

# **Microgeles: una revolución en la ingeniería biomédica**

**Dr. G. Sánchez Balderas**

Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa  
Department of Applied Physics, Faculty of Sciences, University of Granada

**Dra. Sarita Montaña**

Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa

**Dra. C.L. Moraila Martínez**

Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa,

**Dr. M. Bramini**

Department of Cell Biology, Faculty of Sciences, University of Granada

**Dra. P. Sánchez Moreno**

Department of Applied Physics, Faculty of Sciences, University of Granada

**Dr. M.A. Fernandez Rodriguez**

Department of Applied Physics, Faculty of Sciences, University of Granada

## Abstract

This outreach article provides an accessible overview of recent advances in gels, with a focus on microgels. Their physicochemical properties, classification, responsiveness to stimuli, and characterization techniques are highlighted. In addition, some promising biomedical applications are described, especially drug delivery, positioning microgels as a promising tool for the development of future nanotechnology and medicine.

**Keywords:** microgels, Langmuir trough, biomedical applications, biomolecules

## Resumen

Este artículo divulgativo ofrece una visión general accesible de los últimos avances en el campo de los geles, con especial atención a los microgeles. Se destacan sus propiedades fisicoquímicas, su clasificación, su capacidad de respuesta a los estímulos y las técnicas de caracterización. Además, se describen algunas aplicaciones biomédicas prometedoras, especialmente la administración de fármacos, lo que posiciona a los microgeles como una herramienta prometedora para el desarrollo de la nanotecnología y la medicina del futuro.

**Palabras clave:** microgeles, balanza de Langmuir, aplicaciones biomédicas, biomoléculas

## 1. Introducción

Existen muchas sustancias en nuestro entorno diario que están formadas por pequeñas partículas, monómeros, que pasan de estar dispersas en un líquido a formar una red polimérica entrecruzada sólida, atrapando líquido en el proceso. Un ejemplo son las gelatinas que disfrutamos como postre, en las que el polímero está compuesto

de aminoácidos provenientes del colágeno, que al ser mezclado en agua caliente es líquido y gelifica formando una red tridimensional cuando se enfría, absorbiendo una gran cantidad de agua en su matriz polimérica, a la cual llamamos *gel*. Muchos gelificantes son usados en la industria alimentaria como espesantes, también en pinturas, adhesivos, fármacos, etc. En el caso de los microgeles, su pequeño tamaño y su sensibilidad a estímulos externos como la temperatura fisiológica han enfocado los estudios hacia su biocompatibilidad con sistemas biológicos, principalmente para uso en la industria farmacéutica como vehículos para la liberación de fármacos. Este artículo ofrece una visión general sobre geles y microgeles, describiendo sus propiedades fundamentales, métodos de síntesis y caracterización, así como sus principales aplicaciones en biomedicina. Además, discutimos sobre las tecnologías emergentes que impulsan su uso en la ciencia y tecnología.

## 2. ¿Qué son los geles?

La palabra gel proviene del latín *gelu*-frío, helado, o *gelatus*-congelado o inmóvil, y están formados por nanopartículas coloidales, monómeros, entrecruzados para formar redes con una estructura tridimensional muy porosa, llegando a absorber y retener hasta en un 99% de su peso en líquido, manteniendo una estructura sólida (Fernández-Barbero *et al.*, 2009). Los monómeros se entrecruzan en polímeros, cadenas de moléculas largas. Estas cadenas pueden a su vez entrecruzarse entre sí formando una red porosa que puede dar lugar a un macrogel, como en las gelatinas del postre, o a nanopartículas blandas de entre 100 nm a 100  $\mu$ m. Aunque resulta tentador y lógico separar a estas nanopartículas blandas en microgeles y nanogeles por su tamaño, tal como se muestra en la

**Figura 1**, lo cierto es que estos términos se usan indistintamente para referirse a menudo al mismo tipo y tamaño de nanopartícula blanda, prefiriendo el término nanogel cuando las aplicaciones son biomédicas (Fernandez-Rodriguez and Álvarez, 2021). En lo siguiente usaremos el término microgel para representar a todos los tamaños de estas nano o micropartículas blandas.

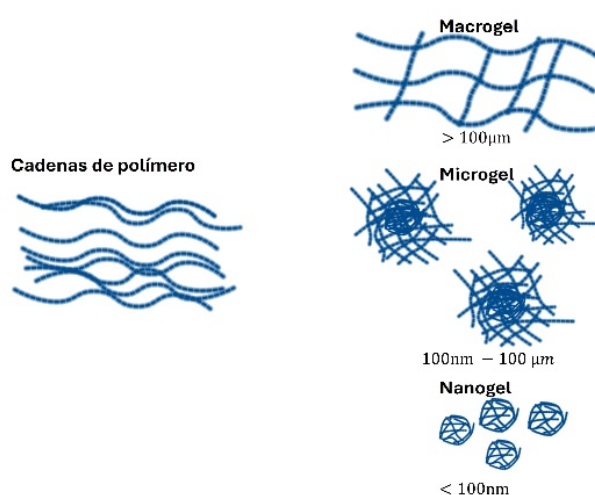


Figura 1: Esquema general de la clasificación de los geles de acuerdo con su tamaño.

El concepto de gel ha evolucionado significativamente desde su primera definición en el siglo XIX. En 1861, el químico británico Thomas Graham introdujo el término coloide para describir sustancias con difusión lenta en dispersión, clasificando materiales como el caucho, el almidón y la gelatina en esta categoría. No obstante, en esa época aún no se comprendía la estructura molecular de la materia, ya que no fue hasta 1908 que Jean Perrin dio prueba de la existencia de las moléculas, obteniendo el Premio Nobel de Física de 1926 por ello. En 1920, Hermann Staudinger, pionero de la química de polímeros, demostró que los materiales como el caucho

y la celulosa estaban formados por conjuntos de unidades moleculares (es decir, monómeros) repetidas y unidas por enlaces covalentes (es decir, entrecruzadas). Por estos avances recibió el Premio Nobel en Química en 1953. El uso de la palabra gel se ha extendido a polímeros entrecruzados en los que la fase continua no es líquida sino gaseosa, llamándose en este caso *aerogel*.

## 2.1 Clasificando geles

Los geles pueden clasificarse en función de diferentes criterios. El químico estadounidense Paul John Flory definió dos tipos de interacciones que pueden originar geles: enlaces covalentes o agregación física, tanto de monómeros como de cadenas de polímeros. Generalmente, el medio continuo es un líquido, y tendrá propiedades micro y macroscópicas dependientes del tipo de síntesis, entrecruzante, densidades relativas y otros tantos factores. Además de la clasificación por tamaños, la vía de formación de las redes tridimensionales poliméricas porosas es una de las formas recurrentes para categorizar los geles, ya que muchas de sus propiedades y aplicaciones se deben al proceso de entrecruzado y concentración de entrecruzante. Una categoría interesante de este tipo de materiales son los *microgeles*, cuyas propiedades en dispersión y depositados sobre superficies han sido estudiadas recientemente debido a su gran potencial en aplicaciones biomédicas. En lo siguiente hablaremos de las técnicas para caracterizarlos, así como algunas aplicaciones interesantes que hacen de estos materiales una herramienta prometedora para el futuro de los avances tecnológicos en biomedicina.

Función	Material
Sensible a pH	PAA, PMAA, PVME, PVPV, PEI, quitosano, alginato
Sensible a temperatura	PNIPAM, PDEAAm, PVCL, POEGMA, PVME, PEGMA
Sensible a la luz	Polipirrol, espiropirano
Hidrófobo	Metacrilato de glicidilo (GMA)
Sensible a redox	PVCL (BIS)- $\beta$ -CD metacrilato & vinilferroceno (VFc)

Tabla 1: Polímeros usados para fabricar microgeles según su respuesta a estímulos externos.

### 3. Microgeles

Los microgeles son partículas coloidales de escala nano a micrométrica que se hinchan cuando están en un buen solvente, es decir, sus cadenas poliméricas se expanden en el medio para maximizar las interacciones polímero-solvente. Una manera de visualizarlo es como una nano o “microesponja” que puede hincharse o estrujarse bajo distintos estímulos externos. El concepto *microgel* fue introducido a la literatura por W. O. Baker en 1949, pero no fue hasta 1986 que Pelton y Chibante sintetizaron los primeros microgeles hechos de hidrogel termosensible. Actualmente existe una amplia variedad de microgeles; algunos de ellos tienen propiedades que los hacen sensibles a más estímulos externos como el pH, fuerza iónica, presión, luz, etc. La capacidad de diseñar microgeles con distintas respuestas a los estímulos externos durante la síntesis de estos, hace que sean llamados frecuentemente materiales *inteligentes* (Fernández-Barbero *et al.*, 2009). Los métodos de síntesis generalmente son por tres vías: polimerización por precipitación (nucleación homogénea de monómeros), con un límite de

tamaño en unas pocas micras, curado tras generar los microgeles por emulsión (generalmente mucho más polidispersos), o curado tras generarlos en chips de microfluídica, permitiendo microgeles de decenas o centenas de micras hasta milímetros. La respuesta a estímulos externos depende del tipo de monómeros añadidos en la síntesis (ver Tabla 1).

### 4. ¿Cómo caracterizamos los microgeles?

La respuesta común a estímulos externos es su cambio de tamaño, ya sea por incremento de temperatura o cambio de pH, el microgel está en un estado *hinchado* cuando las cadenas poliméricas se expanden en el solvente, reteniendo una gran cantidad del líquido en su estructura tridimensional porosa. Por el contrario, los microgeles pasan al estado *colapsado* (es decir, la “nanoesponja” se estruja sola) cuando la interacción entre las cadenas poliméricas y el líquido se vuelve más desfavorable, colapsando sobre sí mismas.

¿Cómo podemos cuantificar la respuesta de los microgeles a estos estímulos

externos? La respuesta depende de si los microgeles están en dispersión o se encuentran inmovilizados sobre un sustrato sólido.

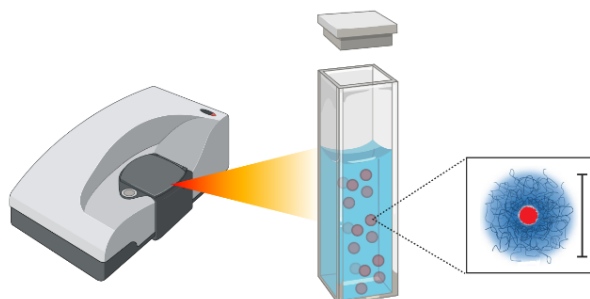


Figura 2: Técnica de dispersión dinámica de luz para evaluar la distribución de tamaños de microgeles en dispersión. A través de un barrido de temperaturas es posible observar el cambio del diámetro en dispersión, el diámetro hidrodinámico  $D_H$ , en función de la temperatura.

Al ser partículas blandas que se expanden o colapsan en un determinado líquido, podemos caracterizar su tamaño en dispersión (en inglés, in bulk) mediante la dispersión dinámica de luz (DLS, del inglés dynamic light scattering). Es también frecuente depositar estos microgeles sobre sustratos sólidos para impartir a estos las propiedades de los microgeles, por ejemplo, depositando las partículas en un sustrato mediante técnicas como la balanza de Langmuir-Blodgett, aracterizando su tamaño por microscopía óptica, electrónica o más frecuentemente mediante microscopía de fuerza atómica (AFM, del inglés atomic force microscopy). Ya sea en dispersión o inmovilizadas sobre sustratos, en cada caso existen limitaciones técnicas, por lo que combinar ambas configuraciones nos ofrece información complementaria para comprender más en detalle el comportamiento de estas partículas blandas. Pasamos a definir más en detalle estas técnicas de caracterización

y fabricación.

#### 4.1 Dispersión dinámica de luz

La dispersión dinámica de luz, también conocida como espectroscopía de correlación de fotones (Malm and Corbett, 2019), es frecuentemente usada para medir el tamaño de nanopartículas dispersas en un líquido. Se fundamenta en el desplazamiento aleatorio de las nanopartículas, a causa de los choques continuos y aleatorios con las moléculas del líquido, provocando una transferencia de energía entre ambos.

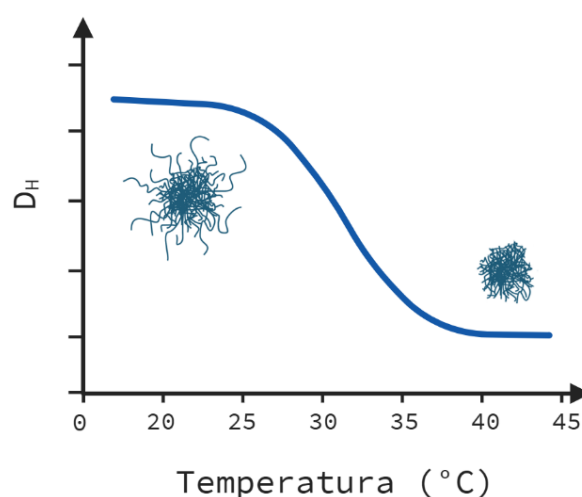


Figura 3: Gráfica típica del diámetro hidrodinámico de microgeles termosensibles medida en DLS. Algunos materiales como el pNIPAM y pVCL tienen su temperatura de transición alrededor de 32 °C, estando hinchados por debajo de esta temperatura y colapsados por encima de esta.

Las nanopartículas se mueven por estas colisiones a velocidades que varían según su tamaño, siendo mayores cuanto menor es su tamaño. Conociendo los demás factores que afectan a este movimiento aleatorio, podemos obtener el diámetro hidrodinámico  $D_H$  de las nanopartículas en dispersión (ver **Figura 2**).

Esta técnica es útil para caracterizar la termosensibilidad de los microgeles

de polímeros, midiendo su tamaño frente a la temperatura (ver **Figura 3**). En el caso del pVCL y pNIPAM existe una temperatura de transición alrededor de los 32 °C, una temperatura cercana a la fisiológica que explica su uso como vehículos para fármacos. No obstante, las medidas en diversos medios fisiológicos pueden causar la aglomeración de los microgeles, resultando imposible caracterizar su tamaño en dispersión.

#### 4.2 Balanza de Langmuir-Blodgett

Una manera de evitar los problemas de agregación de microgeles en dispersión cuando se introducen en medios fisiológicos complejos involucra inmovilizar microgeles en interfaces líquidas. Aunque esta inmovilización es muy interesante de por sí, puesto que permite estudiar los microgeles como agentes emulsionantes, a menudo se transfieren estos microgeles adsorbidos en interfaces a sustratos sólidos como vidrio o silicio, haciendo que estos microgeles inmovilizados sean inmunes a la aglomeración que experimentan en dispersión.

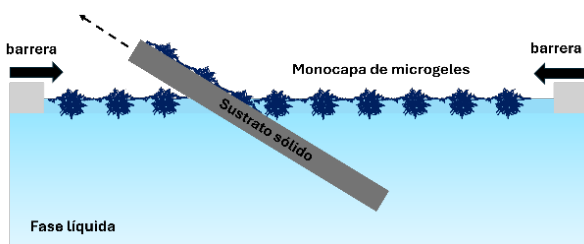


Figura 4: Representación del depositado de monocapas de microgeles por la técnica de Langmuir-Blodgett. Una monocapa de microgeles en la interfase aire/agua es transferida a un sustrato que la atraviesa.

Una de las técnicas más utilizadas para este fin es la fabricación de monocapas de microgeles en la interfase agua/aire o agua/aceite mediante el uso de la balanza de Langmuir-Blodgett (ver **Figura 4**). En esta técnica, los

microgeles se autoensamblan en la interfase, y podemos controlar la densidad de empaquetamiento mediante barreras motorizadas que confinan la monocapa.

Es importante pararse a analizar qué le ocurre a un microgel cuando se adsorbe, ya sea espontáneamente desde el seno de la dispersión (monocapa de Gibbs) o tras depositarlo en la interfase con un agente de extensión como un alcohol (monocapa de Langmuir).

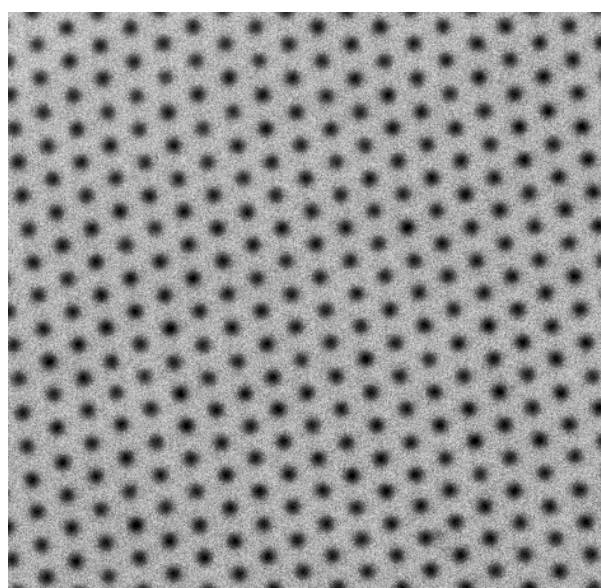


Figura 5: Imagen de microscopía óptica de alta resolución del depositado de una monocapa de microgeles de pVCL sobre un sustrato sólido.

Al llegar a la interfase, la porción directamente en contacto con la interfase se expande tanto como le deja su elasticidad interna. Si fuesen cadenas poliméricas no entrecruzadas, estas se expandirían en la interfase hasta formar una alfombra de una molécula de espesor, porque de este modo se reduce la tensión superficial, lo cual es energéticamente favorable. Pero al poseer un determinado grado de entrecruzamiento, los microgeles usualmente no se pueden expandir tanto, siendo que cuanto más entrecruzado está el microgel, más rígido es y menos

se puede expandir en la interfase. Por otro lado, la porción del microgel que asoma al aire o al aceite está completamente colapsada porque son malos solventes de estos, mientras que la porción del microgel en la subfase acuosa sigue estando bien solvatada. Para entender la magnitud de las fuerzas que rigen la deformación en la interfase podemos notar que la porción extendida en la interfase deja de ser termosensible, mientras que la porción inmersa en la subfase sigue siendo termosensible (Rubio-Andrés *et al.*, 2024). Visto desde arriba, la forma del microgel parece la de un huevo frito con la clara correspondiendo a la porción del microgel extendida en la interfase; visto desde lateral, la forma del microgel parece la de una medusa cotylorhiza tuberculata (a su vez también conocida como "huevo frito"). Una vez entendido qué le pasa a un microgel, pasamos a entender qué pasa a una colección de ellos que se adsorben en una interfase. Cuando hay suficientes microgeles, estos se empaquetan formando una red hexagonal compacta en la que los microgeles se tocan a través de las claras de los huevos fritos.

Cuando hacemos atravesar un sustrato sólido a través de la monocapa, esta se deposita sobre el sustrato y la adhesión de los microgeles puede ser suficientemente grande como para poder sumergir el sustrato cubierto de microgeles en líquido sin que los microgeles se muevan de su sitio. No obstante, la porción del microgel en contacto con el líquido se hincha y muestra sensibilidad a los distintos estímulos externos ya mencionados.

De esta forma, obtenemos superficies recubiertas de microgeles que podemos caracterizar mediante técnicas de microscopía óptica, electrónica o de fuerza atómica, con la ventaja de

estar inmovilizadas sobre la superficie del sustrato, pero seguir teniendo la posibilidad de hincharse parcialmente y mostrar sensibilidad a estímulos externos. Un ejemplo de monocapa se muestra en la **Figura 5**, con microgeles de pVCL sintetizados en el Laboratorio de Física de Superficies y Biocoloides de la Universidad de Granada, España. Una vez autoensamblados en una interfase agua/aire y depositados sobre un sustrato sólido, podemos evaluar sus propiedades sin que modifiquen su ordenamiento. Es interesante recalcar que, aunque en las imágenes de microscopía pareciera que los microgeles están separados, en realidad estamos viendo las yemas de los huevos fritos, y los microgeles se tocan a través de sus claras, que llegan a ser tan finas como el espesor de varias moléculas.

#### 4.3 Microscopía de fuerza atómica

La microscopía de fuerza atómica (AFM) es una técnica que permite caracterizar la topografía de una muestra mediante el uso de una punta afilada de pocos nanómetros de espesor; llegando a resoluciones laterales de pocos nanómetros y verticales por debajo del nanómetro. Es muy útil para obtener la topografía de superficies de las monocapas de microgel depositado (**Figura 6**), e incluso de materiales biológicos como células. La adaptación de celdas para líquidos permite incluso observar y medir procesos electroquímicos y biológicos *in-situ*. Nótese nuevamente que el espesor de las claras de los huevos fritos es tan pequeño y uniforme que incluso en AFM pareciera que los microgeles están separados unos de otros, cuando se tocan a través de las claras, como hemos explicado.

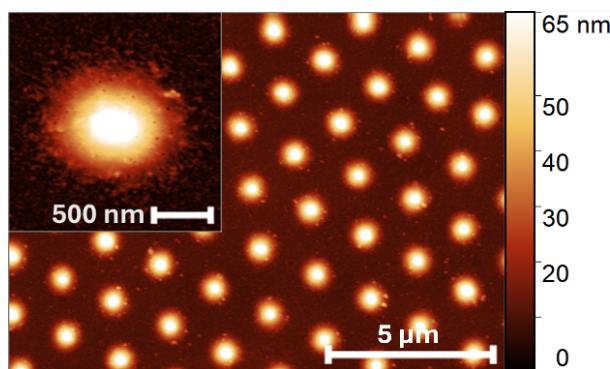


Figura 6: Imagen de AFM de una monocapa de microgel de pVCL depositada sobre un sustrato sólido.

Una de las razones principales para el uso del AFM para medir microgeles es la posibilidad de cuantificar in-situ el proceso de hinchado o deshinchado dentro de un líquido más o menos complejo. Por ejemplo, el AFM con celda para líquidos ha hecho posible trabajar en las condiciones necesarias para mantener células vivas o para tener materiales como los microgeles exhibiendo su sensibilidad ante estímulos externos al poder hincharse y deshincharse en el medio líquido de estudio. Esto permite determinar sus propiedades viscoelásticas e incluso la capacidad de retención de líquidos en su estructura. Una representación esquemática de este tipo de celda se muestra en la **Figura 7**.

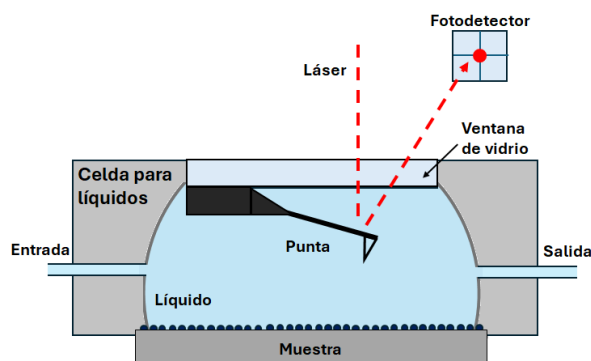


Figura 7: Esquema de la configuración de celda para líquidos en AFM. La sonda queda inmersa en el líquido, por lo que se somete a fuerzas debidas al medio.

Usando este método podemos estudiar la capacidad de absorción de líquido de los microgeles en tiempo real. Esto es especialmente útil para su uso en biomedicina, por ejemplo, en la liberación de fármacos, el cultivo de células para regeneración de tejidos, etc.

## 5. Aplicaciones

Poder variar el volumen de los microgeles en respuesta a diversos estímulos les confiere de un amplio potencial de aplicaciones científicas, tecnológicas, médicas e industriales (Fernández- Barbero *et al.*, 2009). Algunas aplicaciones son las siguientes:

### 5.1 Biomateriales

Una de las principales razones de su uso en biomedicina es su biocompatibilidad, dando pie a múltiples aplicaciones biomédicas, principalmente en la liberación de fármacos y en la regeneración de tejidos (Agrawal and Agrawal, 2018). Además, algunos geles basados en biopolímeros como el almidón, celulosa, colágeno, elastina o queratina, son utilizados en formulaciones de la industria cosmética, y otros tienen propiedades mecánicas estables que permiten sean usados en medicina regenerativa como soluciones inyectables para los discos intervertebrales, regeneración de cartílago, fluido sinovial, entre otros (Nguyen *et al.*, 2021).

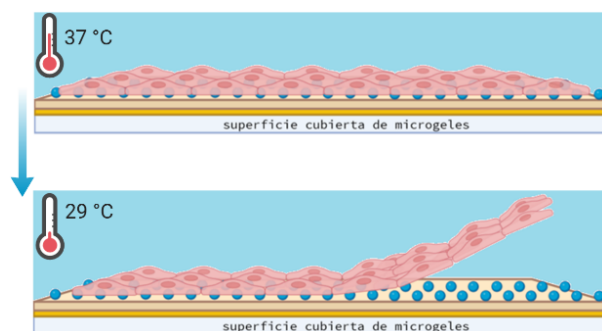


Figura 8: Representación del cultivo de láminas de células sobre sustratos cubiertos de microgeles. Al disminuir la temperatura por debajo de la temperatura de transición, los microgeles se hinchan, despegando las capas de células mecánicamente sin necesidad de tripsina.

Debido a la biocompatibilidad y a sus propiedades hidrófilas, los sustratos de microgeles compuestos de hidrogel permiten el crecimiento y proliferación de células. Incluso es posible generar andamios con sustratos porosos a base de hidrogeles con potencial aplicación en regeneración de tejidos.

Algunas investigaciones utilizan hidrogeles para imitar el ambiente extracelular tridimensional, de tal forma que se logra modelar un microambiente in-vitro donde pueden estudiar el comportamiento celular (Dubay *et al.*, 2021). En esta área se han desarrollado métodos de crecimiento celular usando microgeles termosensibles como sustrato, pudiendo cosechar estas capas de células variando la temperatura del medio sin la necesidad de usar proteasas como la tripsina, evitando con esto dañar la membrana celular en el proceso (ver **Figura 8**).

### 5.3 Liberación de fármacos

Debido a la alta capacidad de absorción de líquidos y otras moléculas en disolución, los microgeles se utilizan para atrapar físicamente fármacos,

proteínas, carbohidratos, e incluso ADN dentro de su red polimérica.

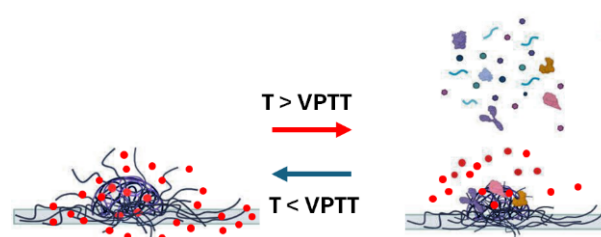


Figura 9: Representación de la liberación de fármacos inducida por temperatura mediante el uso de microgeles termosensibles. El fármaco es capturado en la red polimérica del microgel y posteriormente liberado al calentarse por encima de la temperatura de transición, cercana a los 32 °C.

Algunos de estos microgeles son sensibles a cambios de temperatura y pH, y esta propiedad puede ser usada para controlar la liberación de las moléculas de su interior (**Figura 9**). Las estrategias más complejas llegan a utilizar ligandos que pueden reconocer receptores específicos en células cancerígenas (Campora *et al.*, 2021) dirigiendo el tratamiento solo a las células dañadas.

Investigaciones recientes como las realizadas en el Grupo de Biocoloides y Física de Fluidos de la Universidad de Granada en colaboración con investigadores de la Universidad de Sinaloa sobre la capacidad de adsorción de proteínas y vesículas extracelulares producidas por células, resuelven ciertas interrogantes sobre el comportamiento de estos microgeles en condiciones fisiológicas, y abren la posibilidad de utilizar este tipo de microgeles como agentes teranósticos en enfermedades como el cáncer. Aún falta mucho camino que recorrer, pero cada paso es importante en el mundo de las aplicaciones de la ciencia y nanotecnología.

## 6. Conclusiones

Los microgeles representan una nueva generación de biomateriales inteligentes con una amplia variedad de aplicaciones biomédicas y tecnológicas. Gracias a la versatilidad del uso de monómeros en su síntesis, podemos modular su capacidad de respuesta a estímulos externos, así como su capacidad para cargar y liberar moléculas. Debido a este enorme potencial, se perfilan como herramienta clave en la medicina, ingeniería de tejidos y liberación controlada de fármacos. Aunque queda mucho por explorar, los microgeles marcan el camino hacia soluciones eficientes y seguras en la biomedicina y nanotecnología del futuro.

## Referencias

- [1] Agrawal, G. and Agrawal, R. (2018). Functional microgels: recent advances in their biomedical applications. *Small*, 14(39):1801724.
- [2] Campora, S., Mohsen, R., Passaro, D., Samir, H., Ashraf, H., Al-Mofty, S. E.-D., Diab, A. A., El-Sherbiny, I. M., Snowden, M. J., and Ghersi, G. (2021). Functionalized poly (n-isopropylacrylamide)-based microgels in tumor targeting and drug delivery. *Gels*, 7(4):203.
- [3] Dubay, R., Urban, J. N., and Darling, E. M. (2021). Single-cell microgels for diagnostics and therapeutics. *Advanced functional materials*, 31(44):2009946.
- [4] Fernández-Barbero, A., Suárez, I. J., Sierra-Martín, B., Fernández-Nieves, A., de Las Nieves, F. J., Marquez, M., Rubio-Retama, J., and López-Cabarcos, E. (2009). Gels and microgels for nanotechnological applications. *Advances in colloid and interface science*, 147:88–108.
- [5] Fernandez-Rodriguez, M. A. and Alvarez, L. (2021). Microgels and nanogels at interfaces and emulsions: Identifying opportunities from a bibliometric analysis. *Frontiers in Physics*, 9.
- [6] Malm, A. V. and Corbett, J. C. (2019). Improved dynamic light scattering using an adaptive and statistically driven time resolved treatment of correlation data. *Scientific reports*, 9(1):13519.
- [7] Nguyen, T. P., Li, F., Shrestha, S., Tuan, R. S., Thissen, H., Forsythe, J. S., and Frith, J. E. (2021). Cell-laden injectable microgels: Current status and future prospects for cartilage regeneration. *Biomaterials*, 279:121214.
- [8] Rubio-Andrés, A., Bastos-González, D., and Fernandez-Rodriguez, M. A. (2024). Tuning the bulk behavior and 2d interfacial self-assembly of microgels by kegg-in-type polyoxometalate ionic specificity. *Journal of Molecular Liquids*, 400:124496.