

Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта

В.И.Лозинский

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук
117813 Москва, ул. Вавилова, 28, факс (095)135 – 5085*

Рассмотрены механизмы криотропного гелеобразования поливинилового спирта, а также влияние характеристик полимера и режимов криогенной обработки на структуру и физико-химические свойства получаемых криогелей. Приведены сведения об особенностях замерзания концентрированных растворов поливинилового спирта. Обсуждено воздействие растворимых добавок, обладающих разными лиотропными свойствами, на протекание гелеобразования в замороженных системах. Рассмотрена возможность криокрекинга цепей поливинилового спирта. Библиография — 349 ссылок.

Оглавление

I. Введение	641
II. Особенности замерзания растворов поливинилового спирта	642
III. Зависимость свойств криогелей поливинилового спирта от характеристик гелеобразующего полимера	644
IV. Влияние условий криогенной обработки на свойства криогелей поливинилового спирта	646
V. Зависимость свойств криогелей поливинилового спирта от природы и состава исходного растворителя	649
VI. Заключение	651

I. Введение

Криогели на основе полимерных систем — макропористые гетерофазные студни, образующиеся в результате замораживания, выдерживания в замороженном состоянии и последующего оттаивания исходных растворов или коллоидно-дисперсных объектов (коллоидные растворы, пасты, коагуляты и т. п.), в которых либо уже имеются, либо специально создаются (например, введением кросс-агента) предпосылки для структурирования и превращения в гель. При этом обязательным условием формирования гетерогенных гелей является кристаллизация (замерзание) основной массы низкомолекулярной жидкости (растворителя). После ее размораживания получаются анизотропные макропористые гелеобразные полимерные продукты, называемые криогелями или криоструктуратами.^{1–4} Как и в случае обычных гелей, формируемых в среде жидкого растворителя, узлы пространственной сетки криогелей могут иметь различную природу: фиксироваться ковалентно (химически-сшитые препараты), поддерживаться за счет малодиссоциированных солевых или координационно-ионных связей (ионотропные системы), стабилизироваться силами нековалентных взаимодействий (термообратимые (физические) криогели), сочетать эти типы межмолекулярных контактов.^{4–9}

Хотя отдельные примеры возникновения гелеподобных структуратов после замораживания — оттаивания растворов или дисперсий полимеров известны достаточно давно (так, в Германии в 1940-х годах производились губки, сформиро-

ванные замораживанием крахмального клейстера¹⁰), систематическое изучение данного вида гелеобразования стало проводиться лишь в последние 15 лет. В результате этих исследований сложились определенные представления об основных механизмах процессов криотропного гелеобразования, специфических эффектах, характерных только для этого процесса, его общих чертах с гелеобразованием в незамороженных системах, а также о влиянии различных параметров каждой из стадий криогенной обработки на свойства получаемых материалов.^{2, 4–9, 11, 12}

В настоящем обзоре рассмотрено криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта (ПВС). Криогели на основе ПВС представляют большой интерес как в научном плане, так и в прикладном. Они нашли широкое применение в биотехнологии, медицине, пищевой промышленности и др. Во многом этот интерес обусловлен превосходными механическими, диффузионными и теплофизическими свойствами криогелей ПВС (криоПВСГ), доступностью самого полимера, его нетоксичностью и биосовместимостью, а также относительной несложностью методики формирования геля (раствор ПВС просто замораживают в течение некоторого времени, а затем оттаивают). Варьируя характеристики используемого полимера (молекулярную массу, молекулярно-массовое распределение, содержание остаточных О-ацильных групп, тактичность, концентрацию ПВС в системе), состав растворителя, природу добавок (если таковые вводятся), а также режим криогенной обработки (температуру и продолжительность замораживания, скорость оттаивания, число циклов перемораживания и др.), можно в широких пределах регулировать физико-химические показатели конечных гелей, их макро- и микроструктуру. Все эти аспекты будут обсуждены в последующих разделах обзора.

Впервые способность ПВС давать гели после замораживания — оттаивания его растворов (здесь и далее речь идет в основном о полимере с незначительным содержанием ацильных остатков в боковых цепях), по-видимому, была обнаружена Иноуэ.^{13–17} Он описал приготовление рыболовных гелевых приманок из смеси раствора ПВС с наполнителями

В.И.Лозинский. Доктор химических наук, заведующий лабораторией криохимии (био)полимеров ИНЭОС РАН. Телефон: (095)135 – 6492. Область научных интересов: криохимия полимерных систем, процессы гелеобразования, гелевые материалы для биотехнологии, медицины, пищевой промышленности; экология — технология переработки отходов, содержащих природные и синтетические полимеры.

Дата поступления 16 июля 1997 г.

и ароматизаторами. Для получения гелей исходную суспензию, залитую в соответствующую форму, сначала замораживали при температуре ниже -5°C в течение нескольких десятков часов, а затем оттаивали. В научной литературе прямое указание на подобное гелеобразование было сделано в статье Кухарчик и Барамбойма,¹⁸ которые отмечали, что в случае растворов ПВС ($M = 80\,000$) с концентрацией $> 3 \text{ г} \cdot 100 \text{ мл}^{-1}$ криолитические циклы (замораживание в течение 2 мин при температуре -78°C и оттаивание при 25°C в течение 15 мин) приводят не только к повышению вязкости, но и к застудневанию. Однако ни о каких особенностях подобного желеобразования ПВС и свойствах криогелей в работе¹⁸ не сообщалось.

Стоит упомянуть также работы польских авторов,^{19,20} которые методом светорассеяния обнаружили промотирующее воздействие криогенной обработки на ассоциацию макромолекул ПВС в водных средах, и несколько более позднюю работу Пеппаса.²¹

Некоторое время спустя криогели ПВС как бы «открыли» вновь. Вероятно, это связано с обнаружением возможности повышения механической прочности криопВСГ в результате многократного замораживания–оттаивания уже полученного криогеля^{12,22–31} или частичной дегидратации замороженного образца в вакууме (частичная лиофилизация).^{32–40}

По данным реферативного издания *Chem. Abstr.* по криотропному гелеобразованию ПВС опубликовано ~ 500 работ, при этом в обобщающих работах Намбу¹¹ (1990 г.), Пеппаса и Стауффера¹² (1991 г.) и нашем обзоре⁴¹ (1992 г.) рассмотрена лишь незначительная часть из этих публикаций. Цель настоящей работы — дать более охватывающую картину состояния исследований по данной проблеме, а также отметить еще неясные вопросы.

II. Особенности замерзания растворов поливинилового спирта

Хорошо известно, что длительное выдерживание концентрированных водных растворов ПВС при комнатных температурах приводит к гелеобразованию (см., например, работы^{42–46}). Аналогичного результата, но быстрее, можно достичь охлаждением системы (без замораживания)^{20,47} или ухудшением термодинамического качества растворителя введением добавок нерастворителя.^{48–52} Во всех этих случаях формируются низкоплавкие (температура плавления $T_m < 30\text{--}40^{\circ}\text{C}$), механически слабые и, как правило, почти прозрачные (опалесцирующие) термообратимые гидрогели. Если же концентрированные водные растворы ПВС сначала заморозить, а затем после выдерживания в течение некоторого времени оттаять, то в определенных условиях вместо прозрачных гидрогелей образуются мутные, упругие, высокоплавкие ($T_m > 60\text{--}80^{\circ}\text{C}$) гетерогенные гели — криогели. Очевидно, что поведение системы вода–ПВС при криогенном воздействии должно оказывать влияние на свойства получаемых криогелей и кинетику их формирования.

На рис. 1 дана обобщенная картина изменения температуры системы на всех стадиях криоструктурирования, т. е. при замораживании, пребывании в замороженном состоянии и размораживании. Участок $A\text{--}B$ соответствует охлаждению образца от исходной температуры до температуры начала кристаллизации растворителя (для растворов ПВС часто наблюдается переохлаждение до T_u). На участке $C\text{--}D$ за счет выделения скрытой теплоты кристаллизации льда обычно регистрируется «плато кристаллизации», однако при высоких скоростях охлаждения ($v_c > 40 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$) это плато в реальном масштабе времени может и не наблюдаться.⁵³ Между точками D и E происходит дальнейшее понижение температуры вплоть до заданного экспериментальным значением (T_s).

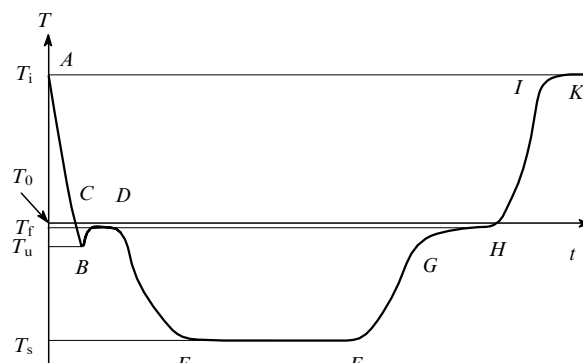


Рис. 1. Обобщенная термограмма процесса криотропного гелеобразования.

T_i — начальная температура системы, T_0 — температура замораживания чистого растворителя, T_f — температура замораживания системы, T_u — низшая температура переохлаждения, T_s — температура выдерживания образца в замороженном состоянии.

Было показано,^{4,54,55} что для 5–10%-ных водных растворов ПВС депрессия температуры кристаллизации системы ($T_0 - T_f$) не превышала $0.3\text{--}0.8^{\circ}\text{C}$, что же касается глубины переохлаждения, то этот показатель ввиду вероятностного характера процессов нуклеации льда⁵⁶ плохо воспроизводим по температуре. В основном тенденция такова: с повышением концентрации ПВС в исходном растворе значение температуры переохлаждения (T_u) понижается, при этом с большей скоростью протекает собственно льдообразование. Чем выше скорость кристаллизации, тем обычно мельче формирующиеся поликристаллы замерзающей низкомолекулярной жидкости.⁵⁷ Так, размеры кристаллов льда в замороженном при -10°C 7%-ном водном растворе ПВС в несколько раз меньше, а в 14%-ном растворе — на 1–2 порядка меньше, чем в замерзшей чистой воде.⁵⁸

Такая микроструктура армированного полимером льда существенно сказывается на физико-механических характеристиках замерзших образцов,⁵⁹ причем заметное упрочнение подобного композитного льда наблюдается даже при 1%-ном содержании ПВС в исходном растворе, а предел прочности при одноосном сжатии замороженного при -10°C 10%-ного препарата уже на порядок выше, чем у чистого льда. Причем со временем этот показатель медленно возрастает, что, как показали исследования с использованием метода ЯМР,⁵⁸ сопровождается постепенным уменьшением количества невымороженной воды.

Важную информацию о свойствах системы вода–ПВС при различных отрицательных температурах дало изучение спектров ЭПР спиновое зонда (2,2,6,6-тетраметил-4-гидроксиперидин-1-оксил), введенного в исходный раствор полимера до замораживания. Найдено,^{60–63} что времена корреляции вращательной подвижности стабильного нитроксильного радикала, непосредственно зависящие от вязкости микроокружения, где происходят реориентационные движения зонда, для неглубоко замороженных растворов ПВС отвечают вращению нитроксильного радикала в сильновязкой, но жидкой среде. Это свидетельствует о том, что подобные отвержденные замораживанием растворы полимеров (в частности, водные растворы ПВС) представляют собой как минимум двухфазные системы, включающие кристаллическую фазу замороженного растворителя и фазу высококонцентрированного раствора полимера — так называемую жидкую микрофазу.^{64–66} С помощью специальной методики⁶⁰ анализа спектральных данных ЭПР были проведены количественные оценки объема таких жидких микрофаз замороженных растворов ПВС. Показано, что количество жидкой компоненты изменяется от $0.86\text{--}0.88 \text{ г H}_2\text{O}$ на 1 г полимера при -9°C до $0.75 \text{ г H}_2\text{O}$ на 1 г полимера

при -85°C ; последняя величина была предельной и относилась к невымораживаемой воде. Примерно тот же результат ($\sim 0.8-0.9$ г H_2O на 1 г полимера) был получен с использованием спектроскопии ЯМР^{67,68} и дифференциальной сканирующей калориметрии.⁶⁹ Учитывая 10–15%-ную ошибку определения каждым из этих методов, такое совпадение следует признать очень хорошим.

В области «высоких» отрицательных температур (от -1 до -7°C) наблюдаются гистерезисные явления (рис. 2), т. е. количество жидкой микрофазы, а значит, и концентрация растворенного в ней полимера при реальных (далеких от равновесных) режимах охлаждения или нагревания сильно зависит от термической предыстории системы. В частности, если достаточно быстрое нагревание замороженного образца остановить при какой-то промежуточной температуре (на рис. 2 это -4°C), то система постепенно релаксирует к более равновесному фазовому состоянию (переход 3, рис. 2). Поэтому чем медленнее осуществляется охлаждение замораживаемого препарата или, соответственно, его нагревание при оттаивании, тем в большей степени успевают произойти возможные превращения жидкой воды в лед или обратно и тем более близким к равновесному будет количество жидкой микрофазы.

Прямые наблюдения при отрицательных температурах за подвижностью невымороженной части воды в системе вода–ПВС были выполнены^{67,68} с помощью спектроскопии ЯМР ^2H , для чего полимер растворяли в D_2O . Сигналы ЯМР дейтронов тяжелой воды в твердом и жидком состояниях различаются по ширине на 2 порядка, поэтому можно регистрировать спектры, относящиеся к молекулам D_2O , не входящим в структуру льда. Спектры ЯМР ^2H 10%-ного раствора ПВС ($M = 82\,000$), замороженного вплоть до температуры -52.2°C , что на 56° ниже точки кристаллизации чистого растворителя ($T_0 = +3.8^{\circ}\text{C}$), содержат один симметричный сигнал, не имеющий квадрупольного расщепления. Ширина этого сигнала зависит от температуры и в указанном выше интервале температур меняется от нескольких десятков до ~ 5000 Гц. При этом характер спектров свидетельствует о практически изотропной реориентации молекул растворителя, что говорит о быстрой (10^{-5} с во временной шкале ЯМР) вращательной и поступательной диффузии воды в изотропном пространстве; т. е. в незамороженной жидкой микрофазе молекулы воды испытывают взаимодействия, практически равноценные и равновероятные во всех направлениях. Та же часть растворителя, которая находится возле анизотропных границ раздела фаз, во-первых, мала, и, во-вторых, она, по-видимому, быстро обменивается с молекулами из объема жидких включений. При дальнейшем охла-

дении образца до температур на $60-70^{\circ}$ ниже точки его замерзания симметричный гауссов пик (с шириной ~ 5 кГц на полувысоте) трансформируется в двухкомпонентный сигнал, верхняя компонента которого уширена еще в 4 раза, а нижняя компонента, так называемый «пьедестал», отвечает сигналу с сильно увеличенным временем спин-решеточной релаксации. Было высказано предположение,⁶⁷ что подобный характер спектра при этих температурах обусловлен замедленным обменом ядер ^2H растворителя и полимера.

Таким образом показано, что умеренно замороженные растворы ПВС представляют собой гетерофазные объекты, содержащие невымороженный подвижный растворитель, минимальное количество которого отвечает соотношению ~ 4 молекулы воды на 3 полярные группировки цепи.

Еще одним эффектом, который в принципе может иметь место при замораживании растворов полимеров, в том числе и водных растворов ПВС, является криокрекинг, т. е. криогенная механодеструкция цепей высокомолекулярных соединений под действием динамических напряжений, возникающих при кристаллизации низкомолекулярного растворителя. На возможность подобных механохимических превращений полимеров при замораживании–оттаивании их растворов первыми обратили внимание Берлин с соавт.^{70–73} Несколько позже Желлинек и Фок⁷⁴ рассчитали критическое значение скорости движения фронтов кристаллизации растворителя (v_{cr}) и перемещения микропотоков жидкости перед растущими гранями кристаллов, необходимое, чтобы развить усилия, достаточные для разрыва ковалентных связей основного каркаса карбоцепных полимеров. Эти вычисления были выполнены для двух видов физического воздействия на макромолекулу: а) удар поперек цепи, закрепленной (вмороженной) за оба конца (что, вообще говоря, крайне маловероятное событие), и б) фрикционное сдвиговое усилие потока жидкости впереди фронта кристаллизации на закрепленную одним концом цепь. Расчет дал следующие значения v_{cr} : $\sim 100 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ в первом случае и $\sim 0.5 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ во втором. На практике же для препаратов объемом в несколько миллилитров достигаемые скорости не превышают $0.002-0.003 \text{ м} \cdot \text{с}^{-1}$ (см.⁷⁵). Для препаратов объемом в несколько микролитров при очень быстром их замораживании (например, в жидком азоте) можно добиться повышения скорости на 1–2 порядка, но даже такое увеличение скорости позволяет лишь приблизиться ко второму случаю. Поэтому ожидать реальных проявлений механодеструкции ПВС при неглубоком замораживании его растворов в режимах, применяемых для формирования криоПВСГ, видимо, не следует.

Так, Кухарчик и Барамбойм,^{18,76} изучая поведение растворов ПВС при оттаивании и замораживании с помощью капиллярной вискозиметрии, не обнаружили никакого крекинга ПВС ни при однократном, ни при многократном замораживании–оттаивании разбавленных и полуразбавленных растворов полимера ($M = 80\,000$). Тем не менее описаны факты, свидетельствующие, по мнению авторов работ^{77–80}, о протекании гомолитического расщепления ПВС под влиянием криогенного воздействия; при этом также высказывалось предположение,⁷⁷ что наряду с крекингом параллельно происходит ковалентная сшивка молекул полимера за счет реакций образующихся макрорадикалов с соседними цепями.

Однако тщательная проверка результатов работ^{77–80} не подтвердила сделанных в них выводов.^{81,82} Прежде всего криоПВСГ являются термообратимыми гелями, они плавятся при нагревании (например, на кипящей водяной бане), причем вязкости исходных растворов ПВС ($c_p = 6-10\%$) различной молекулярной массы ($69\,000-110\,000$) и растворов, получаемых из соответствующих криогелей после плавления последних, фактически не отличаются, что указывает на отсутствие межмолекулярной сшивки. Капиллярная вискозиметрия не выявляет надежно детектируемых изменений характеристической вязкости препаратов ПВС при усло-

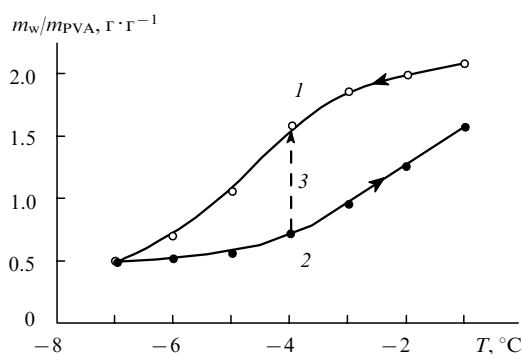


Рис. 2. Зависимость относительного количества незамерзшей воды от температуры замороженного 10%-ного раствора ПВС (m_w — масса воды, оставшейся жидкой в замороженном образце; m_{pVA} — масса вещества (ПВС), растворенного в жидкой микрофазе).⁶⁰ 1 — охлаждение образца после плато кристаллизации чистой воды; 2 — нагревание; 3 — режим термостатирования при -4°C .

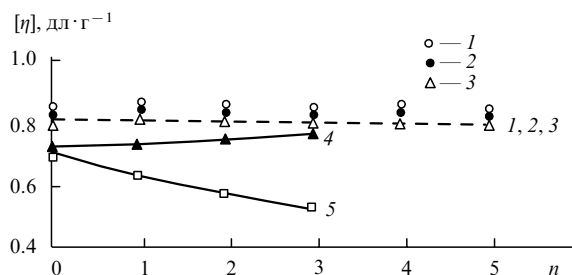


Рис. 3. Зависимость характеристической вязкости $[\eta]$ ПВХ от числа циклов замораживания – оттаивания (n) 10%-ного раствора ПВХ марки 20/1.

1–3 — ПВХ, очищенный переосаждением ($M = 81\,700$, СД = 98%); 4, 5 — неочищенный ПВХ (две разные партии полимера технической квалификации). Режимы криогенной обработки: 1, 4, 5 — $v_c = 1.8$ град·мин^{−1} (замораживание при -15°C и выдерживание в течение 18 ч при этой температуре), скорость нагревания $v_{th} = 1.0$ град·мин^{−1}; 2 — $v_c = 1.8$ град·мин^{−1}, $v_{th} = 0.3$ град·мин^{−1}; 3 — $v_c = 180$ град·мин^{−1} (замораживание в жидком азоте в течение 30 мин и выдерживание в течение 18 ч при -15°C), $v_{th} = 0.3$ град·мин^{−1}.

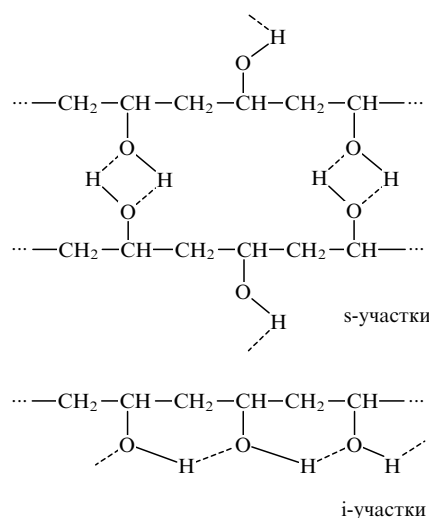
вии, что исходный полимер не содержит каких-либо примесей. Так, прямые 4 и 5 на рис. 3 показывают зависимость $[\eta]$ от числа циклов криогенной обработки растворов двух разных партий одной марки ПВХ технической квалификации, для которых наблюдается как снижение (прямая 5), так и повышение (прямая 4) $[\eta]$, в то время как варьирование в широких пределах режимов замораживания – оттаивания растворов того же полимера, очищенного переосаждением, не вызывает изменений характеристической вязкости (прямые 1–3, рис. 3). Таким образом, содержащиеся в промышленных ПВХ возможные реакционноспособные примеси, концентрирующиеся в жидкой микрофазе замороженных препаратов, могут служить причиной изменения свойств полимера, регистрируемых после криогенного воздействия. Какие именно это примеси — не известно, их состав и количество неодинаковы в разных партиях полимера одной и той же марки. В случае же образцов чистого ПВХ изменений молекулярной массы и проявлений механодеструкции не обнаруживается ни вискозиметрически, ни с помощью высокоэффективной ГПХ, ни какими-либо другими физико-химическими методами — ИК, ЭПР и т.д.^{81,82} Поэтому с точностью до чувствительности использованных аналитических процедур можно констатировать, что крекинг цепей ПВХ при криогенной обработке если и имеет место, то в ничтожной степени, что никак не отражается на криотропном гелеобразовании данного полимера.

III. Зависимость свойств криогелей поливинилового спирта от характеристик гелеобразующего полимера

Структура и свойства криогелей ПВХ зависят от многих факторов, включающих как характеристики самого полимера, так и условия низкотемпературного гелеобразования. Одним из важнейших показателей, определяющих принципиальную возможность формирования криопВВСГ, является содержание в полимере остаточных О-ацетильных группировок.^{9,24,25,83} В большинстве описанных случаев криогели готовили из поливиниловых спиртов, полученных омылением поливинилацетата. Было найдено, что при степени деацетилирования (СД) ниже 90% криопВВСГ не образуются ни в каких, даже самых благоприятных условиях. При содержании ОАс-остатков в количестве 5% получают очень слабые криогели, реологические характеристики которых даже трудно корректно измерить. И только на основе

концентрированных водных растворов ПВХ высокодеацетилированных марок (СД > 97%) можно сформировать достаточно прочные криогели. Учитывая, что в образующихся гелях связи между полимерными цепями имеют нековалентную природу, т.е. межмолекулярные контакты в зонах микрокристалличности обеспечиваются множественными водородными связями между вторичными спиртовыми группами различных цепей,^{35,84} к очевидным причинам «плохого» гелеобразования недостаточно деацетилированных препаратов ПВХ следует отнести стерические препятствия, создаваемые объемными ОАс-остатками, мешающие замыканию протяженных комплементарных контактов.

Известно,^{43,85,86} что макромолекулы атактических поливиниловых спиртов в водной среде склонны к ассоциации, при этом межмолекулярные водородные связи в основном возникают при участии ОН-групп синдиотактических (s) блоков ПВХ, а внутримолекулярные — при участии ОН-групп изотактических (i) фрагментов.



Таким образом, чем выше содержание s-диад в используемом полимере, тем сильнее в его растворах проявляется тенденция к фазовому расслоению^{87,88} с образованием микрогелевой фракции, геля или даже осадка. Криогели на основе ПВХ, обогащенного синдиотактическими фрагментами, имеют более высокую степень кристалличности⁸⁹ по сравнению с образцами на основе атактического полимера примерно той же молекулярной массы, что свидетельствует о сохранении указанной тенденции и при криотропном гелеобразовании этого полимера. К сожалению, криопВВСГ, приготовленные из поливиниловых спиртов с повышенным содержанием s-участков, изучены недостаточно хорошо, хотя интерес к подобным исследованиям несомненен, тем более что сейчас интенсивно разрабатываются новые пути синтеза ПВХ с регулируемой тактичностью.

Вполне очевидно, что молекулярная масса полимера, используемого для формирования криогелей, должна оказывать влияние на их свойства. Так, из высококонцентрированных ($c_p = 20\text{--}40\%$) растворов ПВХ с низкой степенью полимеризации ($M < 30\,000\text{--}40\,000$) получают довольно слабые криопВВСГ,^{4,11,24,54,90} поэтому для формирования прочных криогелей предпочтительно применение марок ПВХ с $M > 50\,000$.

На рис. 4 приведены кривые ползучести эквипонцированных криопВВСГ, приготовленных из ПВХ с различным содержанием остаточных ОАс-групп и различной степенью полимеризации. При близких значениях молекулярных масс (кривые 2 и 4) дополнительное присутствие в полимере даже небольших количеств (1.3%) неомыленных боковых группировок дает криогель с втрое большей податливостью, а в образцах с почти одинаковой степенью деацетилирования

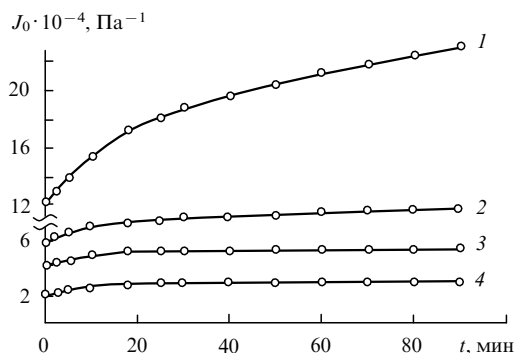


Рис. 4. Кривые ползучести криогелей, сформированных из 10%-ных водных растворов ПВС различной молекулярной массы и степени дезацелирования.^{54, 91} 1 — $M = 69\,000$, СД = 98%; 2 — $M = 90\,000$, СД = 98%; 3 — $M = 110\,000$, СД = 98%; 4 — $M = 95\,000$, СД = 99.3%. Режим криоструктурирования: $T_s = -10^\circ\text{C}$, $t_s = 24$ ч, $v_{th} = 1.0$ град·мин⁻¹.

ПВС (кривые 1, 2 и 3) получают тем менее податливые (более упругие) криоПВСГ, чем выше молекулярная масса полимера.⁵⁴ Эти и аналогичные результаты^{4, 24, 25, 90–93} о влиянии размеров макромолекул ПВС на различные характеристики соответствующих криогелей полностью согласуются с хорошо известными зависимостями свойств нековалентных термообратимых гелей (сформированных при положительных температурах) на основе как ПВС,^{49, 94–97} так и других полимеров.^{98–101} Поскольку с увеличением длины цепи возрастают гидродинамические размеры макромолекул, то в растворе повышается степень перекрывания клубков, возрастает число топологических зацеплений, т.е. увеличивается количество межмолекулярных контактов, вследствие чего у формирующегося геля образуется более частая физическая сетка. Такие гели обладают большими жесткостью и температурой плавления.

Аналогичным образом влияет на свойства криоПВСГ и изменение концентрации ПВС в исходном растворе — чем выше концентрация, тем более прочными и термостабильными (при прочих равных условиях) получаются соответствующие криогели.^{4, 9, 11, 12, 22–25, 35–37, 40, 54, 55, 58, 83, 84, 89, 91, 102–113} На рис. 5 показано, что криогель, образующийся при криообработке 10%-ного раствора ПВС, довольно податлив и заметно деформируется за время действия приложенной сдвиговой нагрузки, тогда как криогели, полученные из 14%-ного и,

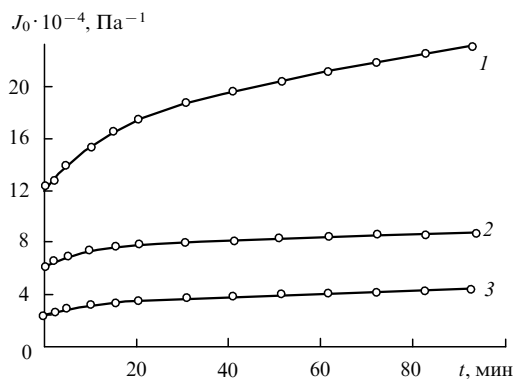


Рис. 5. Кривые ползучести криогелей, сформированных из водных растворов ПВС ($M = 69\,000$, СД = 98%) с различным содержанием полимера: 1 — 10%, 2 — 14%, 3 — 16%.⁹¹ Режим криоструктурирования: $T_s = -10^\circ\text{C}$, $t_s = 24$ ч, $v_{th} = 1.0$ град·мин⁻¹.

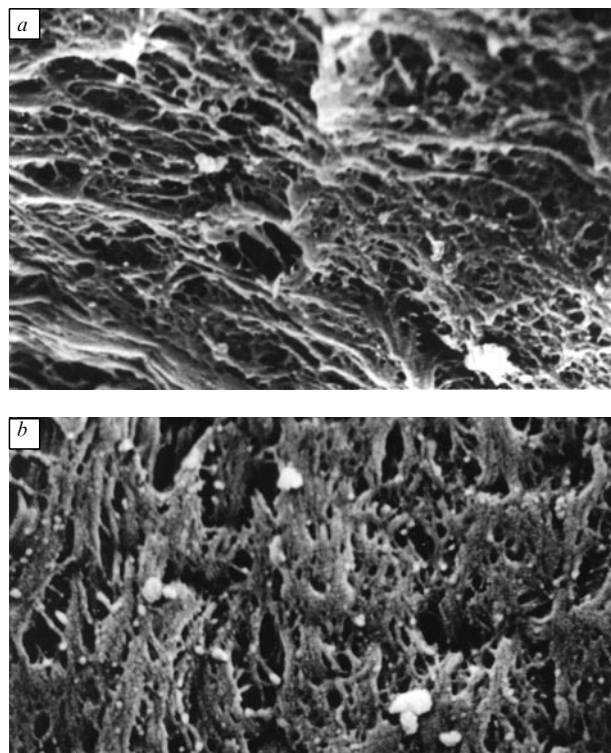


Рис. 6. Структура криогелей, сформированных из 14%- (a) и 16%-ного (b) водных растворов ПВС ($M = 69\,000$, СД = 98%).^{54, 91} Режим криоструктурирования: $T_s = -10^\circ\text{C}$, $t_s = 24$ ч, $v_{th} = 1.0$ град·мин⁻¹.

особенно, 16%-ного растворов ПВС, при тех же напряжениях сдвига проявляют лишь незначительную ползучесть.

Когда замерзает раствор ПВС, то сначала кристаллизуется чистый растворитель (см. рис. 1), а растворенное вещество концентрируется в еще жидкой части образца. Подобное криоконцентрирование существенно усиливает взаимодействия полимер–полимер, что в конце концов приводит к образованию устойчивых узлов пространственной сетки криогеля. Поскольку эти процессы протекают в гетерофазной системе, то после ее оттаивания получается гетерогенный гель. В нем под действием кристаллов замерзшего растворителя формируются поры различной величины и геометрии. Таким образом, растворитель выполняет роль порогена. Согласно данным электронной микроскопии, строение криоПВСГ, сформированных из растворов с неодинаковым содержанием полимера, различается, хотя такая особенность их структуры, как ярко выраженная гетерогенность, т.е. наличие микро- и макропор, характерна для любых криогелей ПВС. Так, на микрофотографиях (рис. 6, a и 6, b) показана морфология 14%- и 16%-ного криоПВСГ, кривые ползучести которых приведены на рис. 5 (кривые 2 и 3). Прежде всего обращает на себя внимание высокая пористость препаратов, причем при увеличении концентрации ПВС наблюдается некоторое уменьшение размеров макропор и утолщение элементов полимерной фазы гетерогенного геля, что хорошо согласуется с меньшей податливостью более концентрированного образца.

Пожалуй, единственной характеристикой ПВС, влияние которой на свойства криоПВСГ пока еще практически не изучено, является молекулярно-массовое распределение (ММР) гелеобразующего полимера. Тем не менее вполне очевидно, что использование ПВС с более узким ММР должно способствовать повышению прочностных показателей криогелей.

IV. Влияние условий криогенной обработки на свойства криогелей поливинилового спирта

Выше уже указывалось, что практически все параметры режимов криогенной обработки, хотя и не в одинаковой мере, оказывают влияние на характеристики криоПВСГ и динамику их образования. Эти вопросы исследованы достаточно подробно.

Температура процесса и эффективность теплообмена определяют возможность переохлаждения и скорость кристаллизации конкретного образца: обычно чем ниже T_f (см. рис. 1), тем меньше вероятность переохлаждения и тем быстрее протекает фазовый переход жидкость–твердое тело для основной массы низкомолекулярного растворителя. Изменяя условия теплопроводности (например, используя сосуды, изготовленные из разных материалов, или увеличивая толщину стенок сосуда, или применяя теплоизоляцию), можно управлять динамическими параметрами замораживания и оттаивания. В результате подобных экспериментов найдено,^{55, 102} что степень переохлаждения и скорость кристаллизации льда изменяются не симбатно с изменением скорости охлаждения, что указывает на сложный характер зависимости режимов замораживания концентрированных водных растворов ПВС от различных факторов процесса. Так, для 14%-ного раствора полимера, залитого в дюралюминиевую форму объемом 5 мл, при изменении v_c от 0.09 до 17.0 град·мин⁻¹ (т. е. почти в 190 раз) v_{cr} меняется в пределах от 0.35 до 2.5 град·мин⁻¹ (разница только в 7.1 раза), а реологические параметры получаемых криогелей вообще изменяются слабо и при прочих одинаковых условиях мало зависят от v_c . Поэтому, сравнивая свойства образцов криоПВСГ, сформированных при разных T_f , влияние динамики собственно замораживания можно практически не учитывать. В основном физические характеристики и структура криогелей ПВС определяются температурой и длительностью криогенного воздействия,^{24, 58, 91, 106, 114} правда, при условии, что оттаивание препаратов проводится в одинаковых условиях.^{55, 115} Так, обнаружено, что при непродолжительном (до 1 сут) выдерживании образцов в замороженном состоянии чем ниже T_f , тем менее податлив соответствующий криоПВСГ. С увеличением продолжительности криогенного процесса тенденция меняется (рис. 7). Образцы, выдержанные при -20°C , а еще через сутки и при -10°C , становятся более жесткими, чем препараты, выдерживавшиеся при -30°C . Причем характерно, что продолжительность выдерживания в замороженном состоянии перестает влиять на прочностные свойства последних довольно рано

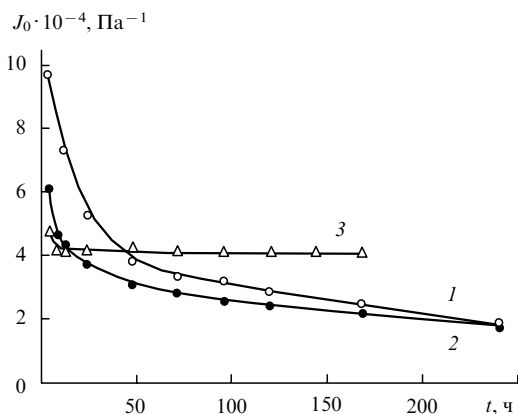


Рис. 7. Влияние температуры и продолжительности замораживания 14%-ных водных растворов ПВС ($M = 69\,000$, $\text{СД} = 98\%$) на реологические свойства образующихся криогелей.⁹¹ T_s , $^\circ\text{C}$: 1 — -10 , 2 — -20 , 3 — -30 .

(~ 1 сут), тогда как в образцах, выдержанных при -10 и -20°C после 10 суток криогенной обработки значения J_0 еще не успевают стабилизироваться,⁹¹ что говорит о продолжающихся при этих температурах изменениях, связанных, как уже отмечалось, с медленным уменьшением количества незакристаллизованного растворителя.⁵⁸

Теплофизические свойства криоПВСГ, как и прочностные показатели, также зависят от рассмотренных выше параметров: повышение степени дезацетилирования или молекулярной массы полимера, а также его концентрации в исходном растворе, способствуют возрастанию температуры плавления этих термообратимых гелей.^{11, 23–25, 35–37, 40, 54, 55, 83, 105, 106} Таким же образом влияет понижение T_f и увеличение продолжительности выдерживания образцов в замороженном состоянии.^{55, 106}

Однако самыми существенными факторами, кардинальным образом сказывающимися на свойствах криогелей ПВС, являются режимы размораживания образцов.^{55, 106, 109, 115, 116} Подробное изучение этой стадии криоструктурирования позволило установить принципиальные моменты механизмов данного типа гелеобразования. Было обнаружено,^{4, 54, 55} что если оттаивание проводить со скоростью более 10 град·мин⁻¹, то независимо от того, при каких условиях исходный раствор полимера замораживался и сколько потом экспонировался при температурах $-10\ldots-30^\circ\text{C}$, после такого «быстрого» оттаивания получается не гель, а вязкий и мутный коллоидный раствор. И наоборот, при медленном размораживании ($v_{th} \leq 0.05\text{--}0.01$ град·мин⁻¹) формируются очень упругие криогели.

На рис. 8,а показано влияние скорости оттаивания образцов на значения условно-мгновенной податливости (J_0) криогелей ПВС, а рис. 8,б демонстрирует зависимость того же реологического параметра от концентрации полимера в исходном растворе для двух серий опытов, в которых размораживание проводилось со скоростями 1.0 и 0.02 град·мин⁻¹.

Из рис. 8 видно, что податливость криогелей уменьшается по мере замедления оттаивания соответствующих препаратов: при $v_{th} = 1.0, 0.1$ и 0.02 град·мин⁻¹ $J_0 = 8.1 \cdot 10^{-4}, 0.6 \cdot 10^{-4}$ и $0.45 \cdot 10^{-4}$ Па⁻¹ соответственно (рис. 8,а). Если раствор ПВС выдержать при -20°C в течение 10 сут, а затем разморозить со скоростью 1.0 град·мин⁻¹, то получается криогель с $J_0 = 1.25 \cdot 10^{-4}$ Па⁻¹, если же скорость размораживания будет на порядок меньше ($v_{th} = 0.1$ град·мин⁻¹), то даже после 1-часового замораживания при -20°C образуется более жесткий криоПВСГ. Аналогичным образом уменьшение v_{th} дает возможность снизить концентрацию гелеобразователя без потери прочностных характеристик криоПВСГ (рис. 8,б).

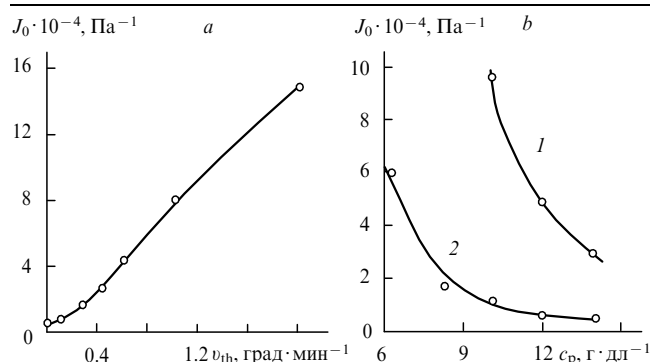


Рис. 8. Влияние скорости размораживания образцов (а) и концентрации полимера в исходном растворе (б) на реологические свойства криогелей, сформированных из водных растворов ПВС ($M = 69\,000$, $\text{СД} = 98\%$).⁵⁵ а — $c_p = 14\%$; б — $T_s = -20^\circ\text{C}$, $t_s = 1$ ч, $v_{th} = 1.0$ (1) и 0.02 град·мин⁻¹ (2).

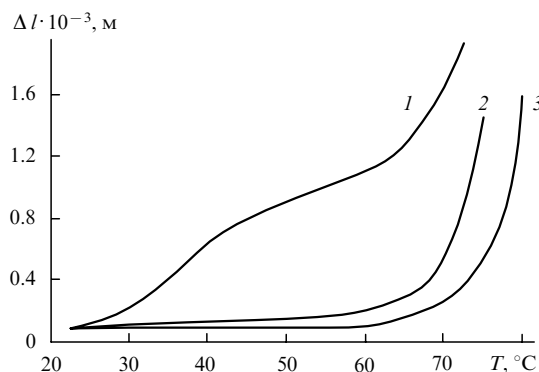


Рис. 9. Термомеханические свойства криогелей, сформированных из 14%-ных водных растворов ПВС ($M = 69\,000$, СД = 98%) при $T_s = -20^\circ\text{C}$ и $t_s = 1$ ч, размораживание которых осуществлялось с различными скоростями (v_{th} , град·мин $^{-1}$): 1 — 1.0, 2 — 0.2, 3 — 0.02.

На рис. 9 приведены термомеханические кривые образцов криогелей, размороженных с разными скоростями. Из рисунка видно, что медленно оттаивавшиеся препараты, во-первых, в меньшей степени деформируются под действием приложенной нагрузки с ростом температуры и, во-вторых, плавятся при большем нагреве, т. е. являются более термостабильными.¹⁰⁶ Присутствие двух участков перегиба на термомеханической кривой образца, размораживание которого проводилось достаточно быстро (кривая 1, рис. 9), свидетельствует о наличии в структуре такого геля по крайней мере двух типов узлов, отличающихся энергиями термической диссоциации. Первые плавятся при $35\text{--}45^\circ\text{C}$, вторые — при $60\text{--}65^\circ\text{C}$. Два эндотермических пика в тех же температурных диапазонах зарегистрированы и с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии,^{38, 116} причем первый из них, отвечающий распаду низкоплавких узлов, находился примерно при тех же температурах ($20\text{--}40^\circ\text{C}$), при которых плавятся обычные термообратимые гидрогели ПВС, образующиеся при старении концентрированных растворов полимера без замораживания.^{44, 117} Полное же плавление криоПВС, обусловленное термодиссоциацией высокоплавких узлов (зон микрокристалличности), происходит при температуре на десятки градусов выше, при этом значения T_m , как и другие характеристики этих гелевых объектов, чувствительны к термической предыстории образцов (табл. 1).⁵⁵

Если зависимость температуры плавления криоПВСГ от концентрации полимера в системе представить в координатах уравнения Эдриджа — Ферри⁹⁸

Таблица 1. Влияние условий криотропного гелеобразования на температуру плавления криоПВСГ.

Режимы криогенной обработки			T_m , °C
T_f , °C	t_f , ч	v_{th} , град·мин $^{-1}$	
-10	24	1.00	73.5 ± 0.3
		1.00	74.0 ± 0.2
		0.20	74.8 ± 0.2
		0.02	76.0 ± 0.2
	72	1.00	74.1 ± 0.2
-20	240	1.00	74.4 ± 0.1
	24	1.00	73.7 ± 0.2

Примечание. Применяли 14%-ный раствор ПВС с $M = 69\,000$ и СД = 99.0%.

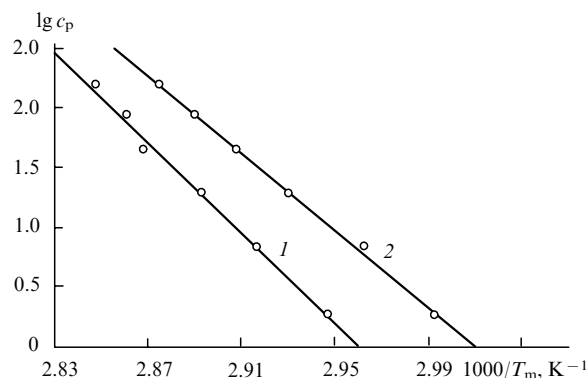


Рис. 10. Взаимосвязь температуры плавления криогелей и концентрации ПВС ($M = 69\,000$, СД = 98%) в исходных растворах, замороженных в течение 24 ч при -20°C и оттаиванных со скоростью 0.02 (1) и 1.0 град·мин $^{-1}$ (2),⁵⁵ представленная в координатах уравнения Эдриджа — Ферри.

$$\lg c_p = \frac{\Delta H}{2.3RT} + \text{const},$$

то можно оценить энтальпии плавления криогелей, полученных в разных условиях (рис. 10). Значения ΔH составляют 68 ± 2 кДж·моль $^{-1}$ для препаратов, размороженных со скоростью 1.0 град·мин $^{-1}$, и 87 ± 2 кДж·моль $^{-1}$ для препаратов, размороженных при $v_{th} = 0.02$ град·мин $^{-1}$ (см.⁵⁵). Сравнение этих величин с известными данными⁴⁴ для обычных гидрогелей ПВС, полученных при старении 10–20%-ных растворов полимера ($M = 60\,000$), температуры плавления которых лежат в интервале $14\text{--}28^\circ\text{C}$, а $\Delta H = 37$ кДж·моль $^{-1}$, наглядно показывает, что энергия термического распада узлов сетки криогеля как минимум вдвое выше, чем у обычного геля, т. е. хорошо видно промотирующее воздействие замораживания растворов ПВС на ассоциацию макромолекул данного полимера и его кристаллизацию.

От динамики размораживания зависит также микроструктура криогелей ПВС: чем медленнее осуществляется оттаивание, тем меньше, по данным растровой электронной микроскопии,^{4, 54, 55, 118} гетерогенность препаратов. Согласно данным просвечивающей электронной микроскопии,⁹¹ первичными элементами надмолекулярной структуры криоПВСГ являются глобулярные образования диаметром $0.01\text{--}0.02$ мкм, объединяющиеся в более крупные глобулярные агрегаты диаметром $0.2\text{--}0.5$ мкм, которые, в свою очередь, образуют бусоподобные тяжи пространственной сетки макропористого криогеля. Интересно, что похожие глобулярные агрегаты обнаружены⁵¹ также и в структуре гидрогелей, получающихся либо при старении концентрированных растворов полимера, либо при введении нерастворителя.

Закономерен вопрос: если скорость замораживания растворов полимера мало влияет на свойства криоПВСГ, температура и время криогенной обработки оказывают определенное воздействие на характеристики криогелей, а динамика оттаивания имеет для них определяющее значение, то на какой именно стадии криоструктурирования происходит собственно гелеобразование — при замораживании (когда в результате кристаллизации льда происходит концентрирование полимера в жидкой микрофазе), во время выдерживания замороженных препаратов при отрицательной температуре или же в ходе оттаивания?

Было показано,⁵⁵ что если раствор ПВС сначала заморозить при -20°C в течение 1 ч, затем выдержать при температуре в интервале $-0.5\text{--}-6.0^\circ\text{C}$ и далее быстро (чтобы исключить влияние динамики оттаивания) разморозить, то зависимость реологических характеристик сформированных

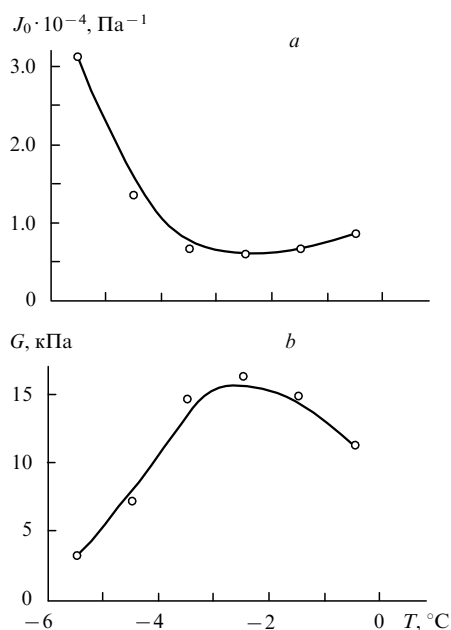


Рис. 11. Зависимость сдвиговых податливости (а) и модуля упругости (б) криогелей, сформированных из 14%-ного водного раствора ПВС ($M = 69\,000$, СД = 98%), от температуры выдерживания замороженных образцов в субнулевой области.^{4,55}

по такой схеме криогелей от температуры выдерживания имеет экстремальный вид (рис. 11). Наименее податливый (рис. 11,а), т. е. наиболее упругий криоПВСГ, образуется при выдерживании замороженной системы в области -2.5°C (рис. 11,б): выше и ниже этой температуры получаются менее прочные криогели. В целом же область наибольшей эффективности такого криотропного гелеобразования находится в субнулевой зоне температур — всего на несколько градусов ниже точки кристаллизации растворителя.

Отсюда становится понятным влияние кинетики размораживания на свойства криогелей ПВС: чем медленнее и ближе к равновесным условиям оттаивают образец, тем дольше он пребывает в области оптимальных для формирования сетки геля температур. Например, при быстром размораживании ($v_{\text{th}} = 10 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$) система «проходит» через область $-5 \div 0^\circ\text{C}$ всего за 30 с, при среднем режиме оттаивания ($v_{\text{th}} = 0.1 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$) — за 5 мин, а при медленном ($v_{\text{th}} = 0.02\text{--}0.01 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$) — за 4–8 ч. Таким образом, медленное повышение температуры при оттаивании в определенном смысле эквивалентно выдерживанию замороженных препаратов в течение длительного времени при температурах формирования наиболее прочных криогелей, когда в системе ПВС–вода в основном и образуются узлы пространственной сетки криоПВСГ. Если бы концентрированные водные растворы данного полимера при их охлаждении до температур наиболее интенсивного гелеобразования ($\sim -2.5^\circ\text{C}$) гарантированно замерзали, чему часто препятствуют эффекты переохлаждения, то в этом случае, по-видимому, вообще не требовалось бы использовать более низкие температуры. Фактически они необходимы для того, чтобы вызвать кристаллизацию льда.

С помощью спектроскопии ЯМР показано,^{67,68} что при отогреве замороженных препаратов после достижения некоторой пороговой области температур, находящейся на $4\text{--}6^\circ$ ниже точки кристаллизации системы, наблюдается резкое увеличение количества подвижного растворителя. Именно при этих температурах в еще твердом замороженном образце помимо прочно связанного невымораживаемого растворителя появляется дополнительное количество жидкой составляющей (см. также рис. 2). Благодаря частичному «подплавлению» льда возникает среда, в которой макромо-

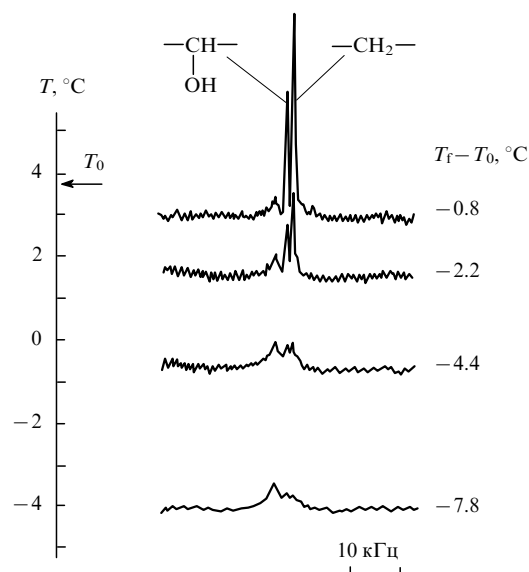


Рис. 12. Спектры ЯМР ^{13}C 10%-ного раствора ПВС ($M = 81\,700$, СД = 98%) в D_2O , замороженного при -20°C и затем выдержанного в течение 2 ч при температуре записи спектра.⁶⁷

лекулы (или их сегменты) приобретают некоторую подвижность, что в конечном итоге приводит к эффективным взаимодействиям полимер–полимер с формированием микрокристаллитов, выполняющих функцию узлов сетки криогеля.

На рис. 12 показано, как такая подвижность отражается на спектрах ЯМР ^{13}C системы ПВС–вода, где детектируются сигналы CH(OH) - и CH_2 -групп ПВС соответственно при 66 и 44 м. д. Поскольку полимер для съемки спектров растворен в D_2O , то шкала температур на рисунке приведена как в абсолютных цифрах, так и относительно $(T_f - T_0)$ точки плавления чистого растворителя.

При $T_f - T_0 = -7.8^\circ$ резонансные пики атомов углерода ПВС едва заметны, а тремя градусами выше, при $T_f - T_0 = -4.4^\circ$, уже наблюдаются хотя и слабые, однако вполне разрешенные сигналы. При дальнейшем повышении температуры, но еще за $2\text{--}3^\circ$ до температуры размораживания образца как целого, регистрируется «нормальный» спектр раствора полимера в D_2O . Отсюда следует, что в области температур на $5\text{--}6^\circ$ ниже точки замерзания системы лежит условная граница торможения быстрых (в частотной шкале ЯМР) движений карбоцепного каркаса ПВС. Оценка времен корреляции спин-решеточной релаксации атомов углерода полимера, служащая критерием подвижности кинетических сегментов цепи, показывает, что реориентационные движения ядер ^{13}C CH_2 -групп ПВС в замороженной при субнулевых температурах системе происходят на два порядка медленнее, чем в исходном жидком растворе. Именно из-за небольшой подвижности цепей полимера требуется достаточно продолжительное время для протекания криотропного гелеобразования. При этом становится понятной экстремальная зависимость реологических свойств криоПВСГ от температуры процесса криотропного структурирования в ее субнулевой области (см. рис. 11). С одной стороны, при температурах выше экстремальной точки существенно увеличивается количество подвижного растворителя, т. е. в жидкой микрофазе снижается удельная концентрация гелеобразователя и в результате уменьшается вероятность эффективных межмолекулярных контактов, которым также противодействует интенсификация тепловых движений в системе. С другой стороны, при температурах ниже экстремальной точки быстро убывает количество «дополнительного» подвижного растворителя (полимер удерживает только очень прочно связанную воду), т. е.

исчезает та жидкая среда, где могут осуществляться движения, сближающие взаимодействующие участки соседних цепей. Таким образом, даже на основе растворов с не очень высокой концентрацией ПВС, обеспечив продолжительное пребывание системы после замерзания в области температур $-2 \div -3^\circ$, например, во время медленного оттаивания, можно приготовить криогель, который будет в несколько раз менее податлив, чем криогель, полученный на основе существенно более концентрированного раствора полимера, но в условиях непродолжительного нахождения образца при субнулевых температурах (при $v_{th} = 0.02$ град·мин $^{-1}$ для 8%-ного раствора ПВС $J_0 = 1.55 \cdot 10^{-4}$ Па $^{-1}$ (см. рис. 8,б), а при $v_{th} = 1.0$ град·мин $^{-1}$ для 16%-ного раствора ПВС $J_0 = 7.9 \cdot 10^{-4}$ Па $^{-1}$ (см. рис. 5) при одинаковом времени замораживания $t_f = 1$ ч).

Что касается обсуждавшегося выше влияния на свойства криоПВСГ таких параметров криогенной обработки, как температура и время замораживания (см. рис. 7), то скорее всего они воздействуют на процесс формирования микрогелевой фракции, выполняющей затем функцию строительных блоков при образовании (в области субнулевых температур) геля во всем объеме образца. Во всяком случае, образующиеся жидкие коллоидные системы были тем более вязкими и мутными, чем дольше соответствующие объекты находились в замороженном состоянии.⁵⁴ Структура надмолекулярных агрегатов, входящих в состав подобной микрогелевой фракции пока не изучена, хотя такие данные были бы очень полезны для понимания природы обсуждаемых процессов.

Еще одним приемом криогенной обработки, позволяющим повысить прочностные характеристики криоПВСГ, является многократное замораживание–оттаивание системы ПВС–вода. Изучению этого феномена и его использованию посвящено большое число статей^{11, 12, 23–25, 28, 30, 40, 69, 84, 104, 105, 108, 119–134} и патентов^{22, 26, 27, 29, 135–151}. Многократная криогенная обработка («температурная пила») способствует более глубокому протеканию гелеобразования в этих системах. Так, криогель, полученный в результате четырех циклов замораживания–оттаивания раствора ПВС ($M = 75\,000$ и $СД = 99.5\%$, $c_p = 15\%$, $T_f = -20^\circ\text{C}$, $t_f = 24$ ч, оттаивание при 15°C в течение 7 ч), имеет на порядок больший динамический модуль Юнга,³⁰ чем образец, полученный в результате однократного цикла. Согласно данным рентгено-дифракционного анализа,^{28, 84} каждое последующее замораживание–оттаивание повышает в криоПВСГ содержание кристаллитов и их размеры. Множественное «прохождение» системой области температур наиболее интенсивного гелеобразования как при оттаивании, так и при замораживании (начиная со второго цикла уже не растворов, а криогелей) приводит к формированию новых дополнительных межмолекулярных контактов и к увеличению протяженности ранее имевшихся. Это, в частности, проявляется в возникновении многочисленных уплотненных областей в структуре криоПВСГ, наблюдаемых⁸⁴ даже в световом микроскопе. Правда, авторы работы⁶⁹ не считают это основной причиной увеличения прочности криогелей, приписывая главную роль усилению взаимодействий (водородного связывания) между молекулами воды и ОН-группами цепей ПВС по мере возрастания числа циклов перемораживания. Однако такой вывод представляется спорным, скорее, наоборот: в результате кристаллизации ПВС вода вытесняется из зон микрокристалличности. По-видимому, нельзя сбрасывать со счетов также и компактизацию надмолекулярных тяжей сетки криогеля чисто механическим сближением под действием граней растущих в ней кристаллов льда. В результате повышаются прочностные показатели криоПВСГ и увеличивается их термостабильность (возрастает T_m).^{40, 105}

Еще одним режимом криогенной обработки, влияющим на характеристики криогелей ПВС, является частичная

сублимация льда из замороженных образцов. Эта методика,^{31–39} как уже отмечалось во Введении, дает возможность повысить механическую прочность криоПВСГ, прежде всего за счет увеличения прочности поверхностных слоев препаратов,³⁷ поскольку возгонка паров воды протекает сначала из периферийных открытых участков замороженного блока, и лишь по мере продолжения вакуумирования закристаллизованный растворитель сублимируется из все более глубоких областей. Показано,^{35–37} что увеличение длительности подобной лиофилизации приводит к снижению податливости криогелей к сжатию, уменьшению тангенса угла механических потерь при приложении знакопеременной нагрузки и повышению прочности образцов на растяжение. Согласно патентным данным^{31–34, 38, 39, 152–162} степень дегидратации замороженных растворов ПВС, подвергаемых такой вакуумной обработке, может достигать $> 90\%$, т.е. может быть удалена почти вся несольватная вода. При последующем погружении ксерогеля в водную среду происходит его медленное набухание, после чего осмотические характеристики препаратов остаются неизменными в течение длительного времени.³⁷

Таким образом, криогенное воздействие на систему ПВС–вода позволяет в широких пределах варьировать свойства нековалентных криогелей данного полимера и видоизменять их макропористую структуру, причем доминирующим фактором, определяющим эффективность криотропного гелеобразования ПВС, является продолжительность пребывания замороженного препарата при «высоких» отрицательных температурах.

V. Зависимость свойств криогелей поливинилового спирта от природы и состава исходного растворителя

В предыдущих разделах речь шла о влиянии характеристик ПВС и режимов замораживания–оттаивания на протекание криотропного гелеобразования и параметры получающихся криогелей. При этом в качестве исходных объектов рассматривались только водные растворы полимера, не содержавшие заметных количеств иных компонентов. Однако несомненно, что природа используемого растворителя и присутствие различных добавок должны оказывать определенное воздействие как на процессы замерзания исходных растворов ПВС, объем и состав жидких микрофаз, область оптимальных температур гелеобразования (если таковое происходит), так и на свойства и текстуру формируемых материалов.

Например, 10–16%-ные растворы ПВС ($M = 69\,000$, $СД = 99.0\%$) в ДМСО ($T_0 = 18.4^\circ\text{C}$) при комнатной температуре в течение продолжительного времени остаются жидкими, а замораживание–оттаивание таких растворов, аналогично водным, приводит⁹ к получению криогелей. Однако морфологии криоПВСГ, полученных из водных и диметилсульфоксидных растворов, существенно различаются.^{107, 163} В частности, слой водного криоПВСГ толщиной 0.6 мм ($M = 74\,800$ и $СД = 99.5\%$, $c_p = 20\%$, $T_f = -20^\circ\text{C}$, $t_f = 10$ ч, оттаивание в течение 10 ч при 5°C) пропускает около 40% света с длиной волны 570 нм, а такой же слой криоПВСГ, сформированный из раствора в ДМСО, в котором органический растворитель замещен на воду, пропускает 76% света, т.е. он более прозрачен.¹⁶³ Кстати говоря, само образование криогелей ПВС из растворов в ДМСО опровергает упоминавшееся выше предположение авторов работы⁶⁹ о вовлеченности молекул воды в структуру тесных контактов между цепями полимера при формировании кристаллитов. Закономерности криотропного гелеобразования в системе ПВС–ДМСО практически те же, что и в системе ПВС–вода, хотя размеры молекул и физико-химические свойства ДМСО и H_2O существенно различаются. В сформированном из ДМСО криогеле можно полностью заместить

ДМСО на воду при длительном промывании. Это вряд ли удалось бы сделать, если бы молекулы ДМСО играли роль стабильных мостиков (через водородные связи) между цепями полимера.

Криопротекторные свойства ДМСО хорошо известны.^{164,165} 40–80%-ные добавки ДМСО к водным системам очень сильно понижают температуру замерзания последних. Если готовить растворы ПВС на основе смесей вода–ДМСО, то они при охлаждении желируются еще задолго до достижения температуры замерзания,^{89,95,96,166–169} давая прозрачные термообратимые гели, которые после отмытия ДМСО могут быть использованы для изготовления мягких контактных линз.¹⁶⁶ Однако если содержание ДМСО в исходной системе составляет либо до 30 об.%, либо более 90 об.%, то соответствующие растворы ПВС замерзают при -40°C ,¹⁰⁷ и после их оттаивания получают макропористые криогели (здесь важно применять быстрое замораживание, чтобы кристаллизация системы успевала пройти до начала гелеобразования).

Эффекты, обусловленные конкуренцией скоростей замораживания и формирования «обычных» гелей, наглядно были продемонстрированы при изучении процессов криотропного гелеобразования в системах вода–полиол–ПВС.^{170–172} Известно, что полиолы, такие как глицерин, этиленгликоль, олигоэтиленгликоли (ОЭГ) и т. п., при введении в водные растворы ПВС вследствие ухудшения термодинамического качества растворителя снижают критическую концентрацию гелеобразования полимера и повышают температуру перехода золь–гель.^{48–52} Однако сам процесс желирования при не очень высоком содержании таких полиолов является достаточно медленным, поэтому для получения криогелей его необходимо «обогнать» кинетически с помощью быстрого замораживания. Было найдено, что

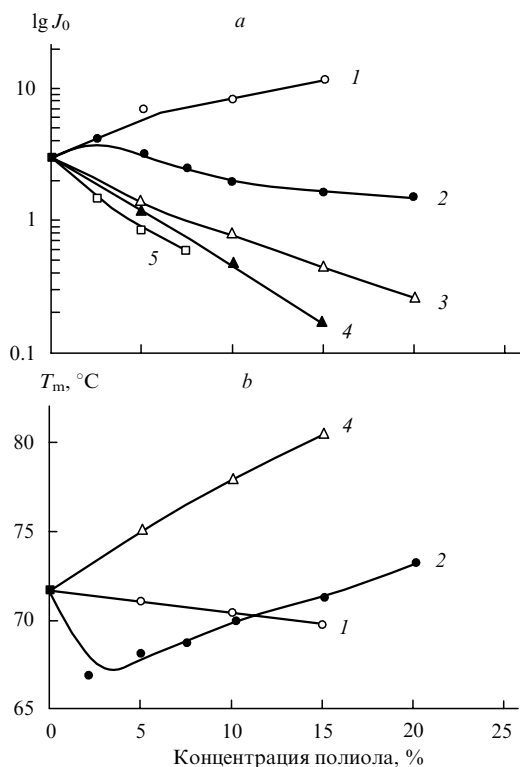


Рис. 13. Реологические (а) и теплофизические (б) характеристики криогелей, сформированных при -20°C ($t_s = 24$ ч, $v_{th} = 0.2$ град·мин $^{-1}$) из 10%-ных растворов ПВС ($M = 81\,700$, $\text{СД} = 98\%$) в присутствии добавок полиолов этиленгликоля (2), триэтиленгликоля (3), ПЭГ-400 (4) и ПЭГ-1000 (5).¹⁷²

скорость замораживания влияет на податливость криоПВСГ, приготовленных из водных растворов полимера с добавками олигомерных этиленгликолей: чем медленнее замерзает образец, тем слабее, при прочих одинаковых условиях, получаемый криогель.¹⁷² Основная причина уменьшения прочности таких образцов в том, что при медленном охлаждении желирование системы начинается еще до ее замерзания, вследствие чего кристаллизация льда протекает уже в массе формирующегося геля, нарушая его структуру. При быстром же замерзании обычный гель не успевает возникнуть, поэтому далее в гетерофазной замерзшей системе преимущественно «работают» механизмы криотропного гелеобразования, протекающего в существенно более концентрированной по полимеру среде, чем исходный раствор.

На рис. 13 показан характер влияния добавок этиленгликоля (ЭГ) и его олигомеров на реологические и теплофизические свойства соответствующих криоПВСГ. Увеличение содержания ЭГ в исходном растворе полимера приводит к менее жестким и легкоплавким криогелям (аналогичным образом действуют глицерин и пропиленгликоль), но, начиная с триэтиленгликоля, повышение концентрации соразвителя способствует упрочнению препаратов и росту их термостабильности (кстати, таким же образом влияют на свойства криоПВСГ и добавки сахарозы¹⁷³). Диэтиленгликоль занимает промежуточное положение: при содержании добавки до $\sim 5\%$ криогели получаются слабые, с возрастанием концентрации диэтиленгликоля происходит упрочнение криогеля. Было высказано предположение, что причиной упрочняющего воздействия ОЭГ является жидкофазное расслоение в незамерзших включениях, когда при кристаллизации льда из-за возрастания концентрации ПВС и низкомолекулярного полиола система попадает (по фазовой диаграмме) в область термодинамической несовместимости (жидкие двухфазные системы вода–ПВС–ОЭГ хорошо известны¹⁷⁴), в результате чего гелеобразователь дополнительно концентрируется в «своей» (т. е. обогащенной ПВС) жидкой микрофазе. Возрастание же концентрации полимера обычно приводит к упрочнению криогеля и повышению температуры его плавления, что и наблюдалось в эксперименте.

В работах^{54,175–177} было исследовано влияние электролитов на криотропное гелеобразование полимера. Оказалось, что по характеру воздействия на свойства криоПВСГ, сформированных на основе систем вода–соль (МХ)–ПВС (рис. 14), катионы и анионы располагаются в порядке, отве-

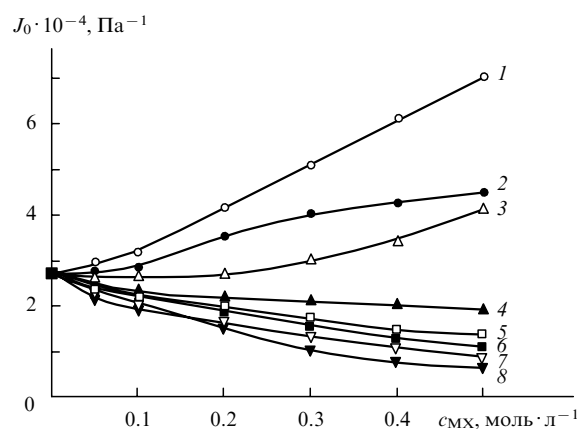


Рис. 14. Реологические свойства криогелей, сформированных при -20°C ($t_s = 24$ ч, $v_{th} = 0.2$ град·мин $^{-1}$) из 14%-ных растворов ПВС ($M = 69\,000$, $\text{СД} = 98\%$) в присутствии низкомолекулярных электролитов МХ различных концентраций.¹⁷⁷ 1 — NaSCN, 2 — NaBr, 3 — LiCl, 4 — NaCl, 5 — KCl, 6 — NaOAc, 7 — CsCl, 8 — NaF.

чающем положении соответствующих ионов в лиотропном ряду Гофмейстера, т. е. хаотропные ионы (Li^+ , Br^- , SCN^- и др.), дестабилизирующие водородное связывание, в определенной степени препятствуют образованию прочных криоПВСГ, а антихаотропные ионы (Cs^+ , F^- , OAc^- и т. п.) способствуют упрочнению криогелей. Нейтральные электролиты типа NaCl , слабо влияющие на водородные связи, проявляют небольшой упрочняющий эффект с увеличением концентрации вследствие явлений высаливания полимера.

Таким образом, состав растворителя, т. е. его криоскопические свойства, средство к ПВС, воздействие компонентов среды на водородное связывание, а также эффекты высаливания и всаливания влияют на протекание криотропного гелеобразования полимера и, следовательно, на параметры получаемых криогелей.

VI. Заключение

Благодаря высокой пористости и в то же время хорошей механической прочности, а также стабильности в любых биотехнологических средах материалы на основе криоПВСГ нашли широкое применение в различных областях биотехнологии. Криогели поливинилового спирта оказались превосходными носителями для иммобилизации биологических макромолекул^{159, 178–187} и клеток,^{4, 41, 188–265} причем не только микроорганизмов, неплохо выдерживающих криогенную обработку, но и некоторых клеток животных.^{266–268} Поскольку криоПВСГ устойчивы вплоть до температур 70–80°C, то соответствующие носители были использованы для иммобилизации как мезофильных клеток, так и термофильных микроорганизмов,^{210, 232, 237, 242, 245, 251} которые без потери активности функционировали более года при 60–65°C,^{242, 251} что является рекордным показателем для биокаталитических систем, включенных в термообратимые гелевые матрицы. Предложено также вводить полиольные криопротекторы для одновременной защиты чувствительных к замораживанию культур и повышения прочностных характеристик гелевого носителя.^{170, 172, 252}

На основе криогелей ПВС разработаны плотные питательные среды для культивирования микробных²⁶⁹ и растительных клеток, в частности, биомассы женьшеня.²⁷⁰ Использование подобных сред позволяет заменять ценный пищевой гелеобразователь агар-агар крупнотоннажным синтетическим полимером. В пищевой промышленности нашли применение покрытия из криоПВСГ для замороженных рыбы и мяса.^{271–275} Из микрогранулированного криоПВСГ (0.2–0.3 мм) созданы хроматографические материалы,²⁷⁶ а из более крупных (2–3 мм) окрашенных гранул или геля в форме мелкой рыбешки — искусственные насадки для спортивного и любительского рыболовства.^{13–17, 277} Очень интересным направлением использования смешанных криогелей (ПВС + полимер полиэлектролитной природы) является создание механохимических исполнительных элементов, имитирующих работу мышц (исследования в этой области особенно интенсивно проводятся в Японии^{127, 132, 278–292}). Имеются научные публикации и множество патентов, где описываются разнообразные варианты применяемых в биомедицине полимерных систем на основе криоПВСГ,^{28, 29, 31–34, 90, 92, 93, 110, 120, 129, 131, 135, 137–143, 146–149, 154–161, 266, 268, 293–310} содержащих как ПВС и его смеси с другими высокомолекулярными соединениями, так и представляющих собой композиты с дисперсными наполнителями — неорганическими (типа диоксида титана) или органическими (например, коллагеновые волокна^{303, 310} и др.). Указанные гели успешно испытывались в качестве заменителей хрящевой ткани,¹¹ протезов для челюстно-лицевой хирургии,^{11, 28, 29, 34, 148} материалов для офтальмологии,¹³⁹ и стоматологии,¹⁴⁷ защитных покрытий на раны и ожоги,^{31, 135, 154} не выделяющих воду охлаждающих накладок и холодных шлемов для предотвращения выпадения волос при химиотерапии

рака,^{31, 137, 138, 155–158, 293} катетеров специального назначения.¹⁴¹

Описано применение криоПВСГ в качестве гелевой среды для настройки и калибровки ЯМР-томографов,^{120, 140, 143} систем контролируемого выделения лекарственных веществ.^{12, 110, 129, 131, 142, 149, 161, 294, 297, 298, 302, 307, 309} Разрабатываются материалы для косметики^{311, 312} и т. д. По-видимому, могут найти применение макропористые мембраны из ПВС, формируемые приемами криогенного структурирования.^{123, 124, 153} Криоструктурирование растворов ПВС было предложено использовать также для приготовления искусственных льда и снега,^{59, 313} закрепления оттаявших грунтов.³¹⁴

Несомненно, что для успешного применения данных материалов в медицине, а также других областях науки и техники^{145, 315–333} необходимо базироваться на фундаментальных знаниях о механизмах криотропного гелеобразования ПВС и о влиянии характеристик полимера, а также параметров замораживания–оттаивания на свойства и структуру формируемых при этом криогелей. Все это способствует их дальнейшему всестороннему изучению. Исследования криоПВСГ касаются как механизмов гелеобразования,^{334–336} макроскопических свойств криоПВСГ и материалов на их основе,^{337–343} структуры гелей, сформированных в различных условиях,^{344–347} так и тонких эффектов, связанных с неодинаковым состоянием молекул растворителя в составе таких гетерофазных полимерных систем.^{348, 349} Именно поэтому главное внимание в обзоре было уделено этим вопросам, с практикой же применения криоПВСГ заинтересованный читатель может подробно ознакомиться в цитируемых работах.

Литература

1. V.I. Lozinsky, E.S. Vainerman, S.V. Rogozhin. *Colloid Polym. Sci.*, **259**, 1198 (1981)
2. С.В. Рогожин, Е.С. Вайнерман, В.И. Лозинский. *Докл. АН СССР*, **263**, 115 (1982)
3. А.с. 1008214 СССР; *Бюл. изобрет.*, (12), 131 (1983)
4. В.И. Лозинский. Дис. д-ра хим. наук. ИНЭОС РАН, Москва, 1994
5. В.И. Лозинский, Е.С. Вайнерман, С.В. Рогожин. В кн. *3-я Всесоюз. конф. по химии низких температур. (Тез. докл.)*. Москва, 1985. С. 18
6. V.I. Lozinsky, E.S. Vainerman, S.V. Rogozhin. In *The 31st IUPAC Symposium on Macromolecules "MACRO'87". Vol. 4. (Abstracts of Reports)*. Merseburg, 1987. P. 171
7. V.I. Lozinsky, E.S. Vainerman, S.V. Rogozhin. In *The International Conference "Networks'91". (Abstracts of Reports)*. Moscow, 1991. P. 50
8. В.И. Лозинский, М.Н. Корнеева, Е.С. Вайнерман, С.В. Рогожин. *Докл. АН СССР*, **270**, 101 (1983)
9. С.В. Рогожин, В.И. Лозинский, Е.С. Вайнерман, Л.В. Домотенко, А.М. Мамчис, С.А. Иванова, М.И. Штильман, В.В. Коршак. *Докл. АН СССР*, **278**, 129 (1984)
10. М. Рихтер, З. Аугустат, Ф. Ширбаум. В кн. *Избранные методы исследования крахмала*. Пищ. пром-сть, Москва, 1975. С. 14
11. M. Nambu. *Kobunshi Ronbunshu*, **47**, 695 (1990)
12. N.A. Peppas, Sh.R. Stauffer. *J. Contr. Release*, **16**, 305 (1991)
13. Пат. 47-012854 Япония; *Chem. Abstr.*, **77**, 153121 (1972)
14. Пат. 2146129 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **77**, 62982 (1972)
15. Пат. 48-030462 Япония; *Chem. Abstr.*, **81**, 38398 (1974)
16. Пат. 48-030463 Япония; *Chem. Abstr.*, **81**, 38397 (1974)
17. Пат. 3875302 США; *Chem. Abstr.*, **77**, 62982 (1972)
18. М.М. Кухарчик, Н.К. Барамбойм. *Высокомолекулярные соединения*, **14B**, 843 (1972)
19. A. Labudzińska. *Polimery*, **12**, 411 (1967)
20. A. Labudzińska, A. Ziabicki. *Kolloid-Z. Z. Polym.*, **243**, 21 (1971)
21. N.A. Peppas. *Makromol. Chem.*, **176**, 3433 (1975)
22. Пат. 57-130543 Япония; *Chem. Abstr.*, **98**, 108337 (1983)
23. M. Watase, K. Nishinari, M. Nambu. *Cryo-Letters*, **4**, 197 (1983)
24. M. Watase. *Nippon Kagaku Kaishi*, 973 (1983)

25. M.Watase. *Nippon Kagaku Kaisi*, 1254 (1983)
26. Пат. 107055 Европа; *Chem. Abstr.*, **101**, 78891 (1984)
27. Пат. 61-021178 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 171578 (1986)
28. M.Nagura, M.Nagura, H.Ishikawa. *Polym. Commun.*, **25**, 313 (1984)
29. Пат. 60-199453 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 56475 (1986)
30. M.Watase, K.Nishinari. *Makromol. Chem.*, **186**, 1081 (1985)
31. M.Watase, K.Nishinari. *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, **23**, 1803 (1985)
32. Пат. 57-190072 Япония; *Chem. Abstr.*, **98**, 129328 (1983)
33. Пат. 0095892 Европа; *Chem. Abstr.*, **100**, 74018 (1984)
34. Пат. 58-036630 Япония; *Chem. Abstr.*, **99**, 58899 (1983)
35. Пат. 58-215424 Япония; *Chem. Abstr.*, **100**, 109154 (1984)
36. M.Watase, K.Nishinari, M.Nambu. *Polym. Commun.*, **24**, 52 (1983)
37. M.Watase, K.Nishinari. *Polym. Commun.*, **24**, 270 (1983)
38. K.Nishinari, M.Watase, K.Ogino, M.Nambu. *Polym. Commun.*, **24**, 345 (1983)
39. Пат. 058497 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 108337 (1983)
40. Пат. 070986 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 129328 (1983)
41. В.И.Лозинский, А.В.Вакула, А.Л.Зубов. *Биотехнология*, (4), 5 (1992)
42. С.Н.Ушаков. *Поливиниловый спирт и его производные. Т.1, 2*. Изд-во АН СССР, Москва; Ленинград, 1960
43. J.C.Pritchard. *Poly(vinyl alcohol). Basic Properties and Uses*. Gordon and Breach, London, 1970. 139 p.
44. R.Maeda, T.Kawai, R.Kasiwagi. *Kobunshi Kagaku*, **13**, 193 (1956)
45. M.Matsumoto, J.Ohyangagi. *J. Polym. Sci.*, **26**, 389 (1957)
46. С.П.Папков, А.К.Диброва. *Высокомолекулярные соединения*, **25A**, 630 (1983)
47. Л.З.Роговина, Г.Л.Слонимский, Л.С.Гембицкий, Е.А.Серова, В.А.Григорьева, Е.Н.Губенкова. *Высокомолекулярные соединения*, **15**, 1256 (1973)
48. K.Arakawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **31**, 842 (1958)
49. S.A.Glikman, L.A.Roth, L.J.Khomutov, E.N.Gubenkova, J.J.Feigelson. *J. Polym. Sci., Part C., Polym. Symp. Ed.*, **16**, 2001 (1967)
50. E.Pines, W.Prins. *Macromolecules*, **6**, 888 (1973)
51. Е.С.Оболонкова, Л.З.Роговина, Н.А.Дмитриева, Е.М.Белавцева, Г.Л.Слонимский. *Коллоидн. журн.*, **36**, 284 (1974)
52. P.Molyneux. *Water-Soluble Synthetic Polymers. Properties and Behaviour. Vol.2*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1984. P.119
53. Н.С.Пушкар, А.М.Белоус, Ю.А.Иткин, В.И.Вишневский, Л.Ф.Розанов. *Низкотемпературная кристаллизация в биологических системах*. Наукова думка, Киев, 1977. С.78
54. Л.В.Домотенко. Дис. канд. хим. наук. ИНЭОС АН СССР, Москва, 1986
55. Л.В.Домотенко, В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. *Высокомолекулярные соединения*, **30A**, 1661 (1988)
56. F.Franks. In *Effects of Low Temperatures on Biological Membranes*. (Eds G.J.Morris, A.Clarke). Academic Press, New York, 1981. P.3
57. B.J.Luyet. In *Cryobiology*. (Ed. H.T.Meryman). Academic Press, New York, 1966. P.115
58. В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, Л.В.Домотенко, А.Л.Блюменфельд, В.В.Рогов, Е.Н.Барковская, Э.И.Федин, С.В.Рогожин. *Коллоидн. журн.*, **51**, 685 (1989)
59. А.с. 1649219 СССР; *Бюл. изобрет.*, (18), 145 (1991)
60. О.И.Михаев, М.Серпински, В.И.Лозинский, Р.В.Капанин, И.И.Чкеидзе, М.В.Алфимов. *В кн. 5-я Всесоюз. конф. по химии низких температур. (Тез. докл.)*. Москва, 1991. С.104
62. М.Серпински. Дис. канд. физ.-мат. наук. ИХФ РАН, Москва, 1992
63. О.И.Михаев, В.И.Лозинский. In *The 29-th Annual Meeting of the Society of Cryobiology. (Abstracts of Reports)*. Ithaca, 1992. P.6
64. Г.Б.Сергеев, В.А.Батюк, М.Б.Степанов, Б.М.Сергеев. *Докл. АН СССР*, **213**, 891 (1973)
65. Г.Б.Сергеев, В.А.Батюк. *Успехи химии*, **45**, 793 (1976)
66. В.А.Батюк. В кн. *Химия низких температур и криохимическая технология*. Изд-во МГУ, Москва, 1987. С.163
67. D.G.Gusev, V.I.Loizinsky, E.S.Vainerman, V.I.Bakhmutov. *Magn. Reson. Chem.*, **28**, 651 (1990)
68. Д.Г.Гусев, В.И.Лозинский, В.И.Бахмутов. В кн. *5-я Всесоюз. конф. по химии низких температур. (Тез. докл.)*. Москва, 1991. С.53
69. M.Nagura, T.Hamato, H.Ishikawa. *Polymer*, **30**, 762 (1989)
70. А.А.Берлин. *Докл. АН СССР*, **110**, 401 (1956)
71. А.А.Берлин, Е.А.Пенская. *Докл. АН СССР*, **110**, 585 (1956)
72. А.А.Берлин. *Успехи химии*, **27**, 94 (1958)
73. А.А.Берлин, Е.А.Пенская, Г.И.Волкова. *J. Polym. Sci.*, **56**, 477 (1962)
74. H.H.G.Jellinek, S.Y.Fok. *Makromol. Chem.*, **104**, 18 (1967)
75. G.Blond. *Cryobiology*, **25**, 61 (1988)
76. М.М.Кухарчик, Н.К.Барамбойм. *Научн. тр. Моск. технол. ин-та легк. пром-сти*, (41), 66 (1977)
77. В.Е.Гуль, Л.И.Булатникова, О.Н.Беляцкая, Е.В.Ермакова, Л.Б.Быкова. *Высокомолекулярные соединения*, **18A**, 118 (1976)
78. В.Е.Гуль, Е.В.Ермакова, Л.И.Булатникова, О.Н.Беляцкая, А.М.Вассерман, Е.А.Пенская, А.М.Соловьев. *Высокомолекулярные соединения*, **20B**, 43 (1978)
79. Е.В.Попова, Л.И.Булатникова, О.Н.Беляцкая, В.Е.Гуль. *Высокомолекулярные соединения*, **24A**, 517 (1982)
80. Л.И.Булатникова, Е.В.Попова, О.Н.Беляцкая, В.Е.Гуль. *Высокомолекулярные соединения*, **25B**, 614 (1983)
81. V.I.Loizinsky, L.V.Domotenko, E.S.Vainerman, A.M.Mamtsis, S.V.Rogozhin. *Polym. Bull.*, **15**, 333 (1986)
82. В.И.Лозинский, В.К.Кулакова, М.В.Буданов, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *4-я Всесоюз. конф. по химии низких температур. (Тез. докл.)*. Москва, 1988. С.206
83. M.Watase, K.Nishinari. *Makromol. Chem.*, **190**, 155 (1989)
84. F.Yokoyama, I.Masada, K.Shimamura, T.Ikawa, K.Monobe. *Colloid Polym. Sci.*, **264**, 595 (1986)
85. E.Nagai, S.Kuribayashi, M.Shiraki, M.Ukita. *J. Polym. Sci.*, **35**, 295 (1959)
86. K.Fujii. *Macromol. Rev.*, **5**, 431 (1971)
87. K.Ogasawa, T.Nakajima, K.Yamaura, S.Matsuzawa. *Progr. Colloid Polym. Sci.*, **58**, 145 (1975)
88. K.Yamaura, H.Katoh, T.Tanigami, S.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **34**, 2347 (1987)
89. K.Yamaura, K.-i.Karasawa, T.Tanigami, S.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **51**, 2041 (1994)
90. A.Takamura, M.Arai, F.Ishii. *Yakugaku Zasshi*, **107**, 233 (1987); *Chem. Abstr.*, **106**, 219473 (1987)
91. V.I.Loizinsky, E.S.Vainerman, L.V.Domotenko, A.M.Mamtsis, E.F.Titova, E.M.Belavtseva, S.V.Rogozhin. *Colloid Polym. Sci.*, **264**, 19 (1986)
92. K.Morimoto, A.Nagayasu, S.Fukanoki, K.Morisaka, S.-H.Hyon, Y.Ikada. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **16**, 13 (1990)
93. A.Takamura, F.Ishii. *Yakugaku Zasshi*, **111**, 45 (1991); *Chem. Abstr.*, **114**, 214333 (1991)
94. W.Stoks, H.Berghmans. *J. Polym. Sci., Part B, Polym. Phys.*, **29**, 609 (1991)
95. M.Ohkura, T.Kanaya, K.Kagi. *Polymer*, **33**, 3686 (1992)
96. M.Ohkura, T.Kanaya, K.Kagi. *Polymer*, **33**, 5044 (1992)
97. T.Kanaya, M.Ohkura, K.Kagi, M.Furusaka, M.Misawa. *Macromolecules*, **27**, 5609 (1994)
98. J.E.Eldridge, J.D.Ferry. *J. Phys. Chem.*, **58**, 992 (1954)
99. A.Todd. *Nature (London)*, **191**, 567 (1961)
100. С.П.Папков. *Студнеобразное состояние полимеров*. Химия, Москва, 1974. С.191
101. Ю.С.Липатов. *Коллоидная химия полимеров*. Наукова думка, Киев, 1984. С.282
102. Л.В.Домотенко, А.М.Мамцис, В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *Теория и прикладные вопросы криобиологии. Т.1. (Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф.)*. Харьков, 1984. С.29
103. Л.В.Домотенко, В.И.Лозинский, А.М.Мамцис, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *Высокомолекулярные соединения. (Тез. докл. 22-й Всесоюз. конф.)*. Алма-Ата, 1985. С.175
104. F.Urushizaki, H.Yamaguchi, H.Mizumachi. *Yakugaku Zasshi*, **106**, 491 (1986); *Chem. Abstr.*, **105**, 98338 (1986)
105. M.Watase, K.Nishinari. *Makromol. Chem.*, **189**, 871 (1988)
106. В.И.Лозинский, Л.В.Домотенко, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. *Высокомолекулярные соединения*, **31A**, 1805 (1989)
107. K.Yamaura, M.Itoh, T.Tanigami, S.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **37**, 2709 (1989)

108. X.Li, C.Liu, W.Chen, Z.Yuan. *Gaofenzi Xuebao*, (5), 519 (1989); *Chem. Abstr.*, **114**, 83629 (1991)
109. S.-H.Hyon, W.-I.Cha, Y.Ikada. *Kobunshi Ronbunshu*, **46**, 673 (1989)
110. Y.Wang, C.Zheng. *Wuli Huaxue Xuebao*, **6**, 509 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 153628 (1990)
111. K.Yamaura, T.Tanigami, N.Hayashi, N.Kosuda, S.Okuda, Y.Takemura, M.Itoh, S.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **40**, 905 (1990)
112. G.Huang, Y.Feng, J.He, Z.Lu. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **12**, 564 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 258064 (1991)
113. G.Huang, Y.Feng, J.He. *Gaofenzi Xuebao*, (3), 316 (1992); *Chem. Abstr.*, **120**, 135745 (1994)
114. T.Hatakeyama, A.Yamaguchi, H.Hatakeyama. *Eur. Polym. J.*, **23**, 361 (1987)
115. Л.В.Домотенко, В.И.Лозинский, А.М.Мамцис, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *Процессы студнеобразования в полимерных системах. Т.1. (Тез. докл. Всесоюз. симп.)*. Саратов, 1985. С.123
116. M.Watase, K.Nishinari. In *The 31st IUPAC Symposium on Macromolecules "MACRO'87". Vol.4. (Abstracts of Reports)*. Merseburg, 1987. P.136
117. A.Packter, M.S.Nerukar. *Eur. Polym. J.*, **4**, 685 (1968)
118. В.И.Лозинский, Е.Ф.Титова, Л.В.Домотенко, Е.С.Вайнерман, Е.М.Белавцева, С.В.Рогожин. В кн. *4-я Всесоюз. конф. по химии низких температур. (Тез. докл.)*. Москва, 1988. С.155
119. M.Watase. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, **31**, 38 (1984); *Chem. Abstr.*, **100**, 137666 (1984)
120. I.Mano, H.Goshima, M.Nambu, M.Iio. *Magn. Reson. Med.*, **3**, 921 (1986)
121. Sh.Ogawa, H.Sugii, H.Seki, K.Iwamoto, M.Seno. *Sen'i Gakkaishi*, **45**, 382 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 21606 (1990)
122. T.Hirai, Y.Asada, T.Suzuki, S.Hayashi, M.Nambu. *J. Appl. Polym. Sci.*, **38**, 491 (1989)
123. T.Hirai, K.Hanaoka, T.Suzuki, S.Hayashi. *Kobunshi Ronbunshu*, **46**, 613 (1989)
124. M.Tasaki, T.Kida, T.Homma. *Kobunshi Ronbunshu*, **46**, 733 (1989)
125. F.Urushizaki, H.Yamaguchi, K.Nakamura, S.Namajiri, K.Sugibayashi, Y.Morimoto. *Int. J. Pharm.*, **58**, 135 (1990)
126. T.Hirai. *Kobunshi*, **40**, 524 (1991); *Chem. Abstr.*, **117**, 112327 (1992)
127. M.Nagura, Y.Arai, Y.Ohkoshi. *Sen'i Gakkaishi*, **48**, 127 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 91268 (1992)
128. T.Hirai, H.Muruyama, T.Suzuki, S.Hayashi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **45**, 1449 (1992)
129. N.A.Peppas, J.E.Scott. *J. Contr. Release*, **18**, 95 (1992)
130. Sh.R.Stauffer, N.A.Peppas. *Polymer*, **33**, 3932 (1992)
131. B.J.Ficek, N.A.Peppas. *J. Contr. Release*, **27**, 259 (1993)
132. O.Kolosoov, M.Suzuki, K.Yamanaka. *J. Appl. Phys.*, **74**, 6707 (1993)
133. O.Ariga, T.Kubo, Y.Sano. *J. Ferment. Bioeng.*, **78**, 200 (1994)
134. M.Hirai, T.Hirai, T.Ueki. *Macromolecules*, **27**, 1003 (1994)
135. Пат. 57-087979 Япония; *Chem. Abstr.*, **98**, 182658 (1983)
136. Пат. 06-032960 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 325000 (1994)
137. Пат. 59-115378 Япония; *Chem. Abstr.*, **101**, 157719 (1984)
138. Пат. 59-115379 Япония; *Chem. Abstr.*, **101**, 137072 (1984)
139. Пат. 194598 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 134741 (1987)
140. Пат. 3614142 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 55979 (1987)
141. Пат. 62-254773 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 125450 (1988)
142. Пат. 62-205035 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 62437 (1988)
143. Пат. 228692 Европа; *Chem. Abstr.*, **107**, 183607 (1987)
144. Пат. 63-046240 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 222866 (1988)
145. Пат. 63-111040 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 130500 (1988)
146. Пат. 63-115561 Япония; *Chem. Abstr.*, **110**, 63794 (1989)
147. Пат. 63-119748 Япония; *Chem. Abstr.*, **110**, 101880 (1989)
148. Пат. 63-249567 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 160296 (1989)
149. Пат. 03-041020 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 235088 (1991)
150. Пат. 06-145363 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 110496 (1994)
151. Пат. 58-047492 Япония; *Chem. Abstr.*, **99**, 4100 (1983)
152. Пат. 45-013709 Япония; *Chem. Abstr.*, **73**, 88692 (1970)
153. Пат. 52-008071 Япония; *Chem. Abstr.*, **86**, 177348 (1977)
154. Пат. 56-045439 Япония; *Chem. Abstr.*, **95**, 133192 (1981)
155. Пат. 56-073938 Япония; *Patent Abstr. Jpn., Sec. C*, **7**, 44 (1981)
156. Пат. 57-139705 Япония; *Patent Abstr. Jpn., Sec. C*, **8**, 74 (1982)
157. Пат. 58-195558 Япония; *Chem. Abstr.*, **100**, 73792 (1984)
158. Пат. 59-025873 Япония; *Chem. Abstr.*, **101**, 43640 (1984)
159. Пат. 60-180587 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 33075 (1986)
160. Пат. 63-097170 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 237090 (1988)
161. Пат. 02-088519 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 84872 (1990)
162. Пат. 05-125200 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 121567 (1993)
163. S.-H.Hyon, W.-I.Cha, Y.Ikada. *Polym. Bull.*, **22**, 119 (1989)
164. H.T.Meryman. *Cryobiology*, **8**, 173 (1971)
165. Н.С.Пушкар, М.И.Шраго, А.М.Белоус, Ю.В.Калугин. *Криопротекторы*. Наукова думка, Киев, 1978. 208с.
166. Пат. 4663358 США; *Chem. Abstr.*, **106**, 157622 (1987)
167. M.Watase, K.Nishinari. *Polym. J.*, **21**, 567 (1989)
168. M.Watase, K.Nishinari. *Polym. J.*, **21**, 597 (1989)
169. T.Shiga, K.Fukumori, Y.Hirose, A.Okada, T.Kurauchi. *J. Polym. Sci., Part B, Polym. Phys.*, **32**, 85 (1994)
170. Пат. 2070901 РФ; *Бюл. изобрет.*, (36), 107 (1996)
171. V.I.Loizinsky, E.V.Solodova, A.L.Zubov, L.N.Kurkovskaya. In *International Conference on Low Temperature Chemistry. (Abstracts of Reports)*. Moscow, 1994. P.87
172. V.I.Loizinsky, E.V.Solodova, A.L.Zubov, I.A.Simenel. *J. Appl. Polym. Sci.*, **58**, 171 (1995)
173. K.Yamaura, M.Mitsuishi, M.Fukuda, T.Tanigami, Y.Hoei, Sh.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **56**, 653 (1995)
174. I. Inamura, K.Toki, T.Tomae, T.Araki. *Polym. J.*, **16**, 658 (1984)
175. В.И.Лозинский, Л.В.Домотенко, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. *Влияние добавок растворимых веществ на реологические свойства криогелей поливинилового спирта*. Москва, 1988; рукопись деп. в ВИНТИТИ, Москва, №6178-B88
176. V.I.Loizinsky, A.L.Zubov, E.F.Titova. *Enzyme Microb. Technol.*, **18**, 561 (1996)
177. V.I.Loizinsky, L.V.Domotenko, A.L.Zubov, I.A.Simenel. *J. Appl. Polym. Sci.*, **61**, 1991 (1996)
178. O.Ariga, T.Yamakawa, H.Fujimatsu, Y.Sano. *J. Ferment. Bioeng.*, **68**, 293 (1989)
179. Пат. 02-167077 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 38446 (1991)
180. W.-I.Cha, S.-H.Hyon, Y.I.Ikada. *Kobunshi Ronbunshu*, **48**, 425 (1991)
181. E.Kokufuta, E.Jinbo. *Macromolecules*, **25**, 3549 (1992)
182. T.Yamauchi, E.Kokufuta, Y.Osada. *Polym. Gels Networks*, **1**, 247 (1993)
183. T.Hayashi, S.-H.Hyon, W.-I.Cha, Y.I.Ikada. *J. Appl. Polym. Sci.*, **49**, 2121 (1993)
184. Пат. 05-017656 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 119048 (1993)
185. S.M.Gautier, P.E.Phillippe, L.J.Blum. *Anal. Lett.*, **27**, 2055 (1994)
186. В.И.Лозинский, Ф.М.Плиева, А.Л.Зубов. *Биотехнология*, (1-2), 32 (1995)
187. Ф.М.Плиева. Дис. канд. хим. наук. ИНЭОС РАН, Москва, 1997
188. Пат. 060052 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 87656 (1983)
189. В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *Инженерная энзимология. Т.2. (Тез. докл. 4-й Всесоюз. конф.)*. Киев, 1983. С.54
190. В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин, Л.В.Гавриленко, И.Н.Семенова, С.Н.Егоров. В кн. *Биосинтез ферментов микроорганизмами. (Тез. докл. 3-й Всесоюз. конф.)*. Кобулетти, 1986. С.20
191. Пат. 60-183095 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 10107 (1986)
192. S.Hashimoto, K.Furukawa, H.Nama. *J. Jpn. Sewage Water Assoc.*, **23**, 16 (1986); *Chem. Abstr.*, **105**, 102036 (1986)
193. Пат. 61-139385 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 182100 (1987)
194. А.с. 1351974 СССР; *Бюл. изобрет.* (42), 89 (1987)
195. А.с. 1400071 СССР; *Бюл. изобрет.* (20), 111 (1988)
196. А.с. 1405310 СССР; *Бюл. изобрет.* (23), 109 (1988)
197. А.с. 1505972 СССР; *Бюл. изобрет.* (33), 119 (1989)
198. А.с. 1559716 СССР; *Бюл. изобрет.* (15), 148 (1989)
199. А.с. 1559719 СССР; *Бюл. изобрет.* (15), 149 (1989)
200. А.с. 1589627 СССР; *Бюл. изобрет.* (36), 114 (1990)
201. Пат. 2036095 РФ; *Бюл. изобрет.* (15), 31 (1995)
202. Р.Ж.Манолов, В.И.Лозинский, И.М.Тавобилов, Е.С.Вайнерман, С.И.Безбородова, С.В.Рогожин, Ф.М.Безбородов. *Биотехнология и биотехника*, **2**, 3 (1987)
203. O.Ariga, H.Takagi, H.Nishizawa, Y.Sano. *J. Ferment. Technol.*, **65**, 651 (1987)
204. Пат. 62-186995 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 204598 (1987)
205. Пат. 62-146589 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 152935 (1987)

206. Р.Ж.Манолов, И.М.Тавобилов, В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, Е.Ф.Титова, Е.М.Белавцева, С.И.Безбородова, С.В.Рогожин, А.М.Безбородов. *Прикл. биохим. микробиол.*, **24**, 514 (1988)
207. Пат. 63-226286 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 149519 (1989)
208. Л.В.Белоусова, В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин, С.Н.Егоров, Н.С.Егоров. В кн. *Ферменты микроорганизмов. Т.2*. (Под ред. В.Г.Дебабова). ВНИИСЭНТИ, Москва, 1989. С.224
209. V.I.Loizinsky, N.G.Faleev, A.L.Zubov, S.B.Ruvinov, T.V.Antonova, E.S.Vainerman, V.M.Belikov, S.V.Rogozhin. *Biotechnol. Lett.*, **11**, 43 (1989)
210. S.D.Varfolomeev, E.I.Rainina, V.I.Loizinsky, S.B.Kalyuzhnyi, A.P.Sinitsyn, T.A.Makhlis, G.P.Bachurina, I.G.Bokova, O.A.Sklyankina, E.V.Agaonov. In *Physiology of Immobilised Cells*. (Eds J.A.M. de Bont, J.Visser, B.Mattiasson, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1989. P.325
211. Пат. 01-281195 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 145065 (1990)
212. Пат. 01-228471 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 194476 (1990)
213. Пат. 3031222 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 170085 (1989)
214. В.И.Лозинский, А.Л.Зубов, В.К.Кулакова, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. *Биотехнология*, (5), 32 (1990)
215. Г.П.Алебян, Е.Н.Арзуманов, М.В.Мкртчян, П.В.Тозалакян, В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. *Биотехнология*, (6), 29 (1990)
216. М.Н.Филимонова, Г.К.Габдулина, И.Ф.Заббарова. *Прикл. биохим. микробиол.*, **29**, 706 (1990)
217. А.Л.Зубов, В.И.Лозинский, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *Ферменты микроорганизмов и деградация биополимеров*. (Под ред. В.Г.Дебабова). ВНИИСЭНТИ, Москва, 1990. С.111
218. Пат. 02-211872 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 20177 (1991)
219. В.И.Лозинский. В кн. *Инженерная энзимология. (Тез. докл. 7-го Всесоюз. симп.)*. Москва, 1991. С.33
220. А.П.Синицын, Е.И.Райнина, В.И.Лозинский, С.Д.Спасов. *Иммобилизованные клетки микроорганизмов*. Изд-во Софийского ун-та, София, 1991. С.154
221. Н.Мыога, Н.Асано, Y.Nomura, Н.Йосида. *Water Sci. Technol.*, **23**, 1117 (1991)
222. Пат. 03-072996 Япония; *Chem. Abstr.*, **115**, 56913 (1991)
223. Пат. 03-146128 Япония; *Chem. Abstr.*, **115**, 153916 (1991)
224. Пат. 4027218 Германия; *Chem. Abstr.*, **115**, 227115 (1991)
225. P.Remmers, K.-D.Vorlop. *DEHEMA Biotechnol.*, **5**, 939 (1992)
226. Пат. 472249 Европа; *Chem. Abstr.*, **117**, 72475 (1992)
227. Пат. 472250 Европа; *Chem. Abstr.*, **117**, 55600 (1992)
228. Пат. 4027219 Германия; *Chem. Abstr.*, **117**, 55604 (1992)
229. Пат. 4027221 Германия; *Chem. Abstr.*, **117**, 55602 (1992)
230. Пат. 4027223 Германия; *Chem. Abstr.*, **117**, 55603 (1992)
231. Пат. 04-335892 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 232391 (1992)
232. S.D.Varfolomeev, E.I.Rainina, V.I.Loizinsky. *Pure Appl. Chem.*, **64**, 1193 (1992)
233. S.G.Velizarov, E.I.Rainina, A.P.Sinitsyn, S.D.Varfolomeev, V.I.Loizinsky, A.L.Zubov. *Biotechnol. Lett.*, **14**, 291 (1992)
234. Н.Асано, Н.Мыога, М.Асано, М.Тойао. *Water Sci. Technol.*, **26**, 1037 (1992)
235. Н.Асано, Н.Мыога, М.Асано, М.Тойао. *Water Sci. Technol.*, **26**, 2397 (1992)
236. A.L.Simonian, E.I.Rainina, V.I.Loizinsky, I.E.Badalian, G.E.Kha-chatrian, S.Sh.Tatikian, T.A.Makhlis, S.D.Varfolomeev. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **36**, 199 (1992)
237. О.А.Никитина, С.С.Зацепин, С.В.Калужный, Е.И.Райнина, С.Д.Варфоломеев, А.Л.Зубов, В.И.Лозинский. *Микробиология*, **62**, 477 (1993)
238. O.Ariga, N.Kato, T.Sano, Y.Nakazawa, Y.Sano. *J. Ferment. Bioeng.*, **76**, 203 (1993)
239. K.Furukawa, A.Ike, S.L.Ryu, M.Fujita. *J. Ferment. Bioeng.*, **76**, 515 (1993)
240. С.Хатанакэ, Т.Харагучи, С.Иде. *Kitakyushu Kogyo Koto Senmon Gakko Kenkyu Hokoku*, **26**, 107 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 70472 (1993)
241. V.I.Loizinsky. In *The 35-th IUPAC International Symposium on Macromolecules "MACRO'94"*. (Abstracts of Reports). Akron, 1994. P.519
242. E.I.Rainina, M.A.Pusheva, A.M.Ryabokon, N.P.Bolotina, V.I.Loizinsky, S.D.Varfolomeev. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **19**, 321 (1994)
243. Пат. 06-099186 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 65232 (1994)
244. В.В.Фокина, А.Ю.Аринбасарова, А.Л.Зубов, В.И.Лозинский, К.А.Кошеченко. *Прикл. биохим. микробиол.*, **31**, 213 (1995)
245. А.М.Рябоконе, М.А.Пушева, Е.Н.Деткова, Е.И.Райнина. *Микробиология*, **64**, 776 (1995)
246. M.Okazaki, T.Hamada, H.Fujii, A.Mizobe, Sh.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **58**, 2235 (1995)
247. M.Okazaki, T.Hamada, H.Fujii, A.Mizobe, Sh.Matsuzawa. *J. Appl. Polym. Sci.*, **58**, 2243 (1995)
248. S.Ledakowicz, U.Becker, W.-D.Decker. *Catal. Today*, **24**, 65 (1995)
249. A.Muscat, U.Prusse, K.-D.Vorlop. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.55
250. V.Fokina, N.Susina, A.Arinbasarova, A.Zubov, V.Loizinsky, K.Koshchenko. In *Immobilized Cells. Basics and Applications* (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.90
251. A.M.Ryabokon, M.V.Kevbrina, M.A.Pusheva, A.L.Zubov, V.I.Loizinsky, E.I.Rainina. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.106
252. V.I.Loizinsky, A.L.Zubov, T.A.Makhlis. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.112
253. E.J.T.M.Leenen, V.A.P.M.Dos Santos, J.Tramper, R.H.Wijffels. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.205
254. S.Bielecki, R.Bolek. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.472
255. W.M.Rostron, D.C.Stuckey, A.A.Young. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.703
256. Th.Willke, K.-D.Vorlop. In *Immobilized Cells. Basics and Applications*. (Eds R.H.Wijffels, R.Buitelaar, C.Bucke, J.Tramper). Elsevier, Amsterdam, 1996. P.718
257. E.I.Rainina, I.E.Badalian, O.V.Ignatov, A.V.Fedorov, A.L.Simonian, S.D.Varfolomeev. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **56**, 117 (1996)
258. E.I.Rainina, E.N.Efremenko, S.D.Varfolomeev, A.L.Simonian, J.R.Wild. *Biosensors Bioelectronics*, **11**, 991 (1996)
259. V.I.Loizinsky, F.M.Plieva. In *Bioencapsulation'V*. (Eds H.Dautzenberg, D.Poncelet). BRG, Potsdam, 1996. T3
260. U.Prusse, F.Bruske, J.Breford, K.-D.Vorlop. In *Bioencapsulation'V*. (Eds H.Dautzenberg, D.Poncelet). BRG, Potsdam, 1996. T7
261. U.Jahnz, T.Willke, K.-D.Vorlop. In *Bioencapsulation'V*. (Eds H.Dautzenberg, D.Poncelet). BRG, Potsdam, 1996. T30
262. E.Rainina, S.Harvey, E.Efremenko, I.Badalian, J.Wild. In *Bioencapsulation'V*. (Eds H.Dautzenberg, D.Poncelet). BRG, Potsdam, 1996. T33
263. C.Reimann, P.Wittlich, T.Willke, K.-D.Vorlop. In *Bioencapsulation'V*. (Eds H.Dautzenberg, D.Poncelet). BRG, Potsdam, 1996. P4
264. E.Rainina, V.Loizinsky, J.Wild. In *Bioencapsulation'V*. (Eds H.Dautzenberg, D.Poncelet). BRG, Potsdam, 1996. P33
265. U.Prusse, B.Fox, M.Kirchhoff, F.Bruske, J.Breford, K.-D.Vorlop. *Biotechnol. Techn.*, **12**, 105 (1998)
266. L.Lelli, N.Barbani, A.Bonaretti, P.Guisti, P.Marchetti, R.Giannarelli, R.Navalesi, P.Viacava. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **5**, 887 (1994)
267. K.Ito, N.Minoura, S.Aiba, M.Nagura, M.Kodama. *J. Biomed. Mater. Res.*, **28**, 459 (1994)
268. M.G.Cascone, M.Laus, D.Ricci, R.S.del Guerra. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **6**, 71 (1995)
269. А.с. 1213069 СССР; *Бюл. изобрет.*, (7), 146 (1986)
270. А.с. 1438236 СССР; *Бюл. изобрет.*, (42), 105 (1988)
271. А.с. 683705 СССР; *Бюл. изобрет.*, (33), 15 (1979)
272. Л.П.Зуйкова, Е.И.Изюмова, Г.Г.Корнева. *Рыбн. хоз-во*, (1), 70 (1977)
273. В.Е.Шаповалов, Е.В.Якуш, М.Н.Вахрушева, В.Ф.Михалева, Н.А.Градов. *Рыбн. хоз-во*, (11), 66 (1982)

274. А.с. 971209 СССР; *Бюл. изобрет.*, (41) 16 (1982)
275. Л.И.Булатникова, Е.В.Плиско, О.И.Беляцкая. *Пласт. массы*, (7), 52 (1983)
276. R.Murakami, H.Nachisako, K.Yamada, Y.Motozato. *J. Chromatogr.*, **678**, 180 (1994)
277. Пат. 2054254 РФ; *Бюл. изобрет.*, (5), 8 (1996)
278. Пат. 62-115064 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 23066 (1988)
279. Пат. 4717800 США; *Chem. Abstr.*, **108**, 151520 (1988)
280. Пат. 63-223045 Япония; *Chem. Abstr.*, **110**, 96865 (1989)
281. M.Suzuki. *Kobunshi Ronbunshu*, **46**, 603 (1989)
282. T.Shiga, Y.Hirose, A.Okada, T.Kurauchi. *Kobunshi Ronbunshu*, **46**, 709 (1989)
283. Пат. 03-017133 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 166034 (1991)
284. T.Shiga, Y.Hirose, A.Okada, T.Kurauchi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **44**, 249 (1992)
285. Пат. 04-072339 Япония; *Chem. Abstr.*, **117**, 50368 (1992)
286. M.Yonese, K.Baba, M.Kondo, H.Kishimoto. *Chem. Lett.*, 199 (1992)
287. Пат. 04-053843 Япония; *Chem. Abstr.*, **117**, 132442 (1992)
288. T.Shiga, Y.Hirose, A.Okada, T.Kurauchi. *J. Intel. Mater., Syst. Struct.*, **4**, 553 (1993)
289. T.Shiga, Y.Hirose, A.Okada, T.Kurauchi. *J. Appl. Polym. Sci.*, **47**, 113 (1993)
290. M.Suzuki, O.Hirasa. *Adv. Polym. Sci.*, **110**, 241 (1993)
291. N.Tsunemoto, M.Suzuki. *Polym. Gels Networks*, **2**, 247 (1994)
292. Y.Mori, H.Tokura, M.Yoshikawa. *Kagaku Kogaku Ronbunshu*, **20**, 625 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 232602 (1994)
293. B.J.Ficek, N.A.Peppas. In *Biomaterials for Drug and Cell Delivery. (Proceedings of the International Symposium)*. London, 1994. P.223
294. Пат. 57-006403 Япония; *Chem. Abstr.*, **96**, 223289 (1982)
295. H.S.Shin, S.Y.Kim, Y.M.Lee. *J. Appl. Polym. Sci.*, **65**, 685 (1997)
296. Y.Honda, S.Y.Kim, M.Nambu, N.Naoi, E.Sakaue. *Doc. Ophthalmol.*, **63**, 205 (1986)
297. Пат. 61-218517 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 90182 (1987)
298. Пат. 62-053662 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 102658 (1987)
299. Пат. 62-230718 Япония; *Chem. Abstr.*, **108**, 137898 (1988)
300. M.Kuriaki, K.Nakamura, J.Mizutani. *Kobunshi Ronbunshu*, **46**, 739 (1989)
301. Пат. 01-149717 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 84206 (1990)
302. A.Takamura, F.Ishii, H.Hidaka. *J. Contr. Release*, **20**, 21 (1992)
303. P.Giusti, L.Lazzeri, N.Barbani, P.Narducci, A.Bonaretti, M.Palla, L.Lelli. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **4**, 538 (1993)
304. C.H.Lee, K.J.Lee, A.J.Park, Y.A.Shin. *Arch. Pharm. Res.*, **16**, 43 (1993)
305. Пат. 05-111531 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 56259 (1993)
306. R.S.del Guerra, M.G.Cascone, N.Barbani, L.Lazzeri. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **5**, 613 (1994)
307. M.G.Cascone, L.Di Silvio, B.Sim, S.Downes. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **5**, 770 (1994)
308. L.Lazzeri, N.Barbani, M.G.Cascone, D.Lupinocci, P.Giusti, M.Laus. *J. Mater. Sci., Mater. Med.*, **5**, 862 (1994)
309. M.G.Cascone, B.Sim, S.Downes. *Biomaterials*, **16**, 564 (1995)
310. L.Lazzeri. *Trends Polym. Sci.*, **4**, 249 (1996)
311. Пат. 61-236711 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 55665 (1987)
312. Пат. 61-236712 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 55666 (1987)
313. Пат. 02-233793 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 49311 (1991)
314. А.с. 1705500 СССР; *Бюл. изобрет.*, (2), 131 (1992)
315. Пат. 60-177066 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 34695 (1986)
316. Пат. 61-233038 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 177963 (1987)
317. U.Prusse, S.Horold, K.-D.Vorlop. *Chem. Ing. Techn.*, **69**, 100 (1997)
318. Пат. 4575519 США; *Chem. Abstr.*, **104**, 188588 (1986)
319. Пат. 61-021178 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 171578 (1986)
320. Пат. 62-045637 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 8576 (1987)
321. Пат. 01-270867 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 180964 (1990)
322. Пат. 02-086838 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 155140 (1990)
323. Пат. 02-112407 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 99313 (1990)
324. Пат. 02-212523 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 25265 (1991)
325. Пат. 02-232291 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 45625 (1991)
326. А.с. 1680720 СССР; *Бюл. изобрет.*, (36), 110 (1991)
327. WO PCT 93-06154; *Chem. Abstr.*, **119**, 182036 (1993)
328. C.Cristallini, L.Lazzeri, M.G.Cascone, G.Polacco, D.Lupinacci, N.Barbani. *Polym. Int.*, **44**, 510 (1997)
329. Пат. 06-220228 Япония; *Chem. Abstr.*, **122**, 83204 (1995)
330. Пат. 06-256616 Япония; *Chem. Abstr.*, **122**, 107660 (1995)
331. Пат. 583170 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 42802 (1994)
332. J.Byun, Y.M.Lee, Ch.-S.Chao. *J. Appl. Polym. Sci.*, **61**, 697 (1996)
333. Y.M.Lee, S.H.Kim, Ch.-S.Chao. *J. Appl. Polym. Sci.*, **62**, 301 (1996)
334. V.I.Loizinsky. In *The 35-th IUPAC International Symposium on Macromolecules "MACRO'94"*. (Abstracts of Reports). Akron, 1994. P.520
335. J.Rault. In *Hydrogen Bond Networks*. (Eds M.-C.Bellissent-Funel, J.C.Dore). Kluwer Academic, Amsterdam, 1994. P.441
336. M.Liu, R.Cheng, R.Qian. *J. Polym. Sci., Part B, Polym. Phys.*, **33**, 1731 (1995)
337. В.И.Лозинский, А.Л.Зубов, В.К.Кулакова, Е.С.Вайнерман, С.В.Рогожин. В кн. *Синтез, структура и свойства сетчатых полимеров. (Тез. докл. Всесоюз. конф.)*. Звенигород, 1988. С.160
338. S.Ikoma, E.Nomoto, H.Yokoi. *Kobunshi Ronbunshu*, **47**, 1001 (1990)
339. T.Takigawa, H.Kasihara, T.Masuda. *Polym. Bull.*, **24**, 613 (1990)
340. V.I.Loizinsky, A.L.Zubov, V.K.Kulakova, E.F.Titova, S.V.Rogozhin. *J. Appl. Polym. Sci.*, **44**, 1428 (1992)
341. M.Yonese, K.Baba, H.Kishimoto. *Polym. J.*, **24**, 395 (1992)
342. A.L.Zubov, E.A.Titova, V.I.Loizinsky. In *The 35-th IUPAC International Symposium on Macromolecules "MACRO'94"*. (Abstracts of Reports). Akron, 1994. P.521
343. K.Ito, N.Minoura, M.Nagura. *Polymer*, **36**, 2579 (1995)
344. V.I.Loizinsky, A.L.Zubov, E.A.Titova. *Enzyme Microb. Technol.*, **20**, 182 (1997)
345. H.H.Trieu, S.Qutubuddin. *Colloid Polym. Sci.*, **272**, 301 (1994)
346. H.H.Trieu, S.Qutubuddin. *Polymer*, **36**, 2531 (1995)
347. M.Kobayashi, I.Anao, T.Ishii, Sh.Amiya. *Macromolecules*, **28**, 6677 (1995)
348. T.Hatakeyama. *Rep. Progr. Polym. Phys. Jpn.*, **24**, 211 (1981)
349. Y.Feng. *Sichuan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, **26**, 170 (1989); *Chem. Abstr.*, **113**, 98578 (1990)

CRYOTROPIC GELATION OF POLY(VINYL ALCOHOL) SOLUTIONS

V.I.Loizinsky

A.N.Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences
28, Ul. Vavilova, 117813 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5085

Poly(vinyl alcohol) cryogels are macroporous heterophase polymeric gels, which are formed as a result of the freezing-thawing treatment of concentrated solutions of the polymer. These gel materials are of great interest for biotechnology, medicine, food industry, etc. The problems associated with the mechanisms of the cryotropic gelation of poly(vinyl alcohol) are considered in this review article, as well as the influence of the polymer characteristics and the conditions of cryogenic treatment on the structure and physico-chemical properties of the cryogels prepared are discussed. In addition, the peculiarities of the freezing of poly(vinyl alcohol) concentrated solutions and the results of the studies of the cryocracking possibilities are described. The effects of the presence of soluble additives possessing different lyotropic qualities on the course of such a gelation in frozen systems are reviewed.

Bibliography — 349 references.

Received 16th July 1997