

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES POLIMÉRICOS FUNCIONALIZADOS CON MICROPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Synthesis and characterization of polymeric hydrogels functionalized with magnetic microparticles

 ¹ Rosa Ormaza Hugo *  ³ Erik Zurita Fiallos
 ² Yajaira Abigail Mayorga  ³ Valeria Flores Lema
 ³ Juan Daniel Lagua Chango  ⁴ Julio Coello-Cabezas

¹ Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ingeniería, Riobamba, Ecuador.

² American Association of Physicists in Medicine, Alexandría, Estados Unidos.

³ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.

⁴ Ciencia Escrita - Consultora, Riobamba, Ecuador.

* rosa.ormaza@unach.edu.ec

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue sintetizar micropartículas magnéticas mediante coprecipitación química e incorporarlas en hidrogeles poliméricos generados por microemulsión inversa. En la de síntesis de los hidrogeles, se evaluó la concentración de agarosa (0.04%, 0.05% y 0.06% de porcentaje en masa), la temperatura de fusión (50, 60 y 70 °C) y el tiempo de homogenización (7, 10 y 15 minutos). Las partículas e hidrogeles fueron caracterizados mediante espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), microscopía electrónica de barrido (MEB) y refractometría. Los resultados mostraron que la muestra más estable fue la generada con 0.05% de agarosa, a 60°C y 10 min de homogenización (tratamiento 5). Con la caracterización, se identificó la presencia de enlaces Fe-O-Fe, micropartículas con morfología cristalina y tamaños promedio de 15 µm. Se determinó una emulsión estable, con micropartículas distribuidas de forma homogénea. La refractometría mostró grados Brix de hasta 72.70 %, sugiriendo eficiencia en la retención de micropartículas. El análisis estadístico mostró que todos los factores y sus interacciones influyeron significativamente en la funcionalización del hidrogel. Estos resultados demuestran que los hidrogeles funcionalizados con micropartículas magnéticas poseen alta capacidad de carga y un potencial para uso a nivel biomédico.

Palabras claves: *Hidrogel, Micropartículas, Funcionalización, Microemulsión inversa, Polimerización.*

ABSTRACT

The objective of this study was to synthesize magnetic microparticles via chemical coprecipitation and incorporate them into polymeric hydrogels produced by inverse microemulsion. In the hydrogel synthesis stage, the agarose concentration (0.04%, 0.05%, and 0.06% w/w), the melting temperature (50, 60, and 70 °C), and the homogenization time (7, 10, and 15 minutes) were evaluated. The particles and hydrogels were characterized using Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), and refractometry. The results showed that the most stable sample was obtained with 0.05% agarose, at 60 °C, and 10 minutes of homogenization (treatment 5). The characterization confirmed the presence of Fe–O–Fe bonds, microparticles with crystalline morphology, and an average size of 15 µm. A stable emulsion with homogeneously distributed microparticles was obtained. Refractometry indicated Brix values of up to 72.70%, suggesting efficient microparticle retention. Statistical analysis showed that all factors and their interactions had a significant influence on hydrogel functionalization. These findings demonstrate that hydrogels functionalized with magnetic microparticles exhibit high loading capacity and potential for biomedical applications.

Keywords: *Hydrogel, Microparticles, Functionalization, Inverse Microemulsion, Polymerization.*

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el estudio de partículas en escala micro o nanoestructurada tuvo sus inicios con el desarrollo de las partículas ultrafinas, finalizando los años ochenta. Actualmente, entre los países que se destacan en investigación y producción de estas partículas respecto a países en desarrollo, se encuentra Estados Unidos, Alemania y China (1). Es así como, en el año 2000, Estados Unidos dio inicio al programa la Iniciativa Nacional de Nanotecnología, generando buenos resultados en países latinoamericanos, especialmente en Brasil y Argentina; un menor desarrollo en pequeñas naciones como Uruguay, Perú y Chile; y escasas investigaciones en Guatemala, El Salvador y Ecuador (2). Con el tiempo, se ha evidenciado que esto ha ido cambiando y, varios países han venido destinando mayores recursos a esta área de investigación, aunque se cree que todavía es la inversión llega a ser escasa (3).

Los micro y nanomateriales han sido estudiados y empleados en diversos campos como son la salud, industria, construcción, entre otras (4). Para la aplicación de este tipo de partículas, estas deben ser estables, de forma que su uso en recubrimientos y otros compuestos mejore su bioactividad; siendo además posible emplearlos en el diagnóstico precoz de enfermedades (5).

Dentro de estos materiales, tenemos a las micropartículas magnéticas (MPMs), que son estructuras sumamente interesantes, y su estudio ha tenido un gran progreso en los últimos años, especialmente en el desarrollo de materiales innovadores que han logrado aplicarse dentro de la biomedicina y biotecnología (6). Las MPMs, por su naturaleza cuentan con grandes ventajas, pudiendo mencionar su bajo costo, fácil manipulación con un gradiente de campo magnético externo y, su capacidad de agrupar agentes biológicos (7,8).

Otro de los materiales de gran interés son los hidrogeles, estas estructuras fueron reportados a fines de los años cincuenta por Wichterle y Lim, cuyo reporte indicó la elaboración de un gel de metacrilato de 2-hidro-xietilo (HEMA). Este gel fue empleado como parte del material de lentes de contacto blandos, comprobando su biocompatibilidad durante su uso clínico en implantes (9). Los hidrogeles cuentan con características poliméricas específicas que los hace hidrófilos, blandos, elásticos, pudiendo,

además, incrementar de forma notable su volumen en presencia de agua, mientras conserva su forma hasta lograr el equilibrio físico-químico necesario, siendo considerados varios de éstos, como materiales inteligentes (10,11).

Gracias a su naturaleza polimérica y a la posibilidad de absorber importantes cantidades de agua, los hidrogeles o conocidos como redes poliméricas reticulares, logran que sus procesos de síntesis se consideren sencillos (12). Además, la existencia de monómeros, su alto grado de biocompatibilidad y sensibilidad alta a cambios leves de pH o temperatura, han permitido que tengan un amplio campo aplicativo en áreas médicas e industriales (13). Como ejemplo, se puede mencionar la incorporación de estructuras y/o partículas magnéticas en el interior de algunos materiales con el objetivo de proporcionarles nuevas y mejores propiedades (14,15).

En vista de su importancia en el diseño y elaboración de varias aplicaciones biomédicas, los hidrogeles despiertan cada vez más interés (2). Autores como Cortés et al., presentan resultados sobre la síntesis de hidrogeles nanoestructurados mediante polimerización en micro emulsión inversa de un polímero, con el fin de conseguir estructuras que exhiban más capacidad de hinchamiento y propiedades mecánicas superiores (16). También se ha analizado procesos de liberación de fármacos, Long et al. Estudiaron un hidrogel de hemicelulosa con nanopartículas de hierro, el cual presentó respuesta dual al pH y al magnetismo y, logró tener atributos excepcionales para la liberación controlada de fármacos (17); por su parte Viteri et al. desarrollaron una red de biopolímero doble con quitosano y agarosa, en el cual, se incorporaron nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) y se analizó a liberación de vancomicina como antibiótico en cultivos bacterianos; los resultados fueron positivos y se determinó que la liberación del fármaco se controló adecuadamente en función del campo magnético externo (18).

Puntualmente, los hidrogeles poliméricos con partículas magnéticas (PMs), han sido objeto de estudio, pues las redes poliméricas modificadas por la presencia de metales u óxidos metálicos generan respuestas atractivas a la luz, presencia de campos eléctricos y/o campos magnéticos, cambios de pH, etc. (19). La respuesta magnética que logran dar estos materiales combinada con sus propiedades de biocompatibilidad, suavidad,

flexibilidad y sobre todo el hecho de que logran ser controlados remotamente permite un manejo adecuado en la movilidad no invasiva de fármacos (18).

En Ecuador, aún son muy pocas las investigaciones relacionadas con el desarrollo de hidrogeles híbridos, es decir estructuras poliméricas combinadas con otros materiales como las PMs, por ello, se considera necesario potenciar la investigación en este tipo de campos. Con este objetivo, en el presente trabajo se generó un hidrogel polimérico con inclusiones de PMs con un recubrimiento en su superficie, se logró un material biocompatible, no tóxico y muy estable. Este material podría ser utilizado para pruebas de movilidad de fármacos o aplicación de campos magnéticos externos en sistemas aislados, principalmente a nivel biológico y médico. Para corroborar esto, se analizaron las propiedades fisicoquímicas y morfológicas del hidrogel, además de determinar cómo se encuentran distribuidas las PMs dentro del mismo.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Síntesis de micropartículas magnéticas

El proceso de síntesis de las MPMs se desarrolló según lo propuesto por Cortés et. al. Se preparó una solución de 150 mL con 4.8 g de hidróxido de sodio (NaOH), 0.899 mL de ácido oleico (C18H34O2), 17.98 mL de agua destilada, 224.8 mg de sulfito de sodio (NaSO3) y 449.6 mg de cloruro férrico hexahidratado (FeCl3*6H2O). Durante la preparación, la solución se mantuvo en un agitador-calentador magnético hasta la formación de las MPMs (16). Posterior al proceso de síntesis, las partículas obtenidas fueron lavadas empleando agua y etanol en proporciones iguales. Se utilizó un imán de neodimio de 0.2 T para mantener las partículas en fondo del recipiente.

2. Síntesis y funcionalización de hidrogeles poliméricos

Con base en las técnicas utilizadas en el estudio de Cortés et. al. fueron obtenidos y funcionalizados los hidrogeles poliméricos (16). Se montó un sistema compuesto por un sonicador Vibra Cell, un agitador-calentador magnético, dos soportes universales, un cristalizador, una pinza y un vaso de precipitación (Ver Figura 1).



Figura 1. Sistema para la síntesis de hidrogeles.

Se preparó una solución formada por 50 mL de aceite de cocina marca La Favorita, 10 mL de glicerina (como tensioactivo) debido a su poder emulsionante (20), y 1.5 mL de shampoo marca comercial (agente entrecruzante) por contener lauril sulfato de sodio, permitiendo la reticulación de polímeros (21,22). Luego, se pesó 10 mL de la solución preparada anteriormente, también se pesó 1g de PMs, para cada uno de los porcentajes en masa de agarosa, polímero seleccionado para la investigación y detallado en la tabla 1, además aquí se muestra la temperatura de fusión y tiempo de homogeneización, empleados para cada uno de los tratamientos establecidos.

Dentro del proceso se calentó a baño maría con la temperatura preestablecida para cada tratamiento, se encendió el sonicador Vibra Cell, con una amplitud de onda de 50%, se añadió las micropartículas y se agitó de forma constante durante 7, 10 y 15 minutos. Concluido el tiempo de homogenización, se dio por terminado el proceso de calentamiento de la preparación y el producto fue colocado en una caja Petri.

Factores			
Concentración agarosa (% en masa)	Temperatura de fusión (°C)	Tiempo de homogeneización (min)	Tratamiento
0.04	50	7	T1
		10	T2
		15	T3
0.05	60	7	T4
		10	T5
		15	T6
0.06	70	7	T7
		10	T8
		15	T9

Tabla 1. Factores de control para la preparación de los hidrogeles poliméricos.

3. Caracterización de las MPMs y del hidrogel polimérico con inclusiones de MPMs

La identificación de los grupos funcionales de las MPMs y de los hidrogeles, se realizó mediante el espectroscopio JASCO FT/IR-4100 y el software Spectra Manager adecuado para este análisis. Con el fin de determinar cómo influye la concentración de agarosa, la temperatura de fusión y el tiempo de homogenización en el proceso de síntesis del hidrogel polimérico, se determinó el índice de refracción y el porcentaje de grados Brix, empleando el refractómetro RA – 620 (Kyoto Kem Electronics) con índice de refracción: ± 0.00002 nD. Es importante mencionar que los grados Brix, permiten determinar el contenido de sacarosa de una muestra o, a su vez, determina el porcentaje de sólidos solubles, principalmente azúcares (23). Para el estudio de la morfología, se empleó un Microscopio Electrónico de Barrido (MEB/EDS), marca JEOL, JSM-IT100LA.

Es importante mencionar que, durante el proceso se realizaron espectros FT/IR de todas las muestras y, en función de estos resultados se seleccionaron las tres mejores muestras para analizarlas con el MEB. Finalmente se estableció la muestra que presentó el mejor resultado, siendo la que se presenta en los resultados de la presente investigación. Las otras imágenes se descartaron.

4. Análisis estadístico

Para determinar la influencia de la concentración de agarosa, la temperatura de fusión y el tiempo de homogenización en el proceso de síntesis del hidrogel, se realizó un ANOVA del diseño experimental trifactorial. Para el análisis se utilizó el porcentaje de grados Brix obtenidos en cada uno de los tratamientos, como indicador de saturación. Este análisis se realizó mediante el software SPSS.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Caracterización por espectrofotometría FTIR de las MPMs y del hidrogel

La Figura 2(a), presenta el espectrograma de las MPMs, donde se observan las bandas de absorción que son características de los grupos funcionales más comunes en este

material. Se identificó a 3340.85cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo hidroxilo (O-H), el cual se presenta generalmente por la presencia de grupos OH superficiales, mientras que, el estiramiento de Fe-O-Fe representados por la banda a 572.23cm^{-1} , se da principalmente por la vibración de tensión de los enlaces octaédricos de Fe_3O_2 . Estos resultados coinciden con otros autores como El-Dib et al., Fathi et al. y, Mohammadi et al. (24–26). En tanto que, la banda de 1628.33cm^{-1} pertenece a un tipo específico de carbonilo o un efecto de entorno debido a la presencia de enlaces carbonilo (C=O) (26).

Por otro lado, la Figura 2(b) indica el espectrograma del hidrogel polimérico funcionalizado con las MPMs obtenido a través del tratamiento 5. En el espectro se observa un desplazamiento de la banda de 3340.85cm^{-1} a una frecuencia menor de 3312.05cm^{-1} , este efecto se conoce como efecto batocrómico y se determina como un indicio de la interacción directa de los enlaces de hidrógeno (H) con los grupos hidroxilo OH, es decir, existe una adhesión fuerte de las MPMs en el hidrogel (25). También, están representadas las interacciones covalentes pertenecientes a los enlaces C-H con las bandas a 2956.15 , 2730.39 y 2314.10cm^{-1} (27). Además, las bandas observadas a 1744.40 y 1489.96cm^{-1} , están asociadas a los enlaces C=O y C-O-C se dan principalmente por las vibraciones relacionadas con el oxígeno, confirmando también, la incorporación de las micropartículas en la matriz polimérica, efecto representativo de la presencia de la agarosa (27,28). La presencia de MPMs se evidencia con los picos que se ubican entre 830.22 y 700.89cm^{-1} , asociados a la vibración que produce el estiramiento del núcleo de hematita, provocada por el enlace Fe-O-Fe, de forma específica en 700.89cm^{-1} (29,30). La banda generada a 992.45cm^{-1} , representa el enlace 3,6 anhidrogalactosa, que es uno de los componentes principales que caracterizan a la agarosa (31,32).

Se puede decir que, el análisis realizado muestra que las MPMs sintetizadas se han incorporado en la matriz polimérica de una manera exitosa. Uno de los principales indicios es el desplazamiento del pico OH, pues la formación de los enlaces H-OH, sugiere una interacción estable y con homogeneidad en la dispersión de las MPMs en el hidrogel.

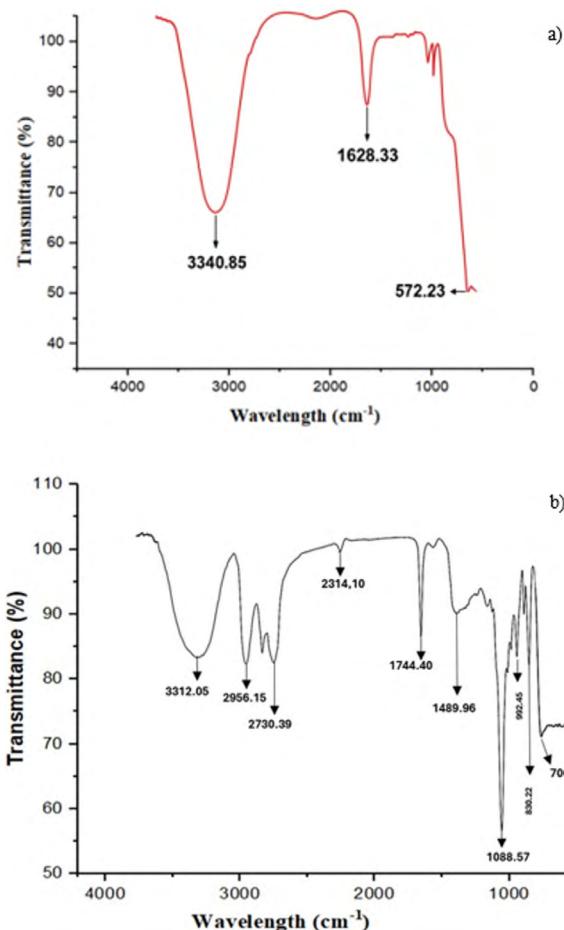


Figura 2. a) Espectro FT/IR de las micropartículas magnéticas. b) Espectrograma del hidrogel polimérico funcionalizado con MPMs.

2. Caracterización por microscopía electrónica de barrido (MEB)

La Figura 3, muestra una micrografía de las PMs en la que se observan cristales de magnetita con una estructura aparentemente tridimensional. El tamaño de las MPMs se encuentra entre los 10 y 30 μm , con una media de 15 μm . La morfología fue irregular, fundamentalmente por la aglomeración propia de los compuestos magnéticos, sin embargo, en las muestras analizadas, el tamaño y concentración es homogéneo.

En la Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos del análisis por espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS, por sus siglas en inglés), en donde se muestra el elemento identificado, el porcentaje atómico y porcentaje másico de la banda, además de la banda k de cada átomo analizado. La presencia de estos elementos corrobora que el proceso de síntesis utilizado fue exitoso.

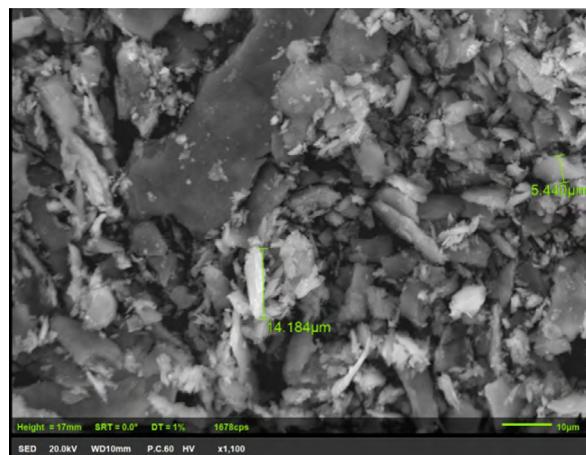


Figura 3. Micrografía que muestra PMs x1100 ampliaciones.

Fórmula	Masa %	Átomo %	K ratio
C	5.31	25.92	0.0201
O	14.77	54.13	0.1551
Na	1.67	4.27	0.0060
Fe	14.94	15.69	0.1345
Total	36.69	100.00	

Tabla 2. Tabla de composición atómica de las micropartículas magnéticas. espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS).

En la Figura 4 se observa la micrografía del hidrogel polimérico funcionalizado con las PMs, obtenido por medio de MEB mediante electrones retrodispersos. La muestra analizada fue producto de la síntesis realizada con 0.05% de agarosa, a 60°C con un tiempo de homogenización de 10 minutos. Esta muestra fue seleccionada luego del análisis de los resultados obtenidos por medio de espectroscopía FT/IR, previamente realizada. La micrografía reveló una distribución relativamente homogénea de las MPMs en el interior del hidrogel, debido a la interacción con la agarosa. Distribuciones similares fueron observadas por autores como Xue y Sun (33).

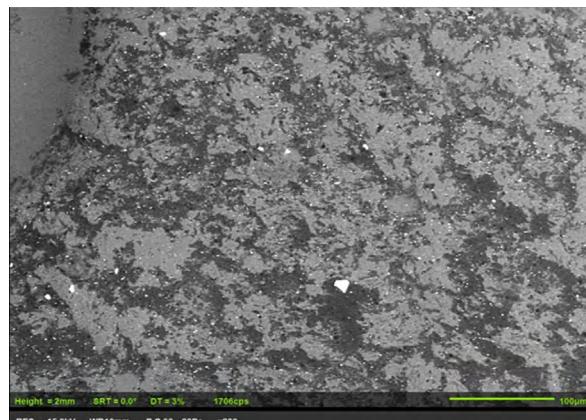


Figura 4. Micrografía del hidrogel polimérico funcionalizado con MPMs

3. Caracterización de los tratamientos por refractometría.

En la Tabla 3 se exhiben los valores de grados Brix, como indicador del contenido de azúcares, medidos en cada uno de los tratamientos. Estos varían entre 65.81% y 72.70% registrados en el tratamiento 1 y 8, respectivamente. Esto sugiere que existen diferencias notables en el contenido de sólidos solubles entre los tratamientos. Los valores más altos de grados Brix los muestran el tratamiento 8 (72.70%), el tratamiento 3 (72.66%) y el tratamiento 7 (71.93%), lo que puede relacionarse con una retención más alta de partículas y una mayor eficiencia en la funcionalización del hidrogel. Sin embargo, los otros tratamientos presentan valores cercanos.

Tratamiento	Grados Brix (%)
T1	65,81
T2	66,07
T3	72,66
T4	66,68
T5	69,99
T6	69,59
T7	71,93
T8	72,70
T9	70,90

Tabla 3. Grados Brix en los hidrogeles obtenidos en cada tratamiento.

Los valores de grados Brix también ponen en evidencia que, en los tres grupos de tratamientos, diferenciados por el porcentaje de agarosa, existe una tendencia creciente con el incremento del tiempo de homogenización de 7 a 10 minutos, con una leve estabilización cuando alcanza los 15 minutos. Este comportamiento concuerda con lo indicado por Ahmed y, Varaprasad et al., quienes describieron que un tiempo de homogenización moderado beneficia la dispersión de las micropartículas y la formación de estructuras más compactas (34,35). Además, es evidente que, con una mayor temperatura de fusión, los grados Brix son más altos, sugiriendo que una temperatura más elevada favorece la solubilización y entrecruzamiento del polímero, permitiendo que la estructura sea más densa o con más capacidad de retener fases solubles.

4. Influencia de los factores de control

La tabla 4 muestra los resultados del análisis de varianza entre los factores de control utilizados para la síntesis del hidrogel polimérico y la funcionalización con las MPMs. Con el 95%

de confianza, se observa que los tres factores y sus interacciones tienen una diferencia estadísticamente significativa, ya que exhiben un p valor (significancia) menor a 0.05. Es decir que, la concentración de agarosa, el tiempo de homogenización y la temperatura de fusión tienen influencia en sus respectivos tratamientos y en el porcentaje de grados Brix que se obtienen en el hidrogel.

Factor	S.C	gl	CM	F	Significancia
Factor A	99,32	2	49,66	17,47	0,000010
Factor B	112,91	2	56,46	19,86	0,000005
Factor C	34,81	2	17,41	6,12	0,006418
A*B	134,90	4	33,73	11,86	0,000011
A*C	110,61	4	27,65	9,73	0,000053
B*C	87,80	4	21,95	7,72	0,000277
A*B*C	104,88	8	13,11	4,61	0,001237

Tabla 4. ANOVA del diseño trifactorial.

IV. CONCLUSIONES

Los resultados alcanzados por espectroscopía FTIR y microscopía electrónica de barrido (MEB/EDS), demuestran que la síntesis de MPMs a través de la técnica de coprecipitación química asistida por adsorción superficial fue exitosa, ya que se observó la presencia de enlaces Fe-O-Fe, además el análisis morfológico permitió identificar estructuras cristalinas en las MPMs, las mismas que tuvieron un tamaño promedio de 15 μ m. La síntesis del hidrogel polimérico realizada mediante polimerización por micro emulsión inversa evidenció la producción de una emulsión estable, que permitió la preservación de las MPMs dentro de la matriz de agarosa, con distribuciones relativamente homogéneas. No obstante, para este proceso es necesario el uso de gran cantidad de surfactante.

El estudio realizado mediante refractometría para determinar los grados Brix mostró que el tratamiento T8 (0,06% de agarosa, 70°C y 10 minutos) fue el más eficiente en la retención de MPMs, ya que alcanzó hasta 72.70% en grados Brix. En tanto que, los tratamientos tuvieron un promedio de 69.59%, lo que sugiere la presencia de una cantidad significativa de MPMs, que no saturan el hidrogel. Mientras que, el promedio de los tratamientos fue de 69.59%, lo que indica la presencia de una cantidad significativa de MPMs, pero sin saturar el hidrogel. Por lo que, pueden ser utilizadas posteriormente para el transporte de sustancias.

El análisis de varianza (ANOVA) reveló que la concentración de agarosa, el tiempo de homogenización y la temperatura de fusión influyen de forma significativa ($p < 0.05$) en la síntesis y funcionalización del hidrogel.

Se debe evaluar cómo responde el hidrogel a condiciones fisiológicas simuladas, y ampliar la caracterización de las propiedades mecánicas, capacidad de hinchamiento y el comportamiento térmico del material.

VI. REFERENCIAS

1. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*. 2020;25. <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>
2. Foladori G, Invernizzi N. Implicaciones sociales y ambientales del desarrollo de las nanotecnologías en América Latina y el Caribe. Zacatecas (MX): IPEN; 2012 [Internet]. https://ipen.org/sites/default/files/documents/iben_nano_latin_amer-es.pdf
3. Nemirovsky A, Audebert F, Oliveira ON Jr, Constantino CJL, Barrientos L, González G, et al. Nanoscience and nanotechnology in Latin America. In: Ekekwe N, editor. *Nanotechnology and microelectronics: Global diffusion, economics and policy*. IGI Global; 1AD. <https://doi.org/10.4018/978-1-61692-006-7.CH021>
4. El-Kady MM, Ansari I, Arora C, Rai N, Soni S, Verma DK, et al. Nanomaterials: A comprehensive review of applications, toxicity, impact, and fate to environment. *J Mol Liq.* 2023;370:121046. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2022.121046>
5. Jeyaraman M, Jeyaraman N, Ramasubramanian S, Balaji S, Iyengar KP, Jain VK, et al. Nanomaterials in point-of-care diagnostics: Bridging the gap between laboratory and clinical practice. *Pathol Res Pract.* 2024;263:155685. <https://doi.org/10.1016/J.PRP.2024.155685>
6. Mehta RV. Synthesis of magnetic nanoparticles and their dispersions with special reference to applications in biomedicine and biotechnology. *Mater Sci Eng C.* 2017;79:901–16. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2017.05.135>
7. Yang F, Li J, Chen T, Ren W, Gao C, Lin J, et al. Applications of magnetic nanoparticles for boundaries in biomedicine. *Fundam Res.* 2025;5(4):1401–22. <https://doi.org/10.1016/J.FMRE.2024.12.017>
8. Puca Pacheco M, Guerrero Aquino M, Tacuri Calanchi E, López Campos R. Síntesis y caracterización de nanopartículas superparamagnéticas obtenidas por precipitación en microemulsión inversa para aplicaciones biomédicas. *Rev Soc Quím Peru.* 2013;79:99–106. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2013000200002
9. Wichterle O, Lím D. Hydrophilic gels for biological use. *Nature.* 1960;185:117–8. <https://doi.org/10.1038/185117a0>
10. Katime Amashta I, Katime Trabanca D, Katime Trabanca O. Los materiales inteligentes de este milenio: los hidrogeles macromoleculares. 1a ed. 2004:335.
11. Madduma-Bandarage USK, Madihally SV. Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *J Appl Polym Sci.* 2021;138:50376. <https://doi.org/10.1002/APP.50376>
12. Koolivand M, Shokouhi M, Esfandyari M, Koolivand Salooki M, Sadeghi M. A review of fabrication methods for biodegradable pH-responsive nanocomposite microgels and their performance in enhanced oil recovery. *S Afr J Chem Eng.* 2024;50:340–52. <https://doi.org/10.1016/J.SAJCE.2024.09.004>
13. Espenti CS, Mettu MR, TV S, Boora S, Kummara MR, Krishna KR, et al. pH-responsive polymer hydrogel nanocomposites for sensor applications: A review. *Sens Actuators A.* 2025;393:116853. <https://doi.org/10.1016/J.SNA.2025.116853>
14. Ramirez A, Benítez JL, Rojas de Astudillo L, Rojas de Gáscue B. Materiales polímeros tipo hidrogeles: revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *Rev Latinoam Metal Mater.*

- 2016;36:108–30. https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0255-69522016000200002&script=sci_abstract
15. Lohani A, Saxena R, Duarte JG, Khan S, Figueiras A, Mascarenhas-Melo F. Tailored polymeric hydrogels for regenerative medicine and drug delivery: From material design to clinical applications. *Int J Pharm.* 2025;681:125818. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2025.125818>
 16. Cortés J, Puig J, Morales J, Mendizábal E. Thermosensitive nanostructured hydrogels synthesized by inverse microemulsion polymerization. *Rev Mex Ing Quím.* 2011;10:513–20. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-27382011000300016&script=sci_abstract&tlang=en
 17. Long J, Zhou G, Yu X, Xu J, Hu L, Pranovich A, et al. Harnessing chemical functionality of xylan hemicellulose towards carbohydrate polymer-based pH/magnetic dual-responsive nanocomposite hydrogel for drug delivery. *Carbohydr Polym.* 2024;343:122461. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2024.122461>
 18. Viteri A, Espanol M, Ginebra MP, García-Torres J. Tailoring drug release from skin-like chitosan-agarose biopolymer hydrogels containing Fe₃O₄ nanoparticles using magnetic fields. *Chem Eng J.* 2025;517:164214. <https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2025.164214>
 19. Babeli I, Ruano G, Casanova J, Ginebra MP, García-Torres J, Alemán C. Conductive, self-healable and reusable poly(3,4-ethylenedioxothiophene)-based hydrogels for highly sensitive pressure arrays. *J Mater Chem C.* 2020;8:8654–67. <https://doi.org/10.1039/D0TC01947J>
 20. Salager JL. Surfactantes: tipos y usos. Mérida (VE): Universidad de los Andes; 2002 [Internet]. <https://es.firp-ula.org/wp-content/uploads/2019/06/S300A.pdf>
 21. Chang C, Zhang L. Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects. *Carbohydr Polym.* 2011;84:40–53. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.023>
 22. Dragan ES. Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels: A review. *Chem Eng J.* 2014;243:572–90. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.01.065>
 23. Cardona Iglesias J, Castro Rincón E, Suárez Paternina E. Los grados Brix como herramienta para determinar el potencial nutricional en forrajes. Cundinamarca (CO): AGROSAVIA; 2022. <https://doi.org/10.21930/agrosavia.manual.7405798>
 24. Fathi M, Alami-Milani M, Geranmayeh MH, Barar J, Erfan-Niya H, Omidi Y. Dual thermo- and pH-sensitive injectable hydrogels of chitosan/(poly(N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid)) for doxorubicin delivery in breast cancer. *Int J Biol Macromol.* 2019;128:957–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.122>
 25. El-Dib F, Mohamed D, El-Shamy O, Mishrif M. Study the adsorption properties of magnetite nanoparticles in the presence of different synthesized surfactants for heavy metal ions removal. *Egypt J Pet.* 2020;29:1–7. <https://doi.org/10.1016/J.EJPE.2019.08.004>
 26. Mohammadi H, Nekobahr E, Akhtari J, Saeedi M, Akbari J, Fathi F. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles by co-precipitation method coated with biocompatible compounds and evaluation of in-vitro cytotoxicity. *Toxicol Rep.* 2021;8:331–6. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2021.01.012>
 27. Jarosz A, Kapusta O, Gugała-Fekner D, Barczak M. Synthesis and characterization of agarose hydrogels for release of diclofenac sodium. *Materials.* 2023;16:6042. <https://doi.org/10.3390/MA16176042>
 28. Awadhiya A, Kumar D, Verma V. Crosslinking of agarose bioplastic using citric acid. *Carbohydr Polym.* 2016;151:60–7. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.05.040>
 29. Li L, Qin D, Yang X, Liu G. Synthesis of ellipsoidal hematite/polymer/titania hybrid materials and the corresponding hollow ellipsoidal particles. *Polym Chem.* 2010;1:289–95. <https://doi.org/10.1039/b9py00230h>
 30. Xuan X, Li Y, Xu X, Pan Z, Li Y, Luo Y, et al. Three-dimensional printable magnetic hydrogels with adjustable stiffness and adhesion for magnetic actuation and magnetic hyperthermia applications. *Gels.* 2025;11:67. <https://doi.org/10.3390/GELS11010067/S1>

31. Ormaza Hugo RM, Coello Cabezas JR, Basantes Basantes EF. Control del tamaño de microfibras magnéticas poliméricas durante el proceso de síntesis. *Ciencia Digital*. 2019;3(1):107–17. <https://doi.org/10.33262/cienciadigital.v3i1.273>
32. Xu Z, Zhao R, Huang X, Wang X, Tang S. Fabrication and biocompatibility of agarose acetate nanofibrous membrane by electrospinning. *Carbohydr Polym*. 2018;197:237–45. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.004>
33. Xue L, Sun J. Magnetic hydrogels with ordered structure for biomedical applications. *Front Chem*. 2022;10:1040492. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2022.1040492/XML>
34. Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res*. 2015;6:105–21. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
35. Varaprasad K, Raghavendra GM, Jayaramudu T, Yallapu MM, Sadiku R. A mini-review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Mater Sci Eng C*. 2017;79:958–71. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.096>