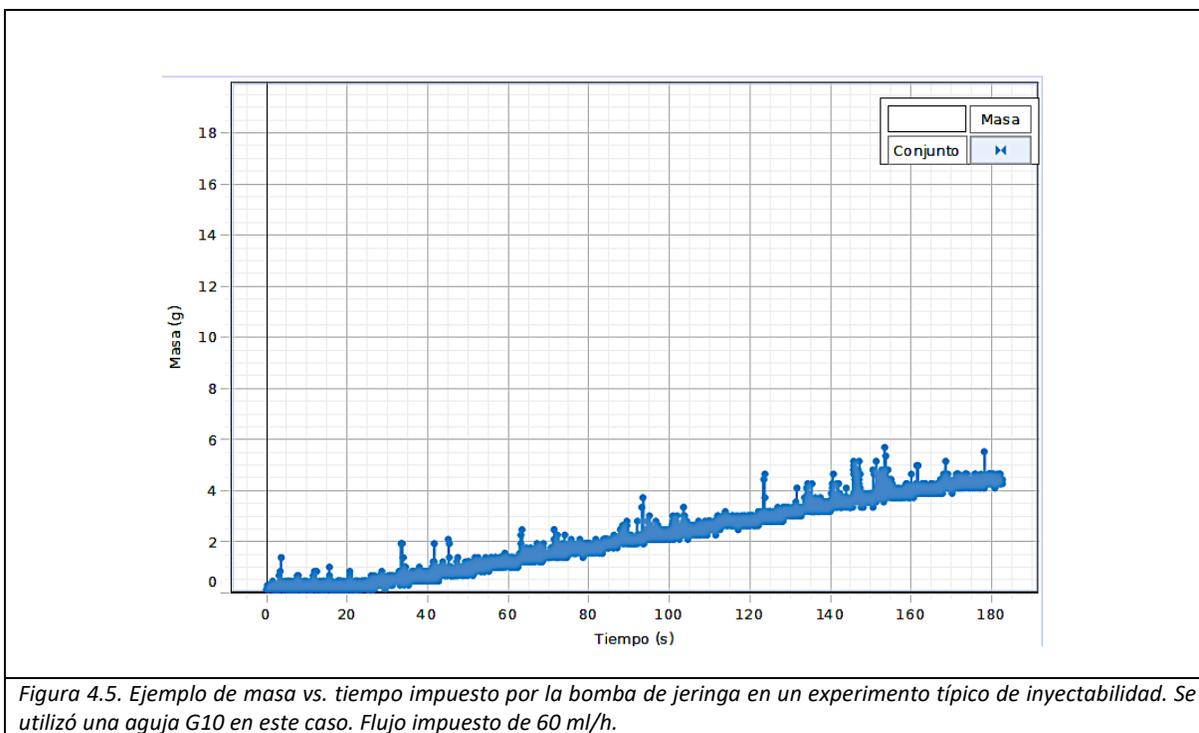
Figura 4.2. Pesas, balanza, concentrador de fuerza, sensor FlexiForce y tarjetas usadas en la calibración del sensor de fuerza (imagen superior). La parte inferior muestra un esquema del área sensible del concentrador de fuerzas (izquierda) y una imagen de una pesa sobre el concentrador de fuerzas (derecha).



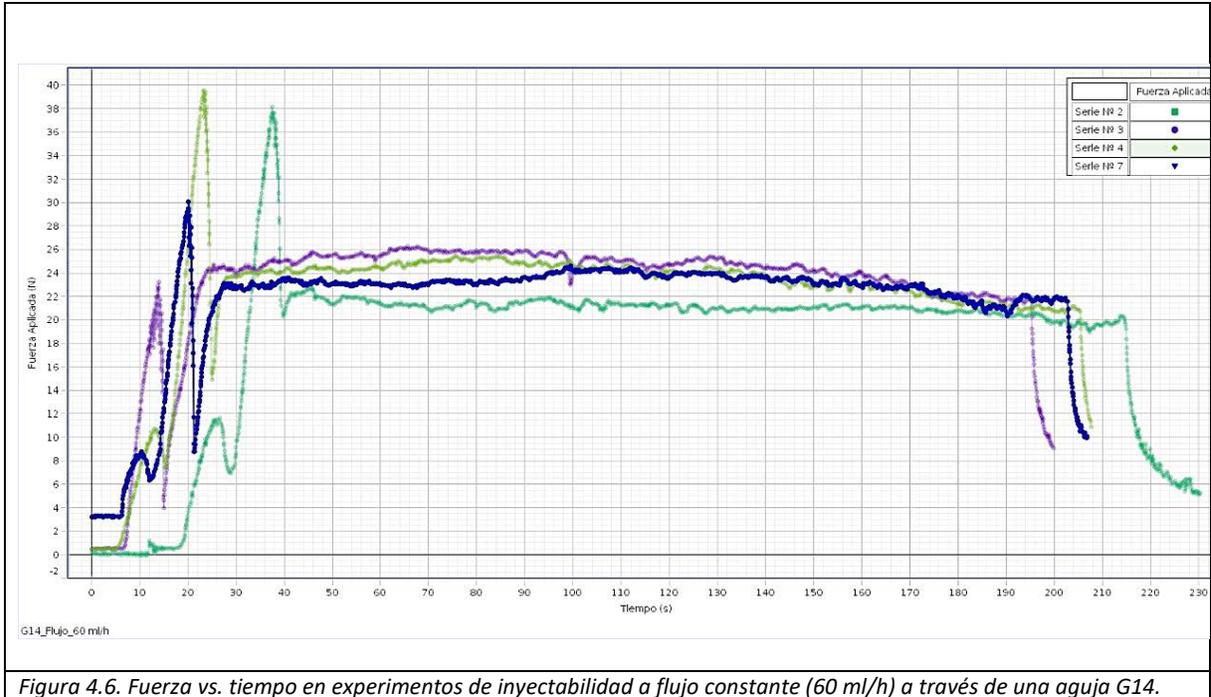
4.6.3 Inyectabilidad y flujo másico.

En la Figura 4.4 se muestra el montaje del equipo usado para los experimentos de inyectabilidad. En un experimento típico, la bomba de jeringa impone un flujo volumétrico constante y se mide la fuerza necesaria para mantener ese flujo. En todos los casos, existe un transitorio inicial en el flujo, hasta que este se estabiliza. En la parte final del experimento, al presionar el botón stop se detiene la operación de la bomba y el flujo disminuye rápidamente –véase a modo de ejemplo la Figura 4.5.





Los ensayos se comenzaron con la aguja más delgada, la G16 (diámetro interno 1,283 mm; véase pie de Figura 4.1). Sin embargo, esta aguja se obstruyó, siendo imposible realizar el experimento, por lo cual se procedió a trabajar con agujas de mayor calibre. La Figura 4.6 muestra los resultados de fuerza para la aguja de calibre G14 (diámetro interno 1,6 mm). Los picos de fuerza a tiempos cortos (entre 10 y 40 segundos) indican la fuerza requerida para el movimiento inicial del émbolo dentro de la jeringa (fuerza de ruptura). Superados estos efectos transitorios a tiempos cortos, la fuerza necesaria para mantener el flujo se mantuvo estable en el entorno de los 22-26 N. Es destacable además la relativamente buena reproducibilidad que existe entre las distintas series de medida, lo que garantiza la fiabilidad de estos resultados.



En la Figura 4.7 se muestran los resultados de inyectabilidad cuando se usó la aguja de calibre G12 (diámetro interno 2,3 mm), observándose una elevada reproducibilidad entre las diferentes series de medida. Los datos correspondientes a los primeros 20 segundos se corresponden con el transitorio, en el que la fuerza aumenta para promover el movimiento del émbolo; posteriormente, la muestra podía fluir libremente a través de la aguja. Transcurrido este tiempo y hasta que se comienza a detener el flujo ($t \approx 170 - 210$ s, dependiendo de cada ensayo), la fuerza mantiene un valor ligeramente descendente desde aproximadamente 10 N hasta 8 N.

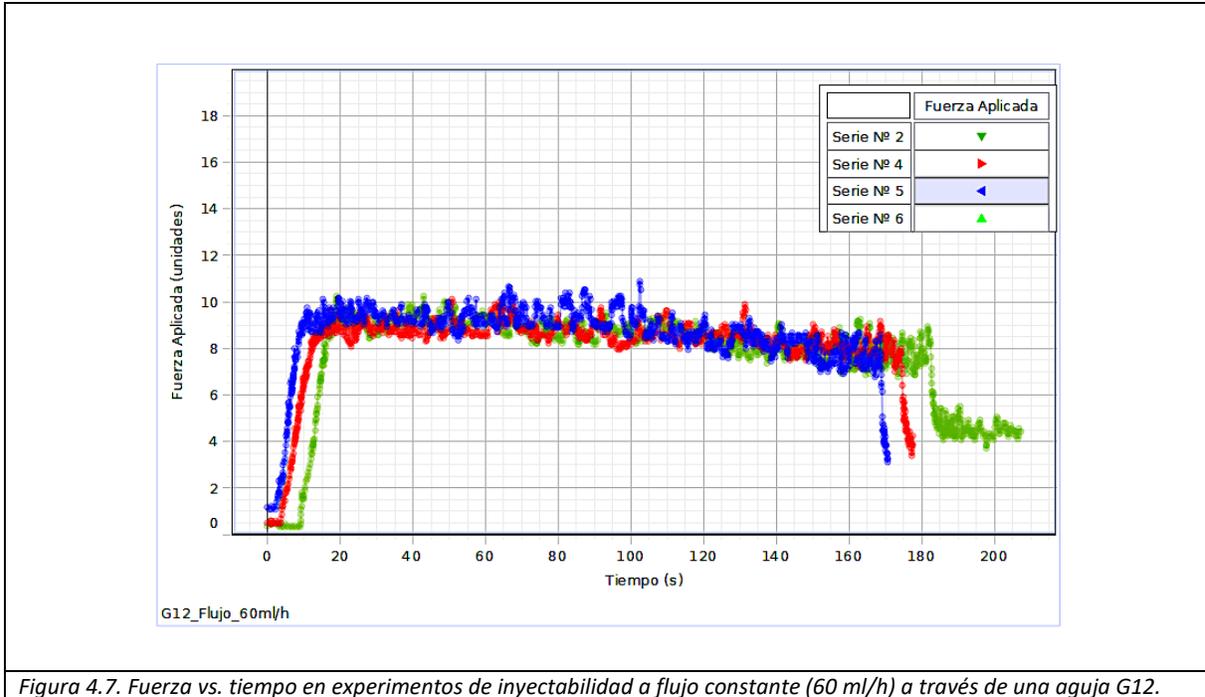


Figura 4.7. Fuerza vs. tiempo en experimentos de inyectabilidad a flujo constante (60 ml/h) a través de una aguja G12.

Por último, en la Figura 4.8, se muestran los resultados al utilizar una aguja de calibre G10 (diámetro interno 3,0 mm), observándose un comportamiento similar al de la aguja calibre G12, pero con valor de fuerza inferior. Si realizamos una comparación entre los valores de fuerza necesarios para las distintas agujas en la zona de flujo constante ($20 \text{ s} < t < 160 \text{ s}$), observamos que esta disminuye desde un valor superior a los 20 N (aguja calibre G14) hasta aproximadamente 9 N (aguja calibre G12) y 7 N (aguja G10). Así pues, fuerza de inyección aumenta al disminuir en el diámetro interno de la aguja. Esto era de esperar, pues la inyectabilidad puede verse afectadas por la geometría de la aguja (diámetro interior, longitud, forma de la abertura, acabado de la superficie de la jeringa) y las agujas finas requieren una mayor fuerza para inyectar el medicamento [4]. Los ensayos de fuerza de rompimiento y fuerza máxima, son de particular interés para el diseño de dispositivos de auto-inyección para pacientes que están equipados con agujas muy finas 29G a 31G y para diseño de jeringas

precargadas, donde las configuraciones habituales de agujas para la dosificación subcutánea son 27G y 25G [19,20]. En formulaciones altamente concentradas y complejas de productos biológicos recombinantes, proteínas y medicamentos biofarmacéuticos se suele trabajar con calibres de aguja mayores [17].

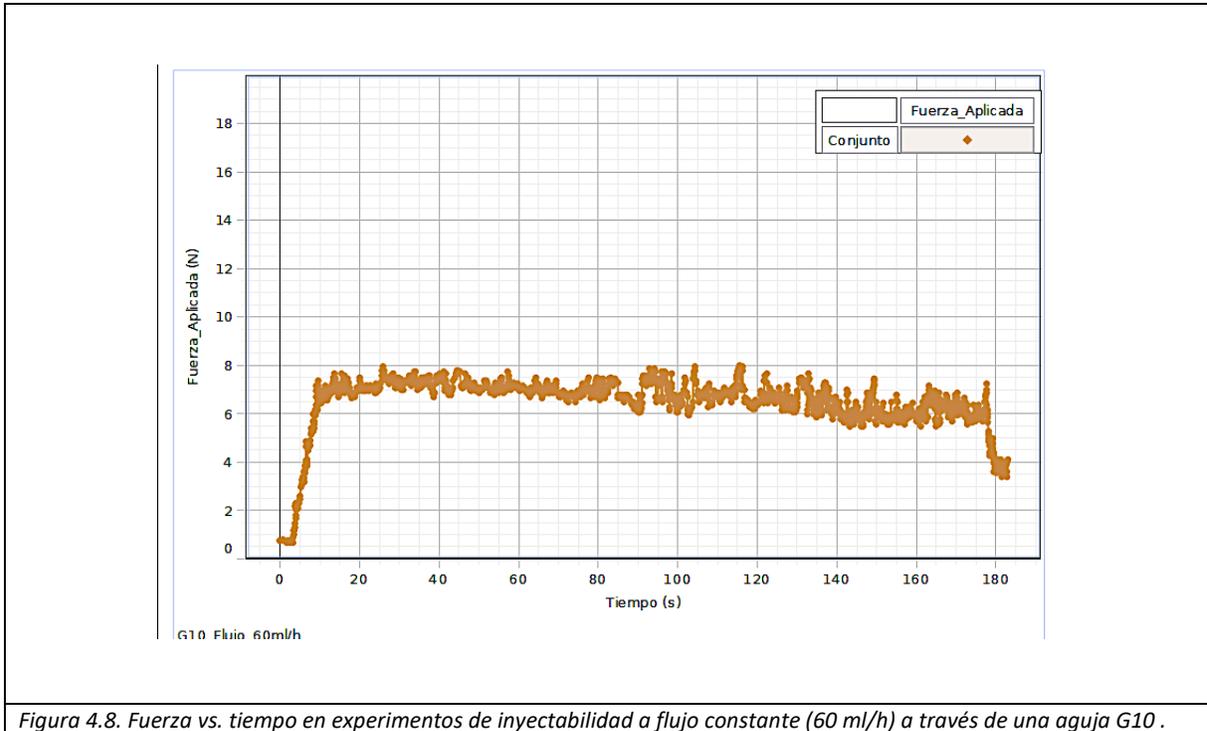


Figura 4.8. Fuerza vs. tiempo en experimentos de inyectabilidad a flujo constante (60 ml/h) a través de una aguja G10 .

4.7 Conclusiones.

De lo anteriormente expuesto, se concluye que es factible la inyección de hidrogeles magneto-poliméricos consistentes en dispersiones de partículas magnéticas en disoluciones mezcla de polímero aniónico (alginato de sodio) y polímero catiónico (quitosano) a flujo volumétrico constante de 60 ml/h a través de agujas de diámetro interno superior a 1,6 mm (G14).

Los hidrogeles magneto-poliméricos preparados presentaron una fuerza máxima por debajo de 30 N, que se considera el límite superior de la fuerza de inyección aceptable [21].

Los experimentos mostraron un aumento en la fuerza de inyección con la disminución en el diámetro interno de la aguja. Esta relación, predicha para fluidos newtonianos por la ley de Hagen-Poiseuille, se mantiene al menos cualitativamente para los fluidos (geles) no-newtonianos empleados en este trabajo.

Los resultados son consistentes con los ensayos reológicos de la muestra magneto-polimérica consistente en dispersiones de partículas magnéticas en disoluciones mezcla de polímero aniónico (alginato de sodio) y polímero catiónico (quitosano) que indicaban que la muestra presenta características fluidificantes aunque su capacidad de auto-recuperación no era del todo satisfactoria. Estos resultados concuerdan con los reportados previamente para hidrogeles magneto-poliméricos consistente en dispersiones de partículas de hierro en disoluciones de alginato de sodio de concentración de muy elevada [22].

4.8 Bibliografía.

1. Hoffman AS. 2001 Hydrogels for biomedical applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **944**, 62–73. (doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03823.x)
2. Hoare TR, Kohane DS. 2008 Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer (Guildf)*. **49**, 1993–2007. (doi:https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027)
3. Bhushan B. 2012 *Encyclopedia of nanotechnology*. Dordrecht New York:

Springer.

4. Kretlow JD, Klouda L, Mikos AG. 2007 Injectable matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59**, 263–273. (doi:10.1016/j.addr.2007.03.013)
5. Guvendiren M, Lu HD, Burdick JA. 2012 Shear-thinning hydrogels for biomedical applications. *Soft Matter* **8**, 260–272. (doi:10.1039/C1SM06513K)
6. Uman S, Dhand A, Burdick JA. 2020 Recent advances in shear-thinning and self-healing hydrogels for biomedical applications. *J. Appl. Polym. Sci.* **137**, 48668. (doi:https://doi.org/10.1002/app.48668)
7. Mellati A, Akhtari J. 2019 Injectable Hydrogels: A Review of Injectability Mechanisms and Biomedical Applications. *Res. Mol. Med.* **6**, 1–14. (doi:10.18502/rmm.v6i4.4799)
8. Loebel C, Rodell CB, Chen MH, Burdick JA. 2017 Shear-thinning and self-healing hydrogels as injectable therapeutics and for 3D-printing. *Nat. Protoc.* **12**, 1521–1541. (doi:10.1038/nprot.2017.053)
9. Alonso JM, del Olmo J, Perez Gonzalez R, Saez-Martinez V. 2021 Injectable Hydrogels: From Laboratory to Industrialization. *Polymers (Basel)*. **13**. (doi:10.3390/polym13040650)
10. Chen MH, Wang LL, Chung JJ, Kim Y-H, Atluri P, Burdick JA. 2017 Methods To Assess Shear-Thinning Hydrogels for Application As Injectable Biomaterials. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **3**, 3146–3160. (doi:10.1021/acsbiomaterials.7b00734)
11. Burckbuchler V, Mekhloufi G, Giteau AP, Grossiord JL, Huille S, Agnely F. 2010 Rheological and syringeability properties of highly concentrated human

- polyclonal immunoglobulin solutions. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft fur Pharm. Verfahrenstechnik e.V* **76**, 351–356. (doi:10.1016/j.ejpb.2010.08.002)
12. Ketabat F, Karkhaneh A, Aghdam RM, Tafti SHA. 2017 Injectable conductive collagen/alginate/polypyrrole hydrogels as a biocompatible system for biomedical applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **28**, 794–805. (doi:10.1080/09205063.2017.1302314)
13. Allahham A, Mainwaring D, Stewart P, Marriott J. 2004 Development and application of a micro-capillary rheometer for in-vitro evaluation of parenteral injectability. *J. Pharm. Pharmacol.* **56**, 709–716. (doi:10.1211/0022357023457)
14. Alves HLR, dos Santos LA, Bergmann CP. 2008 Injectability evaluation of tricalcium phosphate bone cement. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **19**, 2241–2246. (doi:10.1007/s10856-007-3329-6)
15. Ornell KJ, Lozada D, Phan N V, Coburn JM. 2019 Controlling methacryloyl substitution of chondroitin sulfate: injectable hydrogels with tunable long-term drug release profiles. *J. Mater. Chem. B* **7**, 2151–2161. (doi:10.1039/C8TB03020K)
16. Moreira CDF, Carvalho SM, Sousa RG, Mansur HS, Pereira MM. 2018 Nanostructured chitosan/gelatin/bioactive glass in situ forming hydrogel composites as a potential injectable matrix for bone tissue engineering. *Mater. Chem. Phys.* **218**, 304–316. (doi:https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.07.039)
17. Zhang Q, Fassihi MA, Fassihi R. 2018 Delivery Considerations of Highly Viscous

- Polymeric Fluids Mimicking Concentrated Biopharmaceuticals: Assessment of Injectability via Measurement of Total Work Done “WT”. *AAPS PharmSciTech* **19**, 1520–1528. (doi:10.1208/s12249-018-0963-x)
18. Avery RK, Albadawi H, Akbari M, Zhang YS, Duggan MJ, Sahani D V, Olsen BD, Khademhosseini A, Oklu R. 2016 An injectable shear-thinning biomaterial for endovascular embolization. *Sci. Transl. Med.* **8**, 365ra156. (doi:10.1126/scitranslmed.aah5533)
 19. Overcashier DE, Chan EK, Hsu CC. 2006 Technical considerations in the development of prefilled syringes for protein products. *Am. Pharm. Rev* **9**, 77–83.
 20. Jaber A, Bozzato GB, Vedrine L, Prais WA, Berube J, Laurent PE. 2008 A novel needle for subcutaneous injection of interferon beta-1a: Effect on pain in volunteers and satisfaction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* **8**. (doi:10.1186/1471-2377-8-38)
 21. Yasmeeen S, Lo MK, Bajracharya S, Roldo M. 2014 Injectable Scaffolds for Bone Regeneration. *Langmuir* **30**, 12977–12985. (doi:10.1021/la503057w)
 22. Suarez-Fernandez WR, Duran JDG, Lopez-Lopez MT. 2021 The role of thermal diffusion, particle clusters, hydrodynamic and magnetic forces on the flow behaviour of magneto-polymer composites. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **379**, 20200302. (doi:10.1098/rsta.2020.0302)

5.

Conclusiones

Capítulo 5 Conclusiones.

El objetivo principal de este trabajo fue preparar materiales magneto-poliméricos que se comporten como geles fluidificantes, de tal modo que puedan inyectarse sin que se deterioren sus propiedades mecánicas y, además, que dichas propiedades puedan regularse a distancia mediante la aplicación de campos magnéticos externos. Debido a que la auto-recuperación es más común en redes con capacidad de auto-ensamblado basadas en interacciones físicas, se prepararon hidrogeles magneto-poliméricos fluidificante con dos estrategias distintas: a) hidrogeles fluidificantes magnéticos a partir de disoluciones de polímeros altamente concentradas y b) hidrogeles fluidificantes magnéticos a partir de mezclas de dos disoluciones de polímeros aniónicos (alginato de sodio) y catiónicos (quitosano). Se analizaron las propiedades reológicas y magneto-reológicas y la inyectabilidad y se propusieron modelos teóricos que expliquen el comportamiento de los hidrogeles magneto-poliméricos preparados. Las principales conclusiones son las siguientes:

1. Se verificó que es posible preparar hidrogeles fluidificantes no magnéticos y magnéticos a partir de disoluciones de polímeros altamente concentrados.
2. Se puede controlar la estabilidad coloidal, el carácter fluidificante bajo cizalla y los módulos viscoelásticos a través de la modulación de la concentración de polímeros y su peso molecular.
3. En los compuestos magneto-poliméricos basados en alginato de sodio de alto peso molecular, se encontró una concentración crítica de polímeros por encima de la cual los compuestos se comportaron como materiales similares a los geles ($G' > G''$) como consecuencia del entrelazamiento de las cadenas de polímero. Por el

contrario, los compuestos magneto-poliméricos basados en polímero de alginato de peso molecular medio, se comportaron como materiales similares a líquidos ($G' < G''$). Todo ello en ausencia de campo magnético.

4. Se demostró, mediante microscopía óptica, que ajustando la concentración de polímero de las formulaciones magneto-reológicas se pueden mejorar sus propiedades reológicas, como consecuencia del control del movimiento y la distribución estructural de los clústeres de partículas magnéticas dentro de la matriz polimérica.
5. La aplicación de un campo magnético incrementa los valores de los módulos viscoelásticos en todas las formulaciones de polímero al aumentar la concentración de partículas magnéticas y la intensidad del campo magnético.
6. Para los hidrogeles fluidificantes magnéticos preparados a partir de disoluciones de polímeros altamente concentradas se desarrolló un modelo teórico capaz de reproducir correctamente la tendencia general exhibida por los valores experimentales en el régimen estacionario de flujo. Con mejoras adicionales, la capacidad para dirigir la interacción entre cadenas poliméricas, clústeres de partículas magnéticas y su distribución dentro de las matrices biocompatibles, podría permitir la generación de nuevos fluidos magneto-reológicos y geles con aplicaciones potenciales en el campo de la biomedicina y la ingeniería de tejidos.
7. Se verificó que es posibles preparar hidrogeles fluidificantes magnéticos y no magnéticos a partir de mezclas de dos disoluciones de polímeros aniónicos y catiónicos.
8. Se demostró que a partir de una disolución de alginato (al 5 % peso) de peso molecular medio y comportamiento similar a líquido, se puede obtener un

comportamiento similar a gel mediante la adición de una pequeña cantidad de polímero de quitosano (menos del 1 % en peso) en un medio acuoso ligeramente ácido. La transformación desde un comportamiento similar a líquido al de gel debe ser consecuencia de la interacción electrostática entre las moléculas de alginato aniónico y las de quitosano catiónico.

9. La utilización de los números adimensionales de Péclet (Pe) [1] y el número adimensional lambda (λ) [2] permite un mejor análisis de las diferencias entre las distintas muestras y condiciones experimentales empleadas, así como el análisis de la relevancia de diferentes fenómenos y de las fuerzas predominantes en el flujo de estos compuestos magneto-poliméricos.
10. Los elevados valores del número del número Péclet alcanzados en los experimentos reológicos demuestran que la difusión térmica es despreciable y que el fuerte comportamiento fluidificante mostrado por las muestras que contienen partículas debe estar conectado a la rotura de clústeres de partículas en ausencia de campo magnético aplicado.
11. Cuando se aplica un campo magnético, las fuerzas de atracción magnética entre partículas dominan claramente sobre la difusión térmica, lo que conlleva intensos cambios en las propiedades reológicas bajo valores crecientes del campo aplicado. Para valores elevados del número de Péclet, el transporte inducido por fuerzas hidrodinámicas es claramente dominante y los parámetros reológicos inherentes tienden a superponerse para los diferentes valores del campo magnético aplicado.

12. En cuanto al comportamiento de auto-recuperación, en los hidrogeles magnéticos provenientes de polímeros altamente concentrados se alcanzó una recuperación de más del 70 % de los valores previos a la rotura [3].
13. En los hidrogeles magnéticos basadas en mezcla de polímeros aniónicos y catiónicos, los valores máximos alcanzados por los módulos de almacenamiento y pérdidas en la fase de recuperación son de un orden de magnitud inferior a los existentes antes de la destrucción de la estructura interna. Sin embargo, el comportamiento similar a gel se recupera rápidamente, lo que representa una característica interesante con respecto a los hidrogeles covalentes que generalmente carecen de mecanismo de auto-recuperación [4].
14. La inyectabilidad del gel proveniente de la dispersión de partículas de hierro en una disolución mixta de polímeros aniónicos (alginato de sodio) y catiónicos (quitosano), únicamente fue posible con agujas industriales de diámetro mayor a 1,6 mm (G14). En agujas con menor diámetro se producen obstrucciones que impiden la inyección bajo flujo volumétrico constante, así como la reproducibilidad de los experimentos.

5.1 Bibliografía

1. Wagner NJ, Brady JF. 2009 Shear thickening in colloidal dispersions. *Phys. Today* **62**, 27–32. (doi:10.1063/1.3248476)
2. Bossis G, Volkova O, Lacic S, Meunier A. 2002 Magnetorheology: Fluids, Structures and Rheology BT - Ferrofluids: Magnetically Controllable Fluids and Their Applications. In (ed S Odenbach), pp. 202–230. Berlin, Heidelberg:

- Springer Berlin Heidelberg. (doi:10.1007/3-540-45646-5_11)
3. Suarez-Fernandez WR, Scionti G, Duran JDG, Zubarev AY, Lopez-Lopez MT. 2020 Role of particle clusters on the rheology of magneto-polymer fluids and gels. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **378**, 0254. (doi:10.1098/rsta.2019.0254)
 4. Suarez-Fernandez WR, Duran JDG, Lopez-Lopez MT. 2021 The role of thermal diffusion, particle clusters, hydrodynamic and magnetic forces on the flow behaviour of magneto-polymer composites. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **379**, 20200302. (doi:10.1098/rsta.2020.0302)