

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES DE ALCOHOL POLIVINÍLICO POR LA TÉCNICA DE CONGELAMIENTO/DESCONGELAMIENTO PARA APLICACIONES MÉDICAS

CLAUDIA ELENA ECHEVERRI*
CATALINA VALLEJO**
MARTA ELENA LONDOÑO***

RESUMEN

Usando diferentes ciclos de congelamiento/descongelamiento se prepararon hidrogeles de alcohol polivinílico semicristalino 7,5 % y 12 % en concentración. La cinética y el grado de hinchamiento, los estados del agua y la resistencia a la tracción se evaluaron por gravimetría, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y pruebas de tracción, respectivamente. Los resultados indican que los hidrogeles de menor concentración y con menor número de ciclos presentan cinética y grado de hinchamiento mejores y menor resistencia a la tracción. Las DSC permitieron determinar la presencia de agua libre y de agua vinculada congelable. Las características de estos hidrogeles permiten clasificarlos para diferentes aplicaciones médicas.

PALABRAS CLAVE: alcohol polivinílico; biomateriales; hidrogeles; congelamiento/descongelamiento.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLYVINYL ALCOHOL HYDROGELS BY FREEZING/THAWING TECHNIQUE FOR MEDICAL APPLICATIONS

ABSTRACT

Using different cycles of freeze-thawing, semicrystalline polyvinyl alcohol hydrogels were synthesized in concentrations of 7.5 % and 12 %. The kinetic and grade of swelling, states of water and the tensile strength were calculated by gravimetry, by differential scanning calorimetry, DSC, and the tensile tests respectively. The results

* Ingeniera Biomédica, EIA-CES; MSc en Química Aplicada y Materiales Poliméricos, Universidad del País Vasco. Investigadora del grupo GIBEC. Ingeniería Biomédica, EIA-CES. bmclech@eia.edu.co

** Ingeniera Biomédica, EIA-CES. Investigadora grupo GIBEC. Ingeniería Biomédica, EIA-CES. bmcava@eia.edu.co

*** Física, Universidad de Antioquia; Magíster en Ingeniería, Área Ingeniería Biomédica, Universidad Pontificia Bolivariana; Doctora (c) en Ingeniería, Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad Nacional de Colombia. Docente e Investigadora del grupo GIBEC. Ingeniería Biomédica, EIA-CES. pfmalon@eia.edu.co

show that hydrogels with less concentration and cycles have better grade and kinetic of swelling, while the tensile strength is lower. The DSC results allow us to determine the free and freezable bound waters in our hydrogels. The characteristics obtained from these hydrogels lead their classification for different medical applications.

KEY WORDS: polyvinyl alcohol; biomaterials; hydrogels; freezing/thawing.

SÍNTESIS E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGEIS DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO PELA TÉCNICA DE CONGELAMENTO/DESCONGELAMENTO PARA APLICAÇÕES MÉDICAS

RESUMO

Usando diferentes ciclos de congelamento/descongelamento se prepararam hidrogéis de álcool polivinílico semicristalino 7,5 % e 12 % em concentração. A cinética e o grau de inchamento, os estados da água e a resistência à tração se avaliaram por gravimetria, calorimetria diferencial de varrido (DSC) e provas de tração, respectivamente. Os resultados indicam que os hidrogéis de menor concentração e com menor número de ciclos apresentam cinética e grau de inchamento melhores e menor resistência à tração. As DSC permitiram determinar a presença de água livre e de água ligada congelável. As características destes hidrogéis permitem classificá-los para diferentes aplicações médicas.

PALAVRAS-CÓDIGO: álcool polivinílico; biomateriais; hidrogéis; congelamento/descongelamento.

1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se ha estudiado una nueva clase de materiales denominados hidrogel, los cuales son redes poliméricas tridimensionales capaces de absorber líquidos (agua o fluidos corporales) sin disolverse y liberarlos con el tiempo (Yoshii *et al.*, 1995; Hassan y Peppas, 2000a, 2000b; Schacht, 2004; Li, Luo y Lam, 2007; Nugent y Higginbotham, 2007). Esta característica, junto con su biocompatibilidad con los tejidos humanos, permeabilidad y bajo coeficiente de fricción (Stammen *et al.*, 2001), los ha hecho aptos para ser usados en aplicaciones médicas (Lapidot y Kost, 2001; Hoffman, 2002). Estas redes tridimensionales están compuestas por una fase sólida, fluido intersticial y especies iónicas; se les ha considerado como biomateriales inteligentes, ya que algunos de ellos responden variando su volumen a estímulos del medio ambiente tales como cambios de pH, temperatura, concentración de especies,

radiaciones, entre otros (Kim *et al.*, 2002, Nugent y Higginbotham, 2007).

Los hidrogel se pueden obtener a partir de polímeros naturales, por ejemplo, colágeno, quitosán, fibrina y otros, y sintéticos (óxido de polietileno, ácido poliacrílico, polivinil pirrolidona y alcohol polivinílico) (El Fray *et al.*, 2007), por medio de procesos físicos y químicos. El tipo de proceso elegido para la síntesis de estos materiales determina sus propiedades. Las técnicas de procesamiento físicas tienen la ventaja de no requerir agentes entrecruzantes químicos, los cuales son tóxicos y hacen necesario realizar varios lavados al hidrogel hasta asegurar que dicha toxicidad haya desaparecido (Hassan y Peppas, 2000a, 2000b).

Los hidrogel se han aplicado en un amplio espectro de áreas, tales como medicina, biotecnología, farmacia e industria (Vallejo *et al.*, 2005; Lin y Metters, 2006). Se han empleado como sistemas de



suministro de medicamentos, apósitos húmedos, matrices para el cultivo de células, lentes de contacto, sensores, como reemplazo de tendones, piel, ligamentos y cartílago, entre muchas otras aplicaciones (Stammen, 2001).

El alcohol polivinílico o polivinil alcohol, PVA, es un polímero hidrofílico, no tóxico, biocompatible, con buenas propiedades mecánicas y muy estable durante largos períodos en diferentes condiciones de temperatura y pH (Gholap, Jog y Badiger, 2004). A partir de este polímero se pueden obtener hidrogeles por entrecruzamiento físico o químico (Hassan y Peppas, 2000a, 2000b; Pan, Xiong y Ma, 2006; Nakaoki y Yamashita, 2008; Xiao y Yang, 2006; Patachia, Valente y Baciú, 2007), donde el entrecruzamiento físico puede realizarse por medio de ciclos de congelamiento/descongelamiento, para así, de una manera sencilla, obtener hidrogeles con propiedades adecuadas para su aplicación en el área médica. Las características del alcohol polivinílico, su concentración, la temperatura y los ciclos de congelamiento/descongelamiento determinan las propiedades del hidrogel obtenido; dependiendo de la aplicación que se desee, dichas propiedades deben ser controladas (Lozinsky *et al.*, 1992; Lozinsky y Plieva, 1998; Ricciardi *et al.*, 2003). En este trabajo se propone obtener hidrogeles de PVA por la técnica de congelamiento/descongelamiento, denominados también criogeles, y determinar el efecto de la concentración y los ciclos de congelamiento/descongelamiento (C/D) en las propiedades de hinchamiento, la composición e interacción del agua dentro del sistema y las propiedades mecánicas de hidrogeles de PVA, con el fin de establecer sus aplicaciones médicas en nuestro medio.

2. DESARROLLO EXPERIMENTAL

2.1 Materiales y métodos de estudio

Se usó alcohol polivinílico de peso molecular 130.000 y grado de hidrólisis del 99 % (Aldrich, EE. UU.), disuelto en agua destilada, para preparar

soluciones de 7,5 % y 12 % de concentración de PVA mediante agitación continua, a 80 °C de temperatura, durante 3 horas. Las soluciones obtenidas se sometieron a congelamiento a -14 °C durante 12 horas y descongelamiento a temperatura ambiente durante 12 horas, repitiendo dicho proceso hasta completar 2 y 4 ciclos de congelamiento/descongelamiento. Los hidrogeles así obtenidos se dejaron secar durante una semana a temperatura ambiente hasta tener un peso constante, y luego se realizaron las pruebas de hinchamiento. Para las pruebas de hinchamiento se cortaron hidrogeles de unos 7 mm de diámetro, los cuales se sumergieron en agua destilada y se pesaron periódicamente hasta que alcanzaron su estado de equilibrio, y luego se determinó su grado de hinchamiento por técnica gravimétrica. El estudio del tipo de aguas presentes en los hidrogeles se efectuó usando un calorímetro modulado TA Instrument modelo Q100 (TA Instrument, EE. UU.). Se tomaron muestras de unos 12,000 mg y se enfriaron súbitamente a razón de 50 °C/min hasta -50 °C, luego se calentaron a 5 °C/min hasta 220 °C y, finalmente, se enfriaron a 5 °C/min hasta 25 °C. Para las pruebas mecánicas, se cortaron cinco muestras de cada tratamiento con un espesor aproximado de 0,7 mm, según la norma ASTM D 638-04. Los ensayos de tracción se hicieron en una máquina de ensayos universal Instron 3366 (Instron Engineering Corporation, Canton, EE. UU.), con una rapidez de 0,5 mm/s. En este ensayo se midieron resistencia máxima a la tracción y módulo de elasticidad. Los resultados se analizaron con el programa Statgraphics Plus 5.1 (Statgraphics, EE. UU.).

2.2 Resultados experimentales y discusión

En la figura 1 se reporta la cinética de hinchamiento de las muestras sumergidas en agua hasta el día 30. El porcentaje de hinchamiento se incrementa con el tiempo hasta alcanzar un valor límite, hinchamiento máximo. El porcentaje de hinchamiento se calculó de acuerdo con la ecuación 1 (Li, Wang y Wu, 1998):

$$\text{Porcentaje de hinchamiento} = \frac{W_h - W_s}{W_s} \times 100 \quad (1)$$

Con W_h y W_s el peso del hidrogel hinchado y seco respectivamente.

En la figura 1 se observa que los hidrogeles del tratamiento 7,5 % y 2 ciclos tienen una cinética de hinchamiento mayor y más estable, seguidos por los hidrogeles del tratamiento 7,5 % y 4 ciclos. Los hidrogeles de mayor concentración son los que menos hinchamiento presentan. El mayor hinchamiento de los hidrogeles de menor concentración probablemente se deba a que presentan menor densidad de entrecruzamiento (Li, Wang y Wu, 1998), por lo que pueden albergar mayor cantidad de agua en los espacios que se generan entre entrecruzamiento y entrecruzamiento, lo cual no sucede con los hidrogeles de mayor concentración, en los cuales la alta densidad de entrecruzamiento deja menos volumen libre disponible para el hinchamiento de los hidrogeles (Lozinsky and Plieva, 1998; Francis y Varshney, 2005). Los ciclos de congelamiento/descongelamiento también afectan el grado de entrecruzamiento, lo que se hace particularmente apreciable en los geles

de 7,5 % de concentración de PVA de dos y cuatro ciclos; ocurre lo contrario en los geles de 12 % de concentración.

En la tabla 1 se encuentran los valores promedio del módulo de Young de cada uno de los cuatro tratamientos. En ella se observa que los tratamientos de 4 ciclos tienen módulos de Young mayores. Estos resultados sugieren que los hidrogeles con mayor módulo de Young presentan densidades de entrecruzamiento más altas, lo cual genera redes poliméricas más rígidas (Wang, Wang y Li, 2003; Li, Xue y Cheng, 2005); sin embargo, la disminución de dicho módulo para la muestra de 12 % y 2 ciclos respecto a la de 7,5 % y 4 ciclos evidencia un debilitamiento en la red física formada, debido a que quizás esta muestra inició un proceso de degradación, lo que requiere estudios de degradación para determinar este efecto.

Las propiedades mecánicas de los hidrogeles, en general, dependen en gran medida del método de preparación, por tanto, es difícil asignar propiedades mecánicas específicas a un hidrogel (Krumova *et al.*, 2000). Estos resultados evidencian las pobres propiedades mecánicas de los hidrogeles, lo cual

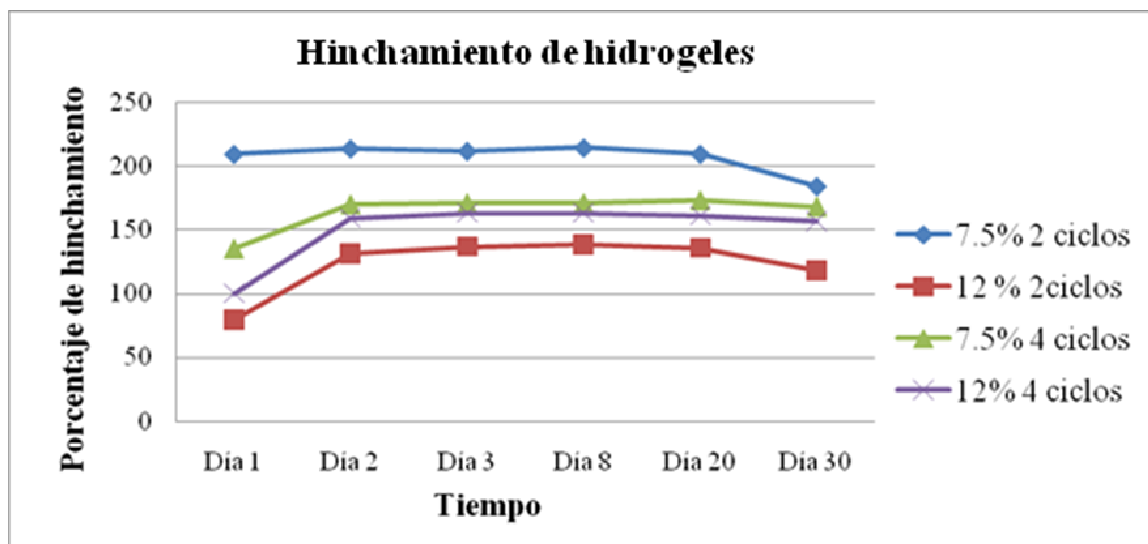


Figura 1. Hinchamiento de hidrogeles de PVA sometidos a ciclos de congelamiento/descongelamiento



limita su aplicación; no obstante, estos geles pueden incrementar su resistencia mecánica aumentando la concentración de PVA y los ciclos de procesado (Stammen *et al.*, 2001).

Tabla 1. Módulo de Young de los hidrogeles

Concentración/ # de ciclos (tratamiento)	Módulo de Young promedio (MPa)	Desviación estándar
7,5% 2 ciclos	0,041	0,0143
7,5% 4 ciclos	0,2324	0,0442
12% 2 ciclos	0,0404	0,0731
12% 4 ciclos	0,6444	0,2349

Es de anotar que el número de ciclos no necesariamente favorece la organización de la red con el aumento del grado de entrecruzamiento, es decir, si hay más ciclos C/D se pueden fortalecer los cristales que se habían formado en los ciclos anteriores sin generar nuevas regiones cristalinas, pero mejorando las propiedades mecánicas (Hassan y Peppas, 2000a, 2000b). Lo anterior podría explicar el comportamiento de los hidrogeles de 12 % 4 ciclos mostrados en esta investigación, donde cuanto mayor número de ciclos se observaron hubo mejores propiedades de hinchamiento, debido al aumento de regiones amorfas, que además, favorecen la entrada de agua.

La figura 2 muestra los termogramas DSC para los hidrogeles de PVA preparados por la técnica de C/D para las diferentes concentraciones y ciclos. Las DSC de los hidrogeles parcialmente hinchados indican la presencia de agua congelable, la cual se funde alrededor de los 0 °C (Li, Xue y Cheng, 2005). Generalmente, los estados del agua en este tipo de polímeros pueden ser clasificados en agua libre, la cual no toma parte en los vínculos de hidrógeno con las moléculas del polímero (tiene temperatura de transición, entalpía y curvas DSC como el agua pura); el agua vinculada congelable o agua intermedia interactúa débilmente con las moléculas del

polímero, y el agua no congelable o agua ligada se refiere a las moléculas de agua ligadas al polímero mediante puentes de hidrógeno. Este tipo de agua no muestra picos endotérmicos en los rangos de temperatura -70 °C a 0 °C.

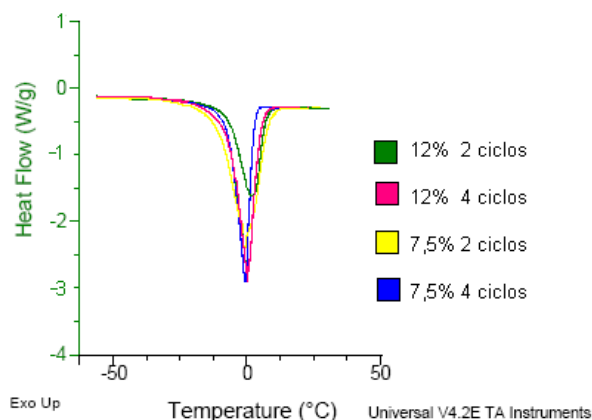


Figura 2. DSC de los hidrogeles de PVA obtenidos por la técnica de congelamiento/descongelamiento

El calor de fusión del agua congelable (intermedia y agua libre) fue determinado a partir del área bajo la curva endotérmica. La fracción de agua libre en el agua total fue calculada como la razón del pico endotérmico para el hidrogel hinchado entre el calor endotérmico de fusión del agua pura (79,9 cal/g). La ecuación 2 supone que el calor de fusión del agua libre en el hidrogel es el mismo que el del hielo:

$$W_b (\%) = W_t + (W_f + W_{fg}) \quad (2)$$

Así, W_t es el contenido de agua total en equilibrio (%); W_b es la cantidad de agua vinculada (%); W_f y W_{fg} son la cantidad de agua libre y congelable, respectivamente (Wang, Wang y Li, 2003).

Los contenidos de agua congelable y no congelable fueron obtenidos de acuerdo con las fórmulas establecidas por W. Li y colaboradores (Li, Xue y Cheng, 2005), estas son las ecuaciones 3 y 4:

$$\frac{W_{fh}}{W_{sg}} = \frac{\Delta H_m}{\Delta H} \quad (3)$$

$$\frac{W_{nfh}}{W_{sg}} = Q \left(f_h - \frac{\Delta H_m}{\Delta H} \right) \quad (4)$$

Donde:

W_{fh} y W_{nfh} es el agua congelable y no congelable respectivamente.

W_{sg} es el peso total del gel hinchado.

Q es la razón de hinchamiento del gel parcialmente hinchado.

f_h es el contenido de agua del gel parcialmente hinchado.

ΔH y ΔH_m son las entalpías del agua y del hidrogel respectivamente. Los resultados obtenidos se reportan en la tabla 2.

La presencia de las diferentes aguas, determinadas por los picos endotérmicos, es característica fundamental de los hidrogeles, ya que influyen en su estructura. Un mayor porcentaje de aguas ligadas

determinan estructuras más estables y, por tanto, mejoran las propiedades mecánicas, como se aprecia en los hidrogeles de mayor concentración. El hecho de que sean los hidrogeles de más contenido de agua no congelable los de mayor concentración puede sugerir que hay más presencia de agua de este tipo ligada a las cadenas poliméricas, lo que permitiría a estos hidrogeles presentar mejores propiedades mecánicas y posiblemente mejor estabilidad. Sin embargo, en el caso particular de los hidrogeles de 12 % 2 ciclos, donde se observa mayor cantidad de agua ligada pero menores propiedades mecánicas, podría estarse presentado un fenómeno de plastificación, debido a una mayor cantidad de agua ligada en este tipo de hidrogeles.

El hecho de que los hidrogeles de 12 % 2 ciclos presenten mayor cantidad de agua ligada y aun así propiedades mecánicas menores podría deberse a que el efecto del agua que ingresa en el proceso de hinchamiento causa mayor efecto plastificante en dicha muestra que en la muestra de la misma concentración y de 4 ciclos.

Tabla 2. Relación de las aguas en los hidrogeles de PVA

Concentración/ # de ciclos (tratamiento)	Q	ΔH_m (J/g)	W_{fh}/W_{sg}	W_{nfh} (mg)
7,5 % 2 ciclos	1,07	186,3	0,598	-
7,5 % 4 ciclos	1,39	166,0	0,690	-
12 % 2 ciclos	2,90	158,6	1,38	0,519
12 % 4 ciclos	2,59	152,0	1,18	0,409

3. CONCLUSIONES

Se obtuvieron hidrogeles de alcohol polivinílico por la técnica de C/D, en donde los estados del agua y las propiedades mecánicas y de hinchamiento estuvieron determinados por la concentración de alcohol polivinílico usado y por los ciclos de C/D. Los

hidrogeles de PVA que presentan mayores porcentajes de hinchamiento son los de menor concentración de PVA, aunque sus propiedades mecánicas son menores, lo cual representa una desventaja para su aplicación en condiciones de exigencias mecánicas grandes. Las bajas propiedades mecánicas de los hidrogeles exigen mayor estudio de estos sistemas,



con el objetivo de mejorar esta característica, lo cual se puede lograr con un incremento en la concentración de PVA y con mayor número de ciclos de C/D. La aplicación de los sistemas aquí obtenidos queda limitada a las aplicaciones médicas de bajas exigencias mecánicas.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan sus agradecimientos a Colciencias, que apoyó la realización de la primera fase del proyecto, y a la Escuela de Ingeniería de Antioquia y a la Universidad CES por apoyar su continuación.

REFERENCIAS

- El Fray, M.; Pilaszkiwicz, A.; Swieszkowski, W. and Kurzydowski, K. J. (2007). "Morphology assessment of chemically modified and cryostructured poly(vinyl alcohol) hydrogel". *European Polymer Journal*, vol. 43, pp. 2035-2040.
- Francis, S. and Varshney, L. (2005). "Studies on radiation synthesis of PVA/EDTA hydrogels". *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 74, pp. 310-316.
- Gholap, S. G.; Jog, J. P. and Badiger, M. V. (2004). "Synthesis and characterization of hydrophobically modified poly (vinyl alcohol) hydrogel membrane". *Polymer*, vol. 45, pp. 5863-5873.
- Hassan, C. M. and Peppas, N. (2000a). "Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods". *Advances in Polymer Science*, vol. 153, pp. 37-65.
- Hassan, C. M. y Peppas, N. (2000b). "Structure and morphology of freeze/thawed PVA hydrogels". *Macromolecules*, vol. 33, pp. 2472-2479.
- Hoffman, A. S. (2002). "Hydrogels for biomedical applications". *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 54, pp. 3-12.
- Kim, J. H.; Lee, S. B.; Kim, S. J. and Lee, Y. M. (2002). "Rapid temperature/pH response of porous alginate-g-poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels". *Polymer*, vol. 43, pp. 7549-7558.
- Krumova, M.; López, D.; Benavente, R.; Mijangos, C. and Pereña, J. M. (2000). "Effect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly(vinyl alcohol)". *Polymer*, vol. 41, pp. 9265-9272.
- Lapidot, S. A. and Kost, J. (2001). "Hydrogels," in: *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*, Elsevier Science, pp. 3878-3882.
- Li, H.; Luo, R. and Lam, K. Y. (2007). "Modeling and simulation of deformation of hydrogels responding to electric stimulus". *Journal of Biomechanics*, vol. 40, pp. 1091-1094.
- Li, J. K.; Wang, N. and Wu, X. (1998). "Poly(vinyl alcohol) nanoparticles prepared by freezing-thawing process for protein/peptide drug delivery". *Journal of Controlled Release*, vol. 56, pp. 117-126.
- Li, W.; Xue, F. and Cheng, R. (2005). "States of water in partially swollen poly(vinyl alcohol) hydrogels". *Polymer*, vol. 46, pp. 12026-12031.
- Lin, C. C. and Metters, A. T. (2006). "Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling". *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 58, pp. 1379-1408.
- Lozinsky, V. I. and Plieva, F. M. (1998). "Poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments: basic and applications". *Enzyme and Microbial Technology*, vol. 23, pp. 227-242.
- Lozinsky, V. I.; Zubov, A. L.; Kulakova, V. K.; Titova, E. F. and Rogozhin, S. V. (1992). "Study of cryostructurization of polymer systems. IX. Poly(vinyl alcohol) cryogels filled with particles of crosslinked dextran gel". *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 44, pp. 1423-1435.
- Nakaoki, T. and Yamashita, H. (2008). "Bound states of water in poly(vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing and melting method". *Journal of Molecular Structure*, vol. 875, pp. 282-287.
- Nugent, M. J. and Higginbotham, C. L. (2007). "Preparation of a novel freeze thawed poly(vinyl alcohol) composite hydrogel for drug delivery applications". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 67, pp. 377-386.
- Pan, Y.; Xiong, D. and Ma, R. (2006). "Preparation and swelling behavior of polyvinyl alcohol physiological saline gel". *Journal of Central South University of Technology*, vol. 13, pp. 27-31.
- Patachia, S.; Valente, A. and Baciuc, C. (2007). "Effect of non-associated electrolyte solutions on the behaviour of poly(vinyl alcohol)-based hydrogels". *European Polymer Journal*, vol. 43, pp. 460-467.

- Ricciardi, R.; Gaillet, C.; Ducouret, G.; Laguma, F. and Lauprêtre, F. (2003). "Investigation of the relationship between the chain organization and rheological properties of atactic poly(vinyl alcohol) hydrogels". *Polymer*, vol. 44, pp. 3375-3380.
- Schacht, E. H. (2004). "Polymer chemistry and hydrogels systems". *Journal of Physics: Conference Series* 3, pp. 22-28.
- Stammen, J. A.; Williams, S.; Ku, D. N. and Guldborg, R. E. (2001). "Mechanical properties of a novel PVA hydrogel in shear and unconfined compression". *Biomaterials*, vol. 22, pp. 799-806.
- Vallejo, B.; Barbosa, H.; Cortés, C. y Espinosa A. (2005). "Evaluación de la velocidad de liberación de un principio activo para acondicionamiento de suelos desde comprimidos matriciales con base en un hidrogel de acrilamida". *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, vol. 34, pp. 155-171.
- Xiao, C. and Yang, M. (2006). "Controlled preparation of physical cross-linked starch-g-PVA hydrogel". *Carbohydrate Polymers*, vol. 64, pp. 37-40.
- Wang, R.; Wang, Q. and Li, L. (2003). "Evaporation behaviour of water and its plasticizing effect in modified poly(vinyl alcohol) systems". *Polymer International*, vol. 52, pp. 1820-826.
- Yoshii, F.; Makuuchi, K.; Darwis, D.; Iriawan, T.; Razzak, M. T. and Rosiak, J. M. (1995). "Heat resistance poly(vinyl alcohol) hydrogel". *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 46, pp. 169-174.