



HIDROGELES NANOESTRUCTURADOS TERMOSENSIBLES SINTETIZADOS MEDIANTE POLIMERIZACIÓN EN MICROEMULSIÓN INVERSA

THERMOSENSITIVE NANOSTRUCTURED HYDROGELS SYNTHESIZED BY INVERSE MICROEMULSION POLYMERIZATION

J.A. Cortés, J.E. Puig, J.A. Morales y E. Mendizábal*

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Boulevard Marcelino García Barragán 1535 Guadalajara, Jalisco, 44840

Recibido 5 de Enero 2011; Aceptado 11 de Septiembre 2011

Resumen

En este trabajo se reporta la polimerización en microemulsión inversa (agua-en-aceite) de N-isopropilacrilamida (NIPA) a 25 °C, mediante la cual se obtienen partículas nanométricas de este polímero dispersa en una matriz de PNIPA en un solo paso. La reacción se llevó a cabo primero por lotes y con el objeto de aumentar la relación polímero/tensioactivo se agregó en forma semi-continua más monómero. Lo novedoso de este trabajo es que en lugar de obtenerse látex conteniendo nanogeles dispersos, se obtuvieron macrogeles nanoestructurados, los cuales absorben mayores cantidades de agua que un hidrogel convencional de poli(N-isopropilacrilamida) sintetizado en solución, con la ventaja de que el módulo de Young es mayor que el de los hidrogeles tradicionales aunque la temperatura de transición de volumen no cambia.

Palabras clave: hidrogeles termosensibles nanoestructurados, polimerización, microemulsión.

Abstract

In this work the inverse (water-in-oil) microemulsion polymerization of N-isopropylacrylamide (NIPA) at 25 °C is reported to produce PNIPA nanoparticles dispersed in PNIPA matrix in one step. Initially the reaction was carried out in batch mode and in order to increase the ratio polymer/surfactant, the reaction was continued by subsequent addition of monomer. The novelty of this work is that instead of latex containing dispersed nanogels, we obtained nanostructured macrogels, which absorb more water than a conventional poly (N-isopropylacrylamide) hydrogel synthesized in solution with the advantage that Young's module is greater than that of traditional hydrogels although the volume transition temperature does not change.

Keywords: nanostructured thermosensitive hydrogels, microemulsion polymerization.

1 Introducción

Los hidrogeles son materiales poliméricos capaces de absorber grandes cantidades de agua sin perder su forma. Algunos de los hidrogeles modifican sustancialmente su capacidad de hinchamiento cuando hay cambios en la temperatura (temperatura de transición de volumen de fase, TTPV) (Lu y Tenhu, 1998; Yan y col., 1999; Huang y col., 1999 Inomata y col., 1990). Dušek y Patterson

(1968) explicaron propusieron esta transición como consecuencia de una separación de fases entre polímero y solvente a cierta temperatura, lo cual provoca un cambio discontinuo en el volumen de un gel con la variación de la temperatura, basándose en la analogía de la transición de ovillo-a-globulo ("coil-to-globule") de polímeros en solución, la

*Autor para la correspondencia. E-mail: lalomendizabal@hotmail.com

cual fue predicha por Ptitsyn and Eizner (1965). Hirokawa y Tanaka encontraron experimentalmente la temperatura de transición de volumen de fase (T_{TPV}) en un hidrogel de poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPA) parcialmente ionizado en una mezcla de acetona-agua (Hirokawa y Tanaka, 1984). Esta transición de fase se ha sido observada no sólo al cambiar la composición del solvente, sino también al variar la temperatura, la concentración de iones, el pH o el campo eléctrico (Inomata y col., 1990; Hirotsu y col., 1987; Pelton, 2000; Braun y col., 2001; Becerra-Bracamontes y col 2009; Huang y col., 1999; Tan y col., 2010).

El cambio de la capacidad de hinchamiento de los hidrogeles de PNIPA es una propiedad que puede ser utilizada en diferentes aplicaciones como son soportes para inmovilización de enzimas y células, procesos de separación y en la dosificación controlada de agentes biológicos activos (Inomata y col. 1990, Ritcher y col., 2008). La PNIPA tiene una T_{TPV} 32 °C (Hirotsu y col., 1984). Dadas las características de cambio de volumen (colapsamiento e hinchamiento) que presentan los hidrogeles termosensibles al modificarse la temperatura, se les considera como *materiales inteligentes*.

El proceso de polimerización en microemulsión inversa o tipo agua-en-aceite de monómeros solubles en agua, tal como la acrilamida, permite la síntesis en forma rutinaria de látex inversos conteniendo partículas poliméricas de tamaño nanométrico y elevados pesos moleculares (Candau y col., 1984; 1985). Puig y col., 2001) sintetizaron partículas entrecruzadas de poli(acrilamida con diámetros de alrededor de 50 nm mediante polimerización en una microemulsión inversa formada por AOT como tensoactivo, agua como fase dispersa y tolueno como fase continua; estas partículas fueron separadas del látex y re-dispersadas en una solución acuosa de acrilamida y N',N'-metilbisacrilamida (NMBA) para producir hidrogeles nanoestructurados con mucho mayor capacidad de absorción de agua y módulos de Young más altos. Fernández y col. (2005) sintetizaron mediante polimerización en microemulsión inversa a 25 °C usando un par redox, nanopartículas entrecruzadas de PNIPA, las cuales fueron re-dispersadas en una solución acuosa de NIPA y NMBA, y estos monómeros fueron polimerizados para producir hidrogeles nanoestructurados termosensibles con mejores propiedades mecánicas y mayores capacidades de absorción de agua. Esto es importante ya que para muchas aplicaciones se requieren hidrogeles con alta capacidad de absorción

de agua pero que tengan estabilidad mecánica cuando se encuentran hinchados (Fernández y col., 2005; Johnson y col., 2004).

En este trabajo se reporta la polimerización en microemulsión inversa de NIPA por lotes seguida por la adición de más monómero en forma semi-continua para aumentar la relación polímero/tensoactivo. De esta manera se obtuvieron hidrogeles con mayor capacidad de hinchamiento y mejores propiedades mecánicas que las de los hidrogeles de PNIPA con similar composición sintetizados mediante polimerización en solución acuosa. Lo novedoso de este trabajo es que en lugar de obtener un látex conteniendo nanopartículas de PNIPA, como se esperaba de trabajos anteriores, se obtuvieron macrogeles nanoestructurados en una etapa. Además, estos hidrogeles, como era de esperarse, también colapsan a una temperatura de alrededor de 33 °C.

2 Materiales y métodos

NIPA, con una pureza de 99%, persulfato de potasio (KPS) usado como iniciador, con una pureza del 99 %, N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina (TMEDA) usada como acelerador, y N',N'-metilbisacrilamida (NMBA) usada como entrecruzante, con una pureza de 99 % y el di-(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT), 98 % puro, fueron adquiridos de TCI Tokyo Kasei. El tolueno, con una pureza de 99 % se adquirió de Lancaster, y el agua bi-distilada (Productos Selectopura), fueron usados como se recibieron. Para el análisis por espectroscopia de infrarrojo se utilizaron pastillas de KBr (99 % puro de Aldrich).

Para seleccionar la composición de la microemulsión a la cual se iba a llevar a cabo la polimerización y maximizar la relación monómero/polímero, tomando en cuenta que la solubilidad de la NIPA en agua es de alrededor del 25% a 25 °C (Sasaki, 2010), se determinó el diagrama parcial de fases titulando soluciones de AOT/tolueno a diferentes relaciones en peso con soluciones acuosas al 20 % en peso de NIPA. De este diagrama parcial de fases, se escogió la siguiente composición: 22.6% en peso AOT, 45.2% tolueno y 32.2 % en peso de solución acuosa de NIPA. La reacción se efectuó a 25 °C en tubos cilíndricos de vidrio de 5 cm de diámetro y 15 cm de altura, a los cuales se les agregó una solución de AOT/tolueno (42 ml) y 20 g de la solución acuosa de NIPA, la cual contenía NMBA ($m_{NMBA}/m_{NIPA} = 0.01$) y KPS ($m_{KPS}/m_{NIPA} =$

0.01); esta mezcla se agitó con burbujeo de N_2 durante 30 minutos para eliminar el oxígeno disuelto. Finalmente, una vez que se formaba la microemulsión se adicionaba TMEDA ($m_{TMEDA}/m_{KPS} = 0.05$) para iniciar la reacción. Después de aproximadamente 30 min de reacción, el sistema se transforma en un gel sólido, el cual se deja reaccionar por un día más. Finalmente, para asegurar que se obtiene conversión completa, se coloca el gel en una estufa a 45°C durante otras 24 h. Para incrementar la relación de NIPA/tensoactivo, se llevaron a cabo polimerizaciones similares a las descritas anteriormente, con la excepción de que a los cinco minutos de iniciada la reacción se agregó más monómero y entrecruzante ($m_{NMBA}/m_{NIPA} = 0.01$) para mantener la relación en peso de entrecruzante/monómero constante en el sistema. Para comparar las propiedades del hidrogel nanoestructurado con las de un hidrogel convencional, se sintetizó un hidrogel polimerizando NIPA en solución acuosa a 25 °C utilizando una relación en peso monómero agua de 4/44 y empleando las mismas relaciones en peso de agente entrecruzante ($m_{NMBA}/m_{NIPA} = 0.01$), iniciador ($m_{KPS}/m_{NIPA} = 0.01$) y acelerador ($m_{MEDA}/m_{NIPA} = 0.05$). La Tabla 1 describe las composiciones de los sistemas que fueron polimerizados.

Una vez terminadas las reacciones, las muestras se secaban hasta peso constante colocándolas en una estufa de vacío a 45°C. Para eliminar el tensoactivo de los hidrogeles, éstos se colocaban en agua bidestilada a 25 °C durante tres días (tiempo necesario para alcanzar el hinchamiento de equilibrio). Posteriormente las muestras se mantuvieron en un baño de agua a 45 °C durante un día para que colapsaran y expulsaran agua y AOT. Este proceso se repitió hasta eliminar el AOT. Para determinar la presencia del AOT, se adicionaba el agua de lavado a una solución acuosa de $CaCl_2$ al 30% para precipitar el AOT; la ausencia de turbidez o

precipitado indicaba la eliminación completa del AOT. Después del proceso de limpieza, los hidrogeles se cortaban en cilindros de 1 cm de espesor y 2 cm de diámetro, se secaban a temperatura ambiente durante dos días y se colocaban en una estufa de vacío a 45 °C hasta peso constante.

Para determinar la cinética de hinchamiento, las muestras secas fueron pesadas y colocadas en agua a 25 °C y a diferentes tiempos se sacaban, se secaba su superficie con papel absorbente y se pesaban. De la diferencia entre el peso de la muestra seca y el peso de la muestra hinchada (H) a diversos tiempos se determinaban las cinéticas de hinchamiento. Este proceso se repite hasta que el peso de la muestra hinchada ya no cambia, lo que determina el hinchamiento en equilibrio (H_∞):

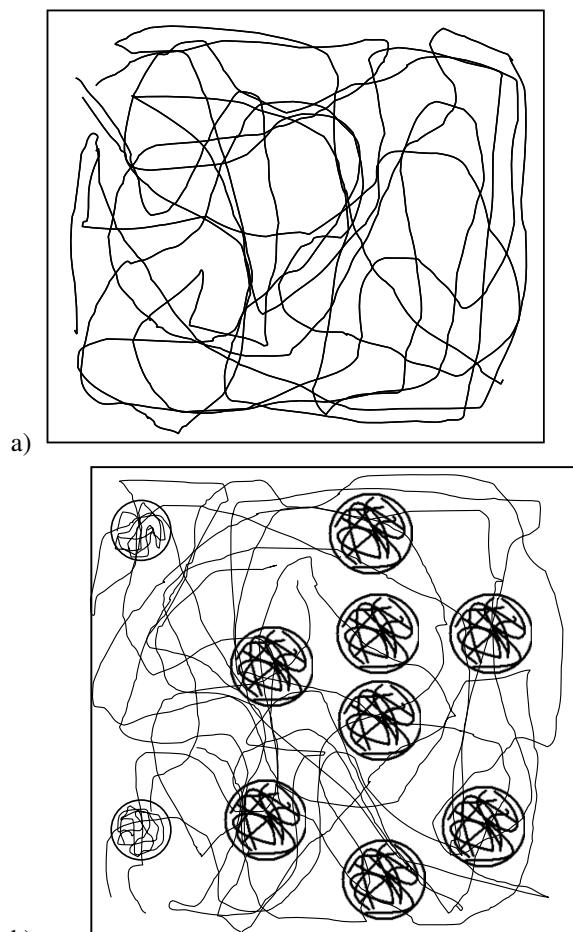
$$H = \frac{\text{peso húmedo} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} = \frac{ph - ps}{ps} = \frac{\text{g de agua}}{\text{g de xerogel}} \quad (1)$$

La T_{TPV} se determinó de las curvas de hinchamiento en equilibrio versus temperatura midiendo el contenido de agua de equilibrio, a diferentes temperaturas, como se detalla arriba.

Las pruebas mecánicas de esfuerzo-deformación en modo de compresión uniaxial se realizaron en un analizador termomecánico TMA7 de Perkin Elmer. Para ello las muestras hinchadas en equilibrio a 25°C se cortaban en forma rectangular (3 mm x 5 mm) y se sometían lentamente a compresión uniaxial, inmersos en una cámara con agua a 25 °C (esto se hace para asegurar un proceso de cuasi-equilibrio durante la compresión). De la pendiente inicial de la grafica de esfuerzo contra la deformación, se obtiene el módulo de Young (E) dado por $\tau = -E(\lambda - 1)$, donde τ es el esfuerzo aplicado y λ es la deformación definida por la relación entre el espesor final y el inicial (Ferry, 1980).

Tabla 1. Formulaciones utilizadas en la síntesis de los hidrogeles, grado de conversión hinchamiento al equilibrio a 25 °C y Módulo de Young.

Muestra	Composición NIPA/H ₂ O/TOL/AOT partes en peso	% conversión	H _∞ gramos de agua/gramo de xerogel	Módulo de Young Pa
NIPA (acuosa)	4/44/0/0	90	13.5 ± 0.2	4,720
NIP4	4/16/28/14	91	25.5 ± 0.4	4,250
NIP8	8/16/28/14	86	16.3 ± 0.3	5,230
NIP10	10/16/28/14	84	16.1 ± 0.2	7,350



b)
Fig. 1. Diagrama pictórico del: hidrogel convencional (a) y del hidrogel microestructurado sintetizado mediante polimerización en microemulsión inversa (b).

3 Resultados y discusión

Al inicio de la reacción, la microemulsión es transparente; sin embargo, conforme avanzaba la reacción, el sistema se tornaba turbio y gelaba después de aproximadamente 30 minutos. Al final de la reacción no se obtuvo un látex conteniendo nanopartículas de PNIPA (nanogeles) como era de esperarse de resultados anteriores (Fernández y col., 2005), sino un macrogel con apariencia opaca y de color blancuzco, el cual se puede ver claramente cuando se encuentra sumergido en agua aún cuando se encuentra hinchado a su máximo valor. Hidrogeles nanoestructurados de PNIPA reportados por Fernández y col. (2005) presentaban apariencia similar al colocarlos en agua a los obtenidos aquí,

lo cual se explicaba por la dispersión múltiple de la luz incidente por las nanopartículas dispersas en el hidrogel. En contraste, el hidrogel sintetizado mediante polimerización en solución era transparente cuando se encontraba sumergido en agua, debido a que la diferencia en índices de refracción entre el medio y el hidrogel es muy pequeña.

La Fig. 1 muestra un diagrama pictórico del hidrogel sintetizado mediante polimerización en microemulsión inversa (macrogel) y el hidrogel convencional. El hidrogel convencional consiste de moléculas de PNIPA químicamente entrecruzadas debido a la presencia del NMBA. En contraste, los macrogeles nanoestructurados deben ser similares a una red dendrítica donde las nanopartículas se encuentran atrapadas dentro del macrogel, tal y como se sugirió anteriormente (Fernández y col., 2005). La formación de un macrogel nanoestructurado se puede deber a que tanto la NIPA como la PNIPA tienen cierta solubilidad en la fase acuosa así como en el tolueno. Entonces, las reacciones de polimerización se llevan a cabo tanto en la fase continua (tolueno) dando origen al macrogel, como en el agua contenida en las micelas invertidas de la microemulsión; esto último produce la formación de nanopartículas. Además, las cadenas de polímero vivo en la fase continua pueden penetrar las partículas, permitiendo la formación de una macro-red tridimensional en la cual las nanopartículas quedan

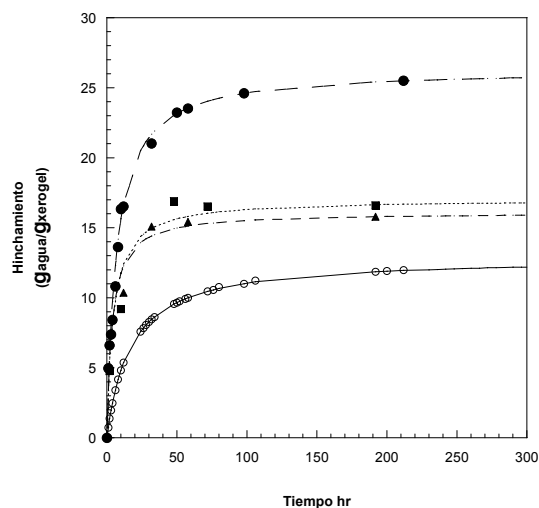


Fig. 2. Curvas de hinchamiento como función del tiempo, los puntos son los datos experimentales, las líneas son las predicciones del modelo de segundo orden: NIPA acuosa (o), (—); NIP4 (●), (- -); NIP8 (■), (- -); NIP10 (▲), (- -).

atrapadas (Fig. 1). Las conversiones finales obtenidas en la polimerización en microemulsión inversa del NIPA fueron mayores que el 85% (Tabla 1).

La Fig. 2 reporta las curvas de hinchamiento en agua a 25°C de los hidrogeles de PNIPA sintetizados mediante polimerización en microemulsión inversa con diferentes contenidos de NIPA así como el del hidrogel convencional. Para tener una comparación adecuada, el hidrogel sintetizado en solución acuosa (NIPA acuosa) fue preparado con una relación de monómero/agua de 4/44 en peso que es similar a la del hidrogel NIP4 (Tabla 1) preparado mediante polimerización en microemulsión inversa por lotes, esto es, 4/44 en peso de NIPA/solventes (agua y tolueno). La Fig. 2 revela que los hidrogeles sintetizados mediante polimerización en microemulsión inversa presentan un mayor hinchamiento que el hidrogel convencional. El incremento de la capacidad de hinchamiento del hidrogel nanoestructurado con respecto al hidrogel convencional se debe a que el agua y el tolueno son mutuamente inmiscibles lo que propicia que se forme una red más abierta que la que se forma cuando el polímero se sintetiza en solución. Lo anterior se corroboró al medir la densidad aparente de las muestras secas (xerogeles): para el caso del hidrogel sintetizado en solución acuosa (NIPA acuosa), su densidad es de 1.58 g/cm³, mientras que para el hidrogel microestructurado (M4) es de 1.05 g/cm³. La Fig. 2 muestra que al aumentar la cantidad de NIPA de 4 a 8 partes manteniendo la proporción de entrecruzante y la cantidad de agua, AOT y tolueno constantes, la capacidad de hinchamiento disminuye notablemente lo que se explica porque el efecto de formación de una red más abierta se contrarresta por la menor afinidad de la NIPA por el agua. Cuando se aumenta el contenido de NIPA de 8 a 10 partes (25% incremento) la disminución en la capacidad de hinchamiento es menor que cuando se incrementa de 4 a 8 partes (100% incremento), lo que se puede explicar por la diferencia entre los incrementos de NIPA.

Las líneas sólidas en la Fig. 2 son las predicciones del modelo de hinchamiento de segundo orden, el cual es comúnmente usado para modelar las cinéticas de hinchamiento (Katime y col., 1996) Este modelo tiene la siguiente forma:

$$\frac{dW}{dt} = K(W_{\infty} - W)^2 \quad (2)$$

donde

$$W = \frac{\text{peso hinchado} - \text{peso seco}}{\text{peso hinchado}} = \frac{ph - ps}{ph} \quad (3)$$

que al ser integrado y con $W = 0$ cuando $t = 0$ se obtiene:

$$W = \frac{KW_{\infty}^2 t}{1 + KW_{\infty} t} \quad (4)$$

combinando las ecs. (1) y (3) se obtiene:

$$W = \frac{H}{H + 1} \quad (5)$$

$$W_{\infty} = \frac{H_{\infty}}{H_{\infty} + 1} \quad (6)$$

Substituyendo las ecs. (5) y (6) en la Ec. (4) resulta:

$$\frac{t(H + 1)}{H} = \frac{(H_{\infty} + 1)^2}{KH_{\infty}^2} + \frac{H_{\infty} + 1}{H_{\infty}} t \quad (7)$$

Al graficar $t(H + 1)/H$ contra el tiempo se obtiene una línea recta donde:

La pendiente es:

$$m = \frac{H_{\infty} + 1}{H_{\infty}} \quad (8)$$

El intercepto es:

$$b = \frac{(H_{\infty} + 1)^2}{KH_{\infty}^2} \quad (9)$$

y el valor de K se puede calcular con:

$$K = \frac{(H_{\infty} + 1)^2}{bH_{\infty}^2} \quad (10)$$

Reacomodando la Ec. (7) para obtener el hinchamiento como función del tiempo se obtiene:

$$H = \frac{t}{t(m - 1) + b} \quad (11)$$

La Fig. 2 y los valores de desviación estándar y coeficiente de regresión, R , (Tabla 2) muestran que independientemente de que el hidrogel fuera preparado mediante polimerización en solución o en microemulsión inversa, el modelo sigue bastante bien los datos experimentales. Este modelo fue utilizado por Katime y col., 1996 Nuño-Donlucas y col. (2004)

Tabla 2. Hinchamiento de equilibrio y constantes cinéticas de hinchamiento.

	NIPA (acuosa)	NIP4	NIP8	NIP10
Pendiente	1.08	1.04	1.06	1.06
b (g ^{agua} h/g ^{gel})	1.30	0.26	0.172	0.23
H _∞ (g ^{agua} /g ^{xerogel})	12.90	26.32	16.23	16.10
K (g ^{gel} /g ^{agua} h)	0.894	4.152	6.546	4.872
Desviación estándar	0.006	0.022	0.122	0.086

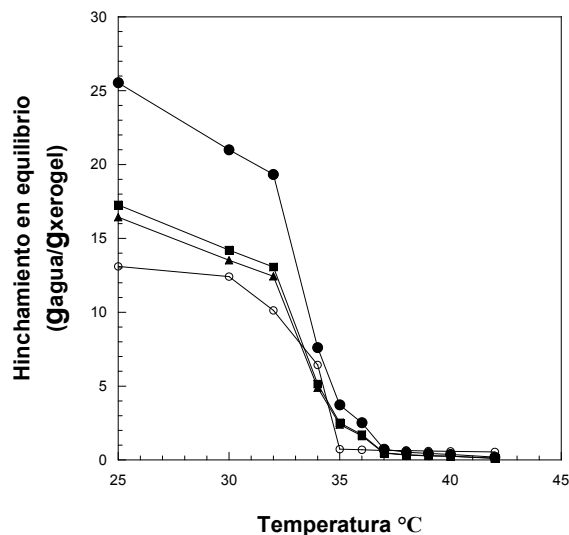


Fig. 3. Curvas de hinchamiento de equilibrio como función de la temperatura: NIPa acuosa (o); NIP4 (▽); NIP8 (■); (NIP10 (▲).

y encontraron que describe razonablemente bien los datos de hinchamiento de los hidrogel microestructurados que sintetizaron. Los hinchamientos de equilibrio y las constantes cinéticas se reportan en la Tabla 2.

La Fig. 3 muestra los hinchamientos de equilibrio a diferentes temperaturas, de hidrogel de PNIPa sintetizados mediante polimerización en microemulsión inversa así como del hidrogel convencional. En todos los casos al aumentar la temperatura disminuye la capacidad de absorber agua de manera gradual y alrededor de los 32-34 °C, se observa un brusco descenso en la cantidad de agua absorbida lo que indica una transición de fase de volumen (T_{VPT}); la transición no es discontinua lo cual se explica porque los hidrogel no son homogéneos. Similares resultados se han reportado en hidrogel no homogéneos de PNIPa (Inomata y col., 1994; Tan y col., 2010) y en hidrogel nanoestructurados de PNIPa (Fernández y col., 2005). Además, no es sorprendente que la T_{VPT} sea la misma en todos los hidrogel sintetizados en este trabajo tanto el convencional como los nanoestructurados, puesto que todos contienen únicamente NIPa. Esta figura también revela que los hidrogel preparados mediante polimerización en microemulsión inversa exhiben un hinchamiento en el equilibrio mayor que el hidrogel convencional para $T < T_{VPT}$, el cual disminuye cuando aumenta la temperatura comparados con el del hidrogel convencional.

Como es de esperarse, H_{∞} disminuye conforme se incrementa la concentración de NIPa en la muestra, tanto en el hidrogel convencional como los preparados mediante polimerización en microemulsión inversa.

Un resultado importante de este trabajo es que el hidrogel microestructurado de PNIPa que fue preparado con la misma relación en peso de NIPa con respecto a solventes (tolueno más agua) y grado de entrecruzamiento que el hidrogel convencional, absorbe más del doble de agua y tiene un módulo de Young similar (Tabla 1). El tener un hinchamiento mayor y un módulo semejante que un hidrogel convencional se debe a que las nanopartículas actúan como agentes de refuerzo mientras que las cadenas de PNIPa que las unen forman una especie de matriz poco entrecruzada que permite un mayor hinchamiento. Fernández y col. (2005) reportaron similares resultados, pero con un hidrogel nanoestructurado sintetizado en un proceso en dos etapas, a diferencia de los hidrogel preparados en este trabajo, los cuales se obtienen en una sola etapa de polimerización. Además, conforme aumenta la cantidad de NIPa empleada en la síntesis de los hidrogel microestructurados, disminuye el hinchamiento de equilibrio lo que trae como consecuencia un aumento en el módulo de Young (Tabla 1). Note que tanto el grado de hinchamiento y el módulo de Young de estos dos hidrogel (NIP8 y NIP10) son superiores a los del hidrogel convencional, NIPa (acuosa).

Conclusiones

Mediante la polimerización de NIPa en microemulsiones inversas de AOT, tolueno y agua, se obtuvieron hidrogel nanoestructurados en una sola etapa, los cuales absorben mayores cantidades de agua que un hidrogel convencional de PNIPa sintetizado en solución, con la ventaja de que el módulo de Young es mayor que el de los hidrogel tradicionales. Además, la temperatura de transición de volumen es similar a la de los hidrogel de PNIPa. Anteriormente se habían reportados hidrogel nanoestructurados de PNIPa con mayores capacidades de absorción de agua y módulos de Young más elevados, pero estos hidrogel se sintetizaban en un proceso de polimerización en dos etapas, lo cual da relevancia a los resultados reportados en nuestro trabajo.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo recibido de COECYTJAL-UDG proyecto PS-2009-831.

Referencias

- Becerra-Bracamontes F., Sánchez-Díaz J.C., Arellano-Ceja J., González-Álvarez y Martínez-Ruvalcaba A. (2009). Effect of pH and sodium phosphate dibasic concentration on the swelling properties of chitosan hydrogels. *Revista Mexicana de Ingeniería Química* 8 (1), 121-126.
- Candau F., Leong Y. S., Pouyet G. y Candau S. (1984). Inverse microemulsion polymerization of acrylamide: Characterization of the water-in-oil microemulsions and the final microlatexes. *Journal of Colloid and Interface Science* 101, 167-183
- Candau F, Leong Y. S., Pouyet G. y Candau S. J., (1985). Kinetic study of the polymerization of acrylamide in inverse microemulsión. *Journal of Colloid Science* 101, 167 - 175
- Dušek K. y Patterson D. (1968). Transition in swollen polymer networks induced by intramolecular condensation. *Journal Polymer Science* A2 6, 1209-1216.
- Fernandez V. V. A., Tepale N., Sánchez-Díaz J. C., Mendizábal E., Puig J. E. y Soltero J.F.A., (2005). Thermoresponsive nanostructured poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels made via inverse microemulsion polymerization. *Colloid Polymer Science* 284, 387-395.
- Ferry J.D. (1980). *Viscoelastic Properties of Polymers*, Wiley, New York. 7-15.
- Hirokawa, T. y Tanaka, T. (1984). Volume phase transition in a nonionic gel. *Journal of Chemical Physics* 81, 6379- 6380
- Hirotsu S., Hirokawa Y. y Tanaka T. (1987). Volume-phase transitions of ionized N-isopropylacrylamide gels. *Journal of Chemical Physics* 87, 1392 - 1395
- Huang J. y Wu X. Y. (1999). Effects of pH, salt, surfactant and composition on phase transition of poly(NIPAm/MAA) nanoparticles. *Journal Polymer Science* 37, 2667-2676
- Inomata H., Goto S. y Saito S. (1990). Phase transition of N-substituted acrylamide gels. *Macromolecules* 23, 4887-4888.
- Inomata H., Nagahama K. y Saito S. (1994). Measurement and correlation of the swelling pressure of N-isopropylacrylamide gel. *Macromolecules* 27 (22), 6459-6464.
- Katime I., Velada J.L., Novoa R., Diaz de Apodaca E., Puig J. y Mendizábal E. (1996). Swelling Kinetics of Poly(Acrylamide)/Poly(mono-n-alkyl Itaconates) Hydrogels. *Polymer International* 40, 281- 286.
- Lu L. y Tenhu H. (1998). Interactions of thermally responsive polyelectrolyte latices with low molar mass organic molecules studied by light scattering. *Macromolecules* 31, 1590-1594
- Nuño-Donlucas S.M., Sánchez-Díaz J.C., Rabelero M., Cortes-Ortega J., Luhhrs-Olmos C.C., Fernández Escamilla V.V., Mendizábal y Puig J.E. (2004), Microstructured polyacrylamide hydrogels made with hydrophobic nanoparticles. *Colloid and Interface Science* 270, 94-98.
- Pelton R. (2000). Temperature-sensitive aqueous microgels. *Advances in Colloid and Interface Science* 85, 1-13.
- Ptitsyn, O. B. y Eizner, Yu. E. (1965). The theory of helix-coil transitions in macromolecules. *Biofizika* 10, 3-6.
- Puig, L.J. Sanchez-Díaz, J.C. Villacampa, M. Mendizábal, E. Puig, J.E. Aguiar, A. y Katime, I. (2001). Microstructured polyacrylamide hydrogels prepared via inverse microemulsion polymerization. *Journal of Colloid and Interface Science* 235 (2), 278-282.
- Sasaki S. y Okabe S. (2010). Thermodynamic properties of N-isopropylacrylamide in water: Solubility transition, phase separation of supersaturated solution, and glass formation. *Journal Physical Chemistry* 114, 14995-15002
- Tan B.H., Pelton R.H. y Tam K.C. (2010). Microstructure and rheological properties of thermo-responsive poly(N-isopropylacrylamide) microgels. *Polymer* 51, 3238-3243.

Yan L., Velada J. L. y Huglin M. B. (1999). Thermo reversible swelling behaviour of hydrogels based on N-isopropylacrylamide with sodium acrylate and sodium methacrylate. *Polymer 40*, 4299-4306

Volpert E., Selb J. y Candau F. (1998) Associating behaviour of polyacrylamides hydrophobically modified with dihexylacrylamide. *Polymer 39*, 1025-1033.