

POLI(LAKTID): DOSTIGNUĆA I PERSPEKTIVE

Ivan S. Ristić^{1*}, Ljubiša B. Nikolić², Suzana M. Cakić², Radmila Ž. Radičević¹, Branka M. Pilić¹, Jaroslava K. Budinski-Simendić¹

¹ Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Tehnološki fakultet, Univerzitet u Nišu, Leskovac, Srbija

(PREGLEDNI RAD)

UDK 502.174.2;

621.798.1:547-313

Ovaj pregledni rad sumira dosadašnja dostignuća, pre svega u sintezi veoma bitnog biorazgradivog polimera, poli(laktida). Predstavljene su dosadašnje primene poli(laktida) u medicini, farmaciji, industriji ambalaže itd. U radu su predstavljeni rezultati sinteze poli(laktida) korišćenjem različitih inicijatora, što uslovljava i razlike u samom mehanizmu reakcije polimerizacije otvaranjem prstena. Takođe, objašnjen je i uticaj mehanizma polimerizacije laktida na toplotna svojstva krajnjeg polimera. Predočene su neke novine u samom izvođenju reakcije polimerizacije laktida (u mikrotalasnom polju) koje omogućavaju znatno ekonomičniju sintezu, i na taj način otvaraju nova polja primene poli(laktida).

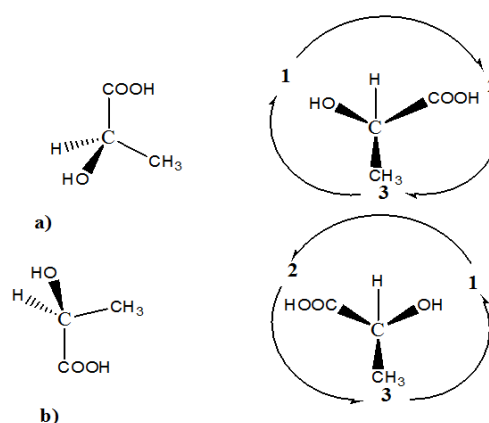
Ključne reči: poli(laktid), biorazgradivi polimeri, katjonska polimerizacija, mikrotalasna polimerizacija

Uvod

Mnogo pre otkrića sintetskih polimera, još od samog početka života na Zemlji, u prirodi postoje različite vrste makromolekula koje su sastavni deo živih organizama. O njima se ne razmišlja na isti način kao o polimerima iz laboratorije "jer nisu rezultat ljudske genijalnosti". Celuloza, skrob i lignin osnovni su konstitutivni elementi biljaka, RNK i DNK su komponente gena, enzimi omogućavaju hemijske procese u živim organizmima, kolagen ulazi u sastav kože itd. Drvo, takođe, predstavlja prirodni kompozit sastavljen iz dugačkih makromolekulskih lanaca. Dakle, prirodnim polimerima smatraju se makromolekuli čija molska masa može da varira od nekoliko stotina do čak preko milion g/mol. Za pomenute materijale kaže se da potiču iz obnovljivih izvora. To su međusobno vrlo različiti i složeni molekuli. S obzirom na ponavljajuće jedinice u makromolekulu mogu se svrstati u nekoliko grupa: **polisaharidi**, **lignin** ili polimerni materijali na bazi koniferil alkohola [1], **proteini** (belančevine) ili prirodni poliamidi, **prirodni kaučuk** i **prirodne smole**. Međutim, neki sintetski polimeri mogu se dobiti iz obnovljivih sirovina. Na taj način nastaju sintetski biopolimeri koji danas zaokupljaju sve veću pažnju naučne i stručne javnosti. Primer je poli(laktid) ili poli(mlečna kiselina), (PLA).

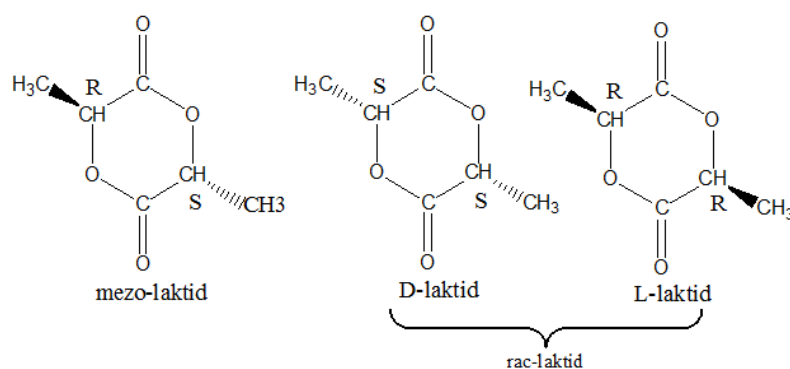
Laktid je uobičajeno ime za ciklični diestar mlečne

kiseline. Ova kiselina se javlja u dve različite optički aktivne stereoisomerne forme i jednu optički neaktivnu, slika 1. Prema tome, tri različita laktida se mogu formirati: L(-)-laktid (S,S), D(+)-laktid (R,R) i optički neaktivan mezo-laktid (R,S), slika 2. Racemska smeša, L- i D-laktida, se uglavnom naziva D,L-laktid. Za dobijanje polimera se skoro isključivo koriste L- i D,L-laktid.



Slika 1. a) R-konfiguracija i b) S-konfiguracija mlečne kiseline
Figure 1. a) R-configuration and b) Lactic acid S-configuration

*Adresa autora: Ivan S. Ristić, Univerzitet u Novom Sadu, Tehnološki fakultet, Bulevar cara Lazara 1, 21000 Novi Sad, Srbija
E-mail: ivancekaris@yahoo.com
Rukopis primljen: 11. aprila 2012.
Paper accepted: 18. juna 2012.



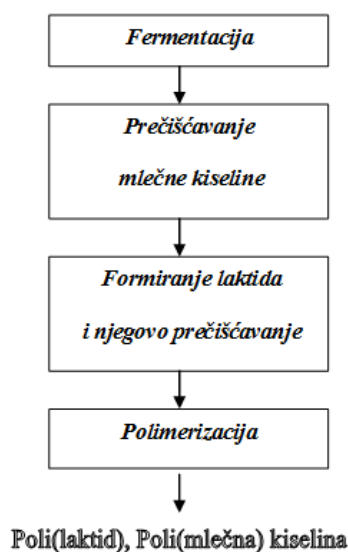
Slika 2. Konfiguracije L, D i mezo-laktida
Figure 2. The conformation of L, D and meso-lactide

Poli(mlečna kiselina) ili poli(laktid) se uglavnom označavaju imenima koja povezuju prefiks poli sa imenom monomera iz kog su dobijeni. Tako, poli(mlečna kiselina) je polimer koji je dobijen iz mlečne kiseline, a poli(laktid) se dobija polimerizacijom laktida (tj. cikličnog diestra mlečne kiseline), mada se nekada i polimer laktida označava kao poli(mlečna kiselina), jer obe forme imaju iste konstitutivne jedinice koje se ponavljaju $H-[OCH(CH_3)CO]_n-OH$.

Ovi polimeri nisu jedini biorazgradivi [2] (alifatična poliestarska osnova je naročito osetljiva na hidrolizu pod uticajem vode i toplote), ali su biokompatibilni, jer njihova hidroliza u fiziološkim medijima daje mlečnu kiselinu, netrovnju komponentu koje se iz organizma eliminiše kroz Krebsov ciklus kao H_2O i CO_2 . Za industrijsku sintezu

mlečna kiselina se može dobiti fermentacijom iz obnovljivih izvora (veoma povoljna okolnost) kao što su kukuruz, šećer, surutka ili skrob krompira [3], slika 3.

Monomerni laktid sa dobija fermentacijom ugljenih hidrata pomoću mikroorganizama. Vrste roda *Lactobacillus* su veoma poznate industrijske bakterije za ovu fermentaciju. Brojne studije su potvrdile da je moguća sinteza poli(laktida) koja je katalizovana specifičnim enzimima [4-6], kao što je proteaza K (proteaza iz gljive *Tritirachium album*). Zbog postojanja hiralnog ugljenikovog atoma, mlečna kiselina se javlja u dve različite konfiguracije, S i R-mlečna kiselina. Na osnovu Tabele 1 može se videti da izbor mikroorganizama ima veliki uticaj na dobijanje pojedinih izomera [7].



Slika 3. Šematski prikaz dobijanja poli(laktida) (poli(mlečne kiseline)) iz obnovljivih sirovina
Figure 3. The obtaining of poly(lactide) from renewable resources

Tabela 1. Stereospecifičnost izomera mlečne kiseline dobijenih različitim vrstama roda *Lactobacillus*
Table 1. Stereoregularity of lactic acid isomers obtained by different genus *Lactobacillus*

Izomeri mlečne kiseline	Organizmi
R	<i>L. delbrueckii</i> , <i>L. jensenii</i> , <i>L. coryifomis</i>
S	<i>L. amylophilus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. agilis</i> , <i>L. bavaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. maltaromicus</i>
R/S	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. amylovorus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. homohiochii</i> , <i>L. plantarum</i>

Najveći deo svetske proizvodnje mlečne kiseline se odvija pomoću bakterijske fermentacije ugljenih hidrata, korišćenjem *homolaktičnih* organizama kao što su različito optimizovane ili modifikovane podvrste roda *Lactobacilli*, koja svojom aktivnošću proizvodi jedino mlečnu kiselinu [8]. Ove bakterije se klasifikuju kao homofermentativne, dajući mlečnu kiselinu preko Embden-Meyerhof-ovog puta, i konvertuju više od 1,8 molova mlečne kiseline po molu heksoze (>90 % prinosa mlečne kiseline iz glukoze). Ove vrste bakterija dovode do visoke konverzije ugljenika iz sirovina pri standardnim uslovima fermentacije, kao što je relativno nizak pH, temperature oko 40 °C i mala koncentracija kiseonika [9]. Različiti tipovi ugljenih hidrata se mogu koristiti u ove svrhe u zavisnosti od različitih vrsta *Lactobacillus*, odnosno, veliki deo svakodnevnih jedinjenja šećera, koji se dobijaju iz poljoprivrednih sporednih produkata mogu se koristiti. Ovi šećeri obuhvataju (1) glukozu, maltozu i dekstrozu iz kukuruza ili skroba krompira; (2) saharozu iz trske ili šećerne repe; i (3) laktozu iz surutke. Zajedno sa ugljenim hidratima, organizmi zahtevaju još i proteine i druge kompleksne materije poput vitamina B, amino kiseline, nukleotida, koji se mogu dobiti takođe iz kukuruza, kvasca ili sojinog brašna.

Mehanizmi polimerizacije laktida

Glavna gradivna jedinica poli(laktida) je mlečna kiselina, koju je prvi put izolovao švedski hemičar Scheele još davne 1780. godine. Ona je prvi put počela komercijalno da se proizvodi tek 1881. godine [10]. Primena u onim oblastima koje imaju dodirnih tačaka sa hranom je ustvari osnovna upotreba mlečne kiseline u Americi sa gotovo 85 % od ukupne količine proizvodnje. Mlečna kiselina se može dobiti fermentacijom ugljenih hidrata ili pak hemijskom sintezom, mada je fermentacija najčešći [11,12] postupak.

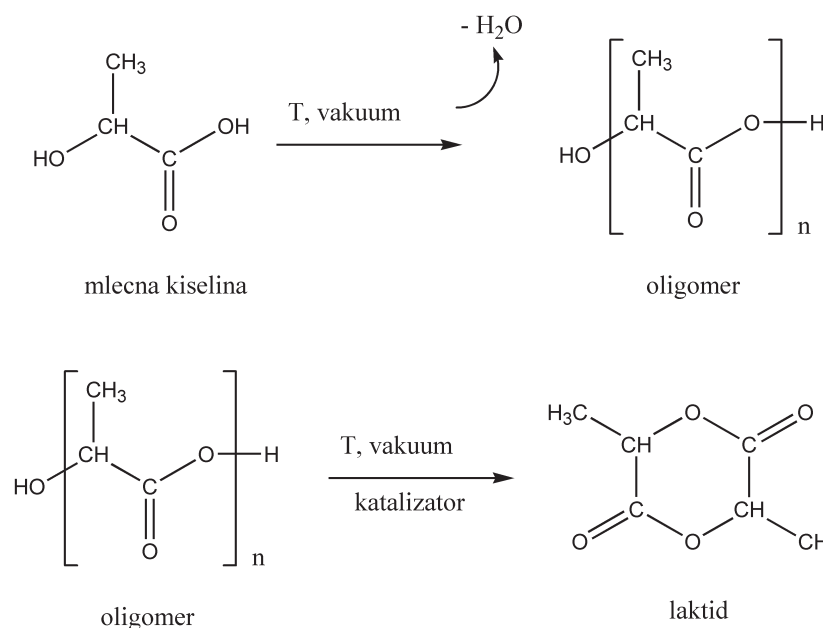
Pošto mlečna kiselina ima i karboksilnu i hidroksilnu grupu, može da polimerizuje reakcijom polikondenzacije [13]. Hidroksi kiseline se mogu direktno prevesti u linearne polimere intermolekulskom esterifikacijom. U zavisnosti od molskih masa, polikondenzati su čvrsto-tečni

sistemi. Jedino polimeri sa malom molskom masom se mogu dobiti direktnom kondenzacijom α -hidroksi kiseline; zbog čega se isključivo, ciklični laktoni ili karbonati koriste u polimerizaciji otvaranjem prstena za dobijanje polimera visokih molskih masa. Da bi se obezbedila dobra polimerizabilnost, monomer mora biti izuzetno čist i neophodno je ukloniti vodu i kiseline. Visoka čistoća je potrebna za prihvatanje monomera kao sirovine za primene u medicini.

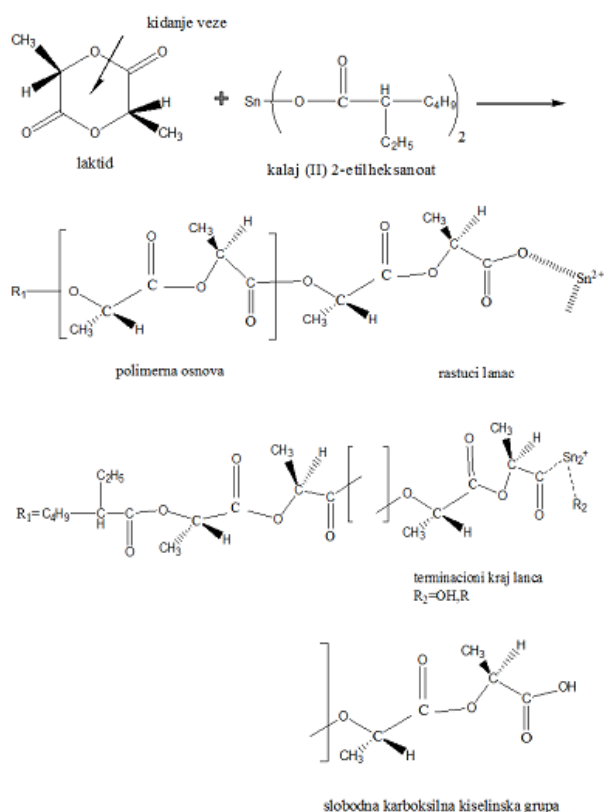
Prvi korak u sintezi je direktna kondenzacija kiseline u oligo-laktid otklanjajući vodu, koristeći zagrevanje i vakuum, slika 4. Katalizator se ne koristi u ovom koraku. Molska masa oligomera je obično od 500–2000 g mol⁻¹. Iz oligomera se primenom vakuuma i katalizatora dobija ciklični diestar mlečne kiseline, laktid. Kondenzati se mogu odvojiti i skladištiti za buduće korišćenje.

Sledeći korak je reakcija otvaranja prstena, slika 5. Polimeri visokih molskih masa se dobijaju isključivo polimerizacijom otvaranja prstena [15,16]. Ovaj proces se može voditi katjonski [17], anjonski [18] i nejonskim mehanizmom insertovanja [19]. Polimerizaciju laktida otvaranjem prstena je prvi objavio Carothers 1932. godine [20], ali polilaktid velike molske mase nije dobijen sve dok DuPont nije unapredio proces prečišćavanja laktida 1954. godine [21]. Danas se sve više radi na unapređenju reakcije polimerizacije laktida, pre svega u cilju smanjenja vremena trajanja polimerizacije. Nedavno su mikrotalasi primenjeni za sintezu poli(laktida) uz korišćenje kalaj(II) 2-etilheksanoata [22]. Ovaj postupak značajno pojednostavljuje i ubrzava reakciju polimerizacije laktida, na svega 20-30 minuta. Osetljivost same reakcije na primese i vlagu iz vazduha je znatno smanjena, zbog činjenice da se reakcija odvija veoma brzo, tako da nema potrebe za rekristalizacijom monomera ili pak za odvijanje reakcije polimerizacije pod vakuumom.

Reakcija se može odvijati u rastopu ili u masi, u rastvoru, ili pak u emulziji. Reakcija otvaranja prstena obično se izvodi na temperaturi oko 200-300 °C u visokom vakuumu [23]. Hemijska umešnost u ovom koraku je veoma važan *know-how* način proizvodnje monomera. Sirov laktid se prečišćava u dva ili više koraka.



Slika 4. Dvostepena sinteza laktida
Figure 4. Two-step synthesis of lactide



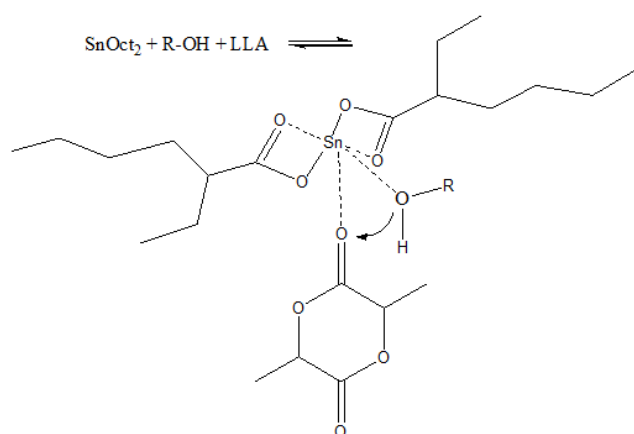
Slika 5. Reakcija polimerizacije laktida otvaranjem prstena
Figure 5. Ring-opening polymerisation of lactide

Rekristalizacija iz više rastvarača ili sistema različitih rastvarača je potrebna da bi se dobio pogodan laktid

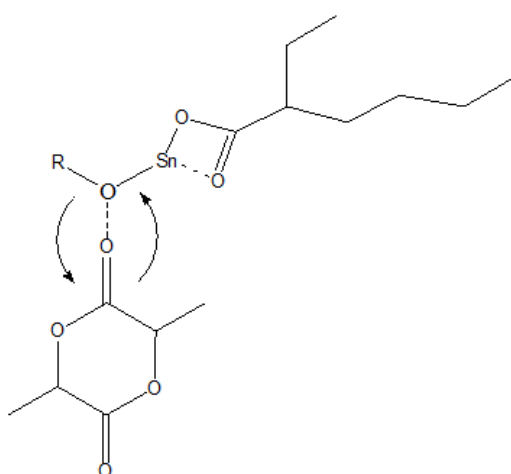
za polimerizaciju koji će garantovati zahtevani kvalitet materijala za primene u medicini i farmaciji. Za ovu termokatalitičku reakciju, uglavnom se koriste metali ili metalni oksidi da bi ubrzali reakciju i minimizirali pirolizu snižavajući temperaturu reakcije. Za dobijanje polimera za primene u medicini, koriste se jedino dve soli kalaja, kalaj(II)hlorid i kalaj(II) 2-etilheksanoat. Kalaj(II) 2-etilheksanoat koji se skraćeno naziva kalaj oktoat, se pokazao kao veoma efikasan i u sprečavanju racemizacije za vreme polimerizacije, pošto je racemizacija L-laktida za vreme polimerizacije potvrđena. Iz tih razloga, najčešće korišćeni inicijator je *kalaj oktoat* [24] koji je potvrđen od strane Američke Administracije za hranu i lekove FDA (Food and Drug Administration, Washington DC) kao aditiv za hranu.

Kalaj(II) 2-etilheksanoat ili SnOct_2 , je jedan od najkorišćenijih katalizatora za sintezu polilaktida ili polilaktona u industrijskim ili istraživačkim aktivnostima. Razlog za ovo je svakako velika efikasnost, jednostavno rukovanje i rastvorljivost u mnogim uobičajenim rastvaračima kao i u cikličnim estarskim monomerima. Međutim, korišćenje kalaj oktoata ima i negativnih strana od kojih bi trebalo pomenuti nemogućnost kontrole molske mase polimera pošto prisustvo vode ili drugih hidroksi funkcionalnih jedinjenja inicira reakciju transesterifikacije [25,26]. Mehanizam polimerizacije katalizovan kalaj oktoatom je više od decenije bio predmet velike debate i duže vreme se smatralo da se odvija po mehanizmu katjonske polimerizacije. Kasnije je postalo evidentno da ovakav mehanizam ne može da opiše reakciju; razlog ovome je svakako i visoka optička čistoća polilaktida (oko 99 % na 150 °C). Danas međutim, prevladalo je mišljenje da se polimerizacija odvija po mehanizmu koordinacionog umetanja

pa su i predložena dva različita mehanizma [27]. Uloga SnOct_2 u reakciji polimerizacije je zato još uvek diskutabilna, i u zavisnosti od predloženog mehanizma SnOct_2 se naziva katalizator ili inicijator. Prvi predloženi mehanizam je mehanizam aktiviranog monomera, u kojem se monomer koordinira sa SnOct_2 , šema 1 [28]. Reakcija se nastavlja nukleofilnim napadom alkohola [29]. U drugom predloženom mehanizmu SnOct_2 reaguje sa jedinjenjima koja sadrže OH grupe tako da daju inicijator, na primer kalaj(II)alkoksid ili hidroksid. Rast lanca se ostvaruje preko umetanja monomera, slično kao kod drugih metal alkosid aktivacionih centara [30], šema 2.



Šema 1. Mehanizam aktiviranog monomera
 Schema 1. The activated monomer mechanism



Šema 2. Mehanizam umetanja uz stvaranje kalaj alkoksida
 Scheme 2. The insertion mechanism with stannous alkoxide production

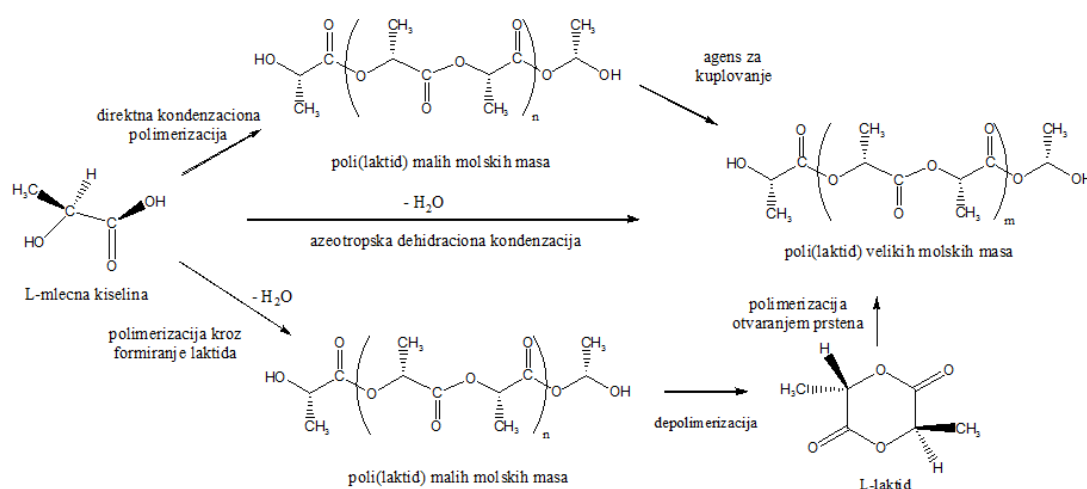
Penczek je sa saradnicima pokazao da je stepen reagovanja laktida i laktona u prisustvu amina (protone traps) isti ili čak da prevazilazi stepen reagovanja u odsustvu amina [31]. Ova činjenica potvrđuje da je reakcioni mehanizam koji uključuje aktivirana jedinjenja netačan. Potvrda mehanizma koji uključuje kalaj alkosid kao intermedijerno jedinjenje je potvrđen kada je Kowalski sa saradnicima iz reakcione smeše izolovao oktansku kiselinu i potvrdio prisustvo Sn-alkoksida MALDI-TOF masenom spektrometrijom [32,33].

Poznato je da polimerizacija sa SnOct_2 biva inicirana jedinjenjima nosiocima hidroksilnih grupa. Pokazano je [14] da se dodatkom dvofunkcionalnog molekula izosorbida može kontrolisati reakcija polimerizacije laktida. Na ovaj način se omogućava dobijanje hidroksi funkcionalnog poli(laktida) sa molekulom izosorbida u sredini polimernog lanca. Pored kontrole funkcionalnosti poli(laktida), korišćenje izosorbida omogućava i znatnu kontrolu molskih masa dobijenih polimera.

Na slici 6 je prikazan postupak sinteze polilaktida velike molske mase: kondenzacija/isparavanje, azeotropna dehidrataciona kondenzacija ili polimerizacija otvaranjem laktidnog prstena. Kondenzaciona polimerizacija je najefetniji postupak, ali ima i nedostatke kao što je nemogućnost dobijanja polimera velike molske mase u sistemima bez korišćenja rastvarača, pa je iz tog razloga neophodna upotreba agenasa za ubrzavanje esterifikacije ili za spriavanje, što dodatno poskupljuje proces polimerizacije [34-39]. Samokondenzacija mlečne kiseline rezultuje produktom male molske mase sa ekvimolarnom koncentracijom hidroksilnih i karboksilnih grupa. Kako bi se povećala molska masa neophodno je dodati agens za povezivanje lanaca koji dovodi do promene kinetičkih parametara.

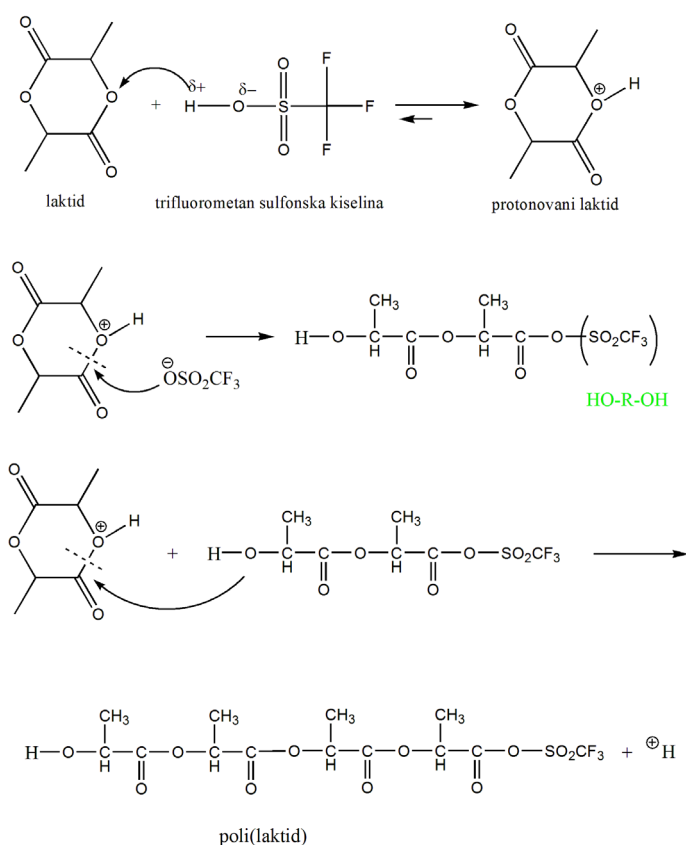
Polimerizacija laktida može da se odvija i po mehanizmu katjonske polimerizacije. Objavljeno je nekoliko radova u kojima se kao jedini katalizatori za katjonsku polimerizaciju laktida pominju trifluorometan sulfonska kiselina (triflik kiselina) i metal trifluorometil sulfonska kiselina (metal triflat) [40]. Polimerizacija se odvija preko krajnje triflat estarske grupe umesto slobodnog karbenijum jona, koji daje na nižim temperaturama optički aktivan polimer bez racemizacije. Mehanizam rasta počinje sa kidanjem alkil-kiseonik veze u pozitivno naelektrisanom laktidnom prstenu, preko $\text{S}_{\text{N}}2$ napada triflatnog anjona. Krajnja triflatna grupa reaguje sa drugim molekulom laktida, preko $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcije dajući pozitivno naelektrisan laktid u kojem dolazi do kidanja alkil-kiseonik veze [41]. Mehanizam katjonske polimerizacije je prikazan na slici 7 [10].

Anjonska polimerizacija se odvija nukleofilnom reakcijom anjona sa karbonilom grupom i kasnijim kidanjem acil-kiseonik veze. U ovoj reakciji dolazi do stvaranja krajnjih alkosid grupa, koje omogućavaju rast polimernih lanaca. Mehanizam anjonske polimerizacije je prikazan na slici 8 [10]. Jedlinski je sa saradnicima [19] pokazao da se korišćenjem primarnih alkoksida kao što je natrijum metoksid može dobiti polimer željenih svojstava sa zanemarljivim udelom racemizacije, terminacije ili transesterifikacije.



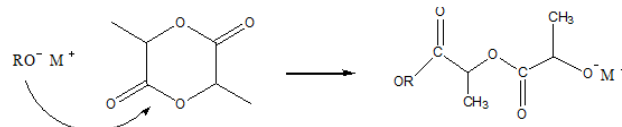
Slika 6. Sinteza poli(laktida) velikih molekularnih masa (većih od 50000 g mol⁻¹)

Figure 6. The synthesis of high molecular weight poly(lactide) (more than 50000 g mol⁻¹)



Slika 7. Katjonska polimerizacija laktida po mehanizmu aktiviranog monomera

Figure 7. Cationic polymerisation of lactide according to the activated monomer mechanism



Slika 8. Polimerizacija laktida otvaranjem prstena po anjonskom mehanizmu

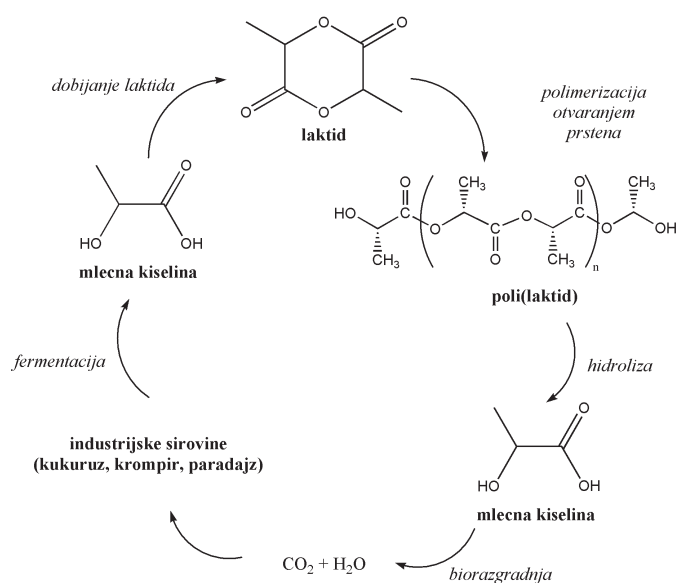
Figure 8. Anionic ring opening polymerization of lactide

Istraživanja različitih anjonskih inicijatora za polimerizaciju laktida su u poslednjih nekoliko godina intenzivirana. Krieheldorf je sa saradnicima [42,43] objavio da je potreban inicijator sa velikom nukleofilnošću kako bi aktivirao laktid za polimerizaciju. Polimerizacija na povišenim temperaturama se odvija u masi, ali sa značajnom racemizacijom i drugim sporednim reakcijama koje ometaju propagaciju [42]. Inicijator kao što je *n*-, *sek*-, ili *terc*-butil litijum i natrijum *terc*-butoksid brzo iniciraju polimerizaciju na niskim temperaturama, ali i otežavaju je sporednim reakcijama, kao što je deprotonizacija monomernog laktida [44]. Ova deprotonizacija prouzrokuje nekonzistentnu polimerizaciju, racemizaciju i kada se odvija na kraju lanca prouzrokuje i terminaciju, koja samim tim sprečava dobijanje polimera velikih molekularnih masa. Sipos je sa saradnicima [45] istraživao polimerizaciju iniciranu kompleksima koji su davali polimer sa uskom raspodelom molekularnih masa, ali su smanjivali brzinu i omogućavali polimerizaciju sa malom konverzijom.

Svojstva i primena poli(laktida)

Poli(laktid) je privukao veliku pažnju usled svoje razgradivosti jer podležući hidrolizi daje mlečnu kiselinu koja može biti metabolisana u ćelijama organizma in vivo,

kao i u životnoj sredini. Takođe, predstavlja alternativu poli(olefinima) zbog toga što se mlečna kiselina, koja se koristi za dobijanje laktida, proizvodi fermentacijom glukoze dobijenom iz skroba kukuruza ili šećerne repe [46]. Životni ciklus laktida, od biljnih izvora preko razgradnje polimera do ugljen(IV)oksida i vode prikazan je na slici 9. Poli(mlečna kiselina) je poznata mnogo godina; podaci datiraju čak iz šesnaestog veka i opisuju samokondenzaciju mlečne kiseline za proizvodnju čvrstih materijala [47]. Međutim, polimer nije zaista prepoznat sve dok Carothers sa saradnicima nije obelodanio podatke o polimerizaciji laktida otvaranjem prstena 1932. godine. Zbog toga što se poli(L-laktid) PLLA može primeniti u kompostiranju i zato što potiče od obnovljivih izvora, smatran je jednim od alternativnih rešenja problema odlaganja čvrstog otpada i smanjenja zavisnosti od plastike na bazi naftnih derivata u industriji ambalaže. Potencijal koji PLLA pokazuje u novijim primenama u medicini, kao što je inženjering tkiva i lečenje rana, ukazuju na to da će PLLA postati značajan materijal za buduće visokovredno medicinsko tržište. 70-tih godina 20. veka prepoznate su prednosti i primene razgradivih poliestara i korišćenjem ovih materijala razvijeni su medicinski proizvodi kao što su šavovi, stentovi i vlakna.



Slika 9. Šema kruženja poli(laktida) u prirodi
Figure 9. The life cycle of poly(lactide)

Polimeri na osnovu mlečne kiseline, u prošlosti, su zavrđivali veliku pažnju na polju medicinskih primena zato što se taj poliestar u telu razgrađuje jednostavnom hidrolizom na estarsku osnovu i neotrovnu komponentu. Proizvod razgradnje je ili bivao izlučen kroz bubrege ili bivao eliminisan kao CO_2 i H_2O preko dobro poznatog biohemijjskog puta [7]. Od mnogobrojnih primena u medicini, trebalo bi pomenuti upotrebu kao fiksatora fraktura, hirurškog konca za unutrašnje zašivanje rana, različitih vrsta implanata, kao sistema za ciljanu raspodelu ili kon-

trolisano oslobađanje lekova i druge. Pored upotrebe u medicini, ova grupa polimera se danas sve više koristi kao materijal za tehničke primene, zbog svoje čvrstoće. PLA je semikristalni, termoplastični poliestar (čiji stepen kristalnosti zavisi od uslova polimerizacije) sa temperaturom topljenja oko $155\text{ }^\circ\text{C}$. Svojstva PLA odgovaraju velikom broju metoda prerade polimera kao što su oblikovanje injektovanjem, obrazovanje filmova, duvani-filmovi, uvrtnje, oblikovanje-duvanjem, ekstruzija i oblikovanje ekspanzijom. Potencijalne inženjerske oblasti primene PLA obuhvataju ambalažu i kontejnere, inženjerske materijale za poljoprivredu i stanovništvo kao i materijale za kompostiranje. Kombinacija veoma pogodnih fizičkih svojstava, kao što je transparentnost i biorazgradivost čini poli(mlečnu kiselinu) pogodnom i za upotrebe kao što su pakovanja [8]. Zaista, ovi biorazgradivi polimeri mogu ponuditi rešenje za ekološke probleme sa biorezistentnim otpadom. Fleksibilan film, kruti oklopi, čaše za piće i flaše su reprezentativni proizvodi koji se već nalaze na tržištu. Tako na primer, u japanskim restoranima brze hrane, MosBurger hladna pića služe u čašama dobijenim od PLA. Boce za mineralnu vodu predstavljaju test proizvode koje proizvodi NatureWorks. U Japanu, PLA se uspešno primenjuje kao deo komponenti za Fujitsu-ovu memoriju računara kao i za Sony-jeve zvučnike u slušalicama telefona kao i kod drugih komponenti mobilnih telefona. Pored toga, Toyota Motor Corp. je prva primenila PLA u svojim automobilima kao delovi prekrivača za rezervne gume i prekrivača podova za Raum i Prius automobile. Druga potencijalna primena PLA je u zadržavanju boja kod smola, koje je razvio Toyobo Co., Ltd. Nažalost, udarna jačina i toplotna svojstva PLA nisu dovoljno dobra za pojedine primene. Iz tog razloga trenutno se, stereokompleks PLA koji se proizvodi iz L-laktida i D-laktida, koji poseduju visoku temperaturu topljenja od približno $230\text{ }^\circ\text{C}$, intenzivno proučava. Dainippon Ink i Chemicals Inc. (sada poznati kao DIC Corp.) zainteresovani su za primenu PLA kao materijala koji apsorbuje vibracije dok Unitika Ltd. počinje sa razvijanjem PLA u toplotno otpornu plastiku. Japanska kompanija, Kanebo Gohsen Ltd. razvija poseban materijal, Lactron®, na bazi PLA koji je mekši od pamuka ili poliembra. Zbog Protokola iz Kjota iz 2002. godine, koji poziva na redukciju CO_2 u celom svetu kao i na redukciju drugih emisija gasova koji izazivaju efekat staklene bašte, mnoge japanske kompanije postaju veoma motivisane i usmeravaju svoja istraživanja ka razvijanju novih tehnologija i procesa koji koriste bio-plastiku. Kao posledica ovoga, čini se da je PLA najpopularniji izbor.

Istraživanja u prvoj polovini XX veka sa polimerima sintetisanim iz mlečne kiseline i drugih α -hidroksi kiseline je bilo napušteno za dalja istraživanja jer su dobijeni polimeri bili nestabilni za dugu industrijsku upotrebu. Ipak, ta velika nestabilnost – koja vodi u razgradivost – pokazala se kao velika prednost za medicinske primene. Polimeri sintetisani iz mlečne kiseline su našli brojne primene u medicini, sa početnim biorazgradivim hirurškim koncem koji je prvi put upotrebljen 1960. god. [48]. Njihova enzimaska razgradivost i mehanička svojstva u poređenju sa poli(etilenom) i poli(stirenom) postaju interesantne i omogućavaju upotre-

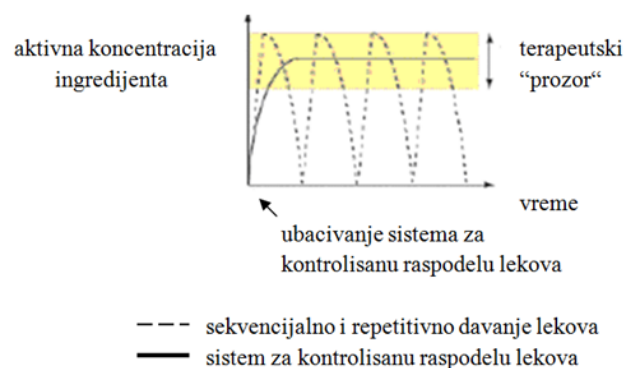
bu ovih polimera u poljoprivedi kao zaštitni film od smrzavanja ili isušivanja ili pak u svakodnevnom životu kao materijal za pakovanje. Pored toga koriste se i za obnovu tkiva i u inženjerstvu [49], biorazgradivi implantanti se takođe koriste za fiksaciju slomljenih kostiju i njihovo povezivanje. Zato je nekoliko ortopedskih predmeta uspešno komercijalizovano. Sa biorazgradivim i biokompatibilnim implantima nema posebnih briga neophodnih za njihovu upotrebu i nema potrebe za operacijama odstranjivanja, što je veoma povoljno poredeći ih sa metalnim implantima. Zašto medicinski stručnjaci žele materijal koji se razgrađuje? Mogu se kao odgovor dati brojni razlozi, ali je jedan ipak dominantan sa jednostavnom željom doktora: imati ortopedski materijal, koji bi se koristio kao implant i koji ne bi zahtevao još jednu hiruršku intervenciju za njegovo uklanjanje. Osim što ne zahteva drugu hiruršku intervenciju, biorazgradivost može ponuditi i druge pogodnosti. Na primer, fraktura kostiju, kruto fiksirana, sa nerazgradivim nerđajućim čelikom, je sa tendencijom ponovnog loma posle uklanjanja implanta, jer na njegovom mestu ostaje praznina. Implantanti napravljeni od biorazgradivog polimera mogu se dizajnirati tako da se razgrađuju sa stepenom koji će polako prenositi teret na zdrave kosti, a u toku razgradnje polimera dograđuje se koštana masa i popunjava prostor. Biorazgradivi polimeri se koriste i u sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova, DDS (*drug delivery sistem*), bilo za raznošenje lekova, bilo kao veza sa medicinskim uređajima. U ortopedskim primenama, raspodela morfogenetskih proteina u polimeru može se koristiti da ubrza proces zarastanja kostiju posle loma, ili za raspodelu antibiotika koja može sprečiti pojavu osteomielitisa posle hirurške intervencije. Opšti kriterijum za selekciju polimera za upotrebu kao biomaterijala je usklađivanje mehaničkih svojstava i vremena razgradnje. Idealan polimer za ove primene treba da ima sledeće karakteristike:

- ne sme izazivati zapaljenje/toksičnu reakciju, koja će biti u suprotnosti sa njegovim korisnim dejstvom,
- da se lako sterilise,
- da se pogodnim metaboličkim putem, posle završetka njegovog dejstva, razgradi i da ne za ostaje ni u tragovima.

Jedna od nepogodnosti za vreme obrade razgradivih materijala je potencijalno smanjenje molske mase zbog hidrolitičke osetljivosti polimernih veza. Prisustvo vlage za vreme obrade može redukovati molsku masu i promeniti krajnja svojstva polimera. Da bi se izbegla hidrolitička razgradnja za vreme obrade, potrebno je preduzeti izuzetnu predostrožnost kod sušenja polimera pre termalne obrade i prevencije kontakata polimera sa vlagom za vreme obrade. Da bi se izbeglo onečišćenje polimera preporučuje se pakovanje u malim količinama tako da se materijal istroši brže za vreme obrade kada se pakovanje otvori, tako da se sprečava apsorpcija vlage.

Kopolimeri laktida, uglavnom sa glikolidom kao najpogodnijim, koriste se kao medicinski neaktivna supstanca za pravljenje sistema za kontrolisanu dostavu lekova [50], gde se lek ubacuje u mikrosferu, koja putuje na tačno određeno mesto, i na taj način se kontroliše raspodela

leka u organizmu. Mikrosfere polilaktida se mogu dodatno površinski modifikovati kako bi se uticalo na brzinu njihove razgradnje. Međutim, da bi se neki materijal mogao koristiti za ovu primenu potrebno je da zadovolji stroge farmakološke primene (biokompatibilnost, neotrovnost, da ne izaziva iritaciju itd.). Bazirajući razvoj polimera, na osnovu laktida, na hirurškim primenama, buduće istraživanje ovih materijala će biti usmereno ka farmakološkim primenama, tj. ka kontrolisanoj raspodeli lekova. Kontrola raspodele aktivnih sastojaka na ciljno mesto poboljšava terapijsku efikasnost i pacijentu povećava komoditet, slika 10. Enkapsulacija leka u polimernu matricu omogućava da se nivo leka održi na željenom nivou, povećavajući njegovu terapijsku efikasnost, smanjujući sporedne efekte, i redukujući broj primena u terapijskom vremenu. Šta više, takva formulacija se može koristiti i za usmeravanje leka na pogodno aktivno mesto i za zaštitu aktivnih komponenti u organizmu i/ili od enzimske razgradnje.



Slika 10. Prikaz prednosti upotrebe sistema za kontrolisanu otpuštanje lekova (DDS), u odnosu na konvencionalni terapijski postupak

Figure 10. The advantages of a drug delivery system (DDS) compared with the conventional therapeutical method

Široki spektar biološki aktivnih agenasa, od steroida malih molskih masa do polipeptida velikih molskih masa, mogu se na ovaj način unositi u organizam [51]. Punjenje lekovima od 50 mas. % i više već je postignuto, sa dozom leka koji treba da se raspodeli u opsegu od 200 mg do 20 μ g na dan. Za primene poli(laktida) kao inertnog nosača lekova potrebna je određena definisana molska masa. Zbog toga se često koriste katalizatori koji mogu da smanjuju dužinu polimernog lanca poli(laktida). 4-(Dimetilamino)piridin (DMAP) se upotrebljava za skraćivanje lanca poli(D,L-laktida). Polimeri velikih molskih masa depolimerizuju sa primarnim alkoholima u rastvoru na 38 °C a u masi na 185 °C. Prema tome, ovaj prilaz transesterifikaciji dozvoljava dobijanje poli(laktida) sa kontrolisanom molskom masom i krajnjim funkcionalnim grupama.

Pokazano je da se hidroksiapatit (HAp), kao biomaterijal, može uspešno primeniti u reparaciji koštanih defekata, jer je dominantna komponenta kosti. Sintetski polimer

poli(L-laktid) (PLLA) može da služi kao zamena za vezivna vlakna u matricu kostiju. Zato se kompozit HAp/PLLA ispituje kao veštačka zamena za koštanu matricu [52,53]. Pošto je fiziološka uloga kostiju da obezbeđuje hematopoezu, rezultati eksperimenta jasno pokazuju da biokompozit HAp/PLLA predstavlja dobru mikrosredinu za razvoj i aktivnost ćelija koštane srži i hematopoezu [54].

Istraživanja toplotne stabilnosti poli(laktida) pokazala su da se stepen toplotne razgradnje polimera može značajno smanjiti rekristalizacijom monomera, smanjenjem koncentracije inicijatora i prečišćavanjem polimera. Glavni razlog toplotne razgradnje polimera je depolimerizacija inicirana zaostalim inicijatorom u polimeru. Ako se inicijator ne može odstraniti iz polimera taloženjem, trebalo bi ga koristiti u minimalnim koncentracijama kako bi se sprečila depolimerizacija.

Toplotna razgradnja poli(laktida) je složena reakcija i uključuje stvaranje značajnih količina drugih isparljivih produkata razlaganja u toku pirolize, na primer, cikličnih oligomera, laktida, ugljenik(IV)oksida, acetaldehida, ketona i ugljenik(II)oksida [55]. Vlaga, hidrolizirani monomeri i oligomeri, i ostali metali, utiču na termičku stabilnost PLLA [56]. Tako, mehanizam toplotne razgradnje PLA varira u zavisnosti od strukture i molekulske mase svakog polimera. Složenost toplotne razgradnje PLA sugerije da razgradnja na temperaturama iznad 200 °C obuhvata intramolekularnu transesterifikaciju koja dovodi do obrazovanja laktida i cikličnog oligomera, dok cis-eliminacija vodi do oligomera akrilne kiseline, i fragmentisanu proizvodnju acetaldehida i CO₂ [57]. Na toplotna svojstva poli(laktida) značajan uticaj imaju parametri kao što su molska masa poliestra i priroda mehanizma polimerizacije. Kod poli(L-laktida) sintetisanog u vakuumu, toplotna razgradnja počinje na 214 °C, verovatno zbog zaostalog Sn inicijatora i niske stereoregularnosti [40]. Poli(L-laktid) sintetisan u rastvoru, po katjonskom mehanizmu, pokazuje mnogo veću toplotnu stabilnost. Temperatura početka razgradnje je više za 100 °C u poređenju sa uzorkom koji je sintetisan u vakuumu. Prema mehanizmu katjonske polimerizacije laktida, na krajevima rastućeg makromolekula se nalaze -OH i -C(O)OSO₂CF₃ krajnje grupe. Prisustvo tih grupa omogućava efikasnu ciklizaciju polimernih lanaca. Ciklična priroda nastalog polimera objašnjava veću termičku stabilnost u poređenju sa linearnim poli(laktidom).

Zaključci

Sve veći zahtevi potrošača i ekonomije za povećanom primenom obnovljivih sirovina, kao i ekološki faktori potvrđuju da će bioobnovljivi i biorazgradivi materijali, poput PLA, doživeti pravu ekspanziju na tržištu. Šta više, potencijal koji pokazuju materijali na osnovu PLA u medicinskim primenama potvrđuje da će se u budućnosti velika pažnja morati posvetiti upravo proizvodnji PLA, poboljšanju svojstava kao i otkrivanju novih primena. Jasno je da se danas uveliko radi i na pronalaženju novih i poboljšanju efikasnosti postojećih inicijatora za polimerizaciju laktida otvaranjem prstena. Odabir inicijatora posebno je bitan

sa aspekta primene PLA u medicini (zbog biokompatibilnosti) a takođe i sa aspekta mogućnosti kontrole reakcije polimerizacije. Upotreba kiselih katalizatora (kao što je trifluorometan sulfonska kiselina) omogućava veliki stepen kontrole molskih masa PLA, kao i raspodele molskih masa, i izvođenje reakcije polimerizacije pod znatno blažim uslovima i u kraćem vremenu. Pored pomenutih prednosti, katjonska polimerizacija daje i polimer sa znatno većim stepenom toplotne stabilnosti. Ovo je veoma bitno za buduće primene, posebno u oblasti elektronike. Iz svega navedenog, može se izvesti opšti zaključak o velikom značaju PLA kao materijala za mnoge primene (u medicini, farmaciji, u elektrici, poljoprivredi, industriji ambalaže itd.) i o potrebama opsežnih istraživanja u cilju razvoja efikasnijih metoda polimerizacije laktida. Pre svega, sa ekonomskog aspekta a takođe i sa aspekta ekologije (kao što je vođenje polimerizacije laktida u mikrotalasnom polju).

Zahvalnica

Rezultati ovog rada su deo projekta III45022 finansiranog od strane Ministarstva za prosvetu i nauku, Republike Srbije.

Literatura

- [1] D. Djikanović, J. Simonović, A. Savić, I. Ristić, D. Bajuk-Bogdanović, A. Kalauzi, S. Cakić, J. Budinski-Simendić, M. Jeremić, K. Radotić, Structural Differences Between Lignin Model Polymers Synthesized from Various Monomers, *Journal of the Polymer and the Environmental*, 2012, DOI 10.1007/s10924-012-0422-9
- [2] B. Amerce, G. Entenmann, *Encyklopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Part A: Materials*, ed. D.2. Wise et al., Marsel Dekker, New York, 1995, Vol. 2, 977-1007.
- [3] D. P. Mobley, *Plastic from microbes; Microbial synthesis of polymers and polymer precursors*; Hanser publishers: New York, 1994.
- [4] M. Reeve, S. McCarthy, M. Downey, R. Gross, Poly(lactide) stereochemistry: effect on enzymic degradability, *Macromolecules*, 27 (1994) 825-831.
- [5] R. MacDonald, S. McCarthy, R. Gross, Enzymatic degradability of poly(lactide) effects of chain stereochemistry and material crystallinity, *Macromolecules*, 29 (1996) 7356-7361.
- [6] H. Tsuji, S. Miyauchi, Poly(l-lactide): VI Effects of crystallinity on enzymatic hydrolysis of poly(l-lactide) without free amorphous region, *Polymer Degradation and Stability*, 71 (2001) 415-424.
- [7] J.P. Runt, I.R. Harisson, E. Manias, S.P. Siedlecki, G.L. Mesing, Solid-state structure and dynamics of lactide copolymers and blends, *The Pennsylvania State University The Graduate School Department of Materials Science and Engineering*, 2004, 20.
- [8] W. Amass, A.B. Amass, B. Tighe, A review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies, *Polymer International*, 47 (1998)

- 89-144.
- [9] G.B. Kharas, F. Sanchez-Riera, D.K. Severson, in D. P. Mobley (Ed.), *Plastics From Microbes*, Hanser-Gardner, Munich, (1994) 93–137.
- [10] M.H. Hartmann, in D. L. Kaplan (Ed.), *Biopolymers from Renewable Resources*, Springer-Verlag, Berlin, (1998) 367–411.
- [11] Benninga H. (Ed.) *A History of Lactic Acid Making*, Kluwer Academic Publishing, Boston, London, Dordrecht (1990).
- [12] J.H. Van Ness, in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd ed., 13, John Wiley and Sons, New York, (1981) 80–103.
- [13] R. Alan, E. Sjostrom, Condensation of Glycolic, Lactic and 2-Hydroxybutanoic Acids During Heating and Identification of the Condensation Products by GLC-MS, *Acta Chemica Scandinavica*, 334 (1980) 633-636.
- [14] Ivan Ristić, „Razvoj postupaka sinteze polimernih mreža i hibridnih materijala“ Doktorska disertacija, Tehnološki fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, 2011.
- [15] G.W. Nice, T. Gluaser, E.F. Connor, A. Mork, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, In Situ Generation of Carbenes: A General and Versatile Platform for Organocatalytic Living Polymerization, *Journal of the American Chemical Society*, 125 (2003) 3046-3056.
- [16] V.J. Klein, H.H. Kleine, *Macromolecular Chemistry*, 30 (1959) 23-28.
- [17] H.R. Kricheldorf, I. Kreiser, *Polylactones 11. Cationic copolymerization of glycolide with L,L-dilactide*, *Makromolekulare Chemistry*, 188 (1987) 1861-1873.
- [18] H.R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, *Polylactones 19. Anionic polymerization of L-lactide in solution*, *Makromolekulare Chemistry*, 191 (1990) 1057-1066.
- [19] Z. Jedlinski, W. Walach, K. Wojciech, P. Kurcok, G. Adamus, *Polymerization of lactones, 12. Polymerization of L-dilactide and L,D-dilactide in the presence of potassium methoxide*, *Makromolekulare Chemistry*, 192 (1991) 2051-2057.
- [20] W.H. Carothers, G.L. Dorough, F.J. Van Natta, *Studies of Polymerization and Ring Formation. X. The Reversible Polymerization of Six-Membered Cyclic Esters*, *Journal of the American Chemical Society*, 54 (1932) 761–772.
- [21] Lowe C. E. (1954) U.S. Patent 2,668,162
- [22] Lj. Nikolić, I. Ristić, B. Adnadjević, V. Nikolić, J. Jovanović, M. Stanković, Novel Microwave-Assisted Synthesis of Poly(D,L-lactide): The Influence of Monomer/Initiator Molar Ratio on the Product Properties, *Sensors* 10 (2010) 5063-5073.
- [23] H.H. Soung, J. Khorsow, I. Yoshito, *Synthesis of poly lactides with different molecular weights*, *Biomaterials*, 18 (1997) 1503-1508.
- [24] J.W. Leenslag, A.J. Pennings, *Synthesis of high-molecular-weight poly(L-lactide) initiated with tin 2-ethylhexanoate*, *Makromolekulare Chemistry*, 188 (1987) 1809-1814.
- [25] H.R. Kricheldorf, J.M. Jonte, M. Berl, *Copolymerization of glycolide with L,L-lactide and other lactones*, *Makromolekulare Chemistry*, 12 (1985) 25-38.
- [26] H.R. Kricheldorf, A. Serra, *Polylactones: 6. Influence of various metal salts on the optical purity of poly(L-lactide)*, *Polymer Bulletin*, 14 (1985) 497-502.
- [27] Y.J. Du, P.J. Lemstra, A.J. Nijenhuis, H.A. Van Aert, C. Bastiaansen, *ABA type copolymers of lactide with poly(ethylene glycol). Kinetic, mechanistic and model studies*, *Macromolecules*, 28 (1995) 2124-2132.
- [28] Billmeyer F.W. Jr, *Textbook of polymer science*, Interscience, New York, 1971, 21
- [29] H.R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, A. Stricker, *Polylactones 48. SnOct(2)-initiated polymerizations of lactide: a mechanistic study*, *Macromolecules*, 33 (2000) 702-709.
- [30] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate, 1*, *Macromolecular Rapid Communication*, 19 (1998) 567-572.
- [31] K. Majerska, A. Duda, S. Penczek, *Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin(II) octoate, 4. Influence of proton trapping agents on the kinetics of ε-caprolactone and L,L-dilactide polymerization*, *Macromolecular Rapid Communication*, 21 (2000) 1327-1332.
- [32] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Mechanism of Cyclic Ester Polymerization Initiated with Tin(II) Octoate. 2.† Macromolecules Fitted with Tin(II) Alkoxide Species Observed Directly in MALDI-TOF Spectra*, *Macromolecules*, 33 (2000) 689-695.
- [33] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Kinetics and mechanisms of cyclic esters polymerization initiated with Tin(II) Octoate*, *Macromolecules*, 33 (2000) 7359-7370.
- [34] J. Seppala, J.F. Selin, T. Su, (1995) U.S. Patent 5,380,813.
- [35] P.V. Bonsignore, (1995) U.S. Patent 5,470,944.
- [36] M. Spinu, (1993) U.S. Patent 5,270,400.
- [37] A.C. Ibay, L.P. Tenney, (1993) U.S. Patent 5,206,341.
- [38] S.M. Aharoni, T. Largman, (1983) U.S. Patent 4,417,031.
- [39] S. Gogolewski, A.J. Pennings, *Biodegradable materials of poly lactides, 4. Porous biomedical materials based on mixtures of poly lactides and polyurethanes*, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 3(12), (1982) 839–845
- [40] I. S. Ristić, Lj. Tanasić, Lj. B. Nikolić, S. M. Cakić, O. Z. Ilić, R. Radičević, J. K. Budinski-Simendić, *The Properties of Poly(L-Lactide) Prepared by Different Synthesis Procedure*, *Journal of Polymers and the Environmental* 19 (2011) 419–430.
- [41] H.R. Kricheldorf, R. Dunsing, *Polylactones, 8. Mechanism of the cationic polymerization of L,L-dilactide*, *Die Makromolekulare Chemie*, 187(7), (1986) 1611–1625.
- [42] H.R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, *Polylactones, 19. Anionic polymerization of L-lactide in solution*, *Die Makromolekulare Chemie*, 191(5) (1990) 1057–1066.
- [43] H.R. Kricheldorf, C. Boettcher, *Polylactones. XXV. Polymerizations of racemic- and meso-D,L-Lactide with Zn, Pb, Sb, and Bi Salts—Stereochemical Aspects*, *Journal of Macromolecular Science-Pure and Applied Chemistry*, A30 (1993) 441–448.
- [44] R. Dunsing, H.R. Kricheldorf, *Polylactones, Polymer Bulletin*, 14 (1985) 491-495.
- [45] L. Sipos, M. Zsuga, T. Kelen, *Living ring-opening polymerization of l,l-lactide initiated with potassium t-butoxide and its 18-crown-6 complex*, *Polymer Bulletin*, 27(5), (1992) 495–502.
- [46] G. Wenz, B.H. Han, A. Muller, *Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes*, *Chemical Reviews*, 106 (2006) 782-817.
- [47] A. Sodergard, M. Stolt, *Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition*, *Prog. Poly. Sci.* 27 (2002) 1123–1163.
- [48] D.K. Gilding, A.M. Reed, *Biodegradable polymers for use in surgery- polyglycolic/poly lactic acid homo- and copolymers-1*, *Polymer*, 20 (1979) 1459-1464.
- [49] H.J. Luut, *Large-scale production, properties and commercial applications of poly lactic acid polymers*, *Polymer Degradation and Stability*, 59 (1998) 145-152.

- [50] G. De Rosa, F. Quaglia, M. I. La Rotonda, M. Appel, H. Alphandary, E. Fattal, "Poly(lactide-co-glycolide) microspheres for the controlled release of oligonucleotide/polyethylenimine complexes" *J Pharm Sci.* 91 (2002) 790-799.
- [51] D. Ilić, I. S. Ristić, Lj. Nikolić, M. Stanković, G. Nikolić, Lj. Stanojević, V. Nikolić, Characterization and Release Kinetics of Allylthiosulfinate and its Transformants from Poly(D,L-Lactide) Microspheres, *Journal of Polymers and the Environmental* 20 (2012) 80–87.
- [52] N. Ignjatović, E. Suljovrujić, J. Budinski-Simendić, I. Krakovsky, D. Uskokovic, Evaluation of hot-pressed hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterial characteristics, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 71 (2004) 284-294.
- [53] N.L. Ignjatović, P. Ninkov, R. Sabetrasekh, D.P. Uskoković, A novel nano drug delivery system based on tigeicycline-loaded calciumphosphate coated with poly-DL-lactide-co-glycolide, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21 (2010) 231-239.
- [54] J. Mijlković, S. Todorović, A. Đorđević, Biokompozit Hap/ PLLA kao tkivna matrica za koštanu srž-sem analiza, Institut za biologiju sa humanom genetikom, Med. Fak. Univerziteta u Nišu, 2001.
- [55] Y. Aoyagi, K. Yamashita, Y. Doi, Thermal degradation of poly[(*R*)-3-hydroxybutyrate], poly[ϵ -caprolactone], and poly[(*S*)-lactide], *Polymer Degradation and Stability* 76 (2002) 53-59.
- [56] F.D. Kopinke, M. Remmler, K. Mackenzie, Thermal decomposition of biodegradable polyesters—I: Poly(β -hydroxybutyric acid), *Polymer Degradation and Stability* 52 (1996) 25-38.
- [57] F.D. Kopinke, M. Remmler, K. Mackenzie, M. Möder, O. Wachsen, Thermal decomposition of biodegradable polyesters—II. Poly(lactic acid), *Polymer Degradation and Stability* 53 (1996) 329-342.

Summary

POLY(LACTIDE): ACHIEVEMENT AND PERSPECTIVE

Ivan S. Ristić¹, Ljubiša B. Nikolić², Suzana M. Cakić², Radmila Ž. Radičević¹, Branka M. Pilić¹, Jaroslava K. Budinski-Simendić¹

¹ Faculty of Technology, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Faculty of Technology, University of Niš, Leskovac, Serbia

(REVIEW PAPER)

UDC 502.174.2;

621.798.1:547-313

In this work recent achievements in the synthesis of important biodegradable polymer, poly(lactide) were summarised. Some applications in medicine, pharmacy and food packaging industry were presented. The influences of different types of the initiator, i.e. different polymerisation mechanisms on thermal properties of poly(lactide) were analysed. New polymerisation methods (microwave polymerisation) which offer a rapid and economical production of poly(lactide) broadening new application fields were explained.

Keywords: poly(lactide), biodegradable polymer, cationic polymerisation, microwave polymerisation