



Efectos de la isomería configuracional sobre el hinchamiento de hidrogeles basados en acrilamida/anhídrido maleico

**José Luis Benítez^{1,2*}, Cristóbal Lárez Velásquez³, Caribay Urbina de Navarro⁴
Blanca Rojas de Gáscue¹**

¹⁾ Laboratorio de Polímeros, Departamento de Ciencia de los Materiales, Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas “Dra. Susan Tai”, IIBCAUDO, Universidad de Oriente, Cumaná 6101 - Venezuela.

²⁾ Departamento de Química, Escuela de Ciencias, Núcleo de Sucre, Universidad de Oriente, Cumaná 6101 – Venezuela.

³⁾ Grupo de Polímeros, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Mérida 5101- Venezuela.

⁴⁾ Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Mitsuo Ogura”, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Caracas 1041A - Venezuela.

(*) jlbenitez@udo.edu.ve

Recibido: 03/10/2018

Revisado: 28/12/2018

Aceptado: 30/12/2018

<https://doi.org/10.53766/AVANQUIM/2018.13.03.03>

Resumen

Se preparó un hidrogel basado en acrilamida (AAM)/anhídrido maleico (AHM) en las mismas condiciones que hidrogeles basados en AAM/ácido fumárico(AF)/ácido maleico (AM), con diferentes proporciones AF/AM. Mediante espectroscopia de FTIR se estableció que las unidades de AHM incorporadas a las cadenas poliméricas se hidrolizan completamente durante la preparación del hidrogel. Igualmente, una fracción significativa de estas unidades hidrolizadas sufren un proceso de isomerización que es responsable del mayor grado de hinchamiento que muestran estos hidrogeles en comparación con los hidrogeles de AAM/AM, como se infiere del hinchamiento similar que experimentan los hidrogeles AAM/AF/AM cuando se incrementa el contenido de AF.

Palabras claves: anhídrido maleico; hidrogeles; hidrólisis; hinchamiento; isomería configuracional

Abstract

Effects of configurational isomerism on the swelling of hydrogels based on acrylamide/maleic anhydride. An acrylamide (AAM)/maleic anhydride (AHM) based hydrogel was prepared under the same conditions as AAM/fumaric acid (AF)/maleic acid (AM) hydrogels, with different AF/AM ratios. By FTIR spectroscopy it was established that AHM units incorporated into the polymer chains are completely hydrolyzed during the preparation of the hydrogel. Likewise, a significant fraction of these hydrolyzed units goes through an isomerization process, which is responsible for the greater degree of swelling shown by these hydrogels when compared to the AAM/AM hydrogels, as it is inferred from the similar swelling of the AAM/AF/AM hydrogels when its AF content was increased.

Keywords: Maleic anhydride; Hydrogels; Hydrolysis; Swelling; Configurational isomerism

Introducción

Una gran cantidad de hidrogeles basados en copolímeros de acrilamida (AAM) y diversos comonómeros, reticulados químicamente, han sido estudiados a lo largo de los años debido a sus muy amplios usos^{1,2}, lo que ha permitido controlar de cerca sus propiedades físicas y mecánicas, así como su grado de hinchamiento. Se ha propuesto que los factores más importantes para determinar la extensión del hinchamiento de estos hidrogeles son:

- Condiciones de preparación: concentración inicial total de AAM y comonómeros^{3,4}; temperatura^{5,6}; pH⁷; fuerza iónica^{7,8} y presencia de otras especies en el medio de prepara-

ción, es decir, co-solventes⁹, porógenos¹⁰; métodos de reticulación^{10,11}, etc.

- Naturaleza fisicoquímica de la red tridimensional: tipo y proporción de comonómeros, porque estos parámetros configuran, entre otros, el carácter hidrófilo/hidrofóbico en la red¹²; tipo de agentes reticulantes¹³, neutros o iónicos⁷ y relación de reticulación (moles de agente de reticulación/moles de unidades repetitivas)¹⁴, que definen las interacciones inter- e intra- macromoleculares.

- Estímulo externo durante el hinchamiento: que puede ser de origen físico (temperatura¹⁵, campo eléctrico¹⁶, campo magnético¹⁷, luz¹⁸, presión¹⁹, ultrasonido²⁰, etc.) o químico

(pH, fuerza iónica²¹ y composición del medio de hinchamiento externo²², incluida la presencia de especies moleculares que interactúan, es decir, especies como tensioactivos iónicos²³, etc.).

Con respecto a la naturaleza fisicoquímica de la red tridimensional que forman los hidrogeles basados en AAm, existe escasa evidencia experimental de los efectos del isomerismo configuracional en el hinchamiento de estos sistemas. Cuando se sintetizan hidrogeles con ácidos mono-, di- o tri- carboxílicos, es importante considerar la disposición espacial de estos grupos funcionales dentro de las cadenas poliméricas, debido a que pueden afectar su grado hinchamiento²⁴. En este trabajo se presenta una evidencia importante del fuerte efecto que ejerce la configuración de los grupos carboxílicos provenientes de las unidades de AHM sobre el hinchamiento de hidrogeles basados en AAm y este comonomero.

Parte experimental

Reactivos

Acrilamida (Promega 99 %), anhídrido maleico (AHM, Riedel de Haën 99 %), N,N'-metilen-bisacrilamida (NNMBA, Riedel de Haën 98 %), persulfato de amonio (Riedel de Haën 98 %), ácido maleico (AM, Aldrich 99 %), ácido fumárico (AF, Aldrich 99 %).

Síntesis de hidrogeles

Los hidrogeles se prepararon en solución acuosa, mediante la copolimerización vía radicales libres de AAm, comonomeros y NNMBA (agente de reticulación) en las proporciones apropiadas. El procedimiento se puede resumir de la siguiente manera: (a) las cantidades correspondientes de AAm y comonomeros (ver tabla 1) se colocaron con 10 ml de agua desionizada en un vaso de precipitado de 50 ml, se agitó durante 10 minutos para formar una solución homogénea y se purgó con N₂ gaseoso, después se añadieron 0,01 g de (NH₄)₂S₂O₈ con agitación; (b) la mezcla anterior se transfirió a un tubo de ensayo de 15 cm x 1,5 cm y se colocó en un baño de aceite a una temperatura específica durante 3 h, luego los

hidrogeles obtenidos se extrajeron y se cortaron en comprimidos cilíndricos; (c) éstos se sumergieron en agua desionizada, realizando cambios de agua cada 48 h hasta lograr un valor de pH neutro en el agua de lavado; (d) los comprimidos así dializados se dejaron secar a temperatura ambiente hasta que se obtuvieron valores de peso constantes en las muestras (xerogeles).

Espectroscopía FTIR-ATR

Se utilizó un espectrofotómetro de FTIR Perkin Elmer, modelo Frontier Optica, equipado con un accesorio de muestra universal ATR. Todos los espectros fueron obtenidos luego de 24 barridos con una resolución de 2 cm⁻¹.

Ensayos de hinchamiento

Se sumergió un comprimido de xerogel previamente pesado (m_0) en un vaso de precipitado con 50 ml de agua desionizada y, en tiempos predeterminados, se extrajo, se secó cuidadosamente con papel, se pesó (m_t) y se devolvió al recipiente. El procedimiento se repitió hasta que la masa de la muestra alcanzaba valores aproximadamente constantes (m_∞). Se realizaron ensayos de hinchamiento por triplicado para cada hidrogel y se reportan los valores promedio de las tres mediciones. Los porcentajes de hinchamiento en tiempos predeterminados (%H) y en equilibrio (%H_∞) se calcularon usando las relaciones $\%H = (m_t - m_0/m_0) \times 100$ y $\%H_\infty = (m_\infty - m_0/m_0) \times 100$, respectivamente.

Estudios MEB

Se utilizó un microscopio electrónico de barrido Quanta FEG 250, operado al vacío, para realizar los estudios de muestras de hidrogeles previamente hinchados en agua desionizada hasta que alcanzaron sus valores de equilibrio.

Discusión de resultados

Los espectros FTIR-ATR de hidrogeles basados en acrilamida/comonomero, preparados a 80°C e individualmente con 10 % de AF, 10 % de AM y 10 % de AHM, se muestran en la figura 1.

Tabla 1: Proporciones de los comonomeros empleadas durante la síntesis de hidrogeles.

Hidrogel	Proporción en masa (%)	Proporción molar (%)	AAm (g)	AHM (g)	AF (g)	AM (g)	NNMBA (g)	T (°C)
AAm/AHM	90/10	92,55/7,45	1,80	0,20	-	-	0,04	40, 60 y 80
	90/10/0	93,63/6,37/0,00		-	0,20	0,00		
	90/8/2	93,63/5,10/1,27		-	0,16	0,04		
AAm/AF/AM	90/6/4	93,63/3,82/2,55	1,80	-	0,12	0,08	0,04	80
	90/4/6	93,63/2,55/3,82		-	0,08	0,12		
	90/2/8	93,63/1,27/5,10		-	0,04	0,16		
	90/0/10	93,63/0,00/6,37		-	0,00	0,20		

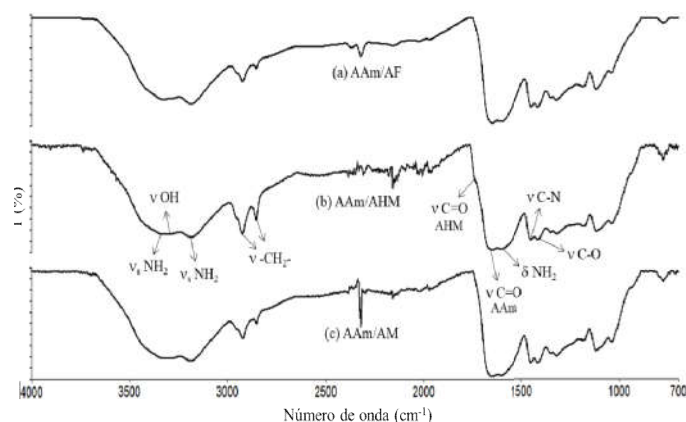


Fig. 1: Espectros FTIR-ATR de los hidrogeles (secos) basados en AAm/comonómero (preparados a 80°C y conteniendo un 10 % m/m de los comonómeros respectivos).

Estos espectros exhiben dos características notables: en primer lugar, el espectro del hidrogel basado en AAm/AHM (b) no presenta las señales características de anhídridos de ácido carboxílico, es decir, señales alrededor de 1850 cm^{-1} y 1780 cm^{-1} correspondientes al estiramiento C=O asimétrico y simétrico, respectivamente, apuntando directamente a la hidrólisis completa de los grupos anhídrido durante la reacción de copolimerización, como ha sido previamente reportado²⁵. Sin embargo, se aprecia un pequeño hombro alrededor de 1740-1720 cm^{-1} que revela la presencia de la señal característica del grupo C=O proveniente de la hidrólisis del AHM. Por otra parte, se podría inferir que la señal correspondiente al estiramiento del grupo O-H resultante de la hidrólisis se solapa con la frecuencia de estiramiento simétrico y asimétrico del grupo NH_2 de la unidad de AAm en la región de 3200-3400 cm^{-1} . Además, se observa la señal alrededor de 1650 cm^{-1} correspondiente al grupo C=O proveniente de la amida; la señal cerca de 1605 cm^{-1} debida a los movimientos de flexión del grupo NH_2 ; las señales débiles entre 1100 y 1200 cm^{-1} de grupos C-O y C-N, respectivamente; y las señales a 2850 y 2925 cm^{-1} correspondientes a la tensión, simétrica y asimétrica, del grupo $-\text{CH}_2-$. En segundo lugar, todas las señales del

espectro del hidrogel basado en AAm/AHM (b) son muy similares a las de los hidrogeles basados en AAm/AF (a) y AAm/AM (c), lo que confirma en buena medida que la reacción de hidrólisis del grupo anhídrido ha tenido lugar completamente, tal como ha sido reportado previamente²⁶. Aunque es algo extraño que los espectros (a), (b) y (c) sean tan parecidos, la similitud de sus señales podría justificarse considerando que estos se vuelven bastante anchas porque se originan en redes tridimensionales basadas en cadenas macromoleculares, que tienen una amplia gama de arreglos conformacionales.

De acuerdo con el análisis anterior, estos hidrogeles deberían mostrar un comportamiento similar durante el hinchamiento en agua, especialmente los hidrogeles basados en AAm/AHM y AAm/AM. La figura 2a muestra curvas de hinchamiento en agua desionizada para hidrogeles basados en AAm/AF/AM (líneas discontinuas) preparados con diferentes proporciones molares de AF y AM, manteniendo constante el porcentaje total y las proporciones de acrilamida y agente de reticulación. Como se puede apreciar claramente, los valores para %H dependen del tiempo para cada sistema. La comparación de los diferentes sistemas también permite establecer que el %H_∞ aumenta cuando la proporción de AF se incrementa (a expensas del AM). Además, en la figura 2a también se puede observar que los valores de %H y %H_∞ para el hidrogel basado en AAm/AHM (línea continua) son intermedios entre los alcanzados por los hidrogeles basados en AAm/AM y AAm/AF durante el hinchamiento en condiciones similares. Estos resultados se pueden apreciar mejor en la figura 2b, donde se presenta la curva %H_∞ vs. % molar AM.

Como se puede ver, el %H_∞ disminuyó linealmente cuando el %AM aumentó para los hidrogeles basados en AAm/AF/AM. Por otro lado, el %H_∞ para el hidrogel AAm/AHM también se ha incluido en este gráfico y, de acuerdo con el valor de %H_∞ alcanzado en las mismas condiciones que los hidrogeles de AAm/AF/AM estudiados, fue posible estimar que a la

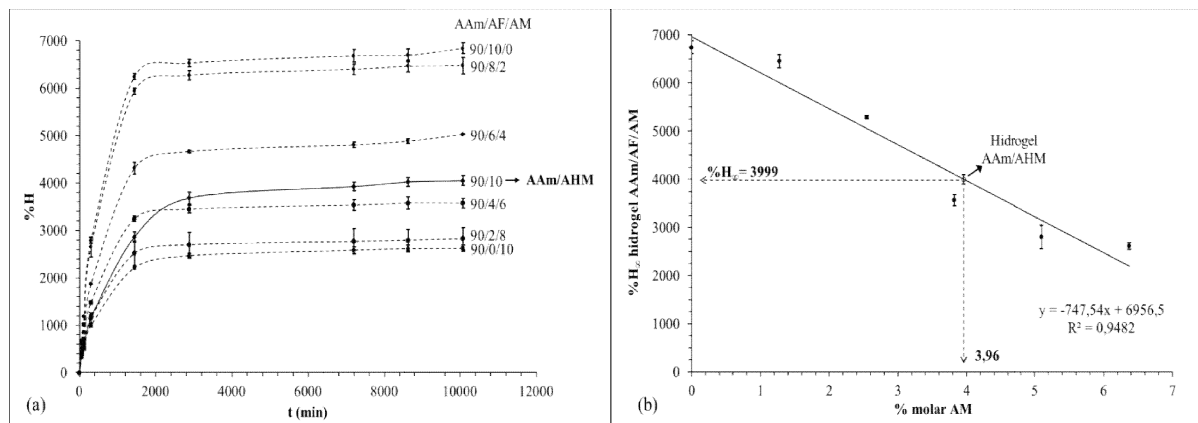


Fig. 2: Comportamiento de los hidrogeles basados en AAm/AHM y AAm/AF/AM (preparados a 80°C) durante sus estudios cinéticos de hinchamiento en agua: (a) curva %H vs. tiempo de hinchamiento, (b) %H_∞ vs. % molar AM para hidrogeles basados en AAm/AF/AM y %H_∞ para hidrogel basado en AAm/AHM.

temperatura de síntesis (80°C) los residuos del AHM incorporado en este hidrogel experimentan aproximadamente 34% de isomerización. El % isomerización aproximado (% Isom) se calculó usando la relación:

$$\% \text{Isom} \approx \left[\frac{\%H_{\infty}(\text{AAm} / \text{AHM}) - \%H_{\infty}(\text{AAm} / \text{AM})}{\%H_{\infty}(\text{AAm} / \text{AF}) - \%H_{\infty}(\text{AAm} / \text{AM})} \right] \times 100$$

donde $\%H_{\infty}(\text{AAm}/\text{AHM})$, $\%H_{\infty}(\text{AAm}/\text{AM})$ y $\%H_{\infty}(\text{AAm}/\text{AF})$ son los $\%H_{\infty}$ de los hidrogeles basados en AAm/AHM, AAm/AM y AAm/AF, respectivamente.

La extensión de la isomerización en los residuos del AHM hidrolizado incorporados al hidrogel basado en AAm/AHM puede ser afectada por la temperatura de síntesis de estos materiales. En la figura 3 pueden apreciarse los espectros de FTIR-ATR de hidrogeles basados en AAm/AHM, preparados con 10 % de AHM, a tres diferentes temperaturas; como puede observarse, no hay diferencias significativas entre ellos, especialmente porque las señales son bastantes amplias debido a la presencia de distintos arreglos conformacionales como se asumió para los espectros de la figura 1.

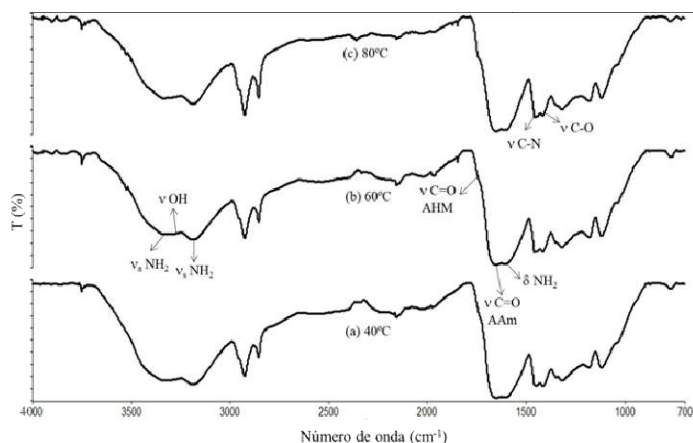


Fig. 3: Espectros FTIR-ATR de hidrogeles secos basados en AAm/AHM (preparados a diferentes temperaturas y conteniendo 10 % m/m de AHM).

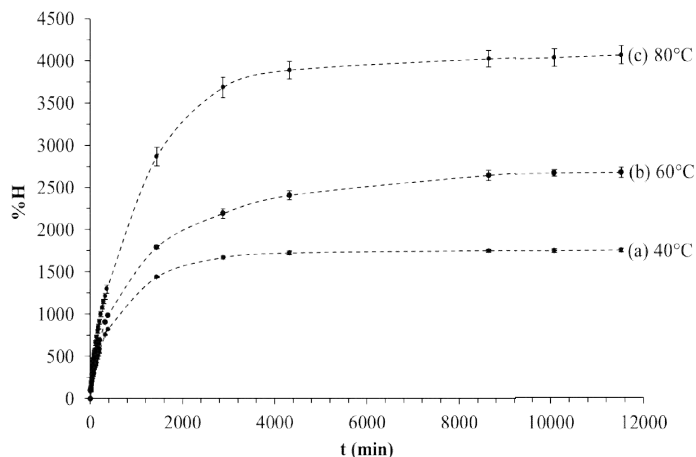


Fig. 4: Comportamiento de hinchamiento en agua desionizada de los hidrogeles basados en AAm/AHM preparados a diferentes temperaturas y conteniendo 10 % (m/m) de AHM.

Por su parte, en la figura 4 se presentan las curvas de hinchamiento en agua desionizada para estos hidrogeles preparados a diferentes temperaturas con 10% de AHM. Como se puede apreciar claramente, los valores para $\%H$ dependen del tiempo de hinchamiento para cada sistema. La comparación entre ellos permite establecer que el $\%H_{\infty}$ disminuyó notoriamente cuando la temperatura de síntesis de los hidrogeles se hizo menor, lo cual podría ser altamente indicativo de diferencias conformacionales en los materiales sintetizados a distintas; sin embargo, en estudios previos se ha establecido que aunque la temperatura de síntesis es un factor importante es uno de los que afectan en menor extensión el grado de hinchamiento de los hidrogeles²⁷. Por ello, debido a las diferencias tan notorias en el comportamiento de los hidrogeles sintetizados a temperaturas distintas, se estima que existen factores adicionales, entre los cuales la ocurrencia de un mayor grado de isomerización en los grupos COOH resultantes de la hidrólisis de los grupos anhídridos pareciera ser la que tiene un mayor peso para justificar dichas diferencias.

Estos resultados sorprendentes apuntan directamente a que durante la formación de las redes tridimensionales no solo tiene lugar el proceso de hidrólisis del anhídrido previamente mencionado, sino que también tiene lugar la isomerización del residuo de AHM que se hidroliza. La ocurrencia de esta reacción de isomerización durante la preparación de estos hidrogeles en medio acuoso no ha sido previamente reportada, a la luz de nuestro conocimiento.

Sin embargo, la ocurrencia de la reacción de isomerización cis-trans de AHM durante algunos procesos químicos es bien conocida, por ejemplo, durante su reacción de poliesterificación con dioles catalizada por ácidos²⁸⁻³⁰ o durante su reacción de copolimerización con p-metoxiestireno³¹. Se ha propuesto que la isomerización en medio ácido transcurre a través de un intermedio catiónico³² formado por la protonación de restos de ácido (figura 5) o éster derivadas de la apertura del anillo anhídrido durante la reacción de condensación.

Aunque se espera que este proceso de isomerización ocurra más fácilmente para los residuos maleato más cercanos a las terminaciones de cadenas, se ha demostrado que su ocurrencia también es posible para residuos de maleato internos debido al carácter reversible de las reacciones de poliesterificación³³. Adicionalmente, se han publicado algunos estudios donde poliésteres insaturados basados en AHM, de masa molar relativamente alta y conservando todos sus dobles enlaces C-C en configuración cis (maleato), se isomerizaron posteriormente a la configuración trans (fumarato) utilizando un catalizador específico³⁴.

En este punto es difícil saber si la isomerización de residuos maleato incorporados en los hidrogeles se produce antes, durante o después de la reacción de copolimerización. Dado que la reacción de reticulación también se produce concomi-

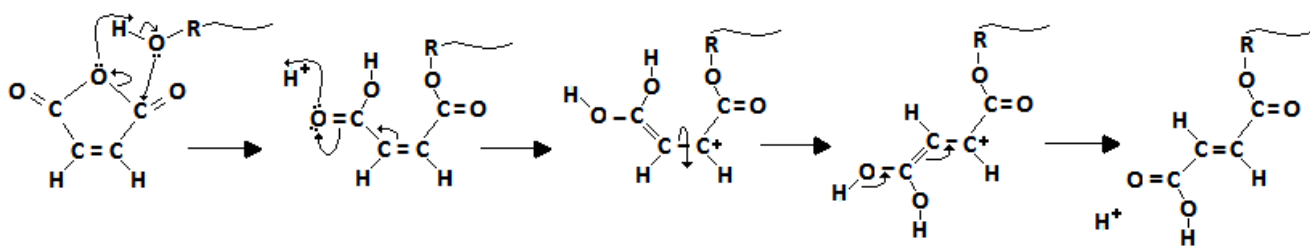


Fig. 5: Uno de los mecanismos propuestos para la isomerización del AHM en medio ácido³¹.

tantemente en el presente caso, se podría suponer en primer lugar que la isomerización se produce antes de la reacción de reticulación porque el sistema se vuelve estructuralmente mucho menos flexible después de la gelificación. Por lo tanto, si esto es cierto, la adición del siguiente monómero al centro activo terminado en un residuo anhídrido puede ocurrir en el mismo lado (1a) o en el lado opuesto (2a) donde ocurrió el primer ataque del anillo; por lo tanto, es posible tener dos estructuras configuracionalmente diferentes, como se señala en la figura 6.

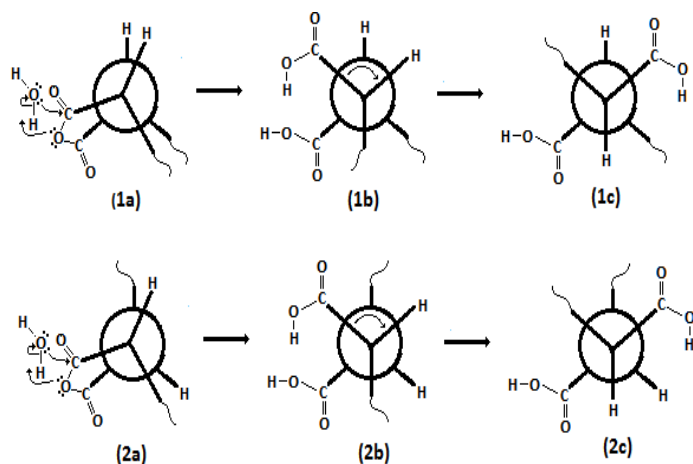


Fig. 6: Disposiciones espaciales de los grupos sustituyente durante el proceso de hidrólisis/isomerización.

De la figura 6, la estructura (1b), generada después de la hidrólisis del residuo anhídrido (1a), estará más favorecida para la isomerización que (2b) debido a que sus sustituyentes más voluminosos en la estructura resultante (1c) permanecerían más alejados que en la estructura (2c). En este sentido, forzar a los grupos COOH a alejarse de su tendencia natural a permanecer cerca debido a las interacciones por enlaces de hidrógeno sería compensado energéticamente debido al menor estorbo espacial ganado por los grupos voluminosos en (1c), que es una situación contraria a la que ocurre con (2c). Por lo tanto, la mayor estabilidad de la estructura (2b) con respecto a (2c) podría explicar parcialmente por qué la isomerización de maleato/fumarato no ocurre completamente durante la preparación de hidrogeles basados en AAm/AHM.

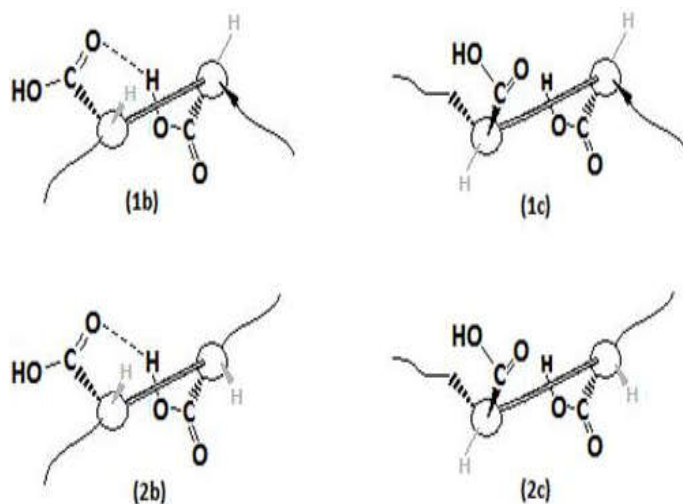


Fig. 7: Disposiciones espaciales de los grupos COOH en las cadenas de polímero que incorporan restos de AM (1b, 2b) y AF (1c, 2c).

Por otro lado, los resultados obtenidos de la figura 2 son muy interesantes porque confirman que los segmentos de cadenas de polímero que incorporan restos de AF poseen conformaciones más extendidas que las de AM, tal como debería esperarse de consideraciones estructurales. Un punto importante en tales consideraciones es la mayor proximidad espacial de los grupos COOH en los segmentos de cadena que incorporan AM (en comparación con los que incorporan AF) que permite la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre estos, dando lugar a conformaciones más rígidas y menos extendidas (figura 7, especies 1b y 2b) y, adicionalmente, grupos COOH menos hidrófilos.

Por otra parte, también fue posible confirmar a nivel microscópico el efecto profundo de la configuración del residuo de AHM sobre el tamaño de poros y su distribución para estos hidrogeles (figura 8). El hidrogel basado en AAm/AM consiguió un tamaño medio de poro más bajo y una distribución más estrecha mientras que el hidrogel basado en AAm/AF alcanzó un tamaño medio de poro más alto y una distribución más amplia y, como se esperaba, el hidrogel basado en AAm/AHM presentó un tamaño medio de poro y distribución, intermedio a los basados en AAm/AM y AAm/AF.

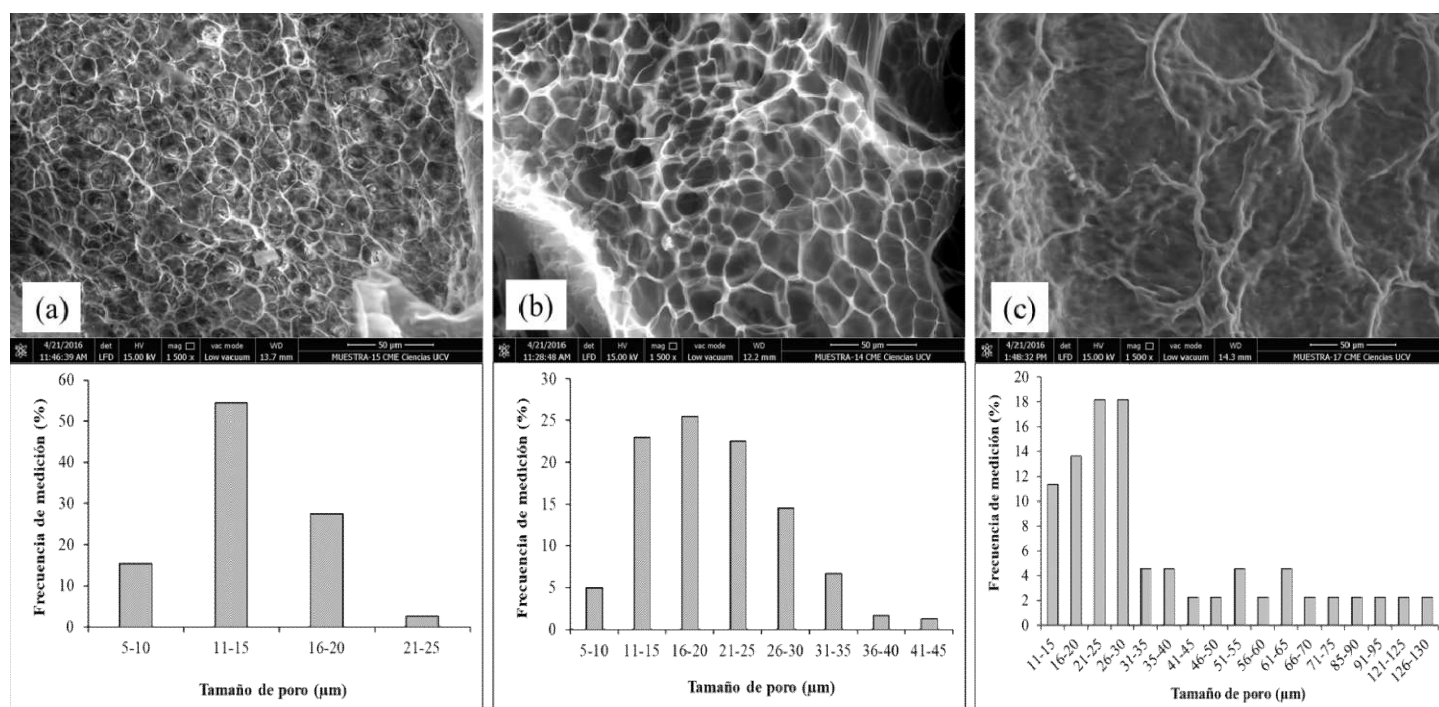


Fig. 8: Micrografías MEB y sus respectivos histogramas para los hidrogeles basados en (a) AAm/AM, (b) AAm/AHM y (c) AAm/AF, que muestran la distribución de tamaños de poro.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten inferir, por primera vez, que durante la preparación de hidrogeles basados en acrilamida/anhidrido maleico, no solo ocurre la reacción colateral de hidrólisis de los grupos anhídridos, sino que también una fracción importante de éstos puede experimentar un proceso de isomerización. Este proceso de isomerización podría ser responsable del mayor hinchamiento mostrado por estos hidrogeles con respecto a los hidrogeles análogos basados en acrilamida/ácido maleico preparados en condiciones similares; sin embargo, es necesario profundizar en los estudios de caracterización de los hidrogeles para establecer sin lugar a dudas que los materiales generados a distintas temperaturas poseen distintos grados de isomerización.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT) [F-2013000395]; la Fundación Polar, Caracas [28092017]; y el Consejo de Investigación de la UDO [CI-05-010200-1984-17].

Referencias

1. N Chirani, L Yahia, L Gritsch, F Motta, S Chirani, S Faré. History and applications of hydrogels. **J. Biomed. Sci.**, **4(2:13)**, 1-23 (2015).
2. S Buwalda, K Boere, P Dijkstra, J Feijen, T Vermonden, W Hennink. Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials. **J. Control. Release**, **190**, 254-273 (2014).
3. J Baker, L Hong, H Blanch, J Prausnitz. Effect of initial total monomer concentration on the swelling behavior of cationic acrylamide-based hydrogels. **Macromolecules**, **27(6)**, 1446-1454 (1994).
4. N Orakdogan, O Okay. Effect of initial monomer concentration on the equilibrium swelling and elasticity of hydrogel. **Eur. Polym. J.**, **42(4)**, 955-960 (2006).
5. M Dinu, M Ozmen, E Dragan, O Okay. Freezing as a path to build macroporous structures: Superfast responsive polyacrylamide hydrogels. **Polymer**, **48(1)**, 195-204 (2007).
6. C Sayil, O Okay. The effect of preparation temperature on the swelling behavior of poly (N-isopropylacrylamide) gels. **Polym. Bull.**, **45(2)**, 175-182 (2000).
7. J Elliott, M Macdonald, J Nie, C Bowman. Structure and swelling of poly(acrylic acid) hydrogels: effect of pH, ionic strength, and dilution on the crosslinked polymer structure. **Polymer**, **45(5)**, 1503-1510 (2004).
8. K Anseth, R Scott, N Peppas. Effects of ionization on the reaction behavior and kinetics of acrylic acid polymerization. **Macromolecules**, **29(26)**, 8308-8312 (1996).
9. M Ozmen, O Okay. Formation of macroporous poly(acrylamide) hydrogels in DMSO/water mixture: Transition from cryogelation to phase separation copolymerization. **React. Funct. Polym.**, **68(10)**, 1467-1475 (2008).
10. G Mahdavinia, S Mousavi, F Karimi, G Marandi, H Garabaghi, S Shahabvand. Synthesis of porous poly(acrylamide) hydrogels using calcium carbonate and its application for slow release of potassium nitrate. **Express Polym. Lett.**, **3(5)**, 279-285 (2009).

11. T Begam, A Nagpal, R Singhal. A comparative study of swelling properties of hydrogels based on poly (acrylamide-co-methyl methacrylate) containing physical and chemical crosslinks. **J. App. Polym. Sci.**, **89(3)**, 779-786 (2003).
12. W Laftah, S Hashim, A Ibrahim. Polymer hydrogels: A review. **Polym.-Plast. Technol.**, **50(14)**, 1475-1486 (2011).
13. E Karadag, D Saraydin, O Güven. Influence of some crosslinker on the swelling of acrylamide-crotonic acid hydrogels. **Turk. J. Chem.**, **21(3)**, 151-161 (1997).
14. A Thakur, R Wanchoo, P Singh. Structural parameters and swelling behavior of pH-sensitive poly(acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels. **Chem. Biochem. Eng. Q.**, **25(2)**, 181-194 (2011).
15. D Ahmed, M Saeed. Temperature effect on swelling properties of commercial polyacrylic acid hydrogel beads. **Int. J. Adv. Biol. Biom. Res.**, **1(12)**, 1614-1627 (2013).
16. T Tanaka, I Nishio, S Sun, S Ueno-Nishio. Collapse of gels in an electric field. **Sciences**, **218(4571)**, 467-469 (1982).
17. R Barbucci, D Pasqui, G Giani, M De Cagna, M Fini, R Giardinoc, A Atrei. A novel strategy for engineering hydrogels with ferromagnetic nanoparticles as crosslinkers of the polymer chains. Potential applications as a targeted drug delivery system. **Soft Matter**, **7(12)**, 5558-5565 (2011).
18. A Suzuki, T Tanaka. Phase transition in polymer gels induced by visible light. **Nature**, **346(6282)**, 345-347 (1990).
19. K Lee, E Cussler, M Marchetti, M McHugh. Pressure-dependent phase transitions in hydrogels. **Chem. Eng. Sci.**, **45(3)**, 766-767 (1990).
20. K Soppimath, T Aminabhavi, A Dave, S Kumbar, W Rudzinski. Stimulus-responsive "smart" hydrogels as novel drug delivery systems. **Drug Develop. Ind. Pharm.**, **28(8)**, 957-974 (2002).
21. B Firestone, R Siegel. pH, salt, and buffer dependent swelling in ionizable copolymer gels: tests of the ideal Donnan equilibrium theory. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, **5(5)**, 433-450 (1994).
22. Z Liu, G Rempel. Preparation of superabsorbent polymers by crosslinking acrylic acid and acrylamide copolymers. **J. App. Polym. Sci.**, **64(7)**, 1345-1353 (1997).
23. T Caykara, M Dogmus. Effects of temperature and surfactants on the equilibrium swelling behavior of poly[acrylamide-co-(itaconic acid)] hydrogels. **Macromol. Mater. Eng.**, **289(6)**, 548-551 (2004).
24. Y Işıkver, D Saraydin. Environmentally sensitive hydrogels: N-isopropyl acrylamide/acrylamide/ mono-, di-, tricarboxylic acid crosslinked polymers. **Polym. Eng. Sci.**, **55(4)**, 843- 851 (2015).
25. J Benítez, C Lárez Velásquez, B Rojas de Gáscue. Cinética de absorción y transporte del agua en hidrogeles sintetizados a partir de acrilamida y anhídrido maleico. **Rev. LatinAm. Metal. Mat.**, **35(2)**, 242-253 (2015).
26. H Liu, M Zhen, R Wu. Ionic-strength- and pH-responsive poly(acrylamide-co-maleic acid) hydrogel nanofibers. **Macromol. Chem. Phys.**, **208(8)**, 874-880 (2007).
27. H Norouzi, H Azizpour, S Sharafoddinzadeh, A Barati. Equilibrium Swelling Study of Cationic Acrylamide-Based Hydrogels: Effect of Synthesis Parameters, and Phase Transition in Polyelectrolyte Solutions. **J. Chem. Petroleum Eng.**, **45(1)**, 13-25 (2011).
28. S Feuer, T Bockstahler. Maleic-fumaric isomerization in unsaturated polyesters. **Ind. Eng. Chem.**, **46(8)**, 1643-1645 (1954).
29. M Andreis, Z Veksli, Z Meić. Polyesterification and isomerization of maleic anhydride and 1, 6-hexane diol as studied by ¹H and ¹³C NMR. **Polymer**, **26(7)**, 1099-1104 (1985).
30. C Lárez-Velásquez, G Perdomo-Mendoza. Unsaturated polyesters 2. Polyester from maleic anhydride and 1,3-propylene glycol. **Polym. Bull.**, **23**, 577-581 (1990).
31. P Brown, K Fujimori, D Tucker. Quantitative determination of the content of cis/trans configurations of maleic anhydride units in p-methoxystyrene-maleic anhydride copolymers by ¹³C NMR DEPT experiments. **Polym. Bull.**, **27(5)**, 543-547 (1992).
32. S Vlad, C Ciobanu. Some polyurethanes based on unsaturated polyesters. **Sci. Stud. Res.**, **IV(1-2)**, 51-60 (2003).
33. C Lárez-Velásquez, G Perdomo-Mendoza. Polyesterification and cis-trans isomerization a simultaneous study. **J. Appl. Polym. Sci.: Appl. Polymer Symposium**, **49**, 59-66 (1991).
34. A DiCiccio, G Coates. Ring-opening copolymerization of maleic anhydride with epoxides: A chain-growth approach to unsaturated polyesters. **J. Am. Chem. Soc.**, **133**, 10724-10727 (2011).