Utjecaj celuloze na razgradnju PCL/PLA mješavina

Stanojević, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:813174

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Matea Stanojević

UTJECAJ CELULOZE NA RAZGRADNJU PCL/PLA MJEŠAVINA

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Mirela Leskovac, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Mirela Leskovac, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Izv. prof. dr. sc. Nevenka Vrbos, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu
Dr. sc. Zrinka Buhin Šturlić, poslijedoktorand, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagreb

Zagreb, rujan 2015.

Sažetak

Utjecaj celuloze na razgradnju PCL/PLA mješavina

Alifatski poliesteri polikaprolakton (PCL) i polilaktid (PLA) jedni su od najvažnijih biorazgradivih polimera. Imaju široku primjenu u biomedicini kao što su inženjerstvo tkiva, kontrolirana dostava lijekova, ortopedija itd. Mješavine polikaprolaktona (PCL) koji je fleksibilan polimer s polimerom visoke krutosti polilaktidom (PLA) pokazuju zanimljiva svojstva zbog različitih fizičkih svojstava i biorazgradivosti. Veliku važnost ima komplementarnost ova dva biokompatibilna polimera jer se na taj način ovisno o udjelu pojedinog polimera mogu kontrolirano podešavati svojstva mješavina.

Osnovni cilj ovog rada bio je istraživanje utjecaja hidrofilne komponente hidroksipropil celuloze (HPC) na brzinu razgradnje i svojstva PCL/PLA mješavine. Hidrolitička razgradnje je provedena u HBSS otopini u kontroliranim uvjetima pri 37^{o}C u vremenskom periodu od šest tjedana. PCL i PLA polimeri te PCL/PLA (50/50) i PCL/PLA/HPC (45/45/10) mješavine pripremljene su na Brabender gnjetelici zamiješavanjem u talini. Hidrolitička razgradnja provedena je na prešanim pločicama određenih dimenzija.

Hidrolitička stabilnost je periodički praćena mjerenjem gubitka mase uzoraka. Promjene svojstava površine praćene su mjerenjem kontaktnog kuta s vodom a stukturna analiza primjenom FTIR-ATR spektroskopije. Nakon hidrolitičke razgradnje ispitana su mehanička (rastezno ispitivanje) i toplinska svojstva (DSC i TGA) te morfologija površine (SEM).

Utvrđeno je da HPC ima značajan utjecaj na svojstva PCL/PLA mješavina te brzinu hidrolitičke razgradnje. Visoka hidrofilnost HPC polimera omogućava bržu difuziju vode u unutrašnjost materijala čime utječe na brzinu razgradnje PCL/PLA mješavine.

Ključne riječi: polikaprolakton (PCL), polilaktid (PLA), hidrolitička razgradnja, hidroksipropil celuloza (HPC)

Summary

Influence of cellulose on PCL/PLA blends degradation

Aliphatic polyesters, polycaprolactone (PCL) and polylactide (PLA) are one of the most biodegradable polymers. They have wide application in medicine such as in tissue engineering, controlled delivery of drugs, orthopedics... Mixtures of polycaprolactone (PCL), which is a flexible polymer with high stiffness polymer lactide (PLA) show interesting properties for a variety of physical properties and biodegradability. Great importance have the complementarily of these two biocompatible polymers because in this way depending on the proportion of each polymer can be controlled to adjust the properties of a mixture.

The main objective of this study was to investigate the influence of hydroxypropyl cellulose (HPC) as hydrophilic components on degradation rate and properties of PCL/PLA blend. The hydrolytic degradation is carried out in a solution of HBSS in controlled environment at 37° C through the period of six weeks. PCL and PLA polymers and PCL/PLA (50/50) and PCL/PLA / HPC (45/45/10) blends were prepared by melt blending in a Brabender plasticorder. The hydrolytic degradation is carried out on molded plates of defined dimensions.

Hydrolytic stability was assessed by periodically measuring sample weight loss. Changes in surface properties were monitored by measuring the contact angle with water and structural analysis by using FTIR-ATR spectroscopy.

After hydrolytic degradation during six weeks, mechanical (tensile test) and thermal properties (DSC and TGA), and surface morphology (SEM) were investigated.

It was found that HPC had significant influence on hydrolytic degradation rate and properties of PCL/PLA blend. High hydrophility of HPC polymer allows faster diffusion of water into material interior which in turn affects degradation rate of PCL/PLA blends.

Key words: polycaprolactone (PCL), polylactide (PLA), hydrolytic degradation, hydroxypropyl cellulose (HPC)

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici Prof. dr. sc. Mireli Leskovac na vodstvu i savjetima koji su bili od velike pomoći tijekom izrade ovog rada i tijekom studija. Bez njene pomoći i zalaganja izrada ovoga rada nebi bila moguća.

Zahvaljujem djelatnicima Zavoda za inženjerstvo površina polimernih materijala na ustupanju prostorija i instrumenata.

Posebno hvala mojim roditeljima i bratu na bezuvjetnoj podršci i pomoći tijekom cijelog mog studiranja i života.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. TEORIJSKI DIO 2

2.1. BIOMATERIJALI 2

2.1.1. Svojstva biomaterijala 4

2.1.2. Primjena biomaterijala 8

2.2. ALIFATSKI POLIESTERI 13

2.2.1. Polilaktid 14

2.2.2. Polikaprolakton 15

2.3. POLIMERNE MJEŠAVINE 16

2.3.1. HIDROKSIPROPIL CELULOZA (HPC) 17

2.4. HIDROLITIČKA RAZGRADNJA 18

2.4.1. Brzina hidrolitičke razgradnje 20

2.4.2. Razgradnja PCL 21

2.4.3. Razgradnja PLA 22

3. EKSPERIMENTALNI DIO 23

3.1. MATERIJALI 23

3.2. PRIPRAVA POLIMERNIH MJEŠAVINA 24

3.3. HIDROLITIČKA RAZGRADNJA 25

3.4. EKSPERIMENTALNE TEHNIKE 27

3.4.1. Određivanje kontaktnog kuta na goniometru 27

3.4.2. Infracrvena spektroskopija 28

3.4.3. Određivanje toplinskih svojstava PCL/PLA mješavina 28

3.4.4. Mehanička svojstva 30

3.4.5. Pretražna elektronska mikroskopija (sem) 31

4. REZULTATI I RASPRAVA 33

4.1. GUBITAK MASE 33

4.2. KONTAKTNI KUT S VODOM 36

4.3. FTIR-ATR SPEKTROSKOPSKA ANALIZA 38

4.4. TOPLINSKA SVOJSTVA 45

4.4.1. rezultati diferencijalne pretražne kalorimetrije 45

4.4.2. Rezultati termogravimetrijske analize 55

4.5. MEHANIČKA SVOJSTVA 60

4.6. MORFOLOGIJA I MEHANIZAM POPUŠTANJA 65

5. ZAKLJUČCI 74

6. LITERATURA 75

1. UVOD

Polimeri zbog svoje velike raznolikosti fizičkih i mehaničkih svojstava posjeduju veliki potencijal za različite primjene. [1] Primjena sintetskih polimera u biomedicinske svrhe utjecala je na poboljšanje brige o ljudskom zdravlju. Biomaterijali su materijali prirodnog ili sintetskog podrijetla koji se koriste za izradu medicinskih pomagala ili se koriste za materijale koji dolaze u kontakt s biološkim sustavom.[2] Dvije najperspektivnije primjene biomaterijala su u inženjerstvu tkiva i kontroliranom otpuštanju lijekova. Najbolji materijali za to su alifatski poliesteri (PCL, PLA) koji se koriste za izradu resorbirajućih šavova, rekonstrukciju kostiju, regeneraciju hrskavice itd. [3] Svaki polimer koji se primjenjuje u ljudskom tijelu smatra se biokompatibilnim što znači da se ponaša u skladu s odgovarajućom reakcijom domaćina.[3] Osim što su biokompatibilni za određene namjene trebaju biti i biorazgradivi.

Biorazgradivi materijali su čvrsti polimerni materijali ili naprave koje pokazuju visoki stupanj razgradnje i resorpcije *in vivo*. Produkti razgradnje se uklanjaju iz organizma i ne javljaju se nuspojave u vidu ostatka.[4]

Pri dizajniranju sintetskih polimera za biomedicinsku primjenu ključna je kontrola brzine razgradnje i otpuštanje produkata razgradnje. Jedan od problema je i odgovor domaćina koji ovisi o kemijskim, fizikalnim i biološkim svojstvima biomaterijala. Ti problemi pridonjeli su razvoju biorazgradivih biomaterijala kombinirajući znanja iz područja kemije, biologije, medicine i inženjerstva tkiva.[1]

Alifatski poliesteri razgrađuju se jednim ili više mehanizama kao što su hidroliza, enzimska, mikrobna ili termička razgradnja. Brzina razgradnje ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući stupanj kristalnosti, hidrofilnost, molekulsku masu, oblik molekule, veličinu i geometriju uzorka, te o uvjetima i okruženju, poput pH i temperature, u kojem se odvija razgradnja. Hidroliza je najčešći mehanizam razgradnje sintetskih polimera u biološkom okruženju. Ona je i glavni mehanizam razgradnje alifatskih poliestera.[3]

2. TEORIJSKI DIO

2.1. BIOMATERIJALI

Biomaterijali su materijali prirodnog ili sintetskog podrijetla koji se koriste za izradu medicinskih pomagala ili se koriste za materijale koji dolaze u kontakt s biološkim sustavom. Razvitak biomaterijala je postao značajan u posljednjih 50-ak godina. Njihova primarna namjena je u medicini, ali nalaze primjenu i za rast stanica u kulturi, za analizu proteina krvi u kliničkom laboratoriju, u obradi biomolekula u biotehnologiji, u uređajima za regulaciju plodnosti itd. Zajednička točka svih ovih primjena je interakcija između bioloških sustava i sintetskih ili obrađenih prirodnih materijala.

Biomaterijali se rijetko koriste kao jednostavni materijal, već su znatno češće integrirani u različitim uređajima ili implantatima. Oni mogu biti metali, keramika, polimeri, staklo i kompozitni materijali.[2] Prednosti polimernih materijala u odnosu na metalne i keramičke su te što keramika kao nedostatak ima svojstvo lomljivosti, a kod metala može doći do korozije čiji produkti kao što su različiti ioni i kemijski spojevi mogu izazvati nepovoljne biološke reakcije. Polimerni materijali nemaju takvih nedostataka i njihova svojstva se mogu kontrolirati ovisno o namjeni.[5] Polimerni materijali za medicinsku upotrebu mogu biti prirodnog ili sintetskog porijekla. Prirodni su karbohidrati, protein, celuloza, a sintetski su PLA, poliglikolna kiselina, PMMA, PVA, PE-LD…

Pri odabiru materijala za medicinsku primjenu posebnu pažnju treba obratiti na podudaranje svojstava materijala sa svojstvima određene namjene.[2] Kod biomaterijala osim uobičajenih svojstava kao što su kemijska, fizička i mehanička svojstva, treba uzeti u obzir i odgovor stranog tijela kod domaćina, biokompatibilnost i bioaktivnost. Da bi se biomaterijali upotrebljavali u medicini trebaju zadovoljavati određene uvjete:

- materijal ne smije izazivati upalno ili toksično djelovanje, osim ako nije napravljen s takvom namjenom (npr. „smart bombs“ – lijek koji se otpusti u tijelu, traži stanice raka i potom ih uništava)
- mora biti biokompatibilan odnosno mora imati sposobnost da ispunjava odgovarajuće zahtjeve u specifičnoj primjeni

- mora biti biorazgradiv odnosno mora se u tijelu razgraditi nakon što je obavio svoj zadatak, ne ostavljajući trag
- u slučaju kada materijal ili uređaj zarasta u tijelu mora biti poznat mehanizam o tome kako strano tijelo utječe na normalnu upalnu reakciju
- lako preradljiv u konačni oblik proizvoda
- mehanička svojstva i vrijeme razgradnje trebaju odgovarati zahtjevima
- mora se moći lako sterilizirati [2]

Najčešća podjela biomaterijala koji se koriste u medicini je na tri generacije. Prva generacija su bioinertni, druga generacija su bioaktivni i biorazgradivi, a treća generacija su materijali koji stimuliraju specifičan odgovor stanica na molekulskoj razini.[6]

U početku korištenja sintetskih materijala u biomedicinske svrhe jedini uvjet je bio da postignuta kombinacija fizičkih svojstava odgovara svojstvima upotrebe i da materijal bude minimalno otrovan za tijelo domaćina. Takvi materijali su prva generacija biomaterijala i nazivaju se još bioinertni jer ne služe kao okidač za reakciju domaćina i nema odbacivanja niti prepoznavanja. Neki od polimera koji su predstavnici prve generacije biomaterijala su silikonske gume, polietilen, poliuretani, polipropilen, polimetilmetakrilat. [6] Nakon implatacije sloj različitih nespecifičnih protein adsorbira se na površini implantata i dolazi do rasta vlaknastog tkiva na njegovoj površini koje izaziva specifični biološki odgovor. S ciljem izbjegavanja nastanka vlaknastog tkiva razvijeni su materijali druge generacije.

Druga generacija biomaterijala pojavila se između 1980 i 2000 godine i definirana je razvojem bioaktivnih materijala koji imaju mogućnost interakcije s biološkom okolinom u svrhu poboljšanja biološkog odgovora i vezanja tkivo/površina biomaterijala, kao i sposobnost materijala da podliježe progresivnoj razgradnji dok se novo tkivo regenerira i zacjeljuje. Bioaktivnost se odnosi na osiguravanje stabilnog djelovanja materijala u dugom vremenskom razdoblju ili u željenom vremenu. Bioaktivost se odnosi na interakcije ili efekte koje materijal ima sa stanicom s ciljem „vođenja“ ili aktiviranja stanice prema specifičnom odzivu ili ponašanju. Bioaktivni materijali nalaze različitu primjenu u ortopediji i stomatologiji. Povezivanje koštanog tkiva i implantata je jedan od

poznatijih primjena gdje je potrebno poboljšati bioaktivnost. Materijali koji su dizajnirani za fiksiranje, popravak ili obnovu kostiju nanose se *in vivo* na sloj hidroksiapatita na površinu materijala. Površina materijala obrađuje se i proteinima, polimerima i biomolekulama koji mogu potaknuti određeni odgovor stanice ovisno i konačnoj namjeni bioaktivnog materijala. Osim bioaktivnosti, biomaterijali druge generacije imaju i svojstvo biorazgradnje što znači da se oni mogu razgraditi ili rastaviti prirodnim učincima (klima, tlo, bakterije, biljke, životinje). Neki od polimera druge generacije koji su i biorazgradivi su polikaprolakton, polilaktid, poliglikol, poli(2-hidroksietilmetakrilat) itd. Biorazgradivi polimerni materijali puno su bolji za primjenu od metalnih materijala koji su prije korišteni npr. u ortopediji jer se mogu izbjeći naknadne operacije koje su potrebne za uklanjanje metalnih dijelova i omogućiti postoperativno dijagnostičko snimanje.[6]

Treća generacija biomaterijala su novi materijali koji imaju mogućnost stimulirati određeni stanični odgovor na molekulskoj razini. Ovi biomaterijali osim kombinacije bioaktivnosti i biodegradacije imaju i mogućnost da bioadsorbirajući materijal postane bioaktivan i obratno. Ta svojstva materijala moraju biti povezana s njihovom mogućnosti signalizacije i stimulacije specifične stanične aktivnosti i ponašanja. Biomaterijali treće generacije najčešće se upotrebljavaju u inženjerstvu tkiva. Tako je kombinacija polikaprolaktona i hijaluronske kiseline dobra za zamjenu ili popravak meniskusa, a polilaktid se koristi kod popravaka ligamenata.[6]

2.1.1. SVOJSTVA BIOMATERIJALA

Biomaterijali kao što je već navedeno su materijali prirodnog ili sintetskog podrijetla koji se upotrebljavaju za interakciju s biološkim sustavima. Polimeri posjeduju veliki potencijal za različite primjene zbog velike raznolikosti njihovih fizičkih i mehaničkih svojstava. [1] Osim različitih fizičkih i mehaničkih svojstava biomaterijali koji se upotrebljavaju za interakciju s biološkim sustavima trebaju zadovoljavati i svojstvo biokompatibilnosti, te za određene namjene trebaju biti i biorazgradivi.

2.1.1.1. Biokompatibilnost

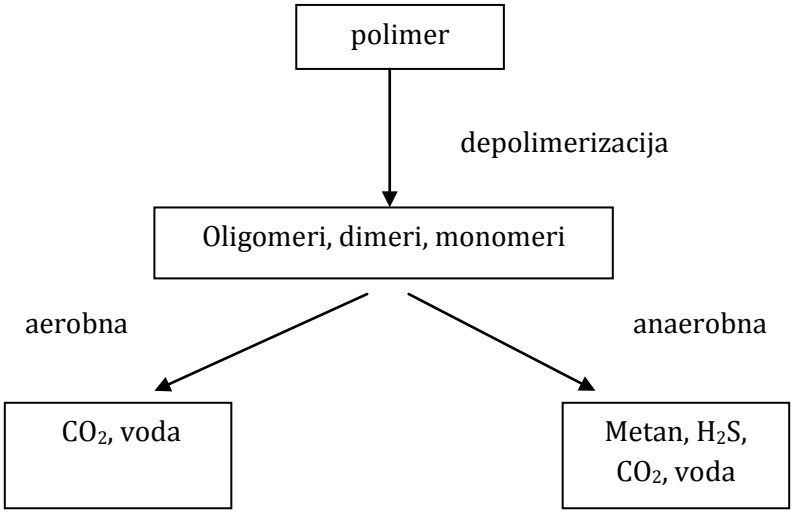
Biokompatibilnost je svojstvo materijala da se u određenoj primjeni ponaša u skladu s odgovarajućom reakcijom domaćina što znači da materijal može biti biokompatibilan i bionekompatibilan. Daljnja podjela biokompatibilnih materijala je na biostabilne i bioresorbirajuće. Biostabilni materijali se ne razgrađuju već zadržavaju početna svojstva tijekom cijelog životnog vijeka pacijenta, te izazivaju minimalnu imunološku reakciju na mjestu implantata. Bioresorbirajući materijali su materjali koji se nakon nekog vremena (kada obave određenu namjenu) razgrađuju, te su prigodniji za kraću primjenu u slučaju kada nije potrebna dodatna operacija za njihovo uklanjanje. Kod primjene biorazgradivih polimera potrebno je uzeti u obzir i brzinu razgradnje te produkte koji se oslobađaju kao posljedica razgradnje.[3] Razlika između biorazgradivih i bioresorbirajućih materijala je ta što su biorazgradivi materijali čvrsti polimerni materijali koji se razgrađuju kao posljedica razgradnje makromolekula koje se dispergijraju *in vivo*. Biorazgradivi materijali mogu biti napadnuti sa strane bioloških elemenata što ima za posljedicu nastajanje dodatnih produkata razgradnje. Te dodatne produkte razgradnje nekad nije moguće ukloniti iz biološkog sustava. Bioresorbirajući materijali su čvrsti polimerni materijali koji imaju sporu skupnu razgradnju i dalje se resorbiraju *in vivo*. Bioresorbirajući materijali se u potpunosti uklanjaju iz tijela kao i njihovi produkti razgradnje. Upotreba pojma bioresorbirajući pretpostavlja da je eliminacija potpuna.[7]

Razgradivi polimeri za biomedicinsku primjenu trebaju biti i biokompatibilni i biorazgradivi. Nužno je da je primjena materijala točno određena jer reakcija tkiva koji okružuje implantat ovisi o mnogo bioloških parametara i samoj vrsti materijala. Opis reakcije koja se događa korištenjem određenog materijala treba biti dana kao funkcija vremena, jer samo tkivo odgovara drugačije promjenom vremena.[8] Primarni cilj je minimalizirati i podesiti interakcije između materijala i tkiva. Interakcija tkiva i materijala treba biti prihvatljiva i stabilna za dugotrajnu terapiju i djelovanje. Za razliku od toga, u području biorazgradivih i bioresorbirajućih polimera, situacija je suprotna, te uključuje dodatnu dimenziju koja proizlazi iz razgradnje i resorpcije nusprodukata implantata koji su sposobni za snažnu interakciju sa živim sustavima. Može se zaključiti da je biokompatibilnost čimbenik kojeg je potrebno razmotriti prije odabira

biorazgradivog polimera namijenjenog za medicinske uređaje, nosače i sustave za prijenos lijekova.[9]

2.1.1.2. Biorazgradnja

U području polimera postoji nekoliko različitih definicija razgradnje. Do problema točnog definiranja je došlo iz razloga što ne postoji jasna razlika između razgradivih i nerazgradivih polimera, jer se svi polimeri s vremenom razgrade. Općenito se razgradnja definira kao postupak kidanja lanaca tijekom kojega se polimerni lanci odvajaju kako bi tvorili oligomere i konačno monomere. U procesu biorazgradnje organske spojeve, jednostavne ili složene, mikroorganizmi kao što su bakterije, gljivice, kvasci i njihovi enzimi koriste kao izvor hrane i pritom ih prevede u jednostavnije spojeve kao što su voda, ugljikov (IV) oksid i mineralne soli. Ako se taj proces odvija pod utjecajem okoliša takav polimer se smatra biorazgradivim. Biorazgradnja može biti biotička pod utjecajem mikroorganizama, enzima, gljivica ili abiotička. Abiotička razgradnja se odvija isključivo zbog kemijskih procesa kao što su oksidacija, hidroliza ili UV zračenje.[3]



Slika 1. Reakcijski putevi biodegradacije polimera [10]

Biorazgradivi polimeri dijele se na prirodne i sintetske. Prirodni polimeri se dobivaju iz obnovljivih izvora. Oni se mogu lako prilagoditi biološkom okruženju i oponašati neke biofunkcije, ali još ni jedan prirodni polimer nije uspješno korišten u primjeni nekih snažnih fiksacijskih uređaja.[7] Sintetski polimeri dobivaju se iz neobnovljivih izvora i prednost je ta što im se može kontrolirati molekularna struktura i nisu imunogeni.

Tablica 1. Mehanička svojstva i razgradnja biorazgradivih polimera u usporedbi s kostima, keramikom i metalima[5]

	Rastezni modul (GPa)	**Čvrstoća (MPa)**	**Istezanje (%)**	**Ukupni gubitak čvrstoće (mjeseci)**	**Vrijeme razgradnje (mjeseci)**
kosti	7-40	90-120	-	-	-
Metali i keramika					
Legure titana	110-127	900	10-15	ne	ne
Nehrđajući čelik	180-205	500-1000	10-40	ne	ne
magnezij	41-45	65-100	-	<1	0,25
hidroksiapatit	80-110	500-1000	-	>12	>24
Trikalcij fosfat	-	154	-	1-6	<24
Razgradivi polimeri					
Poli(glikolna kiselina)	7,0	340-920	15-20	1	6 do 12
Poli(laktidna kiselina) PLLA	2,7	80-500	5-10	3	>24
PLGA	2,0	40-55	3-10	1	1 do 12
PCL	0,4	20-40	300-500	>6	>24

Podjela biorazgradivih polimera:

- Biorazgradivi polimeri dobiveni iz neobnovljivih izvora

To su sintetski polimeri koji imaju funkcijske grupe kao što su esteri, amidi, uretani ili polimeri sa ugljikovim vezama u koje se dodaju aditivi poput antioksidansi. Neki od njih su:

- Polimeri s dodatcima – dodatci se dodaju jer su neki od polimera otporni na razgradnju
- Polimeri sa hidrolizirajućim vezama – osjetljivi su na biorazgradnju u određenim uvjetima (poliesteri, poliamidi, poliuretani, polianhidridi)

- Alifatski poliesteri – najistaknutija skupina biorazgradivih materijala jer su se pokazali korisnim u nizu biomedicinskih primjena

- Biorazgradivi polimeri dobiveni iz obnovljivih izvora

Oni privlače sve više pažnje zbog zaštite okoliša i nedostatka neobnovljivih izvora. Dvije najvažnije skupine prirodnih polimera su polisaharidi i polimeri dobiveni od različitih proteina. Radi poboljšanja mehaničkih svojstava ili promjene brzine razgradnje, prirodni polimeri se često kemijski obrađuju.[11]

Za većinu primjena u medicini biorazgradivi materijali imaju prednost pred drugim materijalima iz više razloga, a neki od njih su potpomognuto zarastanje okolnog tkiva, koje će kasnije samostalno nastaviti obavljati funkciju nakon što implantat bude razgrađen,[12] nema više potrebe za uklanjanjem implatata nakon operacije, nema straha od korozije metala i nema oštećenja nastalih naprezanjima tijekom vađenja implantata (*engl. stress-shielding effect*).[13]

2.1.2. PRIMJENA BIOMATERIJALA

Biomaterijali za primjenu u medicini moraju biti biokompatibilni što znači da se ponašaju u skladu s odgovarajućom reakcijom domaćina i po potrebi trebaju biti biorazgradivi i bioresorbirajući.

Dvije najperspektivnije kratkoročne primjene biomaterijala su u inženjerstvu tkiva i kontroliranom otpuštanju lijekova. Najbolji materijali za to su alifatski poliesteri koji se koriste za izradu resorbirajućih šavova, rekonstrukciju kostiju, regeneraciju hrskavice i tako dalje.[3]

Kod upotrebe biomaterijala u medicini pojavljuju se brojni problemi. Jedan od njih je odgovor domaćina koji ovisi o kemijskim, fizikalnim i biološkim svojstvima biomaterijala. Ako je materijal i biorazgradiv postoji problem stalnih promjena svojstava. Te promjene mogu izazvati odgovor domaćina koji se uvelike razlikuje od početnog. Ovi problemi su pridonijeli razvoju biorazgradivih biomaterijala kombinirajući znanja iz područja kemije, biologije, medicine i inženjerstva materijala.[1]

Pri dizajniranju biorazgradivih biomaterijala treba uzeti u obzir:

- Materijal ne smije izazivati upalu
- Vrijeme razgradnje se treba podudarati s njihovom funkcijom

- Mehanička svojstva materijala trebaju odgovarati svojstvima koja su potrebna za određenu primjenu
- Produkti razgradnje materijala trebaju biti netoksični i da se mogu lako resorbirati ili izlučiti

Na ta svojstva uvelike utječu sama svojstva biomaterijala kao što su kemijska svojstva, molekulska težina, hidrofobnost, površinski naboj, adsorpcija vode, te mehanizam degradacije i adhezije.[1]

2.1.2.1. Inženjerstvo tkiva

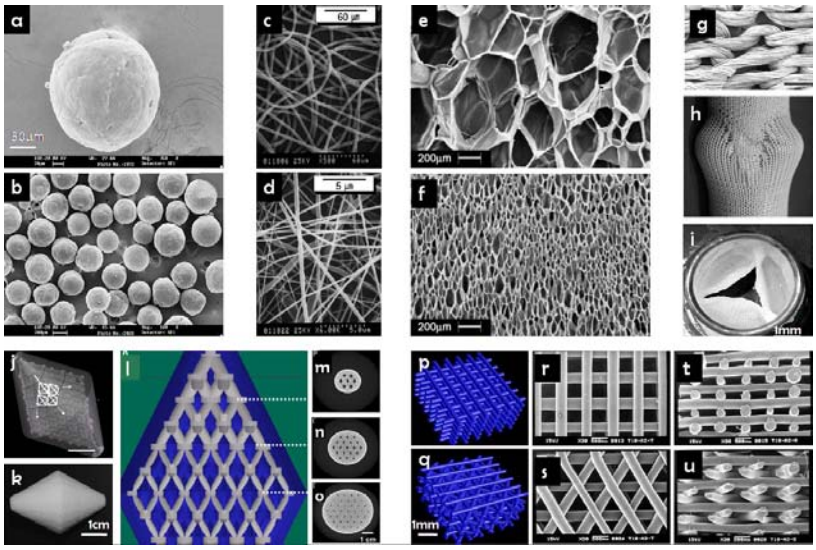
Inženjerstvo tkiva je interdisciplinarno polje koje uključuje komponente inženjerstva, kemije, fizike i biologije. Znanstvenici tih područja stalno rade na poboljšavanju i razvijanju novih materijala, novih tehnika obrade, tretmana površine, novih karakterizacijskih tehnika, te novih načina uzgoja stanica i izrada bioreaktora. Isto tako liječnici osmišljavaju nove kirurške zahvate koji su minimalno invazivni kako bi se prevladala dosadašnja ograničenja.[6] U inženjerstvu tkiva koriste se trodimenzionalne strukture tzv. nosači (*scaffolds*) koji promiču regeneraciju tkiva. Nosači mogu biti izrađeni od različitih materijala, prirodnih (hitozan, kolagen) i sintetskih materijala (polilaktid, polikaprolakton, poliglikolna kiselina).[14]

Da bi se materijal mogao koristiti u inženjerstvu tkiva za izradu nosača (*scaffolds*) mora zadovoljavati određene uvjete:

- materijal mora biti biokompatibilan
- nosači moraju biti biorazgradivi i moraju se resorbirati istom brzinom kojom se tkivo oporavlja, a produkti razgradnje ne smiju biti toksični
- nosači moraju biti visoko porozni pri čemu je ta mreža napravljena kombinacijom makro i mikro pora koje omogućuju pravilno zarastanje tkiva, prokrvljenost i dostavu nutritivnih tvari
- nosač mora imati odgovarajuća mehanička svojstva koja omogućuju regeneraciju na mjestima djelovanja opterećenja te čuvati strukturni integritet kosti tijekom prvih faza zarastanja[6]

U današnje vrijeme zamjena disfunkcionalnog organa ili tkiva provodi se transplantacijom odgovarajućeg organa ili tkiva donora. Transplantacija uključuje i potencijalne probleme kao što su loše imunološke reakcije i neodgovarajuća funkcionalnost na mjestu transplantacije. Događa se i da svi pacijenti ne dobiju na vrijeme organe zbog nedovoljnog broja donora. Bioresorbirajući polimeri nude alternativu transplantaciji korištenjem inženjerstva tkiva odnosno razvojem umjetnih nosača za regeneraciju stanica. Stanice se usade na bioresorbirajući materijal koji zamjenjuje vanstanični matriks i služi kao nosač i vodič za rast stanica. Na mjestu implantacije, polimerni nosač se postepeno razgrađuje i potom resorbira kada je njegova funkcija završena.[3]

Sintetski polimeri privukli su posebnu pažnju za upotrebu u inženjerstvu tkiva zbog mogućnosti kontrole njihovih kemijskih i fizičkih svojstava. Polilaktid, polikaprolakton i poliglikolna kiselina su najistraženiji polimeri za popravak kostiju. Polilaktid, kolagen i svila proučavani su kao potencijalni materijali za ligamente. Kombinacija polikaprolaktona i hijaluronske kiseline koristi se za popravak meniskusa.[6] Polikaprolakton je svestran bioresorbirajući polimer i zbog svojih reoloških karakteristika može poslužiti u proizvodnji čitavog niza podloga (slika 2).[4]



Slika 2. Strukture izrađene od PCL polimera: nanosfere (a, b), nanovlakna (c, d), pjene (e, f), tkani tekstil (g-i), selektivne laserom sinterirane podloge (j-o), podloge dobivene taloženjem u kalupu (p-u)[4]

2.1.2.2. Kontrolirano otpuštanje lijeka

Bioresorbirajući materijali imaju važnu ulogu i u kontroliranom prijenosu lijekova. Ranije se doziranje lijekova provodilo oralnim putem ili putem injekcije, često daleko od ciljanog područja. To implicira na slabu kontrolu koncentracije lijeka, fluktaciju razine lijeka, loše učinke i ograničenu učinkovitost lijeka.

Farmaceutski učinak je moguće kontrolirati kapsuliranjem lijeka u razgradive polimerne spremnike koji se potom ugrađuju u neposrednu blizinu ciljanog područja. Kako se polimer razgrađuje tako se postepeno otpušta lijek, povećavajući količinu oslobođenog lijeka u okolno tkivo. Iz tog razloga je terapeutska koncentracija lijeka prisutna tijekom duljeg vremenskog razdoblja.[3]

Jedno od najbrže rastućih područja izrade implantat je izrada uređaja za kontrolirano i ciljano dostavljanje lijekova. Kombinacija lijeka i uređaja temeljena je na principu kontrole dostave lijeka na određenom području iz uređaja kojemu je primarna svrha funkcionalna ili strukturna zamjena tkiva domaćina. Optimalna dvostruka funkcija (oslobođenje ljekovitih tvari i proteza) idealno je koordinirana i dizajnirana za obavljanje svog zadatka. Dakle, svojstva otpuštanja lijeka nisu samo dodatak implantatu, već ona moraju biti temeljito istražena i razumljiva. Oslobađanje lijeka iz uređaja najčešće se primjenjuje kod tromboze, osteomijelitisa, parodontitisa, biomedicinskih infekcija povezanih uređaja i drugih upalnih kombinacija.[12]

Trenutno postoje različite izvedbe uređaja za dostavu lijeka, koji istovremeno i zamjenjuju tkivo domaćina. Iako su polimerni premazi jedna od najboljih priznatih tehnika, ovisno o primjeni postoje i drugi načini kao što su nanoporozni keramički predlošci. Jedna od jedinstvenih značajki poroznih premaza je mogućnost kontrole svojstava površine. Variranjem veličina pora, distribucije i gustoće brzina oslobađanja lijeka se može mijenjati. Površinskim promjenama, odnosno porama može se postići hidrofilnost ili hidrofobnost. Osim toga određenim obradama površine može se mijenjati i kinetika otpuštanja lijeka.[12]

Postoji mnogo mogućnosti i u primjeni uređaja malih dimenzija za dostavu lijeka. Ti mali uređaji donijeli su revolucij u dostavi lijeka. Oni nude nove metode dostave na ciljana mjesta željenom brzinom i pri tome su minimalno invazivni. Mikro- i nano-elektromehanički sistemi (MEMS ili NEMS) temeljni na polimerima stvorili su potpuno novi način dostave. MEMS

tehnologija se koristi za izradu mikrorezervoara, mikropumpi, nanoporoznih membrani, zalisaka, senzora i drugih struktura koristeći biokompatibilne materijale prigodne za tu namjenu. Koristeći NEMS tehnologiju, kompleksne mehaničke nanostrukture mogu biti izrađene s bočnim dimenzijama veličine desetaka nanometara. Prednost izrade tih uređaja od biorazgradivih polimera je ta što nema potrebe za operacijom kojom se uklanja uređaj, te postoji mogućnost utjecaja na različita svojstva.[12]

2.1.2.3. Ortopedija

U posljednje vrijeme upotreba biorazgradivih materijala kao implantata u svrhu popravka ili liječenja kostiju postaje sve popularnija. Prednost biorazgradivih materijala odnosno implantata je ta što oni u potpunosti degradiraju pa nema potrebe za operacijom uklanjanja, te su pacijenti pošteđeni boli i neugodnosti zbog dodatne operacije, a i smanjeni su troškovi liječenja.

Prije početka korištenja biorazgradivih polimera, najčešći materijal koji se koristio u te svrhe je bio metal. Jedan od najčešćih materijala koji se koriste pri fiksaciji loma gležnja je titan, ali postoji problem da titan, a i ostali metali mogu biti prejaki i prekruti.[15]

Kost je kemijski aktivno okruženje koje se sastoji od mnogih molekula uključujući vodu, soli, enzime, slobodne radikale itd. Sve to može utjecati na razgradnju polimera. Razgradivi polimeri od kojih se rade uređaji za fiksaciju prvenstveno degradiraju kao rezultat enzimskih i kemijskih mehanizama, ali većina polimernih uređaja degradira isključivo kao rezultat kemijske degradacije. Prednost polimera koji ne degradiraju enzimatskim mehanizmom, već kemijskim je ta što se može utjecati na kinetiku razgradnje to jest ona se može kontrolirati.[7]

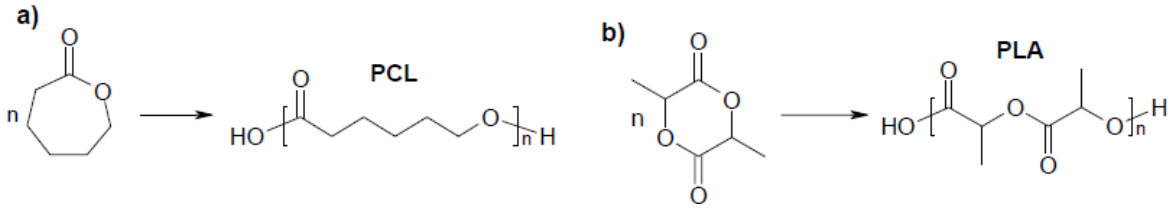
Prednost razgradivih materijala, osim toga da nema potrebe za operacijom uklanjanja implantata, je ta da postupna razgradnja omogućuje postupno prenošenje tereta s implantata na kost i tako potiče zarastanje kosti. U početku korištenja razgradivih materijala veliki problem je bila reakcija tkiva koju izazivaju produkti razgradnje. Nova generacija materijala koja se radi od različitih mješavina polimera uklonila je veliki dio tih problema. Važna je mogućnost utjecaja na brzinu razgradnje implantata jer ako materijali prebrzo otpuštaju više produkata nego što tkivo može podnijeti dolazi do upalne reakcije, dok materijali koji se razgrađuju presporo rijetko izazivaju reakciju tkiva, ali se primarni cilj može izgubiti ako implantat ostaje duže od 5 godina.

Idealna situacija je da je uređaj za fiksaciju dovoljno jak da ostvari svoju funkciju i da degradira postepeno izazivajući minimalnu reakciju tkiva.[15]

2.2. ALIFATSKI POLIESTERI

Najpopularniji i najvažniji biorazgradivi polimeri su alifatski poliesteri kao što su polilaktid (PLA), polikaprolakton (PCL), polietilenoksid (PEO), poliglikolna kiselina (PGA). Alifatski poliesteri koriste se u inženjerstvu tkiva, kontroliranom dostavljanju lijekova, proizvodnji umjetne kože i pri zatvaranju rana. Koštani vijci i koštane pločice napravljene od PCL i PLA se koriste da zamijene metalne implantate. Jedna velika prednost alifatskih poliestera je ta što se za njihovu sintezu mogu koristiti brojni monomeri te se na osnovu načina vezanja monomera alifatski poliesteri mogu podijeliti u dvije skupine. Prva skupina se sastoji od polihidroksialkanoata. Ti polimeri se sintetiziraju iz hidroksi kiseline, HO-R-COOH. U tu skupinu spadaju poliglikolna kiselina i polilaktid. Druga skupina su poli(alkendikarboksilati). Oni se sintetiziraju polikondenzacijom diola i dikarboksilnih kiselina.[11]

Bez obzira na skupinu alifatski poliesteri sintetiziraju se polimerizacijom otvaranja prstena cikličkog monomera (slika 3).[3]



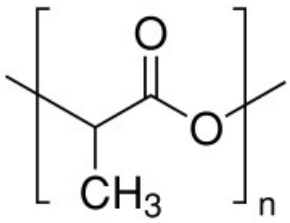
Slika 3. Polimerizacija otvaranja prstena a) ε-kaprolaktona, b) laktida[3]

Polimerizacija otvaranja prstena cikličkih monomera ili dimera provodi se uz prisutnost katalizatora na srednjim temperaturama, a dobivaju se poliesteri visoke molekulske mase i niske polidisperznosti pogodni za biomedicinsku primjenu. Zbog mehanizma reakcije i njene osjetljivosti na vlagu teško je postići reproducibilnost i ponovljivost sinteze poliestera što može dovesti do promjene svojstava polimera od serije do serije. Na sama svojstava polimera (mehanička svojstva, razgradnju i molekulsku strukturu) može se utjecati kopolimerizacijom

odnosno umješavanjem dvaju ili više polimera i na taj način dobiti točno određena svojstva potrebna za određenu primjenu.[7]

2.2.1. POLILAKTID

Polilaktid pripada skupini alifatskih poliestera izrađen od -hidroksi kiseline. PLA je termoplastičan, temperature staklastog prijelaza 64 °C, prekidnog istezanja 30,7 % i rastezne čvrstoće 32,22 MPa. Zbog prisutnosti $–CH_3$ bočnih skupina PLA je hidrofoban. [11]



Slika 4. Polilaktidna kiselina [16]

Dobiva se iz obnovljivih izvora energije kao što su šećerna trska, kukuruzni škrob, korijen tapioke i tako dalje. Sintetizira se polikondenzacijom monomera D- ili L- izomera mliječne kiseline ili češće polimerizacijom otvaranja prstena laktida s raznovrsnim katalizatorima u otopini, taljevini ili suspenziji.

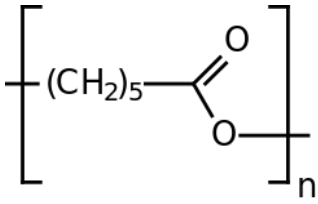
Polimerizacijom otvaranja prstena dobiva se PLA visoke molekulske mase čime on ima bolja mehanička svojstva, a brzina razgradnje će ovisiti o njegovom stupnju kristalnosti. Biorazgradnja PLA se može poboljšati cijepljenjem to jest graft-kopolimerizacijom L-laktida na hitozan (*engl. chitosan*) tijekom polimerizacije otvaranja prstena uz kositar kao katalizator. Temperature taljenja i toplinska stabilnost cijepljenih polimera se povećavaju s postotkom povećanja cijepljenog dijela, a kako se povećava laktidni sadržaj razgradnja cijepljenog polimera pada.[11]

Pošto PLA posjeduje kiralne molekule dolazi u četiri oblika: poli(L-mliječna kiselina) (PLLA), poli(D-mliječna kiselina) (PDLA), poli(D,L-mliječna kiselina) PDLLA, smjesa PDLA i PLLA i mezo-poli(mliječna kiselina). Što se tiče primjene u biomedicinske svrhe samo su se PLLA i PDLLA pokazale obećavajuće.[1] PLLA je tvrdi, transparentni polimer prekidnog istezanja 85-105%, a rastezne čvrstoće 45-70 MPa. Ima talište u rasponu temperatura 170-180 °C, i

temperaturu staklastog prijelaza 53 °C.[11] PLLA se koristi kao fiksator za kosti, koristi se u inženjerstvu tkiva za izradu nosača za kosti, hrskavice, tetive.[1] PDLLA ima znatno manju rasteznu čvrstoću u odnosu na PLLA, nema talište, a staklište mu iznosi oko 55 °C.[11]

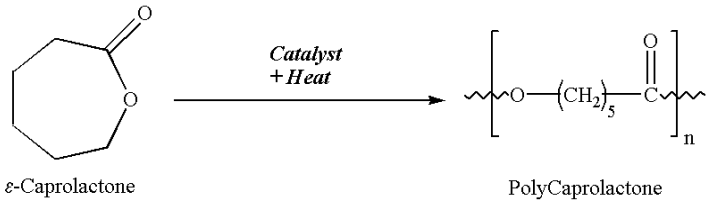
2.2.2. POLIKAPROLAKTON

Polikaprolakton je kristalasti linearni polimer. Topljiv je u širokom rasponu otapala. Temperatura staklastog prijelaza PCL-a je oko -60 °C, a temperatura taljenja 60 – 65 °C. Prosječna molekulska masa uzoraka PCL-a varira od 3000 – 80 000 g/mol. Na sobnoj temperaturi PCL je polukruti materijal, ima nisku rasteznu čvrstoću (oko 23 MPa) i visoko istezanje (više od 700 %). Zahvaljujući niskom staklištu PCL se često koristi i kao kompatibilizator, a enzimi i gljivice ga lako razgrade.[11]



Slika 5. Polikaprolakton [17]

Polikaprolakton se dobiva polimerizacijom otvaranja prstena monomera ε-kaprolaktona. Postoji više mehanizama koji mogu utjecati na polimerizaciju PCL-a, a to su: anionski, kationski, koordinacijski i slobodno radikalski mehanizmi. Svaki taj mehanizam utječe na molekulsku masu, raspodjelu molekulskih masa, položaj krajnjih grupa i kemijsku strukturu kopolimera. U katalitičkoj polimerizaciji koriste se katalizatori (kositar okotat) dok se niskomolekularni alkoholi mogu koristit radi kontrole molekulne mase polimera.[4]



Slika 6. Polimerizacija otvorenog prstena ε-kaprolaktona[18]

Često se zamješava s drugim polimerima radi poboljšanja otpornosti na kidanje materijala i adheziju. Kopolimeri PCL-a (blok ili slučajni) formiraju se pomoću mnogih monomera kao što su etilen-oksid, polivinilklorid, kloropren, polietilen glikol, polistiren, diizocijanati, tetrahidrofuran, diglikolid, dilaktid, supstituirani kaprolakton, 4-vinil anisol, stiren, metil metakrilat i vinilacetat.[4]

PCL je pogodan za kontrolirani prijenos lijekova zbog svoje visoke propusnosti na mnoge lijekove, biokompatibilnosti i sposobnosti da se potpuno izluči iz tijela nakon biorazgradnje. Njegova razgradnja je spora (2-3 godine) u usporedbi sa drugim polimerima, pa je on zbog toga najpogodniji za dugoročno otpuštanje lijekova (duže od godine dana). PCL ima i sposobnost stvaranja kompatibilnih mješavina s drugim polimerima, te se time može utjecati na kinetiku razgradnje i olakšano oblikovanje sukladno potrebama.[4]

Zbog njegovih svojstava primjena u inženjerstvu tkiva je puno važnija, te se koristi za izradu nosača za popravak kostiju, ligamenata, kože, živaca i hrskavice.[1]

2.3. POLIMERNE MJEŠAVINE

Polimerna mješavina je mješavina dvaju ili više polimera ili kopolimera. One se pripremaju zbog niza razloga, a neki od njih su:

- poboljšavanje svojstava jednog od polimera koje je bitno za određenu namjenu, a da ostala svojstva ostanu ne promijenjena
- dobivanje materijala određenih svojstava koja se često mogu podesiti tako da zadovoljavaju čitav spektar zahtjeva
- mogućnost recikliranja plastičnog otpada

Miješanjem dvaju ili više polimera mogu se dobiti različite vrste mješavina:

- potpuno mješljive – mješavine koje su mješljive kod svih sastava
- djelomično mješljive – mješljive samo pri određenim sastavima
- potpuno nemješljive – nemješljive kod svih sastava[19]

Potpuno mješljive mješavine su smjese polimernih komponenti između kojih postoje interakcije kao što u vodikove veze, dipol-dipol veze i kiselo-bazne interakcije. Takvim interakcijama postiže se termodinamički uvjet postojanja jednofaznog sustava. Djelomično mješljive mješavine su one kod kojih postoje odvojene faze uz istodobnu difuziju dijelova molekule jednog polimera u fazu drugog i obratno. Međutim, većina polimera je međusobno nemješljiva što znači da u

sustavu dolazi do odjeljivanja faza uz zadržavanje osobina svake od komponenata. Da bi se takve mješavine mogle upotrebljavati one moraju biti kompatibilne to jest stabile (u primjeni ne smije doći do jasnih znakova odvajanja faza) i ponovljive (trebaju zadržati nepromijenjenu morfologiju u uvjetima prerade. Kompatibilizacija se najčešće postiže dodatkom blok-kopolimera ili cijepljenih kopolimera kao kompatibilizatora.[19]

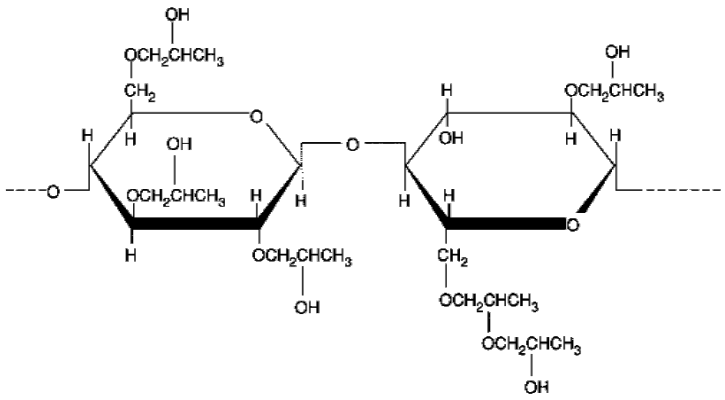
U zadnjih nekoliko godina značajna istraživanja provedena su na mješavinama biokompatibilnih i biorazgradivih polimera[20] . Miješanjem dvaju biorazgradivih polimera mogu se dobiti željena mehanička svojstva te kontrolirati vrijeme razgradnje potrebno za upotrebu u medicinske svrhe.[21]

2.3.1. HIDROKSIPROPIL CELULOZA (HPC)

Hidroksipropil celuloza je neionski u vodi topljiv eter koja ima izvanrednu kombinaciju svojstava. Kombinira svojstva organski topljivih otapala, termoplastičnost, površinsku aktivnost i svojstva stabiliziranja karakteristična za druge celulozne polimere topljive u vodi.

HPC ima mnoge primjene. Koristi se kao adheziv, kao vezivo, premaz, u kozmetici, kod postupka ekstrudiranja, u hrani, proizvodnji papira, farmaciji kao vezivo i premaz za tablete, kod proizvodnje boja za printere itd.[22]

HPC se dobiva reakcijom alkil celuloze s propilen oksidom pri odgovarajućoj temperaturi i tlaku. Propilen oksid se može supstituirati na celulozi povezivanjem na tri prisutne hidroksilne skupine preko esterskih veza. Sekundarni hidroksil, prisutan u bočnom lancu sposoban je za daljnju reakciju s oksidom. Vjerojatno je većina primarnih hidroksila na celulozi zamjenjena, a preostale reaktivne skupine su sekundarni hidroksili. Idealna struktura hidroksipropilceluloze je prikazana na slici 7.

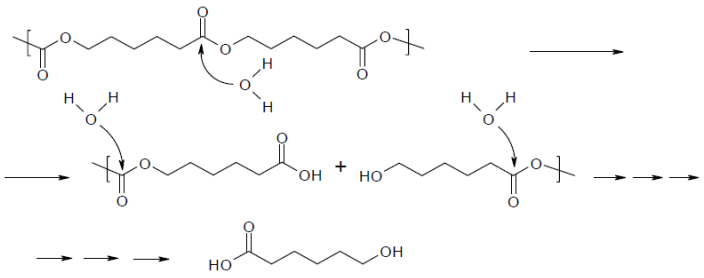


Slika 7. Struktura hidroksipropilceluloze [22]

HPC adsorbira vlagu iz atmosfere kao i drugi materijali topljivi u vodi. Količina adsorbirane vode ovisi o vlažnosti i temperaturi okoline. Prilikom skladištenja HPC treba paziti na te uvjete. Pokazano je da dugoročna stabilnost prilikom skladištenja HPC je posljedica molekulske mase polimera i uvjeta skladištenja. Niski i srednje viskozni tipovi HPC zadržavaju 97% početne viskoznosti nakon tri godine skladištenja u pravilnim uvjetima. Topljiv je u hladnoj vodi do temperature od 38^{o}C, dok je iznad 45°C netopljiv u vodi, ali je lako topljiv u mnogim organskim otapalima.[22]

2.4. HIDROLITIČKA RAZGRADNJA

Alifatski poliesteri razgrađuju se jednim ili kombinacijom više mehanizama kao što su hidroliza, enzimska, mikrobna ili termička razgradnja. Brzina razgradnje ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući stupanj kristalnosti, hidrofilnost, molekulsku masu, oblik molekule, veličinu i geometriju uzorka, te o uvjetima i okruženju, poput pH i temperature, u kojem se odvija razgradnja. Hidroliza je najčešći mehanizam razgradnje sintetskih polimera u biološkom okruženju. Ona je i glavni mehanizam razgradnje alifatskih poliestera. Esterske, eterske i uretanske veze smanjuju osjetljivost hidrolize. Oni su odgovorni za cijepanje polimernih lanaca, smanjenje duljine lanaca i na kraju za veličinu lanaca koji difundiraju u medij kada su dovoljno mali. Okruženje razgradnje *in vivo* je nepromijenjeno, pa na kraju polimerna svojstva određuju brzinu razgradnje. Alifatski poliesteri razgrađuju se *in vivo* slučajnim hidrolitičkim cijepanjem esterskih veza. Postupak je prikazan na slici 8 i on je sličan za različite vrste poliestera.[3]



Slika 8. Shematski prikaz hidrolize PCL-a[3]

In vitro razgradnja polikristaličnih poliestera odvija se u dva koraka. Prvi korak uključuje apsorpciju vode i naknadnu degradaciju amorfnih, manje organiziranih skupina. U drugom stupnju, kada su gotovo svi amorfni dijelovi već degradirani počinje se odvijati hidroliza kristalnih područja počevši od ruba uzoraka prema unutrašnjosti. Hidrolitička razgradnja katalizirana je karboksilnim skupinama koje se nalaze na krajevima lanaca nastalim cijepanjem lanaca uslijed procesa razgradnje, što znači da je hidrolitička razgradnja alifatskih poliestera autokatalitička to jest produkti razgradnje dalje kataliziraju razgradnju. Produkti razgradnje nalaze se i na površini i u unutrašnjosti uzorka, ali samo oni produkti koji su na površini će se otopiti u okolnom mediju. U unutrašnjem dijelu krajnje karboksilne skupine se akumuliraju te je stoga brža razgradnja unutar materijala. Posljedica toga je da veliki uzorci pokazuju veću nehomogenost u razgradnji. Iako se molekulska masa smanjuje tijekom procesa razgradnje, gubitak mase uzorka opaža se tek kada molekulska masa padne ispod određenog nivoa gdje oligomeri mogu difundirati iz strukture.[3] Jednom inicinirana, molekulska masa se brzo smanjuje sve dok ne ostane samo vanjski sloj.

Mnogi faktori utječu na razgradnju i njenu brzinu:

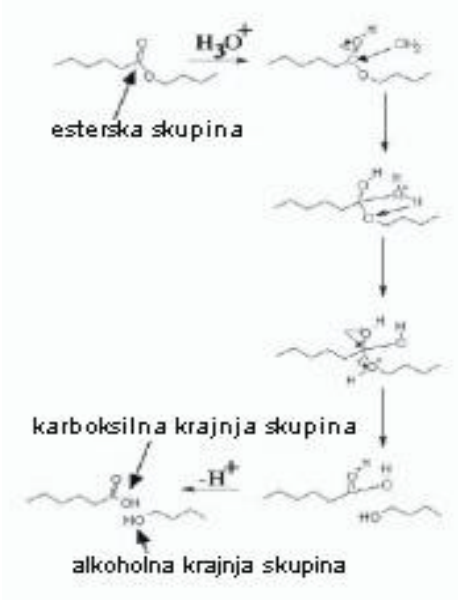
- Molekularni sastav polimera – monomer od kojih se sastoji resorbirajući polimer utječu na količinu hidrolizirajućih veza
- Molekularna masa – duljina polimernih lanaca utječe na brzinu razgradnje. Što je duži lanaca (veća molekularna masa) to je potrebno više hidrolitičkih cijepanja da bi nastali produkti koji mogu difundirati iz implantata te je stoga smanjena brzina razgradnje
- Kristaličnost predstavlja mjeru uređenja, pakiranja i interakcija u materijalu. Iako polimeri ne mogu biti 100 % kristalni već uvijek sadrže i amorfnu fazu (kristalasti polimeri), dobro su organizirani na molekulskoj razini i imaju dobre inter- i intra-

molekulne veze. Nasuprot tome, amorfni polimeri ne predstavljaju pakiranu organizaciju. Prema tome male molekule poput vode mogu lakše prodrijeti u amorfne polimere nego u kristalaste. Posljedica toga je da amorfni polimeri hidroliziraju brže od kristalastih.[7]

2.4.1. BRZINA HIDROLITIČKE RAZGRADNJE

Nakon uranjanja alifatskog poliestera u vodeni medij prvo što se događa je upijanje vode. To upijanje vode za posljedicu ima brzo stvaranje negativnog gradijenta koncentracije vode s površine prema unutrašnjosti, kao što se i očekuje sa stajališta difuzije. Gradijent nestaje za nekoliko sati ili dana ovisno o temperaturi, debljini i hidrofobnosti materijala. Difuzija malih molekula kao što je voda puno je brža u usporedbi s razgradnjom. Dakle, može se reći da hidroliza esterskih veza započinje homogeno. Za alifatske poliestere na brzinu hidrolize utječe temperatura, molekulska struktura, gustoća esterskih skupina i medij u kojem se odvija razgradnja. Stupanj kristalnosti može biti presudan čimbenik s obzirom da medij uglavnom napada amorfne dijelove polimera.[21]

Esterske grupe polimera mogu se lako hidrolizirati što dovodi do cijepanja lanaca. Hidroliza estera može biti katalizirana kiselo ili bazno. Na slici 9 prikazan je mehanizam hidrolize prema kojem se i odvija razgradnja PLA. Posljedica je smanjenje pokretljivosti lanaca što uzrokuje veću krtost.[23]



Slika 9. Prikaz mehanizma kiselo-bazne katalizirane hidrolize[23]

Hidroliza se opisuje koristeći kinetiku prvog reda koja se temelji na kinetičkom mehanizmu hidrolize, prema Michaelis-Menten shemi. Svaka polimerna molekula koja ima krajnje grupe karboksilne i alkoholne lomi se na dva dijela, nasumično po sredini esterske grupe. Prema tome broj karboksilnih krajnjih skupina će porasti razgradnjom, dok se molekule raspolavljaju hidrolizom.[23] Prema Farraru i Gillsonu sljedeća jednadžba prvog reda opisuje postupak hidrolize koji se odvija ovisno o krajnjim karboksilnim skupinama (C), koncentraciji estera (E) i koncentraciji vode (W):

(1)

gdje je u_m srednja brzina hidrolize u materijalu, a vrijednosti E i W su konstantne u ranim fazama reakcije. Voda se ravnomjerno raspoređuje u volumenu uzorka bez kontrole difuzije. Koristeći molekulske mase i koncentracije krajnjih karboksilnih skupina $C = 1/M_n$; jednadžba 1 glasi:

(2)

gdje su M_{nt} i M_{n0}, prosječne molekulne mase pri zadanom vremenu t i početna na $t=0$. U procesu dizajniranja biorazgradivih uređaja, važno je predvidjeti razvoj čvrstoće, umjesto molekulne mase. Pokazano je da prekidna čvrstoća polimera može biti povezna s M_n preko odnosa:

(3)

gdje je σ prekidna čvrstoća, σ_∞ je prekidna čvrstoća za beskonačnu molekulsku masu, a B je empirijska konstanta materijala. Tako se može odrediti granična čvrstoća za materijal koji može oslabiti tijekom vremena, $\sigma_d = f(t)$[21,23]

2.4.2. RAZGRADNJA PCL

Posljednjih 30 godina razgradnja PCL-a je temeljito istražena, te se PCL pokazao razgradiv u nizu okruženja. Može se razgraditi djelovanjem mikroorganizama kao što su bakterije ili gljivice, ali nije biorazgradiv u životinjskom ili ljudskom tijelu zbog nedostatka odgovarajućih enzima. Zbog toga se ne može reći da PCL nije bioresorbirajući, već sam taj process razgradnje traje puno duže jer se odvija mehanizmom hidrolitičke razgradnje.[3]

PCL ima vrijeme ukupne razgradnje dvije do četiri godine ovisno o početnoj molekulskoj masi. Brzina razgradnje može se mijenjati kopolimerizacijom s drugim laktonima ili latidima, te

kombinacijom temperature i mikroorganizama. Razgradnja PCL-a *in vivo* odvija se u dva stupnja. Prvi stupanj uključuje ne-enzimatsko nasumično hidrolitičko cijepanje esterskih veza (slika 9), dok je drugi stupanj karakteriziran početkom gubitka mase zbog difuzije oligomera iz unutrašnjosti polimera. [3]

Kemijska struktura PCL-a čini ga hidrofobnim i visoko kristalastim što rezultira slabim upijanjem vode i zato je brzina razgradnje spora. PCL se povremeno koristi za dugoročno otpuštanje lijekova, ali zbog njegove niske temperature taljenja i visoke temperature razgradnje ima široku paletu za termoplastičnu obradu. Stoga je polikaprolakton također pogodan i kao materijal za izradu trodimenzijskih nosača (podloga) u inženjerstvu tkiva.[3]

2.4.3. RAZGRADNJA PLA

Polilaktidi su skupina polimera koji u ljudskom tijelu lako hidroliziraju na odgovarajuće monomere i oligomere koji su topljivi u vodi. Rezultat toga je da cijela masa polimera nestaje iz tijela ne ostavljajući nikakve ostatke razgradnje. Općenito takvi polimeri koji gube masu tijekom određenog vremena provedenog u ljudskom tijelu nazivaju se apsorbirajući, resorbirajući, bioapsorbirajući ili biorazgradivi polimeri bez obzira na način razgradnje, bio on enzimatska ili ne-enzimatska hidroliza.

PLLA pripada skupini alifatskih poliestera koji se sintetiziraju polimerizacijom otvaranja prstena. Razgrađuje se ne-enzimatski u okolišu i u ljudskom tijelu za razliku od PCL koji se razgrađuje enzimatski u okolišu, a ne-enzimatski u ljudskom tijelu.[24]

PLLA visoke molekulske mase resorbira se u potpunosti *in vivo*. Zbog njegove spore razgradnje ograničeno je istraživanje PLLA kao nosača lijekova. U cilju smanjenja razgradnje PLLA se kopolimerizira s drugim razgradivim polimerima ili se koriste tehnike kao što je zračenje. U tom procesu stvaraju se radikali estera α ugljika, koji nakon pregrađivanja skraćuju polimerni lanac. Rekombinacija atoma radikala uzrokuje grananje i umrežavanje što utječe na smanjenje kristalnosti. Skraćivanje polimerne makromolekule i smanjenje kristalnosti rezultira bržom razgradnjom.[24]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. MATERIJALI

Za pripravu pločica čistih polimera polikaprolaktona (PCL) i polilaktida (PLA) te mješavine bez PCL/PLA i s dodatkom celuloze (hidroksipropil celulouze) PCL/HPC/PLA korišteni su sljedeći polimeri:

Polikaprolakton (PCL)

Biorazgradivi polimer koji nalazi široku primjenu. U radu je korišten polikaprolakton (PCL) polimer, Capa 6800, Perstorp, UK – linearni poliester visoke molekulske mase, kompatibilan s velikim brojem termoplasta, topljiv u uobičajenim otapalima. Tipična fizička i mehanička svojstva PCL, Capa 6800 prikazana su u tablici 2.

Tablica 2. Fizikalna i mehanička svojstva polikaprolaktona, Capa 6800

Fizikalna svojstva		
Gustoća (g/cm^3)	**Talište (°C)**	**Stakliste (°C)**
1,145	56-60	55-60

Mehanička svojstva	
Rastezna čvrstoća (MPa)	**Prekidno istezanje (%)**
20	800

Polilaktid (PLA)

Biorazgradivi polimer koji nalazi široku primjenu. U radu je korišten Polylactide resin, Inego^{TM} 3251D, proizvođača Naturale Works LLC, USA. Tipična fizikalna i mehanička svojstva Polylactide resin, Inego^{TM} 3251D prikazana su u tablici 3.

Tablica 3. Fizikalna i mehanička svojstva PLA Inego^{TM} 3251D

Fizikalna svojstva			
Gustoća (g/cm^3)	**Talište (°C)**	**Staklište (°C)**	**MFR g/10min**
1,24	150-160	55-60	80

Mehanička svojstva	
Rastezna čvrstoća (MPa)	**Prekidno istezanje (%)**
60	3,5

Hidroksipropil celuloza

Za pripravu polimernih mješavina PLA/HPC korištena je hidoksipropil celuloza (2-hidroksipropil celuloza), komercijalnog naziva Klucel®HPC – G (farmaceutske čistoće), proizvođača Hercules Divison, USA. Hidroksipropil celuloza je neionski, vodo-topljivi celulozni eter raznolikih svojstava.[22]

Površinski je aktivni termoplastični polimer, koji se može prerađivati različitim metodama za preradu plastike. M_w je 370.000, pH vodene otopine je 5,0 – 8,0, gustoće 0,5 g/cm^3, temperature mekšanja 100-150^oC. Potpuno se razgrađuje u području temperatura od 400 - 500^oC u struji N_2 i O_2.

Topljiv je u hladnoj vodi i polarnim organskim otapalima ispod 38^oC, a netopljiv u vodi iznad 45^oC. Kompatibilan je s brojnim anionskim i amfoternim površinski aktivnim tvarima.

3.2. PRIPRAVA POLIMERNIH MJEŠAVINA

Polimerne mješavine pripravljene su u talini na Brabender gnjetilici, (slika 10.), zamiješavanjem polimera polilaktida i polikaprolaktona, te hidroksipropil celuloze (HPC). Pripravljene su dvije različite polimerne mješavine PCL/PLA masenog udjela 50/50 te PCL/PLA/HPC masenog udjela 50/50/10.

Zamješavanje je provedeno pri temperaturi od 190 °C i brzini okretaja pužnih vijaka od 60 rpm u vremenu od 15 min. Dobivena talina je prebačena na teflonsku podlogu i usitnjena rezanjem.



Slika 10. Brabender gnjetilica

Pločice za ispitivanja su pripravljena na Dake preši (slika 11.) u kalupu dimenzija 10 x 10 cm. Polilaktid, mješavina PCL/PLA te mješavina PCL/PLA/HPC prešane su na 200 °C, a polikaprolakton je prešan na temperaturi 140 °C.



Slika 11. Dake hidraulička preša

3.3. HIDROLITIČKA RAZGRADNJA

Hidrolitička razgradnja PCL i PLA polimera i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC polimernih mješavina provedena je u otopini HBSS inkubiranjem pri temperaturi od 37 °C.

Otopina je pripravljena u odmjernim tikvicama od 1 L, te od 0,5 L. Točne odvage soli izvagane su na analitičkoj vagi i prikazane u tablici 4. Kod priprave otopine prvo se u tikvicu ulije 90% tražene ukupne količine vode. Temperatura vode treba biti od 15-20°C. Dodaje se jedna po jedna komponenta, te se mora miješati dok se soli ne otope bez zagrijavanja. Kada su sve soli dodane i otopljene dodaje se 0,35 g natrijevog hidrogenkarbonata (sode bikarbone) po jednoj litri otopine. Nakon otapanja natrijevog hidrogenkarbonata provjerava se pH vrijednost otopine i na kraju se doda preostala količina vode.

Tablica 4. Sastav HBSS otopine

Komponenta	**mg/L**
Kalcijev klorid	139,60
Magnezijev sulfat	97,67
Kalijev klorid	400,00
Kalijev dihidrogenfosfat	60,00
Natrijev klorid	8000,00
Natrijev hidrogenfosfat	47,88
Glukoza	1000,00
Soda bikarbona	350,00



Pločice PCL, PLA, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina izlagane su hidrolitičkoj razgradnji u vremenu od 6 tjedana. Po 5 pločica dimenzija 10x100 mm (razmak 1 mm između pločica) postavljeno je u posudice s poklopcem volumena 50 cm^3. U posudice je uliveno 50 cm^3 HSSB otopine, te su posudice stavljene u inkubator na temperaturu od 37^oC. Na slici 12. su prikazane posudice s uzorcima prije stavljanja u inkubator.

a)  *b)* 

c) 

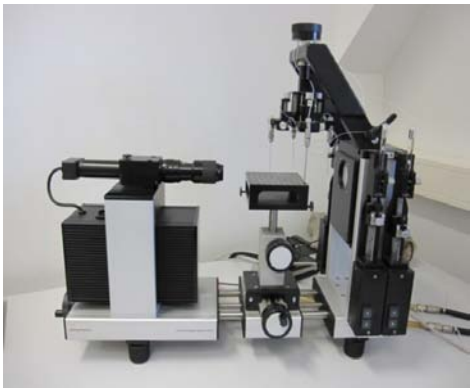
Slika 12. *a)* Posudice s uzorcima PCL, PLA, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina prije stavljanja u inkubator, *b)* kutija s uzorcima i *c)* inkubator

Svakog tjedna tijekom hidrolitičke razgradnje izvađena je po jedna serija PCL, PLA, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina, pločice su isprane i posušene, te je potom provedena njihova karakterizacija.

3.4. EKSPERIMENTALNE TEHNIKE

3.4.1. ODREĐIVANJE KONTAKTNOG KUTA NA GONIOMETRU

Mjerenja kontaktnog kuta s vodom na pločicama polimera PCL i PLA, te polimernih mješavina PCL/PLA i PCL/PLA/HPC prije i nakon određenog vremena hidrolitičke razgradnje provedena su na DataPhysics OCA 20 Instrumentu, GmbH kod 23 °C (slika 13). Za ispitivanja je korištena redestilirana voda, a volumen kapi iznosio je 2 µl. Provedeno je 5 mjerenja na različitim mjestima, na pojedinoj pločici a rezultati su prikazani kao srednja vrijednost kontaktnog kuta.



Slika 13. Goniometar, instrument za mjerenje kontaktnog kuta, DataPhysics OCA 20

3.4.2. INFRACRVENA SPEKTROSKOPIJA

FTIR spektri hidroksipropil celuloze (HPC), te PCL, PLA polimera, i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC mješavina prije i nakon različitog vremena hidrolitičke razgradnje snimljeni su u području od 650-4000 cm^{-1} pomoću Perkin Elmer Spectrum One Spectrometer spektrometra koristeći Single Reflection ATR System (slika 14). Spektri su snimljeni rezolucijom 4 cm^{-1} akumulirajući rezultat 4 skena.



Slika 14. FTIR spektrometar, Perkin Elmer Spectrum One Spectrometer s ATR komorom

3.4.3. ODREĐIVANJE TOPLINSKIH SVOJSTAVA PCL/PLA MJEŠAVINA

Promjene toplinskih svojstava PCL i PLA polimera, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje praćene su primjenom diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC) i termogravimetrijske analize (TGA).

3.4.3.1. Određivanje toplinskih svojstava DSC analizom

Toplinska svojstva PLA i PCL polimera i PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje ispitana su tehnikom diferencijalne pretražne kalorimetrije (DSC), na uređaju Mettler Toledo DSC 823e, slika 15.



Slika 15. Diferencijalni pretražni kalorimetar, Mettler Toledo DSC 823e

Ispitivanja su provedena u inertnoj struji dušika uz hlađenje hladnjakom (Intracooler), u dva ciklusa zagrijavanja – hlađenja u temperaturnom području od -85 do 190 °C pri brzini 10 °C/min, u struji dušika 60 cm^3/min. Masa uzorka iznosila je oko 10 mg. Prvi ciklus zagrijavanja proveden je kako bi se poništila toplinska povijest priprave uzorka. Iz termograma dobivenih u prvom i drugom ciklusu zagrijavanja određene su vrijednosti stakališta (T_g), tališta (T_m) i entalpija taljenja (ΔH_m) PCL i PLA, a za PLA su još određene temperature hladne kristalizacije (T_{cc}), temperature rekristalizacije (T_{rc}), i odgovarajuće entalpije (ΔH_{rc}, ΔH_{cc}). Iz termograma dobivenih u ciklusu hlađenja određenu su temperature kristalizacije (T_c) i pripadajuće entalpije (ΔH_c) PCL i PLA.

3.4.3.2. Određivanje toplinskih svojstava TGA analizom

Toplinska stabilnost PCL i PLA polimera i PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje određena je termogravimetrijskom analizom (TGA) na instrumentu TA Instruments Q500, slika 16.



Slika 16. Termogravimetar, TA Instruments Q500

Mjerenja su provedena u temperaturnom području od 25 do 600 °C pri brzini zagrijavanja od 10 °C/min u inertnoj atmosferi dušika uz protok od 60 cm^3/min. Masa uzorka iznosila je oko 10 mg. Kao rezultat dobivene su TG krivulje koje prikazuju promjenu mase (gubitak mase) uzorka u ovisnosti o temperaturi, i derivirane DTG krivulje koje prikazuju ovisnost brzine promjene mase o temperaturi.

3.4.4. MEHANIČKA SVOJSTVA

Mehanička svojstva PCL i PLA polimera i PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena razgradnje određena su na univerzalnom stroju za mehanička ispitivanja Zwick 1445, spojenim s PC računalom s programom za vođenje postupka mjerenja. Slika uređaja prikazana je na slici 17.

Rastezna ispitivanja provedena su na 5 ispitnih tijela u kondicioniranim uvjetima pri 23 °C i 65 % relativne vlage, brzini istezanja 1 mm/min i razmaku čeljusti 50 mm. Kao rezultat prikazane su dobivene prosječne vrijednosti mjerenja. Karakteristične vrijednosti, dobivene ovim testom su: rastezni modul, E / MPa, rastezna čvrstoća, σ_R / MPa, te istezanje, ε_R / %.



Slika 17. Univerzalni stroj za mehanička ispitivanja Zwick 1445, spojen s PC računalom

3.4.5. PRETRAŽNA ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA (SEM)

Mehanizam popuštanja i morfologija uzoraka praćeni su pretražnom elektronskom mikroskopijom (SEM). Mikrografije polimera rađene su na pretražnom elektronskom mikroskopu visoke rezolucije, tipa Tescan Vega serija 3, Bruker, Češka (slika 18). Uzorci su snimljeni u visokom vakuumu. Prije snimanja uzorci su naparavani zlatom kako bi se osigurala vodljivost. U komori za uzorke tlak je bio 10-5 Pa, a uzorci su snimljeni pri naponu od 10 kV i različitim povećanjima. Snimana je površina i mjesto kidanja čistih polimera PCL, PLA, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina prije i nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini.

a)  *b)* 

Slika 18. *a)* Pretražni elektronski mikroskop Tescan Vega serija 3, Bruker i *b)* uređaj za naparivanje vodljivog sloja zlata i napareni uzorci

4. REZULTATI I RASPRAVA

Primjena biorazgradivih, bioresorbirajućih polimernih materijala u medicini od velikog su značaja jer predstavljaju materijale od kojih se izrađuju implantati, koji se u tijelu mogu razgraditi i na taj način ukloniti, te nema potrebe za dodatnim kirurškim zahvatima. Time se ubrzava oporavak pacijenta, smanjuje se mogućnost infekcija i tijelo se brže vraća u funkciju.

Koji će materijali zadovoljiti vrlo visoke zahtjeve kao materijali za ugradnju u ljudsko tijelo ovisi o nekoliko važnih čimbenika. Prije svega važno je da ti materijali budu neotrovni i neškodljivi, te da su biokompatibilni tj. da ih tijelo dobro prihvaća. Sljedeći važan čimbenik je sposobnost njihove razgradnje u okruženju u kojem se nalaze. Stoga su istraživanja različitih uvjeta i brzine razgradnje biomedicinskih materijala od velikog značaja. U tu svrhu kreiraju se materijali koji će kombinacijom svojih svojstava zadovoljiti određenu "ciljanu" primjenu.

U ovom radu provedena su istraživanja PCL/PLA mješavina sastava 50/50 i mješavina PCL/PLA/HPC kojima je dodana hidroksipropil celuloza kao hidrofilna komponenta koja bi ubrzala razgradnju polilaktida i polikaprolaktona.

4.1. GUBITAK MASE

Još uvijek nije potpuno jasna razlika između razgradnje i erozije polimera.[27] Biorazgradivi polimeri podliježu hidrolitičkom cijepanju veza, pri čemu nastaju vodo-topljivi razgradni produkti koji se mogu otopiti u vodenom okruženju, što rezultira erozijom polimera. [28] U ovom kontekstu razgradnja je kemijski fenomen dok je erozija povezana s fizikalnim fenomenom, kao što su otapanje i difuzija. Razgradnja polimera je ključna za eroziju.[27]

Erozija je daleko kompleksnija od razgradnje jer ovisi o brojnim drugim procesima kao što su razgradnja, bubrenje, otapanje i difuzija oligomera i monomera i promjena morfologije. Erozija polimerne matrice može se odvijati putem dva alternativna mehanizma: površinskom erozijom i erozijom u masi materijala (unutrašnjosti).[27] Površinska erozija rezultira značajnim smanjenjem polimernog uzorka (njegove veličine) što se odražava značajnim gubitkom mase dok se erozijom u masi postupno mijenja mikrostruktura kroz čitavi presjek polimernog uzorka pa oblik i veličina uzorka ostaju nepromijenjeni a postupno se smanjuje masa uzorka. Kod idealne

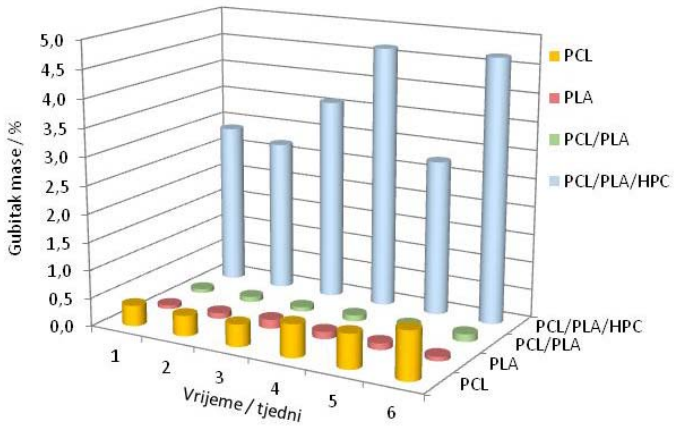
erozije površine, brzina erozije je konstantna i proporcionalna je veličini površine. Za polimere kod kojih se erozija odvija u masi polimera, kao što je PLA, situacija je daleko kompleksnija jer u tom slučaju brzina erozije nije konstantna.[27]

Stupanj erozije povezan je s procesom biorazgradnje i obično se proračunava mjerenjem gubitka mase. Gubitak mase izražava se u postotcima a proračunava se prema izrazu (4):

——— (4)

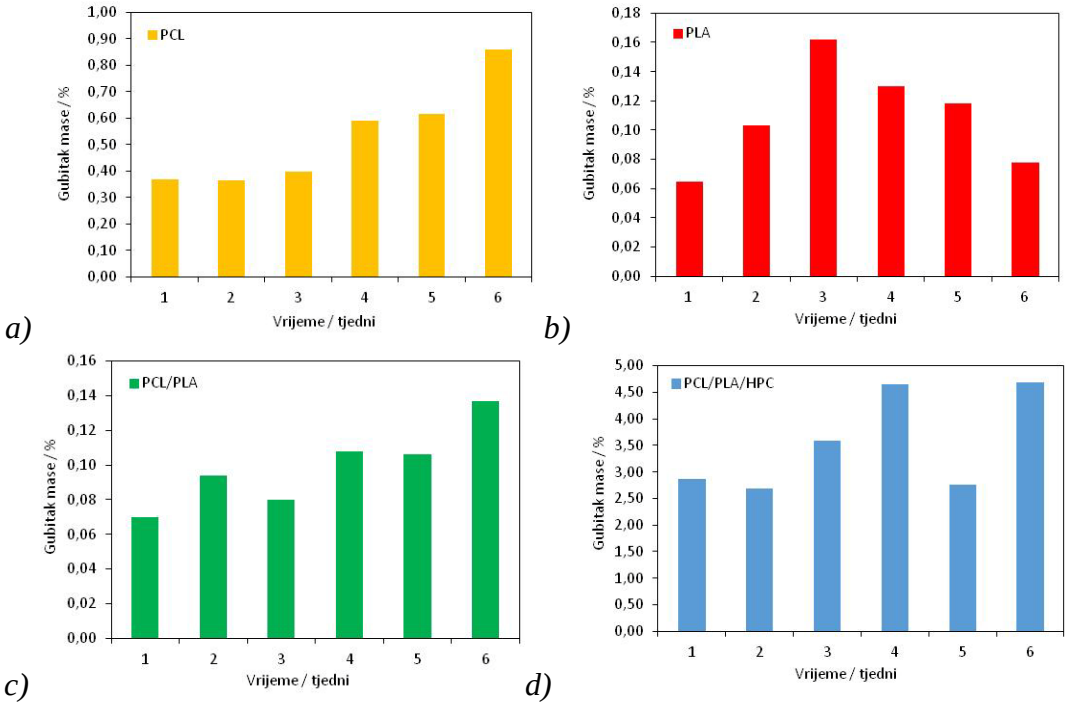
Kako bi se utvrdilo da li je tijekom različitih vremena hidrolitičke razgradnje PCL i PLA polimera, te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina u HBSS otopini došlo do promjene mase, uzorci su periodički (1.-6. tjedna) vađeni, sušeni i vagani, te je na taj način određen gubitak mase prema izrazu (4).

Na slikama 19. i 20. prikazani su rezultati gubitka mase PCL, PLA polimera i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC polimernih mješavina u ovisnosti o vremenu hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini.



Slika 19. Prikaz gubitka mase PCL, PLA te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina tijekom 6 tjedana u HBSS otopini

Rezultati gubitka mase tijekom hidrolitičke razgradnje ne ukazuju na značajne promjene mase ishodnih polimera PCL i PLA, te PCL/PLA (50/50) mješavina, u vremenu od 6 tjedana (slika 19.). Ishodni PCL polimer tijekom 1. tjedna razgradnje gubi svega 0,37% mase, a tijekom vremena gubitak mase postupno raste te je u 6. tjednu 0,87% (slika 19. i 20. *a)*). Dobiveni rezultati ukazuju na sporu razgradnju PCL polimera u HBSS otopini.



Slika 20. Gubitak mase *a)* PCL, *b)* PLA polimera i *c)* PCL/PLA, *d)* PCL/PLA/HPC mješavina tijekom 6. tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Gubitak mase ishodnog PLA polimera (slika 20. *b)*) i PCL/PLA (50/50) mješavine (slika 20. *c)*) u 1. tjednu iznosi neznatnih 0,07% i ne mijenja se značajno do 6. tjedna, te kod PLA iznosi 0,08% a kod PCL/PLA mješavine gubitak mase je svega 0,14%. Evidentno je da ne dolazi do značajne hidrolitičke razgradnje tijekom vremena od 6 tjedana.

Valja napomenuti da su ishodno, djelomično prozirni uzorci PLA u periodu od 1. do 6. tjedna postali bijeli, neprozirni, što ukazuje na difuziju vode u unutrašnjost polimera. Također treba istaknuti da je za postizanje konstantne mase nakon sušenja uzoraka bilo potrebno i do 7 dana, što također ukazuje na značajnu difuziju vode u unutrašnjost i sporo hlapljenje.

Dodatak HPC u PCL/PLA mješavinu rezultira većim gubitkom mase od prethodno navedenih uzoraka, (slika 19. i 20. *d)*). U prvom tjednu gubitak mase iznosi oko 2,87% dok nakon 6. tjedna gubitak mase iznosi 4,68%. Kako je do 38^{o}C, hidroksipropil celuloza topljiva u vodi može se pretpostaviti da je značajniji gubitak mase posljedica otapanja HPC-a. Izvjesne razlike mogu se pripisati i značajnijoj difuziji vode u unutrašnjost strukture, zbog prisutnosti hidrofilne HPC.

Rezultati ukazuju na najmanju brzinu razgradnje PLA polimera i izvjesnu promjenu brzine difuzije vode, dodatkom HPC u PCL/PLA mješavinu.

4.2. KONTAKTNI KUT S VODOM

Promjene koje se događaju na površini polimernog materijala uvjetovane djelovanjem medija mogu se pratiti mjerenjem kontaktnog kuta s vodom. Na taj način može se procijeniti hidrofilnost površine nakon hidrolitičke razgradnje.

Mjerenjem kontaktnog kuta s vodom određene su površinske karakteristike PCL i PLA polimera, te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i tijekom 6 tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini. Kontaktni kut s vodom predstavlja mjeru hidrofilnosti odnosno hidrofobnosti površine. Mjerenja su provedena na uređaju za mjerenje kontaktnog kuta, goniometru. U tablici 5 i 6 prikazani su podatci dobiveni mjerenjem kontaktnog kuta.

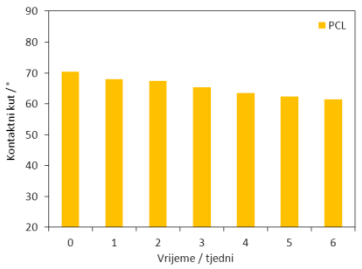
Ravnoteža između hidrofilnih i hidrofobnih svojstava površine važna je kako bi se postigla bolja biokompatibilnost polimera i pospješila razgradnja polimera. PCL je hidrofoban polimer, visokog stupnja kristalnosti što ga čini sporo razgradivim.

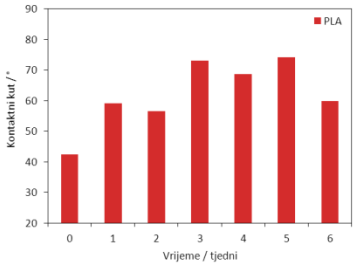
Visoka vrijednost kontaktnog kuta s vodom ($70,4^{o}$) (tablica 5.) za PCL polimer prije razgradnje ukazuje na njegovu hidrofobnu prirodu. Tijekom šest tjedana kontaktni kut se postupno snižava a nakon 6. tjedna dostiže vrijednost 61,5°. Rezultati ukazuju na promjene na površini uvjetovane hidrolitičkom razgradnjuom u HBSS otopini i porast hidrofilnosti površine PCL.

PLA je hidrofilan polimer, što potvrđuje niska vrijednost kontaktnog kuta s vodom ($42,5^{o}$, tablica 5.). Tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje, vrijednost kontaktnog kuta raste s vremenom što ukazuje na slabije vlaženje površine PLA polimera vodom, odnosno porast hidrofobnosti površine. Ovakav rezultat je posljedica promjena na površini uvjetovanih hidrolitičkom razgradnjom.

Tablica 5. Rezultati mjerenja kontaktnog kuta s vodom PCL i PLA polimera, i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini

uzorak	vrijeme razgradnje / tjedni	kontaktni kut / °
PCL	**0.**	70,4 ± 1,3
	1.	67,9 ± 1,6
	2.	67,3 ± 1,7
	3.	65,4 ± 1,5
	4.	63,4 ± 1,6
	5.	62,3 ± 1,9
	6.	61,5 ± 1,6
PLA	**0.**	42,5 ± 1,0
	1.	59,2 ± 1,0
	2.	56,6 ± 1,8
	3.	73,1 ± 1,9
	4.	68,7 ± 2,3
	5.	74,2 ±0,8
	6.	59,8 ± 0,7



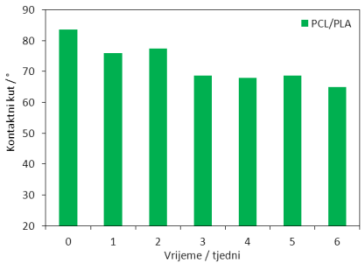


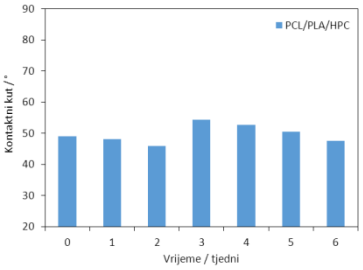
Visoka vrijednost kontaktnog kuta s vodom dobivena na ishodnom uzorku PCL/PLA mješavine koja iznosi 83,6^{o}, ukazuje na visoku hidrofobnost površine i slabo vlaženje vodom. Rezultat upućuje na preferirano smještanje hidrofobnih molekula PCL-a na površini prešane pločice. Tijekom hidrolitičke razgradnje raste hidrofilnost površine PCL/PLA mješavine te nakon 6. tjedna dostiže vrijednost od 64,9^{o}.

Dodatkom HPC u PCL/PLA mješavinu značajno raste hidrofilnost površine što je posljedica prisutne hidrofilne komponente. Vrijednost kontaknog kuta s vodom je znatno niža, (49^{o}, tablica 5.) u usporedbi s kontaktnim kutom PCL/PLA mješavine (83,6^{o}) što je rezultat boljeg vlaženja površine vodom zbog prisutne hidrofilne HPC komponente. Dobiveni rezultati u dobrom su slaganju s rezultatima gubitka mase nakon hidrolitičke razgradnje. Unatoč pretpostavci da je kod PCL/PLA/HPC mješavina došlo do otapanja HPC-a, ovi rezultati ukazuju da je u ovim mješavinama prisutna HPC komponenta i nakon 6. tjedna.

Tablica 6. Rezultati mjerenja kontaktnog kuta s vodom PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

uzorak	vrijeme razgradnje / tjedni	kontaktni kut / °
PCL/PLA (50/50)	0.	83,6 ± 1,1
	1.	76,0 ± 0,4
	2.	77,5 ± 1,7
	3.	68,7 ± 1,3
	4.	68,0 ± 1,5
	5.	68,6 ± 0,9
	6.	64,9 ± 1,5
PCL/PLA/HPC (50/50/10)	0.	49,0 ± 1,6
	1.	48,1 ± 1,2
	2.	46,0 ± 1,3
	3.	54,3 ± 1,7
	4.	52,7 ± 1,7
	5.	50,6 ± 1,6
	6.	47,6 ± 0,9



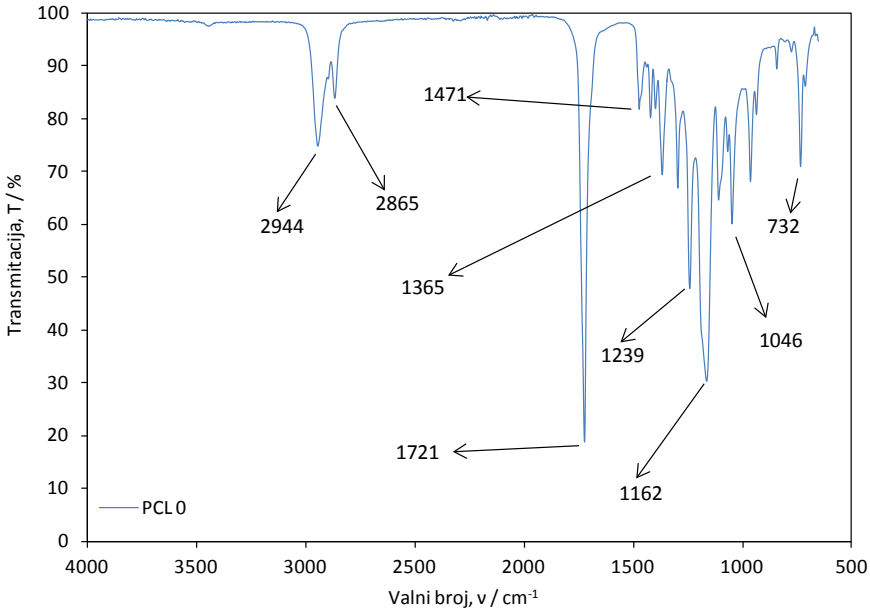


Može se pretpostaviti da će se uočene razlike, uvjetovane hidrolitičkom razgradnjom odraziti i na ostala svojstva PCL, PLA polimera te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina.

4.3. FTIR-ATR SPEKTROSKOPSKA ANALIZA

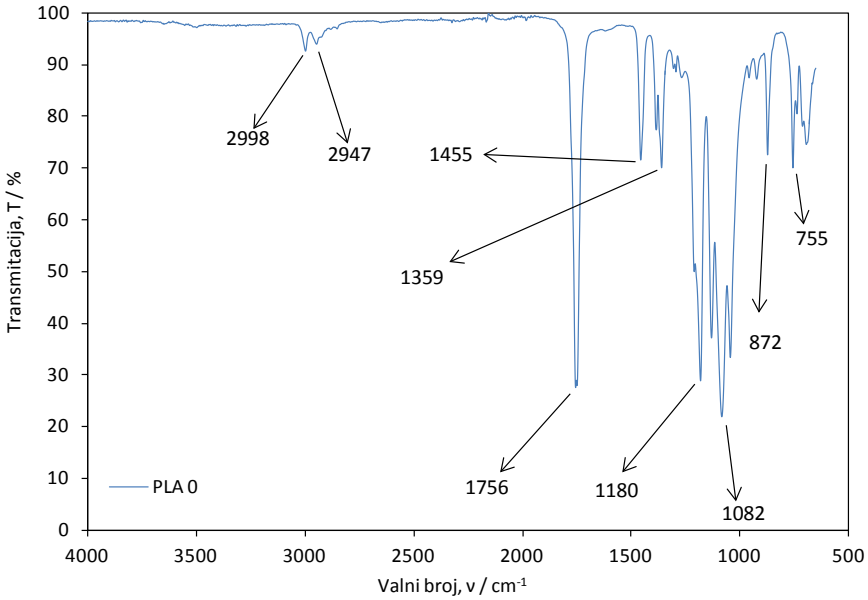
Kako bi se utvrdilo da li je tijekom različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini došlo do strukturnih promjena uzorci PCL, PLA polimera, te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina provedena su ispitivanja FTIR-ATR spektroskopijom.

FTIR spektri ishodnih PCL, PLA i HPC polimera prikazani su na slikama 21. – 23.



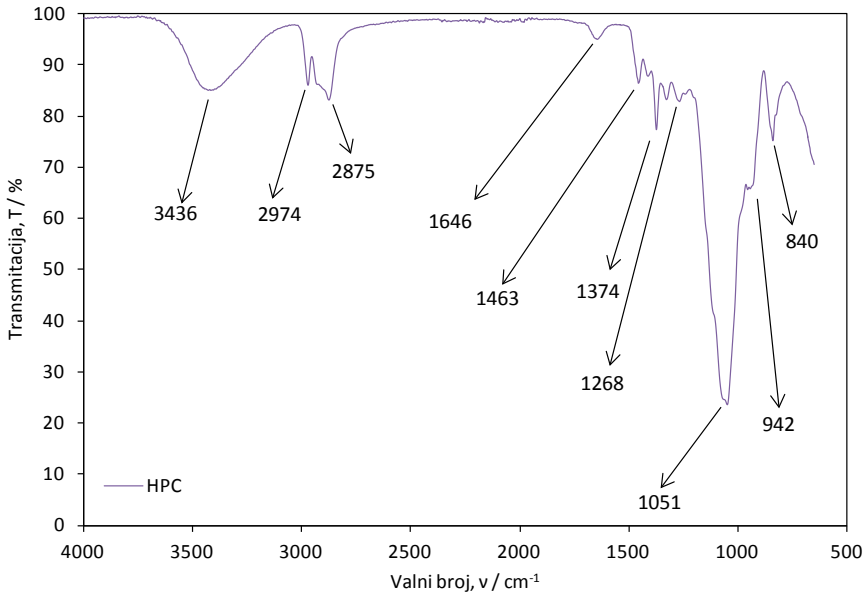
Slika 21. FTIR spektar PCL polimera

PCL je hidrolitički labilan polimer što znači da brzina njegove razgradnje ovisi o brzini difuzije vode. Mehanizam njegove hidrolitičke razgradnje odvija se cijepanjem PCL esterske skupine uz nastajanje alkohola i skupine karboksilne kiseline. Na slici 21. ishodnog PCL polimera vidljive su karakteristične apsorpcijske vrpce dugačkih alkilnih lanaca u području 2950 cm^{-1}, 2919 cm^{-1}, 2857 cm^{-1}, 1475 cm^{-1} i 715 cm^{-1}.[28] Vrpca karbonilne skupine, C=O, PCL-a koja se javlja kod 1721 cm^{-1}, sastoji se od dvije razdvojene vrpce koje se preklapaju. Relativno široka vrpca smještena kod 1737 cm^{-1} a oštrija i intenzivnija vrpca smještena kod 1721 cm^{-1} prema literaturi se pripisuju amorfnim i kristalnim fazama polimera.[28,29] Amorfna vrpca je relativno široka zbog većeg područja u koje se može smjestiti karbonilna skupina u amorfnoj fazi. U kristalnoj fazi ta situacija je drugačija zbog većeg stupnja sređenosti koja vodi manjem broju mogućih smještaja i zato se uočava oštriji pik. Sljedeća posljedica većeg stupnja sređenosti u kristalnoj fazi jest prisutnost među i unutarmolekulnih veza. Te sile utječu na dipolni moment karbonilnih skupina vezanih u kristalne lamele i zato se te vrpce pomiču prema nižim valnim brojevima. Najznačajnija promjena je kod kristalne vrpce kod 1724 cm^{-1} čija se intenzivnost smanjuje, dok intenzivnost vrpce kod 1721 cm^{-1} raste s vremenom razgradnje. Absorbanciju kristalne vrpce nije moguće mjeriti zbog preklapanja karbonilnih vrpci.



Slika 22. FTIR spektar PLA polimera

Na spektru ishodnog PLA polimera prikazanog na slici 22. vidljive su apsorpcijske vrpce kod 1269 cm^{-1} i 1215-1186 cm^{-1}, koje su prema literaturi[30] poznate kao vrpce kristalita u PLLA strukturama. One se sastoje od vibracijskih komponenata tj. C-COO istezanja, O-CH istezanja, CH_3 i CH savijanja.[30] Na spektru PLA, slika 22. vidljive su vrpce između 1240 i 1200 cm^{-1} koje nisu vidljive kod amorfnog PLA koji se navodi u literaturi. Mali pomak ovih vrpci može se očekivati ovisno o načinu priprave uzorka, molekulskoj masi i drugim čimbenicima. Odsutnost vrpci kristalita u niskomolekulnim uzorcima između 1215 i 1186 cm^{-1} odgovara odsutnosti kristalnosti PLA.[30]



Slika 23. FTIR spektar HPC polimera

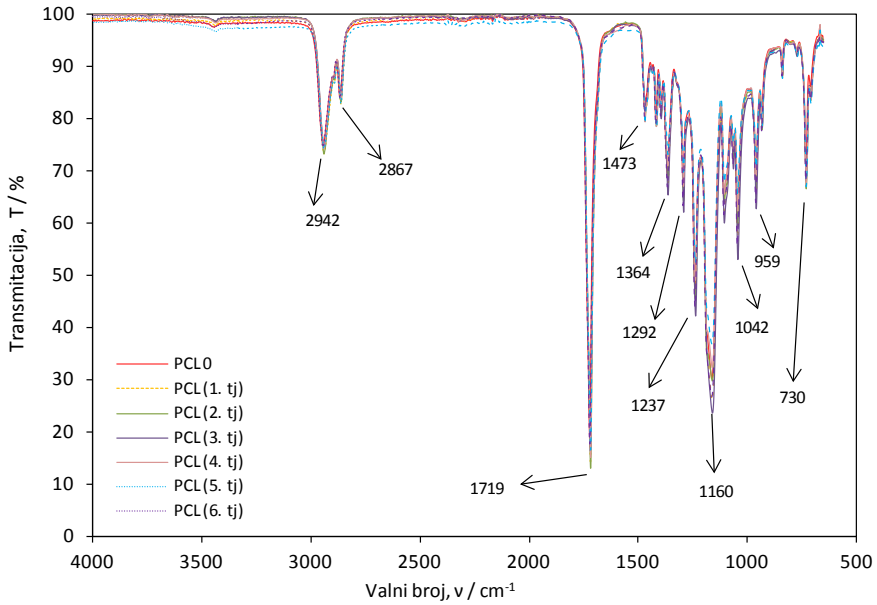
Na FTIR spektru ishodnog HPC polimera prikazanog na slici 23. vidljiva je široka vrpca kod 3436 cm^{-1} koja se pripisuje vibracijama O-H istezanja, čiji se intenzitet smanjuje esterifikacijom. Vrpca koja se uočava kod 2935 cm^{-1} pripisuje se vibraciji asimetričnog C-H istezanja. Intenzivnost ovog pika raste s porastom duljine alkoksi lanca s C-H istezanjem zbog razlike u broju CH_2 skupina. Vrpce koje se javljaju kod 1770 cm^{-1},1267 cm^{-1}, 1600 cm^{-1} , and 700 cm^{-1} pripisuju se istezanju C=O, C-O skupina, C-C istezanju aromatske C-C veze odnosno savijanju aromatske C-H veze**.** Vrpca slabog intenziteta kod 1646 cm^{-1} odgovara vibracijama O-H-O skupina vode u celulozi. U području od 1500 do 1200 cm^{-1} pojavljuje se nekoliko vrpci slabog intenziteta (1463 cm^{-1}, 1374 cm^{-1}, 1268 cm^{-1}) i one odgovaraju vibraciji CH_2 i O-H skupina. Vrpce koje se pojavljuju u području od 1200 do 850 cm^{-1} odgovaraju istezanju C-O i C-C skupina.[31]

Usporedni FTIR spektri PCL, PLA polimera PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina snimljenih tijekom 6 tjedana hidrolitičke razgradnje prikazani su na slikama 24-27.

U spektroskopskoj analizi od interesa je područje koje se nalazi između 1800 i 800 cm^{-1} gdje su smještene aktivne esterske i metilne skupine PLA. Rezultati pokazuju jaku apsorpcijsku vrpcu između oko 1747 cm^{-1} i oko 1080 cm^{-1}, koja se pripisuje simetričnom istezanju C=O i C-O skupina esterske veze.

Hidroliza koja ima za posljedicu stvaranje vodikove veze ili zbog nukleofilog napada molekulama vode pomiče estersku vrpcu prema nižim frekvencijama. Rezultati pokazuju da se karbonilna skupina C=O koja se pripisuje esterskoj vezi ne pomiče.

Na spektrima PCL-a (slika 24.) gotovo da nema promjena tijekom 6 tjedana razgradnje. Izvjesne vrlo male promjene vidljive su u području 1472 cm^{-1} do 722 cm^{-1}, gdje raste intenzitet vrpci 1241 cm^{-1}, 1168 cm^{-1} i 1109 cm^{-1}. Vrpca C=O karbonilne skupine ostaje nepromijenjena.

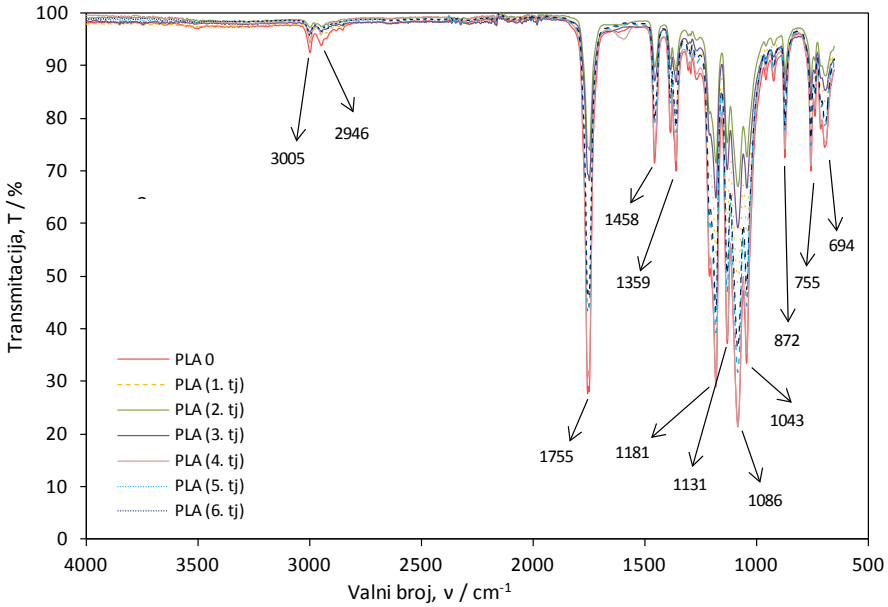


Slika 24. Usporedni FTIR spektri PCL prije i nakon hidrolitičke razgradnje tijekom šest tjedana u HBSS otopini

Na usporednim spektrima PLA (slika 25.) vidljivo je značajno sniženje intenziteta karbonilne C=O vrpce kod 1755 cm^{-1}. Daljnje promjene u strukturi PLA zbog hidrolize i apsorpcije vode uočavaju se kod vrpci u području 1451-1454 cm^{-1}, 1381-1383 cm^{-1}, 1264-1267 cm^{-1}, 1180-1181 cm^{-1}, 1127-1129 cm^{-1}, 1080-1083 cm^{-1}, 955-956 cm^{-1}, 921 cm^{-1}. Vrpca kod 1451 cm^{-1} koja se pripisuje asimetričnom istezanju metilne -CH_3 skupine, može se povezati s promjenom hidrofobnih svojstava PLA kojima doprinose CH_3 skupine.

Prema literaturi vrpca kod 1375 cm^{-1} pripisuje se simetričnoj deformaciji metilne –CH_3 skupine. Sličan trend povezan s tom skupinom može se uočiti kod oko 1264 cm^{-1}. Međutim, u tom slučaju se intenzivnost smanjuje s višom temperaturom apsorpcije vode.[29] Vrpca kod 1080 cm^{-1} koja se pripisuje simetričnom istezanju -C-O- vrpce esterske skupine također se pomiče

prema višim frekvencijama za 3 do 4 cm^{-1} kod hidrolize pri višoj temperaturi.Ta promjena se može pripisati ojačavanju esterske veze uslijed hidrolize.[29]

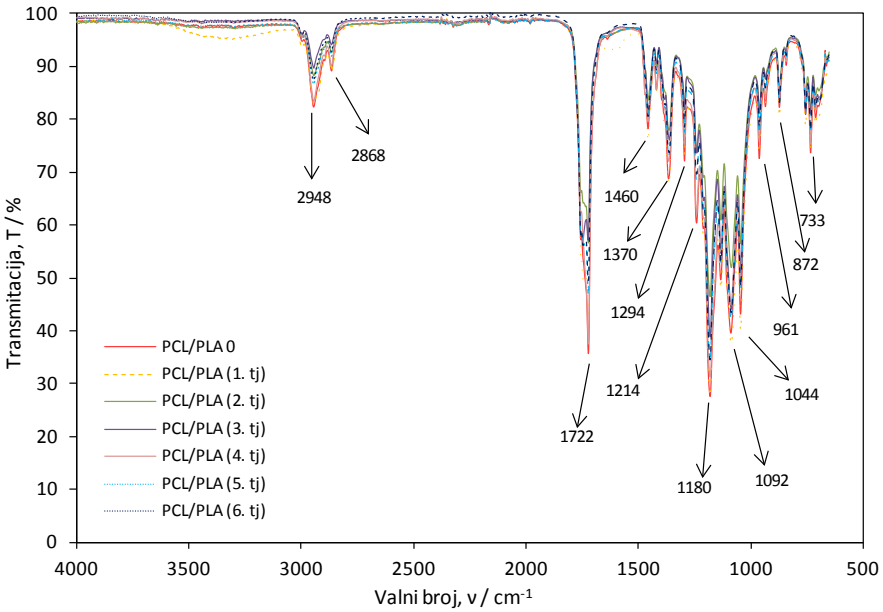


Slika 25. Usporedni FTIR spektri PLA prije i nakon hidrolitičke razgradnje tijekom šest tjedana u HBSS otopini

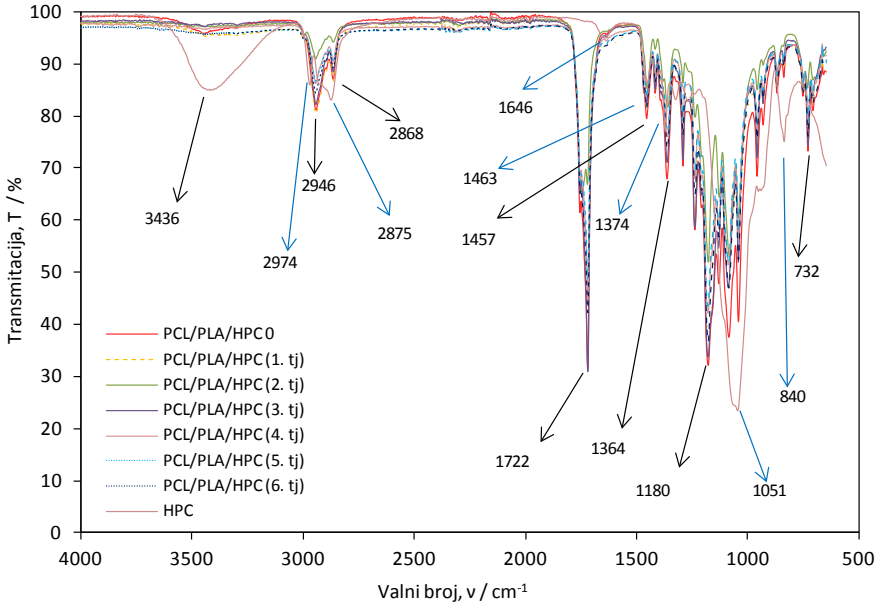
Tijekom hidrolitičke razgradnje PCL/PLA mješavina nestaje vrpca kod 1347 cm^{-1} dok se intenzivnost vrpci u području oko 3400 cm^{-1}, 1180cm^{-1} i 1086 cm^{-1} smanjuje (slika 26.). Ove promjene ukazuju na izvjesne promjene uvjetovane promjenama u strukturi uslijed hidrolitičke razgradnje.

Na usporednim spektrima PCL/PLA/HPC mješavina (slika 27.) vidljivo je da ishodna vrpca HPC-a kod oko 3400 cm^{-1} nestaje nakon 6 tjedana hidrolitičke razgradnje. Također nestaje vrpca kod 1383 cm^{-1} i 1347 cm^{-1}.

Tijekom hidrolitičke razgradnje tijekom 6 tjedana vidljive su promjene vrpci u tom području što ukazuje na strukturne promjene (i/ili porast kristalnosti) ispitivanih uzoraka. Hidrolitička razgradnja poliestera uključuje reakcije cijepanja lanaca na esterskim vezama. Tijekom tog procesa svaka molekula vode "napada" jednu estersku skupinu.[29]



Slika 26. Usporedni FTIR spektri PCL/PLA mješavina prije i nakon hidrolitičke razgradnje tijekom šest tjedana u HBSS otopini



Slika 27. Usporedni FTIR spektri PCL/PLA/HPC mješavina prije i nakon hidrolitičke razgradnje tijekom šest tjedana u HBSS otopini

To rezultira nastajanjem jedne karboksilne i jedne hidroksilne krajnje skupine. Tako bi se moglo očekivati da bi se daljnjim hidrolitičkim starenjem PCL, PLA i njihovih mješavina

povećala koncentracija karboksilnih skupina. FTIR spektroskopijom su utvrđene izvjesne promjene u strukturi PCL, PLA i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC mješavina s porastom vremena razgradnje. U ovom radu izlaganje hidrolitičkom djelovanju bilo je relativno kratko (42 dana), tako da se može očekivati da bi se s produljenjem vremena starenja vidjele značajnije promjene u strukturi istraživanih polimera i njihovih mješavina.

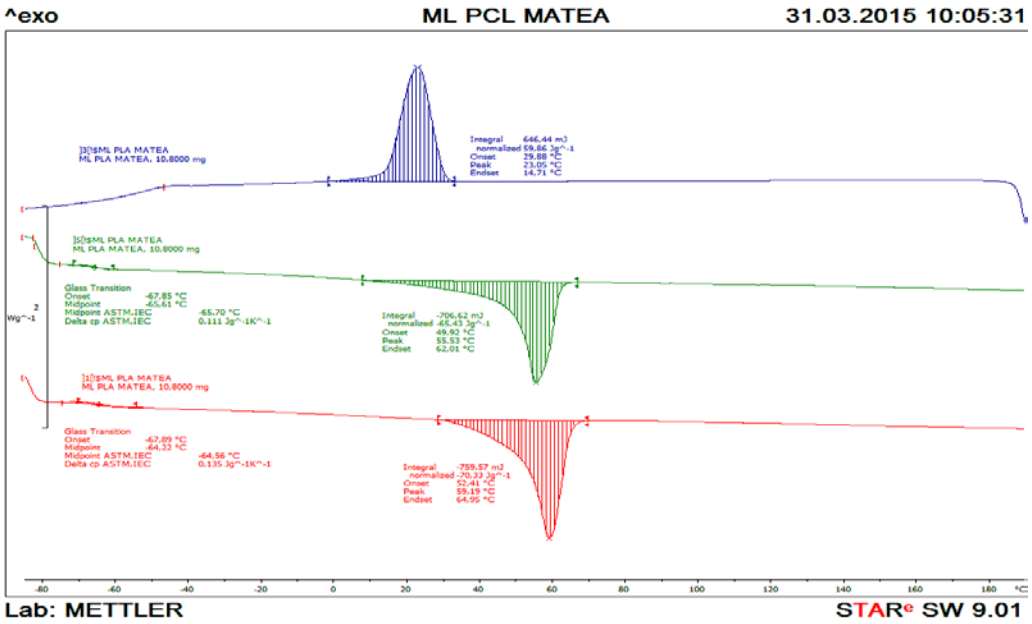
4.4. TOPLINSKA SVOJSTVA

4.4.1. REZULTATI DIFERENCIJALNE PRETRAŽNE KALORIMETRIJE

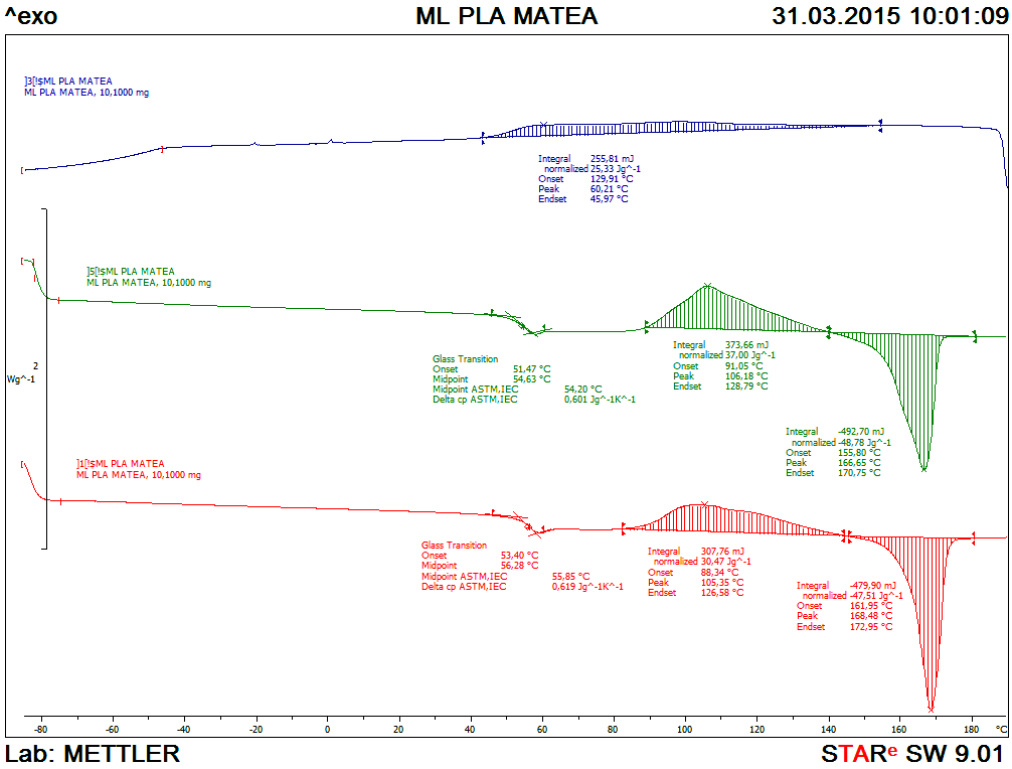
PCL i PLA su hidrolitički labilni polimeri, što znači da brzina razgradnje ovisi o brzini difuzije vode. Utvrđeno je da propusnost vode ovisi o kristalnosti; započinje u amorfnom dijelu polimera, a kristalno područje razgrađuje se kasnije. Brzina razgradnje snižava se smanjenjem broja dostupnih eterskih veza. Kristalna struktura koja se može odrediti DSC analizom, mijenja se kao rezultat cijepanja lanaca i temperaturom-inducirane rekristalizacije tijekom razgradnje.[13]

U nastavku je provedena analiza PCL i PLA polimera, te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom. Na slikama 28. – 30. prikazani su usporedni DSC termogrami 1. i 2. ciklusa zagrijavanja i ciklusa hlađenja ishodnih uzoraka PCL i PLA polimera te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina.

Na termogramu PCL polimera (slika 28.) dobivenom u 1. i 2. ciklusu zagrijavanja vidljiva su dva prijelaza. Prijelaz koji se javlja kod -65,70°C odgovara amorfnoj fazi PCL-a odnosno staklištu a drugi prijelaz koji se javlja u području od 10 do 70°C odgovara taljenju kristalne faze PCL-a. Minimum endoterma taljenja koji se javlja kod 55,53°C odgovara talištu, T_m PCL-a. Vrijednost T_m ovisi o veličini kristalita.[31] Egzoterm koji se javlja na krivulji hlađenja u području od 0-30°C odgovara kristalizaciji PCL-a a vrijednost maksimuma kod 23,05°C odgovara kristalištu (slika 28.).

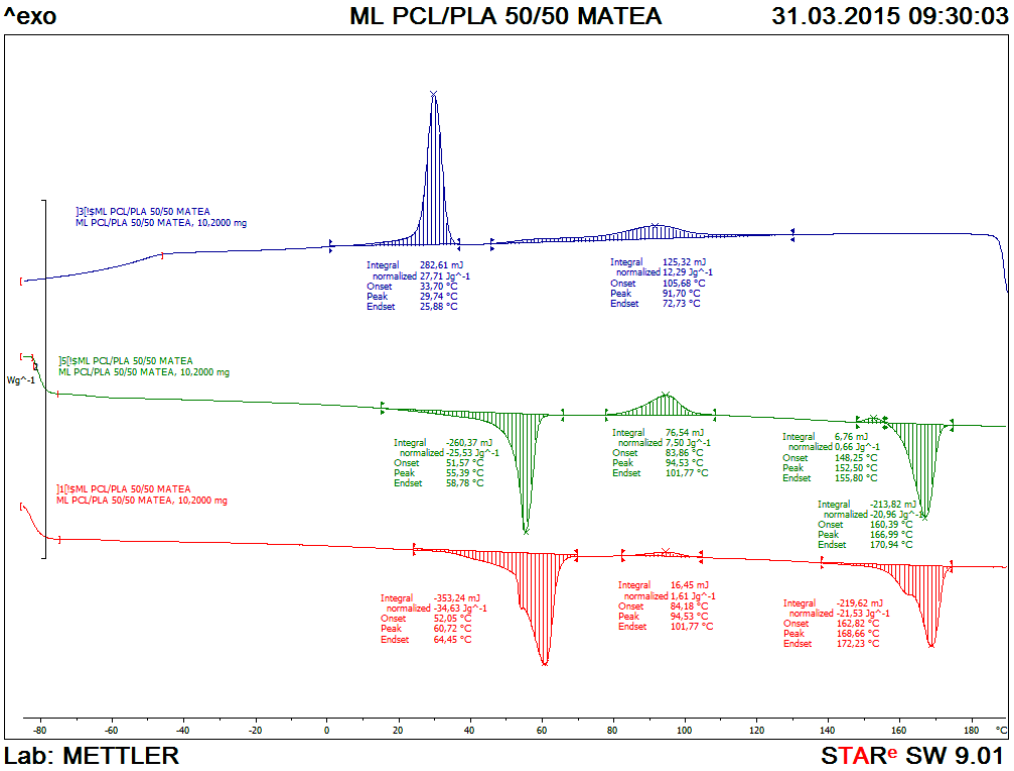


Slika 28. Usporedni DSC termogrami netretiranog PCL polimera 1. i 2. ciklusa zagrijavanja i ciklusa hlađenja



Slika 29. DSC termogrami netretiranog PLA polimera 1. i 2. ciklusa zagrijavanja i ciklusa hlađenja

Na termogramu ishodnog PLA polimera uočavaju se prijelazi koji odgovaraju amorfnoj i kristalnoj fazi PLA, slika 29. U ciklusu zagrijavanja prijelaz karakterističan za amorfnu fazu javlja se kod 54,20°C i ta temperatura odgovara staklištu. Egzoterman prijelaz koji se javlja nakon staklišta u području od 90-140°C odgovara hladnoj kristalizaciji PLA i njen maksimum (temperatura hladne kristalizacije, T_{cc}) se javlja kod 106,18°C. Nakon hladne kristalizacije javlja se endotermni prijelaz u području od 140-180°C koji odgovara taljenju kristalnih oblika PLA s maksimumom odnosno temperatura taljenja kod 166,65°C. Dobiveni prijelazi i maksumumi slični su vrijednostima navedenim u literaturi gdje maksimum hladne kristalizacije iznosi 109,46 °C, a temperatura taljenja 169,59 °C.[32] Na krivulji hlađenja uočava se mali prijelaz u širokom području temperatura od 40-160°C koji odgovara kristalizaciji PLA. Taj prijelaz ukazuje na sporu kristalizaciju PLA pri danim uvjetima mjerenja.

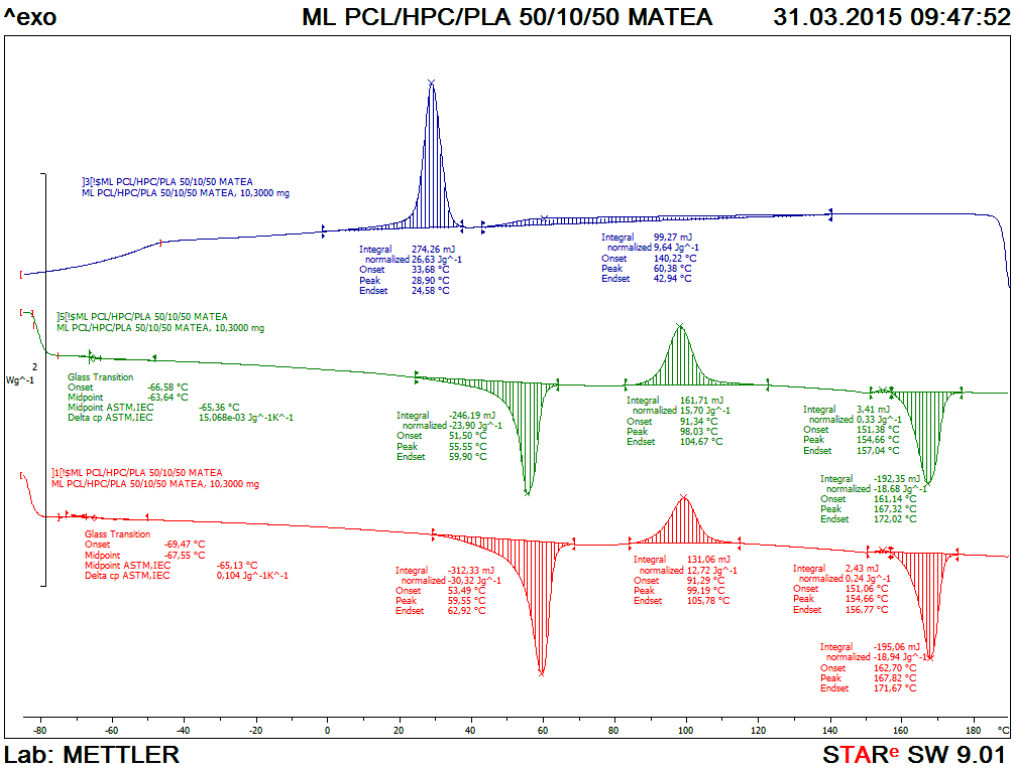


Slika 30. DSC termogrami netretirane PCL/PLA polimerne mješavine 1. i 2. ciklusa zagrijavanja i ciklusa hlađenja

Iz termograma ishodne PCL/PLA polimerne mješavine (slika 30) jasno su vidljivi prijelazi PCL i PLA polimera. Prvi prijelaz koji se javlja kod -65,50°C u ciklusu zagrijavanja

odgovara staklištu PCL-a. Dobivena vrijednost staklišta PCL u mješavini ne razlikuje se od staklišta čistog PCL-a. Staklište PLA nije bilo moguće odrediti jer se ono nalazi u području taljenja PCL-a. S obzirom da se vrijednost staklišta PCL-a u PCL/PLA mješavini ne pomiče prema višoj temperaturi to ukazuje na nemješljivost PCL i PLA polimera.

Endotermni prijelaz u području od 10 do 65°C s minimumom kod 55,39°C odgovara talištu PCL-a nije se promijenila u odnosu na talište ishodnog PCL-a. Sljedeći prijelaz u području temperatura od 80°C do 110°C predstavlja hladnu kristalizaciju PLA s maksimumom kod 94,53°C. Vidljivo je da je u odnosu na ishodni PLA polimer područje hladne kristalizacije uže a temperatura hladne kristalizacije niža, što upućuje na povećanje brzine neizotermne kristalizacije PLA polimera. To ukazuje na nukleacijski učinak PCL polimera na PLA polimer u mješavini. Nakon toga se javlja mali prijelaz odnosno egzoterm koji odgovara rekristalizaciji PLA, a taj prijelaz se ne uočava kod ishodnog PLA.



Slika 31. DSC termogrami netretirane PCL/PLA/HPC polimerne mješavine 1. i 2. ciklusa zagrijavanja i ciklusa hlađenja

Temperatura taljenja iznosi 166,99°C i slična je talištu ishodnog PLA polimera. Na krivulji hlađenja uočavaju se dva prijelaza. Prvi prijelaz odgovara kristalizaciji PCL-a i zauzima

područje od 0°C do 40°C, a temperatura kristalizacije iznosi 29,74°C što je za 5°C više nego kod čistog PCL-a. Drugi prijelaz je kristalizacija PLA u području temperatura od 40°C do 130°C, a temperatura kristalizacije je 91,70°C.

Na termogramu ishodne PCL/PLA/HPC polimerne mješavine (slika 31) dobivenom u 1. i 2. ciklusu zagrijavanja vidljivi su karakteristični prijelazi PCL i PLA polimera. Prvi prijelaz koji odgovara staklištu PCL-a javlja se kod temperature -65,36°C i slična je vrijednosti ishodnog PCL-a. Talište PCL-a javlja se kod temperature 55,55°C i nepromijenjena je u odnosu na ishodni PCL. Prijelaz u području od 80°C do 120°C odgovara hladnoj kristalizaciji PLA (T_{cc} = 98,03°C). I kod ove mješavine uočava se mali egzoterm koji odgovara rekristalizaciji PLA. Nakon toga javlja se prijelaz koji odgovara taljenju PLA u području od 150°C do 180°C, a temperatura taljenja iznosi 167,32°C.

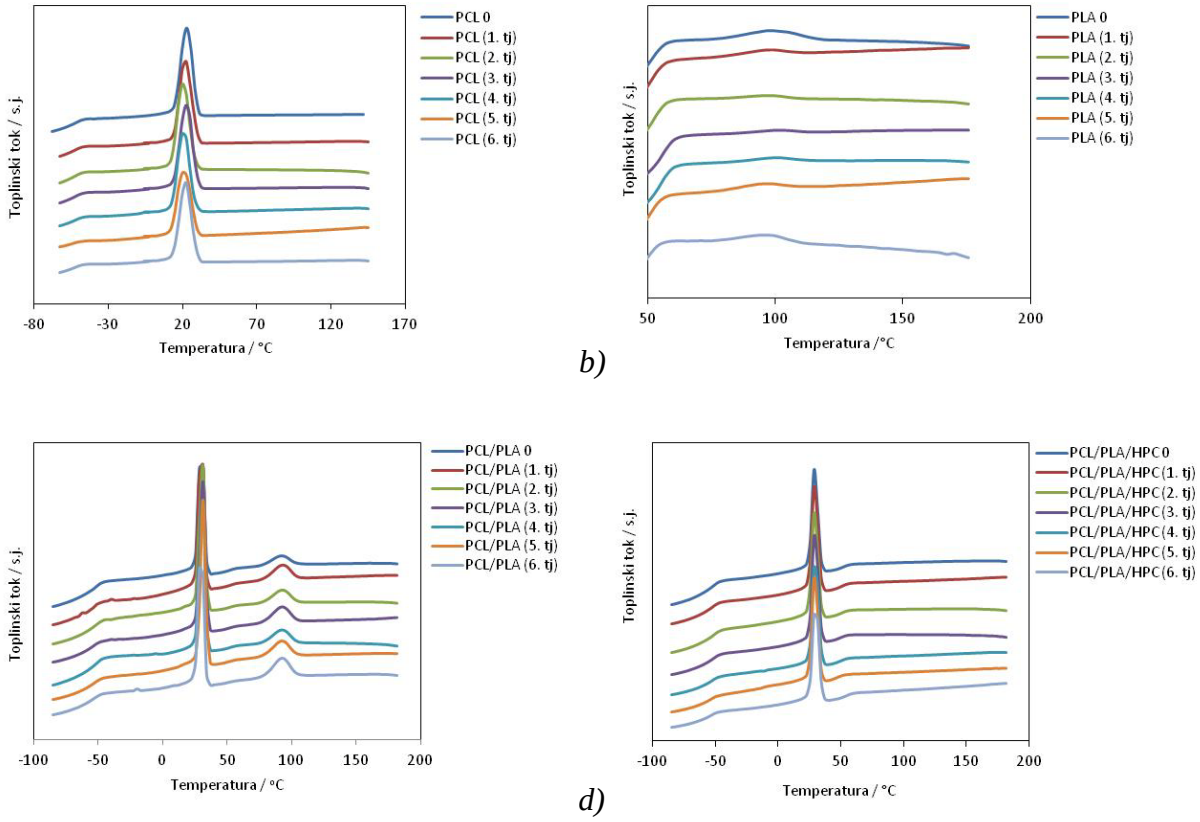
Na slici 32. prikazani su DSC egzotermni prijelazi kristalizacije dobiveni u ciklusu hlađenja a na slici 33. endotermni prijelazi tališta dobiveni u 2. ciklusu zagrijavanja PCL, PLA polimera i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje. Vrijednosti staklišta T_g, tališta T_m, kristališta T_c, entalpije taljenja ΔH_m i entalpije kristalizacije ΔH_c očitane iz termograma prikazane su u tablicama 7 - 10.

Iz dobivenih rezultata nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje PCL-a (tablice 7 i 9, slika 32.a) i 33.a)) vidljivo je da tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje ne dolazi do promjena toplinskih svojstava PCL-a. Naime, vrijednosti staklišta, tališta i kristališta te entalpije taljenja i kristalizacije ne mijenjaju se tijekom razgradnje u odnosu na ishodni PCL polimer.

Kod PLA je vidljiva izvjesna promjena u području prijelaza hladne kristalizacije (tablice 7. i 9., slika 32. b) i 33. b) tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje. Tijekom prva četiri tjedna vrijednost temperature hladne kristalizacije pomiče se prema višim vrijednostima (od 106,18^oC do 129,84^oC) što upućuje na sniženje brzine neizotermne kristalizacije PLA polimera uvjetovanih hidrolitičkom razgradnjom. Porast entalpije hladne kristalizacije raste s porastom vremena razgradnje što ukazuje na nukleacijski učinak "specija" nastalih hidrolizom i većeg udjela polimera koji kristalizira. Naime, u prvoj fazi dolazi do difuzije vode u unutrašnjost polimera i cijepanja esterskih veza te nastajanja karboksilnih i hidroksilnih skupina. Daljnji tijek hidrolitičke razgradnje vodi do nastajanja kraćih lanaca i u konačnici nastajanja oligomera. Vjerojatno u početnoj fazi hidrolize nastale skupine doprinose sporijoj kristalizaciji PLA. U 5. i 6. tjednu

temperatura hladne kristalizacije je niža dok je vrijednost entalpije viša od ishodnog PLA. Dakle, s vremenom razgradnje ubrzava se kristalizacija PLA. Već sam izgled krivulja (slika 33. b)) ukazuje na strukturne promjene nastale hidrolitičkom razgradnjom. Rezultati ukazuju na razgradnju erozijom u unutrašnjosti uzorka PLA polimera kao što se navodi u literaturi.

Kod PCL/PLA mješavina nema značajnih promjena karakterističnih temperaturnih prijelaza tijekom šest tjedana razgradnje, tablica 8. i 10, slike 32.d) i 33.d). Dodatak HPC u PCL/PLA mješavinu rezultira kontinuiranim sniženjem T_{cc} tijekom 5 tjedana a u 6. tjednu vrijednost Tcc raste. Razgradni produkti u početnoj fazi usporavaju, a zatim ubrzavaju kristalizaciju PLA a imaju nukleacijski učinak na PLA.



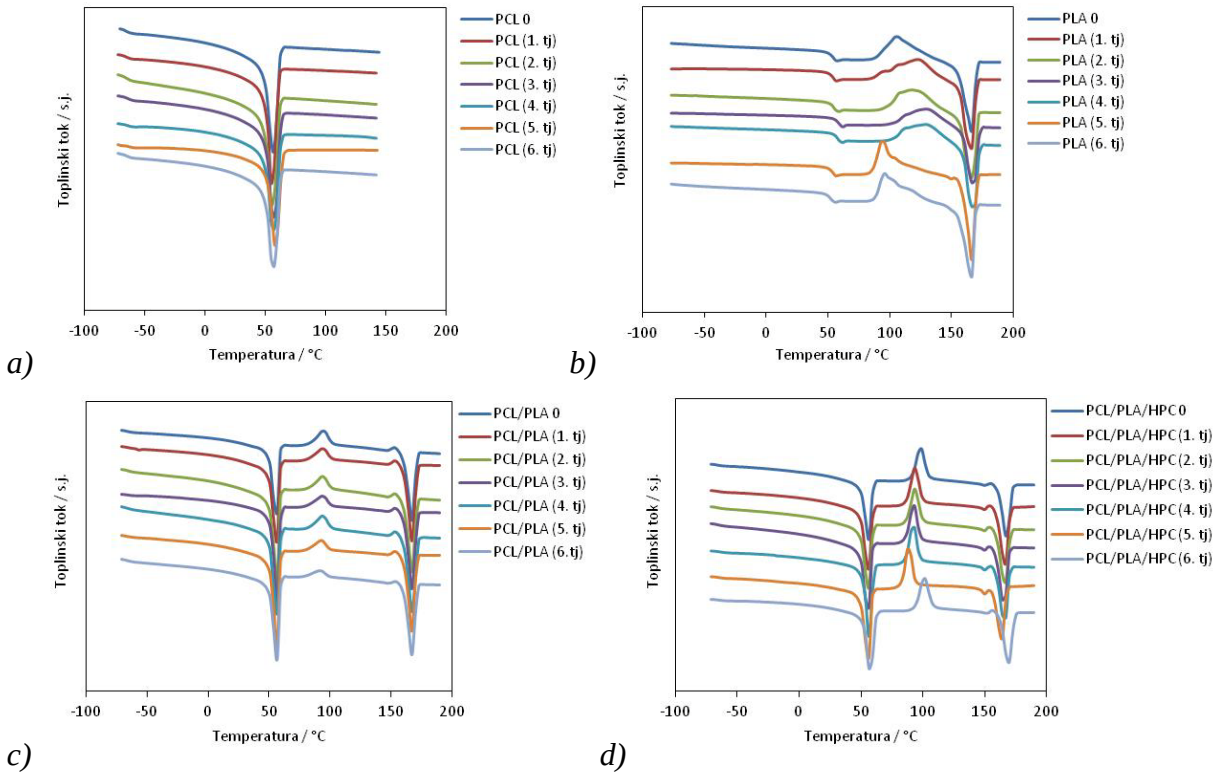
Slika 32. Usporedni DSC termogrami ciklusa hlađenja *a)* PCL, *b)* PLA polimera i *c)* PCL/PLA, *d)* PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon hidrolitičke razgradnje tijekom šest tjedana u HBSS otopini

Tablica 7. Rezultati DSC mjerenja ciklusa hlađenja PCL i PLA polimera, prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini

		DSC (ciklus hlađenja)			
		PCL		PLA	
uzorak	vrijeme razgradnje / tjedni	$T_{c\ (PCL)}$ (°C)	$\Delta H_{c\ (PCL)}$ (J/g)	$T_{c\ (PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{c\ (PLA)}$ (J/g)
PCL	0.	23,05	59,86	-	-
	1.	21,75	55,69	-	-
	2.	20,39	60,77	-	-
	3.	23,07	60,78	-	-
	4.	20,93	56,83	-	-
	5.	20,97	53,82	-	-
	6.	22,09	57,85	-	-
PLA	0.	-	-	60,21	25,33
	1.	-	-	59,74	20,31
	2.	-	-	60,39	21,77
	3.	-	-	63,74	19,57
	4.	-	-	62,55	19,25
	5.	-	-	59,58	20,88
	6.	-	-	57,21	20,08

Tablica 8. Rezultati DSC mjerenja ciklusa hlađenja PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

		DSC (ciklus hlađenja)			
		PCL		PLA	
uzorak	vrijeme razgradnje / tjedni	$T_{c\ (PCL)}$ (°C)	$\Delta H_{c\ (PCL)}$ (J/g)	$T_{c\ (PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{c\ (PLA)}$ (J/g)
PCL/PLA (50/50)	0.	29,74	27,71	91,70	12,29
	1.	29,92	29,44	92,88	12,53
	2.	30,40	29,72	92,36	11,34
	3.	30,93	31,94	92,23	16,17
	4.	30,39	31,62	92,02	14,56
	5.	31,09	32,56	91,90	14,47
	6.	29,75	29,50	92,38	14,46
PCL/PLA/HPC (50/50/10)	0.	28,90	26,63	60,38	9,64
	1.	28,92	27,21	60,24	8,26
	2.	28,90	26,86	58,39	7,18
	3.	29,08	27,30	57,06	4,24
	4.	29,43	26,94	57,92	5,41
	5.	29,12	29,54	59,11	7,99
	6.	29,77	26,76	61,76	7,05



Slika 33. Usporedni DSC termogrami 2. ciklusa zagrijavanja *a)* PCL, *b)* PLA i *c)* PCL/PLA, *d)* PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Tablica 9. Rezultati DSC mjerenja 2. ciklusa zagrijavanja PCL i PLA polimera, prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

DSC (2. ciklus zagrijavanja)

uzorak	vrijeme razgradnje / tjedni	PCL			PLA						
		$T_{g(PCL)}$ (°C)	$T_{m(PCL)}$ (°C)	$\Delta H_{m(PCL)}$ (J/g)	$T_{g(PLA)}$ (°C)	$T_{cc(PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{cc(PLA)}$ (J/g)	$T_{rc(PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{rc(PLA)}$ (J/g)	$T_{m(PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{m(PLA)}$ (J/g)
PCL	**0.**	-65,70	55,53	65,43	-	-	-	-	-	-	-
	1.	-64,75	55,40	60,34	-	-	-	-	-	-	-
	2.	-64,40	55,36	65,37	-	-	-	-	-	-	-
	3.	-63,60	56,22	68,61	-	-	-	-	-	-	-
	4.	-63,37	56,41	67,12	-	-	-	-	-	-	-
	5.	-63,60	57,46	61,72	-	-	-	-	-	-	-
	6.	-64,76	56,24	66,95	-	-	-	-	-	-	-
PLA	**0.**	-	-	-	54,20	106,18	37,00	-	-	166,65	48,78
	1.	-	-	-	53,53	123,37	44,96	-	-	166,68	47,74
	2.	-	-	-	54,39	118,02	45,11	-	-	168,16	47,20
	3.	-	-	-	58,35	130,54	33,89	-	-	167,52	36,86
	4.	-	-	-	57,65	129,84	40,62	-	-	167,49	42,25
	5.	-	-	-	53,61	94,74	44,15	-	-	167,21	47,83
	6.	-	-	-	52,41	96,02	45,49	-	-	165,98	48,00

Tablica 10. Rezultati DSC mjerenja 2. ciklusa zagrijavanja PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

DSC (2. ciklus zagrijavanja)

uzorak	vrijeme razgradnje / tjedni	PCL			PLA						
		$T_{g(PCL)}$ (°C)	$T_{m(PCL)}$ (°C)	$\Delta H_{m(PCL)}$ (J/g)	$T_{g(PLA)}$ (°C)	$T_{cc(PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{cc(PLA)}$ (J/g)	$T_{rc(PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{rc(PLA)}$ (J/g)	$T_{m(PLA)}$ (°C)	$\Delta H_{m(PLA)}$ (J/g)
PCL/PLA (50/50)	**0.**	-65,50	55,39	25,53	-	94,53	7,50	152,50	0,66	166,99	20,96
	1.	-58,02	55,40	31,69	-	94,05	6,41	153,02	0,74	167,18	22,99
	2.	-65,37	55,55	30,21	-	94,03	6,55	152,82	0,75	167,15	22,02
	3.	-65,20	55,75	31,46	-	93,73	9,69	152,87	0,62	167,20	23,32
	4.	-66,16	55,21	31,90	-	94,01	9,89	152,98	0,91	167,30	23,82
	5.	-66,37	55,42	34,91	-	92,90	8,41	152,88	0,61	167,20	22,32
	6.	-65,52	55,57	30,82	-	92,05	6,64	153,35	0,31	167,18	21,67
PCL/PLA/HPC (50/50/10)	**0.**	-65,36	55,55	23,90	-	98,03	15,70	154,66	0,33	167,32	18,68
	1.	-65,52	55,24	28,89	-	93,55	15,62	153,86	0,20	166,19	21,32
	2.	-63,68	55,39	29,25	-	93,53	15,28	153,83	0,19	165,99	20,86
	3.	-65,03	55,23	31,97	-	92,71	24,95	153,68	0,61	165,51	19,27
	4.	-64,57	56,42	27,47	-	92,24	23,30	154,38	0,72	165,88	18,65
	5.	-63,92	55,44	30,24	-	88,76	21,18	-	-	163,58	19,47
	6.	-64,47	57,10	27,97	-	101,25	21,77	156,06	0,64	168,89	18,93

Tijekom hidrolitičke razgradnje ove mješavine (tablica 7-9, slika 29. d)-30 d)) vidljivo je da nije došlo do znatnih promjena tijekom razgradnje, a i usporedbom rezultata ishodnih PCL i PLA vidljivo je da se temperatura taljenja, te staklište znatno ne razlikuju. Isti takav zaključak se može donijeti i usporedbom rezultata PCL/PLA polimerne mješavine što znači da HPC ne utječe znatno na temperaturu taljenja i staklište. Što je i očekivano s obzirom da su PCL i PLA nemješljivi. Na krivulji hlađenja (slika 32. c)) vidljiva su dva prijelaza. Prvi odgovara kristalizaciji PCL-a u području od -10°C do 30°C (T_c=28,90°C), a drugi kristalizaciji PLA u području od 40°C do 130°C (T_c=60,38°C). Usporedbom rezultata vidljivo je da tijekom razgradnje ne dolazi do velikih promjena, ali da HPC doprinosi sniženju temperature kristalizacije PLA u odnosu na mješavinu PCL/PLA. HPC tu vrijednost vraća na istu kao i za čisti PLA (60,21°C), a u mješavini PCL/PLA temperatura kristalizacije iznosi 91,70°C što znači da PCL utječe na kristalizaciju PLA u ovom slučaju.

Vrijednosti entalpije taljenja $\Delta H_{m\ (PCL)}$ i $\Delta H_{m\ (PLA)}$ (tablica 9. i 10.) poslužile su za proračun sadržaja kristalne komponente PCL odnosno PLA polimera, prema izrazu:

(4)

Iz dobivenih podataka entalpije taljenja proračunate su vrijednosti sadržaja kristalne komponente u polikaprolaktonu (PCL) i polilaktidu (PLA), odnosno udio kristalnosti $\chi_{c(PCL)}$ $\chi_{c(PLA)}$ prema sljedećem izrazu:[34]

w - maseni udio polimera, ΔH_m – vrijednost entalpije taljenja kristalne faze, ΔH_m^0 ekstrapolirana vrijednost entalpije koja odgovara 100% kristalnom uzorku, koja za PCL iznosi 139,3 J/g a za PLA je ΔH_o (142,5 J/g).[4,34]

U tablici 11. dane su vrijednosti stupnja kristalnosti proračunate prema jednadžbi 4.

Kristalnost ishodnog PCL-a (tablica 11.) je visoka (80,18%). Tijekom 6 tjedana hidrolitičke razgradnje nije se promjenio udio kristalne faze, što ukazuje da hidrolitička razgradnja PCL u HBSS otopini nije značajno utjecala na strukturu PCL. Ovaj rezultat je u dobrom slaganju s prethodno iznesenim rezultatima koji ukazuju na sporu hidrolitičku razgradnju hidrofobnog PCL-a i sporu difuziju vode u unutrašnjost materijala.

Udio kristalne faze PLA je znatno niži od PCL-a i iznosi oko 33%, te se ne mijenja značajno tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje (tablica 11.). Usporedbom rezultata ishodnog PLA polimera i PLA nakon različitih vremena razgradnje (tablica 7.-9., slika 29.-30.) u HBSS otopini vidljivo je da se nakon šest tjedana temperatura kristalizacije snizila za 3°C. Temperatura staklastog prijelaza se smanjila za 2°C, dok se temperatura hladne kristalizacije smanjila za čak 10°C. Temperatura taljenja PLA se nije značajno promijenila.

Stupanj kristalnosti PCL-a u PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavinama povećava se tijekom 6 tjedana, za oko 10% (tablica 11.) što ukazuje na porast kristalnosti uvjetovanoj razgradnjom polimera. Stupanj kristalnosti PLA se ne mijenja značajno tijekom 6 tjedana razgradnje niti kod čistog PLA niti u PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavinama (tablica 11.).

Tablica 11. Prikaz izračunatih vrijednosti stupnja kristalnosti PCL i PLA polimera prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

uzorak	χ(%) → PCL			χ(%) → PLA		
vrijeme razgradnje / tjedni	PCL	PCL/PLA	PCL/PLA/HPC	PLA	PCL/PLA	PCL/PLA/HPC
0.	80,18	62,57	65,09	34,23	29,42	29,13
1.	73,95	77,67	78,68	33,50	32,27	33,25
2.	80,11	74,04	79,66	33,12	30,91	32,53
3.	84,08	77,12	87,06	25,87	32,73	30,05
4.	82,25	78,19	74,81	29,65	33,43	29,08
5.	75,64	85,56	82,35	33,56	31,33	30,36
6.	82,05	75,54	76,17	33,68	30,41	29,52

Rezultati DSC analize potvrđuju sporu hidrolitičku razgradnju PCL i PLA polimera. PLA polimer razgrađuje se mehanizmom erozije u unutrašnjosti materijala.

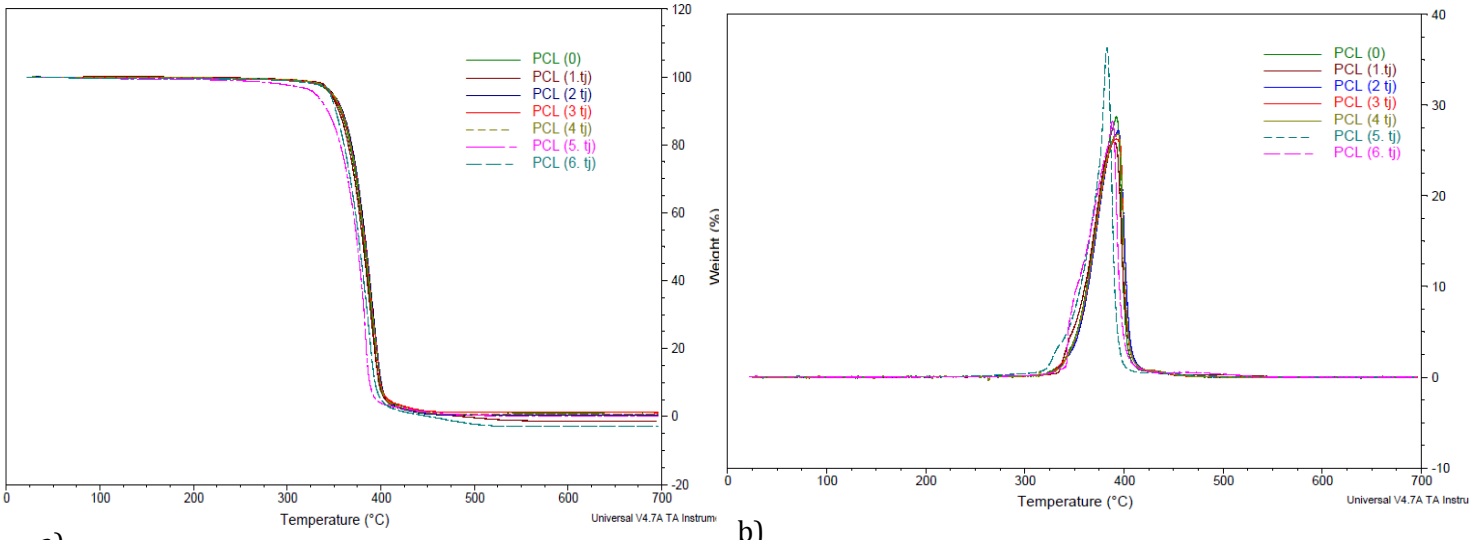
4.4.2. REZULTATI TERMOGRAVIMETRIJSKE ANALIZE

Termogravimetrijska analiza PCL i PLA polimera, te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini provedena je kako bi se ispitala toplinska stabilnost navedenih uzoraka, te utvrdio mogući utjecaj dodataka PCL u PLA, te utjecaj HPC-a. Ispitivanja termogravimetrijskom analizom provedena su u struji dušika. Kada se polimeri zagrijavaju u struji dušika oni mogu depolimerizirati ili karbonizirati.[18]

Vrijednosti očitane iz TG i DTG krivulja za PCL i PLA prije i nakon različitih vremena razgradnje prikazane su u tablici 12., a za PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimerne mješavine vrijednosti su prikazane u tablici 13. TG i DTG krivulje PCL, PLA, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC uzoraka prije i nakon razgradnje u HBSS otopini prikazane su na slikama 34-37.

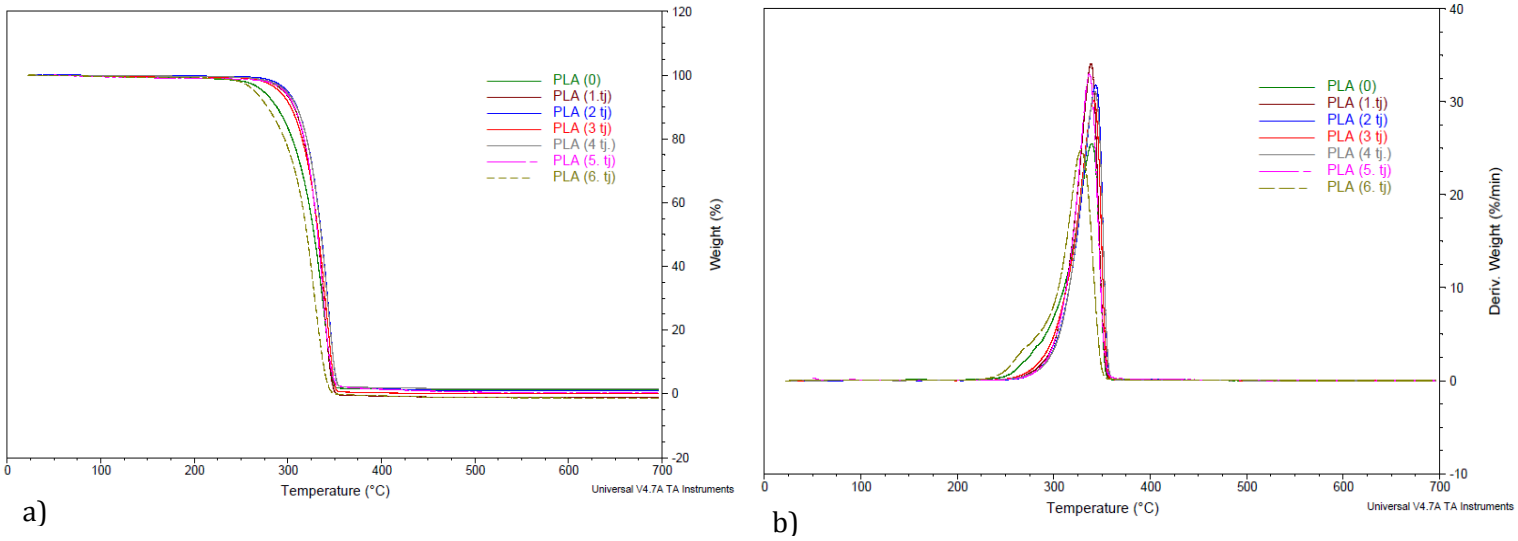
Tablica 12. Vrijednosti očitane iz TG i DTG krivulja PCL i PLA polimera prije i tijekom različitih vremena razgradnje u HBSS otopini

		TG				DTG	
uzorak	**vrijeme razgradnje / tjedni**	**T_{onset} / °C**	**T_{endset} / °C**	**Ostatak (%)**	**$T_{5\%}$ / °C**	**T_{inc} / °C**	**T_{max} / °C**
PCL	0.	343,68	399,03	1,176	346,78	336,41	391,04
	1.	345,67	399,59	0	346,79	333,95	389,20
	2.	357,23	401,79	0,2911	348,79	345,45	392,35
	3.	351,90	401,08	1,172	347,81	345,25	392,26
	4.	350,17	401,93	0,5811	348,79	337,28	391,29
	5.	338,45	388,19	0,03153	330,29	329,01	383,06
	6.	344,93	395,42	0	346,00	339,65	387,71
PLA	0.	282,07	347,83	1,136	273,56	279,40	339,55
	1.	293,84	346,75	0	295,43	296,29	338,74
	2.	300,51	351,47	0,9733	299,50	293,37	342,81
	3.	298,38	349,60	0	290,92	293,66	342,06
	4.	306,27	351,38	1,589	298,16	297,54	343,46
	5.	302,22	346,20	0,3085	296,25	293,86	336,64
	6.	265,49	341,30	0	264,51	244,33	328,90



a) b)

Slika 34. Usporedne a) TG i b) DTG krivulje PCL polimera prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini



a) b)

Slika 35. Usporedne a) TG i b) DTG krivulje PLA polimera prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini

Iz rezultata je vidljivo da se PCL i PLA razgrađuju u jednom stupnju u uskom području temperatura (slika 34. i 35., tablica 12.). Početna temperatura razgradnje PLA polimera je niža od PCL-a što ukazuje na njegovu manju toplinsku stabilnost. Usporedbom rezultata prije razgradnje i tijekom 6 tjedana razgradnje (tablica 12. slika 35.) vidljivo je da dolazi do sniženja početne temperature razgradnje, T_{onset} što ukazuje na smanjenje toplinske stabilnosti PLA polimera. Iz DTG krivulje je vidljivo da se temperatura maksimalne brzine razgradnje pomiče prema nižim vrijednostima što ukazuje na bržu toplinsku razgradnju uzoraka nakon hidrolitičke razgradnje.

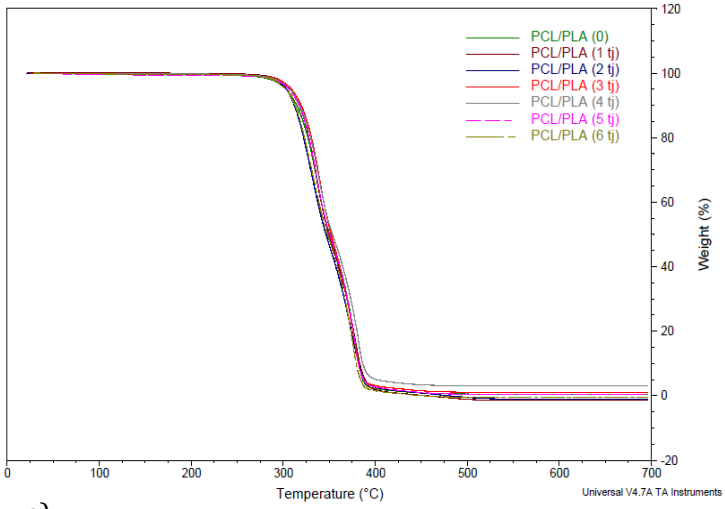
Toplinska stabilnost i brzina razgradnje PCL-a ne mijenja se značajno tijekom 6 tjedana razgradnje (slika 34., tablica 12.). Razgradnja PLA se odvija u jednom stupnju u širem temperaturnom području (40-80°C), dok se razgradnja PCL odvija u užem temperaturnom području (45-55°C) (tablica 12., slika 34. i 35.).

Toplinska razgradnja PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina odvija se u dva stupnja u širem području (slika 36. i 37., tablica 13.). Prvi stupanj razgradnje koji kod PCL/PLA mješavine započinje kod 305,5^{o}C odnosno kod 311,0^{o}C za PCL/PLA/HPC a završava kod oko 350^{o}C odgovara razgradnji PLA polimera, dok drugi stupanj odgovara razgradnji PCL-a. Drugi stupanj završava kod 386,48^{o}C za PCL/PLA mješavinu odnosno kod 392,81^{o}C za PCL/PLA/HPC mješavinu. S obzirom da su PCL i PLA polimeri međusobno nemješljivi svaki ima jasno izražen stupanj razgradnje (slika 36. i 37., tablica 13.). Temperatura početka razgradnje polimernih

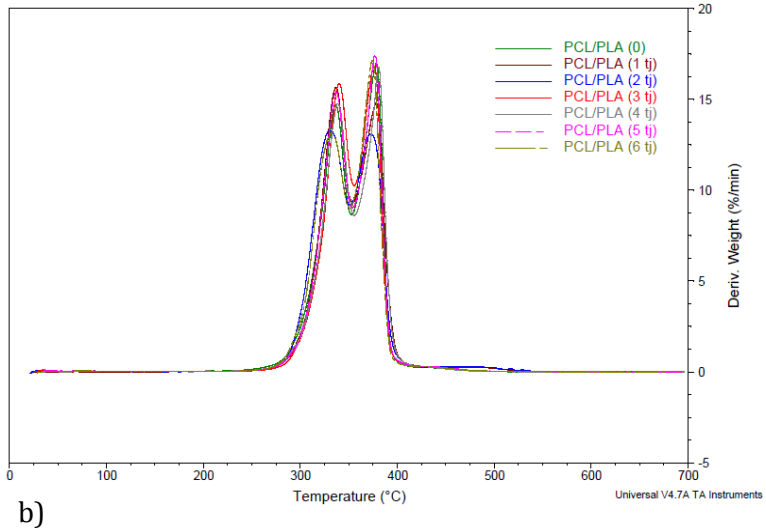
mješavina PCL/PLA i PCL/PLA/HPC nalazi se između temperatura početka razgradnje čistih polimera. Temperatura maksimalne brzine razgradnje polimernih mješavina pomiče se prema višim temperaturama što ukazuje na sporiju razgradnju i veću stabilnost u odnosu na ishodni PLA polimer. Evidentno je da PCL polimer doprinosi porastu toplinske stabilnosti PLA polimera.

Tablica 13. Vrijednosti očitane iz TG i DTG krivulja PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini

		TG				DTG	
uzorak	**vrijeme razgradnje / tjedni**	**T_{onset} / °C**	**T_{endset} / °C**	**Ostatak (%)**	**$T_{5\%}$ / °C**	**T_{inc} / °C**	**T_{max} / °C**
PCL/PLA	0.	305,53	386,48	0,4787	303,20	347,35	350,65
	1.	314,84	388,56	0	307,94	353,42	346,80
	2.	302,71	386,88	0	303,46	351,95	348,50
	3.	313,67	385,78	0,9592	309,10	352,06	346,26
	4.	312,52	388,08	3,011	307,30	348,44	347,64
	5.	308,68	385,40	0,3302	306,43	349,10	349,79
	6.	305,82	383,56	0	302,79	351,41	348,42
PCL/PLA/HPC	0.	311,00	392,81	0	304,21	348,92	348,09
	1.	304,73	390,41	1,943	299,41	345,63	351,68
	2.	298,47	389,70	0,9490	293,53	341,97	355,79
	3.	293,27	387,31	2,788	293,74	346,64	349,01
	4.	298,66	388,09	0,6536	292,52	348,25	350,24
	5.	295,47	384,67	2,962	292,39	344,73	351,30
	6.	296,10	384,97	1,143	290,34	346,29	351,34

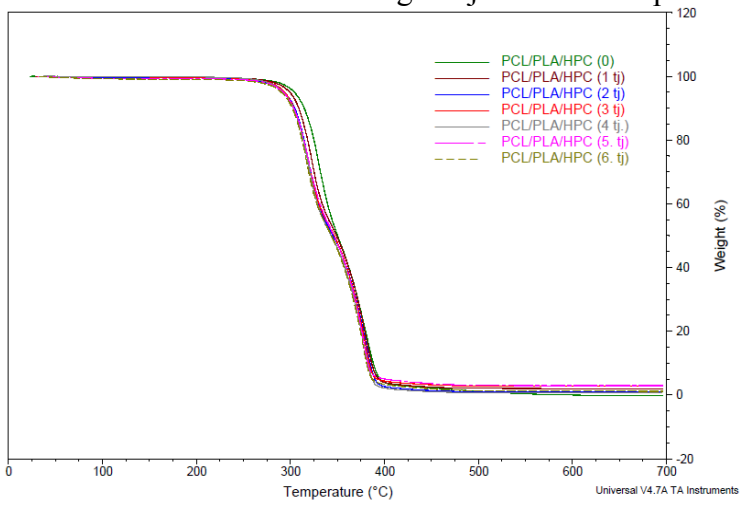


a)

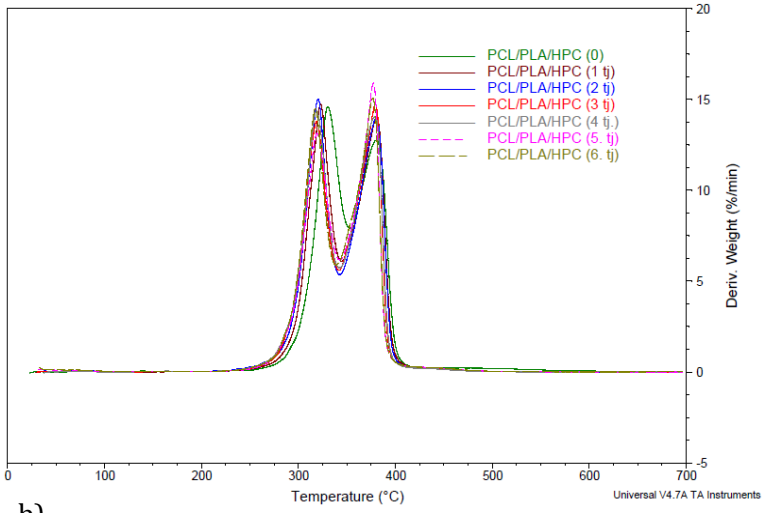


b)

Slika 36. Usporedne a) TG i b) DTG krivulje PCL/PLA polimerne mješavine prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini



a)



b)

Slika 37. Usporedne a) TG i b) DTG krivulje PCL/PLA/HPC polimerne mješavine prije i nakon različitih vremena razgradnje u HBSS otopini

Toplinska stabilnost PCL/PLA mješavine nakon šest tjedana razgradnje ostaje nepromijenjena, iako je u tjednima između vidljiv izvjestan porast toplinske stabilnosti. Dodatkom HPC-a polimernoj mješavini PCL/PLA dolazi do porasta toplinske stabilnosti u odnosu na PCL/PLA mješavinu (slika 37., tablica 13.) Početak razgradnje započinje na nižoj temperaturi nego što je ima čisti HPC. Tijekom vremena razgradnje došlo je do smanjenja toplinske stabilnosti PCL/PLA/HPC polimerne mješavine, iako je ona bolja nego kod čistog PLA, a lošija nego kod čistog PCL. Kako je HPC kod nestarenih uzoraka povećao toplinsku

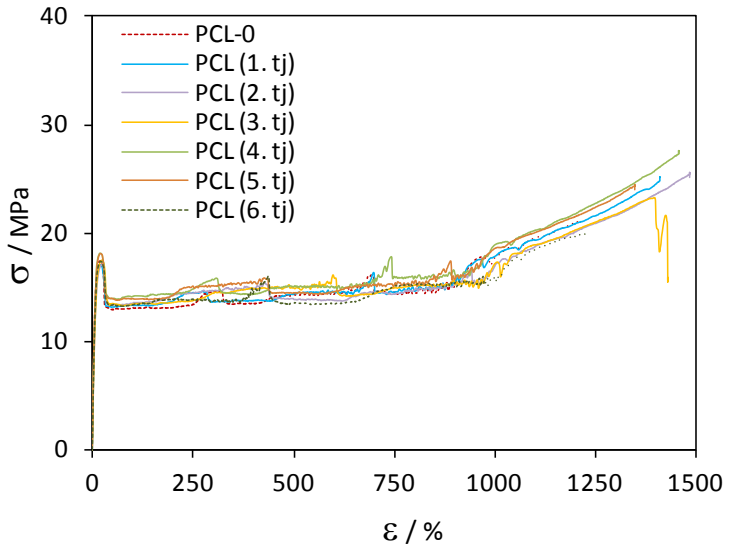
stabilnost, smanjenje toplinske stabilnosti s vremenom hidrolitičke razgradnje može se pripisati i postepenim gubitkom (otapanjem) HPC-a tijekom hidrolitičke razgradnje. Dodatkom HPC-a smanjuje se temperatura potrebna za razgradnju 5% mase uzorka u usporedbi s PCL/PLA mješavinom. Temperature potrebne za razgradnju 5% mase uzorka mješavina isto tako se nalaze između temperatura potrebnih za razgradnju 5% mase uzorka čistog PCL i PLA.

Dobiveni razultati u dobrom su slaganju s podatcima iz literature prema kojima temperatura razgradnje PCL i PCL/PLA polimernih mješavina varira između 300 °C do 400 °C, te se PCL/PLA polimerna mješavina razgrađuje u dva stupnja.[19] Prvi stupanj odgovara razgradnji PLA na oko 320 °C, a drugi stupanj odgovara razgradnji PCL na temperature oko 380 °C. [14]

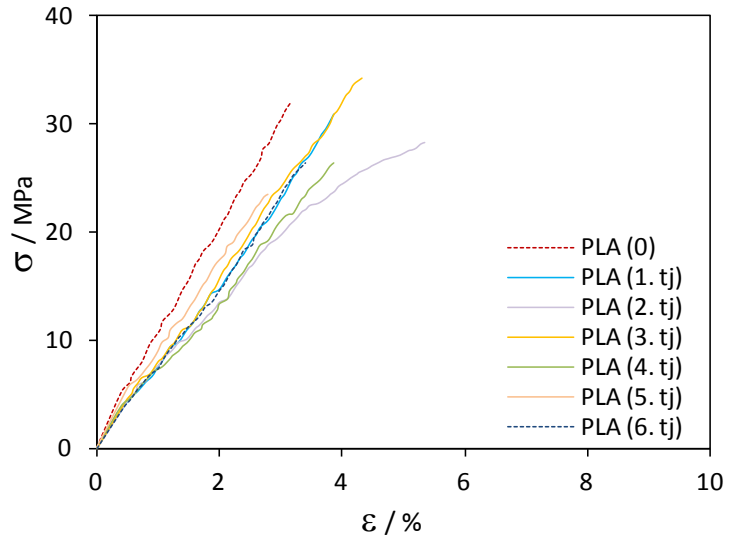
Iz ovih rezultata može se zaključiti da je PCL toplinski najstabilniji, a PLA toplinski manje stabilan, te da dodatak HPC-a u početku povećava toplinsku stabilnost PCL/PLA/HPC a zatim nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje smanjuje toplinsku stabilnost. Sniženje toplinske stabilnosti PLA polimera i PCL/PLA/HPC mješavine vjerojatno je posljedica hidrolitičke razgradnje, dok se kod PCL polimera i PCL/PLA mješavine toplinska stabilnost nije značajno promijenila. Dobiveni rezultati su u dobrom slaganju s rezultatima iznesenim u literaturi.[19]

4.5. MEHANIČKA SVOJSTVA

U nastavku su provedena ispitivanja mehaničkih svojstava kako bi se dobio bolji uvid utjecaja hidrolitičke razgradnje na svojstva PCL i PLA polimera i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC mješavina. Mehanička svojstva mješavina općenito su uvjetovana stupnjem kristalnosti polimera, njegovom morfologijom i svojstvima međupovršine. Na slikama 38. – 41. prikazane su usporedne krivulje PCL i PLA polimera i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC mješavina prije i tijekom 6 tjedana razgradnje. U tablici 14. i 15. su dane vrijednosti značajki (rasteznog modula, prekidne čvrstoće, prekidnog istezanja i rada) očitane iz krivulja.



Slika 38. Usporedne krivulje naprezanje-istezanje PCL polimera prije i tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini



Slika 39. Usporedne krivulje naprezanje istezanje PLA polimera prije i tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Tablica 14. Vrijednosti rasteznog modula, prekidne čvrstoće, prekidnog istezanja i rada PCL i PLA polimera prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

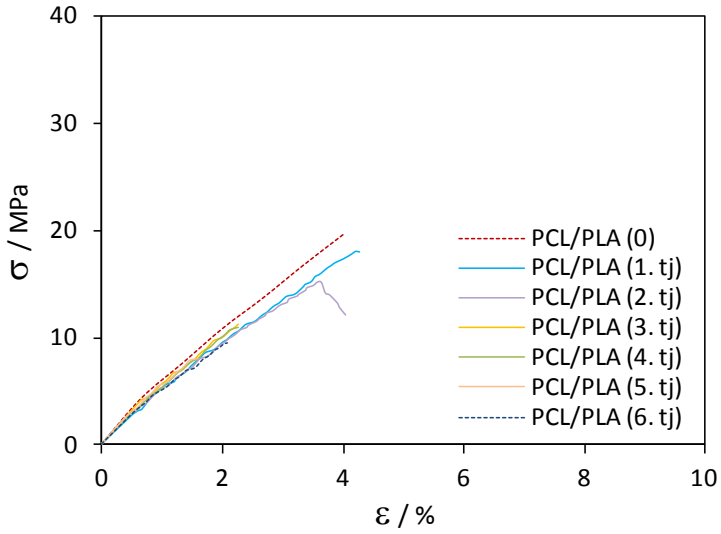
Uzorak	Vrijeme razgradnje (tjedni)	Rastezni modul E (MPa)	Prekidna čvrstoća σ (MPa)	Prekidno istezanje ε (%)	Rad W (Nm)
PCL	**0.**	254,5 ± 33,9	20,8 ± 1,2	1250,7 ± 132,8	51,4 ± 5,0
	1.	213,0 ± 31,7	25,4 ± 0,3	1440,0 ± 56,7	66,2 ± 4,4
	2.	185,0 ± 44,5	21,9 ± 3,9	956,9 ± 808,3	52,3 ± 19,6
	3.	171,6 ± 54,2	22,9 ± 1,8	1271,2 ±105,2	57,1 ± 7,0
	4.	203,4 ± 48,8	22,7 ± 4,4	1200,2 ±219,1	55,3 ± 14,8
	5.	217,1 ± 63,3	23,2 ± 4,4	1073,7 ± 694,4	50,6 ± 29,7
	6.	222,4 ± 9,8	25,7 ± 1,9	1461,3 ± 43,3	68,1 ± 4,7
PLA	**0.**	1129,2 ± 180,4	32,2 ± 8,7	3,32 ± 1,08	0,14 ± 0,90
	1.	940,8 ±178,0	32,6 ± 4,2	3,88 ± 0,73	0,16 ± 0,05
	2.	942,5 ± 37,8	31,4 ± 4,5	5,92 ± 4,55	0,29 ± 0,26
	3.	1078,7 ± 228,9	33,7 ± 8,6	3,74 ± 0,99	0,17 ± 0,09
	4.	971,7 ± 125,3	27,8 ± 4,0	3,57 ± 0,39	0,13 ± 0,03
	5.	1081,4 ± 159,8	28,2 ± 4,2	3,25 ± 0,37	0,13 ± 0,03
	6.	923,6 ± 39,8	33,2 ± 4,8	3,68 ± 0,19	0,16 ± 0,03

Krivulja naprezanje-istezanje PCL polimera odražava ponašanje viskoelastičnog materijala, jasno izražene granice razvlačenja, slika 38. Prema vrijednostima značajki vidljivo je da je PCL čvrst, istezljiv i izrazito žilav materijal, niskog rasteznog modula tj. mekan, tablica 14. Krivulja naprezanje-istezanje PLA polimera odražava ponašanje vrlo krtog, čvrstog materijala visokog rasteznog modula, slika 39. tablica 14. Vidljivo je da dodatak krućeg PLA polimera u PCL rezultira materijalom većeg rasteznog modula, manje istezljivosti i nižih vrijednosti prekidne čvrstoće, slika 40. i tablica 15. Svojstva PCL/PLA mješavina nalaze se između svojstava čistih PCL i PLA polimera.

Porast vrijednosti prekidne čvrstoće i prekidnog istezanja PCL polimera nakon hidrolitičke razgradnje ukazuje na ojačanje strukture (slika 39. i tablica 14.). Posljedično tome raste i vrijednost rada potrebnog za kidanje, što ukazuje na porast žilavosti PCL-a. Rastezni modul koji predstavlja mjeru krutosti materijala smanjuje se za oko10% u odnosu na ishodni PCL polimer. To ukazuje na smanjenje krutosti PCL-a nakon hidrolitičke razgradnje.

Slični rezultati dobiveni su za PLA polimer kod kojeg ne dolazi do značajne promjene prekidne čvrstoće niti istezanja ali se smanjuje rastezni modul, odnosno krutost PLA. Postupno

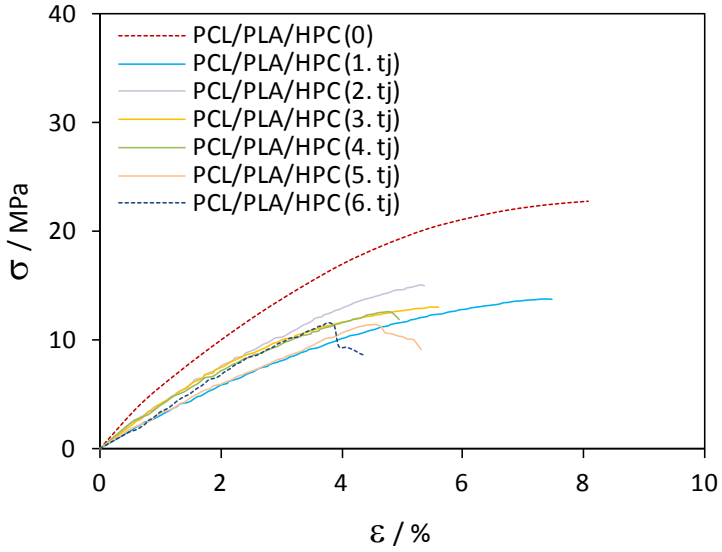
sniženje mehaničkih svojstava s porastom vremena razgradnje ukazuje da se PLA razgrađuje sporo, mehanizmom unutrašnje erozije materijala.



Slika 40. Usporedne krivulje naprezanje istezanje PCL/PLA polimerne mješavine prije i tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Zamiješavanjem PCL i PLA polimera dobiva se mješavina slabih mehaničkih svojstava (slika 40. tablica 15.). Već je ranije utvrđeno da PCL i PLA nisu mješljivi polimeri, da je adhezija između faza slaba što ima za posljedicu nisku čvrstoću materijala. Tijekom 6 tjedana hidrolitičke razgradnje dolazi do značajnog sniženja prekidne čvrstoće PCL/PLA mješavina, za oko 55% niža u odnosu na ishodnu mješavinu. Porast istezljivosti s vremenom razgradnje ukazuje na prisutnost porozne strukture uvjetovane razgradnjom. Ovaj rezultat nedvojbeno ukazuje da je tijekom razgradnje došlo do značajnih promjena u strukturi.

Dodatak HPC polimera u PCL/PLA mješavinu rezultira porastom čvrstoće uz porast istezljivosti materijala odnosno rezultira boljim mehaničkim svojstvima u odnosu na čistu PCL/PLA mješavinu (slika 41. i tablica 15.). Očito HPC predstavlja zadovoljavajući kompatibilizator koji osigurava bolju adheziju na međupovršini PCL/PLA. Dodatak HPC-doprinosi sniženju krutosti ishodnog polimera PCL i PLA. Tijekom hidrolitičke razgradnje PCL/PLA/HPC mješavine dolazi do razrušavanja mehaničkih svojstava s vremenom a nakon 6. tjedna mehanička čvrstoća se smanjuje za oko 50%.



Slika 41. Usporedne krivulje naprezanje istezanje PCL/PLA/HPC polimerne mješavine prije i tijekom šest tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Tablica 15. Vrijednosti rasteznog modula, prekidne čvrstoće, prekidnog istezanja i rada PCL/PLA i PCL/PLA/HPC polimernih mješavina prije i nakon različitih vremena hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

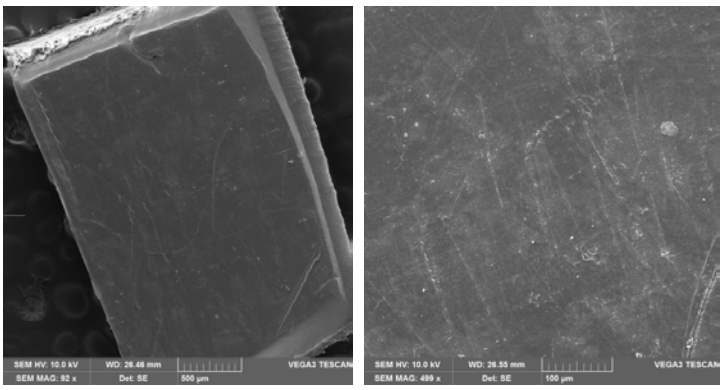
Uzorak	Vrijeme razgradnje (tjedni)	Rastezni modul E (MPa)	Prekidna čvrstoća σ (MPa)	Prekidno istezanje ε (%)	Rad W (Nm)
PCL/PLA 50/50	**0.**	628,1 ± 114,6	19,9 ± 1,9	0,97 ± 0,04	0,12 ± 0,01
	1.	575,4 ± 67,2	18,1 ± 1,9	4,14 ± 0,77	0,11 ± 0,03
	2.	559,5 ± 55,6	13,8 ± 2,3	3,36 ± 0,61	0,08 ± 0,02
	3.	599,3 ± 50,1	10,7 ± 1,0	3,22 ± 1,84	0,08 ± 0,08
	4.	533,2 ± 40,0	11,1 ± 1,7	2,57 ± 0,47	0,04 ± 0,01
	5.	546,1 ± 67,7	10,4 ± 1,6	2,49 ± 0,71	0,04 ± 0,02
	6.	552,0 ± 37,3	8,9 ± 2,1	1,99 ± 0,49	0,03 ± 0,01
PCL/PLA/HPC 45/45/10	**0.**	587,1 ±76,6	22,7 ± 1,2	7,89 ± 0,37	0,36 ± 0,03
	1.	395,8 ±34,3	15,6 ± 1,2	6,25 ± 0,88	0,16 ± 0,03
	2.	455,2 ± 54,9	15,4 ± 0,9	5,40 ± 0,53	0,14 ± 0,02
	3.	483,2 ± 71,7	14,3 ± 1,7	5,43 ± 1,22	0,14 ± 0,04
	4.	439,8 ± 81,4	12,7 ± 0,3	4,60 ± 0,17	0,10 ± 0,01
	5.	396,8 ± 67,8	12,2 ± 0,5	4,69 ± 0,27	0,10 ± 0,00
	6.	423,5 ± 114,8	11,0 ± 6,6	8,55 ± 7,40	0,11 ± 0,03

Obzirom da su se tijekom 6 tjedana značajno promijenila mehanička svojstva PLA, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina može se pretpostaviti da se hidrolitička razgradnja istraživanih materijala odvija u tri stupnja difuzija, razgradnja i autokatalitička razgradnja i erozija u unutrašnjosti materijala. Osobito značajne promjene svojstava utvrđene su za polimernu mješavinu kojoj je dodan HPC koji je doprinjeo porastu hidrofilnosti sutava, bržoj difuziji vode i u konačnici i bržoj razgradnji erozijom u masi odnosno unutrašnjosti materijala.

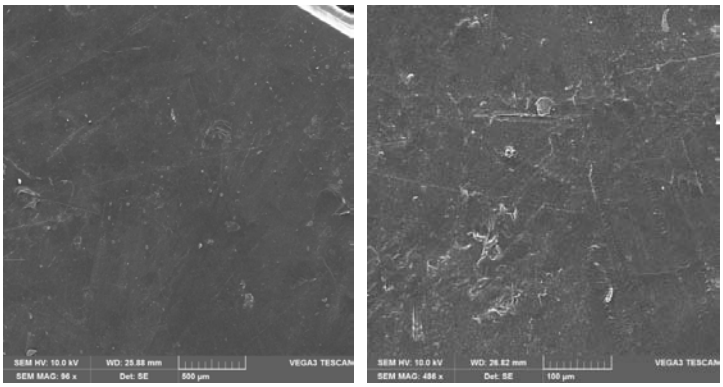
4.6. MORFOLOGIJA I MEHANIZAM POPUŠTANJA

Pretražna elektronska mikroskopija korištena je za istraživanje mikrostrukture PCL i PLA polimera, te PCL/PLA i PCL/PLA/HPC mješavina prije i nakon 6. tjedna razgradnje u HBSS otopini.

SEM mikrografija PCL-a prije razgradnje (slika 42) pokazuje glatku, neravnu i homogenu površinu. Na slici 43 prikazana je površinu PCL-a nakon šest tjedana hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini. Hrapavija površina ukazuje na nehomogenost površine nastale površinskom erozijom zbog hidrolitičke razgradnje.

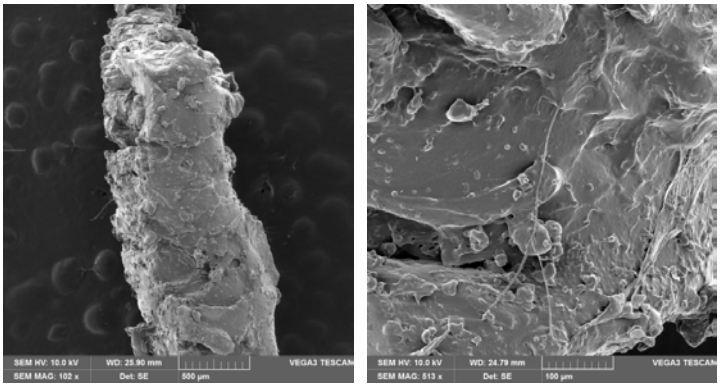


Slika 42. SEM mikrografije površine PCL polimera prije razgradnje, pri različitim povećanjima

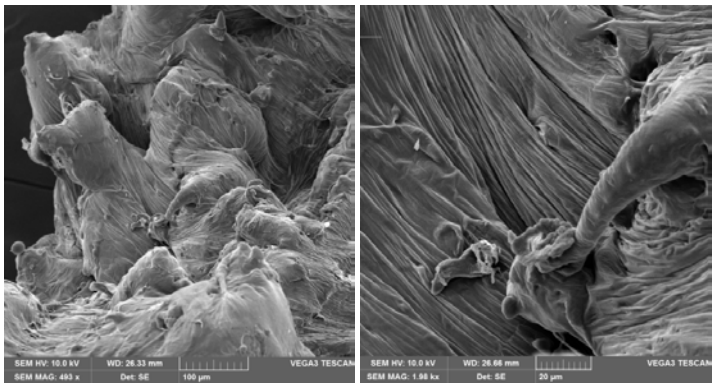


Slika 43. SEM mikrografija površine PCL polimera nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini, pri različitim povećanjima

Na SEM mikrografiji površine loma ishodnog PCL-a (slika 44) vidljivi su izdanci koji su nastali smičnim popuštanjem polimernih lanaca nakon istezanja u smjeru djelovanja sile. Na slici 45. koja prikazuje površinu loma PCL-a nakon 6. tjedna razgradnje uočava se fibrilna struktura koja je nastala orijentacijom makromolekula u smjeru istezanja. Tijekom istezanja lanci se usmjeravaju u smjeru djelovanja vanjske sile i u konačnici dolazi do smičnog popuštanja i loma.



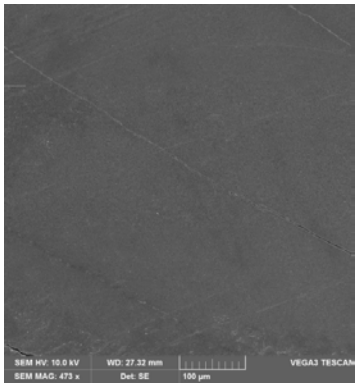
Slika 44. SEM mikrografija površine loma PCL polimera prije razgradnje, pri različitim povećanjima



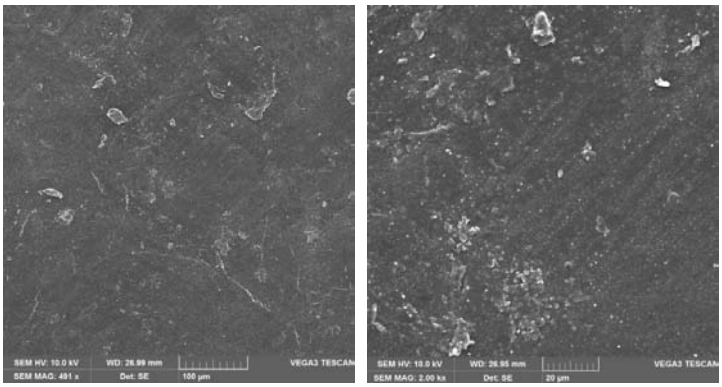
Slika 45. SEM mikrografija površine loma PCL polimera nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Na SEM mikrografiji PLA polimera vidljive su duge mikronske linije koje su indikacija širenja pukotina nastalih djelovanjem vanjske sile u testu jednoosnog istezanja. Ovakav izgled površine loma karakterističan je za PLA matricu koja je na sobnoj temperaturi ispod temperature stakliša te stoga popušta mehanizmom krtog loma. Pri povećanju od 5000x vidljivo je nastajanje niti. Nastajanje niti kod PLA polimernog materijala vidljivo je i u prethodnim istraživanjima[5] no nije ponuđeno objašnjenje za njihov nastanak.

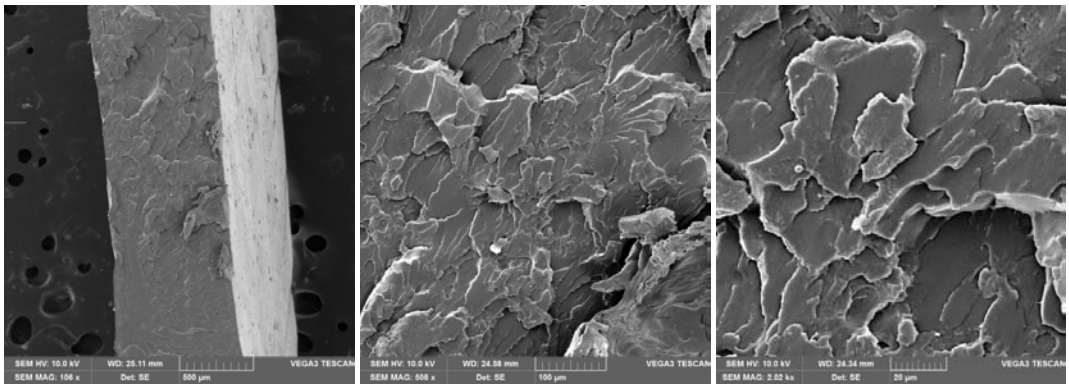
SEM mikrografija površine PLA prije razgradnje u HBSS otopini prikazuje ravnu i homogenu površinu (slika 46). Nakon 6. tjedana razgradnje (slika 47) vidljive su značajne promjene na površin koje su posljedica hidrolitičke razgradnje i erozije površine.



Slika 46. SEM mikrografije površine PLA polimera prije razgradnje



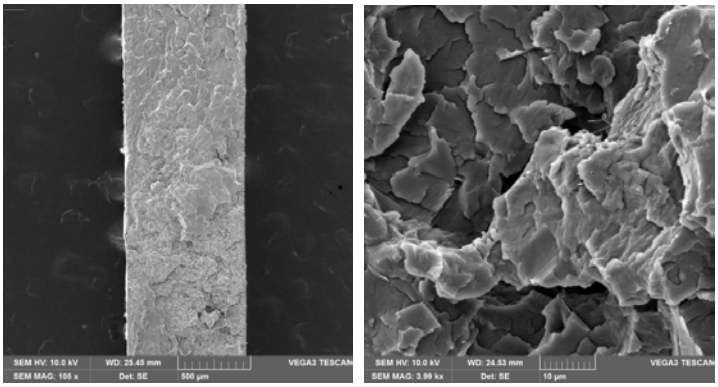
Slika 47. SEM mikrografija površine PLA polimera nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini



Slika 48. SEM mikrografija površine loma PLA polimera prije razgradnje

Na SEM mikrografiji slika 48. prikazana je površina loma PLA uzorka. Vidljiva su veća udubljenja i krijeste nastale kao rezultat višestrukog nastajanja napuklina i njihovog širenja te popuštanja mehanizmom krtog loma.

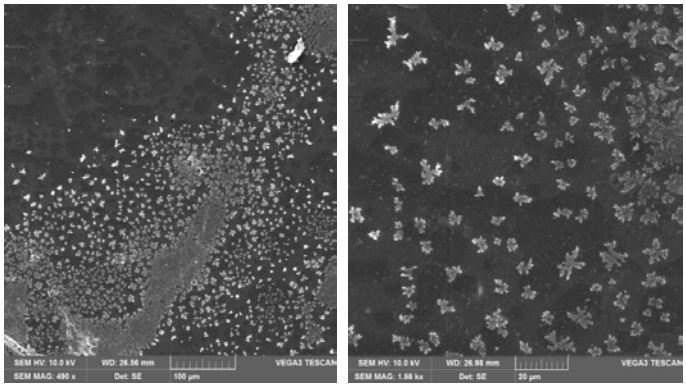
Nakon 6. tjedna razgradnje (slika 49) površina loma nema jasno izražene krijeste već su rubovi blago zaobljeni što upućuje na mehanizam smičnog popuštanja.



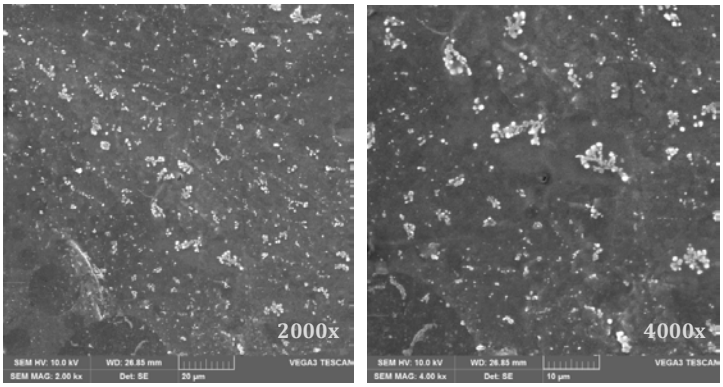
Slika 49. SEM mikrografija površine loma PLA polimera nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

Na SEM mikrografiji površine PCL/PLA polimerne mješavine prije razgradnje u HBSS otopini (slika 50) vidljiva je homogena i ravna površina i sitni kristalići koji su vjerojatno nastali tijekom priprave uzoraka.

Nakon 6. tjedna razgradnje (slika 51) vidljivo je da su nakupine kristalnih struktura manje te da su sami sferolitni oblici manji, ali su i dalje prisutni što nam ukazuje da kristali potječu od polimera koji tvore mješavinu. Površina je nehomogena i neravna što je posljedica hidrolitičke razgradnje.



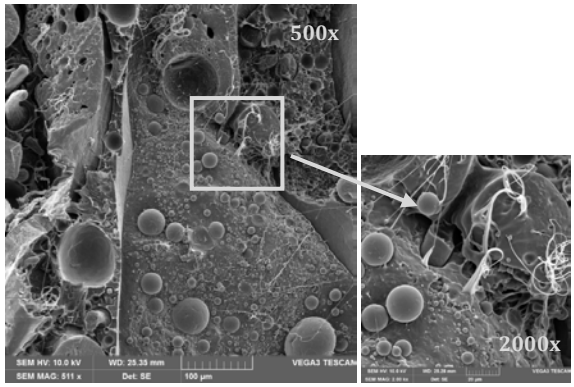
Slika 50. SEM mikrografije površine PCL/PLA polimerne mješavine prije razgradnje



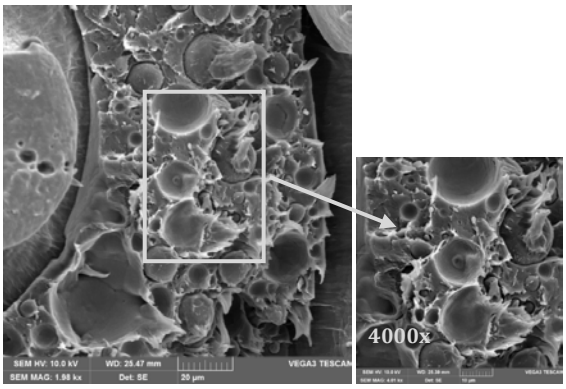
Slika 51. SEM mikrografije površine PCL/PLA polimerne mješavine
nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini, pri različitim povećanjima

Na SEM mikrografijama površine loma PCL/PLA polimera prije razgradnje u HBSS otopini (slika 52 i 53.) vidljive su kuglaste tvorbe koje predstavljaju razdvojenu polimernu fazu prisutnu zbog nemješljivosti PCL i PLA faze i slabe adhezije na međupovršini. Prazne šupljine preostale su nakon odvajanja kuglica PLA polimera zbog slabih interakcija na međupovršini. Popuštanje se odvija smičnim popuštanjem.

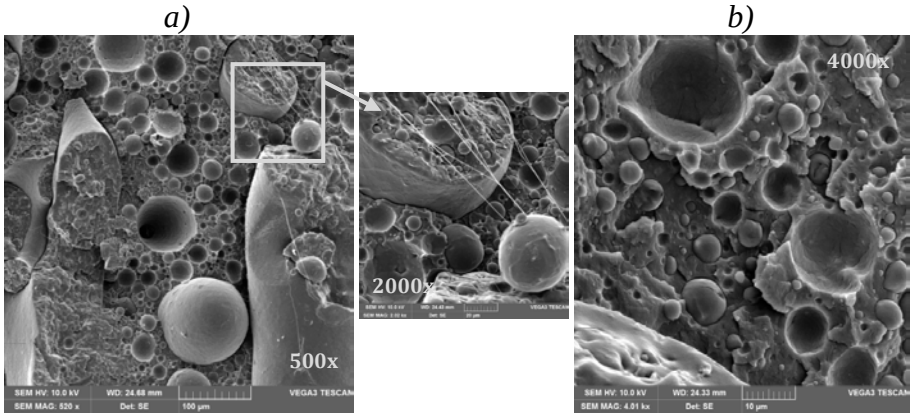
Pretpostavlja se da kuglice predstavljaju PLA. Isto tako su vidljivi dijelovi makromolekula PCL koje su se značajno istegnule i popustile smičnim popuštanjem. Nakon 6. tjedana razgradnje (slika 53) površina ima nešto drugačiji izgled. Na površini su vidljivi blagi rubovi nastali djelovanjem okolnog medija HBSS što može biti posljedica omekšavanja matrice. Ovo može ukazivati na značajnu difuziju vode i mogućnost erozije u unutrašnjosti materijala.



Slika 52. SEM mikrografija površine loma PCL/PLA polimerne mješavine prije razgradnje

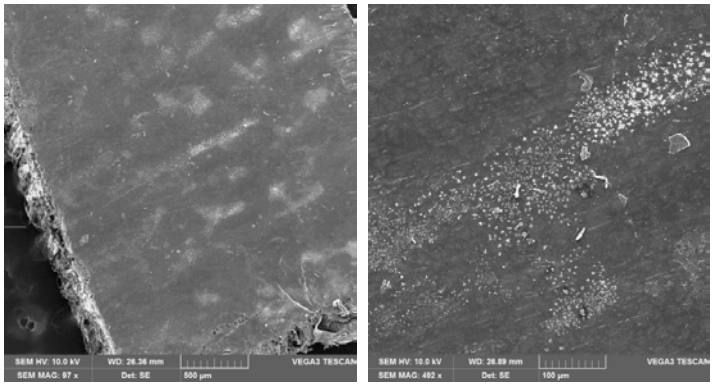


Slika 53. SEM mikrografija površine loma PCL/PLA polimerne mješavine prije razgradnje

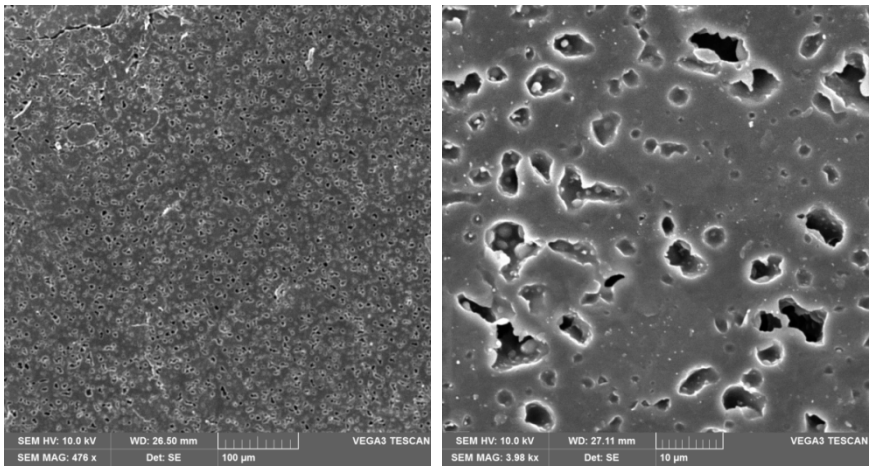


Slika 54. SEM mikrografija površine loma PCL/PLA polimera nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

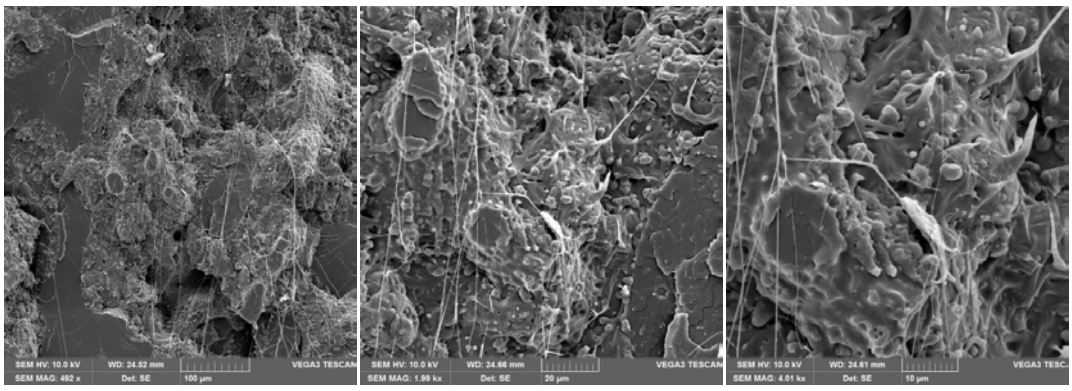
Na SEM mikrografiji površine PCL/PLA/HPC polimerne mješavine prije razgradnje u HBSS otopini (slika 55) također su vidljive sferolitne strukture kristalne faze PCL-a. Promatrajući samo površine prije razgradnje ne bi se moglo reći da je prisutan HPC, ali nakon 6. tjedna razgradnje PCL/PLA/HPC polimerne mješavina u HBSS otopini (slika 56) pojavljuju se mikropukotine na mjestima gdje se prije nalazio HPC. Te mikropukotine predstavljaju slaba mjesta u strukturi te tijekom naprezanja postaju mjesta na kojima će doći do popuštanja. Može se primijetiti da nakon šest tjedana razgradnje gotovo da više nema sferolitnih struktura kristalne faze. Kako su one vidljive i nakon šest tjedana razgradnje u mješavini PCL/PLA može se zaključiti da HPC pospješuje razgradnju kristalne faze PCL-a.



Slika 55. SEM mikrografije površine PCL/PLA/HPC polimera prije razgradnje, pri različitim povećanjima



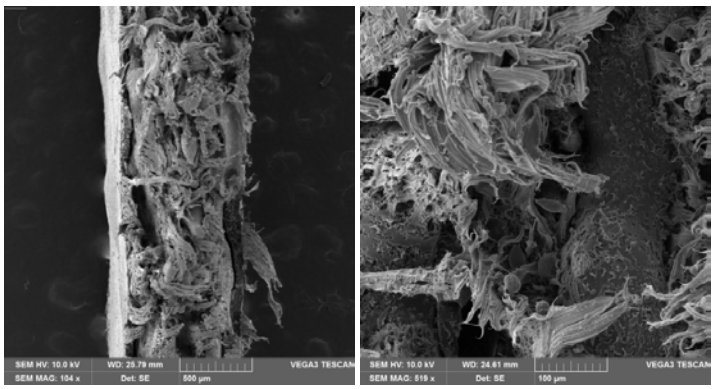
Slika 56. SEM mikrografija površine PCL/PLA/HPC polimerne mješavine nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini, pri različitim povećanjima



Slika 57. SEM mikrografija površine loma PCL/PLA/HPC polimerne miješavine prije razgradnje

Na SEM mikrografiji (slika 57) površine loma PCL/PLA/HPC polimerne mješavine vidljiva je značajna promjena morfologije uvođenjem HPC dodatka. Kuglice polimera su znatno manje i homogeno raspodjeljene, nema više jasno vidljivih šupljina te do popuštanja dolazi mehanizmom smičnog popuštanja. Očito je da HPC omekšava polimernu matricu, te da poboljšava adheziju između PCL i PLA faze te djeluje kao kompatibilizator u ovoj mješavini.

Na mikrografiji površine loma nakon 6. tjedna razgradnje (slika 58) vidljivo je da nema više HPC koji je razvučen preko cijele površine loma. Vidljive su i male šupljine gdje se nalazio HPC, ali nema izraženih krugova koji su predstavljali PCL u mješavini PCL/PLA. Na osnovu toga i šupljina koje su nastale gubitkom HPC može se zaključiti da nagrizanje nije samo površinsko već se događa i u unutrašnjosti uzorka. Također je vidljivo da tijekom djelovanja vanjske sile dolazi do blagog istezanja i usmjeravanja lanaca i na kraju do popuštanja.



Slika 58. SEM mikrografija površine loma PCL/PLA/HPC polimerne mješavine nakon 6. tjedna hidrolitičke razgradnje u HBSS otopini

5. ZAKLJUČCI

- Neznatan gubitak mase uzoraka ukazuje na sporu razgradnju PCLi PLA polimera
- Hidroksipropil celuloza doprinosi bržoj razgadnji PCL/PLA mješavina
- Mjerenjem kontaktnog kuta s vodom potvrđena je visoka hidrofobnost površine PCL-a I hidrofilnost PLA
- FTIR-ATR spektroskopijom su utvrđene izvjesne promjene u strukturi uvjetovane hidrolitičkom razgradnjom, kod PLA, PCL, PCL/PLA i PCL/PLA/HPC
- Prisutnost hidrofilne HPC omogućava bržu difuziju vode u unutrašnjost i na taj način utječe na povećanje brzine razgradnje
- Iz rezultata termogravimetrijske analize može se zaključiti da je PCL toplinski najstabilniji, a PLA toplinski manje stabilan, te da dodatak HPC-a smanjuje toplinsku stabilnost polimernoj mješavini PCL/PLA/HPC.
- Sniženje toplinske stabilnosti PLA i PCL/PLA/HPC polimerne mješavine nakon djelovanja medija, posljedica je hidrolitičke razgradnje
- Toplinska stabilnost PCL i PCL/PLA mješavine ostaje nepromijenjena nakon hidrolitičke razgradnje
- DSC analiza ukazuje na značajne strukturne promjene PLA polimera
- Mehanička svojstva najbolje odražavaju ponašanje materijala i potvrđuju značajne promjene dodatkom HPC polimera u PCL/PLA mješavinu
- Morfologija PCL, PLA polimera i PCL/PLA, PCL/PLA/HPC mješavina ukazuje na značajne razlike u strukturi i potvrđuje mehanizam površinske erozije i/ili erozije u unutrašnjosti materijala

6. LITERATURA

1. B. D. Ulery, L. S. Nair, C. T. Laurencin, Biomedical Applications of Biodegradable Polymers, *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.* 49(12) (2011) 823-864.
2. B. D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemon, *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Chapter 2, Academic Press, USA, 1996.
3. A. Höglund, *Controllable degradation product migration from biomedical polyester-ethers*, Thesis, KTH Chemical Science and Engineering, 2007.
4. M. A. Woodruff, D. W. Hutmacher,*The return of forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century*, Progress in Polymer Science 35 (2010) 1217-1256.
5. A. Binnaz Hazar Yoruç and B. Cem Şener, *Biomaterials* u *A Roadmap of Biomedical Engineers and Milestones*, Ed. Sadik Kara, InTech, Chapters published June 05 (2012).
6. M. Navarro, A. Michiardi, O. Castano, J. A. Planell, Biomaterials in orthopaedics, *J.R. Soc. Interface* 5 (2008) 1137-1158.
7. D. Eglin, M. Alini, Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial, *European Cells and Materials* 16 (2008) 80 – 91.
8. D. J.-P. Labarre, G. Ponchel, C. Vauthier, *Biomedical and Pharmaceutical Polymers* Pharmaceutical Press, 2011.
9. H. Park, J. S. Temenoff, A. G. Mikos, Biodegradable Orthopedic Implants, *Engineering of Functional Sceletal Tissues*, Springer (2007) 55-68.
10. R. Premraj, M. Doble, Biodegradation of polymers, *Indian Journal of Biotechnology* 4 (2005)186-193
11. K. Leja, G. Lewandowicz, Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers – a Review, *Polish J. of Environ. Stud.* 19 (2) (2010) 255-266.
12. W. Khan, E. Muntimaduhu, M. Jaffe, A. J. Domb, Imblantable Medical Devices u A.J. Domb and W. Khan (eds.), *Focal Controlled Drug Delivery*, Springer, New York, 2014.
13. C.-C.Chen, J.-Y. Chueh, H. Tseng, H.-M. Huang, S.-Y. Lee, Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends, *Biomaterials* 24 (2003) 1167-1173.
14. T. Patrício, A. Glória, P. Bártolo, *Mechanical and Biological Behaviour of PCL and PCL/PLA Scaffolds for Tissue Engineering Applications*, Chemical engineering transactions, 32 (2013) 1645-1650.
15. *Economic Benefit of Biodegradable Ankle Fracture Fixation*, *White paper*, www.osteosynthesis.stryker.com, (pristup 11.06.2015)
16. https://www.scbt.com/datasheet-255440-polylactic-acid.html, (pristup 11.06.2015)
17. http://www.portal-olimpiada.chiba.pl/?title=Polikaprolakton, (pristup 25.07.2015)

18. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pcl_synthesis.png, (pristup 25.07.2015)

19. D. R. Lu, C. M. Xiao, S. J. Xu, *Starch-based completely biodegradable polymer materials*, Express Polymer Letters, 3 (6), (2009) 336-375.

20. R.L.Markham, D. Mangaraj, Compatibilization of Blends of Recycled Plastics, (1997), 151 – 169.

21. A. C. Vieira, J. C. Vieira, R. M. Guedes, A. T. Marques, Degradation and Viscoelastic properties of PCL-PLA, PGA-PCL, PDO and PGA fibres, *Materials Science Forum*, (636-637) (2010) 25-832.

22. Product and technical information, Aqualon, Klucel®HPC, hercules incorporated, USA (2001) 1-26.

23. A. C. Vieira, J. C. Vieira, J. M. Ferra, F. D. Magalhaes, R. M. Guedes, A. T. Marques, *Mechanical Study of PLA-PCL Fibers during In Vitro Degradation, J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 4(3) (2011) 451-60.

24. Y. Ikada, H. Tsuji, *Biodegradable polyesters for medical and ecological applications*, Macromol, Rapid Commun. 21 (2000) 117-132.

25. C. Engineer, J. Parikh, A. Raval, Trends Biomater. *Artif organs* 25 (2) (2011) 79-85.

26. L.G. Griffith, *Acta Mater*, 48 (2000) 263-277.

27. A. Merkli, C. Tabataby, R. Gruny i J. Heller, *Prog. Polym. Sci.* 23 (1998) 563-580.

28. B. S. Ndazi, S.Karlsson, *eXPRESS Polymer Letters* 5 (2) (2011) 119-131.

29. S.H. Seyed, T.Somaye, Z. Ali, M-Z. Arjomand , *J. Appl. Polym. Sci*. 103 (2007) 2304-2309.

30. T. Patrício, P. Bártolo, *Thermal stability of PCL/PLA blends produced by physical blending process*, Procedia Engineering 59 (2013) 292-297.

31. N. A. El-Wakil, Y. Fahmy, R. E. Abou-Zeid, A. Dufresne, S. El-Sherbiny, Liquid crystalline cellulose esters, Bioresources 5(3) (2010) 1834-1845.

32. R. Al-Itry, K. Lamnawar, A. Maazouz, *Improvement of thermal stability, rheological and mechanical properties od PLA, PBAT and their blends by reactive extrusion with functionalized epoxy*, Polymer Degradation and Stability 97 (2012) 1898-1914

33. D. Hutmacher, B. M. Hürzeler, A Review of Material Properties of Biodegradable and Bioresorbable Polymers and Devices for GTR and GBR Applications, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 11(5) (1996) 667-78.

34. P. J. Haines, *Thermal Methods of Analysis Principles, Applications and Problems*, Chapman & Hall (1995).

7. POPIS SIMBOLA I KRATICA

PCL	Polikaprolakton
PLA	Polilaktid
PLLA	Poli(L-mliječna kiselina)
PDLA	Poli(D-mliječna kiselina)
PDLLA	Poli(D, L-mliječna kiselina)
HPC	Hidroksipropilceluloza
PMMA	Polimetilmetakrilat
PVA	Polivinil alkohol
PE-LD	Polietilen niske gustoće
PGA	Poliglikolna kiselina
PEO	Polietilenoksid
MEMS	Mikro-elektromehanički sistem
NEMS	Nano-elektromehanički sistem
HBSS	engl. Hank's balanced salt solution
DSC	Diferencijalna pretražna kalorimetrija
TGA	Termogravimetrijska analiza
SEM	Pretražni elektronski mikroskop
FTIR	Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom
T	Temperatura / °C
T_g	Staklište / °C
T_m	Temperatura taljenja / °C
T_{cc}	Temperatura hladne kristalizacije / °C
T_c	Temperatura kristalizacija / °C
T_{rc}	Temperatura rekristalizacije / °C
ΔH_m	Entalpija taljenja / J/g
ΔH_{cc}	Entalpija hladne kristalizacije / J/g
ΔH_c	Entalpija kristalizacije / J/g
ΔH_{rc}	Entalpija rekristalizacije / J/g
E	Rastezni modul / MPa
ε	Prekidno istezanje / %
σ	Prekidna čvrstoća / MPa
W	Rad / Nm
ν	Valni broj / cm^{-1}
χ	Kristalnost / %

ŽIVOTOPIS

Matea Stanojević rođena je 3.1.1991 u Splitu. Osnovnu školu pohađala je u Komiži do 7. razreda, a zatim pohađa OŠ Vladimira Nazora u Zagrebu. Završila je III. Gimnaziju (opća gimnazija) u Zagrebu. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Kemija i inženjerstvo materijala upisuje 2009. godine. Titulu prvostupnika stekla je 2013. godine. Iste godine upisala je diplomski studij Kemije i inženjerstva materijala.