

UNIVERZITET U BEOGRADU
TEHNOLOŠKO - METALURŠKI FAKULTET

Dragana S. Stamenić

Sinteza, struktura i svojstva biodegradabilnih
alifatskih poli(estar etara)

Doktorska disertacija



Beograd, 2014.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF TECHNOLOGY AND METALLURGY

Dragana S. Stamenić

Synthesis, structure and properties of
biodegradable aliphatic poly(ester ether)s

Ph. D. Dissertation



Belgrade, 2014.

Mentor:

Dr Jasna Đonlagić, red. prof., TMF, Univerzitet u Beogradu

Članovi Komisije:

Dr Katarina Jeremić, red. prof., TMF, Univerzitet u Beogradu

Dr Marija Nikolić, docent, TMF, Univerzitet u Beogradu

Dr Branka Pilić, vanr. prof., Tehnološki fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu

Dr Branko Dunjić, viši naučni saradnik, TMF, Univerzitet u
Beogradu

Datum odbrane: _____

ZAHVALNICA

Ova doktorska disertacija je rađena na Katedri za opštu i neorgansku hemiju u Laboratoriji za hemiju makromolekula Tehnološko-metalurškog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a kao deo projekta finansiranog od strane Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije.

Ovom prilikom zahvaljujem se prof. dr Jasni Đonlagić na ogromnoj pomoći i podršci, korisnim savetima i idejama koje mi je pružila tokom celokupnog istraživačkog rada i izrade ove disertacije.

Iskreno se zahvaljujem i docentu dr Mariji Nikolić na korisnim predlozima, usmeravanju i nesebičnoj pomoći u svim fazama izrade ove disertacije.

Zahvaljujem se prof. dr Katarini Jeremić, prof. dr Branki Pilić i dr Branku Dunjiću na interesovanju i korisnim savetima.

Veliku zahvalnost dugujem i kolegama koji su mi pomogli u izvođenju nekih instrumentalnih analiza i priprema polimernih uzoraka za karakterizaciju serije poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima: dr Enisu Džunuzoviću (Institut Vinča); dr Slavici Zec (Institut Vinča); mr. Lynne Katsikas (TMF) i dr Dejanu Gođevcu (IHTM).

Takođe se zahvaljujem kolegama sa Hemijskog Instituta u Ljubljani, koji su mi pomogli i omogućili karakterizaciju serije poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima: prof. dr Majdi Žigon, dr Emi Žagar, dr Andreju Kržanu i doc. dr Matejažu Kunaveru.

*Posebnu i najveću zahvalnost dugujem prijateljima i **mojoj porodici.***

IZVOD

U ovom doktorskom radu su sintetisani i izučavani alifatski multiblok poli(estar etri) sa ciljem da se razviju novi biodegradabilni polimerni materijali koji istovremeno poseduju elastomerna svojstva, kao i laku preradljivost koja je odlika termoplastičnih polimera. Elastična svojstva potiču od dugačkih amorfnih mekih segmenta, dok kratki kristališući tvrdi segmenati obezbeđuju polimeru odgovarajuću jačinu. Alifatski poliestri spadaju u grupu biodegradabilnih polimera koji su podložni enzimskoj degradaciji čiji produkti razgradnje (dioli, kiseline i hidroksi kiseline) nisu toksični i ulaze u metaboličke procese mikroorganizama. Biodegradabilnost zavisi od hemijske strukture, odnosa hidrofobnosti i hidrofilitnosti, krutosti polimernih lanaca, kristalne strukture i stepena kristaliničnosti koji ima najveći uticaj na biodegradaciju. Biodegradabilna svojstva poliestara se mogu poboljšati povećanjem hidrofilitnosti ugradnjom mekih hidrofilitnih segmenata (npr. polietri) u polimerne lance.

Biodegradabilni multiblok kopolimeri poli(estar etri) su sintetisani na bazi tvrdih poliestarskih segmenata poli(butilen sukcinata) (PBS), i dva različita hidrofilitna meka polietarska segmenta poli(etilen oksida) (PEO) i poli(tetrametilen oksida) (PTMO). Udeo mekih segmenata u kopolimerima je variran od 10 do 50 mas.%. Izučavan je uticaj različitih mekih segmenata na strukturu, fizičke karakteristike, kao i na enzimsku i hidrolitičku degradaciju sintetisanih poli(estar etara).

Poli(estar etri) su sintetisani dvostepenom reakcijom polikondenzacije u rastopu iz dimetil-sukcinata, 1,4-butandiola i polietara PEO ($M_n=1000$ g/mol) u prvoj seriji, odnosno PTMO ($M_n=1000$ g/mol) u drugoj seriji kopolimera, u prisustvu efikasnog katalizatora titan-tetrabutoksida ($Ti(OC_4H_9)_4$) i bez dodatka termičkog stabilizatora.

Struktura i sastav sintetisanih kopolimera, kao i prosečna dužina tvrdih segmenata su određeni 1H NMR spektroskopijom. 1H NMR analizom je potvrđena struktura sintetisanih kopolimera, a sastav poli(estar etara) je bio u dobrom slaganju sa sastavom polazne reakcione smeše. Vrednosti prosečnog stepena polimerizacije tvrdih PBS segmenata u kopolimernim lancima ukazuju na smanjenje dužine tvrdih segmenata sa porastom udela inkorporiranih mekih polietarskih segmenata.

Molarna masa kopolimera je određena merenjem graničnog viskozitetnog broja razblaženih rastvora polimera i pomoću gel propusne hromatografije (GPC). Vrednosti molarne mase srednje po brojnoj zastupljenosti (M_n) PBS i kopolimera sa PEO mekim segmentima su bile u opsegu od 22000 do 41000 g/mol, dok je indeks polidisperznosti, M_w/M_n , bio od 1,9 do 3,4. Molarne mase i vrednosti graničnog viskozitetnog broja sintetisanih poli(estar etara) su bile manje u poređenju sa vrednostima dobijenim za homopoliestar PBS.

Termička svojstva poli(estar etara) su ispitana diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom (DSC). Sintetisani poli(estar etri) su delimično kristalni polimeri čije se temperature topljenja pomeraju ka nižim vrednostima sa porastom udela mekih segmenata, od 116 °C za homopolimer PBS do 98 °C za PBSTMO 50 i 80 °C za PBSEO 50. Vrednosti temperature ostakljivanja su zavisile od sastava kopolimera. Temperatura ostakljivanja za homopolimer PBS je iznosila -26 °C i bila je veća od T_g sintetisanih poli(estar etara), ukazujući na mešanje amorfne faze tvrdih PBS segmenata sa mekim polietarskim segmentima.

DSC analizom i metodom rasipanja X-zraka na velikim uglovima određeni su stepeni kristaliničnosti kopolimera. Stepeni kristaliničnosti kopolimera dobijeni DSC analizom, a izračunati u odnosu na masenu frakciju PBS tvrdih segmenata u poli(estar etrima), su bili u opsegu od 55 do 79% s tendencijom pada vrednosti sa porastom udela mekih segmenata, na osnovu čega se moglo zaključiti da prisustvo mekih segmenata ometa rast PBS kristala. Difrakcijom X-zraka je ustanovljeno da se prilikom kristalisanja tvrde faze PBS u poli(estar etrima) javlja monoklanična kristalna rešetka slična onoj u homopolimeru PBS. Ukupni stepen kristaliničnosti poli(estar etara) određen WAXS analizom je bio u opsegu od 33 do 53%, i bio je manji od vrednosti dobijenih DSC analizom što je verovatno posledica distorzije kristalne rešetke prilikom termičke obrade uzoraka i različitog načina određivanja stepena kristaliničnosti.

Termička stabilnost sintetisanih poli(estar etara) je izučavana pomoću termogravimetrijske analize (TG). Termička stabilnost kopolimera je poboljšana uvođenjem polietarskih segmenata u poređenju sa homopolimerom PBS, i bila je veća što je udeo mekih segmenata bio veći. Saznanja o termičkoj stabilnosti kopolimera su bitan parametar koji može ograničiti njihovu praktičnu primenu.

Uvid u reološka svojstva segmentiranih kopolimera je dobijen mehaničko-dinamičkom analizom, čiji su rezultati pokazali da se variranjem udela mekih segmenata i dužine tvrdih segmenata može uticati na mehanička svojstva. Fizička i mehanička svojstva termoplastičnih elastomera su posledica dvofazne morfologije nastale faznom separacijom tvrdih i mekih segmenata.

Hidrofilnost poli(estar etara) je izučavana merenjem količine apsorbovane vlage i vode, kao i određivanjem ravnotežnog stepena bubrenja. PBS uzorci su apsorbovali samo 0,7 mas.% vode čime je potvrđena mala hidrofilnost homopoliestra, dok su poli(estar etri) modifikovani sa PEO mekim segmentima apsorbovali i do 43 mas.% vode u slučaju kopolimera sa najvećim PEO udelom.

In vitro biodegradabilnost sintetisanih kopolimera je izučavana u testovima enzimske razgradnje u fosfatnom puferu u prisustvu *Candida rugosa* lipaze na 37 °C, u poređenju sa hidrolitičkom degradacijom u puferском rastvoru. Rezultati su pokazali da se uvođenjem hidrofilnih polietarskih segmenata povećava biodegradabilnost modifikovanih kopolimera u poređenju sa PBS. Zbog razlika u hidrofilnosti dva polietra koja su korišćena kao meki segmenti primećene su različite biodegradabilne

karakteristike dve serije poli(estar etara). Pokazano je da se na kristaliničnost, a samim tim i na kinetiku degradacije, može uticati vrstom i udelom polietara. Rezultati su takođe pokazali da biodegradacija zavisi od stepena kristaliničnosti, ali i od fleksibilnosti polimernog lanca. Kao što je i očekivano, poli(estar etri) modifikovani poli(etilen oksidom) su podložniji enzimskoj i hidrolitičkoj degradaciji za razliku od kopolimera sa poli(tetrametilen oksidnim) mekim segmentima. Viskozimetrija rastvora i GPC merenja izvedena na polimernim filmovima, pre i posle izvođenja testova hidrolitičke i enzimske degradacije, su pokazala da se razlikuje mehanizam degradacije u zavisnosti od vrste ugrađenog polietra. Inherentni viskozitetni broj se nije menjao u seriji kopolimera sa PTMO mekim segmentima, što znači da su enzimska i hidrolitička degradacija posledica površinske degradacije, a ne degradacije u masi. U seriji kopolimera sa PEO mekim segmentima došlo je do značajne promene u molarnoj masi, koja je bila i do 20% manja u odnosu na početnu vrednost. Istovremeno, gubitak mase polimernih uzoraka je bio u opsegu od 2 do 10 mas.%. Ovo navodi na zaključak da je kod poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima degradacija u masi dominantan mehanizam. Ovi rezultati potvrđuju i činjenicu da hidrolitička degradacija segmentiranih kopolimera zavisi od koncentracije degradabilnih estarskih veza između tvrdih i mekih segmenata. Takođe, rezultati optičke mikroskopije su potvrdili da se degradacija prvenstveno odvija u amorfnim domenima polimera.

S obzirom da su segmentirani poliestri najčešće biokompatibilni, a krajnji produkti biodegradacije netoksični, ovi kopolimeri mogu naći primenu u biomedicini, u inženjerstvu tkiva i kao nosači za kontrolisano otpuštanje lekova.

Ključne reči: segmentirani termoplastični elastomeri, poli(estar etri), sinteza kopolimera, poli(butilen sukcinat), poli(etilen oksid), poli(tetrametilen oksid), hidrolitička degradacija, *in vitro* enzimska degradacija, *Candida rugosa* lipaza

Naučna oblast: Hemija i hemijska tehnologija

Uža naučna oblast: Hemija makromolekula

ABSTRACT

In this dissertation were synthesized and studied aliphatic multiblock poly(ester ether)s with aim of developing biodegradable polymeric materials which also possess elastomeric properties and easy processability which is characteristic of thermoplastic polymers. Elastic behavior of these polymers originate from long amorphous soft segments, while short crystallizable hard segments provide great impact strength. Aliphatic polyesters belong to the group of biodegradable polymers susceptible to biological attack which products of biodegradation (diols, acids and hydroxy acids) are not toxic and are a part of the metabolic processes of microorganisms. Biodegradability depends on chemical structure, ratio of hydrophobicity to hydrophilicity, stiffness of the polymer chains, crystal structure and degree of crystallinity which has the greatest influence on degradation. The biodegradable properties of polyesters can be improved through increasing the hydrophilicity by the introduction of hydrophilic segments (e.g. polyethers) into the backbone of the polymer chains.

Biodegradable multiblock poly(ester ether)s based on poly(butylene succinate) as the hard segment and two different hydrophilic polyethers soft segments poly(ethylene oxide) (PEO) in the first series, and poly(tetramethylene oxide) (PTMO) in the second series were synthesized. The content of soft segments was varied from 10 to 50 mass%. The effect of the introduction of different polyether soft segments on the structure, physical properties, as well as on enzymatic and hydrolytic degradation was investigated.

The poly(ester ether)s were synthesized by two stage melt polycondensation reaction from dimethyl succinate, 1,4-butanediol and PEO ($M_n=1000$ g/mol) in the first series, and PTMO ($M_n=1000$ g/mol) in the second series in the presence of a highly effective catalyst, tetra-n-butyl-titanate ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$) and without the addition of a heat stabilizer.

The structure and composition of synthesized copolyesters, as well as the average length of hard segments were determined by ^1H NMR spectroscopy. The ^1H NMR analysis confirmed the structure of copolymers, and composition of the poly(ester ether)s was in a good agreement with the composition of the feed. The values of average degree of polymerization of the hard PBS segments in the polymer chains indicate a decrease in the length of the hard segments with increasing incorporation of soft PEO segments.

The molecular weights of the polyesters were evaluated from solution viscosity measurements and by gel permeation chromatography (GPC) analyses. The number average molecular weights, M_n , of the homopolymer PBS and copolyesters based on PEO ranged from 22000 to 41000 g/mol, while the polydispersity index, M_w/M_n , in the range from 1.9 to 3.4. The molecular weights of synthesized copolyesters were lower compared to PBS.

The thermal properties were investigated by using the differential scanning calorimetry (DSC). The synthesized poly(ester ether)s were partly crystalline polymers, the melting temperatures of which were shifted to lower temperatures with increasing fraction of soft segments, from 116 °C of the homopolymer PBS to 98 °C for PBSPTMO 50 and 80 °C for PBSPEO 50. The glass transition temperature varied slightly with copolyester's composition. PBS homopolymer has a glass transition temperature of -26 °C, which is higher than the T_g values of the poly(ester ether)s, indicating a mixing of the amorphous phase of the hard PBS segments with the soft segments.

The degree of crystallinity was determined by means of DSC and wide-angle X-ray scattering. The degree of crystallinity relative to the weight fraction of PBS segments in the poly(ester ether) determined by DSC were in the range 55 to 79%, and tended to decrease with increasing content of soft polyether segments, from which it can be concluded that the presence of the soft segments disturb the crystal growth of the PBS hard segments. The X-ray diffraction patterns indicated that in the poly(ester ether)s the hard phase PBS crystallized in a monoclinic crystal lattice, i.e., similar to PBS. The total degree of crystallinity of the poly(ester ether)s were in the range from 33 to 53%, as determined from WAXS measurements, which are lower than the values obtained from DSC analysis. This is probably a consequence of a distortion of the crystal lattice.

The thermal stability of the synthesized poly(ester ether)s was studied by thermogravimetry (TG). The thermal stability of the copolymers compared to homopolymer PBS is improved by modification with polyethers segments and increased with their content. Knowledge of copolymer thermal stability is an important parameter which could limit their practical application.

Insight into the rheological properties was obtained by dynamic-mechanical analysis whose results showed that the change in the content of soft segments and length of the hard segments could affect the mechanical properties. Physical and mechanical properties are mainly a consequence of phase-separated morphology which is characteristic of thermoplastic elastomers.

The hydrophilicity of the poly(ester ether)s and homopolymer films was studied in moisture and water absorption tests, and also by determining the equilibrium degree of swelling. The PBS sample absorbed about 0.7 mass% of water, confirming the low hydrophilicity of the homopolymer, while the poly(ether ester)s modified with PEO soft segments absorbed up to 43 mass% in the case the copolymer with highest amount of PEO.

In vitro biodegradation of the synthesized copolyesters, estimated in enzymatic degradation tests in phosphate buffer solution with *Candida rugosa* lipase at 37 °C, was compared with hydrolytic degradation in the buffer solution. The results obtained in the biodegradation tests showed that the introduction of the hydrophilic polyether segments increased the biodegradability compared to PBS. The difference in the hydrophilicity of the two types of employed polyethers results in two series of poly(ester ether)s having

different biodegradation properties. It was shown that the crystallinity and degradation kinetics could be tailored by the type and content of the soft segments. The results also indicate that the biodegradability depends strongly on the degree of crystallinity, but also on the flexibility of the chain backbone. As was to be expected, the poly(ester ether)s based on poly(ethylene oxide) were more susceptible to enzymatic and hydrolytic attack than those based on poly(tetramethylene oxide). The viscosity and GPC measurements performed on polymer films before and after hydrolytic and enzymatic degradation showed that the mechanism of degradation is different for the copolyesters with two employed polyethers. There was no change in inherent viscosity of the residual polymers of the PTMO series, which means that the enzymatic and hydrolytic degradation are the consequence of surface degradation and not of bulk degradation. In the second series based on PEO soft segments there were significant changes in molecular weight, up to 20% of initial values. Simultaneously, the weight losses of the samples were in the range from 2 to 10 mass%. This leads to conclusion that degradation mechanism of the poly(ester ether)s based on PEO segments is dominantly bulk degradation. These results confirm, as has been reported, that the hydrolytic degradation of segmented copolyester films is influenced by the concentration of degradable ester linkages between the hard and soft segments. Also, the results of optical microscopy confirmed that biodegradation occurs preferentially in the amorphous domains of polymer.

Considering that the type of biodegradable polymers synthesized within the frame of this work are usually biocompatible, and end products of biodegradation are non-toxic, these copolymers could find applications in biomedicine, in tissue engineering and as carriers for controlled drug release.

Keywords: segmented thermoplastic elastomers, poly(ester ether)s, copolymer synthesis, poly(butylene succinate), poly(ethylene oxide), poly(tetramethylene oxide), hydrolytic degradation, *in vitro* enzymatic degradation, *Candida rugosa* lipase

SADRŽAJ

UVOD	1
1. TEORIJSKI DEO	4
1.1 Pojam i definicije biodegradabilnosti	5
1.1.1. Razvoj i komercijalizacija biodegradabilnih polimera	8
1.2 Uzročnici biodegradacije	11
1.2.1 Gljivice.....	11
1.2.2 Bakterije	12
1.2.3 Enzimi.....	12
1.2.3.1 Faktori koji utiču na aktivnost enzima.....	13
1.3 Degradacija polimera	14
1.3.1 Abiotička degradacija polimera	14
1.3.1.1 Značaj vrste hemijske veze za degradaciju polimera	15
1.3.1.2 Uticaj sastava polimera na polimernu degradaciju	15
1.3.1.3 Uticaj apsorpcije vode na degradaciju	16
1.3.2 Biološka ili enzimaska degradacija polimera.....	16
1.3.2.1 Enzimaska hidroliza	17
1.3.2.2 Enzimaska oksidacija	18
1.3.3 Mehanizmi degradacije polimera.....	19
1.4 Metode za merenje biodegradacije polimera	22
1.4.1 Biodegradacija polimera u tečnoj sredini.....	23
1.4.2 Biodegradacija polimera u čvrstoj sredini	27
1.5 Klasifikacija biodegradabilnih polimera	30
1.5.1 Alifatski poliestri	31
1.6 Termoplastični elastomeri	34
1.6.1 Termoplastični poli(estar etar) elastomeri	37
1.6.1.1 Hemijska struktura termoplastičnih poli(estar etara)	38
1.6.1.2 Sinteza poli(estar etara) i mehanizam reakcije polikondenzacije.....	39
1.6.1.3 Fizičke karakteristike i fazna separacija segmentiranih poli(estar etara)	44
1.6.1.4 Mehaničke karakteristike biodegradabilnih poli(estar etara).....	47
1.6.1.5 Termička degradacija i antioksidansi.....	50
1.6.2 Termoplastični poli(estar etri) kao biodegradabilni polimeri.....	52
1.6.2.1 Faktori koji utiču na biodegradabilnost poli(estar etara).....	53

1.7	Biokompatibilnost multiblok kopolimera	57
1.8	Primena i potencijalna primena biodegradabilnih segmentiranih poli(estar etara)	58
1.9	Pregled literature o biodegradabilnim poli(estar etrima)	61
2	EKSPERIMENTALNI DEO	66
2.1	Reaktanti	67
2.1.1	Monomeri	67
2.1.2	Polietri.....	68
2.1.3	Katalizator i rastvarači.....	70
2.1.4	Enzim iz <i>Candida rugosa</i>	70
2.2	Postupak sinteze homopoliestra, poli(butilen sukcinata)	71
2.3	Karakterizacija polietara PTMO i PEO.....	72
2.3.1	Određivanje hidroksilnog broja polietara	72
2.4	Postupak sinteze segmentiranih poli(estar etara)	73
2.5	Pripremanje poli(estar etara) za karakterizaciju.....	76
2.5.1	Pripremanje polimernih uzoraka za DMA analizu	76
2.5.2	Pripremanje polimernih uzoraka za testove degradacije	76
2.6	Karakterizacija PBS i sintetisanih poli(estar etara)	77
2.6.1	¹ H NMR spektroskopija	77
2.6.2	Inherentni i granični viskozitetni broj	77
2.6.3	Gel-propusna hromatografija	78
2.6.4	Diferencijalno skenirajuća kalorimetrija	79
2.6.5	Rasipanje X-zraka na velikim uglovima	79
2.6.6	Termogravimetrijska analiza.....	80
2.6.7	Dinamičko-mehanička analiza	80
2.6.8	Apsorpcija vode i vlage i ravnotežni stepen bubrenja.....	81
2.7	Ispitivanje hidrolitičke i enzimske degradacije	82
2.7.1	Određivanje optimalne koncentracije enzima za degradaciju	82
2.7.2	Postupak izvođenja testova hidrolitičke i enzimske degradacije	82
2.7.3	GPC analiza uzoraka nakon testova degradacije	83
2.7.4	Optička mikroskopija	84
3	REZULTATI I DISKUSIJA	85
3.1	Sinteza poli(butilen sukcinata)	86
3.1.1.	Uticao količine katalizatora na sintezu PBS.....	87
3.2	Karakterizacija polietara PTMO i PEO.....	89

3.3	Sinteza poli(estar etara) sa PTMO i PEO segmentima	89
3.4	Rezultati karakterizacije poli(estar etara) sa PTMO i PEO segmentima	93
3.4.1	Sastav i struktura poli(estar etara)	93
3.4.1.1	Određivanje prosečne dužine tvrdih PBS segmenata	97
3.4.1.2	Određivanje graničnog viskozitetnog broja poli(estar etara) i GPC analiza	98
3.4.2	Termička svojstva poli(estar etara)	100
3.4.2.1	Određivanje stepena kristaliničnosti poli(estar etara) DSC metodom.....	105
3.4.3	Određivanje stepena kristaliničnosti poli(estar etara) metodom rasipanja X-zraka	107
3.4.4	Termička stabilnost poli(estar etara)	110
3.4.4.1	Starenja poli(estar etara) sa PTMO segmentima.....	114
3.4.5	Dinamičko-mehanička ispitivanja	117
3.4.6	Rezultati apsorpcije vode i vlage poli(estar etara) i određivanje ravnotežnog stepena bubrenja	127
3.5	Rezultati hidrolitičke i <i>in vitro</i> enzimske degradacije poli(estar etara)	131
3.5.1	Određivanje optimalne koncentracije enzima za degradaciju sintetisanih polimera	131
3.5.2	Rezultati hidrolitičke i enzimske degradacije poli(estar etara) sa PTMO segmentima.	133
3.5.2.1	Veličina molekula poli(estar etara) sa PTMO segmentima nakon testova biodegradacije	137
3.5.3	Rezultati hidrolitičke i enzimske degradacije poli(estar etara) sa PEO segmentima	138
3.5.3.1	Određivanje molarne mase poli(estar etara) sa PEO segmentima posle degradacije i utvrđivanje mehanizma degradacije	141
3.5.3.2	Morfološke promene kopolimera sa PEO mekim segmentima nakon biodegradacije	143
4	ZAKLJUČAK	146
5	LISTA SKRAĆENICA I SIMBOLA	151
6	LITERATURA.....	153
7	PRILOZI	163
	Prilog I - ¹ H NMR spektri poli(estar etara)	164
	Prilog II - DSC termogrami poli(estar etara)	170
	Prilog III - WAXS difraktogrami poli(estar etara).....	181
	Prilog IV - TG i DTG krive poli(estar etara)	185
	Prilog V - Dinamičko-mehaničke karakteristike poli(estar etara)	188
	Prilog VI - Hidrolitička i enzimaska degradacija	192

SPISAK SLIKA

Slika 1.1 Shematski prikaz aerobne razgradnje polimernog materijala.....	8
Slika 1.2 Shematski prikaz potrošnje biodegradabilnih polimera u 2012. godini [36].....	10
Slika 1.3 Shema interakcije enzima i polimera, tzv. “ključ u bravu”	12
Slika 1.4. Reakcije oksidativnih enzima u biološkim sistemima [16, 17]	19
Slika 1.5 Shematski prikaz mehanizama degradacije polimera a) degradacija u masi i b) površinska degradacija.....	20
Slika 1.6 Shematski prikaz podele biodegradabilnih polimera.....	30
Slika 1.7 Shematski prikaz podele biodegradabilnih poliestara prema poreklu	32
Slika 1.8 Shematski prikaz klasifikacije alifatskih poliestara prema načinu vezivanja osnovnih monomernih jedinica	32
Slika 1.9 Skala tvrdoće po <i>Shore</i> -u za termoplaste, gumu i termoplastične polimere [107]	34
Slika 1.10 Različite arhitekture blok kopolimera	35
Slika 1.11 Shematski prikaz strukture segmentiranih poli(estar etar) kopolimera sastavljenih od mekih polietarskih i tvrdih polietarskih segmenata	37
Slika 1.12 Opšta formula segmentiranih poli(estar etara)	38
Slika 1.13 Shematski prikaz sinteze poli(estar etara)	40
Slika 1.14 Mehanizam reakcije transesterifikacije između dimetilestra sukcinjske kiseline i butandiola u prisustvu katalizatora $Ti(OBu)_4$	42
Slika 1.15. Uticaj koncentracije katalizatora na reakciju transesterifikacije DMT sa PTMO (1000); $T = 200\text{ }^\circ\text{C}$, $[PTMO]/[DMT] = 3,0$ [127]	43
Slika 1.16 Uticaj reakcione temperature na transesterifikaciju DMT sa PTMO (1000); koncentracija katalizatora: $0,94 \cdot 10^{-4}$ mol/l, $[PTMO]/[DMT] = 3,0$ [127]	43
Slika 1.17 Uticaj molarne mase PTMO na konverziju metil estarskih grupa na $200\text{ }^\circ\text{C}$; koncentracija katalizatora: $0,94 \cdot 10^{-4}$ mol/l, $[PTMO]/[DMT] = 3,0$ [127]	44
Slika 1.18 Promena modula savijanja termoplastičnih elatomera u zavisnosti od temperature [140]	45
Slika 1.19 Shematski prikaz morfologije poli(estar etara)	46
Slika 1.20 Tipična zavisnost napon-deformacija multiblok kopolimera PEO/PBT različitog sastava i molarne mase PEO [123]	48
Slika 1.21 Zavisnost napon deformacija poli(estar etara) sa različitim molarnim masama PEO (600, 1000 i 2000) i masenim udelima PBT: a) 67 mas.% (A), 57 mas.% (B) i 41 mas.% (C); b) 57 mas.% (A, B i C).....	49
Slika 1.22 Zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja kopolimera PEO/PBT od udela i molarne mase hidrofilnih PEO segmenata [29].....	54
Slika 1.23 Princip implantacije ćelija pomoću polimernog nosača	58
Slika 1.24 Prirodne kosti i kosti od PolyActive® [169]	59
Slika 1.25 SEM slike spoljašnjeg i unutrašnjeg izgleda PEG/PBT mikrosfera za kontrolisano otpuštanje lekova [31]	60
Slika 1.26 Promena izduženja pri kidanju i zatezne čvrstoće a), kao i početnog modula i žilavosti b) sa povećanjem udela mekih PTMO segmenata u poli(estar etrima) [98]	62

Slika 1.27 In vivo degradacija u funkciji implantacionog vremena za poli(etilen oksid)/poli(butilen tereftalat) različitog masenog odnosa (71/29, 65/35 i 50/50) i različite M_n poli(etilen oksida) (600 i 1000 g/mol) [154].....	64
Slika 1.28 SEM mikrograf poroznog implanta na bazi PBS, PBT i poli(etilen oksida), odnos meki/tvrđi segmenti 66/34; pri 45 mol% sukcinata u tvrdim segmentima i M_n (PEO) 1000 g/mol [178]..	65
Slika 2.1 Strukturna formula dimetilestra sukcininske kiseline.....	67
Slika 2.2 Strukturna formula 1,4-butnadiola	67
Slika 2.3 Strukturna formula PTMO	68
Slika 2.4 Strukturna formula PEO	69
Slika 2.5 Strukturna formula titanijum-tetrabutoksida	70
Slika 2.6 Aparatura za sintezu PBS i poli(estar etara).....	72
Slika 3.1. Uticaj koncentracije katalizatora $Ti(OBu)_4$ na inherentni viskozitetni broj PBS (η_{inh}) tokom izvođenja sinteze	87
Slika 3.2 Shematski prikaz sinteze poli(estar etara)	90
Slika 3.3 Promena inherentnog viskozitetnog broja sa vremenom izvođenja sinteze pri dobijanju poli(estar etara): a) sa PTMO mekim segmentima, b) sa PEO mekim segmentima	91
Slika 3.4. 1H NMR spektar kopolimera sa 10 mas.% PTMO	93
Slika 3.5 1H NMR spektar kopolimera sa 10 mas.% PEO.....	95
Slika 3.6 GPC hromatogrami homopoliestra PBS i poli(estar etara) sa različitim sadržajem PEO mekih segmenata.....	100
Slika 3.7 DSC termogrami poli(estar etara) sa različitim udelom mekih PTMO segmenata: a) krive zagrevanja (prvi i drugi prolaz), b) krive hlađenja	101
Slika 3.8 DSC termogrami poli(estar etara) sa različitim udelom mekih PEO segmenata: a) krive zagrevanja (prvi i drugi prolaz), b) krive hlađenja	101
Slika 3.9 Promena temperature topljenja sintetisanih poli(estar etara) sa promenom udela mekih segmenata za obe serije.....	103
Slika 3.10 Zavisnost relativnog stepena kristaliničnosti sintetisanih poli(estar etara) sa promenom udela mekih PTMO i PEO segmenata	106
Slika 3.11. Difraktogrami poli(estar etara) sa različitim mas.% PTMO segmenata	108
Slika 3.12 Difraktogrami poli(estar etara) sa različitim mas.% PEO segmenata.....	109
Slika 3.13 Zavisnost stepena kristaliničnosti poli(estar etara) sa mekim PTMO i PEO segmentima od dužine tvrdih PBS segmenata	109
Slika 3.14. TG i DTG krive poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima.....	111
Slika 3.15 TG i DTG krive poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima	113
Slika 3.16 Promena graničnog viskozitetnog broja kopolimera sa PTMO mekim segmentima nakon 6 meseci skladištenja.....	115
Slika 3.17 Krive modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije, G'' pri različitim temperaturama i frekvencijama za homopolimer PBS	118
Slika 3.18 Krive modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije, G'' pri različitim temperaturama i frekvencijama za kopolimere a) 10 mas.% PTMO i b) 50 mas.% PTMO	119
Slika 3.19 Krive modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije, G'' pri različitim temperaturama i frekvencijama za kopolimere a) 10 mas.% PEO i b) 50 mas.% PEO	119

Slika 3.20 Kompleksni dinamički viskozitet poli(estar etara) u zavisnosti od frekvencije: a) sa PTMO segmentima, b) sa PEO segmentima na 120 °C	122
Slika 3.21 Zavisnost kompleksnog dinamičkog viskoziteta kopoliestara od masenog udela mekih PTMO i PEO segmenata na 120 °C i na 1 Hz	123
Slika 3.22 Zavisnost modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije G'' od temperature u oglecima uvijanja za kopolimere sa a) 10, 20 i 30 mas.% PEO i b) 40 i 50 mas.% PEO	124
Slika 3.23 Procenat apsorbovane vode kopolimera u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata i pri različitim vremenima	128
Slika 3.24 Procenat apsorbovane vode i ravnotežni stepen bubrenja kopolimera sa promenom udela mekih PEO segmenata u toku 24 h	129
Slika 3.25 Procenat apsorbovane vlage u kopolimerima u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata tokom 24 h i 7 dana	129
Slika 3.26 Procenat apsorbovane vode i vlage u kopolimerima u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata tokom 7 dana	130
Slika 3.27 Uticaj koncentracije enzima iz <i>Candida rugosa</i> na stepen degradacije kopolimera sa 50 mas.% PTMO mekih segmenata posle 7 i 14 dana na 37 °C	132
Slika 3.28 Gubitak mase PBS i poli(estar etara) sa različitim udelom PTMO segmenata u testovima a) hidrolitičke i b) enzimske degradacije	134
Slika 3.29 Gubitak mase poli(estar etara) sa različitim sadržajem mekih PTMO segmenata u puferskom rastvoru, sa i bez prisustva enzima, posle 7 dana.	136
Slika 3.30 Gubitak mase poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima u testovima a) hidrolitičke i b) enzimske degradacije	139
Slika 3.31 Hidrolitička i enzimska degradacija kopolimera sa PEO segmentima nakon 28 dana	140
Slika 3.32 Odnos M_n/M_w molarnih masa srednjih po brojnoj zastupljenosti pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata	143
Slika 3.33 Optički mikrofotografiji kopolimera sa PEO segmentima ($U = 100$ puta)	145

SPISAK TABELA

Tabela 1.1 Stepen razgradnje nekih prirodnih i sintetskih polimera nakon ogleđa zakopavanja u zemlji..	29
Tabela 1.2 Mehaničke karakteristike nekih biodegradabilnih poli(estar etara)	49
Tabela 2.1 Sastav reakcionih smeša za sinteze poli(estar etara) sa različitim mas.% PTMO	74
Tabela 2.2 Sastav reakcionih smeša za sinteze poli(estar etara) sa različitim mas.% PEO	75
Tabela 3.1 Granični viskozitetni broj $[\eta]$ sintetisanih uzoraka PBS pri različitim količinama katalizatora	88
Tabela 3.2 Sastav poli(estar etara) i prosečna dužina tvrdih segmenata	97
Tabela 3.3 Vrednosti za inherentni viskozitetni broj, granični viskozitetni broj, molarne mase srednje po brojuj i masenoj zastupljenosti i indeks polidisperznosti poli(estar etara)	99
Tabela 3.4 Termičke karakteristike i stepeni kristaliničnosti sintetisanih polimera	102
Tabela 3.5 TGA podaci termičke degradacije PBS i poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima	112
Tabela 3.6 Granični viskozitetni broj poli(estar etara) nakon 6 meseci skladištenja	116
Tabela 3.7 Tabelarni prikaz vrednosti kompleksnog dinamičkog viskoziteta poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima na 120 °C, vrednosti G' i G'' na 80 i 120 °C, T_{cr} i T_r na frekvenciji 1 Hz.....	121
Tabela 3.8 Vrednosti G' i G'' poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima, na 25 °C i frekvenciji 1 Hz pri ogleđima uvijanja uzoraka	125
Tabela 3.9 Procenat apsorbovane vode i vlage i ravnotežni stepen bubrenja Q kopolimera sa PEO mekim segmentima	127
Tabela 3.10 Vrednosti gubitaka mase PBSTMO 50 pri različitim koncentracijama enzima iz <i>Candida rugosa</i> u puferkom rastvoru posle 7 i 14 dana na 37 °C.....	133
Tabela 3.11 Vrednosti gubitaka mase kopolimera sa PTMO mekim segmentima posle hidrolitičke i enzimske degradacije	135
Tabela 3.12 Inherentni viskozitetni broj kopolimera sa PTMO mekim segmentima pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije	137
Tabela 3.13 Vrednosti gubitaka mase kopolimera sa PEO mekim segmentima posle hidrolitičke i enzimske degradacije	139
Tabela 3.14 Vrednosti molarnih masa M_n i M_w , i indeksa polidisperznosti M_w/M_n poli(estar etara) sa različitim mas.% PEO pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije od 28 dana	142

UVOD

Intenzivni razvoj i primena polimernih materijala u svakodnevnom životu, pre svega zbog njihove velike stabilnosti navodi na razmišljanje o smanjenju količine otpada koja se prilikom korišćenja ovih materijala stvara, njegovom odlaganju i razgradnji u prirodi. U cilju zaštite životne sredine, intenzivno se radi na zameni bioinertnih sintetskih polimera materijalima koji poseduju biodegradabilna svojstva. Na ovaj način bi se iskorišćeni polimerni materijali, pre svega materijali za jednokratnu primenu, nakon određenog vremenskog perioda razgradili pod uticajem prirodnih faktora. Ovo je jedan od mogućih načina uklanjanja i smanjenja polimernog otpada pored deponovanja, spaljivanja ili reciklaže. Ove činjenice su uticale da se poslednjih trideset godina intenzivno izučavaju i razvijaju novi biodegradabilni polimerni materijali sa svojstvima konvencionalnih polimera, ali podložnih mikrobiološkoj degradaciji. Posebna pažnja je posvećena razvoju biodegradabilnih polimera iz bioobnovljivih sirovina, ali se takođe paralelno razvijaju i biodegradabilni polimeri koji vode poreklo iz petrohemijskih izvora.

Današnja istraživanja se sve više fokusiraju na izučavanju biodegradabilnih polimera i njihovoj primeni, pre svega u biomedicini u inženjerstvu tkiva i sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova [1]. Ovi polimeri zbog svoje specifične hemijske strukture *in vivo* degradiraju hidrolitički i/ili pomoću enzima u netoksične produkte koji ulaze u metaboličke procese mikroorganizama. Pored hemijske strukture, na biorazgradivost veliki uticaj ima molarna masa i morfologija polimera, odnosno stepen kristaliničnosti i struktura kristalita.

Najčešće korišćena klasa biodegradabilnih polimera su poliestri, zbog njihovih hidrolizabilnih estarskih veza. Postojanje hidrolizabilnih funkcionalnih grupa u strukturi polimera predstavlja osnovni preduslov za biorazgradivost. U zavisnosti od potencijalne primene i željene brzine degradacije, jedan od načina da se poboljša degradacija je uvođenje hidrofilnih mekih segmenata u polimerne lance, čime se dobijaju segmentirani, odnosno multiblok kopolimeri. Takvi polimeri se nazivaju biodegradabilni termoplastični elastomeri, koji su sastavljeni od kristaliničnih tvrdih

segmenata i dugačkih amorfnih fleksibilnih segmenata podložnih degradaciji. Segmentirane blok kopolimere karakteriše fazno razdvajanje kontinualne faze, koju čine fleksibilni segmenti sa niskom temperaturom ostakljivanja, od dispergovane kristalne faze sa visokom temperaturom topljenja. Na biodegradabilnost segmentiranih kopolimera veliki uticaj ima odnos hidrofilnih i hidrofobnih segmenata, ali i njihova dužina i distribucija u polimernom lancu. Zbog umreženja sekundarnim vezama ovi polimeri poseduju karakteristična svojstva elastomera, fleksibilnost i elastičnost, a s druge strane se mogu prerađivati kao termoplastični materijali.

Poli(estar etri) su grupa biodegradabilnih termoplastičnih elastomera sa tvrdim poliestarskim i mekim polietarskim segmentima. Posebno su interesantni jer se mogu koristiti kao biomaterijali zahvaljujući svojim specifičnim biološkim svojstvima i biokompatibilnosti, ne pokazujući nikakve negativne efekte na okolna tkiva prilikom implantacije. Sinteza i potencijalna primena poli(estar etara) su postali atraktivni za mnoge istraživače, a kao rezultat istraživačke ekspanzije u ovoj oblasti je komercijalizacija biodegradabilnog kopolimera na bazi poli(butilentereftalata) i poli(etilen oksida) pod nazivom PolyActive[®]. Ovaj kopolimer se može koristiti za rekonstrukciju kostiju, inženjerstvu tkiva i polimerne nosače za kontrolisano otpuštanje lekova [2-8].

Atraktivnost ovih biodegradabilnih polimera je u činjenici da se može vrlo lako kreirati širok spektar mehaničkih i biodegradabilnih svojstava, kao i biokompatibilnosti [9]. Naime, pored odgovarajuće kombinacije poliestar-polietar, pomenute karakteristike se mogu podešavati promenom udela mekih i tvrdih segmenata, i njihovih dužina. Time se dobijaju biomaterijali koji su odlični kandidati za različite namene u farmakologiji i biomedicini.

Predmet ovog doktorskog rada je dobijanje biodegradabilnih alifatskih segmentiranih multiblok kopolimera, sa ciljem da se razviju polimerni materijali koji poseduju elastomerna svojstva uz mogućnost prerade uobičajenim tehnikama za preradu termoplasta, tzv. biodegradabilni termoplastični elastomeri.

U radu su sintetisani segmentirani kopolimeri poli(estar etri), sa poliestarskim tvrdim i polietarskim mekim segmentima. Polimeri su dobijeni visokotemperaturnim postupcima transesterifikacije i polikondenzacije u rastopu polazeći od dimetil-sukcinata, 1,4-

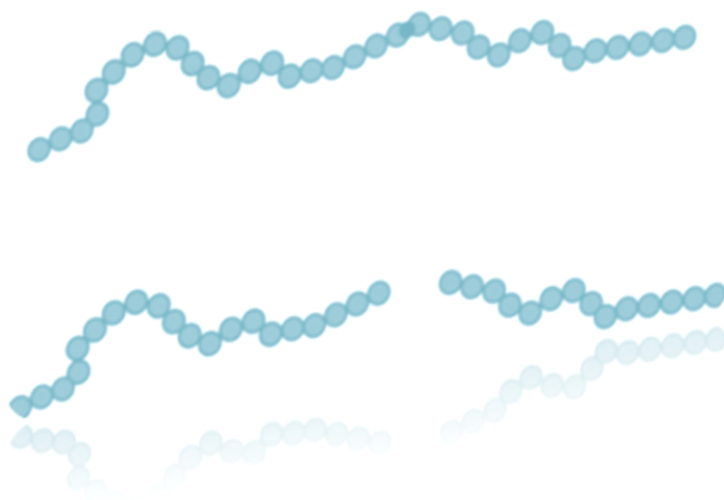
butandiola i polietara: poli (tetrametilen oksida) (PTMO) i poli(etilen oksida) (PEO), iste molarne mase (1000 g/mol), i u prisustvu katalizatora titan-tetrabutoksida, $Ti(OC_4H_9)_4$. Polietri, PTMO i PEO, obezbeđuju dobru hidrofilnost, fleksibilnost i elastičnost kopolimera, kao i dobru hidrolitičku i enzimsku degradabilnost i biokompatibilnost. Maseni udeo mekih segmenata u kopolimerima je variran od 10 do 50 mas.%. Ispitivan je uticaj različitog sadržaja PTMO i PEO na njihove fizičke i mehaničke karakteristike, kao i na biodegradabilnost.

Sintetisani polimeri su okarakterisani u pogledu strukture i sastava 1H NMR spektroskopijom, a u pogledu veličine makromolekula određivanjem graničnog viskozitetnog broja i gel propusnom hromatografijom (GPC). Termička svojstva poliestara su ispitana diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom (DSC). Stepni kristaliničnosti sintetisanih kopolimera su određeni DSC analizom i metodom rasipanja X-zraka na velikim uglovima (WAXS). Termogravimetrijskom analizom u azotu je izučavana termička stabilnost poli(estar etara). Mehanička svojstva bitna za praktičnu primenu kopolimera su ispitana pomoću dinamičko-mehaničke spektroskopije. S obzirom da se ugradnjom polietara u poliestre povećava hidrofilnost i fleksibilnost lanaca, što je uslov za lakšu penetraciju vode u polimerni materijal, rađeni su testovi apsorpcije vode i vlage, kao i određivanje ravnotežnog stepena bubrenja kopolimernih filmova.

Osnovni cilj ovog rada je bio da se ispita uticaj uvođenja različitih polietarskih mekih segmenata i njihovih različitih udela na hidrolitičku razgradivost poli(estar etara), kao i *in vitro* enzimsku degradaciju. Testovi degradacije su izvođeni praćenjem gubitka mase u određenim vremenskim intervalima na tankim polimernim filmovima u puferskom rastvoru, sa i bez enzima iz *Candida rugosa*, na 37 °C i pH=7. Površina polimernih filmova i postojanje eventualnih promena na njoj nakon ovih eksperimenata su posmatrane pomoću optičkog mikroskopa. Mehanizam degradacije poli(estar etara) je izučavan određivanjem molarne mase degradiranih uzoraka kopolimera korišćenjem GPC analize.

1. TEORIJSKI DEO

- ***pojam biodegradabilnosti i uzročnici***
- ***mehanizmi i merenje biodegradacije***
- ***klasifikacija biodegradabilnih polimera***
- ***termoplastični poliestar elastomeri***
- ***primena termoplastičnih poliestar elastomera***



1.1 Pojam i definicije biodegradabilnosti

Mnogi polimerni materijali su generalno nerazgradivi u prirodi i predstavljaju veliki ekološki problem prilikom njihovog odlaganja. Aromatski poliestri poli(butilen tereftalat), PBT, poli(etilen tereftalat), PET, i drugi ne pokazuju nikakvu biorazgradnju u kontaktu sa mikroorganizmima [10], za razliku od njihovih kopolimera sa alifatskim estrima i polietrima [11-13].

U literaturi i praksi se susreću različite definicije pojma biodegradabilnosti. U medicini se pojam biodegradabilnosti koristi pri ukazivanju na hidrolizu hiruških konaca, polimera u rekonstrukciji kostiju i sistema za kontrolisano otpuštanje lekova [14]. Pogoršanje ili potpuni gubitak fizičkog integriteta se često greškom pripisuje biodegradaciji [15]. Da bi se izbegle ove zabune korisno je imati univerzalno prihvatljivu definiciju biodegradabilnosti [16]. Mnoge grupe i organizacije su nastojale precizno definisati pojmove: degradacija, biodegradacija i biodegradabilnost. Postojanje različitog mišljenja u pogledu naučnog pristupa, kao i izazova koje nose jezičke različitosti širom sveta su samo neke od prepreka koje su otežale usvajanje jedinstvene definicije od strane međunarodne zajednice. Kao rezultat, zvanično je usvojeno nekoliko definicija u zavisnosti od delatnosti organizacije i njenog posebnog interesa. Brojne organizacije preporučuju različite definicije biodegradabilnosti koje se ponekad usvajaju pri pojedinim laboratorijskim ispitivanjima u zavisnosti od krajnje upotrebe polimernog materijala izloženog spoljnim uticajima [17-19].

Uopštena definicija biodegradabilnosti je da je to proces gde bakterije, gljivice, kvasci i njihovi enzimi koriste polimer kao izvor hrane uz nestanak originalnog oblika polimera. Tokom biodegradacije polimerni materijal treba da se potpuno asimilira i razgradi ne ostavljajući nikakve toksične ostatke štetne po životnu sredinu.

1992. godine je osnovana radna internacionalna grupa koja je okupljala proizvođače, zakonodavne organe, ekologe, laboratorije za testiranje i organizacije za standarde iz Evrope, USA i Japana, sa ciljem da se usvoje definicije, standardi i metodologije

testiranja biodegradabilnosti polimera. Generalni stavovi ove grupe se sastoje iz sledećih tačaka [16]:

- Polimerni materijal koji je biodegradabilan mora biti posebno odlagan i tretiran postupcima kao što su kompostiranje, denitrifikacija, tretiranje komunalnim otpadom ili anaerobno tretiranje muljem.
- Brzina degradacije polimernog materijala koji je biodegradabilan mora biti u skladu sa metodom odlaganja kako bi se na taj način kontrolisala akumulacija takvog otpada.
- Krajnji produkti aerobne biodegradacije polimernog materijala koji je biodegradabilan su ugljen-dioksid, voda, ugljenični ostatak i biomasa.
- Polimerni materijal mora degradirati bez ikakvog negativnog uticaja na okruženje.

Pojam biodegradabilni polimeri se odnosi na polimerne materijale koji se mogu razgrađivati pod dejstvom mikroorganizama u određenom vremenskom periodu i po određenom mehanizmu. Pri degradaciji polimera dolazi do promena u hemijskoj strukturi polimera koja dovodi do značajnih promena u njihovim fizičkim karakteristikama [20]. U zavisnosti od mehanizma biodegradacije, fizička i hemijska svojstva polimera se mogu postepeno menjati ili se mogu desiti nagle promene praćene promenom mase. Zbog veličine polimernih molekula i nemogućnosti njihovog rastvaranja u vodi, mikroorganizmi su sprečeni da transportuju polimerni materijal direktno u svoje ćelije gde bi se vršio biohemijski proces, već prvo izlučuju ekstracelularne enzime koji depolimerizuju polimere izvan ćelije. Ovim se dobijaju intermedijeri značajno manje molarne mase koji su vodorastvorni, i kao takvi mogu se transportovati u mikroorganizme i učestvovati u odgovarajućim metaboličkim ciklusima. Kao krajnji proizvodi ovih metaboličkih procesa dobijaju se voda, ugljen-dioksid i metan (anaerobni uslovi degradacije), zajedno sa novom biomasom. Biodegradacija polimera je obično erozivni proces, s obzirom da su ekstracelularni enzimi najčešće suviše veliki da bi prodrli duboko u masu polimernog materijala, te se biorazgradnja obično odvija na površini polimera. Iako je u mnogim slučajevima enzimski katalizovana redukcija dužine polimernih lanaca primarni proces, često se paralelno sa biodegradacijom javljaju različiti fizički i hemijski procesi. Ti procesi

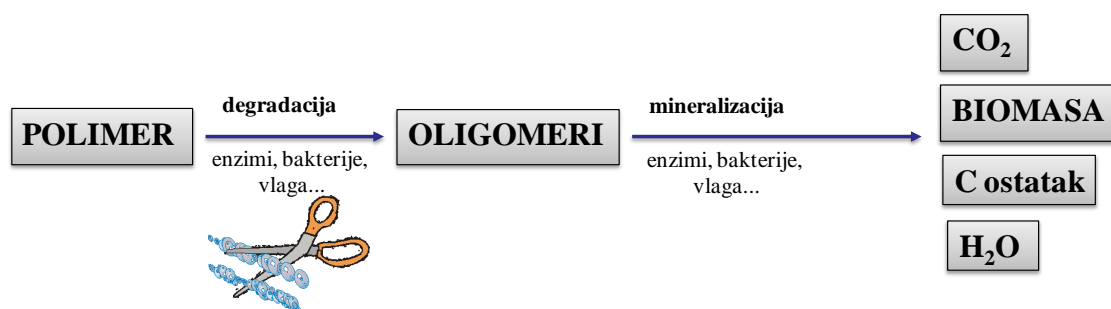
uključuju hemijsku hidrolizu, termičku degradaciju polimera i oksidaciju ili raskidanje polimernih lanaca fotodegradacijom [18].

Spoljašnji faktori ne izazivaju samo degradaciju polimera, već imaju bitan uticaj na mikrobiološku populaciju i na aktiviranje različitih mikroorganizama. Parametri kao što su vlažnost, temperatura, pH, prisustvo ili odsustvo kiseonika, kao i prisustvo različitih nutrienata, imaju veliki uticaj na mikrobiološku degradaciju polimera, tako da se prilikom ispitivanja biodegradabilnosti nekog polimernog materijala moraju obezbediti odgovarajući uslovi.

U pogledu strukture i sastava polimerni materijali su vrlo kompleksni. U mnogim slučajevima polimene materijale ne sačinjava samo jedna jednostavna hemijska komponenta, već se radi o smeši različitih polimera (blende) ili su prisutni niskomolekulski aditivi (npr. plastifikatori). Štaviše, polimerni materijal mogu činiti lanci sačinjeni od različitih strukturalnih elemenata (kopolimeri) koje mogu biti distribuirani duž polimernog lanca statistički ili mogu biti raspoređeni alternirajuće, kao i da grade dugačke blokove iste strukture (blok kopolimeri). Takođe, polimeri mogu imati karakterističnu strukturu razgranatih lanaca ili kada lanci prave strukturu mreže (umreženi polimeri). Ovi različiti oblici primarne strukture polimera imaju direktan uticaj na podložnost materijala enzimskoj degradaciji, kao i krucijalan uticaj na nadmolekulsku strukturu (kristaliničnost, oblik i veličina kristala) koja je dominantna u kontroli stepena biorazgradivosti mnogih polimera. Stepem kristaliničnosti i kristalna morfologija polimernih materijala zavise od uslova izvođenja sinteze i prerade polimera, i mogu se menjati tokom vremena.

Svi gore navedeni faktori se moraju uzeti u obzir pri izučavanju biodegradacije polimernog materijala, čineći tako biodegradacione testove interdisciplinarnim.

Najjednostavniji prikaz aerobne biodegradacije polimera je prikazan na Slici 1.1 Pri dejstvu enzima, kiseonika i drugih spoljašnjih faktora prvo dolazi do raskidanja veza unutar lanaca polimera uz stvaranje oligomera, da bi kasnije u fazi mineralizacije kao krajnji produkti biodegradacije nastali biomasa, ugljenični ostatak, voda i ugljen-dioksid.



Slika 1.1 Shematski prikaz aerobne razgradnje polimernog materijala

Za razliku od aerobne biodegradacije polimera, pri anaerobnoj degradaciji pored pomenutih krajnjih produkata razgradnje nastaje još i metan (CH₄).

1.1.1. Razvoj i komercijalizacija biodegradabilnih polimera

Još davne 1925. godine prirodni polimer sa biodegradabilnim svojstvima poli(hidroksibutirat), PHB, je prvo identifikovan kao lipid, da bi kasnije bilo ustanovljeno da se radi o molekulu velike molarne mase [21]. PHB i njegovi kopolimeri su se komercijalno proizvodili dugi niz godina, i bili dostupni na tržištu pod imenom BIOPOL (*Metabolix*). Međutim, proizvodnja ovih poliestara je zaustavljena verovatno zbog visoke cene ovih proizvoda, ali i zbog problema vezanih za karakteristike materijala.

Od prirodnih polimera, pored PHB, veliku zastupljenost u komercijalnom svetu ima skrob [22]. Zahvaljujući procesu modifikacije morfologije skroba, tzv. restrukturiranja, skrob dobija termoplastična svojstva i time mogućnost prerade kao i konvencionalni polimeri. Termoplastični skrob je našao veliku primenu u obliku pene predstavljajući time alternativu polistirenskim penama, koje se koriste za pakovanje najrazličitijih proizvoda. Pored dobrih antistatičkih karakteristika, pene na bazi skroba imaju limitirajuću upotrebu jer su osetljive na vlagu i krte, a njihova gustina je veća od gustine PS pena. Međutim, kompanija *Novamont* iz Italije je proizvela materijal na bazi termoplastičnog skroba (udeo skroba > 85%) [23] male gustine 5 - 13 kg/m³ (gustina ekspaniranog PS 4,0 - 4,8 kg/m³) namenjenog za pakovanja. Još nekoliko drugih

kompanija su patentirale proizvodnju pena na bazi skroba kao što je *Free-Flow Packaging* u USA, *K&S Bio-Pack* u Nemačkoj i *Nippon Gohsei* u Japanu.

Pojava sintetskih biodegradabilnih polimera se beleži od 1950. godine i od samog početka razvoja biodegradabilnih materijala alifatski poliestri imaju dominantnu ulogu. Prvi sintetski biodegradabilni poliestar koji je otkriven polovinom prošlog veka bila je poli(glikolna kiselina). Međutim, zbog loših termičkih svojstava i hidrolitičke nestabilnosti ovaj polimer nije našao širu primenu [24].

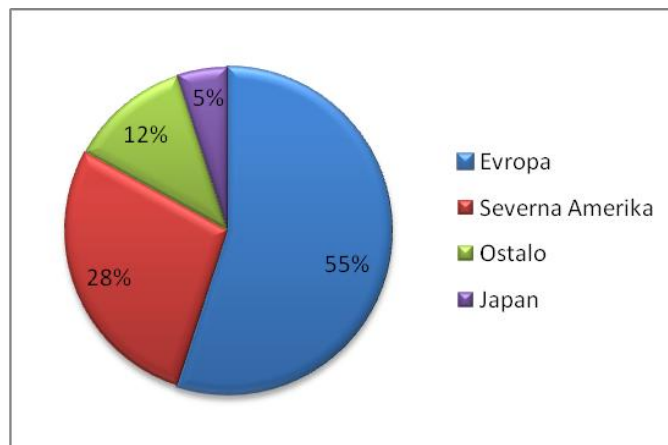
Sintetski biodegradabilni polimeri, kao što su poli(mlečna kiselina), PLA, i poli(kaprolakton), PCL, su komercijalno zaživeli od 1990. godine. Poznata komercijalna imena polimera na bazi ovih poliestara su Biomax[®] (*DuPont*), Ecoflex[®] (*BASF*), i Eastar Bio kopolimer (*Eastman*) [22]. Zahvaljujući biodegradabilnosti i biokompatibilnosti sa tkivima ovi polimeri su našli mesto u medicini kao biopolimeri. U žiži interesovanja istraživača se pojavila i mogućnost blendiranja PLA i PCL polimera sa skrobom. Međutim, primena ovih polimera je limitirana, pre svega, zbog loših mehaničkih svojstava.

Biorazgradivi alifatski poliestar pod nazivom Bionnole[®] uspešno se proizvodi u kompaniji *Showa Highpolymer* (Japan) od 1991. godine. Pod tim nazivom kriju se dobro poznati polimeri velikih molarnih masa kao što su: poli(butilen sukcinat), poli(butilen sukcinat-co-butilen adipat) i poli(etilen sukcinat). To su polimeri koji se dobijaju u reakciji polikondenzacije diola i dikarboksilnih kiselina [25]. Bionnole[®] ima odličnu preradljivost u temperaturnom opsegu od 160 do 200 °C, a u zavisnosti od sastava ima različite stepene biodegradacije. Ustanovljeno je da se Bionnole[®] razlaže u kompostu, vlažnoj zemlji, u vodi sa aktivnim muljem i u morskoj vodi. U zavisnosti od sastava i načina dobijanja, Bionnole[®] ima širok opseg primene: kese, flaše za piće, kozmetičke bočice, bočice za lekove, pakovanje hrane, folije, najlon za pecanje, itd.

Polovinom prošlog veka se prvi put sintetišu termoplastični kopoliestar elastomeri sastavljeni od tvrdih poliestarskih i mekih polietarskih segmenata [26]. Prisustvo mekih segmenata smanjuje kristaliničnost i povećava hidrofilitnost polimera. Pored dobre elastičnosti, fleksibilnosti, čvrstoće na povišenim temperaturama i otpornosti na rastvarače, alifatski poli(estar etri) su pokazali karakteristike biokompatibilnosti i biorazgradivosti, i time postali odlični kandidati za primenu u biomedicini [27]. Među

najpoznatijim komercijalizovanim biodegradabilnim termoplastičnim elastomerima koji spada u grupu biomaterijala je PolyActiv[®] (*HC Corporation*, Holandija). Sastavljen iz poli(butilen tereftalata) i poli(etilen oksida) našao je primenu u inženjerstvu tkiva [28], sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova [29-31], a zahvaljujući svojim mehaničkim karakteristikama može se primenjivati i u plastičnoj hirurgiji (veštačka koža) [32, 33]

Tržište biodegradabilnih polimera je još uvek veoma malo po obimu, uprkos beleženju konstantnog rasta potražnje za ovim materijalima tokom poslednje decenije. Prema istraživanjima IHS Chemical [34] do 2015. godine očekuje se da će rast potražnje za biorazgradivim polimerima u Severnoj Americi, Evropi i Aziji iznositi blizu 15% na godišnjem nivou. Potrošnja biodegradabilnih polimera u 2012. godini je bila 269000 tona. To je značajan skok, s obzirom da statistički podaci pokazuju da je u 2000. godini potrošnja ovih polimera na globalnom nivou bila svega 28000 tona, dok je u 2005. godini iznosila 94800 tona [35]. Potrošnja biodegradabilnih polimera po svetskim regionima u 2012. godini je data shematski na Slici 1.2.



Slika 1.2 Shematski prikaz potrošnje biodegradabilnih polimera u 2012. godini [36]

Zabeleženo je da je najveća potrošnja biodegradabilnih polimera u 2012. godini bila u Evropskim zemljama (oko 55% od ukupne svetske potrošnje). Velika zastupljenost biorazgradivih polimernih materijala prilikom pakovanja hrane i pića, u medicini,

kozmetici i drugim finalnim proizvodima, je pre svega posledica zakonskog uređenja i različitih inicijativa koje su imale za cilj podizanje svesti o očuvanju životne sredine.

Međutim, i pored vrtoglavog rasta potražnje, industrija biorazgradivih polimera zauzima samo 1% od celokupne proizvodnje polimernih materijala. Otklanjanje prepreka među kojima su cena i poboljšanje procesne tehnologije, kao i intenzivni razvoj i nalaženje novih aplikacija, neminovno dovodi do povećanja proizvodnje biodegradabilnih polimera. Takođe, propisi kao što je zabrana korišćenja nerazgradivih kesa usvojen u mnogim zemljama, podstiče nove investicije za istraživanja alternativnih materijala i njihove primene.

1.2 Uzročnici biodegradacije

U spoljašnjoj sredini polimer je okružen biološkim agensima kao što su bakterije, gljivice i njihovi enzimi sposobni za razgradnju polimera [17]. Pri odgovarajućim uslovima vlažnosti, temperature i dostupnosti kiseonika, biodegradacija je relativno brz proces. Kada se govori o biodegradaciji sintetskih polimera bitna su dva tipa mikroorganizama koji su prouzrokuju razgradnju: gljivice i bakterije.

1.2.1 Gljivice

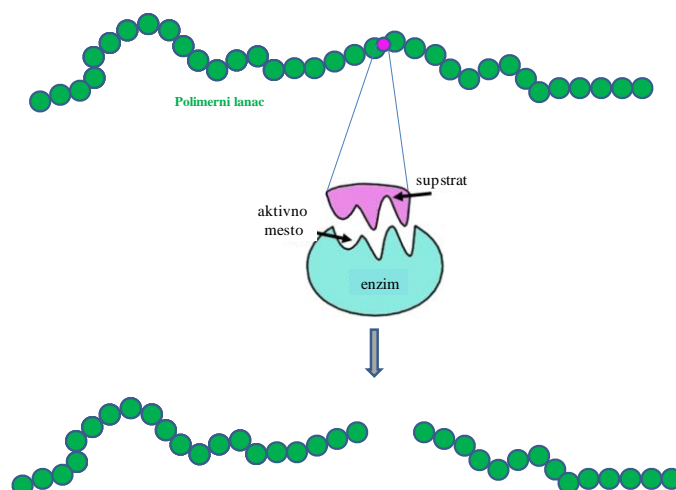
Gljivice su mikroorganizmi koji su posebno značajni u prouzrokovanju degradacije materijala. Gljivice su prisutne svuda i do danas je poznato više od 80000 vrsta. Njihov značaj je veliki u proizvodnji enzima, koji razlažu nežive supstrate da bi se na taj način snabdeli sa nutrientima prisutnim u polimernim materijalima. Za optimalan rast i degradabilne aktivnosti gljivica neophodni su određeni uslovi. To uključuje, pre svega, prisustvo nutritivnih materijala, optimalnu temperaturu i visoku vlažnost.

1.2.2 Bakterije

Bakterije imaju još nedovoljno ispitan uticaj na degradaciju polimernih materijala u odnosu na gljivice. Bakterije su jednoćelijski organizmi koji mogu egzistirati i u aerobnim i anaerobnim uslovima, za razliku od gljivica koje mogu postojati samo u aerobnim uslovima. Bakterijska degradabilna aktivnost je takođe uglavnom rezultat proizvodnje enzima koji u potrazi za nutrientima razlažu nežive materijale. Bakterije prisutne u zemljištu su veoma bitne za degradaciju materijala, posebno kada je reč o degradaciji proizvoda od drveta, tekstila itd.

1.2.3 Enzimi

Enzimi su produkti mikroorganizama: gljivica i bakterija. To su biološki katalizatori sa istom ulogom kao i hemijski katalizatori. Smanjujući energiju aktivacije enzimi mogu prouzrokovati povećanje reakcione brzine za 10^8 do 10^{20} puta. Enzimi su globularni proteini molarnih masa od nekoliko hiljada do nekoliko miliona g/mol. Naveći broj enzima su proteini sa polipeptidnim lancima sa kompleksnom trodimenzionom strukturom. Enzimski aktivnosti je usko vezana za konformacionu strukturu.



Slika 1.3 Shema interakcije enzima i polimera, tzv. “ključ u bravu”

Trodimenzijska struktura enzima sa naborima i "džepovima" čini određen region na površini enzima sa karakterističnom strukturom koji formira aktivni centar. Aktivni centar je spona između enzima i supstrata koja omogućava odigravanje hemijske reakcije dajući specifičan proizvod, produkt razgradnje. Neki enzimi imaju apsolutnu specifičnost za samo jedan supstrat, dok drugi enzimi mogu prepoznati niz različitih supstrata.

Za optimalnu aktivnost odgovarajući enzim se mora vezati sa kofaktorom koji može biti neki jon metala (natrijum, kalijum, magnezijum, kalcijum ili zink). Organski kofaktori se nazivaju koenzimi i mogu biti različite strukture. Neki od njih nastaju iz različitih B vitamina (tiamin, biotin, itd.) dok su drugi veoma bitne komponente u metaboličkom ciklusu kao što su nikotinamid adenin dinukleotid (NAD^+), nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP^+), flavin adenin dinukleotid (FAD^+), adenzin trifosfat (ATP), i drugi.

Da bi bio aktivan, enzim mora da se stereohemijski uklopi u konfiguraciju supstrata. U biološkim sistemima svaki enzim vrši određenu hemijsku funkciju. Prihvatljiv model enzima je tzv. "ključ u bravu", prikazan na Slici 1.3, koji podrazumeva nepromenjenu rigidnu konformaciju. Dobre mogućnosti za maksimalno vezivanje između enzima i supstratne forme optimalne orijentacije često je izazvano kofaktorom koji je vezan za enzim.

1.2.3.1 Faktori koji utiču na aktivnost enzima

Enzimi se prilagođavaju specifičnom okruženju u kojima je njihova aktivnost i trodimenzijska struktura optimalna za specifične ciljeve. Za enzime izolovane iz ljudskih ćelija to specifično okruženje podrazumeva vodeni rastvor pH 6-8, fiziološki rastvor 0,9 mas.% NaCl i temperaturu od 35-40 °C. Ekstremno male promene ovih parametara mogu učiniti enzime potpuno neaktivnim, a ponekad ih nepovratno uništiti [17]. Ne uzimajući u obzir vodu neki drugi rastvarači, posebno organski rastvarači, su pogubni za mnoge enzime. S druge strane postoje enzimi koji su aktivni u ekstremnim uslovima, npr. u toplim ili slanim vodama.

Različiti enzimi imaju različite mehanizme dejstva [37], neki enzimi razlažu supstrate kroz slobodno radikalski mehanizam, dok drugi prate alternativne hemijske puteve kao što je biološka oksidacija ili biološka hidroliza.

1.3 Degradacija polimera

Da bi se znalo zašto jedan polimerni materijal degradira a drugi ne, neophodno je poznavati mehanizam razgradnje polimera. Iako je biodegradacija polimera obično proces koji nastaje usled biološke aktivnosti (najčešće enzima), često se istovremeno dešavaju, ili su čak inicijatori degradacije, abiotički procesi kao što su fotodegradacija i hidroliza.

Postoji niz faktora koji utiču na brzinu reakcije enzimske degradacije i hemijske hidrolize polimernog materijala, među kojima su najbitniji [14]: vrsta hemijske veze, sastav polimera, hidrofilnost polimera, kao i uslovi sredine (pH i temperatura). Sa degradacijom biorazgradivih polimera dešavaju se i fizičke i hemijske promene, kao što su kristalizacija oligomera i monomera ili promene pH. Najbitniji parametar za praćenje degradacije je molarna masa, ali dobar pokazatelj degradacije polimernog materijala je gubitak mehaničke jačine. Svi ovi parametri su povezani, ali nije nužno da prate istu kinetiku. Kao primer uzima se degradacija poli(L-mlečne kiseline) za čiju potpunu razgradnju je potrebno značajno više vremena nego za gubitak zatezne čvrstoće [38].

1.3.1 Abiotička degradacija polimera

S obzirom da veliki broj polimera podleže hidrolizi (poliestri, polianhidridi, poliamidi, polikarbonati, poliuretani, poliuree, poliacetali i poliortoestri) intenzivno su izučavani mehanizmi degradacije polimera, kako hidrolitičko raskidanje veza u osnovnom lancu polimera, tako i u bočnim grupama [39-41]. Najčešće se u životnoj sredini može naći širok spektar katalizatora za hidrolitičku degradaciju kao što su: kiseline i baze, katjoni, nukleofili i drugi. Suprotno enzimskoj degradaciji kada materijal degradira postepeno od površine ka unutrašnjosti zbog nemogućnosti enzima da difunduje u unutrašnjost

materijala, kod hemijske hidrolize čvrstog materijala to nije slučaj, sem ako se ne radi o veoma hidrofobnom polimeru. Hidrolitička degradacija je prouzrokovana reakcijom vode sa labilnim vezama (npr. estarske veze) u polimernim lancima. Brzina reakcije razgradnje je usko vezana sa sposobnošću polimera da apsorbuje vodu, pa su hidrofilni polimeri podložniji degradaciji od hidrofobnih [14]. Za vreme inkubiranja polimernih uzoraka dolazi do prodiranja molekula vode u polimerni materijal izazivajući raskidanje polimernih lanaca. Kada se dostignu dovoljno male molarne mase, formirani produkti degradacije difunduju i rastvaraju se u degradacionom medijumu, odnosno bivaju transportovani iz polimerne matrice, tzv. erozija. Mehanizam degradacije polimera je detaljnije opisan u Odeljku 1.3.3.

1.3.1.1 *Značaj vrste hemijske veze za degradaciju polimera*

Tip hemijske veze u polimernom lancu uglavnom određuje brzinu reakcije hidrolize. Poznato je da su najreaktivniji anhidridi i ortoestri, a potom slede estarske i amidne veze. Međutim, ova klasifikacija se mora uzeti sa dozom obazrivosti, zbog moguće ogromne promene reaktivnosti nakon katalize [42], ili promenom sternih ili elektronskih efekata susednih funkcionalnih grupa. Tako se supstitucijom vodonikovog atoma atomom hlora u α -položaju etil-acetata povećava konstanta brzine hidrolize kroz negativni induktivni efekat u neutralnom medijumu sa $2,5 \times 10^{-10}$ (s^{-1}) na $1,1 \times 10^8$ (s^{-1}). Uticaj sternog efekta na degradaciju se može videti kod poli(α -hidroksi estara). Sporija degradacija poli(mlečne kiseline) u poređenju sa poli(glikolnom kiselinom) je delom zbog sternih smetnji voluminozne alkil grupe koja ometa interakciju sa molekulom vode [14].

1.3.1.2 *Uticaj sastava polimera na polimernu degradaciju*

U slučaju specifične primene polimera, promenom mnogih parametara može se regulisati brzina hemijske degradacije. U većini slučajeva to se postiže dodatkom supstanci koje regulišu pH vrednost. Pored regulacije pH, promena sastava polimera se pokazala kao veoma uspešna pri kontrolisanju brzine degradacije.

Kopolimerizacijom mlečne kiseline sa glikolnom kiselinom, na primer, povećava se brzina degradacije [43, 44]. Zapaženo je da se kod kopolimera mlečne i glikolne

kiseline povećanjem udela glikolne kiseline ubrzava smanjenje molarne mase za vreme izvođenja eksperimenata degradacije [45]. Ugradnjom hidrofilnih monomera u kopolimerne lance poboljšava se sposobnost kopolimera da apsorbuje vodu i povećava autokatalitička degradacija. Povećanje sadržaja aromatskih ostataka monomera u sastavu biodegradabilnog kopolimera utiče na značajno povećanje vremena erozivne degradacije polimera. I mnogi drugi faktori koji zavise od sastava kopolimera, kao što su temperatura ostakljivanja i stepen kristaliničnosti, mogu imati dodatni indirektan uticaj na brzinu degradacije.

1.3.1.3 Uticaj apsorpcije vode na degradaciju

Sposobnost polimera da apsorbuje vodu utiče na stepen hidrolize labilnih veza u funkcionalnim grupama polimernog lanca, a brzina reakcije raskidanja veza zavisi od koncentracije funkcionalnih grupa i vode. Polimere sa izrazito hidrofobnim karakteristikama odlikuje ograničena sposobnost da apsorbuju vodu, što za posledicu ima opadanje brzine hidrolitičke degradacije tokom vremena. Za razliku od njih, postojanje grupa u polimernom lancu hidrofilne prirode omogućava polimeru lako upijanje veće zapremine vode, čime se značajno utiče na povećanje brzine degradacije polimera. Mogućnost apsorbovanja vode je posebno važno kod polimernih materijala koji se koriste kao nosači za kontrolisano otpuštanje leka. Hidrogel, na primer, može značajno da bubri, tj. da apsorbuje veliku količinu vode, što je kod nekih polimera odlučujući parametar za kontrolisano otpuštanje lekova, i možda bitnije od polimerne degradacije.

1.3.2 Biološka ili enzimaska degradacija polimera

Neki makromolekuli predstavljaju glavne komponente živih ćelija veoma bitnih za metabolizam (enzimi), genetičke informacije (nukleinske kiseline) i strukturu ćelija (ćelijski zid, proteini). Ovi prirodni polimeri degradiraju unutar ćelija, a živo biće je svojom evolucijom razvilo različite mehanizme razgradnje ovih polimera. Međutim, za sintetske polimere još nije razvijen pogodan mehanizam razgradnje. Ustanovljeno je da se enzimi vezuju za supstrat preko svog hidrofobnog domena, dok se njihov katalitički

domen ponaša kao aktivni centar, Slika 1.3. Hidrofobni delovi enzima prijanjaju na čvrsti supstrat hidrofobnim interakcijama, a zatim sledi hidroliza supstrata preko aktivnog centra. Osnovna karakteristika enzima je njihova velika selektivnost u dejstvu, što dodatno komplikuje ispitivanje njihovog uticaja na razgradnju polimernih materijala. Dalje, u prirodi se nikad ne sreće izolovan, čist enzim, već se uvek javlja više enzima kao produkata različitih mikroorganizama koji često imaju sinergetsko ili inhibitorско međusobno dejstvo. Enorman broj enzima podrazumeva i veliku različitost i specifičnost za samo neke grupe supstrata ili hemijskih veza, međutim za degradaciju polimera od posebnog su značaja enzimi koji učestvuju u hidrolizi i oksidaciji polimera.

1.3.2.1 Enzimska hidroliza

Hemijske veze koje se hidrolitički kidaju su glikozne i peptidne veze, a posebnu sklonost ka hidrolizi pokazuju estarske veze. Enzimi koji učestvuju u hidrolizi nazivaju se hidrolaze, a u zavisnosti od tipa veze hidrolaze se dele na: glikosilaze, proteaze i esteraze [16].

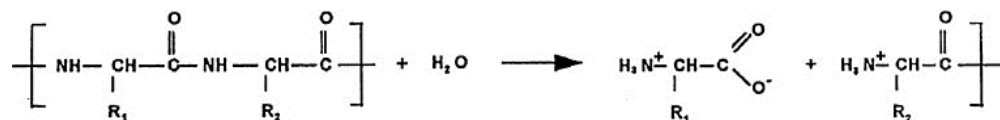
• Glikosilaze

Glikozid hidrolaze učestvuju u razgradnji glikoznih veza polisaharida kao što su skrob i celuloza, kao i njihovi derivati. Najznačajniji tip ovih hidrolaza su:

- a) amilaze koje hidrolizuju α -1,4 i/ili α -1,6 glikozidne veze skroba i derivata polisaharida
- b) celulaze koje hidrolizuju β -1,4 glikozidne veze celuloze i derivata polisaharida

• Proteaze

Proteaze ili peptidaze katališu hidrolitičko raskidanje peptidnih (amidnih) veza [17]:



Često se proteaze povezuju i sa hidrolizom estarskih veza:



• Esteraze

Esteraze su najrasprostranjenija grupa enzima u prirodi sa mogućnošću da raskidaju estarske veze u lancima makromolekula u prisustvu vode. Mogu se podeliti u nekoliko grupa u zavisnosti od vrste kiselina koja učestvuju u građenju estarske veze:

- hidrolaze karboksilnih estara
- hidrolaze tiolnih estara
- hidrolaze fosfatnih monoestara
- hidrolaze fosfatnih diestara
- hidrolaze sulfatnih estara

Za estere koji u svom sastavu imaju karboksilnu kiselinu posebno su značajne hidrolaze lipaze. Lipaze katališu hidrolizu triglicerida u gliceride, monogliceride, glicerol i masne kiseline. Neke od lipaza su pogodne za hidrolitičko raskidanje veza u poliestrima do oligomera ili monomera koji potom ulaze u metaboličke procese drugih esteraza.

Lipaze su enzimi koji katališu razgradnju masti delujući na površini između vode i masti. Svojim hidrofobnim delom intereaguju sa lipidnom površinom, dok se aktivnim centrom vrši razgradnja molekula supstrata [46]. Lipaze po sličnom mehanizmu intereaguju i sa polimernom površinom.

1.3.2.2 Enzimska oksidacija

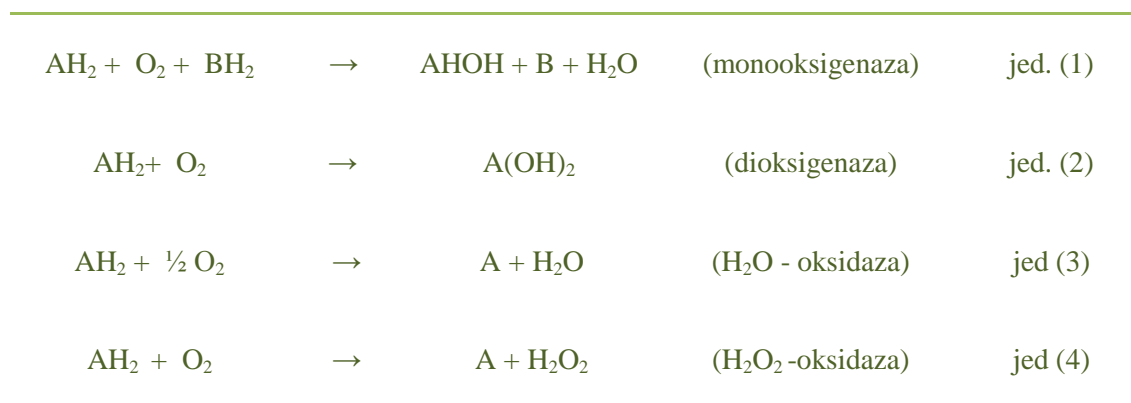
Pojedini enzimi mogu direktno reagovati sa kiseonikom koji je veoma bitan u metabolizmu aerobnih organizma. U mnogim slučajevima kiseonik se ugrađuje u supstrat. Enzimi mogu biti hidroksilaze ili oksigenaze.

Hidroksilaze se nazivaju još i monooksigenaze jer katališu ugradnju jednog atoma kiseonika u supstrat A kao deo hidroksilne grupe. Monooksigenaze zahtevaju prisustvo redukcionog sredstva BH_2 koji se spontano oksidiše, Slika 1.4 jed. (1).

Oksigenaze se još zovu i dioksigenaze jer katališu ugradnju molekula kiseonika u supstrat dajući tako dihidroksi derivat, Slika 1.4 jed. (2). Međutim, češće se atom kiseonika ugrađuje kao deo karbonilne grupe (-CO) ili karboksilne grupe (-COO-).

Postoji još jedan tip biološke ili enzimke oksidacije kada se molekul kiseonika ne ugrađuje u supstrat, već ima funkciju vodonik akceptora. Ovi enzimi su zovu oksidaze i daju u reakciji sa supstratom H_2O ili H_2O_2 , Slika 1.4, jed. (3) i (4) [17].

Enzimi oksigenaze su sposobni da katališu cepanje aromatskog prstena dajući $-\text{C}=\text{O}$ grupe umesto $-\text{HC}=\text{CH}-$ grupa.



Slika 1.4. Reakcije oksidativnih enzima u biološkim sistemima [16, 17]

Primer oksidativne degradacije polimera je dat za poli(etilen glikol), PEG, molarne mase do 20000 g/mol [47, 48]. U prisustvu enzima dolazi do katalize reakcije oksidacije terminalnih $\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ grupa u aldehidne i karboksilne grupe stvarajući $\text{R}-\text{O}-\text{CHOH}-\text{COOH}$. Polimerni lanac PEG-a se postepeno smanjuje za dve CH_2 grupe stvaranjem 2-hidroksi sirćetne kiseline. Drugi mehanizam prikazuje degradaciju PEG pomoću anaerobnih mikroorganizama uključujući pomeranje hidroksilne grupe sa terminalnog C-atoma na C-atom vezan etarskom vezom, što je praćeno stvaranjem formaldehida i skraćanjem PEG lanca.

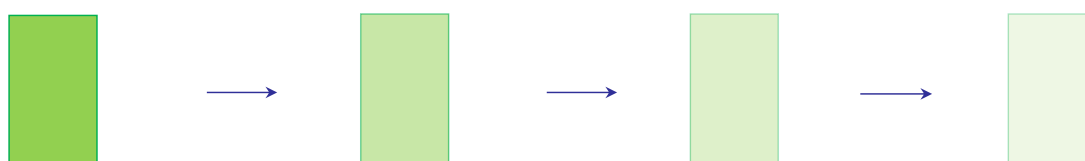
1.3.3 Mehanizmi degradacije polimera

U početnoj fazi degradacije, kada je polimer u kontaktu sa vodom, dolazi do hidrolitičkog raskidanja veza u polimernom lancu što vodi smanjenju molarne mase. Međutim, produkti razgradnje nisu još uvek dovoljno mali da bi bili rastvorni, pa se u

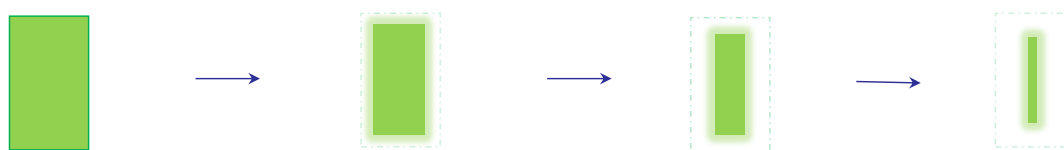
tom početnom stadijumu degradacije ne može detektovati promena mase polimernog materijala. Vremenom, molarna masa degradacionih produkata se smanjuje daljim odvijanjem reakcije hidrolize što im omogućava difuziju kroz masu materijala do površine i rastvaranje, uzrokujući značajno smanjenje mase polimernog uzorka [49].

Polimeri mogu degradirati mehanizmom degradacije u masi, koja je praćena erozijom kroz čitavu masu uzorka ili mehanizmom površinske degradacije koja je praćena erozijom površine uzorka. Shematski prikaz mehanizma degradacije u masi i mehanizma površinske degradacije je prikazan na Slikama 1.5 a) i b).

Pod pojmom erozija se definiše fizička dezintegracija polimerne matrice koja nastaje kao rezultat degradacije polimera. U tom kontekstu, termin „degradacija“ se odnosi na reakciju raskidanja veza u polimernom lancu, dok se pod terminom „erozija“ smatra trošenje polimernog materijala. Degradacija je hemijski fenomen, dok je erozija fizički fenomen, kao što su rastvaranje i difuzija [50].



a) Degradacija u masi



b) Površinska degradacija

Slika 1.5 Shematski prikaz mehanizama degradacije polimera a) degradacija u masi i b) površinska degradacija

Degradacija u masi je karakteristična u slučaju hidrolitičkog raskidanja hemijskih veza u polimernim lancima u čitavoj zapremini materijala, pri čemu polimer zadržava svoj početni oblik značajan deo vremena, Slika 1.5 a). Za idealnu eroziju u masi, materijal se troši iz unutrašnjosti polimernog uzorka. Brzina erozije u ovom slučaju zavisi od ukupne količine materijala i obično se smanjuje kako se polimerni materijal troši. Vek polimera može biti izmenjen hemijskim sastavom, a ne veličinom ili oblikom materijala.

Površinska degradacija polimera praćena površinskom erozijom dovodi do gubitka mase samo sa površine materijala, a profil gubitka mase je veoma predvidljiv. Polimerni uzorak vremenom postaje manji, ali zadržava početni geometrijski oblik, Slika 1.5 b). Kod površinske erozije materijal se troši sa površine polimernog uzorka. Za idealnu površinsku eroziju, brzina erozije je direktno proporcionalna površini polimernog uzorka. Tako je u slučaju tankih ravnih ploča koje degradiraju konstantno po celoj površini i vremenom postaju sve tanje, brzina erozije konstantna sve dok polimer u potpunosti ne erodira. U ovom slučaju trajenje polimernih uzoraka se može kontrolisati dimenzijama i oblikom materijala. Enzimski katalizovana degradacija polimernih materijala se može najčešće odvijati po mehanizmu površinske degradacije i erozije, posebno kada se radi o visoko kristaliničnim i hidrofobnim homopolimerima. Zbog relativno velikih dimenzija, enzim ne može penetrirati u gusto pakovanu strukturu polimera, tako da enzim katališe samo degradaciju na površini polimernog materijala. Vremenom kako degradirana površina polimera postaje hrapava i fragmentirana, gubitak mase se povećava kao rezultat povećanja kontaktne površine. Mehanizam enzimske degradacije polimernih materijala, međutim, zavisi od mnogih faktora kao što su hemijski sastav, stepen homogenosti, tehnika prerade, i drugi.

Erozija polimera je daleko kompleksnija nego sama degradacija, jer uključuje mnoge druge procese kao što su degradacija, bubrenje, rastvaranje i difuzija oligomera i monomera, kao i morfološke promene. Iako je degradacija najbitnija za proces erozije polimera, i drugi parametri mogu biti kritični prilikom kontrolisanja karakteristika erozije. Zato je poznavanje mehanizma erozije vrlo bitno za uspešnu primenu degradabilnih polimera. U inženjerstvu tkiva površinska svojstva i poroznost polimernog materijala određuju performanse implantanta. Kod polimernih nosača leka bubrenje i poroznost su kritične tačke za kontrolisano otpuštanje leka.

Za mnoge primene degradabilnih polimera poželjnija je erozija u masi. Kod degradabilnih polimera koji se koriste u industriji ambalaže, bilo koji tip erozije je dobar ukoliko materijal zadržava integritet tokom korišćenja, a potpuno degradira nakon njegovog odlaganja. Međutim, za neke druge primene, površinska erozija je poželjnija ili jedino bitna. Na primer, zadržavanje mehaničkih svojstava i integriteta polimernog materijala tokom degradacije može biti prednost u slučaju korišćenja ovih polimera za kontrolisano otpuštanje molekula leka čime se obezbeđuje konstantna i jednostavno kontrolišuća brzinu otpuštanja, dok kod erozije u masi može doći do smanjenja brzine otpuštanja tokom vremena, a polimer obezbeđuje manju zaštitu leka od telesnih fluida. Mnogi polimeri pokazuju karakteristike erozije u masi, dok se površinska erozija teško postiže. Takođe, za većinu polimera prodiranje vode u unutrašnjost i degradacija materijala su brži nego što može da erodira površina uzorka.

Kao i degradacija, erozija se može pratiti preko različitih indikatora kao što su promena molarne mase, gubitka mase i promene geometrije uzoka. Erozija je, kao i degradacija, individualan proces za svaki polimer.

1.4 Metode za merenje biodegradacije polimera

Pri proučavanju biodegradabilnosti polimernih materijala nemoguće je zanemariti uticaj sredine na taj proces. Na biodegradaciju polimera utiču sledeći faktori: prisustvo mikroorganizama, dostupnost kiseonika, količina dostupne vode, temperatura i hemijsko okruženje (pH, elektroliti, i drugi).

Takođe, biodegradacija se može odvijati u okruženju sa i bez prisustva kiseonika:

- aerobna biodegradacija (sa O₂)
- anaerobna biodegradacija (bez O₂)

U odnosu na okruženje, tj. sredinu u kojoj se vrši razgradnja polimernog materijala [18, 51], biodegradacija se može podeliti na:

- biodegradacija u tečnoj sredini
- biodegradacija u čvrstoj sredini

Merenje biodegradacije polimera u čvrstom medijumu je relevantnije, budući da predstavlja uslove prilikom biološkog tretmana komunalnog čvrstog otpada, kao što je na primer kompostiranje.

1.4.1 Biodegradacija polimera u tečnoj sredini

Prema mnogim definicijama, biodegradabilnost polimera je prvenstveno izazvana uticajem različitih mikroorganizama, mada se ne mogu zanemariti mnogobrojni nebiotički efekti koji doprinose procesu degradacije kao što je zračenje, termička degradacija ili hemijska hidroliza. Aktivnost mikroorganizama je usko vezana za prisustvo vode, s obzirom da se snabdevanje neophodnim nutrientima za njihov rast, ali i transport enzima kao njihovih produkata, odvija zahvaljujući difuziji vode koja ih okružuje. U slučaju čvrstog okruženja kao što su tlo, kompost ili čvrsta površina, mikroorganizmi mogu biti biološki aktivni zahvaljujući vodenom mikrokruženju.

Kada se govori o degradaciji polimera u vodenom okruženju, obično se misli na prirodnu degradaciju u slatkim vodama (jezera, reke), u morskoj vodi ili aerobnoj ili anaerobnoj degradaciji u mulju. S ciljem da se spreči zagađenje morskih voda MARPOL (Marine Pollution) konvencija zabranjuje odlaganje polimernog otpada iz brodova i platformi u okeane. Takođe, mnoge aktivnosti su usmerene ka pokušaju da se konvencionalni polimeri zamene alternativnim biorazgradivim polimerima sposobnim da degradiraju u morskim vodama [52]. Jedan od problema koji postoji je i polimerni otpad koji dolazi u mora putem reka ili vetrom sa obale, a uzročnik je uginuća mnogobrojnih morskih životinja.

U literaturi se može naći da je u uslovima prirodnog vodenog okruženja najviše izučavana biodegradabilnost poli(hidroksialkanoata) (PHA) i njegovih kopolimera. Ovi biodegradabilni materijali su imali veliki značaj, dok je danas njihov komercijalni udeo limitiran i zamenjen sintetskim poliestrima sa nedovoljnim podacima o degradaciji u prirodnom vodenom okruženju. *Rutkowska* i saradnici [53] su izučavali defragmentaciju uzoraka poli(ϵ -kapolaktona), PCL, u vodama Baltičkog mora na temperaturi između 9 i 21 °C tokom 8 nedelja. Primećeno je da se paralelno odvijaju i hemijska hidroliza i enzimaska površinska erozija, a da je temperatura glavni faktor koji utiče na razgradnju.

Uticaj hemijske strukture na degradaciju polimera u vodenim uslovima Baltičkog mora je uočena kod poli(estar uretana) koji su pokazali značajan gubitak mase pri izvođenju testova tokom 12 nedelja, dok je poli(etar uretan) pokazao biološku rezistentnost pri istim eksperimentalnim uslovima [54].

Međutim, izvođenje testova degradacije u realnim uslovima podrazumeva veliki broj ograničenja i problema. Parametri kao što su temperatura i kvalitet vode variraju tokom ogleda, a praćenje procesa biodegradacije je svedeno na uočavanje vizuelnih promena i promene mase polimernog uzorka. Stoga, zbog ovih nedostataka, testovi biodegradacije polimera se najčešće izvode u laboratorijskim uslovima koji simuliraju tečno aerobno ili anaerobno okruženje u prirodi [55, 56].

Rezultati *Tsuji* i *Suzuyoshi* [57] pri izučavanju biodegradacije poliestarskih filmova PHB, PCL i PLA (debljina 50 μm) u laboratorijskim uslovima u slanoj vodi na 25 °C, su pokazali da je brzina erozije PHB 0,6 μm /nedelja, dok je za PCL brzina degradacije iznosila 0,2 μm /nedelja. Za razliku od pomenuta dva poliestra, PLA nije pokazao značajniji gubitak mase u ovim eksperimentima. Razlike u ponašanju su pripisane različitim mehanizmima degradacije. Dok PHB i PCL degradiraju zahvaljujući enzimskom napadu na površini polimera, PLA degradira hidrolitičkim mehanizmom koji nije enzimski katalizovan i koji isključivo zavisi od temperature. Na primer, dokazano je da PLA u kompostu na 70 °C veoma brzo hemijski defragmentira, a potom se razgradi mikroorganizmima, dok je taj proces na 25 °C dosta sporiji upravo iz razloga što je PLA na toj temperaturi u staklastom stanju, tj. radna temperatura je ispod temperature ostakljivanja PLA. Ova činjenica objašnjava zašto PLA, uprkos prisustvu različitih mikroorganizama, veoma sporo degradira pri uslovima koji simuliraju prirodno tečno okruženje.

Za razliku od prirodnih poliestara (PHB, PHBV) koji podjednako dobro degradiraju i u slanim i u slatkim [58] vodama, sintetski alifatski poliestri (PCL, PES, PEA, PBS i PBA) su pokazali manju razgradnju u slanim vodama [59]. Takođe, razlike u biodegradaciji postoje i u zavisnosti da li je slana voda iz okeana ili zaliva. Poli(etilen sukcinat), na primer, potpuno degradira u slatkim vodama, dok u slanim vodama pokazuje potpunu mikrobiološku rezistentnost. Takvo ponašanje se može pripisati postojanju različitih mikroorganizama u slatkim i slanim vodama koji razgrađuju

prirodne i sintetske poliestre. Za razliku od prirodnih poliestara, degradacija sintetskih poliestara veoma zavisi od prisustva specifične mikrobiološke populacije u određenom okruženju, odnosno od enzima kao njihovih produkata sposobnih za razgradnju određenih poliestara.

Mnoga laboratorijska izučavanja biodegradabilnosti polimera se izvode u tačno određenoj tečnoj sredini, sa tačno određenim mikroorganizmom ili kombijacijom više mikroorganizama, u prisustvu određenih tečnih nutirenta. Ovakva vrsta testova ima značajne prednosti prilikom izvođenja osnovnih bioloških procesa degradacije polimera zbog mogućnosti kontrole mnogih parametara kao što su: pH, temperatura, snabdevenost nutrientima, i drugo. Specijalni tečni medijumi obezbeđuju definisane i optimalne uslove za mnoge mikroorganizme što u mnogim slučajevima povećava brzinu degradacije smanjujući vreme izvođenja testa. Takođe, izvođenje ogleda u ovakvim homogenim sredinama i definisanim uslovima olakšava karakterizaciju procesa degradacije, daje dobro ponovljive rezultate, kao i lakšu detekciju produkata razgradnje. U poređenju sa laboratorijskim testovima degradacije u čvrstom medijumu, definisani uslovi u tečnoj sredini omogućavaju analizu intermedijera ili ostataka razgradnje [60]. Samo praćenjem gubitka mase polimernih filmova u kombinaciji sa detaljnim analizama međuproizvoda i ostataka polimera nakon degradacije može se dobiti uvid u mehanizam degradacije polimernog materijala [61].

Prilikom ispitivanja biodegradabilnosti polimera uzimaju se u obzir uzorak polimera koji se ispituje, preživljavanje mikroorganizama u datim uslovima, kao i proizvodi razgradnje. Za uspešno sprovođenje testova potrebna je stalna kontrola parametara okoline i populacije mikroorganizama, kao i definisanje veličine i oblika uzorka.

Detaljna ispitivanja degradacije polimera prouzrokovana mikroorganizmima u tečnim sredinama pored merenja gubitka mase, količine zaostalog organskog ugljenika, količine nastale biomase i promena na površini polimernog uzorka, treba da obuhvate i merenja utrošenog kiseonika i stvorenog ugljen-dioksida [62-64].

Biodegradabilnost se meri kao odnos količine utrošenog kiseonika ili količine stvorenog ugljen-dioksida, prema maksimalnoj, teorijskoj količini kiseonika ili ugljen-dioksida, proračunato na osnovu količine ugljenika u uzorku materijala. S obzirom da je materijal koji se testira jedini izvor ugljenika, pod dejstvom mikroorganizama i u prisustvu

kiseonika, ugljenik se konvertuje ne samo u CO₂ već i u biomasu, ostatak polimera ili oligomere i rastvoreni organski ugljenik. Produkti biorazgradnje polimera koji sadrže ugljenik omogućavaju da se postavi bilansna jednačina ugljenika koja je jednaka ukupnoj količini ugljenika u polimeru pre eksperimenta.

Mnoge metode za detekciju različitih supstanci u tečnom medijumu su modifikovane tokom razvoja saznanja o biodegradaciji polimera, a posebno analitičke metode za određivanje nastalog ugljen-dioksida [65]. Koriste se mnoge sofisticirane metode za detekciju kiseonika i ugljen-dioksida u struji vazduha sa infracrvenim detektorom i paramagnetskim O₂ senzorima. Međutim, uprkos mnogim prednostima automatskog i neprekidnog merenja, postoji i dosta nedostataka pre svega u slučaju veoma sporog razgrađivanja polimera i nemogućnosti da signal detektora ostane stabilan sve vreme eksperimenta. Alternativni postupci merenja zadržavanja neorganskog ugljenika u rastvoru (pH oko 11,5), zajedno sa konstantnom titracijom i detekcijom ugljenika su se pokazali veoma uspešni [64]. Jedan od pokušaja određivanja oslobođenog ugljen-dioksida je i nekontinualna aeracija u zatvorenom sistemu zajedno sa infracrvenim gasnim analizatorom [66] ili titracionim sistemom [67].

Izvor mikroorganizama i proces inokulacije su ključne tačke kod laboratorijskih testova degradacije polimera u tečnom medijumu. Prednost izvođenja testova u sintetičkom tečnom medijumu je taj što je polimer jedini izvor energije i ugljenika za mikroorganizme. Degradacijom polimera ne nastaje samo ugljen-dioksid, već se stvara nova biomasa koju čini 20 do 30% ugljenika u odnosu na ukupni ugljenik. Ako se kao mera za biodegradaciju uzima samo oslobođeni ugljen-dioksid potcenjuje se stvarni stepen biorazgradnje polimera koji je dostignut.

Danas su mnogobrojne metode za praćenje biodegradabilnosti polimera u tečnom medijumu standardizovane i podeljene u sledeće grupe [68]:

- standardi za laboratorijske metode određivanja biodegradabilnosti polimera
- standardi za procenu biodegradabilnosti polimera u slanim vodama
- standardi za procenu biodegradabilnosti polimera u otpadnim vodama
- standardi za procenu biodegradabilnosti polimera u anaerobnom mulju

Iako je generalno svaki biološki proces povezan sa prisustvom vode, pa i sam proces degradacije, u makrotečnom okruženju kao što su reke, jezera, mora ili tačno određeni laboratorijski medijumi, biorazgradnja polimera je značajno drugačija nego u zemlji ili kompostu. To se objašnjava prisustvom različitih vrsta i koncentracija mikroorganizama i njihovih enzima, ali i različitim difuzionim karakteristikama enzima u tečnom, odnosno čvrstom medijumu.

1.4.2 Biodegradacija polimera u čvrstoj sredini

Pod biodegradacijom polimera u čvrstoj sredini se podrazumeva razgradanja polimera u u kompostu ili zemlji potpomognuta velikim brojem mikroorganizama. Ukoliko se polimerni materijal nađe na zemlji izložen je mnogim klimatskim faktorima kao što su sunčevi zraci, temperatura, kiša, vetar, dok zakopan u zemlji je zaštićen od takvih uticaja, ali je, sa druge strane, okružen mnogobrojnim mikroorganizmima. Međutim, većini polimera, i pored ovako ekstremnih uslova, su neophodni veoma dugi vremenski periodi izloženosti uticajima sredine da bi proces razgradnje otpočeo.

Upravo zbog toga postoje standardi koji definišu kriterijume prihvatljivosti na osnovu kojih se može ustanoviti biodegradabilnost nekog polimera, tj. u kom vremenskom periodu dolazi do njegove biorazgradnje. Zahvaljujući kriterijumima prihvatljivosti mogu se izbeći eventualni negativni efekti nastali pod uticajem produkata razgradnje [69], što je posebno bitno kada se radi o polimerima u poljoprivredi i biomedicini.

Kod ispitivanja biorazgradivosti polimera u čvrstom medijumu mora biti razmotreno sledeće:

- metode za ispitivanje i procedure koje se sprovode za merenje biodegradabilnosti polimera moraju biti pouzdane, kvantitativne i ponovljive
- kriterijum prihvatljivosti moraju biti formulisani kao preventiva

Treba naglasiti da potpuno biorazgradiv polimer može pokazati limitirajuću biodegradaciju u nepovoljnim uslovima kao što su: niska temperatura, kisela sredina, nedostatak azota itd.

Inherentna biodegradacija polimera podrazumeva merenje stepena biorazgradnje polimera koji je izložen mikroorganizmima u čvrstom medijumu u laboratorijskim uslovima. Testovima se meri količina oslobođenog CO₂ ili utrošenog O₂, i određuje nivo konverzije organskog ugljenika u neorganski ugljenik, odnosno meri se mineralizacija, tj. oksidacija organskog ugljenika iz polimera u CO₂. Danas postoji nekoliko dostupnih metoda za određivanja inherentne biodegradacije polimera. Poželjno je da se usvoji metoda ispitivanja koja će moći reprodukovati realne uslove okruženja. Postoji veliki broj standardizovanih metoda za određivanje biodegradacije polimera, a jedna od njih je metoda ISO 14855 za ispitivanje biorazgradnje polimera u uslovima komposta (komunalni čvrst otpad) koji simulira realne kompostirajuće uslove [70]. Shodno tome, da bi se procenila biodegradabilnost polimera u zemljištu poželjno je koristiti testove koji omogućavaju ispunjavanje sledećih uslova: čvrst medijum, aerobne uslove, inokulum i temperaturu pogodnu za rast i razvoj mikroorganizama [71].

Standardizovana metoda ispitivanja biorazgradivosti polimera u zemlji ISO 17556 podrazumeva određivanje brzine mineralizacije merenjem potrošnje O₂ ili merenjem oslobođenog CO₂ [72].

Ispitivanje biodegradacije polimera pomoću standardne metoda ASTM D5988 (American Standard), [73], se izvodi u laboratorijskom eksikatoru na čijem dnu je polimerni materijal za ispitivanje zajedno sa zemljom ili kompostom, dok je iznad postavljen rastvor KOH ili Ba(OH)₂ koji zadržava oslobođeni CO₂ oslobođen u toku biodegradacionog procesa.

Najčešće analize polimernog materijala nakon eksperimenata biorazgradnje u čvrstom medijumu su:

- procena gubitka mase uzorka [74],
- ispitivanje mehaničkih svojstava [74],
- određivanje molarne mase [75],
- IR spektroskopija [76] i
- elektronska mikroskopija [77]

U Tabeli 1.1 [69] su dati stepeni biodegradacije nekih prirodnih i sintetskih polimera, u oglelima biorazgradnje zakopavanjam u zemlji, sa kratkim opisom izvedenih studija objavljenim u navedenoj literaturi. Poliestri, kao što su poli(hidroksibutirat), PHB,

poli(kaprolakton), PCL, poli(butilen sukcinat), PBS, pokazuju dobru biorazgradljivost u zemljištu.

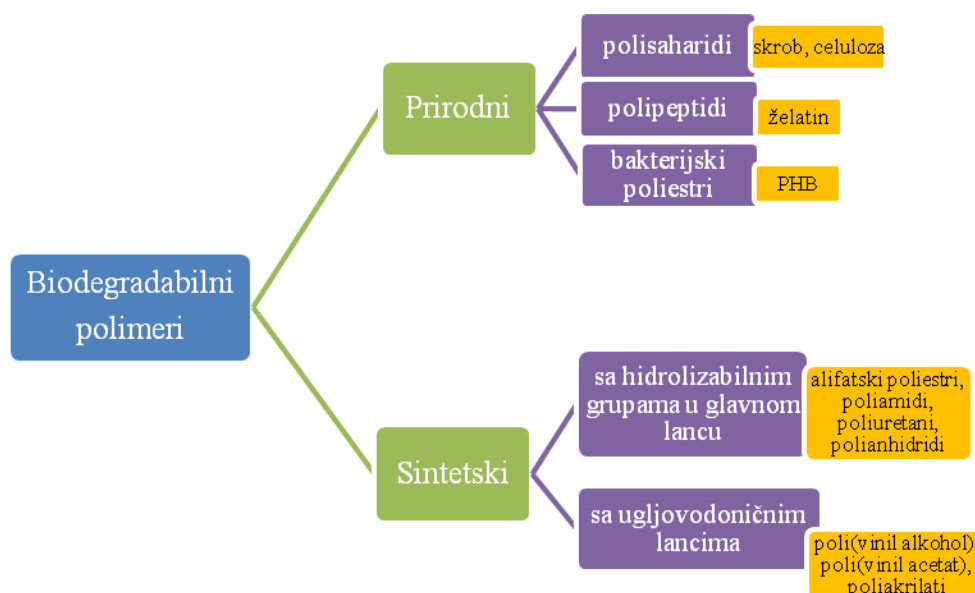
Tabela 1.1 Stepen razgradnje nekih prirodnih i sintetskih polimera nakon ogleđa zakopavanja u zemlji

Polimer	Izmerena biodegradacija
Celuloza	53% CO ₂ za 158 dana [78]
Celuloza	91% CO ₂ za 55 dana [79]
Celuloza	50% CO ₂ za 74 dana [80]
Celuloza (bakterijski)	100% gubitka mase za 9 meseci [74]
Želatin/(50 %) fenol formaldehid	4,6% gubitka mase za 2 nedelje [81]
Želatin, umrežen	100% gubitka mase za 6 dana [82]
PHB	97% CO ₂ za 55 dana [79]
PHB	95% CO ₂ za 92 dana [83]
PHB-HV kopolimer	58% gubitak mase za 24 meseca [74]
PLA (Cargill)	14% CO ₂ za 45 dana [84]
Poli(butilen sukcinat) (Bionolle 1010)	60% gubitka mase za 10 meseci [85]
Poli(butilen sukcinat) (Bionolle 1010) + kompatibilizer (Modic 15%)	100% gubitka mase za 7 meseci [85]
Poli(butilen sukcinat)-co-(butilen adipat) (Bionolle 3001)	~70% CO ₂ za 1 godinu [86]
Poli(butilen sukcinat)-co-(butilen adipat) (Bionolle 3001)/(30%) Skrob	~70% CO ₂ za 60 dana [86]
PCL	32% gubitka mase za 24 meseca [74]
PCL	~98% gubitka mase za 2 godine [87]
PCL	44% gubitka mase za 8 meseci [88]
PE	0% gubitka mase za 2 godine [87]
PE + celuloza + aditivi	40% gubitka mase za 9 meseci [89]
HDPE	otporan na biodegradaciju [90]
LDPE	MW smanjena posle 32-37 godina [91]
LDPE + (18%) skrob	~1-2% CO ₂ za 44 dana [92]
PET	0,4% gubitka mase za 8 meseci [88]
PP	3% CO ₂ za 12 nedelja [93]
PP + celuloza + aditivi	24-29% gubitak mase za 9 meseci [89]
PS	nema degradacije posle 32 godine [94]
PVA	~5% gubitak mase za 150 dana [95]
PVC	nema degradacije posle 32 godine [94]

1.5 Klasifikacija biodegradabilnih polimera

Svi biodegradabilni polimeri se mogu podeliti na prirodne i sintetske polimere [22].

Prirodni polimeri su oni polimeri koji nastaju u prirodi zahvaljujući enzimskim katalizatorima, a rast polimernog lanca započinje aktiviranjem molekula monomera unutar ćelija živih organizama složenim metaboličkim procesom. Prirodni polimeri koji sadrže hidrolizabilne veze, kao što su proteini, celuloza i skrob, su sposobni za biorazgradnju pomoću enzima iz mikroorganizama. Ovi polimeri se nazivaju još i biopolimeri. U prirodne polimere spadaju: polisaharidi (skrob, celuloza, hitin i hitozan, i drugi), polipeptidi prirodnog porekla (želatin) i bakterijski poliestri (PHB) [17], Slika 1.6.



Slika 1.6 Shematski prikaz podele biodegradabilnih polimera

Sintetski biodegradabilni polimeri se prema strukturi osnovnog lanca mogu podeliti na polimere sa hidrolizabilnim grupama u glavnom lancu (alifatski poliestri, poliamidi, poliuretani, poliuree, polianhidridi, poli(amid-enamini), polifosfazeni) i na polimere sa ugljovodoničnim lancima (poli(vinil alkohol), poli(vinil acetat), poliakrilati).

Vrsta hemijskih veza određuje brzinu hidrolitičke degradacije polimera. Mnogi sintetski biodegradabilni polimeri sadrže hidrolizabilne hemijske veze (estarska, amidna, uretanska) duž polimernog lanca koje degradiraju pomoću mikroorganizama i enzimima. Ispitivanja su pokazala da vrsta funkcionalne grupe podložna hidrolizi u osnovnom lancu polimera utiče na stepen biodegradabilnosti. Za stepen biodegradacije od posebne je važnosti koncentracija odgovarajućih biodegradabilnih funkcionalnih grupa. Generalno, polianhidridi i poliortoestri su najdegradabilniji, zatim slede poliestri i poliamidi [14].

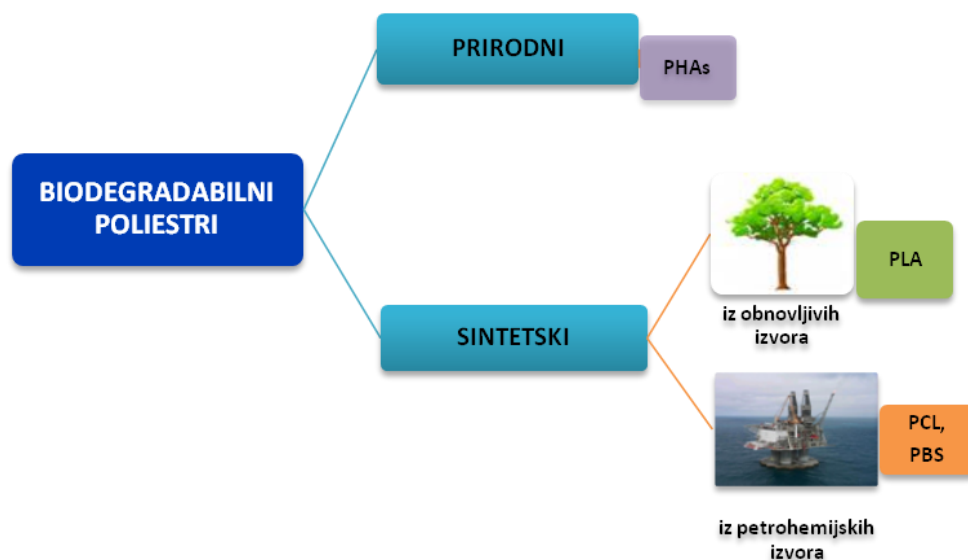
1.5.1 Alifatski poliestri

Od poliestara velikih molarnih masa pokazalo se da jedino alifatski poliestri imaju biodegradaciona svojstva. Degradaciji su podložni kako prirodni tako i sintetski alifatski poliestri [96, 97], kao i njihovi kopolimeri [37, 98-104]. Alifatski poliestri spadaju u grupu polimera koji su najpodložniji biodegradaciji zahvaljujući prisustvu veoma hidrolizabilnih estarskih grupa i fleksibilnosti njihovih lanaca.

Prama poreklu biodegradabilni poliestri se mogu podeliti na prirodne (poli(hidroksialkanoati)) i hemijski sintetisane poliestre. Shematski prikaz klasifikacije biodegradabilnih poliestara prema poreklu je dat na Slici 1.7.

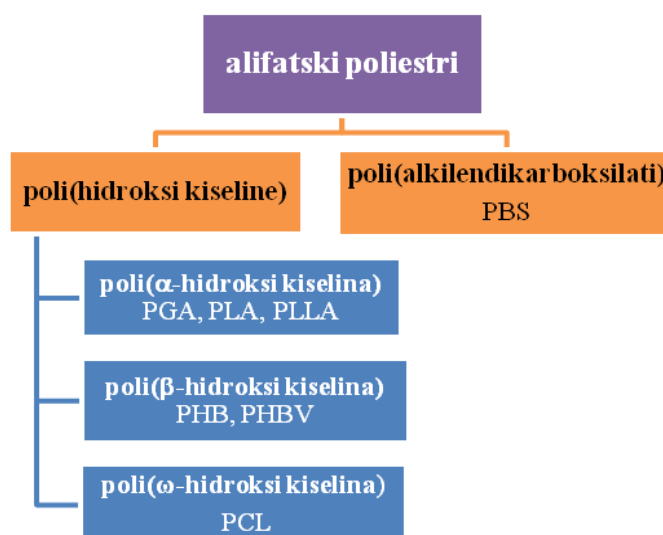
Hemijski sintetisani poliestri mogu biti poreklom iz obnovljivih izvora, kao što je poli(mlečna kiselina), ili iz petrohemijskih izvora kao što je poli(ϵ -kaprolakton) ili poli(butilen sukcinat).

Sintetski biodegradabilni poliestri se dobijaju direktnom poliesterifikacijom hidroksi kiselina ili dikiselina i diola, kao i polimerizacijom otvaranja prstena (ROP) laktona ili cikličnih diestara.



Slika 1.7 Shematski prikaz podele biodegradabilnih poli(estar etara) prema poretku

Biodegradabilni alifatski poli(estar etari) se prema načinu vezivanja osnovnih monomernih jedinica klasifikuju u dve grupe: poli(alkilendikarboksilati) kao što je poli(butilen sukcinat), i poli(hidroksi kiseline) [105, 106]. Shematski prikaz klasifikacije poli(estar etara) prema načinu vezivanja osnovnih monomernih jedinica je dat na Slici 1.8.



Slika 1.8 Shematski prikaz klasifikacije alifatskih poli(estar etara) prema načinu vezivanja osnovnih monomernih jedinica

Poli(hidroksi kiseline) mogu biti u zavisnosti od položaja OH grupe poli(α -hidroksi kiseline) (PGA, PLA), poli(β -hidroksi kiseline) (PHB, PHBV) i poli(ω -hidroksi kiseline) (PCL).

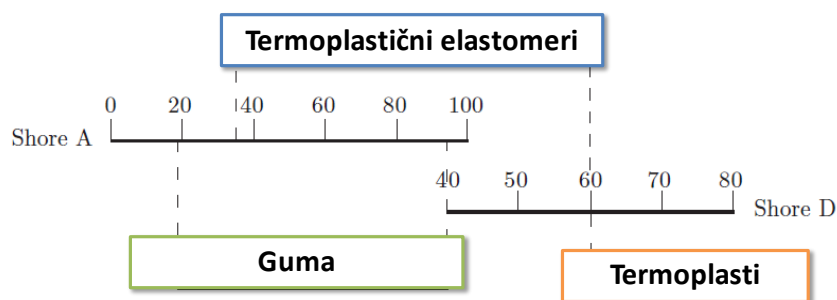
Prirodni alifatski poliestri nastaju tokom fermentacije šećera pomoću velikog broja raznovrsnih mikroorganizma pri čemu nastaju poli(hidroksibutirati) (PHB). Određene bakterije mogu proizvesti niz prirodnih kopolimera na bazi hidroksibuterne kiseline i hidroksivalerinske kiseline, PHBV. S obzirom da neki mikroorganizmi proizvode PHB i PHBV, drugi mikroorganizmi koriste ove polimere kao izvor nutrienata, pri čemu dolazi do razgradnje ovih polimera. Brzina degradacije zavisi od velikog broja prirodnih faktora sredine u kojoj se nalazi polimer, kao i od površine polimernog uzorka, molarne mase i stepena kristaliničnosti. Mnoge organizacije su po ugledu na prirodno dobijanje PHB patentirale mikrobiološku proizvodnju mnogih poli(hidroksialkanoata), PHA.

Sintetski alifatski poliestari dobijeni iz dikarboksilnih kiselina sa 6 do 12 C atoma brže degradiraju od poliestara dobijenih od kraćih ili dužih monomera. Da bi sintetski polimer degradirao enzimskim putem polimerni lanac mora biti u stanju da se uklopi sa aktivnim mestom na enzimu. To je razlog zašto su fleksibilni alifatski poliestri biorazgradivi za razliku od krutih aromatskih poliestara.

Alifatski poliestri kao najintenzivnije proučavana grupa polimera, zahvaljujući svojim biodegradabilnim i biokompatibilnim svojstvima, našli su veliku primenu u poljoprivredi i medicini.

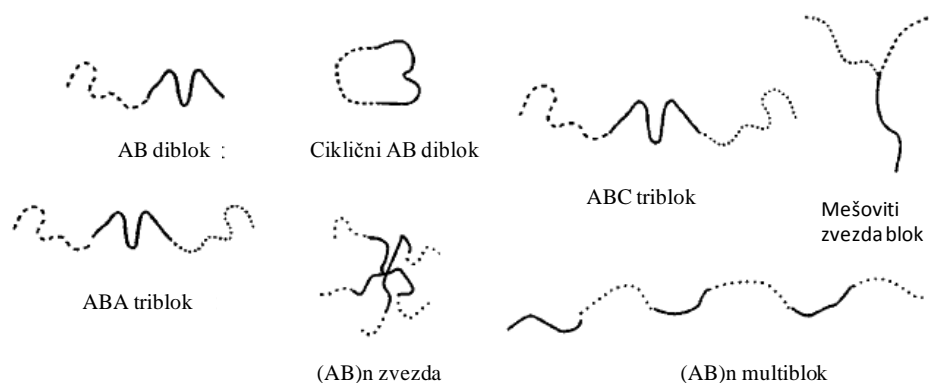
1.6 Termoplastični elastomeri

Termoplastični elastomeri, TPE, su relativno nova i velika grupa inženjerskih polimera, tehnološki vrlo atraktivnih zbog mogućnosti njihove prerade kao termoplasta, uz istovremeno posedovanje elastomernih svojstava umreženih polimera na dovoljno niskim temperaturama. Svojstva termoplastičnih polimera su između mekih, fleksibilnih i elastičnih svojstava gume i krutih termoplasta. Na Slici 1.9 su prikazani pojedinačni položaji na skali tvrdoće po *Shore*-u za termoplaste, gumu i termoplastične polimere [107].



Slika 1.9 Skala tvrdoće po *Shore*-u za termoplaste, gumu i termoplastične polimere [107]

Značajni deo industrijskih TPE predstavljaju blok kopolimeri koji se sastoje iz dva ili više polimernih lanaca povezanih preko funkcionalnih grupa koje su na krajevima lanaca. Linearni blokovi obuhvataju dva ili više polimernih lanaca u nizu, dok „zvezdaste“ blok kopolimere čini više od dva linearna bloka koja polaze iz zajedničke tačke grananja. Različite arhitekture mogućih blok kopolimera su date na Slici 1.10.



Slika 1.10 Različite arhitekture blok kopolimera

Termoplastični blok kopolimeri se mogu dobiti različitim postupcima sinteze u zavisnosti od željene arhitekture.

- **Anjonska polimerizacija** se koristi za dobijanje nekoliko bitnih klasa blok kopolimera, uključujući i SBS tip kopolimera.
- **Katjonska polimerizacija** se koristi za sintezu TPE na bazi stirena i izobutilena (S-iB-S).
- **Kontrolisana/živa radikalna polimerizacija** je među najmlađim razvijenim metodama za sintezu TPE.
- **Polimerizacija Ziegler-Natta katalizatorima** se koristi za sintezu nekoliko TPE sa poliolefinским blokovima.
- **Poliadicija** se koristi za sintezu multiblok termoplastičnih poliuretana koristeći diizocijanate, diole velikih molarnih masa, kao i produživače lanaca.
- **Esterifikacija i poliamidacija** za sintezu poliestarskih i poliamidnih elastomera
- **Transesterifikacija** za sintezu kopoliestar elastomera
- **Katalitička kopolimerizacija olefina** za dobijanje termoplastičnih poliolefina
- **Direktna kopolimerizacija** se koristi u slučaju reakcije etilena sa metakrilnom kiselinom

Među sintetske biodegradabilne termoplastične elastomere spadaju [33]:

- poliuretani
- polifosfazeni
- poli(estar etri)
- poli(ϵ -kaprolakton) kopolimeri sa glikolidima i laktidima
- poli(1,3-trimetilen karbonat) i kopolimeri
- poli(estar amidi)

Posebnu grupu termoplastičnih elastomera čine polimeri koji poseduju specifična biološka svojstva a nazivaju se još i **bioelastomeri**. Bioelastomere odlikuje odlična biokompatibilnost sa tkivima, imaju temperature ostakljivanja nižu od temperature tela (35-40 °C), kao i odgovarajuća mehanička svojstva. Primena takvih materijala može biti različita na polju medicine, u dijagnostici, tretmanima, obnovi ili zameni tkiva, itd. Bioelastomeri se mogu podeliti na bioelastomere pogodne za dugoročnu primenu i biodegradabilne elastomere za primenu u određenom vremenskom periodu

Kako su mnoga tkiva u organizmu elastičnih karakteristika, upotreba biodegradabilnih bioelastomera kao nosača za obnovu ili zamenu tkiva pokazala se veoma uspešnom bez ikakvih iritacija za ostala okolna tkiva [108].

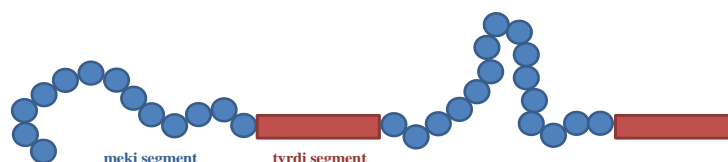
Zahvaljujući postojanju hidrolizabilnih veza, za biodegradabilne termoplastične elastomere brzina biodegradacije je jedna od najbitnijih karakteristika, bilo da se radi o degradaciji koja je hemijski ili enzimski katalizovana, ili o oksidacija kao bitnom tipu degradacije.

Jedan od kriterijuma koji određuje primenu biodegradabilnih biopolimera je na osnovu mehanizma biorazgradnje. Kod površinske degradacije moguće je predvideti brzinu degradacije, zato što se degradacija dešava samo na površini polimera. Ovakve karakteristike degradacije su poželjne kod sistema za kontrolisano otpuštanje lekova, gde brzina otpuštanja leka direktno zavisi od brzine degradacije polimerne matrice. Kod degradacije u masi, polimer gubi masu kroz celu zapreminu, ali početna veličina uzorka se može održati bez promena duže vreme. Degradacija u masi je poželjna kod biomaterijala koji se koriste u inženjerstvu tkiva.

1.6.1 Termoplastični poli(estar etar) elastomeri

Termoplastični poli(estar etar) elastomeri su grupa relativno novih polimernih materijala sve važnijih za različite primene u industriji. Termoplastični kopoliestar elastomeri su razvijeni 60-tih godina prošlog veka, kada je je *Coleman* prvi opisao njihovo dobijanje, a prvu komercijalizaciju je izveo DuPont 1972. godine pod imenom Hytel[®] [109, 110]. To je nasumično segmentirani kopolimer koji se sastoji od poli(tetrametilenoksid tereftalata) kao mekog segmenta, i poli(tetrametilen tereftalata) kao tvrdog segmenta. Karakteriše ga velika zatezna čvrstoća, visoka elastičnost i odlična fizička i dinamičko-mehanička svojstva, pa je našao široku primenu u mnogim industrijskim granama kao inženjerski materijal. Slični proizvodi koji su komercijalizovani su Pelprene[®] (GAF Corporation kasnih 70-tih godina prošlog veka) , Ecdel[®] (Eastman Chemical Co. 1983. godine) i Lomod[®] (General Electric Corporation 1985. godine). Danas termoplastične poliestar elastomere proizvode još i DSM (Holandija, Arnitel[®]) [111], Elena (Poljska, Elitel[®]), [112] i Celanese (USA, Riteflex[®]) [113].

Termin termoplastični poliestar elastomer, TPEE, je u širokoj upotrebi za segmentirane poli(estar etre) multiblok kopolimere čija je opšta formula $(-A-B-)_n$ [114]. To su kopolimeri sa naizmenično raspoređenim polietrima duž polimernog lanca povezanih estarskim vezama. U sastav poli(estar etara) ulaze ponavljajući blokovi visoke temperature topljenja sposobni da kristališu (tvrdi segmenti) i amorfni blokovi sa relativno niskom temperaturom ostakljivanja (meki segmenti). Tvrde segmente čine kratki kristališujući poliestarski lanci, dok meke segmente čine alifatski polietri i nekrystališujući poliestarski lanci, Slika 1.11.



Slika 1.11 Shematski prikaz strukture segmentiranih poli(estar etar) kopolimera sastavljenih od mekih poliestarskih i tvrdih poliestarskih segmenata

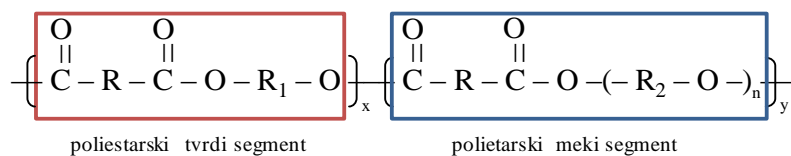
Na temperaturi korišćenja ovi materijali pokazuju otpornost na deformacije zbog prisustva fizičkog umreženja mikrokristalima, koji nastaju delimičnom kristalizacijom tvrdih segmenata. Na procesnoj temperaturi, iznad temperature topljenja, kristali se tope i formiraju viskozni rastop koji se može oblikovati korišćenjem uobičajenih postupaka za preradu termoplastičnih polimera. Nakon hlađenja tvrdi segmenti rekristališu, formirajući dvofaznu morfologiju i zadržavajući željeni oblik polimernog materijala. Variranjem udela mekih i tvrdih segmenata u polimernom lancu kreiraju se proizvodi sa svojstvima od izrazito mekih elastomera do veoma tvrdih termoplastičnih elastomera.

Velike razlike u hemijskom sastavu i fleksibilnosti mekih i tvrdih segmenata uzrokuju pojavu fazne separacije i formiranje amorfnе faze bogate polietarskim segmentima ($T_g < -40\text{ }^\circ\text{C}$) i tvrde kristalinične poliestarske faze sa visokom temperaturom topljenja (T_m do $200\text{ }^\circ\text{C}$) [115]. Mehanička i fizička svojstva TPEE zavise od molarne mase, odnosa mekih i tvrdih segmenata, dužine mekih i tvrdih sekvenci, vrste i molarne mase mekih segmenata, udela mekih segmenata, i drugo.

Jedna od značajnih karakteristika poli(estar etara) je i mogućnost degradacije usled povećane hidrofilnosti polimera izazvane ugradnjom mekih hidrofinih segmenata (PEO) u poliestarske lance (PET ili PBT).

1.6.1.1 Hemijska struktura termoplastičnih poli(estar etara)

Termoplastični poli(estar etri) elastomeri se definišu kao segmentirani kopolimeri ili multiblok poli(estar etri) čija je opšta formula prikazana na Slici 1.12.



$\text{R}_1, \text{R}_2 - \text{C}_{2-4}$ alifatski lanac

R – aromatski prsten ili alifatski niz $n = 14-28; x = 3-40; y = 1-3$ [116]

Slika 1.12 Opšta formula segmentiranih poli(estar etara)

Za sintezu poli(estar etara) najčešće se upotrebljavaju poli(alkilen etri) kao fleksibilni hidrofilni segmenti i to: poli(tetramilen oksid), PTMO [117], poli(propilen oksid), PPO [118] i poli(etilen oksid), PEO [119-121]. Poli(alkilen etri) se sintetišu uglavnom jonskim polimerizacijama otvaranja prstena [122]. Kao meki segmenti se koriste polietri čije su molarne mase u opsegu od 600 do 3000 g/mol. Oni poseduju odličnu biokompatibilnost koja je posledica fleksibilnosti njihovih lanaca, netoksičnosti i velike hidrofilnosti. Mnogi komercijalni termoplastični poliestar elastomeri imaju PTMO kao fleksibilne segmente (Hytrel[®]- DuPont, Elitel[®]- Elena, itd). PTMO ima tendenciju da kristališe u slučaju molarne mase iznad 1500 g/mol što smanjuje udeo amorfne faze u materijalu. Kristalinični domeni PEO su nađeni i kod kopolimera PEO/PBT, ali samo u slučaju kada je molarna masa polietra PEO bila 2000 g/mol i veća, i pri malim masenim udelima PBT [123, 124]. Korišćenje kopolietara kao što je PTMO sa PEO ili PTMO sa PPO, omogućava da se održi amorfna struktura polietara. Međutim, budući da je kopolimerizacija PTMO sa PPO ili PEO teško izvodljiva, najčešće se koriste smeše ovih poli(alkilen etara).

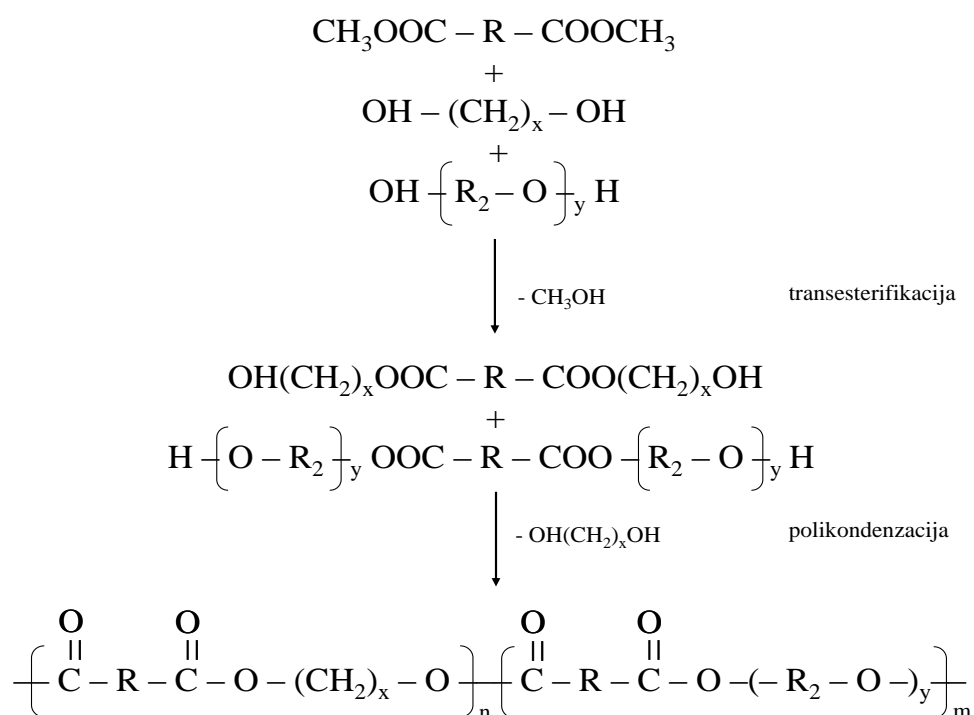
Za dobijanje kristališućih tvrdih segmenata koriste se diestri dikarboksilnih kiselina (diestartereftalne kiseline i diestar sukcininske kiseline) i dioli male molarne mase kao što su etilenglikol i 1,4-butandiol.

1.6.1.2 *Sinteza poli(estar etara) i mehanizam reakcije polikondenzacije*

Multiblok kopolimeri poli(estar etri) se sintetišu visokotemperaturnom stupnjevitom polikondenzacijom u stanju rastopa iz diestara karboksilnih kiselina, diola male molarne mase i dihidroksilnih polietara. Sinteza segmentiranih kopolimera se sastoji iz dva stupnja odigravanja reakcije: transesterifikacije i polikondenzacije [116]. Shematski prikaz sinteze segmentiranih poli(estar etara) je dat na Slici 1.13.

Prvi stupanj podrazumeva reakciju transesterifikacije između diestara karboksilnih kiselina, diola male molarne mase i polietar glikola na temperaturama od 150 do 210 °C, na atmosferskom pritisku i u inertnoj atmosferi azota. Transesterifikacija se odvija uz višak diola i pri stepenima konverzije u opsegu od 80 do 90%. S obzirom da je reakcija transesterifikacije ravnotežna reakcija, neophodno je konstantno uklanjanje sporednog proizvoda iz reakcione smeše da bi se favorizovalo dobijanje glavnog proizvoda.

U drugom stupnju sinteze reakcija polikondenzacije se odigrava na povišenim temperaturama (od 230 do 270 °C), i pri sniženom pritisku (40-133 Pa) koji omogućava lakše uklanjanje diola iz sistema [98, 118, 119, 123, 125]. Brzina druge faze reakcije polimerizacije zavisi od brzine difuzije glikola i eliminacije glikola iz reakcione smeše. Manji pritisak u reakcionom sudu omogućava lakše izdvajanje malih glikola iz reakcione smeše. Povećanje molarne mase proizvoda i viskozitetnog broja su kontrolisani samom reakcijom polikondenzacije, tj. njenim napretkom u datim uslovima. Realno vreme odvijanja reakcije polikondenzacije u stanju rastopa može biti određeno u praksi kao vreme neophodno da bi se dostigao maksimalni viskozitet ili kao vreme kada se uočava drastično smanjenje brzine mešanja reakcione smeše. Određivanje uticaja strukture, udela i molarne mase polietara na vreme izvođenja sinteze kopolimera moguće je samo pri sličnim uslovima odvijanja reakcije polikondenzacije.

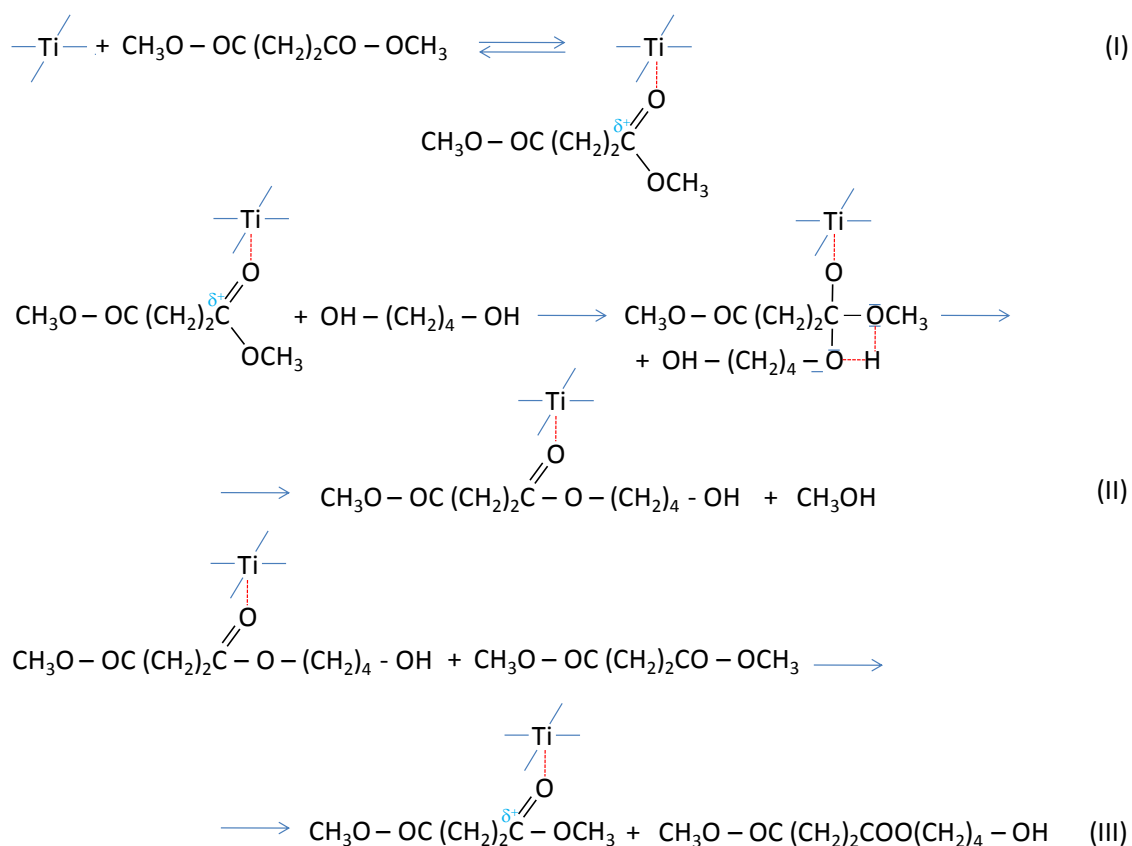


Slika 1.13 Shematski prikaz sinteze poli(estar etara)

Reakcije transesterifikacije su veoma spore reakcije, pa je sinteze neophodno voditi u prisustvu katalizatora da bi se dobili poliestri velikih molarnih masa [126-128]. Katalizator ima ulogu u smanjenju vremena izvođenja sinteze i kontrolisanju strukture i svojstava polimera. Jake kiseline su veoma dobri katalizatori, ali s obzirom da se na visokim temperaturama njima mogu katalisati i mnoge sporedne reakcije i time ugroziti kvalitet polimera, upotreba kiselina kao katalizatora je veoma ograničena. Katalizatori koji se koriste sa velikim uspehom u reakcijama stupnjevite polimerizacije u masi na visokim temperaturama u opsegu od 160 do 290 °C su soli metala i oksidi, kao i organometalna jedinjenja (titanijuma, kadmijuma, natrijuma, magnezijuma, zinka itd.) [129].

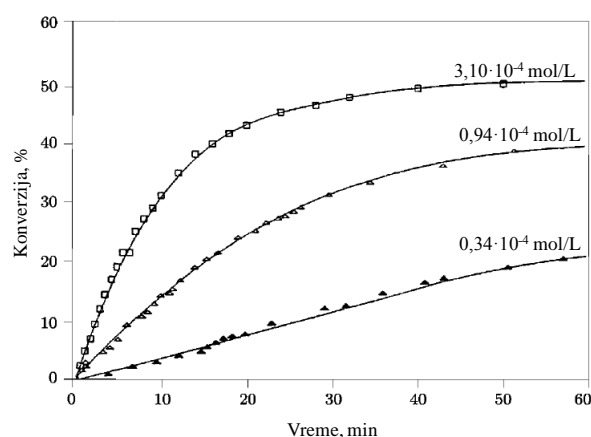
Izučavanje kinetike ovih reakcija je veoma komplikovano, a reakcioni mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni. Priroda polimera reakcione smeše dodatno komplikuje pokušaj interpretacije kinetičkih parametara reakcije dobijanja poliestara u masi. Polarnost reakcione smeše se drastično menja tokom reakcije od relativno polarne smeše diol – estar dikarboksilne kiseline do relativno nepolarnog poliestra velike molarne mase. Štaviše, kinetika reakcije je difuziono kontrolisana pri većim stepenima konverzije usled povećanja viskoznosti reakcione smeše. Mehanizam koji se smatra prihvatljivim uključuje interakciju karbonilnih grupa sa atomom metala iz katalizatora, favorizujući nukleofilni napad alkoksi liganda ili završnih hidroksilnih grupa na odgovarajući atom ugljenika. Mehanizam transesterifikacije između diestara karboksilnih kiselina (dimetilestar sukcinke kiseline) i diola (1,4-butandiol) katalizovan $Ti(OBu)_4$ je prikazan na Slici 1.14, [130].

Za prvi korak (I) u mehanizmu reakcije transesterifikacije se može pretpostaviti da se radi o ravnotežnoj reakciji, dok se za korake (II) i (III) smatra da su nepovratne reakcije zbog velike koncentracije diestra sukcinke kiseline i deficita nastalog međuproizvoda i sporednog proizvoda.



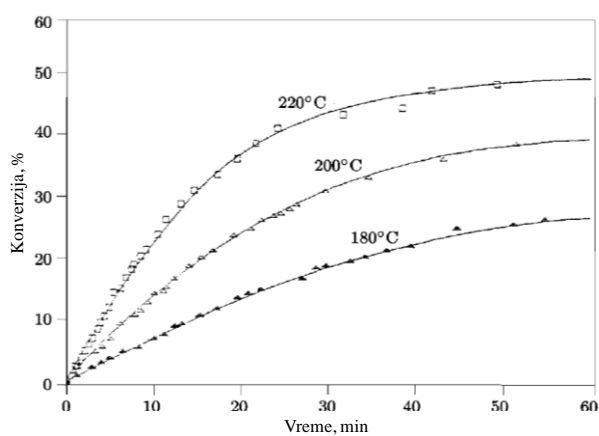
Slika 1.14 Mehanizam reakcije transesterifikacije između dimetilestra sukcinске kiseline i butandiola u prisustvu katalizatora $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$

Kinetika reakcije dobijanja poli(estara) i uticaj različitih fizičko-hemijskih faktora na reakciju su proučavani i objavljeni u mnogim radovima [128, 131-133]. Isto tako, velika pažnja je posvećena i načinu sintetisanja poli(estar etara). Reaktivnost dihidroksilnog-poli(tetrametilen oksida), PTMO, sa dimetil tereftalatom zavisi od temperature reakcione smeše, koncentracije katalizatora i molarne mase polietara, kao bitnih faktora koji utiču na brzinu hemijske reakcije transesterifikacije ([127, 134]. Tokom izvođenja sinteze u trajanju od 60 minuta najveći stepen konverzije 50% se postiže pri najvećoj koncentraciji katalizatora od $3,1 \cdot 10^{-4}$, Slika 1.15.

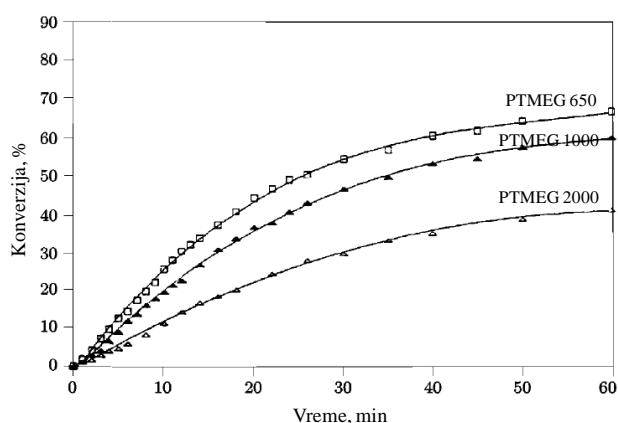


Slika 1.15. Uticaj koncentracije katalizatora na reakciju transesterifikacije DMT sa PTMO (1000); T = 200 °C, [PTMO]/[DMT] = 3,0 [127]

Takođe, primećeno je da se pri povećanju reakcione temperature značajno utiče na povećanje brzine konverzije reaktanata u polimer, Slika 1.16. Pri temperaturi od 220 °C dostiže se najviši stepen konverzije (između 40 i 50%) u odnosu na niže temperature za isto vreme odvijanja reakcije transesterifikacije (60 minuta). To je, s druge strane, daleko manje od stepena konverzije dobijenog pri reakciji transesterifikacije između DMT i butandiola (~90%), što govori o reaktivnosti butandiola i PTMO polietra. Veliki makromolekulski lanci polietara otežavaju njihovo kretanje u reakcionoj smeši, pa su polietri sa manjom molarnom masom reaktivniji, Slika 1.17.



Slika 1.16 Uticaj reakcione temperature na transesterifikaciju DMT sa PTMO (1000); koncentracija katalizatora: $0,94 \cdot 10^{-4}$ mol/l, [PTMO]/[DMT] = 3,0 [127]



Slika 1.17 Uticaj molarne mase PTMO na konverziju metil estarskih grupa na 200 °C; koncentracija katalizatora: $0,94 \cdot 10^{-4}$ mol/l, $[PTMO]/[DMT] = 3,0$ [127]

Sinteze segmentiranih kopoliestara se uglavnom izvode u rastopu, ali se mogu koristiti i inertni rastvarači čime se omogućava efikasnije uklanjanje sporednih proizvoda iz reakcione smeše i rad na nižim temperaturama.

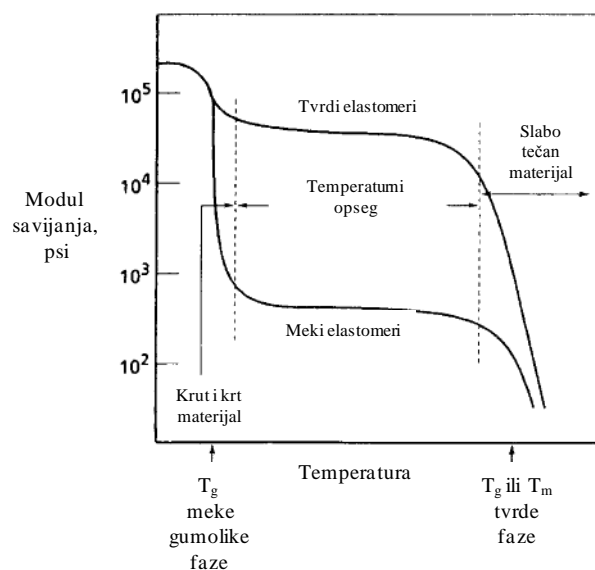
Ukoliko je neophodno dobiti polimer velikih molarnih masa uvodi se i treći stupanj sinteze poli(estar etara), tzv. postpolimerizacija u čvrstom stanju [135-138]. Ovaj stupanj je posebno važan u slučaju kristaliničnih kondenzacionih polimera sa visokom temperaturom topljenja na kojima je moguća termička degradacije u rastopu. Polikondenzacija u čvrstom stanju se izvodi u vakuumu ili u inertnoj atmosferi, pri čemu se polimer zagreje do temperature 20-50 °C ispod temperature topljenja koja omogućava odvijanje reakcije, a ne izaziva termičku degradaciju.

1.6.1.3 Fizičke karakteristike i fazna separacija segmentiranih poli(estar etara)

Kombinujući meke hidrofilne i tvrde hidrofobne segmente u polimernom lancu dobija se kopolimer sa karakteristikama različitim od odgovarajućih homopolimera.

Kristališuća čvrsta faza predstavlja fizička umreženja termoplastičnog poli(estar elastomera) dajući mu određenu jačinu. Elastomerna faza bi pod naponom, bez čvrste faze, bila slobodna da teče, pa bi polimer bio praktično neupotrebljiv. S druge strane, elastomerna faza daje polimeru fleksibilnost i elastičnost. Kada se čvrsta faza istopi ili rastvori u određenom rastvaraču, materijal može da teče i može da se preradi

uobičajenim procesnim postupcima. Nakon hlađenja ili otparavanja rastvarača, polimerni materijal vraća svoju jačinu i elastičnost. Pojedinačni segmenti kopolimera koji čine reprezentativne faze zadržavaju svoje karakteristike u određenoj meri, tako da meka faza pokazuje specifičnu temperaturu ostakljivanja (T_g), a tvrda faza temperaturu topljenja kristalita (T_m) [139]. Ove temperature predstavljaju prelazak iz jednog u drugo fizičko stanje termoplastičnog elastomera, odnosno iz staklastog u gumoliko stanje, kao i iz gumolikog stanja u stanje rastopa. Kao primer, prikazana je promene modula savijanja termoplastičnog elastomera u širokom intervalu temperatura, Slika 1.18, kada se javljaju četiri izrazite oblasti ponašanja polimera: staklasto stanje na niskim temperaturama (ispod T_g), oblast staklastog prelaza, oblast gumolikog ponašanja i oblast tečenja iznad T_m . Za TPEE je svojstven širok temperaturni interval prelaska iz staklastog stanja u gumoliko stanje od -80 do 20 °C.



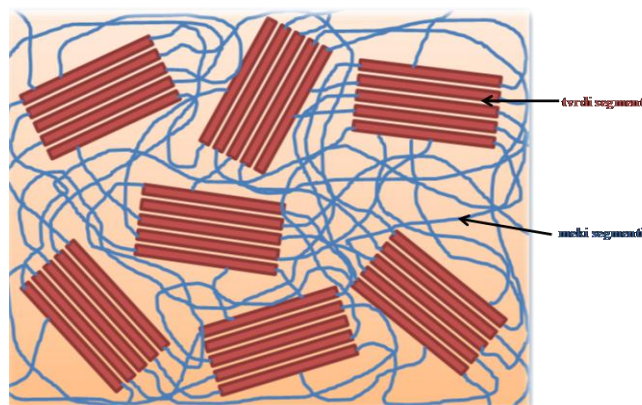
Slika 1.18 Promena modula savijanja termoplastičnih elastomera u zavisnosti od temperature [140]

Često blok kopolimeri pokazuju nekoliko temperatura topljenja i temperatura ostakljivanja ukazujući na različite organizacije segmente koji ulaze u sastav kopolimera. Tako su *Fakirov* i saradnici [124, 141] proučavali uticaj udela i dužine pojedinih blokova na svojstva poli(estar etara) na bazi PEO i PBT. Korišćenjem DSC i X-zraka (SAXS i WAXS) nađeno je da u kopolimerima PEO/PBT postoje četiri tipa

različitih domena: kristalinični PBT, amorfni PBT, kristalinični PEO i amorfni PEO, a da udeo pojedinih faza zavisi od uslova polimerizacije, termičke i mehaničke predistorije polimernog uzorka.

Pri niskim temperaturama, koje su ispod temperature ostakljivanja elastomerne faze, obe faze su čvrste, tako da je materijal krut i krt. Iznad T_g elastomerna faza omekšava i materijal postaje elastičan, nalik konvencionalnoj vulkanizovanoj gumi. Kako se temperatura povećava, modul elastičnosti ostaje relativno konstantan (gumoliki plato) sve do temperature kada čvrsta faza omekšava i počinje da teče. Iznad te temperature polimer prelazi u stanje rastopa, tj. postaje viskozni fluid. Na osnovu ovog, očigledno je da temperatura primene polimera leži u temperaturnom opsegu između T_g elastomerne (amorfne) faze i T_g ili T_m čvrste (kristalinične) faze. Najčešće je u pitanju širok temperaturni interval primene i kreće se od -55 do 150 °C [142].

Blendiranjem hidrofilnog i hidrofobnog homopolimera, usled njihove nemešljivosti, doći će do fazne separacije. I u slučaju multiblok kopolimera sa različitim segmentima, koji su kovalentno povezani, javlja se fazna separacija. Hlađenjem rastopa poli(estar etara) koji čine homogenu smešu tvrdih i mekih segmenata, dolazi do kristalizacije tvrdih estarskih segmenata što predstavlja pokretačku silu za pojavu mikro- i nanofazne separacije stvarajući na taj način dvofaznu morfologiju poli(estar etara) [142, 143], Slika 1.19.



Slika 1.19 Shematski prikaz morfolologije poli(estar etara)

Pojava fazne separacije zavisi od udela tvrde faze u mekoj fazi i dužine segmenata. *Higashiyama* i saradnici [144] su sintetisali termoplastične poliestarske elastomere sa različitom distribucijom i dužinom PBT i PTMO segmenata. Hemijska struktura dobijenih kopolimera je proučavana ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom, kojom je ustanovljeno da je formiranje dugačkih fleksibilnih lanaca u PBT-blok-PTMO kopolimerima veće kad je manji sadržaj PBT.

Povećanje molarne mase kopolimernih blokova favorizuje faznu separaciju. Fazna separacija se javlja kod poli(estar etara) koji su dobijeni iz polietarskih pretpolimera velikih molarnih masa (≥ 1000 g/mol) [116].

Poznato je da hemijska struktura i način dobijanja utiču na stepen fazne separacije. Bitni elementi fazne strukture su stepen kristaliničnosti čvrste faze, veličina i oblik kristala, kao i kontinualnost različitih faza i veličina i oblik mekih i tvrdih domena [142]. U zavisnosti od uslova hlađenja rastopa kopolimera, mogu nastati različite kristalne forme kao što su sferuliti, dendriti, lamele ili čak monokristali. Pri uslovima sporog hlađenja ili izotermnog odgrejavanja (annealing) blizu temperature topljenja favorizuje se stvaranje sferulitnih formacija. Naglo hlađenje, s druge strane, može rezultovati formiranjem isprepletenih, neorijentisanih, individualnih lamela.

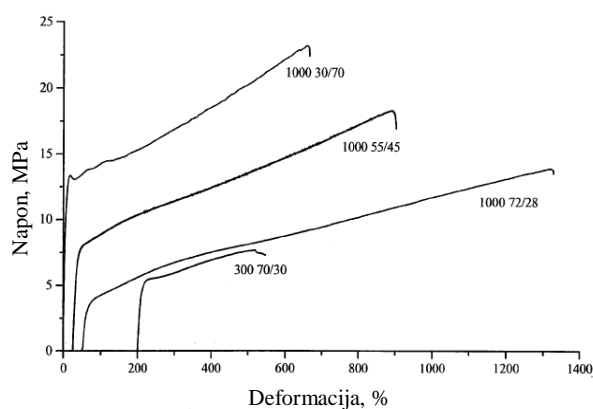
Fazne karakteristike su detaljno proučavane, budući da mehaničke karakteristike zavise od fazne separacije i morfologije kopolimernog uzorka.

1.6.1.4 *Mehaničke karakteristike biodegradabilnih poli(estar etara)*

Postojanje multiblok segmenata i dvofazne strukture omogućava da poli(estar etri) imaju odlična mehanička svojstva.

Mehaničke karakteristike polimera, kao što su modul elastičnosti (Jungov modul), zatezna čvrstoća, jačina na udar i druge, mogu biti podešavane prema potrebi variranjem udela tvrdih segmenata, kao i dužine mekih segmenata. Uopšteno posmatrano, za materijale sa dobrom elastičnošću ključan faktor je dužina mekog segmenta i udeo kristališuce tvrde faze. Ugrađeni meki segmenti male molarne mase daju krte kopolimere, dok duži meki segmenti značajno povećavaju elastičnost kopolimera. Na Slici 1.20 je prikazana zavisnost napon - deformacija za seriju segmentiranih

kopoliestara na bazi poli(etilen oksida), PEO i poli(butilen tereftalata), PBT različitih masenih udela i molarnih masa mekih segmenata [123].

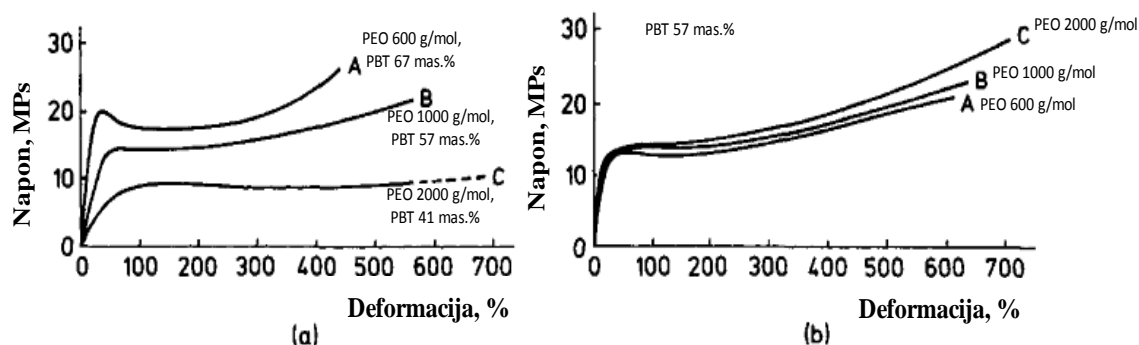


Slika 1.20 Tipična zavisnost napon-deformacija multiblok kopolimera PEO/PBT različitog sastava i molarne mase PEO [123]

Zatezna čvrstoća kopolimera, različitog sastava, a iste molarne mase PEO (M_n 1000), se smanjuje sa povećanjem masenog udela PEO od 23 do 14 MPa. U isto vreme opadaju i vrednosti za modul elastičnosti, dok istežanje pri kidanju raste od 600 do 1300%.

U slučaju konstantnog udela mekih i tvrdih segmenata sa porastom molarne mase PEO od 300 do 1000 g/mol vrednosti zatezne čvrstoće raste od 7,7 do 14 MPa, kao i izduženje pri kidanju od 490 do 1300%. U slučaju konstantnog odnosa mekih i tvrdih segmenata, mehaničke karakteristike su značajno poboljšane kod kopolimera sa PEO veće molarne mase zbog naglašenije fazne separacije mekih i tvrdih segmenata.

Fakirov i saradnici [124, 141] su izučavali mehaničke karakteristike kopolimera na bazi poli(etilen oksida) i poli(butilen tereftalata), PEO/PBT različitih udela oba segmenta i dužine blok polietara. Povećanje molarne mase PEO segmenata (600, 1000 i 2000 g/mol) i smanjenje masenog udela tvrdih PBT segmentata (67%-kriva A, 57%-kriva B i 41%-kriva C) je uticalo na postepene promene u mehaničkom ponašanju poli(estar etara), od inženjerskih termoplastičnih polimera do gumolikih materijala, Slika 1.21 a). Pad u naponu materijala pri tzv. formiranju vrata na uzorku polimera i opadanje zatezne čvrstoće, kao i skokovit rast vrednosti za istežanje pri kidanju su samo neke mehaničke karakteristike kopolimera PEO/PBT koje su uočene pri povećanju molarne mase PEO i smanjenju masenog udela PBT segmenata.



Slika 1.21 Zavisnost napon deformacija poli(estar etara) sa različitim molarnim masama PEO (600, 1000 i 2000) i masenim udelima PBT: a) 67 mas.% (A), 57 mas.% (B) i 41 mas.% (C); b) 57 mas.% (A, B i C)

Značajno manje razlike u mehaničkom ponašanju kopolimera istog masenog udela tvrdih segmenata, a različite molarne mase mekih polietarskih segmenata, i ovde potvrđuju činjenicu da mehanička svojstva termoplastičnih elastomera u velikoj meri zavise od masenog udela oba segmenta, Slika 1.21 b).

Zbog prisustva mekih segmenata, poli(estar etre) odlikuje velika elastičnost i povratna deformacija, za razliku od homopolimera PBT koji je tipični termoplast. Značajne razlike u ponašanju kopolimera i homopolimera su još jedan dokaz da su polietri ugrađeni u makrolance, tj. da je dobijena blok kopolimerna struktura.

Mehaničke karakteristike nekih termoplastičnih multiblok poli(estar etara) sa biodegradabilnim svojstvima su date u Tabeli 1.2.

Tabela 1.2 Mehaničke karakteristike nekih biodegradabilnih poli(estar etara)

Kopolimer	Istezanje pri kidanju, %	Zatezna čvrstoća, MPa	Modul elastičnosti, MPa	Ref.
PEG/PBT	500-1300	8-23	39-322	[145]
PPG/PBS	428-951	15-31	-	[118]
PEG/PBS	160-330	20-24	-	[120]
PTMO/PBS/PBT	300-1400	36-47	7,5-35	[98], [121]

1.6.1.5 Termička degradacija i antioksidansi

Mnogi organski materijali uključujući i polimere reaguju sa kiseonikom gubeći mehaničke karakteristike, kao što je zatezna čvrstoća, pri čemu materijal postaje krt, dobija pukotine na površini ili menja boju. Ova tipična manifestacija oksidacije se odnosi na proces starenja, a posledica oksidacije na hemijsku strukturu polimera se zove degradacija. Starenje i oksidacija se mogu sprečiti dodatkom inhibitora, hemijskih supstanci koje se zovu antioksidansi. Vrsta i količina antioksidansa koji se koristi zavisi od tipa polimera i njegove primene. Najčešće se koristi oko 0,05-1 mas.% antioksidansa u odnosu na masu polimera.

S obzirom da priroda reakcije polikondenzacije zahteva rad na visokim temperaturama (od 240 do 280 °C) i niskom pritisku javlja se proces termičke i termooksidativne degradacije [146], koji ima za posledicu smanjenje viskozitetnog broja i povećanja broja karboksilnih grupa. Takođe, pri preradi termoplastičnih poliestar elastomera na visokim temperaturama u opsegu od 170 °C do 250 °C, potrebno je sačuvati polimer od eventualne termičke degradacije. Posebno su termički labilne i podložne oksidaciji etarske veze [146, 147]. Proces termičke degradacije polietara započinje homolitičkim raskidanjem labilne veze u polietarskom lancu, pri čemu nastaju krajnje aldehidne i alkil nezasićene grupe. Pri radikalskoj degradaciji poli(tetrametilen oksida), PTMO, mogu nastati slobodni tetrahidrofur, CO i CO₂, kao i lako isparljivi alkeni [114]. Poli(etilen oksid), PEO, (1000 i 1500 g/mol) započinje termički da degradira na temperaturi oko 300 °C, pri čemu se dobijaju fragmenti polimernog lanca male molarne mase kao što su acetaldehid, formaldehid, etilenoksid, metoksi- i etoksiacetaldehid, koji nastaju radikalnim mehanizmom razgradnje uključujući i homolizu C-C ili C-O veze. Pretpostavlja se da su voda i etilenglikol produkti reakcija koje se odvijaju na krajevima polimernog lanca [146]. Primećeno je da se na početku termičke degradacije poli(estar etara) kao produkti razgradnje javljaju CO i CO₂, a u isto vreme nastaju i druga jedinjenja.

Depolimerizacija i statistička fragmentacija polimernih lanaca su dva različita mehanizma termičke degradacije po kojima polimeri mogu termički degradirati [148].

Brzina i obim degradacije mogu biti praćeni promenom mase uzorka ili molarne mase, detekcijom i kvantifikacijom promene reakcione entalpije, kvantitativnom analizom produkata termičke razgradnje ili potrošnje kiseonika. U polimernom lancu postoje različite vrste veza i neke od njih mogu biti termički raskinute. Veze koje imaju tendenciju da budu prve raskinute su one koje formiraju najslabiju kariku u lancu. To je razlog zašto mnogi polimeri termički degradiraju na temperaturama mnogo nižim nego uporedivi mali molekuli, jer postojanje takvih nepravilnosti utiče na početak degradacije. Faktor koji limitira termičku stabilnost polimera je jačina najslabijih veza u polimernom lancu. Termička degradacija polimera se odvija na tri načina: eliminacijom bočnih grupa, nasumičnim kidanjem veza i depolimerizacijom.

Eliminacija bočnih grupa se odvija u dva stupnja. Prvi stupanj je eliminacija bočne grupe vezane za polimerni lanac dajući nestabilni makromolekul polien, koji u sledećem stupnju može formirati aromatski molekul ili manji fragment.

Nasumično kidanje veza u nekoj tački polimernog lanca vodi formiranju slobodnog radikala koji daje male ponavljajuće serije oligomera obično različitih dužina lanaca.

Depolimerizacija polimernog lanca se odvija po slobodno-radikalском mehanizmu, a kao proizvodi se dobijaju polazni monomeri i komonomeri. Depolimerizacija se može javiti u istim uslovima kao i statistička fragmentacija (visoka temperatura).

Za kvantitativnu i kvalitativnu analizu proizvoda termičke degradacije najčešće se koriste gasna i masena hromatografija [149]. Ove metode se koriste i za identifikaciju proizvoda termičke degradacije termoplastičnih poliestar elastomera različitih hemijskih sastava mekih i tvrdih segmenata.

Opasnost od termičke degradacije termoplastičnih poliestar elastomera ne postoji samo pri radu na visokim temperaturama [150-152], već je često potrebno zaštititi ovakav materijala i pri radu na nižim temperaturama. Brojni su stabilizatori (fenoli, difenilamini, *p*-fenilendiamini i drugi) čijom upotrebom tokom procesa sinteze je izbegnuta termička i oksidativna degradacija. *Fakirov* u svom radu [141] koristi *Alurofen* kao termički stabilizator sa fenolnom i amino grupom. Kopolimeri sa dobrim svojstvima se dobijaju korišćenjem *Plastanox 2246* (bisfenolni stabilizator) i *BFSA-2*, a kao dobri hvatači radikala tokom polimerizacija su se pokazali i *Irganox 1330* (fenolni

derivat) i *vitamin E* [29]. Upotrebom dobrih stabilizatora termoplastični poliestar elastomeri se štite od sunčevih zraka i promene boje.

1.6.2 Termoplastični poli(estar etri) kao biodegradabilni polimeri

Termoplastični kopoliestar elastomeri imaju veliki značaj zahvaljujući biodegradacionim svojstvima koja potiču od prisustva veza podložnih hidrolizi i/ili oksidaciji. Prisustvo etarskih grupa povećava hidrofilnost polimera što omogućava razvoj mikroorganizama kojima je prisustvo vlage neophodno za njihov rast. Vezivanjem mikroorganizama za pogodna mesta u polimernom lancu izaziva se reakcija hidrolize pomoću koje mikroorganizmi dolaze do organskog ugljenika kao važnog nutrienda u njihovoj ishrani.

Proizvodi biodegradacije ovih polimera (dikarboksilne kiseline, dioli ili hidroksikiseline) su vodorastvorni i netoksični za životnu sredinu. Biodegradabilnost termoplastičnih elastomera zavisi od hemijskog sastava, molarne mase, dužine mekih i tvrdih segmenata odnosa hidrofilnost/hidrofobnost, ali i od morfologije uzorka, tj. stepena kristaliničnosti, veličine sferulita itd. U zavisnosti od namene, variranjem pomenutih faktora može se dobiti manje ili više biorazgradiv termoplastični segmentirani kopoliestar. Uvođenjem alifatskih ostataka u aromatske poli(estar etre) dobijaju se polimeri sa odličnim mehaničkim i termičkim karakteristikama aromatskih poliestara, i sa dobrom biodegradabilnošću i rastvorljivošću alifatskih poliestara.

Najviše ispitivani biodegradabilni termoplastični poli(estar etar) je na bazi poli(etilen glikola) i poli(butilen tereftalata), PEG/PBT [122]. PEG/PBT kopolimere karakteriše veliko istezanje pri kidanju od 500 do 1300%, zatezna čvrstoća od 8 do 23 MPa, apsorpcija vode od 4 do 210%, i široki vremenski intervali degradacije [33, 145]. Kompanija HC Corporation iz Holandije je razvila i komercijalizovala PEG/PBT kopolimer pod nazivom PolyActive®.

In vitro degradacioni testovi PEG/PBT kopolimera pokazuju razgradnju i putem hidrolize i putem oksidacije, pri čemu je hidroliza glavni degradacioni mehanizam. U oba slučaja, degradacija je značajno veća za kopolimere sa većim udelom PEG [153].

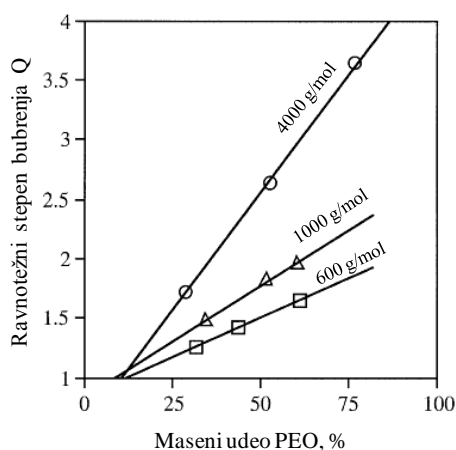
I pri *in vivo* uslovima ustanovljeno je da kopolimer PEG/PBT degradira na dva načina. Estarske veze u PBT segmentima i estarske veze koje povezuju PEG segmente i tereftalne jedinice se raskidaju hidrolitički, dok PEG segmenti podležu oksidativnoj degradaciji, slobodno radikalskim mehanizmom nasumično duž polimernog lanca [154].

1.6.2.1 Faktori koji utiču na biodegradabilnost poli(estar etara)

I. Uticaj hidrofилnosti kopolimera

S obzirom da se većina enzimski katalizovanih reakcija odvija u vodenoj sredini, hidrofилna-hidrofobna svojstva sintetskih polimera igraju značajnu ulogu u njihovoj biodegradabilnosti. Prisustvo hidrofилnih segmenata olakšava apsorpciju vode i utiče značajno na brzinu degradacije. Hidrofилnost kopolimera kao biomaterijala, u globalu, poboljšava biokompatibilnost polimera. Kao što se očekuje, apsorpcija vode kopolimera se povećava sa povećanjem udela hidrofилnih blokova [155-159]. U vodenom okruženju, voda prodire u hidrofилne domene kopolimernog materijala. Na primer, svaki etilenglikolni ostatak u polimernom lancu može vezati tri molekula vode [160]. Takođe, apsorpcija vode polimernih materijala zavisi i od prirode hidrofobnih segmenata. Interakcije hidrofилnih segmenata sa hidrofobnim segmentima smanjuje broj vezanih molekula vode [161]. Štaviše, fizička umreženja koja se formiraju kristalizacijom segmenata kopolimera smanjuju širenje polimerne mreže u vodi [29, 162]. *Bezemer* i saradnici [29] su proučavali zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja multiblok kopolimera na bazi poli(etilen oksida) i poli(butilen tereftalata) od udela hidrofилnih PEO segmenata i molarne mase PEO, Slika 1.22.

Pri konstantnom masenom udelu PEO segmenata, stepen bubrenja raste sa povećanjem molarne mase, tj. dužine PEO segmenata. Kod kopolimera sa dužim PEO segmentima naglašeniji je efekat vezivanja molekula vode. U slučaju konstantne molarne mase PEO, stepen bubrenja je direktno proporcionalan PEO udelu u kopolimerima. Stepен bubrenja polimernog materijala se može precizno podešavati variranjem sastava kopolimera. Takođe, stepen bubrenja zavisi od gustine umreženosti, tj prostora između dva susedna lanca polimerne mreže, i može se smatrati naznakom raspoloživog prostora za difuziju molekula vode kroz polimerni materijal [163].



Slika 1.22 Zavisnost ravnotežnog stepena bubrenja kopolimera PEO/PBT od udela i molarne mase hidrofilnih PEO segmenata [29]

Slična zapažanja su imali *Nagata* i saradnici [125] koji su ispitivali apsorpciju vode serije alifatskih biodegradabilnih poli(estar etara) na bazi tereftalne kiseline i etilenglikola i mekih segmenata, poli(etilen oksida), PEO i poli(tetrametilen oksida), PTMO. Molski udeo PEO i PTMO je variran od 10 do 40 mol%. Molarna masa PTMO je iznosila 1000 g/mol, dok je u slučaju PEO molarna masa bila u opsegu od 200 do 7500 g/mol. I kod jedne, i kod druge serije poli(estar etara) dolazi do povećanja procenta apsorbovane vode sa povećanjem udela mekih polietarskih segmenata. Količina apsorbovane vode kopolimera sa istom vrstom mekih segmenata se povećavala sa povećanjem molarne mase polietra. Značajno veću sposobnost da apsorbuju vodu su pokazali kopolimeri sa PEO polietarskim fleksibilnim segmentima, u poređenju sa kopolimerima sa PTMO iste molarne mase 1000 g/mol. Na osnovu vrednosti za apsorpciju vode za očekivati je da je veća biodegradabilnost kod onih polimera koji bolje apsorbuju vodu. Međutim, iako je apsorpcija vode veća kod kopolimera sa polietarskim segmentima veće molarne mase, gubitak mase je veći kod kopolimera sa polietarskim jedinicama manje molarne mase. Naime, zbog veće koncentracije estarskih veza između poli(etilen tereftalata) i PEO segmenata, najveću biodegradabilnost je pokazao kopolimer sa PEO segmentima molarne mase 1000 g/mol. Sa povećanjem dužine polietarskih segmenata povećava se hidrofilnost kopolimera, ali istovremeno se smanjuje koncentracija estarskih veza duž lanaca što nepovoljno utiče na biodegradabilnost. Poređenjem degradacije poli(estar etar) sa različitim polietarskim

segmentima iste molarne mase (1000 g/mol) nađeno je da kopolimer sa PEO segmentima bolje degradira od kopolimera sa PTMO, što je verovatno posledica mnogo veće hidrofilnosti kopolimera sa PEO mekim segmentima.

II. Uticaj fleksibilnosti lanaca

Fleksibilnost lanaca ili pokretljivost je, takođe, bitan faktor za biodegradabilnost kopolimera. Da bi sintetski polimer bio podložan enzimskom dejstvu polimerni lanac mora biti dovoljno pokretljiv da bi se uklopio u aktivni centar enzima, Slika 1.3. Ovo je jedan od osnovnih razloga za daleko veću biodegradabilnost alifatskih, u odnosu na aromatske polimere (npr. PET).

Huang i saradnici [118] su u svom radu izučavali degradaciju sintetisanih biodegradabilnih termoplastičnih elastomera poli(estar etara) na bazi poli(butilen sukcinata), PBS i poli(propilen glikola), PPG. Maseni udeo mekih segmenata PPG je variran u opsegu od 10 do 50 mas.%, dok je molarna masa PPG iznosila M_n 1000 i 2000 g/mol. Ustanovljeno je da je gubitak mase pri enzimskoj degradaciji svih poli(estar etara) veći od gubitka mase pri degradaciji homopolimera, PBS. Prisustvo mekih segmenata u polimerima je glavni faktor koji utiče na brzinu enzimske degradacije poli(estar etara), tako da se gubitak mase povećavao kako je rastao maseni udeo PPG. Time je potvrđeno da brzina enzimske razgradnje alifatskih poliestara zavisi uglavnom od pristupačnosti aktivnog centra lipaza, odnosno od mobilnosti polimernih lanaca i njegove sposobnosti da stupi u interakciju sa enzimom. To je ključni razlog zašto se enzimska degradacija dešava u amorfnoj fazi ili u okolini sferulita. Povećanjem udela PPG u kopolimerima istovremeno je povećana i hidrofilnost, što dodatno doprinosi rastu razgrađenih polimernih lanaca. Takođe je zapaženo da poli(estar etri) sa PPG manje molarne mase degradiraju brže nego polimeri sa PPG veće molarne mase. Za takvo ponašanje polimera postoje dva razloga. Prvi je taj što polimeri sa PPG veće molarne mase imaju veći stepen kristaliničnosti, što je smetnja za interakciju lanca sa aktivnim centrom enzima. Drugi razlog je povećanje prosečne dužine tvrdih segmenata PBS (L_n) kod poliestara dobijenih sa PPG veće molarne mase. L_n je u obrnutom odnosu sa brojem degradabilnih estarskih veza u polimernom lancu. Sa povećanjem molarne mase PPG brzina enzimske degradacije kopolimera ima opadajući trend zbog smanjenja koncentracije estarskih veza između PPG i sukcinatne kiseline.

III. Uticaj dužine segmenata i njihove distribucije

Variranjem hemijskog sastava poli(estar etara), dužine pojedinih segmenata i njihove distribucije zavise biodegradaciona svojstva, kao i mehaničke i fizičke karakteristike kopolimera. Sastav i prosečna dužina tvrdih segmenata, kao i distribucija segmenata se izračunavaju [164] korišćenjem podataka dobijenih iz ^1H NMR i ^{13}C NMR analize [165]. Analizom termoplastičnih biodegradabilnih elastomera na bazi poli(butilen tereftalata), PBT i poli(butilen sukcinata), PBS, kao tvrdih segmenata i poli(etilen oksida), PEO, kao mekih segmenata ustanovljeno je da su segmenti nasumično raspoređeni duž lanaca. Kod ovih segmentiranih kopolimera dužina tvrdih segmenata je zavisila samo od molskog udela tvrdih segmenata, a bila je nezavisna od dužine mekih segmenata. Ugradnjom samo 10 mol% PBS segmenata efikasno se uticalo na smanjenje prosečne dužine aromatskog segmenta na vrednosti ispod 3. To je vrlo bitno sa stanovišta biodegradacije, jer aromatski oligomeri sa prosečnom dužinom ispod 3 su podložni enzimskom napadu u bioaktivnom okruženju [121]. Povećanjem M_n PBS i dužine mekih segmenata povećeva se udeo amorfnog domena što daje lancima dobru hidrofilnost koja obezbeđuje difuziju molekula vode kroz uzorak, i time ubrzava hidrolitičku degradaciju.

IV. Uticaj morfologije polimera na biodegradabilnost

Kristaliničnost je najvažniji faktor strukture polimera u čvrstom stanju koji utiče na brzinu i stepen degradacije. I enzimski i neenzimski procesi pri kojima se selektivno lakše razgrađuju amorfni od kristalnih delova materijala.

Jedna od bitnih razlika između proteina i sintetskih polimera je ta što je polimer sastavljen od osnovnih motiva koji se ponavljaju duž lanca. Time je olakšana kristalizacija sintetskih polimera, što dalje utiče na njihovu manju podložnost biodegradaciji, jer postojanje kristalita u polimeru onemogućava pristup enzimu do veza podložnih hidrolizi. Veličina, oblik i broj kristalita imaju veliki uticaj na mobilnost polimernog lanca kao bitnog faktora koji utiče na biodegradabilnost [118].

Visoko kristalinični polimeri se slabo hidrolitički razlažu usled otežanog prodiranja molekula vode i interakcije sa vezama podložnih raskidanju. U eksperimentima razgradnje čak i u slučaju dugih vremena degradacije nije primećena hidroliza poli(L-laktida) velike kristaliničnosti [166].

1.7 Biokompatibilnost multiblok kopolimera

Poznavanje biokompatibilnosti polimernih materijala, koje podrazumeva analizu odgovora ćelija i tkiva na prisustvo polimernog materijala je veoma bitno za kreiranje novih polimernih materijala sa primenom u medicini. To je jedan od osnovnih preduslova da bi se materijal kvalifikovao kao biomaterijal. Biokompatibilnost se odnosi na sposobnost materijala da obavlja željene funkcije u pogledu medicinske terapije, bez izazivanja neke neželjene lokalne ili sistemske reakcije. U ovu svrhu posebno su izučavani degradabilni bioelastomeri. Razmatrani su faktori koji utiču na biokompatibilnost uključujući hemijske, fizičke i biološke karakteristike. Konkretno, ovi faktori se odnose na hemijski sastav materijala, morfologiju, kristaliničnost, module elastičnosti, hidrofилno/hidrofobni balans, poroznost, površinske karakteristike, degradacioni profil i produkte razgradnje, aditive, katalizatore i druge toksične supstance. Pri dobijanju degradabilnih bioelastomera treba kontrolisati sve ove faktore da bi se poboljšala biokompatibilnost. Sintetisani biodegradabilni elastomeri moraju biti velike čistoće, optimalnih fizičko-hemijskih svojstava i netoksični, jer se jedino tako mogu bezbedno i uspešno koristiti [167]. Multiblok kopolimeri sa amfifilnim svojstvima se obimno proučavaju kako u *in vitro*, tako i u *in vivo* uslovima prema smernicama Internacionalne organizacije za standarde (ISO) [168].

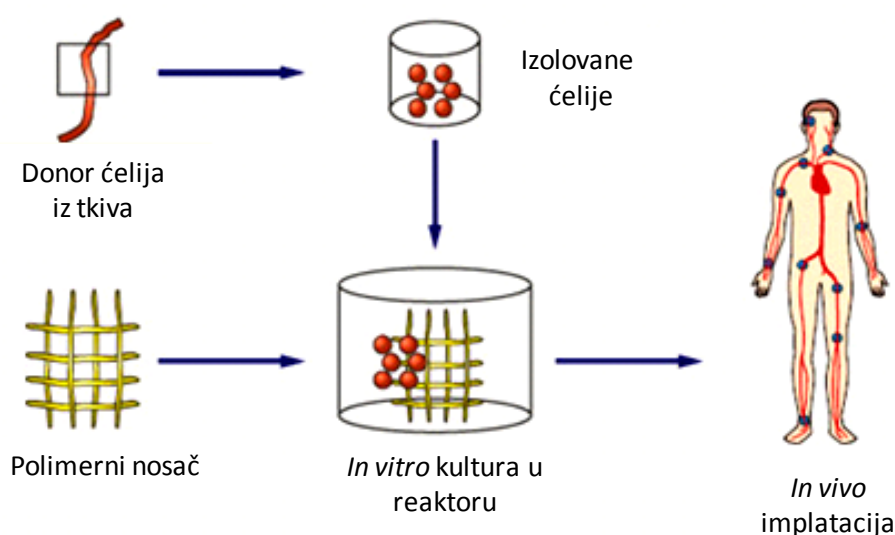
In vitro biokompatibilnost se izučava na osnovu testa ćelijske kulture. Citotoksičnost se određuje prema određenoj ćeliji, u zavisnosti od krajnje namene materijala. Ćelije se izlažu direktno polimernom materijalu određeno vreme, a zatim se proverava njihov rast, morfologija i metabolizam.

Odsustvo *in vitro* citotoksičnosti pri proučavanju multiblok kopolimera ne garantuje *in vivo* biokompatibilnosti. Zato je neophodno uraditi niz implantacionih studija pre nego što se potvrdi da je neki polimerni materijal bezbedan za ljudsko telo.

1.8 Primena i potencijalna primena biodegradabilnih segmentiranih poli(estar etara)

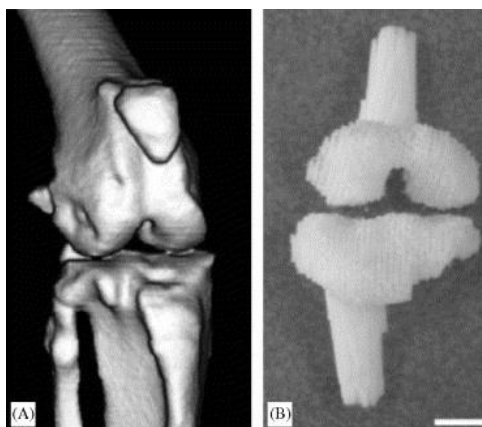
Zahvaljujući netoksičnosti i biokompatibilnosti, tj sposobnosti da se neki materijal asimilira u živi organizam, biodegradabilni termoplastični elastomeri su našli veliku primenu u medicini, u inženjerstvu tkiva i kontrolisanom otpuštanju lekova.

Početakom devedesetih godina intenzivno je proučavana primena termoplastičnog bioelastomera na bazi poli(etilen glikola) i poli(butilen tereftalata), poznatijeg pod komercijalnim nazivom PolyActive[®]. Posebnu pažnju je privukla mogućnost aplikacije PolyActive[®] na polju inženjerstva tkiva. Biotehnoška korporacija - The Isotis Biotechnology Corporationu u saradnji sa Leiden University i drugim organizacijama su radile na zajedničkom projektu razvoja nosača tkiva dobijenog od PolyActive[®], Slika 1.23.



Slika 1.23 Princip implantacije ćelija pomoću polimernog nosača

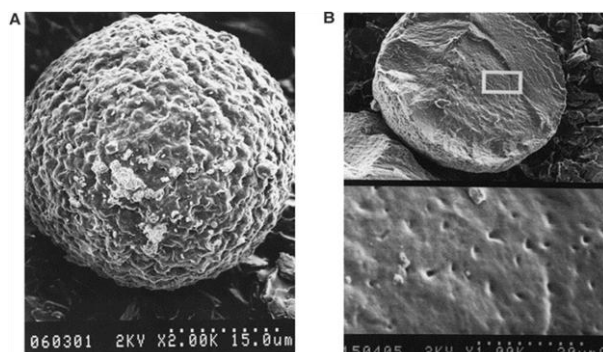
PolyActive[®] je identifikovan kao kopolimer sa svojstvima pogodnim za vezivanje kostiju, tj. uspostavljanje fizičko-hemijskih procesa između implanta i koštane matrice, Slika 1.24. Ovaj kopolimer je već korišćen u izradi kompozita sa hidroksiapatitom dajući obećavajuće rezultate pri primeni u inženjerstvu obnavljanja tkiva.



Slika 1.24 Prirodne kosti i kosti od PolyActive[®] [169]

Mnoga klinička ispitivanja su usmerena na istraživanja primene PolyActive[®] kod zamene bubnih opni [170], elastičnih bioaktivnih premaza u stomatologiji i veštačkih kukova [171], kao i za regeneraciju kože [172] i obnavljanje zglobnih hrskavica [169].

Biodegradabilna svojstva PolyActive[®] su iskorišćena i za primenu ovog materijala kao polimernog nosača u sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova, Slika 1.25. Mogućnost primene u sistemima za kontrolisano otpuštanje leka izazvalo je ogromno interesovanje za biodegradabilne amfifilne blok kopolimere, jer postojanje hidrofilnih i hidrofobnih segmenata omogućava kreiranje željenih karakteristika polimernih nosača, kao što je bubrenje i brzina degradacije od nekoliko dana do nekoliko meseci. Otpuštanje inkorporiranog proteina iz poli(estar etarskih) mikrosfera na bazi poli(etilen oksida), poli(butilen tereftalata) i poli(butilen sukcinata) zavisi od veličine proteina i mehanizma otpuštanja koji se bazira na difuziji proteina i degradaciji polimerne matrice. Gubitak mase i analiza molarne mase uzoraka pokazuju naglašeniju *in vitro* degradaciju kod polimera sa poli(etilen oksidnim) segmentima molarne mase 1000 g/mol, nego kod kopolimera sa kraćim i dužim PEO segmentima [173].



Slika 1.25 SEM slike spoljašnjeg i unutrašnjeg izgleda PEG/PBT mikrosfera za kontrolisano otpuštanje lekova [31]

Kopolimeri na bazi poli(etilen oksida), poli(butilen tereftalata) i poli(butilen sukcinata) su ocenjeni kao medicinski biomaterijali zbog dobre biokompatibilnosti i netoksičnosti pri *in vivo* uslovima implantacije. Ovi kopolimeri su odlični kandidati za izradu membrana male adhezivnosti (antiadhesion barrier) [174].

PEO/PBT kopolimer je pokazao veliku biokompatibilnost ugradnjom u telo životinja, pri čemu je zapaženo je da je povezanost sa okolnim tkivom bila bolja sa povećanjem PEO udela. Potencijalna primena biorazgradivih termoplastičnih poli(ester elastomera) je atraktivna za mnoge istraživače. Različita *in vivo* istraživanja su pokazala da je PEO/PBT kopolimer biokompatibilan prilikom implantacije u meka i tvrda tkiva [2, 175] ne pokazujući nikakve negativne efekte na okolna tkiva.

1.9 Pregled literature o biodegradabilnim poli(estar etrima)

Otkriće da su alifatski poliestri skloni biorazgradnji svrstalo je ove polimere u grupu veoma izazovnih polimernih materijala za naučna istraživanja. Razlog za to je, pre svega, što su alifatski poliestri jedni od najbiodegradabilnijih sintetskih polimera, čiji su produkti razgradnje netoksični za životnu sredinu i ulaze u metabolički ciklus mikroorganizama [103, 176, 177]. Ako se uzme u obzir i činjenica da su alifatski poliestri biokompatibilni i primenljivi u medicini, ne čudi interesovanje velikog broja naučnika širom sveta za proučavanje ovih polimera.

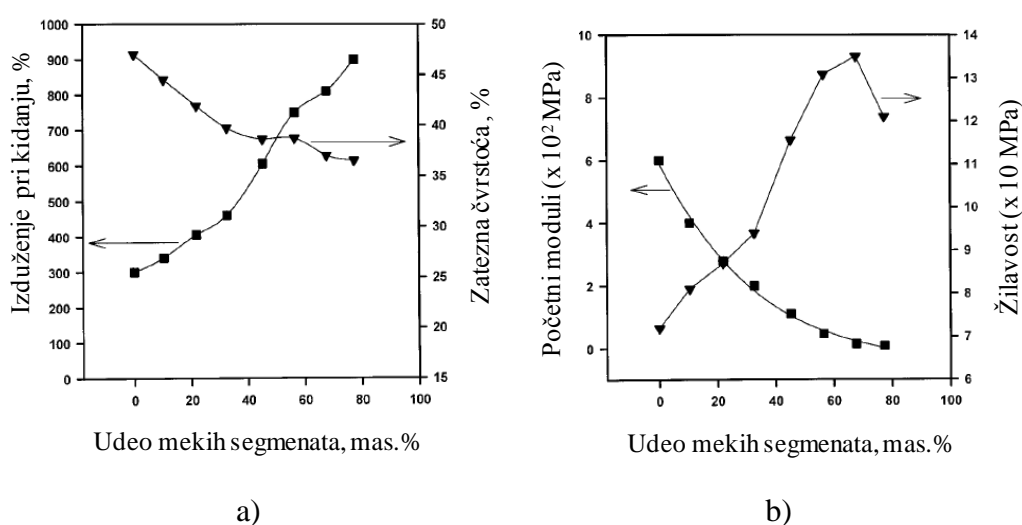
Poznato je da su poliestri podložni enzimskoj i hidrolitičkoj degradaciji u onoj meri koliko su njihovi lanci hidrofilni i fleksibilni. Tako su *Deschamps* [123] i saradnici zaključili da i aromatični poliestar poli(butilen tereftalat) može biti biorazgradiv ukoliko u njegovom lancu postoje polietarski meki segmenti (poli(etilen oksid)). Merenjem graničnog viskozitetnog broja pokazano je da povećanje udela poli(etilen oksida) dovodi do povećanja stepena biodegradacije kopolimera u *in vitro* testovima. Ustanovljeno je da ugrađeni poli(etilen oksid) veće molarne mase (M_n 300, 1000 g/mol) dovodi do povećanja hidrofilitnosti, tj. kopolimer je sposoban da apsorbuje veću količinu vode, što ima za posledicu veću podložnost enzimskoj degradaciji.

Međutim, *Nagata* i saradnici [125] su, proučavajući uticaj molarne mase različitih polietara na biodegradabilnost poli(estar etara), ustanovili da se uprkos povećanju hidrofilitnosti sa povećanjem molarne mase polietara smanjuje koncentracija hidralizabilnih estarskih veza utičući time nepovoljno na enzimsku razgradnju. U radu *Huang* i saradnika [118], povećana mobilnost polimernih lanaca i hidrofilitnost su glavni razlozi veće enzimske degradacije kopolimera poli(butilen sukcinata) sa mekim poli(propilen oksidnim) segmentima, u odnosu na homopoliestar poli(butilen sukcinat)

Biodegradabilni poli(estar etri) moraju imati odgovarajuće fizičko-mehaničke karakteristike koje se mogu modifikovati promenom mnogih parametara u zavisnosti od potencijalne primene. *Zhang* i saradnici [121] su ispitivali uticaj molarne mase polietra

(M_n 600, 1000 i 2000) i udela tvrdih segmenata na mehanička i termička svojstva biodegradabilnog poli(butilen tereftalata-co-sukcinata)-b-poli(etilen oksida). Zbog pojave mikrofazne separacije segmentiranih kopolimera, DSC analizom je primećeno postojanje T_m mekih segmenata pri molarnoj masi PEO 2000 g/mol, odnosno T_g tvrdih segmenata pri manjim molarnom masama i udelima PEO. Rezultati mehaničkih oglada su pokazali da se sa povećanjem molskog udela tvrdih segmenata (poli(butilen sukcinata)) i dužine mekih segmenata obezbeđuje veliko istežanje i dobra fleksibilnost kopolimernih uzoraka. Istovremeno visoko zastupljene amorfne zone obezbeđuju dobru hidrofilnost, tj. olakšavaju difuziju molekula vode kroz polimerni materijal i napad na estarske veze čime se ubrzava hidrolitička degradacija. Povećanje dužine mekih segmenata utiče je na smanjenje stepena kristaliničnosti, odnosno na povećanje biodegradacije kopolimera.

Park i saradnici [98] su radi poboljšanja mehaničkih svojstava alifatskog poli(estar etra) ugradili svega 5 mol% aromatskog poliestra u odnosu na alifatski poliestar. Vrlo male količine aromatskih jedinica su povećale zateznu čvrstoću za oko 30% dok se istežanje pri kidanju u tom slučaju povećalo za oko 200%. U radu je pokazano da se na mehanička svojstva kopolimera može uticati i variranjem udela mekih PTMO segmenata, pri čemu se sa povećanjem udela mekih segmenata povećava istežanje pri kidanju i žilavost, dok su se vrednosti početnih modula i zatezne čvrstoće smanjivale, Slika 1.26.



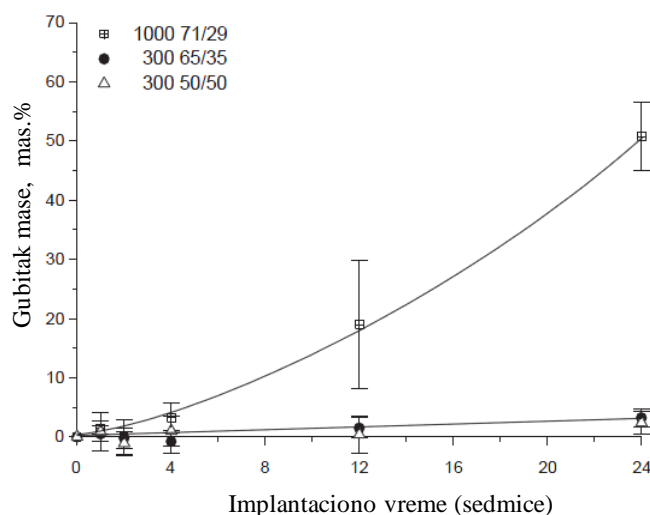
Slika 1.26 Promena izduženja pri kidanju i zatezne čvrstoće a), kao i početnog modula i žilavosti b) sa povećanjem udela mekih PTMO segmenata u poli(estar etrima) [98]

Jedan od načina da se poboljšaju mehanička svojstva je dobijanje polimera velikih molarnih masa. U radu *Albertson* i saradnika [119] sintetisan je biodegradabilni poli(etilen oksid)-*co*-poli(etilen sukcinat) s ciljem da se dobije termoplastični poliestar elastomer koji bi ekstrudovanjem na 95 °C formirao vlakna. Budući da je poli(etilen oksid)-*co*-poli(etilen sukcinat) veoma osetljiv na termičku oksidaciju i da nije bilo moguće reakciju polikondenzacije voditi dovoljno dugo bez termičke degradacije polimernih lanaca, kopolimer velikih molarnih masa je dobijen dvostepenom sintezom uz produžetak lanaca korišćenjem adipoil-hlorida.

Poboljšanjem mehaničkih svojstava i modifikovanjem biodegradabilnih poliestara dobijaju se materijali koji mogu zameniti polimere koji ne podležu enzimskoj degradaciji. *Lee* i saradnici [120] su izučavali biorazgradive polimere na bazi poli(butilen sukcinata) (M_n 1650 g/mol), poli(etilen oksida), (M_n 1000 g/mol) i 4,4'-dicikloheksilmetan diizocijanata, koji mogu biti konkurencija nedegradabilnim filmovima od polietilena i polipropilena. Poliuretani su brzo hidrolitički degradirali u 3 mas.% rastvoru NaOH na 37 °C, pri čemu je gubitak mase u toku dva dana aproksimativno bio 30 - 60% u zavisnosti od udela mekih i tvrdih segmenata. S druge strane, poliuretani koji sadrže samo PBS segmente pokazuju mnogo sporiju degradaciju pri istim uslovima ispitivanja. Hidrolitička degradacija poliuretana je direktno povezano sa udelom hidrofilnih mekih segmenata (PEO). Ovi polimeri su pokazali bolje mehaničke karakteristike, veće vrednosti za zateznu čvrstoću i istezanje pri kidanju, u poređenju sa homopolimerom poli(butilen sukcinatom) slične molarne mase.

Zbog primene u medicini pored *in vitro* degradacije neophodno je imati i informacije o razgradnji poli(estar etara) u *in vivo* uslovima. *Deschamps* i saradnici [154] su ispitivali *in vivo* degradaciju blok kopolimera poli(etilen oksida)/poli(butilen tereftalata) različitog masenog odnosa i molarne mase poli(etilen oksida) (M_n 300 i 1000 g/mol). Polimerni diskovi su potkožno implantirani u pacove u trajanju od 24 sedmice, dok su paralelno rađeni i eksperimenti u kojima su se prvo polimeri *in vitro* predegradirali simulirajući dugoročne *in vivo* uslove (fosfatni pufer na 100 °C, 14 dana), a potom bili implantirani na 4 sedmice. Rezultati su pokazali da su se kopolimeri razgrađivali sporije u *in vivo* uslovima, a veća molarna masa i veći udeo PEO u sastavu kopolimera uticao je na neuporedivo bolju degradaciju kopolimera, Slika 1.27. Analizom produkata degradacije iz različitih *in vivo* i *in vitro* eksperimenata ustanovljeno je da je degradacije

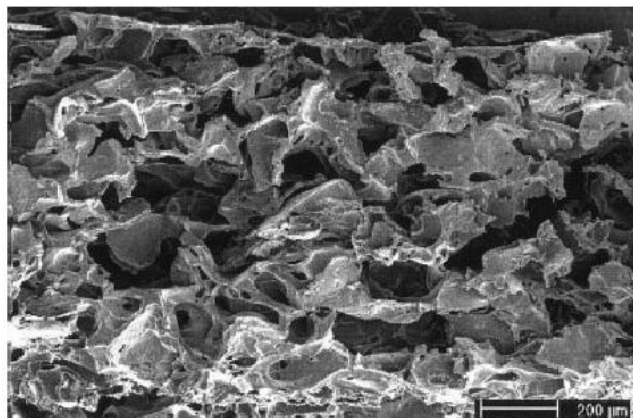
kopolimera spor proces koji vodi nepotpunoj degradaciji dajući nerastvorne polimene ostatke sa visokim sadržajem tvrdih PBT segmenata. Međutim, pokazalo se da je telo pacova visoko tolerantno, i da prisustvo kristaliničnih PBT fragmenata ne izaziva nikakve komplikacije i štetne posledice.



Slika 1.27 In vivo degradacija u funkciji implantacionog vremena za poli(etilen oksid)/poli(butilen tereftalat) različitog masenog odnosa (71/29, 65/35 i 50/50) i različite M_n poli(etilen oksida) (600 i 1000 g/mol) [154]

U radovima *Van Dijkhuizen-Radersma* i saradnika [173, 178] pored *in vitro* degradacije izučavana je i *in vivo* degradacija i biokompatibilnost kopolimera na bazi PBS, PBT i poli(etilen oksida). Kopolimeri su bili različitog masenog sastava tvrdih i mekih segmenata, različitog odnosa tereftalnih i sukcinjskih motiva, kao i različite molarne mase poli(etilen oksida) (M_n 600, 1000 i 4000 g/mol). *In vivo* degradacija je ispitivana implantacijom poroznih polimernih ploča u pacove u trajanju od 32 sedmice. SEM mikrograf poroznog implanta je prikazan na Slici 1.28. Zapaženo je da se zamenom aromatskih tereftalnih jedinica alifatskim sukcinjskim ostacima povećava brzina degradacije kopolimera. GPC analizom je ustanovljeno da se početna masa polimera neznatno brže menja u *in vivo* uslovima u odnosu na *in vitro* razgradnju. Pored hidrolize, u *in vivo* uslovima se javlja i oksidacija zbog prisustva radikala koji su produkti inflamatornih ćelija. Pored toga, ostaci polimera u *in vivo* eksperimentima su bili veće molarne mase ukazujući na veću rastvorljivost oligomera u ekstracelularnoj

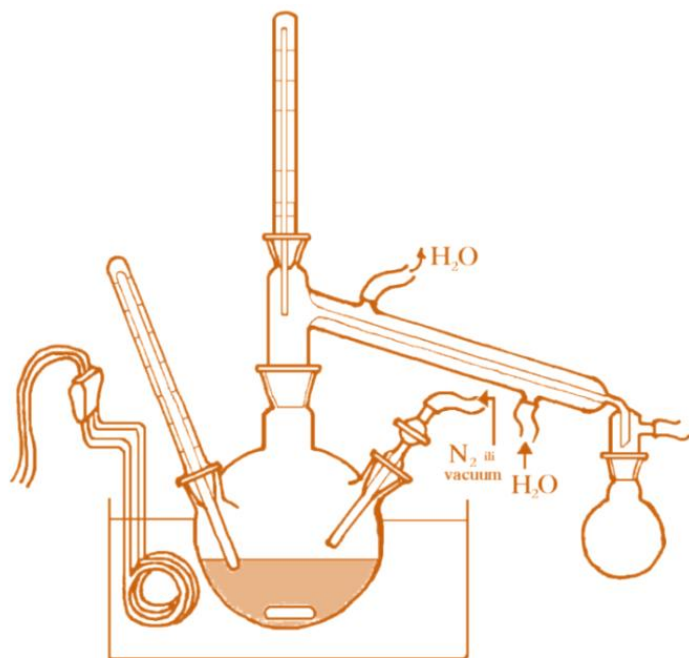
tečnosti, u poređenju sa rastvorljivošću u fosfatnom puferu. Biokompatibilnost ovih poli(estar etara) je potvrđena u *in vitro* citotoksikološkim testovima i histološki na *in vivo* uzorcima.



Slika 1.28 SEM mikrograf poroznog implanta na bazi PBS, PBT i poli(etilen oksida), odnos meki/tvrđi segmenti 66/34; pri 45 mol% sukcinata u tvrdim segmentima i M_n (PEO) 1000 g/mol [178]

2 EKSPERIMENTALNI DEO

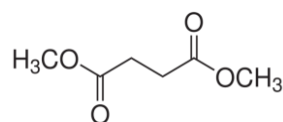
- *reaktanti za sintezu*
- *postupak sinteze homopolimera i poli(estar etara)*
- *metode za karakterizaciju sintetisanih polimera*



2.1 Reaktanti

2.1.1 Monomeri

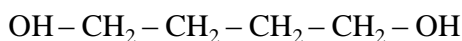
✚ **Dimetil-sukcinat, DMS**, je estar dikarboksilne (ćilibarne) kiseline molarne mase $M = 146$ g/mol čija je strukturna formula prikazana na Slici 2.1.



Slika 2.1 Strukturna formula dimetilestra sukcinatne kiseline

To je bezbojna supstanca koja se na sobnoj temperaturi nalazi u tečnom stanju. Dimetil-sukcinat ima temperaturu topljenja 18-19 °C, temperaturu ključanja 200 °C i gustinu 1,117 g/cm³. Rastvorljivost dimetilestra sukcinatne kiseline u vodi je 8,5 g/dm³ na 20 °C. Korišćeni dimetil-sukcinat (Aldrich) je bio velike čistoće (99,8%), i korišćen je bez prečišćavanja.

✚ **1,4-Butandiol** je na sobnoj temperaturi bezbojna, viskozna tečnost čija je molarna masa $M = 90$ g/mol, a strukturna formula je prikazana na Slici 2.2.




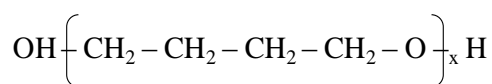
Slika 2.2 Strukturna formula 1,4-butandiola

Temperatura topljenja 1,4-butandiola je 20 °C, a temperatura ključanja je 235 °C. Mešljiv je sa vodom i rastvoran u etanolu.

Pre upotrebe, 1,4-butandiol (Merck) je prethodno prečišćen destilacijom. Zbog visoke temperature ključanja 1,4-butandiola, destilacija je izvedena pod vakuumom. Interval ključanja 1,4-butandiola u uslovima smanjenog pritiska je bio od 130-135 °C.

2.1.2 Polietri

 **α,ω -Poli(tetrametilen oksid) (PTMO)** ili poli(tetrahidrofuran) je sintetski polietar sa završnim hidroksilnim grupama, čija je strukturna formula prikazana na Slici 2.3.



Slika 2.3 Strukturna formula PTMO

Molarna masa industrijski dobijenog PTMO je najčešće u rasponu od 250 do 3000 g/mol. PTMO je rastvoran u alkoholima, estrima i ketonima, a nerastvoran u vodi. Jedna od karakteristika PTMO je higroskopnost. U zavisnosti od molarne mase, na sobnoj temperaturi može apsorbovati više od 2 mas.% vode. Higroskopnost PTMO je jedan od osnovnih razloga njegove ugradnje u nedegradabilne polimerne lance, čime se želi postići bolja biorazgradnja.

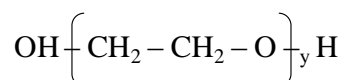
Zbog njegove nestabilnosti industrijski PTMO sadrži antioksidanse, koji omogućavaju duži vek trajanja pri ambijentalnim uslovima.

Za sintezu multiblok kopolimera korišćen je PTMO $M_n = 1000$ g/mol (Fluka) sa sledećim karakteristikama:

- opseg prosečne molarne mase 950-1050 g/mol,
- opseg hidroksilnog broja 118-107 mg KOH/g
- viskoznost na 40 °C 260-320 mPa·s,
- gustina na 40 °C 0,974 g/cm³
- opseg temperature topljenja 25-33 °C

Pre upotrebe određen je hidroksilni broj PTMO.

✚ **α,ω -poli(etilen oksid)** (PEO) je sintetski polietar sa završnim hidroksilnim grupama širokog opsega molarnih masa. Strukturna formula poli(etilen oksida) je prikazana na Slici 2.4.



Slika 2.4 Strukturna formula PEO

PEO je amfifilnog karaktera rastvoran u vodi i mnogim organskim rastvaračima (metilenhloridu, etanolu, toluenu, acetonu i hloroformu). PEO malih molarnih masa ($M_w < 1000$ g/mol) je viskozna i bezbojna tečnost.

PEO je netoksičan, pa je našao primenu u farmaciji kao nosač različitih formulacija, u industriji hrane i kozmetici [179]. S obzirom da se većina PEO sa $M_w > 1000$ brzo uklanja iz tela [180], omogućava veliku primenu PEO u biomedicinskim istraživanjima: otpuštanje lekova, inženjerstvo tkiva, kao i mnoge druge primene [181]. PEO sa molarnom masom do 4000 g/mol se 98% izlučuje iz ljudskog organizma [182].

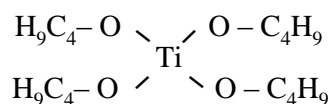
Za sintezu multiblok kopolimera korišćen je PEO $M_n=1000$ g/mol (Fluka) sa sledećim karakteristikama:

- opseg prosečne molarne mase 950-1050 g/mol
- opseg hidroksilnog broja 107-118 mg KOH/g
- gustina na 60 °C 1,098 g/cm³
- opseg temperature topljenja 35-40 °C

Pre upotrebe određen je hidroksilni broj PEO.

2.1.3 Katalizator i rastvarači

✚ **Titanijum-tetrabutoksid**, $\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$ ili $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, je katalizator koji je korišćen prilikom sinteze poli(estar etara). Njegova strukturna formula je data na Slici 2.5.



Slika 2.5 Strukturna formula titanijum-tetrabutoksida

Molarna masa titanijum-tetrabutoksida je 340,3 g/mol. Pre upotrebe katalizator (proizvođača Aldrich) je rastvoren u *n*-butanolu, pri odnosu 1:9 u korist *n*-butanola.

✚ ***n*-Butanol** ($\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$) je korišćen kao rastvarač katalizatora titanijum-tetrabutoksida. *n*-Butanol je pre upotrebe prečišćen destilacijom na atmosferskom pritisku i temperaturi od 118 °C. Predestilisani *n*-butanol je čuvan iznad molekulskih sita (4 Å).

✚ **Hloroform** (CHCl_3) je korišćen kao rastvarač sintetisanih polimera prilikom njihove karakterizacije. Hloroform je bio velike čistoće, i pre upotrebe nije bilo dodatnih prečišćavanja.

Za ^1H NMR analizu korišćen je deuterisani hloroform CDCl_3 (Merck, Nemačka)

2.1.4 Enzim iz *Candida rugosa*

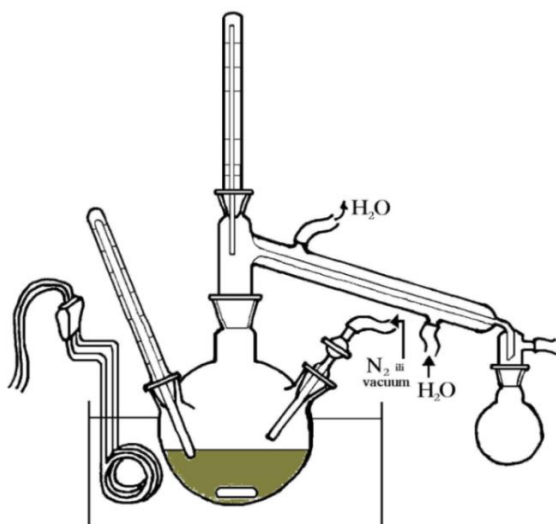
Korišćen je enzim iz *Candida rugosa* (proizvođača Sigma Aldrich) čija je aktivnost iznosila 1100 IU/mg. Enzim je u praškastom obliku, čuvan na niskim temperaturama oko 7 °C. Enzim je korišćen u testovima biodegradacije sintetisanih polimera rastvoren u fosfatnom puferskom rastvoru pH 7, i na temperaturi od 37 °C.

2.2 Postupak sinteze homopoliestra, poli(butilen sukcinata)

Homopoliestar, poli(butilen sukcinat) (PBS) je sintetisan visokotemperaturnom stupnjevitom polikondenzacijom na 220 °C u uslovima visokog vakuuma oko 0,5 mmHg, i sa različitim količinama katalizatora s ciljem da se ispita uticaj količine katalizatora na molarnu masu polimera.

Za sinteze PBS je korišćeno 33,6 g (0,230 mol) dimetil-sukcinata i 15 mol% viška 1,4-butandiola tj. 23,81 g (0,265 mol), i različite količine katalizatora $Ti(OBu)_4$: 0,294; 0,441 i 0,588 mmol.

Postupak sinteze PBS: U trogrli laboratorijski balon koji je snabdeven kondenzatorom, nastavkom za uvođenje azota, magnetnim zrnom za mešanje i termometrom, šaržirani su dimetil-sukcinat i 1,4-butandiol. Reakciona smeša je zatim produvavana azotom, a sinteza je započeta dodatkom prve polovine rastvora katalizatora $Ti(OBu)_4$ u butanolu. Reakciona smeša je zagrejana do 150 °C, a potom je zagrevanje nastavljeno postepeno (10 °C/10 min) do konačne reakcione temperature 220 °C. Kao sporedni proizvod u prvom stupnju javlja se metanol koji se konstantno uklanja iz reakcionog sistema. Na početku drugog stupnja reakcionoj smeši je dodata druga porcija rastvora katalizatora posle čega je uspostavljen vakuum (oko 0,5 mmHg). Sinteza je pri ovim uslovima vođena 6 sati. Posle završetka reakcije, dobijeni homopolimer je ohlađen u balonu do sobne temperature u atmosferi azota, rastvoren u hloroformu i pretaložen u 10 puta većoj zapremini hladnog metanola. Cilj pretaložavanja je bio da se uklone rastvorne niže frakcije i oligomeri, čime bi se dobio polimer manjeg stepena polidisperznosti i kako bi se uklonili tragovi katalizatora. Pretaloženi PBS je sušen u običnoj sušnici sa ventilatorom na 60 °C, a potom u vakuum sušnici do konstantne mase. Osušeni uzorci su čuvani u plastičnim kontejnerima odlaganim u eksikator na sobnoj temperaturi. Izgled aparature za sintezu PBS je dat na Slici 2.6.



Slika 2.6 Aparatura za sintezu PBS i poli(estar etara)

2.3 Karakterizacija polietara PTMO i PEO

2.3.1 Određivanje hidroksilnog broja polietara

Određivanje hidroksilnog broja polietara je poslužilo za izračunavanje molarne mase srednje po brojnoj zastupljenosti polietara PTMO i PEO.

Postupak za određivanje hidroksilnog broja [183]:

2,5 g uzorka polietra rastvoreno je u 15,0 cm³ smeše anhidrida sirćetne kiseline i piridina (sušenog nad čvrstim KOH), u zapreminskom odnosu 1:9. Pripremljen rastvor je zagrevan uz reflux tokom jednog sata. Ohlađen rastvor je neutralisan, uz fenolftalein kao indikator, standardnim rastvorom kalijum-hidroksida (KOH) do pojave bledo ružičastog obojenja. Urađene su dve probe sa uzorkom i dve slepe probe.

Hidroksilni broj je izračunat pomoću sledeće jednačine:

$$HB = \frac{56,1 \times c_M \times (V_{sp} - V)}{m}$$

gde je:

V_{sp} – utrošak rastvora KOH za slepu probu (cm³)

V – utrošak rastvora KOH za uzorak (cm³)

m – masa uzorka (g)

c_M – koncentracija rastvora KOH (0,5 mol/dm³)

Molarna masa srednja po brojnoj zastupljenosti, M_n , izračunata je po sledećoj formuli:

$$M_n = \frac{2 \times 56100}{HB}$$

2.4 Postupak sinteze segmentiranih poli(estar etara)

Dve serije segmentiranih poli(estar etara) su sintetisane, takođe, visokotemperaturnom stupnjevitom polimerizacijom koja se sastojala iz: transesterifikacije i polikondenzacije. Reakcija se odvijala u stanju rastopa između dimetil-sukcinata, 1,4-butandiola i polietara PTMO, odnosno PEO. Hidroksilne komponente su korišćene u višku od 15 mol% u odnosu na dimetil-estar, i u prisustvu katalizatora Ti(OBu)₄.

Postupak sinteze poli(estar etara): Aparatura i postupak sinteze poli(estar etara) je gotovo identičan postupku sinteze homopolimera PBS opisan u Odeljku 2.2, s tom razlikom da su se sinteze poli(estar etara) odvijale u troglom laboratorijskom reaktoru. Na početku u laboratorijski reaktor je šaržirano pored dimetil-sukcinata i 1,4-butandiola, i PTMO za prvu seriju, odnosno PEO za drugu seriju poli(estar etara). Nakon dodatka prve polovine rastvora katalizatora reakciona smeša je zagrejana na način opisan u postupku sinteze homopoliestra PBS. Kada je izdvojen sav metanol kao sporedni proizvod, dodata je druga porcija rastvora katalizatora a sinteza je nastavljena u uslovima visokog vakuuma i pri temperaturi od 220 °C. Trajanje sinteza je zavisilo od vrste i udela polietra u reakcionoj smeši. Dobijeni kopoliestri su ohlađeni u reaktoru u

atmosfera azota do sobne temperature bez pretaložavanja, a potom odlagani u pripremljene plastične kontejnere sa zatvaračem i čuvani u vakuum uslovima.

Kao primer sinteze jednog uzorka iz prve serije poli(estar etar) sa PTMO mekim segmentima je uzet polimer sa 10 mas.% PTMO (PBSTMO 10). U troglri laboratorijski reaktor je šaržirano 40,30 g (0,276 mol) dimetil-sukcinata, 4,24 g (0,0043 mol) PTMO i 28,07 g (0,312 mol) 1,4-butandiola. Reakcija je započeta dodatkom 0,09 g (0,264 mmol) katalizatora $Ti(OBu)_4$ uz konstantno prodivavanje inertnim gasom azotom. Na početku drugog stupnja reakcionoj smeši je dodata druga porcija katalizatora 0,09 g (0,264 mmol) posle čega je uspostavljen vakuum narednih 6 h koliko su trajale sve sinteze poli(estar etara) sa PTMO, bez obzira na maseni udeo mekih segmenata.

Ostali poli(estar etri) iz prve serije sa 20, 30, 40 i 50 mas.% PTMO su sintetisani na gore opisani način, a molski i maseni sastavi reakcionih smeša su dati u Tabeli 2.1. Korišćena masa dimetil-sukcinata za sinteze kopolimera je iznosila 40,30 g, odnosno 0,276 mol, i bila je ista za sve sastave, kao i ukupna količina katalizatora $Ti(OBu)_4$ (0,529 mmol, 0,18 g).

Tabela 2.1 Sastav reakcionih smeša za sinteze poli(estar etara) sa različitim mas.% PTMO

Uzorak*	1,4-butandiol		PTMO	
	g	mol	g	mol
PBSTMO 10	28,07	0,312	4,24	0,0043
PBSTMO 20	27,45	0,305	10,37	0,0105
PBSTMO 30	26,76	0,297	17,28	0,0176
PBSTMO 40	25,83	0,287	25,98	0,0264
PBSTMO 50	24,62	0,274	37,55	0,0382

* broj u nazivu uzorka označava udeo PTMO u kopolimeru (mas.%)

Kao primer sinteze jednog uzorka iz druge serije poli(estar etar) sa PEO mekim segmentima je uzet polimer sa 10 mas.% PEO (PBSEO 10). U trogri laboratorijski reaktor je šaržirano 33,60 g (0,23 mol) dimetil-sukcinata, 4,33 g (0,0043 mol) PEO i 23,40 g (0,26 mol) 1,4-butandiola. Reakcija je započeta dodatkom 0,075 g (0,221 mmol) katalizatora $Ti(OBu)_4$ uz konstantno prodivavanje inertnim gasom. Drugi stupanj reakcije je započet dodatkom druge porcije katalizatora 0,075 g (0,221 mmol), uz uspostavljanje vakuum uslova. Sinteza je vođena pri ovim uslovima u zavisnosti od udela mekih segmenata, od 10 h za polimer sa 10 mas.% mekih segmenata, pa do 34 h za polimer sa 50 mas.% mekih segmenata.

Ostali poli(estar etri) iz druge serije sa 20, 30, 40 i 50 mas.% PEO su sintetisani na gore opisani način, pri čemu su sastavi svih reakcionih smeša dati u Tabeli 2.2. Masa dimetil-sukcinata je bila ista za sve sastave i iznosila je 33,60 g, odnosno 0,23 mol, kao i ukupna količina katalizatora $Ti(OBu)_4$ (0,441 mmol, 0,15 g).

Tabela 2.2 Sastav reakcionih smeša za sinteze poli(estar etara) sa različitim mas.% PEO

Uzorak *	1,4-butandiol		PEO	
	g	mol	g	mol
PBSEO 10	23,40	0,260	4,33	0,0043
PBSEO 20	22,83	0,254	9,54	0,0094
PBSEO 30	22,05	0,245	16,94	0,0167
PBSEO 40	21,34	0,237	24,06	0,0236
PBSEO 50	20,29	0,225	34,59	0,0340

* broj u nazivu uzorka označava udeo PEO u kopolimeru (mas.%)

Molski udeli mekih segmenata obe serije su računati pomoću sledeće formule:

$$\text{mas. \% } (TS) = \frac{n(TS) * M(TS)}{n(TS) * M(TS) + n(MS) * M(MS)}$$

gde je:

$n(TS)$ i $M(TS)$ – količina i molarna masa tvrdih segmenata

$n(MS)$ i $M(MS)$ – količina i molarna masa mekih segmenata

2.5 Pripremanje poli(estar etara) za karakterizaciju

Za uspešno izvođenje karakterizacije polimera uzorci sintetisanih kopolimera su pripremani u oblike pogodne za merenja. Tako su za određivanje dinamičko-mehaničkih svojstava uzorci polimera pripremani u obliku diskova (pastila) i epruveta određenih dimenzija, dok su za degradacione testove i merenje apsorpcije vode, kao i WAXS analizu, polimeri pripremljeni u obliku tankih filmova mikronskih debljina.

2.5.1 Pripremanje polimernih uzraka za DMA analizu

Za određivanje dinamičko-mehaničkih svojstava (DMA) sintetisanih polimera poslužili su uzorci u obliku pastila i epruveta. Pastile i epruvete su pripremane zagrevanjem polimera do stanja rastopa u metalnim kalupima određenih dimenzija. Uzorci su zatim izlagani pritisku od 3-5 MPa oko 15-20 min, a potom ohlađeni do sobne temperature bez primene pritiska. Za pravljenje pastila bilo je neophodno oko 0,8 g polimernog uzorka, dok je za pravljenje epruveta korišćeno oko 1,5 g polimera. Dimenzije epruveta su iznosile 63,0 x 12,4 x 1,0 mm³. Pastile su bile prečnika 25 mm i debljine oko 1,5 mm.

2.5.2 Pripremanje polimernih uzoraka za testove degradacije

Za ispitivanje hidrolitičke i enzimske degradacije korišćeni su uzorci kopolimera u obliku tankih filmova. Filmovi su pripremani u kalupu od aluminijumske folije čija je debljina ujedno određivala i debljinu polimernih filmova. Debljina kalupa je bila oko 150 µm i dimenzija 60 x 80 mm. Uzorci polimera su zagrevani do stanja rastopa, a zatim stavljani pod presu gde su izlagani određenom pritisku ne više od 1 minuta. Pre korišćenja, polimerni filmovi su ostavljeni najmanje 3 sedmice na sobnoj temperaturi radi postizanja ravnotežnog stepena kristalisanja, koji je potom određen pomoću WAXS analize. Iz dobijenih filmova su isecani uzorci dimenzija 10 x 40 mm² na kojima su

poslužili za izvođenje testova apsorpcije vode i vlage, kao i za oglede hidrolitičke i enzimске degradacije polimera.

Dobijeni polimerni filmovi su poslužili i za analizu rasipanja X-zraka pomoću koje su određivani stepeni kristaliničnosti kopolimera.

2.6 Karakterizacija PBS i sintetisanih poli(estar etara)

2.6.1 ^1H NMR spektroskopija

Molekulska struktura i sastav sintetisanih poli(estar etara) su izučavani pomoću ^1H NMR spektroskopije rastvaranjem polimernih uzoraka u deuterisanom hloroformu CDCl_3 (Merck, Nemačka), sa tetrametilsilanom kao referentim standardnom. ^1H NMR spektri serije poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima su dobijeni korišćenjem instrumenata Varian-Gemini-200 pri jačini polja od 200 MHz, dok je za seriju poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima korišćen Varian Unity Inova 300 MHz.

2.6.2 Inherentni i granični viskozitetni broj

Obe serije poli(estar etara) su okarakterisane viskozimetrijom razblaženih rastvora. Određivani su inherentni i granični viskozitetni brojevi kopolimera rastvorenih u hloroformu korišćenjem Ubbelohde-ovog viskozimetra na 25 °C.

Inherentni viskozitetni broj

Inherentni viskozitetni broj je određen na osnovu sledeće formule:

$$\eta_{inh} = \frac{\ln \frac{t_R}{t}}{c}$$

gde je:

- t_R – vreme neophodno za isticanje rastvora polimera iz Ubbelohde-ovog viskozimetra,
- t – vreme isticanja čistog rastvarača, hloroforma
- c – koncentracija rastvora polimera, 0,5 g/dl

Granični viskozitetni broj

Na osnovu vremena isticanja čistog rastvarača i rastvora polimera iz Ubbelohde-ovog viskozimetra računat je specifični viskozitetni broj, η_{sp} na osnovu sledeće formule:

$$\eta_{sp} = \frac{t - t_0}{t_0}$$

gde je:

- t – vreme isticanja rastvora polimera koncentracije c
- t_0 – vreme isticanja čistog rastvarača

Vrednost η_{sp} se izračunava za nekoliko različitih koncentracija rastvora istog polimera. Ekstrapolacijom zavisnosti $\eta_{sp} = f(c)$ na nultu vrednost koncentracije dobijen je granični viskozitetni broj $[\eta]$:

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \left(\frac{\eta_{sp}}{c} \right)$$

2.6.3 Gel-propusna hromatografija

Serijski poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima je okarakterisana gel-propusnom hromatografijom (GPC) na aparatu Perkin Elmer LC-30 (RID) sa dve kolone (PLgel Mixed-D), i sa detektorom za merenje indeksa refrakcije. PLgel Mixed-D kolone

obuhvataju oblast molarnih masa od 200 g/mol do 4×10^5 g/mol. Kalibracija je izvedena korišćenjem polistirena kao standarda. Kao eluent je korišćen hloroform čija je brzina protoka bila 1 ml/min. U kolonu je injektovana određena masa poli(estar etra) koja je iznosila 0,25 mg, odnosno određena zapremina rastvora polimera koncentracije 10 mg/ml. GPC analizom na 25 °C su dobijene vrednosti za molarne mase srednje po brojnoj zastupljenosti (M_n) i molarne mase srednje po masenoj zastupljenosti (M_w), kao i indeks polidisperznosti.

2.6.4 Diferencijalno skenirajuća kalorimetrija

Temperature topljenja, temperature ostakljivanja, entalpije topljenja i stepen kristaliničnosti su određeni diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom, DSC, korišćenjem aparata PerkinElmer Pyris 6 za seriju poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima i PerkinElmer Pyris 1 za seriju kopolimera sa PEO mekim segmentima. Uzorci su ispitivani u atmosferi azota u temperaturnom opsegu od -55 do 160 °C i brzini zagrevanja i hlađenja od 10 °C/min. Polimerni uzorci su zagrevani od 30 do 160 °C, zatim hlađeni do -55 °C, pa ponovo zagrevani do 160 °C. Maksimumi glavnih endotermnih pikova na DSC termogramima, pri prvom zagrevanju, predstavljaju temperaturu topljenja poli(estar etara), dok površine ispod endotermnih pikova predstavljaju promenu entalpije topljenja. Temperature ostakljivanja su određene kao prevojne tačke na nagibu promene toplotnog kapaciteta na DSC termogramima. Mase uzoraka za DSC analizu su iznosile oko 5 mg.

2.6.5 Rasipanje X-zraka na velikim uglovima

Rasipanje X-zraka na velikim uglovima (WAXS) kopolimernih filmova sa PTMO mekim segmentima je izučavano korišćenjem difraktometra Siemens D500 sa CuK- α zračenjem i Ni filtriranom radijacijom za seriju poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima, odnosno korišćenjem difraktometra Philips 17 10 za seriju kopoliestara sa PEO segmentima. Merenja su vršena na vrednostima Bragovog ugla 2θ od 5 do 50° i pri brzini snimanja od 0,02°/s za PTMO seriju, odnosno 0,04 °/s za PEO seriju.

Razlike u rasipanju X-zraka u difrakcionom spektru su poslužile za računanje stepena kristaliničnosti poli(estar etara). Korišćenjem programa PeakFit za dekonvoluciju krivih izračunata je ukupna površina difraktograma i površina amorfnog haloa. Stepem kristaliničnosti predstavlja odnos površine kristalnog pika ($I - I_a$) i ukupne površine difraktograma:

$$X_c = \frac{I - I_a}{I}$$

gde je:

- I – ukupna površina difraktograma
- I_a – površina amorfnog haloa
- $(I - I_a)$ – površina kristalnog pika

2.6.6 Termogravimetrijska analiza

Termička stabilnost serije poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima je ispitivana korišćenjem A951 TGA instrumenta u atmosferi helijuma, dok je druga serija poli(estar etara) sa PEO segmentima ispitana na SDT Q600 V7.0 Build 84 instrumentu (Universal v4.0C TA Instruments) u atmosferi azota. Neizotermni eksperimenti su izvođeni u temperaturnom intervalu od 40 do 600 °C, pri brzini zagrevanja od 10 °C/min. Prosečna masa uzoraka za TGA ispitivanja je bila od 7 do 10 mg.

2.6.7 Dinamičko-mehanička analiza

Reološke karakteristike obe serije poli(estar etara) su ispitivane korišćenjem mehaničkog spektrometra Rheometrics RMS-605. Ogledi su rađeni na polimernim diskovima korišćenjem geometrije paralelnih ploča pri dinamičkom režimu, u temperaturnom opsegu od 80 do 160 °C. Frekvencija je varirana od 0,1 do 100 rad/s. Ogledi su rađeni na polimernim diskovima prečnika 25 mm i debljine 1,5 mm, čije pripremanje je opisano u Odeljku 2.5.1.

Dinamičko-mehanička svojstva su ispitivana i u ogledima torzionog uvijanja na uzorcima polimera u obliku epruveta na istom instrumentu. Epruvete su bile određenih dimenzija $63,0 \times 12,4 \times 1,0 \text{ mm}^3$, a pripremane su na već opisan način u Odeljku 2.5.1. Ispitivanja su izvedena u temperaturnom intervalu od 25 do $+120 \text{ }^\circ\text{C}$ pri frekvenciji od 1 Hz, i pri brzini zagrevanja od $5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

2.6.8 Apsorpcija vode i vlage i ravnotežni stepen bubrenja

Testovi apsorpcija vode i vlage sintetisanih kopolimera su rađeni na polimernim uzorcima u obliku filmova sa dimenzijama $10 \times 40 \text{ mm}^2$ i debljinom $150 \text{ }\mu\text{m}$.

Eksperimenti apsorpcije vode su rađeni u laboratorijskim epruvetama na $37 \text{ }^\circ\text{C}$, potapanjem polimernih filmova u fosfatni puferski rastvor tokom 24 sata, 7 i 14 dana. Temperatura je održavana konstantnom pomoću inkubatora J.P. Selecta. Nakon inkubacije, zaostale kapljice pufera na filmovima su uklonjene pomoću filter papira, a potom su mase uzoraka izmerene na analitičkoj vagi.

Apsorpcija vode (%) je računata na osnovu merenja mase polimernih uzoraka pre (m_o) i posle (m) testova apsorpcije vode pomoću sledeće formule:

$$\text{apsorpcija vode, \%} = \frac{m - m_o}{m_o} \times 100$$

Ravnotežni stepen bubrenja polimernih filmova, Q , je izračunat na osnovu sledeće formule, [174, 184]:

$$Q = 1 + \frac{1,2(m - m_o)}{m_o}$$

gde je:

m_o – masa polimernog filma pre izvođenja eksperimenta,

m – masa polimernog filma nakon potapanja u puferski rastvor.

Testovi apsorpcije vlage kopolimera su izvođeni u eksikatoru držanjem polimernih uzoraka iznad zasićenog rastvora K_2SO_4 relativne vlažnosti 97%, tokom 7 dana i na sobnoj temperaturi. Apсорpcija vlage (%) je, slično apсорpciji vode, računata na osnovu merenja mase polimernih uzoraka pre (m_o) i posle (m) testova apсорpcije vlage korišćenjem sledeće formule:

$$\text{apsorpcija vlage, \%} = \frac{m - m_o}{m_o} \times 100$$

2.7 Ispitivanje hidrolitičke i enzimske degradacije

2.7.1 Određivanje optimalne koncentracije enzima za degradaciju

U cilju određivanja optimalne količine enzima iz *Candida rugosa* pogodne za *in vitro* razgradnju kopolimera, rađeni su probni testovi degradacije sa različitim koncentracijama enzima u fosfatnom puferskom rastvoru pH 7. Koncentracije enzima u puferskom rastvoru su bile 1,0; 1,5 i 2,0 mg/ml. Eksperimenti su rađeni na polimernim filmovima sa 50 mas.% mekih PTMO segmenata (PBSTMO 50), čija je priprema ranije opisana u Odeljku 2.5.2. Dimenzije uzoraka su bile 10 x 40 mm², a debljina 150 μm.

Uzorci polimera su potopljeni u puferske rastvove sa različitom koncentracijom enzima, na 37 °C. Istovremeno su rađeni i eksperimenti potapanja uzoraka polimera u puferski rastvor bez enzima. Eksperimenti su trajali 7 i 14 dana. Degradacije polimera je izračunata kao srednja vrednost dva paralelna eksperimenta izvedena u istim uslovima.

2.7.2 Postupak izvođenja testova hidrolitičke i enzimske degradacije

Testovi hidrolitičke i enzimske *in vitro* degradacije su izvedeni u laboratorijskim epruветama potapanjem polimernih uzoraka u obliku filma u fosfatni puferski rastvor sa i bez enzima iz *Candida rugosa*. Uzorci su bili određenih dimenzija (10 x 40 mm²,

debljina 150 μm), a izrađeni su na način opisan u Odeljku 2.5.2. Svi testovi degradacije su izvedeni na 37 °C u inkubatoru J.P. Selecta.

Polimerni uzorci su potopljeni u 7 ml rastvora fosfatnog pufera $\text{pH} = 7,00 \pm 0,01$ bez enzima (hidrolitička degradacija) i sa enzimom iz *Candida rugosa* (enzimska degradacija). Posebno se vodilo računa o zapremini enzimskog rastvora u epruветama kako bi količina enzima bila uniformna za sve uzorke. Koncentracija enzima u puferskom rastvoru je bila 2 mg/ml, a da bi se aktivnost enzima održala na maksimalnom nivou, enzimski rastvor je menjan svežim enzimskim rastvorom svaka 72 sata. U slučaju testova hidrolitičke degradacije, puferski rastvor je menjan sveže napravljenim svakih 7 dana.

Karakteristična vremena za praćenje hidrolitičke i enzimske degradacije sintetisanih uzoraka su bila 7, 14, 21 i 28 dana, nakon kojih su polimerni uzorci ispirani destilovanom vodom i sušeni u vakuum sušnici na sobnoj temperaturi do konstantne mase. Za svaki uzorak polimera su paralelno izvedena po dva eksperimenta.

Stepen hidrolitičke i enzimske degradacije kopolimernih uzoraka je računat na osnovu izgubljene mase ($m_{pre} - m_{posle}$) podeljene sa početnom masom suvog uzorka (m_{pre}):

$$\text{gubitak mase, \%} = \frac{m_{pre} - m_{posle}}{m_{pre}} \times 100$$

2.7.3 GPC analiza uzoraka nakon testova degradacije

Nakon testova degradacije određena je molarna masa srednja po brojnoj zastupljenosti (M_n) serije uzoraka poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima. Molarne mase su određene pomoću gel-propusne hromatografije (GPC) na aparatu Perkin Elmer LC-30 (RID) na 25 °C.

Za GPC analizu tretirani uzorci kopolimera su osušeni do konstantne mase u vakuum sušnici na sobnoj temperaturi. Postupak određivanja molarne mase GPC metodom je detaljno opisan u Odeljku 2.6.3.

2.7.4 Optička mikroskopija

Pomoću optičke mikroskopije je izučavana površinska morfologija polimernih uzoraka. Korišćen je optički mikroskop Carl Zeiss Jena sa reflektujućom svetlošću. Posmatrani su polimerni uzorci u obliku tankih filmova (150 μm) pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije, a dobijeni mikrografi su poslužili za analizu kristalita i amorfnih domena polimera. Pomoću programa ImageJ dobijeni mikrografi su analizirani u pogledu veličine sferulita.

3 REZULTATI I DISKUSIJA

- ***sinteza poli(butilen sukcinata)***
 - ***sinteza poli(estar etara)***
 - ***karakterizacija***
 - ***hidrolitička i enzimaska degradacija***
 - ***morfologija***



U prvom delu ovog poglavlja prikazani su rezultati sinteze homopoliestra, poli(butilen sukcinata), PBS, visotemperaturnom polikondenzacijom u rastopu, kroz utvrđivanje optimalne koncentracije katalizatora neophodne za dobijanje polimera velikih molarnih masa.

U drugom delu poglavlja su prikazani rezultati sinteze dve serije termoplastičnih elastomera na bazi tvrdih PBS i mekih PTMO i PEO segmenata. Variranjem početnih masenih odnosa reaktanata dobijene su dve serije alifatskih multiblok kopolimera sa različitim sadržajem tvrdih i mekih segmenata. Sastav, struktura, veličina sintetisanih kopolimera kao i neka fizička, termička i mehanička svojstva su detaljno prikazana. Na kraju je prikazano ispitivanje uticaja strukture i hidrofилности sintetisanih kopolimera na njihovu hidrolitičku i enzimsku degradabilnost.

3.1 Sinteza poli(butilen sukcinata)

Homopoliestar poli(butilen sukcinat), PBS je sintetisan direktnom polikondenzacijom iz dimetil-sukcinata (DMS) i 1,4-butandiola u prisustvu katalizatora titan-tetrabutoksida [104, 185]. Upotreba metalnih katalizatora, kao što je titanijum, za sinteze alifatskih poliestara pokazala se efikasnom za dobijanje polimera velikih molarnih masa [185]. Mnogi metalni katalizatori, kao što su kadmijum, antimon, olovo i drugi, iako veoma efikasni i odlični katalizatori polikondenzacione reakcije, ne mogu se koristiti zbog činjenica da su toksični i da nije dozvoljeno njihovo ni najmanje prisustvo u biodegradabilnim polimerima [186].

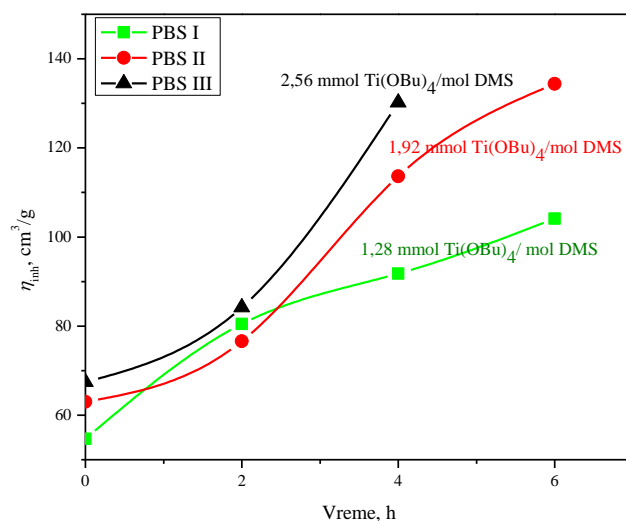
S ciljem da se dobije PBS što veće molarne mase, ispitivan je uticaj različitih količina katalizatora merenjem inherentnog i graničnog viskozitetnog broja PBS. Korišćene koncentracije katalizatora su bile 1,28; 1,92 i 2,56 mmol/mol DMS, Tabela 3.1.

Sinteze su vođene sa 15 mol% viška 1,4-butandiola u odnosu na dimetil-sukcinata u atmosferi azota pri zagrevanju do 150 °C, da bi se potom zagrevanje nastavilo sa

brzinom 10 °C/10 min do temperature od 220 °C. Temperatura je održavana konstantnom narednih 6 sati, a radi uklanjanja viška 1,4-butandiola i dobijanja polimera velikih molarnih masa reakcija je vođena pod sniženim pritiskom koji je iznosio oko 0,5 mm Hg.

3.1.1. Uticaj količine katalizatora na sintezu PBS

Tokom sinteze vršeno je uzorkovanje PBS radi određivanja inherentnog viskozitetnog broja polimera u nastajanju, i to: neposredno pre uspostavljanja vakuuma, zatim nakon 2, 4 i 6 sati vođenja sinteze pod sniženim pritiskom. Grafički prikaz uticaja koncentracije katalizatora na vrednosti inherentnog viskozitetnog broja uzoraka PBS tokom vremena izvođenja sinteze je dat na Slici 3.1. Inherentni viskozitetni broj sintetisanih uzoraka PBS je rastao brže pri većim koncentracijama katalizatora $\text{Ti}(\text{OBu})_4$. Izmerene vrednosti inherentnog viskozitetnog broja nakon 4 sata vođenja sinteze PBS su bile 91,1; 113,6 i 130,2 cm^3/g , počevši od najmanje ka najvećoj koncentraciji katalizatora. Trend rasta molarne mase, izražen kroz inherentni viskozitetni broj PBS, je uočen i u nastavku sve do završetka sinteze od 6 h koliko su ukupno trajale sve sinteze PBS u vakuum uslovima.



Slika 3.1. Uticaj koncentracije katalizatora $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ na inherentni viskozitetni broj PBS (η_{inh}) tokom izvođenja sinteze

Međutim, to nije bio slučaj sa graničnim viskozitetnim brojem koji je određen nakon pretaložavanja uzoraka PBS. Granični viskozitetni broj je bio najveći za PBS II koji je sintetisan sa 1,92 mmol $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ /mol DMS i iznosio je 180,3 cm^3/g , dok je u slučaju PBS III, dobijenog sa najvećom koncentracijom katalizatora, granični viskozitetni broj bio 172,0 cm^3/g , Tabela 3.1.

Pretaložavanjem se uklanjaju tragovi katalizatora, neproreagovalog monomera, kao i rastvorni oligomeri, čime se utiče na dobijanje polimera uže raspodele molarnih masa, tj. manjeg indeksa polidisperznosti.

Tabela 3.1 Granični viskozitetni broj $[\eta]$ sintetisanih uzoraka PBS pri različitim količinama katalizatora

Uzorak	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$, mmol (g)	$\frac{\text{mmol Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4}{\text{mol DMS}}$	$[\eta]$, cm^3/g
PBS I	0,294 (0,10)	1,28	129,5
PBS II	0,441 (0,15)	1,92	180,3
PBS III	0,588 (0,20)	2,56	172,0

S obzirom da se pri koncentraciji katalizatora od 1,92 mmol/molu DMS dobija homopolimer najveće molarne mase, ta količina $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ je uzeta kao optimalna i korišćena je prilikom sinteze svih segmentiranih poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima.

Pri velikom molskom odnosu katalizator/DMS mogu nastati polimeri malih molarnih masa i velikog stepena polidisperznosti [187].

3.2 Karakterizacija polietara PTMO i PEO

Neposredno pre početka sinteze segmentiranih kopolimera poli(estar etara) proverena je molarna masa srednja po broju zastupljenosti polietara, PTMO i PEO sa završnim hidroksilnim grupama. Molarne mase su računane određivanjem hidroksilnog broja polietara, kao što je opisano u Odeljku 2.3.1. Eksperimentalni rezultati su pokazali da su dobijene očekivane vrednosti molarnih masa polietara, čije su vrednosti dobijene određivanjem hidroksilnog broja iznosile 984 g/mol za PTMO i 1018 g/mol za PEO.

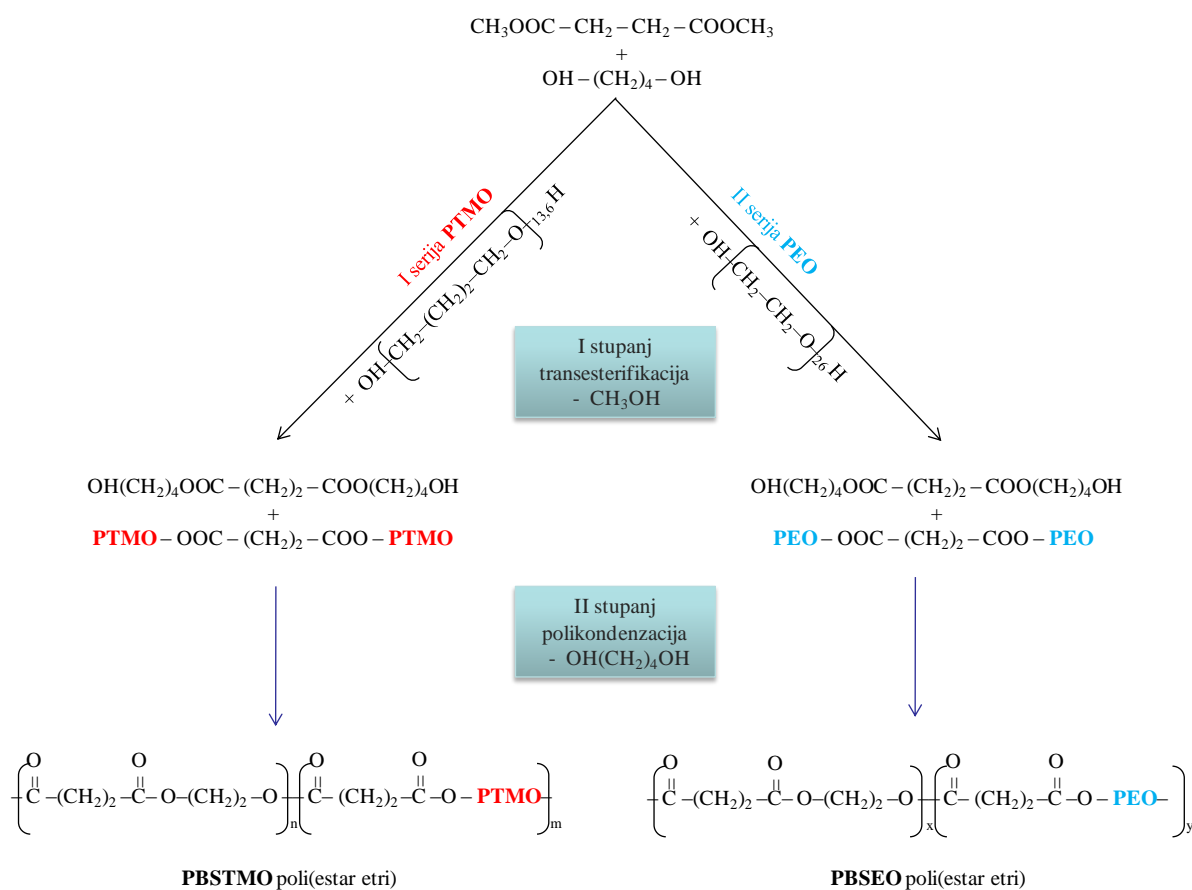
3.3 Sinteza poli(estar etara) sa PTMO i PEO segmentima

Dve serije alifatskih segmentiranih poli(estar etara) velikih molarnih masa su sintetisane reakcijom dvostepene transesterifikacije u rastopu [104, 141, 188, 189]. Poli(estar etri) su dobijeni iz dimetil estra sukcinjske kiseline (DMS), 1,4-butandiola i polietara sa završnim α,ω -hidroksilnim grupama, poli(tetrametilen oksid), PTMO i poli(etilen oksid), PEO kao mekim segmentima. Udeo mekih segmenata PTMO i PEO u poli(estar etrima) je variran između 10 i 50 mas.%.

Prvi stupanj je reakcija transesterifikacije koja je vođena u temperaturnom opsegu od 150 do 220 °C, u atmosferi azota i sa 15 mol% viška hidroksilnih komponenti (OH gurpe iz 1,4-butandiola i iz prepolimera) u odnosu na DMS. Reakcija se odvijala u prisustvu prve polovine od ukupno predviđene količine efikasnog katalizatora, titan-tetrabutoksida, i bez dodatka termičkog stabilizatora.

Drugi stupanj sinteze je vođen na temperaturi od 220 °C i pod sniženim pritiskom radi uklanjanja viška 1,4-butandiola, sa ciljem da se dobije polimer velikih molarnih masa. Vrednosti sniženog pritiska su bile i do 0,5 mm Hg, a neposredno pre uspostavljanja vakuum uslova dodata je i druga porcija katalizatora.

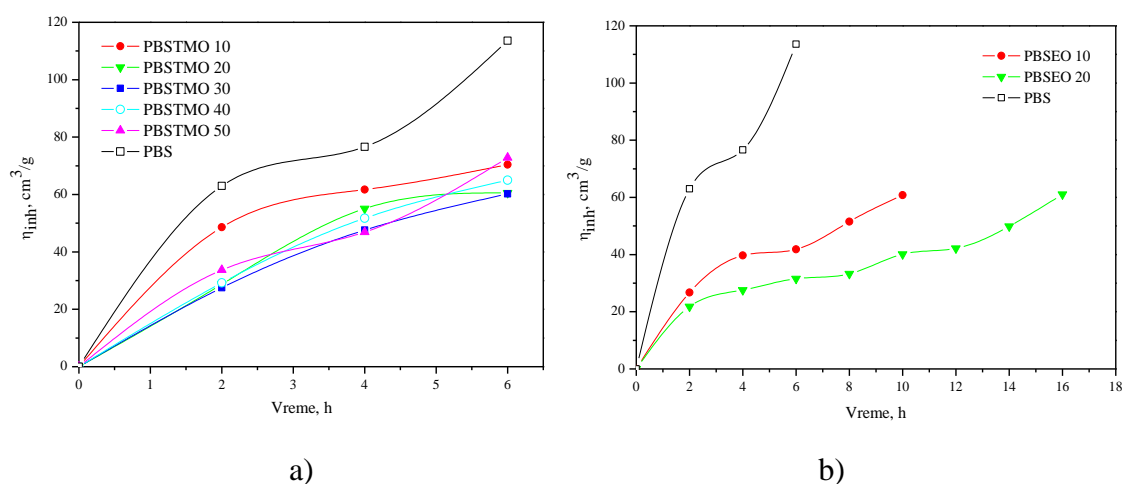
Kraj drugog stupanja sinteze poli(estar etara) sa PTMO i poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima, kao i homopolimera PBS je označavalo postizanje takvog viskoziteta polimera koji je onemogućavao okretanje magnetnog zrna pomoću magnetne mešalice u masi polimera.



Slika 3.2 Shematski prikaz sinteze poli(estar etara)

Kod sinteze poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima drugi stupanj sinteze je trajao 6 h, dok je kod serije sa PEO mekim segmentima trajanje drugog stupnja sinteze bilo u opsegu od 10 do 34 h, u zavisnosti od sastava reakcione smeše, i raslo je sa porastom udela mekih segmenata. Shematski prikaz dobijanja poli(estar etara) je prikazan na Slici 3.2.

Formiranje poli(estar etara) je praćeno merenjem inherentnog viskozitetnog broja reakcione smeše koji ukazuje na promenu molarne mase polimera u nastajanju. Inherentni viskozitetni broj sintetisanih polimera je imao tendenciju rasta sa vremenom izvođenja sinteze kao što je prikazano na Slici 3.3.



Slika 3.3 Promena inherentnog viskozitetnog broja sa vremenom izvođenja sinteze pri dobijanju poli(estar etara): a) sa PTMO mekim segmentima, b) sa PEO mekim segmentima

Vrednosti inherentnog viskozitetnog broja poli(butilen sukcinata) tokom sinteze su se menjale značajno brže za razliku od inherentnog viskozitetnog broja poli(estar etara), što se uočava kao nagib krivih na Slici 3.3 a) i b). Vrednost inherentnog viskozitetnog broja za PBS posle 6 h u visokom vakuumu je bila $113,6 \text{ cm}^3/g$.

Vrednosti inherentnih viskozitetnih brojeva kopolimera sa PTMO i PEO mekim segmentima posle sinteze su bile u intervalu od $60,2$ do $72,8 \text{ cm}^3/g$, Tabela 3.3. Značajno manje vrednosti inherentnih viskozitetnih brojeva poli(estar etara), u odnosu

na homopolimer PBS, se objašnjava smanjenom reaktivnošću završnih hidroksilnih grupa polietara PTMO i PEO u poređenju sa hidroksilnim grupama 1,4-butandiola.

Zbog toga je za dobijanje kopolimera velikih molarnih masa, pri sintezi poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima, neophodno bilo sa porastom udela polietra drugi stupanj voditi u vakuum uslovima što duže. Ovi rezultati su u skladu sa činjenicom da je brzina reakcije smanjena zbog veće energije aktivacije reakcije transesterifikacije dimetil-sukcinata i PEO u poređenju sa energijom aktivacije pri reakciji dimetil-sukcinata i 1,4-butandiola [121, 127]. Istovremeno, povećanjem udela polietara smanjuje se viskoznost reakcione smeše što omogućava lakše izdvajanje sporednih proizvoda, kao što su metanol i višak 1,4-butandiola, čime se favorizuje dobijanje proizvoda velikih molarnih masa kao u slučaju PBSTMO 50.

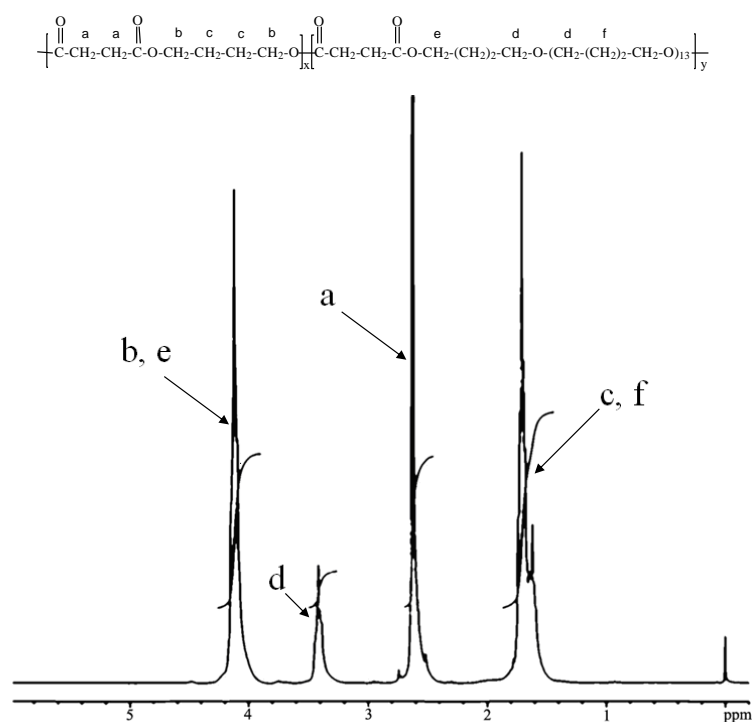
3.4 Rezultati karakterizacije poli(estar etara) sa PTMO i PEO segmentima

U ovom poglavlju su prikazani rezultati i diskusije karakterizacije sintetisanih poli(estar etara) različitim metodama u pogledu strukture i sastava, viskoznosti, termičkih i mehaničkih svojstava, termičke stabilnosti, kao i ispitivanje reologije i hidrofилnosti kopolimera.

3.4.1 Sastav i struktura poli(estar etara)

Molekulska struktura i sastav dobijenih poli(estar etara) i homopolimera PBS su izučavani korišćenjem ^1H NMR spektroskopije.

Na Slici 3.4 je prikazana strukturna formula poli(estara etara) sa PTMO mekim segmentima i ^1H NMR spektar kopolimera sa 10 mas.% PTMO.



Slika 3.4. ^1H NMR spektar kopolimera sa 10 mas.% PTMO

Na spektru se mogu jasno uočiti karakteristični pikovi koji potiču od protona iz ostatka sukcinjske kiseline (*a*) na $\delta = 2,63$ ppm; protona iz centralnih (*c*) i krajnjih metilenskih grupa ostatka 1,4-butandiola (*b*) na $\delta = 1,62 - 1,71$ ppm i $\delta = 4,09 - 4,12$ ppm; protona iz metilenskih grupa PTMO vezanih za estarske grupe (*e*) na $\delta = 4,09 - 4,23$ ppm, protona iz metilenskih grupa PTMO vezanih za etarske grupe (*d*) na $\delta = 3,39 - 3,44$ ppm i protona centralnih metilenskih grupa ostatka PTMO (*f*) na $\delta = 1,62 - 1,71$ ppm.

^1H NMR spektri ostalih sintetisanih kopolimera sa PTMO mekim segmentima su dati u priložima, Prilog I – ^1H NMR spektri poli(estar etara).

Stvarni molski udeo mekih segmenata PTMO u sintetisanim poli(estar etrima) je računat na osnovu intenziteta pika protona iz ostatka sukcinjske kiseline (*a*) i intenziteta pika protona iz metilenskih grupa vezanih za etarski kiseonik iz PTMO (*d*), korišćenjem sledeće formule:

$$y_{PTMO}(\text{mol}\%) = \frac{I_d/N_d}{I_a/N_a}$$

gde su:

I_a	– intenzitet pika protona iz ostatka sukcinjske kiseline
$N_a = 4$	– broj protona iz ostatka sukcinjske kiseline
I_d	– intenzitet pika protona iz metilenskih grupa vezanih za kiseonik iz etarske grupe PTMO
$N_d = 50$	– broj protona iz metilenskih grupa vezanih za kiseonik iz etarske grupe PTMO

Stvarni maseni udeo mekih PTMO segmenata je računat pomoću sledeće formule:

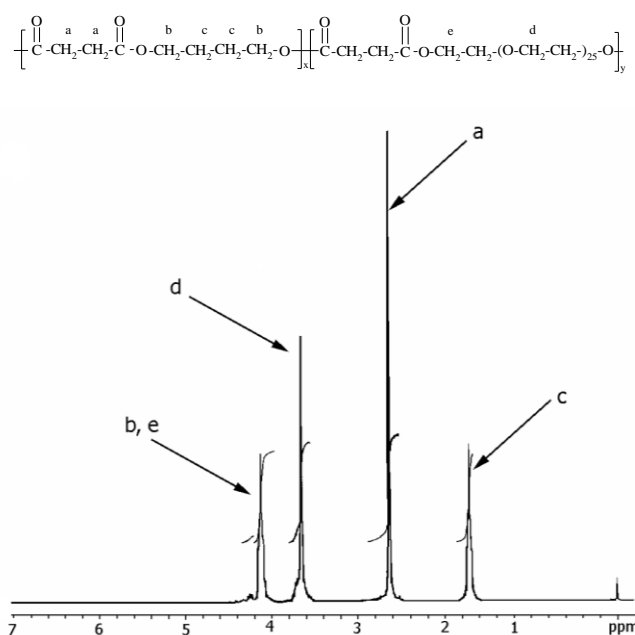
$$w_{PTMO}(\text{mas.}\%) = \frac{y_{PTMO}(\text{mol}\%) \cdot M(PTMO)}{y_{PTMO}(\text{mol}\%) \cdot M(PTMO) + (1 - y_{PTMO}(\text{mol}\%)) \cdot M(BS)}$$

gde su:

y_{PTMO} (mol%)	– stvarni molski udeo mekih segmenata
$M(PTMO)=1066$ g/mol	– molarna masa mekog segmenta
$M(BS)=172$ g/mol	– molarna masa osnovnog motiva tvrdog segmenta

Na Slici 3.5 je prikazana strukturna formula poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima i ^1H NMR spektar kopolimera sa 10 mas.% PEO. ^1H NMR spektar pokazuje karakteristične pikove koji pored protona iz ostatka sukcinjske kiseline (*a*) na $\delta = 2,63$ ppm i protona iz centralnih (*c*) i krajnjih metilenskih grupa ostatka 1,4-butandiola (*b*) na $\delta = 1,62 - 1,71$ ppm i $\delta = 4,09 - 4,12$ ppm, potiču i od protona iz PEO koji su vezani za estarske grupe (*d*) na $\delta = 3,64 - 3,72$ ppm i protona iz PEO koji su vezani za estarske grupe (*e*), a koji se kao i protoni iz krajnjih metilenskih grupa ostatka 1,4-butandiola nalaze na $\delta = 4,09 - 4,30$ ppm.

^1H NMR spektri ostalih sintetisanih kopolimera sa PEO mekim segmentima su dati u prilogima, Prilog I – ^1H NMR spektri poli(estar etara).



Slika 3.5 ^1H NMR spektar kopolimera sa 10 mas.% PEO

Stvarni molski udeo mekih segmenata PEO u sintetisanim poli(estar etrima) je računat korišćenjem relativnih intenziteta pikova protona iz ^1H NMR spektara metilenskih grupa vezanih za kiseonik iz etarske grupe iz PEO (d) i pikova centralnih protona iz ostatka 1,4-butandiola (c) korišćenjem sledeće formule:

$$y_{PEO}(\text{mol}\%) = \frac{I_d/N_d}{I_d/N_d + I_c/N_c}$$

gde su:

- I_c – intenzitet pika centralnih protona iz ostatka 1,4-butandiola
- $N_c = 4$ – broj centralnih protona iz ostatka 1,4-butandiola
- I_d – intenzitet pika protona iz metilenskih grupa vezanih za kiseonik iz etarske grupe PEO
- $N_d = 88$ – broj protona iz metilenskih grupa vezanih za kiseonik iz etarske grupe PEO

Stvarni maseni udeo PEO mekih segmenata je računat pomoću sledeće formule:

$$w_{PEO}(\text{mas.}\%) = \frac{y_{PEO}(\text{mol}\%) \cdot M(PEO)}{y_{PEO}(\text{mol}\%) \cdot M(PEO) + (1 - y_{PEO}(\text{mol}\%)) \cdot M(BS)}$$

gde su:

- $y_{PEO}(\text{mol}\%)$ – molski udeo mekih segmenata
- $M(PEO) = 1100 \text{ g/mol}$ – molarna masa mekog segmenta
- $M(BS) = 172 \text{ g/mol}$ – molarna masa osnovnog motiva tvrdog segmenta

Teorijski i stvarni (eksperimentalni) maseni i molski udeli mekih segmenata sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima su dati u Tabeli 3.2. ^1H NMR analiza je potvrdila da su se ostaci sukcinjske kiseline ugradili u polimerne lance, kako u tvrde tako i u meke segmente.

Tabela 3.2 Sastav poli(estar etara) i prosečna dužina tvrdih segmenata

Uzorak	Maseni udeo mekih segmenata, mas. %		Molski udeo mekih segmenata, mol%		L_n
	teorijski	stvarni	teorijski	stvarni	
PBSTMO 10	10	10,2	1,8	1,8	55
PBSTMO 20	20	21,8	3,9	4,3	22
PBSTMO 30	30	31,5	6,5	6,9	13
PBSTMO 40	40	41,0	9,7	10,1	9
PBSTMO 50	50	49,8	13,9	13,8	6
PBSEO 10	10	10,0	1,7	1,7	58
PBSEO 20	20	20,2	3,8	3,8	25
PBSEO 30	30	30,4	6,3	6,4	15
PBSEO 40	40	41,2	9,4	9,9	9
PBSEO 50	50	52,0	13,5	14,5	6

Izračunate vrednosti mol% i mas.% mekih segmenata su u dobrom slaganju sa očekivanim teorijski zadatim vrednostima. Sva odstupanja koja su se pojavila, u pogledu većeg ili manjeg mas.% i mol% mekih segmenata u odnosu na sastav polazne smeše, se mogu smestiti u okvir eksperimentalne greške dobijene pri određivanju intenziteta karakterističnih pikova.

3.4.1.1 *Određivanje prosečne dužine tvrdih PBS segmenata*

Bitan parametar polimerne strukture koji određuje potencijal biodegradabilnosti poli(estar etara) je prosečan broj estarskih veza koje povezuju dva različita segmenta u polimernom lancu. Prosečna dužina tvrdih PBS segmenata je u obrnutoj srazmeri sa

brojem estarskih veza koje povezuju dva različita segmenta, tvrdi i meki, u polimernom lancu.

Prosečna dužina tvrdih PBS segmenata (L_n) se računa iz stvarne molske frakcije PBS (x_{PBS}) u kopolimerima, pod pretpostavkom da je u pitanju nasumično dobijeni kopolimer, korišćenjem sledeće formule:

$$L_n = \frac{1}{1 - x_{PBS}} - 1$$

Vrednosti prosečne dužine tvrdih PBS segmenata za obe serije sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima su date u Tabeli 3.2. Vrednosti prosečnog stepena polimerizacije tvrdih PBS segmenata u polimernim lancima za obe serije poli(estar etara) su imale opadajući trend sa povećanje udela inkorporiranih mekih segmenata od 55 od 6 za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od 58 do 6 za seriju sa PEO mekim segmentima. Na osnovu izloženog može se zaključiti da se povećanjem udela mekih segmenata utiče na smanjenje prosečne dužine tvrdih PBS segmenata, odnosno stvaraju se lanci koji imaju veći broj estarskih veza koje povezuju meki i tvrdi segment.

3.4.1.2 *Određivanje graničnog viskozitetnog broja poli(estar etara) i GPC analiza*

S ciljem da se proceni veličina makromolekula određen je granični viskozitetni broj, $[\eta]$, sintetisanih poli(estar etara) na način opisan u Odeljku 2.6.2. Vrednosti graničnog viskozitetnog broja su bile u intervalu od 56 do 94 cm^3/g za obe serije poli(estar etara), dok je homopoliestar, PBS, imao značajno veći granični viskozitetni broj 180 cm^3/g . Vrednosti za granični viskozitetni broj sintetisanih poli(estar etara) i homopolimera su date u Tabeli 3.3.

Kao što je već rečeno, zbog smanjenja brzine reakcije transesterifikacije sa porastom udela mekih segmenata u reakcionoj smeši (veće energije aktivacije reakcije esterifikacije sa polietrima u poređenju sa 1,4-butandiolom), reakciju polikondenzacije treba voditi što duže uz odlične vakuum uslove i dobro mešanje reakcione smeše, pri čemu se dobijaju poli(estar etri) velikih molarnih masa i sa velikim udelom mekih

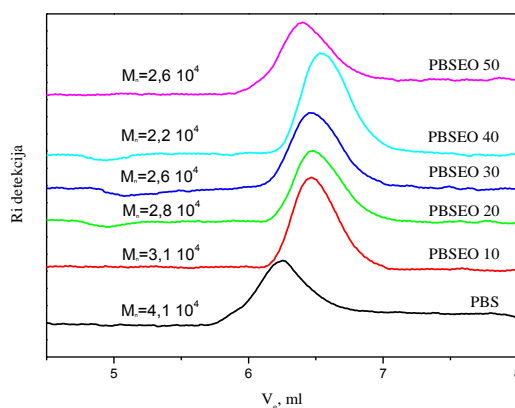
segmenata. Dobijene velike vrednosti graničnog viskozitetnog broja za uzorake sa najvećim udelom mekih segmenata PBSTMO 50 i PBSEO 50 se objašnjava olakšanom eliminacijom sporednih proizvoda u toku sinteze zbog smanjene viskoznosti reakcione smeše usled povećanog sadržaja mekih segmenata, čime je favorizovano formiranje polimera velikih molarnih masa.

Tabela 3.3 Vrednosti za inherentni viskozitetni broj, granični viskozitetni broj, molarne mase srednje po brojnoj i masenoj zastupljenosti i indeks polidisperznosti poli(estar etara)

Uzorak	η_{inh} , cm ³ /g	$[\eta]$, cm ³ /g	$M_n \times 10^{-4}$ g/mol	$M_w \times 10^{-4}$ g/mol	M_w/M_n
PBS	113,6	180,3	4,1	14,1	3,5
PBSTMO 10	70,4	81,9	-	-	-
PBSTMO 20	60,6	67,2	-	-	-
PBSTMO 30	60,2	76,9	-	-	-
PBSTMO 40	65,0	76,2	-	-	-
PBSTMO 50	72,8	93,7	-	-	-
PBSEO 10	60,8	69,4	3,1	5,8	1,9
PBSEO 20	61,1	67,0	2,8	5,5	2,0
PBSEO 30	-	56,0	2,6	5,8	2,6
PBSEO 40	-	64,3	2,2	4,9	2,2
PBSEO 50	-	92,6	2,6	8,5	3,3

Pored procene molarne mase sintetisanih polimera određivanjem graničnog viskozitetnog broja, za homopolimer PBS i seriju poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima molarna masa je određena gel propusnom hromatografijom, GPC. Na Slici 3.6 su prikazani GPC hromatogrami sintetisanih multiblok kopolimera sa različitim sadržajem mekih PEO segmenata i hromatogram homopolimera PBS. Na GPC krivama uzoraka kopolimera se primećuje prisustvo samo jednog pika, koji je po obliku odgovarao tipičnom visokomolekularnom proizvodu dobijenog stupnjevitom polimerizacijom. Molarne mase srednje po brojnoj zastupljenosti, M_n , poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima, su bile u opsegu od 22000 do 31000 g/mol, dok je stepen

polidisperznosti (M_w/M_n) bio u intervalu od 1,9 do 3,3; Tabela 3.3. Molarne mase sintetisanih poli(estar etara) su bile manje u poređenju sa molarnom masom homopolimera PBS (41000 g/mol), što je u dobrom slaganju sa procenom veličine molarne mase na osnovu graničnog viskozitetnog broja. Indeks polidisperznosti kopoliestara je imao blagu tendenciju rasta sa povećanjem udela mekih segmenata.



Slika 3.6 GPC hromatogrami homopoliestra PBS i poli(estar etara) sa različitim sadržajem PEO mekih segmenata

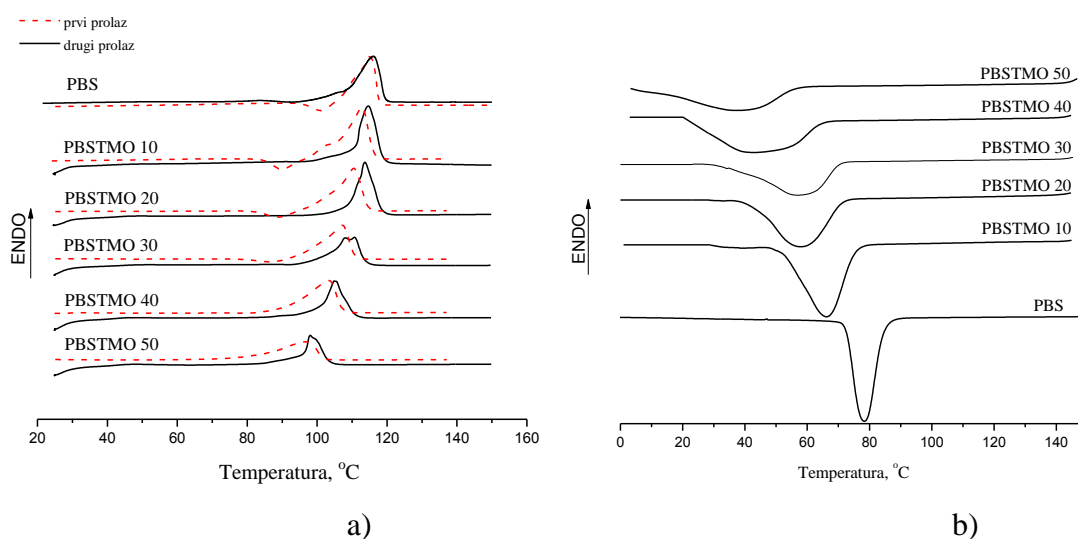
I na osnovu rezultata dobijenih GPC analizom može se zaključiti da su dobijeni kopolimeri makromolekulskih dimenzija i uskih raspodela molarnih masa. Ključni faktor za dobijanje kopolimera velikih molarnih masa je efikasno vođenje drugog stupnja reakcije, pri uslovima dobrog mešanja reakcione smeše i rad pod visokim vakuumom.

3.4.2 Termička svojstva poli(estar etara)

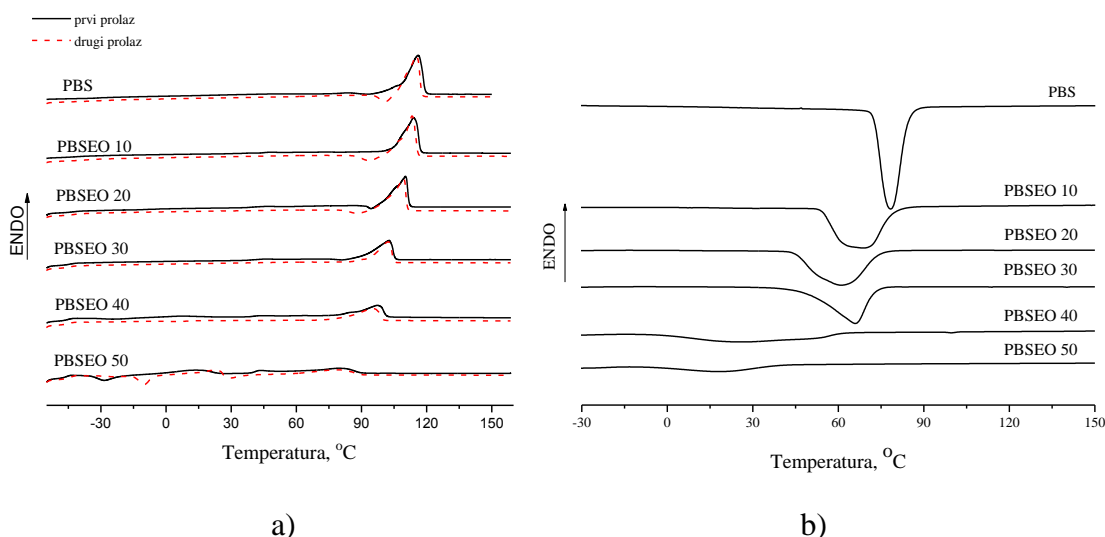
Obe serije sintetisanih alifatskih poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima su u pogledu termičkih svojstava okarakterisane diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom (DSC). DSC termogrami su dobijeni trostrukim ciklusom zagrevanje-hlađenje-zagrevanje polimernih uzoraka u temperaturnom intervalu od -50 do 150, pri čemu je brzina zagrevanja i hlađenja bila 10 C°/min. DSC analizom su određene temperature topljenja (T_m) i promena entalpija topljenja (ΔH_m), temperature ostakljivanja (T_g), temperature kristalisanja (T_c) i stepeni kristaliničnosti sintetisanih

kopolimera (X_c), a njihove vrednosti su date u Tabeli 3.4. DSC analizom su izučavane i termičke karakteristike homopolimera PBS.

Izgleđ DSC termograma grejanja i hlađenja poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima su prikazani na Slikama 3.7 a) i b), dok su DSC termogrami grejanja i hlađenja poli(estar etra) sa PEO mekim segmentima prikazani na Slikama 3.8 a) i b). Originalni izgledi DSC krivih svakog sintetisanog polimera su dati u prilogima, Prilog II – DSC termogrami poli(estar etara).



Slika 3.7 DSC termogrami poli(estar etara) sa različitim udelom mekih PTMO segmenata: a) krive zagrevanja (prvi i drugi prolaz), b) krive hlađenja



Slika 3.8 DSC termogrami poli(estar etara) sa različitim udelom mekih PEO segmenata: a) krive zagrevanja (prvi i drugi prolaz), b) krive hlađenja

Na krivama zagrevanja poli(estar etara) sa mekim PTMO segmentima se mogao uočiti pik koji odgovara temperaturi topljenja tvrdih PBS segmenata, pokazujući da druga komponenta ne kristališe i da je ona ugrađena u amorfne domene. Pri drugom zagrevanju na termogramima su se pojavili višestruki endotermni pikovi (Prilog II – DSC termogrami poli(estar etara)), što se može objasniti prisustvom kristalita različite veličine i oblika usled nepravilnosti u dužini PBS segmenata u kopolimerima, tzv. model topljenje – kristalizacija koji je predstavljen u ranijim radovima [190].

Temperatura topljenja je određena kao maksimum glavnog pika na DSC krivama dobijenim pri prvom zagrevanju. Pomerjenje temperatura topljenja ka nižim vrednostima je očekivano kako se povećavao udeo mekih segmenata od 115 °C (PBSTMO 10) do 98 °C (PBSTMO 50) za prvu seriju poli(estar etara) sa PTMO segmentima, odnosno od 114 °C (PBSEO 10) do 80 °C (PBSEO 50) za drugu seriju kopolimera sa PEO segmentima. Najviša temperatura topljenja je izmerana u slučaju homopolimera PBS, i iznosila je 116 °C. Vrednosti termičkih karakteristika polimera su date u Tabeli 3.4.

Tabela 3.4 Termičke karakteristike i stepeni kristaliničnosti sintetisanih polimera

Uzorak	T_m	ΔH_m	T_c	ΔT_h	ΔH_c	T_g	X_c^a	X_{cPBS}	X_c^b
	°C	J/g							
	I prolaz (II prolaz)	I prolaz (II prolaz)					DSC	DSC	WAXS
PBS	116,0 (114,9)	78,3 (73,3)	75	41	73,8	-26	79,4	79,4	55,9
PBSTMO 10	114,6 (112,7)	64,2 (56,0)	66	49	-	-38	58,1	65,0	52,8
PBSTMO 20	113,6 (110,5)	55,5 (51,6)	58	56	-	-38	50,2	64,6	45,3
PBSTMO 30	110,7 (107,3)	45,7 (39,4)	57	54	-	-38	41,4	60,7	40,7
PBSTMO 40	104,9 (103,3)	37,4 (40,7)	47	58	-	-46	33,8	57,7	35,6
PBSTMO 50	98,0 (96,5)	32,2 (37,2)	40	58	-	-38	29,1	54,8	33,3
PBSEO 10	114 (113,2)	78,5 (73,5)	69	45	67,1	-33	71,0	78,7	36,6
PBSEO 20	110 (109,3)	57,2 (62,0)	61	49	58,0	-38	51,8	64,9	43,6
PBSEO 30	103 (102,3)	46,2 (43,4)	66	37	47,9	-42	41,8	60,1	36,1
PBSEO 40	80 (95,0)	37,1 (41,5)	27	70	34,0	-43	33,6	57,1	31,7
PBSEO 50	80 (78,4)	40,2 (33,9)	19	61	13,9	-42	36,4	75,8	33,6

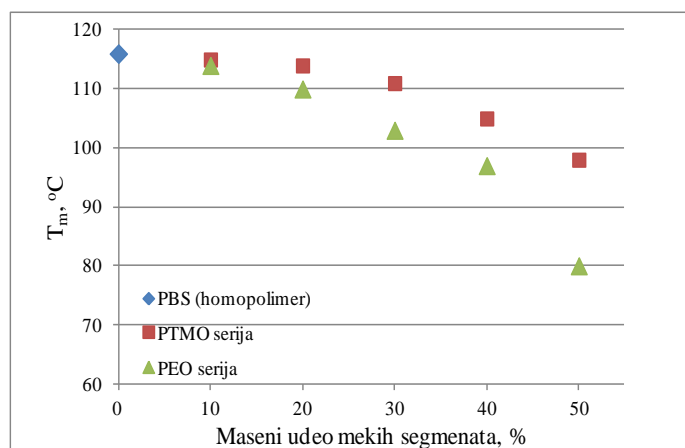
X_c^a ukupni stepen kristaliničnosti određen DSC analizom

X_{cPBS} relativni stepen kristaliničnosti određen DSC analizom

X_c^b stepen kristaliničnosti određen WAXS analizom

Temperatura topljenja zavisi prvenstveno od prosečne dužine tvrdih segmenata. Povećanjem udela tvrdih segmenata ima za rezultat povećanje temperature topljenja, kao i povećanje standardne entalpije topljenja tvrde kristališuće frakcije [123, 191]. Grafički prikaz promene temperature topljenja za obe serije poli(estar etara) u zavisnosti od sadržaja mekih segmenata je dat na Slici 3.9.

Kod većine sintetisanih poli(estar etara) temperatura topljenja je viša od 100 °C, sem u slučaju kada se radi o kopolimerima sa najvećim udelom mekih segmenata. To je od velikog značaja kada je u pitanju potencijalna primena ovih segmentiranih kopoliestara. Za razliku od temperature topljenja, na temperaturu kristalisanja mnogo više utiče ugradnja mekih PTMO i PEO segmenata u polimerne lance što se ispoljavalo ometanjem procesa kristalizacije u poređenju sa kristalizacijom homopolimera, PBS. Vrednosti temperature kristalisanja poli(estar etara) su opadale sa porastom udela mekih polietarskih segmenata kod obe serije bez izuzetaka, i bile su u opsegu od 66 do 40 °C za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od 69 do 19 °C za seriju sa PEO mekim segmentima. Temperatura kristalisanja za homopolimer PBS je bila najviša i iznosila je 75 °C.



Slika 3.9 Promena temperature topljenja sintetisanih poli(estar etara) sa promenom udela mekih segmenata za obe serije

Razlika između temperature topljenja i temperature kristalisanja (superhlađenje) je pokazatelj brzine kristalisanja različitih polimera.

$$\Delta T_h = T_m - T_c$$

Poređenjem brzina kristalisanja dva polimera, brže kristališe onaj polimer koji ima manju vrednost ΔT_h . Tako se na osnovu vrednosti ΔT_h može uočiti da PBS homopolimer najbrže kristališe ($\Delta T_h = 41^\circ\text{C}$), ako se izuzme PBSEO 30 ($\Delta T_h = 37^\circ\text{C}$) koji se može smatrati izuzetkom. Vrednosti ΔT_h tvrdih segmenata sintetisanih poli(estar etara) leže u opsegu od 49 do 58°C za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od 45 do 70°C za seriju sa PEO mekim segmentima, pokazujući da se brzina kristalizacije smanjuje sa porastom frakcije mekih segmenata. Praktično, to znači da će polimeri sporije dostići ravnotežni stepen kristaliničnosti, što treba uzeti u obzir prilikom planiranja eksperimenata i testova ispitivanja polimera kod kojih se očekuje uticaj stepena kristaliničnosti na rezultate, kao što je u slučaju testova biodegradabilnosti.

Promena entalpija topljenja, ΔH_m , i entalpije kristalisanja, ΔH_c , poli(estar etara) su određene integraljenjem površina endotermnih i egzotermnih pikova na krivama topljenja i hlađenja. Vrednosti ΔH_m su date u Tabeli 3.4 i bile su u opsegu od $32,2$ do $78,5$ J/g za obe serije poli(estar etara), i imale su opadajući trend sa porastom udela mekih segmenata. Povećanjem masenog sadržaja mekih segmenata došlo je do smanjenja prosečne dužine tvrdih segmenata, Tabela 3.2, i smanjenja veličine kristalita, što je imalo za posledicu opadanje vrednosti promene entalpije kristalisanja (ΔH_c) poli(estar etara), Tabela 3.4.

Temperatura ostakljivanja (T_g) amorfne faze poli(estar etara) je bila u intervalu od -38 do -46°C za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od -33 do -42°C za seriju sa PEO mekim segmentima. T_g homopolimera PBS je bila -26°C . Povećanje temperature ostakljivanja mekih segmenta u odnosu na T_g homopolietra PTMO ($T_g = -77^\circ\text{C}$ [192]), ukazuje da su meki amorfni domeni smeša PTMO i neiskristalisanih PBS segmenata. Međutim, u seriji kopolimera sa PTMO mekim segmentima gotovo da nema promene temperature ostakljivanja sa promenom sadržaja mekih segmenata. U seriji sa PEO mekim segmentima temperatura ostakljivanja varira u zavisnosti od sastava poli(estar

etara), opadajući sa porastom sadržaja mekih PEO segmenata i približavajući se vrednosti temperature ostakljivanja homopolietra PEO (-50 °C [193]).

Opadajući trend temperature ostakljivanja sintetisanih kopolimera sa povećanjem udela meke faze se može objasniti povećanjem fleksibilnosti polimernih lanaca ugradnjom mekih polietarskih segmenata [194]. Amorfnu fazu kopolimera čine oba segmenta, meki polietarski segmenti i nekristališuci tvrdi PBS segmenti.

Određivanjem karakterističnih temperatura poli(estar etara) DSC analizom dobijen je opseg radne temperature ovih materijala koji leži između temperature ostakljivanja mekih segmenata -46 °C i temperature topljenja tvrdih PBS segmenata 116 °C .

3.4.2.1 *Određivanje stepena kristaliničnosti poli(estar etara) DSC metodom*

Rezultati dobijeni DSC analizom su poslužili za računanje relativnog i ukupnog stepena kristaliničnosti poli(estar etara).

Relativni stepen kristaliničnosti tvrdih PBS segmenata poli(estar etara) je računat na osnovu sledeće formule:

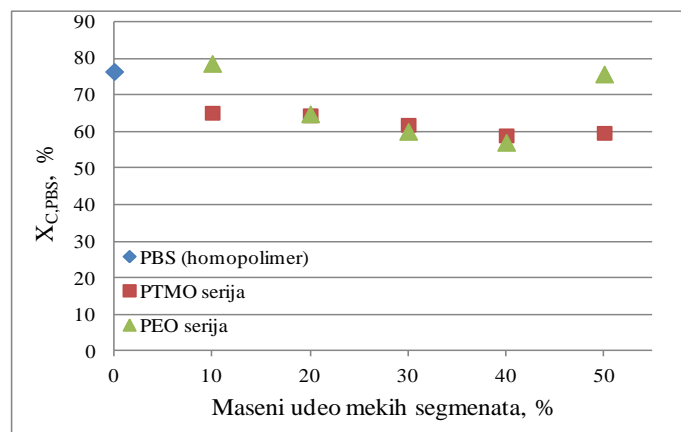
$$X_{c\text{ PBS}} = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^\circ * w_{\text{PBS}}}$$

gde je:

- ΔH_m – vrednost promene entalpije topljenja sintetisanog polimera
- ΔH_m° – teorijska vrednost promene entalpije topljenja perfektno kristalnog PBS homopolimera 110,5 J/g [195]
- w_{PBS} – maseni udeo tvrdih PBS segmenata određen ^1H NMR spektroskopijom

Relativni stepen kristaliničnosti poli(estar etara), $X_{c\text{ PBS}}$, je računat u odnosu na maseni udeo PBS segmenata u poli(estar etrima), i bio je u opsegu od 55 do 79% za obe serije. To znači da kristališe 57-79% tvrdih PBS segmenata od ukupne zastupljenosti PBS segmenata u poli(estar etrima). Vrednosti relativnog stepena kristaliničnosti kopolimera su date u Tabeli 3.4. Grafički prikaz zavisnosti relativnog stepena kristaliničnosti PBS u

kopolimerima od masenog udela mekih segmenata obe serije poli(estar etara) je dat na Slici 3.10.



Slika 3.10 Zavisnost relativnog stepena kristaliničnosti sintetisanih poli(estar etara) sa promenom udela mekih PTMO i PEO segmenata

Vrednosti relativnog stepena kristaliničnosti poli(estar etara) imaju opadajući trend sa porastom sadržaja PTMO i PEO mekih segmenata, izuzetak je PBSEO 50, iz čega se može zaključiti da prisustvo mekih segmenata ometa rast PBS kristala.

Pored relativnog stepena kristaliničnosti određen je ukupni stepen kristaliničnosti poli(estar etara), X_c , koji je računat na osnovu promene entalpije topljenja, ne uzimajući u obzir masenu frakciju tvrdih segmenata. Vrednosti ukupnog stepena kristalisanja opadaju sa povećanjem udela mekih segmenata i kreću se u opsegu od 58 do 29 % za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od 71 do 34% za seriju sa PEO mekim segmentima. Ukupni stepeni kristaliničnosti svih poli(estar etara) obe serije sa PTMO i PEO mekim segmentima su manji od stepena kristaliničnosti homopolimera PBS koji je iznosio 79%.

Opadanje stepena kristaliničnosti kod obe serije sintetisanih kopolimera je posledica povećanja masenog udela mekih segmenata zbog čega je došlo do smanjenja prosečne dužine tvrdih segmenata i smanjenja veličine kristalita.

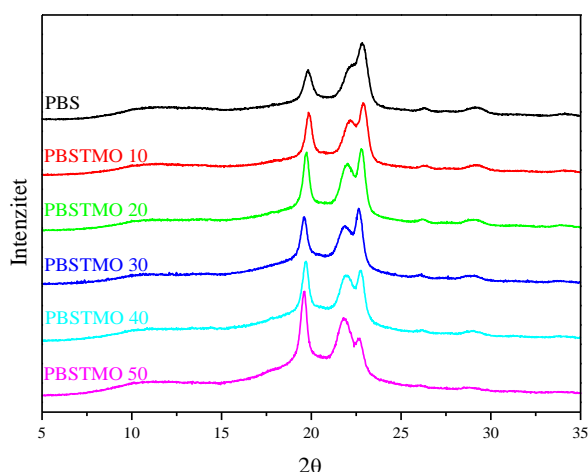
3.4.3 Određivanje stepena kristaliničnosti poli(estar etara) metodom rasipanja X-zraka

Budući da je stepen kristaliničnosti veoma bitan faktor koji utiče na biodegradabilnost polimera, a znajući da termički tretman može uticati na fizička svojstva polimernih filmova, bitno je imati informacije o stepenu kristaliničnosti polimernih uzoraka pripremljenih iz rastopa za testove biodegradacije. Proučavanje polimernih filmova metodom rasipanja X-zraka na velikim uglovima je izvođeno s ciljem da se dobiju podaci o kristalnoj strukturi i stepenu kristaliničnosti sintetisanih polimernih uzoraka.

Za razliku od potpuno kristalnih supstanci kod kojih se rasipanjem X-zraka dobijaju difraktogrami sa vrlo oštrim pikovima, kod delimično kristalnih ili semikristalnih polimera karakteristični su difraktogrami sa pikovima koji su manje oštri, odnosno sa proširenim pikovima, što je posledica postojanja amorfne faze. Potpuno amorfne supstance pokazuju široki pik, tzv. amorfni halo.

Stepeni kristaliničnosti polimera su računati na osnovu analize difraktograma dobijenih WAXS metodom (rasipanje X-zraka na velikim uglovima) na način opisan u Odeljku 2.6.5.

Difraktogrami poli(estar etara) sa različitim udelom mekih PTMO segmenata su dati na Slici 3.11. Pojedinačni originalni difraktogrami sintetisanih polimera su dati u prilogima, Prilog III – WAXS difraktogrami poli(estar etara). Karakteristični pikovi PBS homopolimera se pojavljuju na $2\theta=19,81^\circ$, $22,18^\circ$, $22,84^\circ$, $26,29^\circ$ i $29,15^\circ$. Proučavanjem elektronske difrakcije ustanovljeno je da PBS kristali imaju monokliničnu kristalnu rešetku, kao što je ranije saopšteno [196]: $a=0,523$ nm, $b=0,908$ nm, $c=1,079$ nm i $\beta=123,87$. Karakteristični pikovi za kopolimer sa najvećim sadržajem PTMO mekih segmenata se javljaju na $2\theta=19,59^\circ$, $21,83^\circ$, $22,65^\circ$, $26,00^\circ$ i $28,80^\circ$. Sa povećanjem frakcije mekih segmenata u kopoliestrima, pik na $2\theta=21,83^\circ$ je naglašeniji. Pozicije pikova na difraktogramima poli(estar etara) pokazuju da nema promene tipa kristalne rešetke u odnosu na homopoliestar PBS i da kristali alifatskih poli(estar etara) imaju monokliničnu kristalnu rešetku sličnu kristalnoj rešetki PBS.



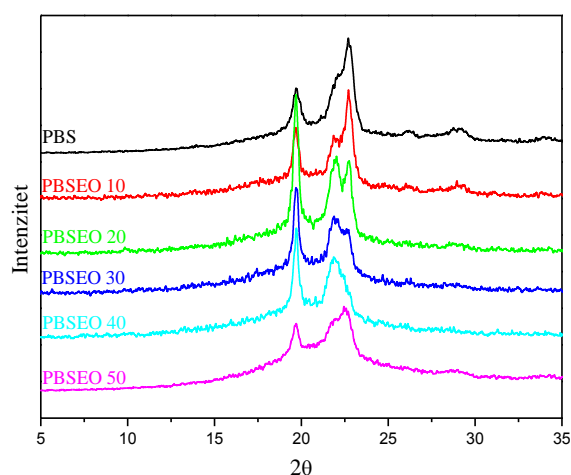
Slika 3.11. Difraktogrami poli(estar etara) sa različitim mas.% PTMO segmenata

Izračunati stepeni kristaliničnosti sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO segmentima su dati u Tabeli 3.4 i bili su u opsegu od 33 do 53%, a vrednosti su bile manje nego vrednosti stepena kristaliničnosti koje su dobijene DSC merenjem (29 - 59%) Trend promene stepena kristaliničnosti poli(estar etara) određen X-zracima u seriji poli(estar etara) je bio isti kao i prilikom DSC merenja, tj vrednosti su opadale sa porastom udela mekih segmenata i bile su manje od stepena kristaliničnosti homopolimera PBS 56%. Vrednost stepena kristaliničnosti homopolimera PBS određena iz WAXS difraktograma je iznosila 56%, i takođe je bila manja nego vrednost dobijena DSC merenjem (79%).

Difraktogrami poli(estar etara) sa različitim udelom PEO segmenata su prikazani na Slici 3.12. Na slici su prikazani karakteristični pikovi za kopoliestre sa različitim sadržajem mekih PEO segmenata koji se javljaju na $2\theta=19,72^\circ$, $21,86^\circ$, $22,44^\circ$, $26,02^\circ$ i $28,81^\circ$, i kao u prethodnom slučaju karakteristični pikovi PBS radi uporedivosti. Analizom difraktograma može se uočiti da je pik na $2\theta=21,86^\circ$ naglašeniji, dok intenzitet pika na $2\theta=22,44^\circ$ opada sa povećanjem udela mekih PEO segmenata.

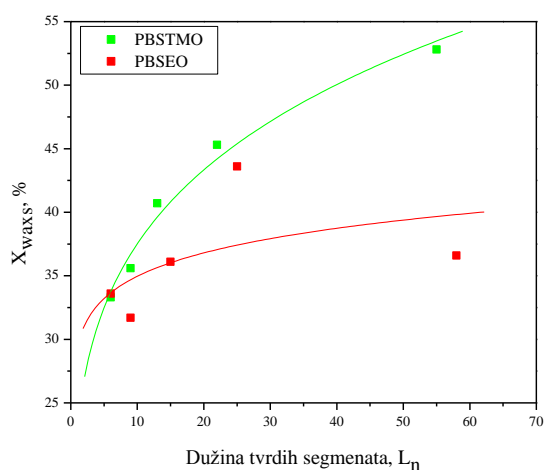
Pozicije pikova na difraktogramima kopoliestara pokazuju da ne postoji promena u tipu kristalne rešetke i da kristaliti alifatskih poli(estar etara) imaju monokliničnu kristalnu rešetku sličnu PBS.

U Tabeli 3.4 su prikazane izračunate vrednosti stepena kristaliničnosti kopolimera sa PEO polietarskim segmentima koje su bile u opsegu od 32 do 44%, i bile su manje od vrednosti dobijenih DSC analizom (34 – 71%).



Slika 3.12 Difraktogrami poli(estar etara) sa različitim mas.% PEO segmenata

Na Slici 3.13 je prikazana zavisnost stepena kristaliničnosti kopolimera sa PTMO i PEO mekim segmentima od dužine tvrdih PBS segmenata, L_n , odnosno stepena polimerizacije tvrdih segmenata. S obzirom da su tvrdi segmenti kristališući segmenti, evidentno je da se porastom dužine tvrdih segmenata povećava stepen kristaliničnosti obe serije poli(estar etara). Veći stepeni polimerizovanja tvrdih segmenata su dobijeni kod kopolimera sa manjim sadržajem mekih PTMO i PEO segmenata.



Slika 3.13 Zavisnost stepena kristaliničnosti poli(estar etara) sa mekim PTMO i PEO segmentima od dužine tvrdih PBS segmenata

Manje vrednosti stepena kristaliničnosti obe serije poli(estar etara) dobijene pomoću WAXS analize od onih koje su dobijene DSC merenjem se mogu objasniti kao posledica mogućeg poremećaja kristalne rešetke prilikom termičke obrade polimera [197], kao i zbog različitih metoda koje su korišćene za detekciju kristalita i izračunavanje stepena kristaliničnosti [198]. Stepeni kristaliničnosti dobijeni WAXS analizom svih poli(estar etar) su bili manji od stepena kristaliničnosti homopolimera PBS, a vrednosti su imale trend opadanja sa povećanjem sadržaja mekih PTMO i PEO segmenata, što je potvrđeno i u rezultatima DSC analize.

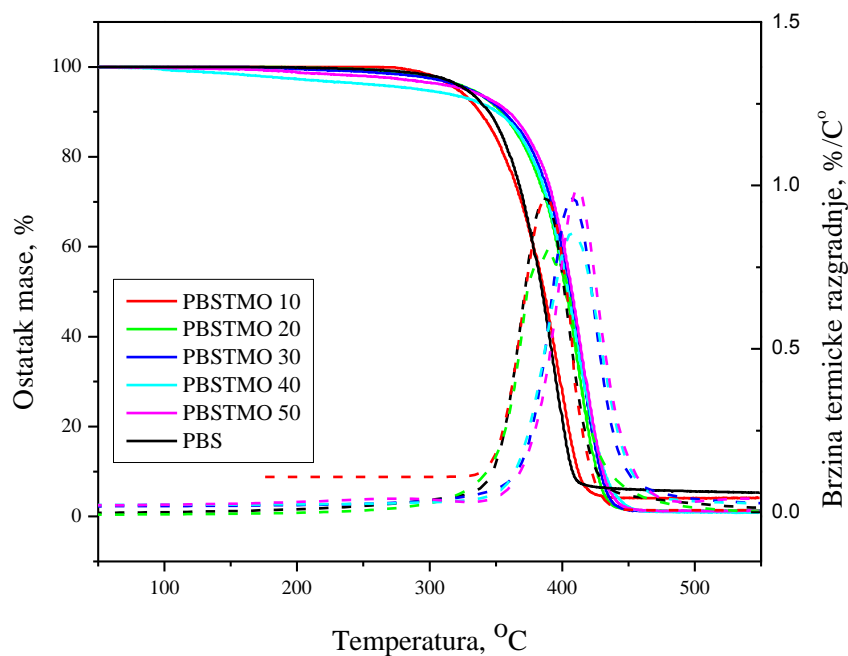
3.4.4 Termička stabilnost poli(estar etara)

Termička stabilnost alifatskih poliestara je veoma bitan parametar, koji limitira njihovu upotrebu. Termička stabilnost sintetisanih poli(estar etara) je izučavana neizotermskom termogravimetrijskom analizom, TGA, u atmosferi helijuma za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno u atmosferi azota za seriju sa PEO mekim segmentima. Brzina zagrevanja je bila 10 °C/min.

Integralne termogravimetrijske krive, TG, i diferencijalne termogravimetrijske krive, DTG, sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima i homopoliestra PBS su date na Slici 3.14. Na osnovu oblika TG krivih, može se zapaziti da su termička svojstva PBS homopolimera i poli(estar etara) sa 10 mas.% fleksibilnih PTMO polietarskih lanaca veoma slična i drugačija od termičkih svojstava ostalih kopolimera modifikovanih sa PTMO.

Pojedinačne integralne i diferencijalne termogravimetrijske krive svakog sintetisanog kopolimera su date u prilogima, Prilog IV – TG i DTG krive poli(estar etara).

Radi kvantifikacije, u Tabeli 3.5 su date karakteristične temperature termičke degradacije za homopolimer i poli(estar etre) sa PTMO i PEO mekim segmentima i to: $T_{5\%}$, $T_{50\%}$ i $T_{90\%}$ koje predstavljaju temperature na kojima se gubi 5, 50 i 90% mase, T_{\max} temperatura na kojoj se dostiže maksimalna brzina termičke degradacije, kao i vrednosti ostatka mase na 550 °C.



Slika 3.14. TG i DTG krive poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima

Temperatura $T_{5\%}$ na kojoj se gubi 5% mase uzorka je predstavljena kao početak termičke degradacije. Termička degradacija poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima počinje u intervalu temperature od 321 °C do 331 °C, sem u slučaju kopolimera sa 40 mas.% mekih segmenata (PBSTMO 40) kod koga degradacija počinje na značajno nižoj temperaturi 294 °C. Vrednosti $T_{50\%}$ i $T_{90\%}$ na kojima se gubi 50%, odnosno 90% od početne mase uzorka u seriji poli(estar etara) rastu sa porastom udela mekih PTMO segmenata. Iako degradacija kopolimera počinje na nižim temperaturama, prema obliku TG krivih i odgovarajućih vrednosti za $T_{50\%}$, kopolimeri sa većim sadržajem mekih segmenata su stabilniji od homopoliestra PBS i kopolimera sa manjim sadržajem mekih segmenata. Maximumi brzine termičke razgradnje kopolimera su bili u opsegu od 0,81 do 1,0%/°C, varirajući sa sastavom kopoliestara, dok su odgovarajuće

temperature pri maksimalnim brzinama razgradnje polimera rase sa porastom udela PEO mekih segmenata od 386 do 411 °C. Vrednosti ostataka mase poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima na 550 °C rastu od 0,9 do 4,2% sa porastom masene frakcije tvrdih PBS segmenata, i bile su manje od vrednosti ostatka mase za homopolimer PBS koja je iznosila 5,4%.

Tabela 3.5 TGA podaci termičke degradacije PBS i poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima

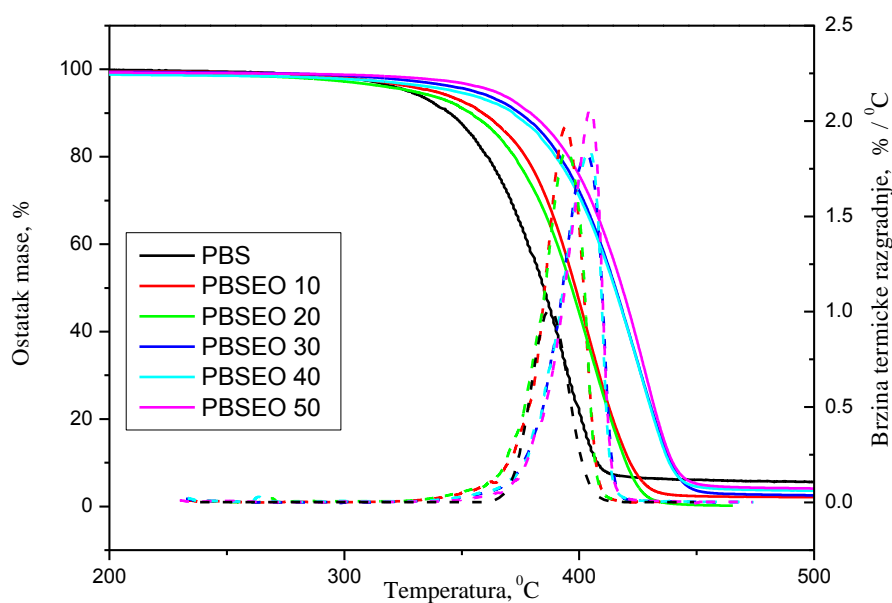
Polimer	$T_{5\%}$	$T_{50\%}$	$T_{90\%}$	T_{max}^*	v_{max}^{**} %/°C	Ostatak mase na 550 °C, mas. %
PBS	327	385	408	386	1,00	5,4
PBSTMO 10	321	386	412	388	0,96	4,2
PBSTMO 20	331	402	426	400	0,81	1,4
PBSTMO 30	330	406	429	407	0,96	1,2
PBSTMO 40	294	404	432	408	0,85	0,9
PBSTMO 50	327	407	431	411	0,99	1,3
PBSEO 10	338	398	422	402	1,97	2,1
PBSEO 20	329	397	420	405	1,84	0,2
PBSEO 30	355	415	439	424	1,82	2,5
PBSEO 40	347	415	438	426	1,85	3,6
PBSEO 50	364	418	440	428	2,06	4,1

* Temperatura na kojoj se dostiže maksimalna brzina termičke degradacije

** Vrednost maksimalne brzine termičke razgradnje

TG i DTG krive sintetisanih poli(estar etara) sa različitim udelom PEO mekih segmenata, kao i krive homopolimera PBS su date na Slici 3.15. Termička stabilnost modifikovanih kopoliestara sa 10 i 20 mas.% fleksibilnih PEO segmenata je slična, i karakteriše ih manja stabilnost u poređenju sa ostala tri kopoliestra koja sadrže više masenih procenata polietarskih PEO segmenata. U poređenju sa homopoliestrom PBS svi poli(estar etri) modifikovani PEO mekim segmentima su termički stabilniji.

Termička degradacija poli(estar etara) sa 10 mas.% PEO (PBSEO 10) i 20 mas.% PEO (PBSEO 20) počinje na temperaturama 338 °C, odnosno na 329 °C, dok uzorci sa 30, 40 i 50 mas.% mekih PEO segmenata počinju degradirati u temperaturnom intervalu od 347-364 °C, Tabela 3.5. Takođe, kao i u prethodnoj seriji kopolimera sa PTMO mekim segmentima, i ovde sa povećanjem udela mekih PEO segmenata rastu vrednosti temperatura na kojima se gubi 50 i 90% mase.



Slika 3.15 TG i DTG krive poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima

Na osnovu vrednosti maksimuma brzine termičke razgradnje serije kopolimera sa PEO segmentima može se zaključiti da su maksimalne brzine termičke razgradnje ovih kopolimera dva puta veće od maksimalnih brzina termičke degradacije homopoliestra i serije kopolimera sa PTMO segmentima. Vrednosti su bile u opsegu od 1,8 do 2,0%/°C i zavisile su od sastava kopoliestara. Temperature na kojima se dostižu maksimalne brzine termičke razgradnje su kod ove serije pomerene ka većim vrednostima, i imale su rastući trend sa porastom masenog udela PEO mekih segmenata od 402 do 428 °C. Ostatak mase poli(estar etara) na 500 °C je rastao od 0,2 do 4,1% sa porastom masene frakcije PEO segmenata (5,4% za PBS homopoliestar).

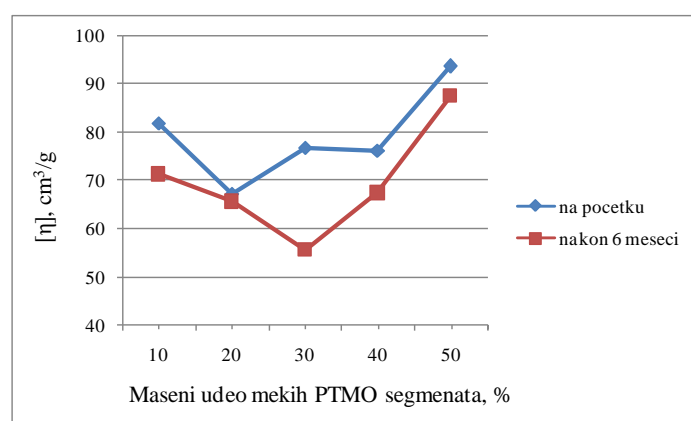
Na osnovu ovih rezultata se može zaključiti da je termička stabilnost sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima u poređenju sa homopolimerom PBS uglavnom poboljšana modifikacijom sa mekim segmentima, i bila je veća što je bio veći udeo polietarskih fleksibilnih lanaca. Termička degradacija poli(estar etara) zavisi od vrste i udela mekih segmenata. Veće vrednosti karakterističnih temperatura iz TG i DTG dijagrama ukazuju da su poli(estar etri) sa PEO mekim segmentima termički stabilniji od kopoliestara sa PTMO segmentima. Slično zapažanje su imali *Kiyotsukuri* i saradnici koji su proučavajući seriju kopolimera na bazi PET i PEO mekih segmenata uočili veću termičku stabilnost u odnosu na kopolimere sa PTMO mekim segmentima [158]. Termičkom degradacijom poli(estar etara) na visokim temperaturama (550 °C) razgradi se skoro celokupna masa uzorka (>95%), pri čemu maseni ostatak uglavnom potiče od PBS frakcije.

Mehanizam termičke degradacije poli(estar etara) je kompleksan proces zbog postojanja različitih strukturnih segmenata u istom lancu. Obimnim izučavanjem mehanizama termičke razgradnje dokazano je da kopolimeri degradiraju pomoću dva različita mehanizma uključujući homolitičko kidanje veza, kao i procese termičkog raskidanja veza u polimernim lancima koja nisu homolitička [199].

3.4.4.1 *Starenja poli(estar etara) sa PTMO segmentima*

Segmentirani poli(estar etri) su vrlo osetljivi na dnevnu svetlost, prisustvo kiseonika i vlage tako da je neophodno voditi računa o ovim faktorima prilikom njihovog skladištenja. Oksidacija može biti veoma bitan proces u stabilnosti polimera tokom

čuvanja zbog mogućnosti formiranja slobodnih radikala pod dejstvom svetlosti. Zbog toga je izučavan uticaj spoljnih faktora na sintetisane kopolimere bez prisustva antioksidanasa merenjem graničnog viskozitetnog broja za seriju poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima nakon 6 meseci čuvanja u staklenim bočicama sa zatvaračem, na sobnoj temperaturi i bez direktne dnevne svetlosti. Promena graničnog viskozitetnog broja kopolimera sa PTMO mekim segmentima pre i posle 6 meseci čuvanja je data na Slici 3.16. Na slici se može videti da je došlo do smanjenja graničnog viskozitetnog broja kopolimera sa PTMO mekim segmentima, tj. da je došlo do degradacije polimera tokom njihovog skladištenja. Opseg smanjenja je bio od 2,4 za kopolimer sa 20 mas.% PTMO segmenata do 27,6% za kopolimer sa 30 mas.% PTMO mekih segmenata u odnosu na granični viskozitetni broj neposredno nakon sinteze polimera, Tabela 3.6.



Slika 3.16 Promena graničnog viskozitetnog broja kopolimera sa PTMO mekim segmentima nakon 6 meseci skladištenja

Takođe, kao dokaz nestabilnosti kopolimera prilikom čuvanja u ambijentalnim uslovima posle 6 meseci su vizuelne promena polimera, kao što je promena boje. Uzorci poli(estar etara) su tokom vremena dobili tamno žutu boju što je posledica stvaranja grupa u pojedinim delovima molekula koje mogu apsorbovati vidljivu svetlost na određenim talasnim dužinama. Fotooksidacijom poli(estar etara) stvara se velika koncentracija hidroperoksida uglavnom zbog prisustva etarske komponente. Oksidacija polietarske komponente u poli(estar etrima) je glavni razlog degradacije ovih polimera.

Poli(tetrametilen oksid) je veoma podložan fotooksidaciji zbog prisustva unutrašnjih ili spoljašnjih nečistoća usled termičke pripreme polimera koje apsorbuju UV svetlost dajući radikale koji dalje reaguju sa polimerom [200].

Tabela 3.6 Granični viskozitetni broj poli(estar etara) nakon 6 meseci skladištenja

Uzorak	$[\eta]$, cm^3/g	$[\eta]$, cm^3/g posle 6 meseci
PBSTMO 10	81,9	71,3
PBSTMO 20	67,2	65,6
PBSTMO 30	76,9	55,7
PBSTMO 40	76,2	67,4
PBSTMO 50	93,7	87,5

Radi sprečavanja degradacije poli(estar etara) često se prilikom dobijanja ovih polimera dodaje određena količina stabilizatora, kao što je vitamin E i Irganox 1330, ali i neki drugi fenolni derivati, koji su uspešni hvatači slobodnih radikala. Najčešće korišćeni antioksidans u industriji je Irganox 1330, dok je vitamin E prirodni antioksidans i poželjniji je kod polimera za biomedicinske primene. Čak i vrlo mala količina antioksidansa (0,5 mas.%) može značajno odložiti početak gubitka mehaničkih svojstava kopolimera. Povećanjem udela antioksidansa utiče se ne samo na period trajanja polimera bez znakova degradacije, već i na značajno manju brzinu degradacije kada otpočne proces oksidacije [123].

3.4.5 Dinamičko-mehanička ispitivanja

Mehaničko-dinamičkom analizom (DMA) modifikovanih kopolimera dobijen je uvid u reološka svojstva, što je od velikog značaja za njihovu potencijalnu primenu. Promenom mnogih faktora (sastav kopolimera, dužina tvrdih i mekih segmenata, itd.) mogu se u značajnoj meri kontrolisati mehanička svojstva poli(estar etara).

Fazna separacija segmentiranih termoplastičnih elastomera je glavni faktor koji utiče na njihova mehanička svojstva. Da bi se različiti kopolimeri mogli porediti, neophodno je da poseduju dovoljno velike molarne mase, s obzirom da molarna masa značajno određuje mnoge fizičke karakteristike polimera [201]. Mehanička svojstva se značajno poboljšavaju sa povećanjem molarne mase polimera.

Dinamičko-mehaničke karakteristike multiblok kopoliestara modifikovanih mekim PTMO i PEO segmentima, odnosno njihove viskoelastične karakteristike su izučavane u rastopu u ogledima smicanja primenom geometrije paralelnih ploča, i na čvrstim uzorcima polimera u obliku epruveta u ogledima uvijanja. Karakteristične veličine koje su merene su: kompleksni dinamički viskozitet η^* , modul sačuvane energije G' i modul izgubljene energije G'' .

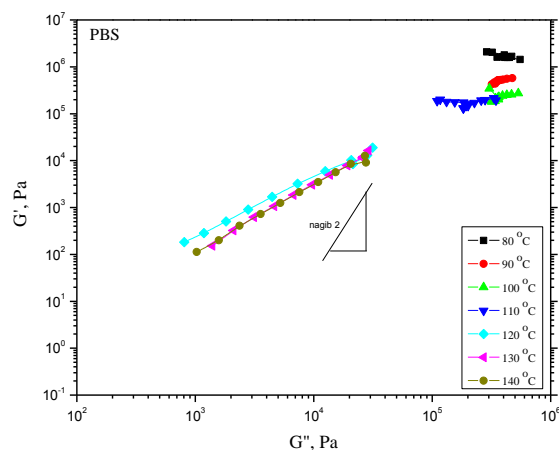
Krive zavisnosti modula smicanja sačuvane energije, G' , od modula smicanja izgubljene energije, G'' , pri različitim temperaturama i frekvencijama, tzv. *Cole-Cole* krive, su prikazane za homopolimer PBS na Slici 3.17; za seriju poli(estar etara) sa 10 i 50 mas.% PTMO segmenata na Slici 3.18 a) i b) i za seriju sa 10 i 50 mas.% PEO segmenta na Slici 3.19. a) i b). Grafički prikaz zavisnosti G' od G'' ostalih kopolimera sa PTMO i PEO mekim segmentima je dat u priložima, Prilog V – Dinamičko-mehaničke karakteristike poli(estar etara).

Han i saradnici [202] su ustanovili da se homogeni polimeri u rastopu ponašaju po *Doi* – *Edvardovim* predviđanjima predstavljeno sledećom jednačinom:

$$\log G' = 2 \log G'' + \log G_0$$

Kada se strukturna homogenost polimera u rastopu ne menja sa temperaturom, *Cole-Cole* kriva je prava linija sa nagibom 2 i praktično nezavisna od temperaturne promene. U suprotnom, ako postoji mikrofazna separacija u stanju rastopa, nije moguće primeniti prethodnu jednačinu, a nagib krive zavisnosti G' od G'' nije konstantan [203].

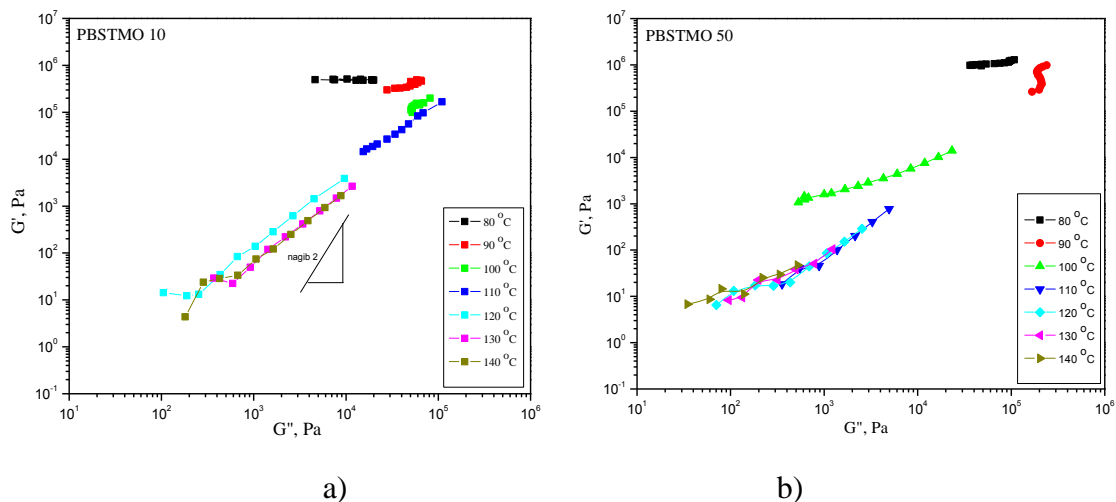
Kao što je očekivano, kod homopolimera PBS u stanju rastopa na temperaturama 130 i 140 °C i pri frekvencijama od 1 do 100 rad/s zavisnost G' od G'' se ne manja, što je prikazano na Slici 3.17. Na slici se može uočiti da je nagib zavisnosti G' od G'' manji od 2 što se pripisuje nedovoljno širokom ispitivanom opsegu frekvencija, kao i polidisperznost polimera. Kod polimera velikih molarnih masa veoma je teško, skoro nemoguće, imati dovoljno male frekvencije da bi se dostigao terminalni region gde nagib svih materijala mora biti jednak 2 [202].



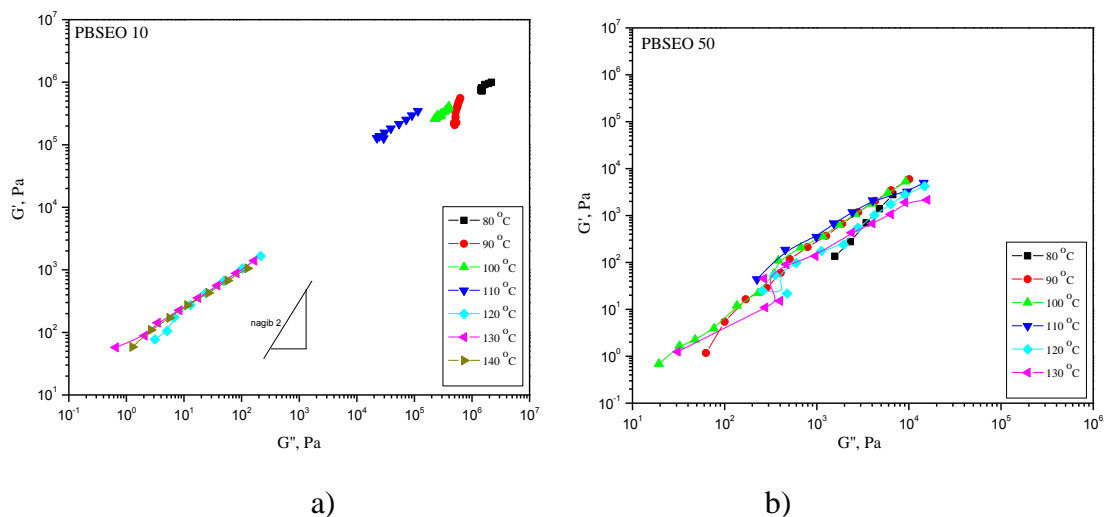
Slika 3.17 Krive modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije, G'' pri različitim temperaturama i frekvencijama za homopolimer PBS

Uvođenjem mekih segmenta u poliestarske lance menjaju se reološka svojstva polimera. Na *Cole-Cole* dijagramima poli(estar etara) se može uočiti da se krive zavisnosti G' od G'' ne menjaju pri različitim temperaturama i frekvencijama za kopolimere sa malim procentom mekih PTMO i PEO segmenata od 10 do 30 mas.%. Kod kopolimera sa većim udelom mekih PTMO i PEO segmenata 40 i 50 mas.% primećeno je postojanje zavisnosti G' od G'' od temperature prikazano kroz rasipanje tačaka i postojanje krivih zavisnosti različitih nagiba, kao što je prikazano za PBSTMO 50 na Slici 3.18 b) i PBSEO 50 na Slici 3.19 b). Time se ukazuje na postojanje različite mikrostrukture na

različitim temperaturama u odnosu na homopolimer, odnosno pojavu nekompatibilnosti polimera uvođenjem mekih polietarskih segmenata PTMO i PEO.



Slika 3.18 Krive modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije, G'' pri različitim temperaturama i frekvencijama za kopolimere a) 10 mas.% PTMO i b) 50 mas.% PTMO



Slika 3.19 Krive modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije, G'' pri različitim temperaturama i frekvencijama za kopolimere a) 10 mas.% PEO i b) 50 mas.% PEO

Postojanje velike zavisnosti G' od G'' u određenom temperaturnom intervalu izučavanja reološkog ponašanja polimera pripisuje se pojavi termički izazvanom prelazu iz strukture sređenih mikrodomena u nesređenu homogenu fazu [202]. Ako nema prelaza iz sređene u neuređenu fazu, odnosno ako nema morfoloških promena u segmentiranim kopolimerima u ispitivanom temperaturnom intervalu, može se očekivati da promena temperature praktično nema uticaja na zavisnost G' od G'' . Temperatura na kojoj potpuno nestaju mikrodomeni strukture polimera, i kada je zavisnost G' od G'' jedva primetna sa promenom temperature, u literaturi je poznata kao temperatura prelaza iz uređene u neuređenu fazu ili temperatura nestanka mikrofazne separacije (T_r). Približne vrednosti T_r sintetisanih kopolimera sa različitim udelom mekih PTMO i PEO segmenata su date u Tabeli 3.7. Vrednosti T_r su opadale sa porastom udela mekih segmenata u kopolimerima od 130 do 100 °C.

Kod poli(estar etara) sa 10 mas.% PTMO, Slika 3.18 a), i 10 mas.% PEO, Slika 3.19 a), samo pri nižim frekvencijama dolazi do rasipanja tačaka na dijagramu zavisnosti G' od G'' , dok se pri višim frekvencijama ne postoji uticaj promene temperature na zavisnost G' od G'' . Na osnovu Slike 3.18 a) može se uzeti da je za poli(estar etar) sa 10 mas.% PTMO $T_r = 130$ °C, dok je za poli(estar etar) sa 10 mas.% PEO $T_r = 120$ °C.

Mnogo veća rasipanja i odstupanja rezultata ispitivanja zavisnosti G' od G'' pri različitim temperaturama i na skoro celom ispitivanom intervalu frekvencija su uočena kod serije poli(estar etara) sa najvećim udelom mekih PEO segmenata, Slika 3.19 b). Na osnovu prikazanih rezultata teško je odrediti tačnu temperaturu prelaza iz uređene u neuređenu fazu.

Vrednosti modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije G'' kopolimera su manje na celom ispitivanom temperaturnom intervalu, u poređenju sa G' i G'' homopolimera PBS. Razlog tome je prisustvo mekih polietarskih segmenata i različiti stepeni kristaliničnosti, odnosno pojave mikrofazne separacije.

Vrednosti G' za seriju poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima na početku ispitivanog temperaturnog intervala (80 °C) su bile reda veličine od 10^5 do 10^6 Pa, dok su vrednosti za G'' bile od 10^4 Pa do 10^5 Pa, Tabela 3.7. Vrednosti modula G' i G'' kopolimera sa PTMO i PEO segmentima na 120 °C su bile za nekoliko redova veličine manje i kretale su se za kopolimere sa PTMO segmentima od 7 do 35 Pa za G' , odnosno

od 12 do 433 Pa za G'' ; dok su za kopolimer sa PEO segmentima vrednosti za G' bile u opsegu od 3 do 176 Pa, odnosno od 47 do 282 Pa za G'' , Tabela 3.7.

Sličan opseg vrednosti modula G' i G'' na 80 °C su dobijene za homopolimer PBS, dok su za PBS na 120 °C te vrednosti bile veće od kopolimera obe serije i iznosile su 183 Pa za G' i 807 Pa za G'' , Tabela 3.7.

Na osnovu izloženog može se zaključiti da se na temperaturi od 80 °C kod PBS i obe serije poli(estar etara) nešto više energije sačuva nego što se izgubi u vidu toplote, za razliku od slučaja kada su polimeri u stanju rastopa na 120 °C kada su vrednosti G'' bile veće od G' .

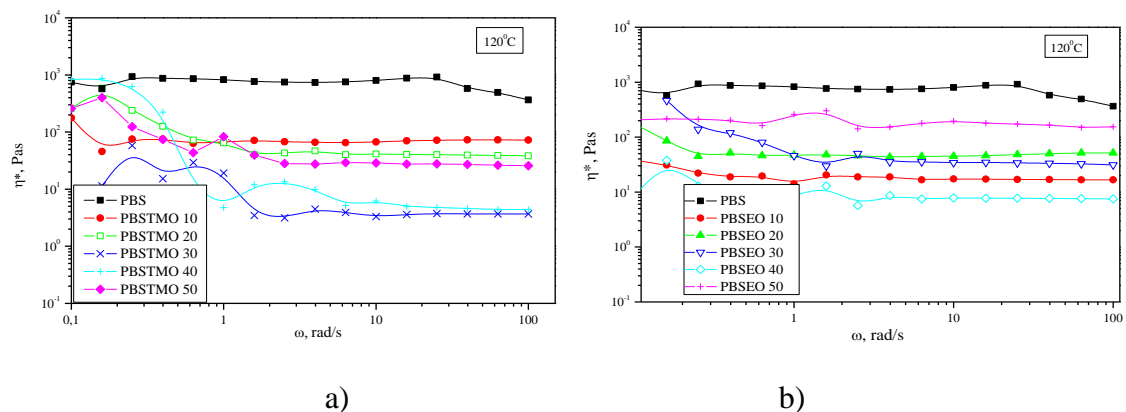
Tabela 3.7 Tabelarni prikaz vrednosti kompleksnog dinamičkog viskoziteta poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima na 120 °C, vrednosti G' i G'' na 80 i 120 °C, T_{cr} i T_r na frekvenciji 1 Hz

Uzorak	η^*	G'		G''		T_{cr}	T_r
	Pa s	Pa	Pa	Pa	Pa	pastile °C	izotrop. °C
	120 °C, 1 Hz	80 °C	120 °C	80 °C	120 °C	$G'=G''$	
PBS	754,0	$1,6 \cdot 10^6$	183,0	$3,5 \cdot 10^5$	807,0	95	130
PBSTMO 10	65,2	$4,9 \cdot 10^5$	34,6	$1,9 \cdot 10^4$	432,8	109	130
PBSTMO 20	40,1	$1,1 \cdot 10^6$	19,0	$3,2 \cdot 10^5$	64,6	92	120
PBSTMO 30	3,9	$2,2 \cdot 10^6$	22,3	$3,0 \cdot 10^5$	42,9	84	120
PBSTMO 40	5,2	$8,7 \cdot 10^5$	6,7	$5,8 \cdot 10^5$	12,0	84	100
PBSTMO 50	29,2	$1,0 \cdot 10^6$	12,8	$4,2 \cdot 10^4$	82,6	100	110
PBSEO 10	16,7	$1,5 \cdot 10^6$	7,1	$8,1 \cdot 10^5$	105,0	102	120
PBSEO 20	44,7	$6,7 \cdot 10^5$	13,3	$4,6 \cdot 10^5$	282	94	120
PBSEO 30	35,6	$1,3 \cdot 10^5$	3,0	$4,7 \cdot 10^4$	225	91	110
PBSEO 40	7,5	$1,8 \cdot 10^6$	5,4	$1,2 \cdot 10^5$	47,4	96	110
PBSEO 50	179,0	220	176	580	179	-	-

Odstupanje od opisanog ponašanja je pokazao kopolimer sa 50 mas.% PEO mekih segmenata kod koga su već na 80 °C dobijene vrlo male vrednosti za module G' i G'' , slične onima kada je kopolimer u rastopu. To se može objasniti nižom temperaturom topljenja PBSEO 50 ($T_{m(DSC)} = 80$ °C, Tabela 3.4) u odnosu na druge kopolimere, a više izgubljene nego sačuvana energije u vidu toplote sugerije da se polimer pri dinamičko-mehaničkoj analizi na 80 °C nalazio u stanju rastopa.

Bitan viskoelastični parameter kod termoplastičnih poli(estar etara) je prelazna temperatura T_{cr} (crossing) na kojoj je G' jednako G'' . Ispod ove temperature ponašanje poli(estar etara) je uglavnom elastično i tada je $G' > G''$, dok iznad ove temperature polimer pokazuje viskozno ponašanje i tada je $G'' > G'$ [204]. Vrednosti T_{cr} za poli(estar etre) i homopolimer su u opsegu od 84 do 109 °C, Tabela 3.7. To je temperatura koja odgovara početku intervala topljenja tvrdih PBS segmenata.

Zavisnost kompleksnog dinamičkog viskoziteta poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima na 120 °C od frekvencije je prikazana je na Slikama 3.20 a) i b). Promena kompleksnog dinamičkog viskoziteta je izučavana u intervalu frekvencija od 0,1 do 100 rad/s i na temperaturi na kojoj su poli(estar etri) u stanju rastopa.



Slika 3.20 Kompleksni dinamički viskozitet poli(estar etara) u zavisnosti od frekvencije: a) sa PTMO segmentima, b) sa PEO segmentima na 120 °C

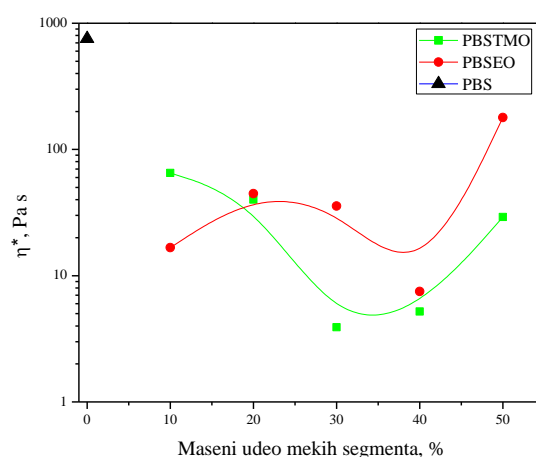
Kod obe serije poli(estar etara), kao i kod homopolimera je primećena velika sličnost u ponašanju i gotovo konstantan kompleksni dinamički viskozitet u celom intervalu promene frekvencije. Rasipanje tačaka pri nižom frekvencijama od 0,1 do 1 rad/s se

može pripisati nedovoljnoj osetljivosti korišćenog instrumenta. Nepromenjenost kompleksnog dinamičkog viskoziteta sa frekvencijom pokazuje da sintetisani poli(estar etri) imaju Njutnovsko ponašanje u stanju rastopa na 120 °C. Međutim, PBS homopolimer se ponaša pseudoplatično u rastopu pri većim brznama smicanja, tj. viskoznost opada sa porastom frekvencije kao posledica prisustva prepletaja u rastopu polimera usled većih molarnih masa.

Kompleksni dinamički viskozitet sintetisanih polimera je izučavan i u zavisnosti od udela mekih segmenata pri konstantnoj frekvenciji i temperaturi u stanju rastopa.

Vrednosti kompleksnog dinamičkog viskoziteta na temperaturi od 120 °C i frekvenciji od 1 Hz (6,28 rad/s) su bile u opsegu od 3,9 do 65,2 Pa·s za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od 7,5 do 179 Pa·s za seriju sa PEO mekim segmentima. Vrednost za kompleksni dinamički viskozitet homopoliestra PBS je bila najviša i iznosila je 754 Pa·s, Tabela 3.7.

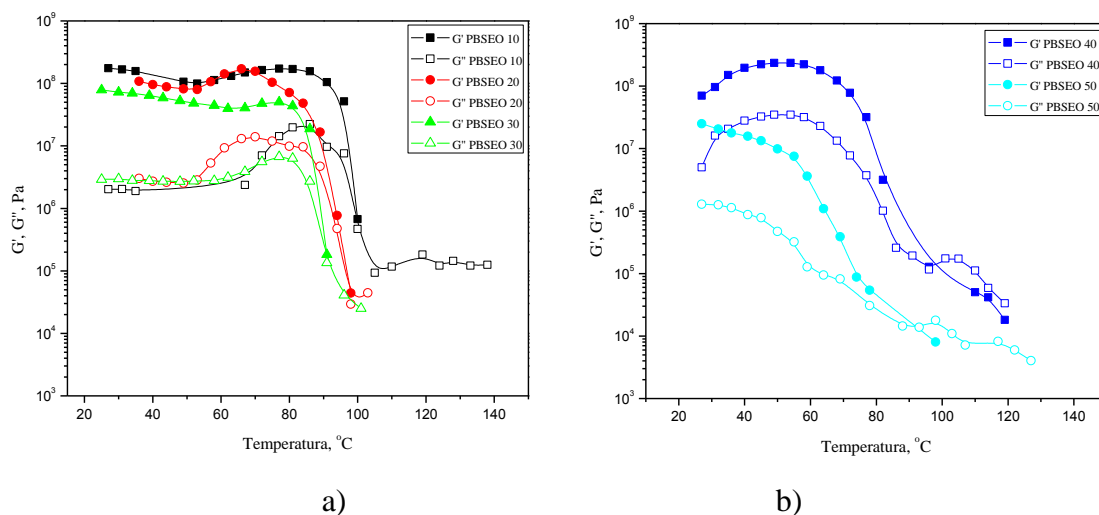
Na Slici 3.21 je dat grafički prikaz zavisnosti kompleksnog dinamičkog viskoziteta sa promenom masene frakcije mekih segmenata za obe serije poli(estar etara). U odnosu na PBS, uvođenjem mekih segmenata očigledno je došlo do smanjenja vrednosti za kompleksni dinamički viskozitet što je posledica povećanja mobilnosti polimernih lanaca. Sa povećanjem frakcije mekih polietarskih segmenata mobilnost lanaca je sve veća, pa se očekuje pad vrednosti kompleksnog dinamičkog viskoziteta.



Slika 3.21 Zavisnost kompleksnog dinamičkog viskoziteta kopoliestara od masenog udela mekih PTMO i PEO segmenata na 120 °C i na 1 Hz

U nekim slučajevima kopolimera (PBSTMO 50 i PBSEO 50) dolazi do neslaganja sa očekivanim rezultatima, što se može objasniti različitim molarnim masama sintetisanih poli(estar etara) koje imaju veliki uticaj na vrednosti kompleksnog dinamičkog viskoziteta, i na ukupne mehaničke karakteristike. Kao što je rečeno, da bi se dva različita kopolimera mogla porediti neophodno je da imaju izrazito velike molarne mase, budući da je molarna masa faktor koji značajno određuje njihovo fizičko ponašanje [123].

Mehaničko-dinamičko ponašanje poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima su ispitivana i u ogledima uvijanja na uzorcima polimera u obliku epruveta na temperaturnom intervalu od 25 do 140 °C, i na frekvenciji od 1 Hz. Način izođenja ovog eksperimenta je opisan u Odeljku 2.6.7. Na Slici 3.22 su date zavisnosti modula sačuvane energije uvijanja (G') i modula izgubljene energije uvijanja (G'') od temperature za uzorke sa 10, 20 i 30 mas.% PEO a) i uzorke sa 40 i 50 mas.% PEO mekih segmenata b).



Slika 3.22 Zavisnost modula sačuvane energije G' i modula izgubljene energije G'' od temperature u ogledima uvijanja za kopolimere sa a) 10, 20 i 30 mas.% PEO i b) 40 i 50 mas.% PEO

Na slikama se jasno vidi plato gumolikog ponašanja i oblast prelaska iz gumolikog stanja u stanje rastopa. Poli(estar etri) imaju plato gumolikog ponašanja zahvaljujući mikrofaznoj strukturi sačinjenoj od kristalinične poliestarske faze, i homogene amorfne faze polietara kombinovane sa nekristaliničnim poliestarskim lancima. Plato gumolikog ponašanja je karakterističan kod polimera sa hemijskim ili fizičkim umreženjem, kao i kod linearnih polimera velikih molarnih masa.

Vrednosti modula sačuvane energije i modula izgubljene energije na sobnoj temperaturi (25 °C) i frekvenciji od 1 Hz su date u Tabeli 3.8.

Vrednosti G' kopolimera sa PEO mekim segmentima na sobnoj temperaturi u platou gumolikog stanja su bile u rasponu od 2×10^7 Pa kod kopolimera sa najvećim udelom mekih segmenata do $1,7 \times 10^8$ kod kopolimera sa najmanjim udelom mekih segmenata, dok su vrednosti G'' bile reda veličine 10^6 za sve sastave kopolimera. Na osnovu ovih vrednosti se može zaključiti da se na sobnoj temperaturi više energije sačuva nego što se izgubi u vidu toplote. Može se primetiti da su se vrednosti modula sačuvane energije u platou gumolikog ponašanja povećavale sa povećanjem udela tvrdih segmenata, odnosno dužine tvrdih sekvenci. Zbog postojanja karakteristične segmentirane strukture i mikrofazne separacije kod termoplastičnih elastomera povećanjem udela tvrdih segmenata dolazi do povećanja kristaliničnih domena, što se u značajnoj meri odražava na povećanje vrednosti modula elastičnosti G' u platou gumolikog ponašanja [205].

Tabela 3.8 Vrednosti G' i G'' poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima, na 25 °C i frekvenciji 1 Hz pri ogledima uvijanja uzoraka

Uzorak	G' Pa	G'' Pa	T_{cr} , °C ($G'=G''$) epruvete
PBSEO 10	$1,75 \cdot 10^8$	$2,03 \cdot 10^6$	99,8
PBSEO 20	$1,08 \cdot 10^8$	$3,02 \cdot 10^6$	97,5
PBSEO 30	$7,85 \cdot 10^7$	$2,90 \cdot 10^6$	90,7
PBSEO 40	$7,01 \cdot 10^7$	$5,02 \cdot 10^6$	97,9
PBSEO 50	$2,50 \cdot 10^7$	$1,29 \cdot 10^6$	91,8

Na krivoj zavisnosti G' , $G'' - T$ sintetisanih poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima javlja se prevojna tačka u oblasti od 90 do 100 °C koja odgovara temperaturi početka topljenja kristalita PBS. Topljenjem PBS kristalita kopolimer postepeno prelazi u stanje rastopa čime se gubi integritet polimernog uzorka, pa je dalje karakterisanje onemogućeno što se uočava kao prekid na krivama zavisnosti $G', G'' - T$.

Na osnovu ispitanih mehaničkih svojstava može se zaključiti da je postojanje mikrofazne strukture odgovorno za postojanje dobrih viskoelastičnih svojstava sintetisanih segmentiranih kopolimera, a variranjem udela mekih segmenata i dužine tvrdih segmenata može se uticati na dobijanje poli(estar etara) odgovarajućih mehaničkih svojstava. Da bi se stekao bolji uvid u efekat uticaja različitih vrsta i različitih frakcija mekih segmenata, neophodno je da kopolimeri budu sličnih molarnih masa čime bi bio eliminisan uticaj dužine polimernih lanaca na mehanička svojstva.

3.4.6 Rezultati apsorpcije vode i vlage poli(estar etara) i određivanje ravnotežnog stepena bubrenja

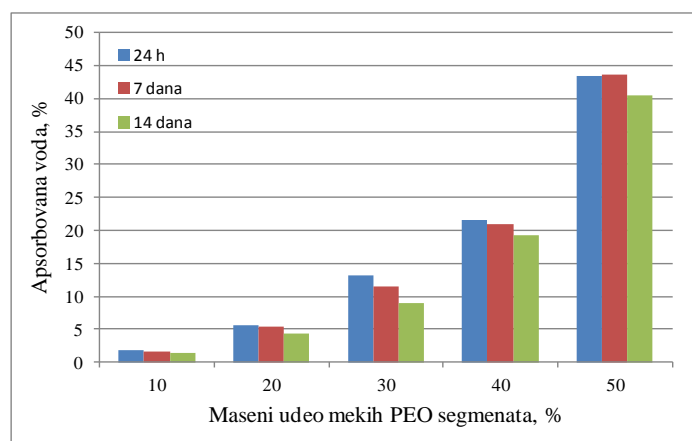
Jedan od bitnih faktora za degradaciju polimera je njegova sposobnost da apsorbuje vodu i vlagu koja je uslovljena građom polimernog molekula, odnosno odgovarajućim odnosom hidrofilnost/hidrofobnost. Hidrofilnost kopolimera je izučavana u testovima apsorpcije vode i vlage.

Apsorpcije vode polimera je ispitivana na tankim filmovima (150 μm) u puferskom rastvoru na 37 $^{\circ}\text{C}$ u različitim vremenskim intervalima. Ispitivanja su rađena na homopolimeru PBS i segmentiranim poli(estar etrima) sa PEO mekim segmentima. Apsorpcija vode polimernih uzoraka je ispitivana u toku 24 h, 7 i 14 dana. Uzorci homopolimera PBS su apsorbovali oko 0,7 mas.% vode, potvrđujući na taj način malu hidrofilnost homopoliestarskih filmova. Poli(estar etri) modifikovani sa PEO mekim segmentima od 10 do 50 mas.% su apsorbovali u opsegu od 1,8 do 43,5 mas.% vode nakon 24 h, odnosno od 1,6 do 43,7 mas.% nakon 7 dana i od 1,4 do 40,4% posle 14 dana, Tabela 3.9.

Tabela 3.9 Procenat apsorbovane vode i vlage i ravnotežni stepen bubrenja Q kopolimera sa PEO mekim segmentima

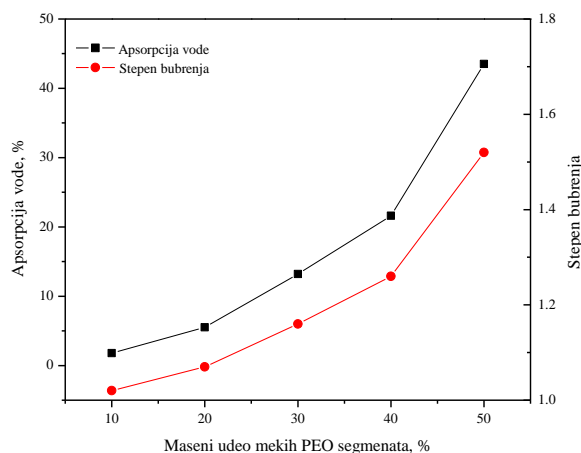
Polimer	Apsorpcija vode, %			Apsorpcija vlage, %		Q
	24 h	7 dana	14 dana	24 h	7 dana	
PBSEO 10	1,8	1,6	1,4	0,5	1,4	1,02
PBSEO 20	5,5	5,4	4,3	0,6	4,8	1,08
PBSEO 30	13,2	11,4	8,9	1,0	6,6	1,17
PBSEO 40	21,6	21,0	19,2	2,1	9,0	1,26
PBSEO 50	43,5	43,7	40,4	3,3	17,4	1,52

Procenat apsorbovane vode poli(estar etara) se povećavao kako se povećavao udeo mekih hidrofilnih segmenata, Slika 3.23. Količina apsorbovane vode je najveća u toku prva 24 h, nakon čega polimerni filmovi postaju zasićeni vodom. Kod nekih polimernih filmova se mogao uočiti manji pad procenta apsorbovane vode nakon 7 i 14 dana, što se može pripisati gubitku mase polimernog uzorka usled pojave hidrolitičke degradacije polimera o čemu će biti reči u Odeljku 3.5.3.



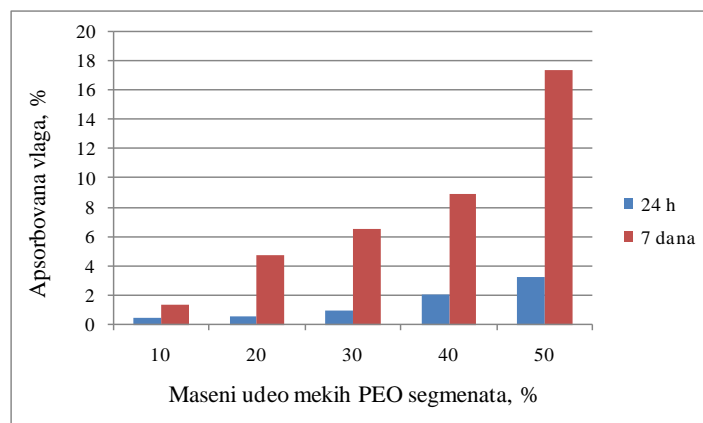
Slika 3.23 Procenat apsorbovane vode kopolimera u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata i pri različitim vremenima

Ravnotežni stepen bubrenja (Q) je određen za polimerne uzorke koji su bili potopljeni u puferski rastvor 24 sata kada se dostiže ravnotežni stepen apsorpcije vode, Slika 3.24. Vrednosti ravnotežnog stepena bubrenja sintetisanih kopolimera su date u Tabeli 3.9. Ravnotežni stepen bubrenja je bio u opsegu od 1,02 do 1,52, a vrednosti su rasle sa povećanjem udela PEO mekih segmenata u poli(estar etrima). Veća vrednost Q znači da kopoliestar može bolje da nabubri, što će olakšati difuziju molekula vode i omogućiti lakši napad molekula vode na estarske veze koje su podložne hidrolizi [121, 123, 173]. Multiblok kopolimeri apsorbuju vodu zahvaljujući prisustvu hidrofilnih polietarskih segmenata. Pored molarne mase polietara [123], na količinu apsorbovane vode utiče udeo polietarskih segmenata u kopolimernima. Prisustvo veće frakcije hidrofilnih polietara u mekim segmentima povećava količinu apsorbovane vode.



Slika 3.24 Procenat apsorbivane vode i ravnotežni stepen bubrenja kopolimera sa promenom udela mekih PEO segmenata u toku 24 h

Hidrofilnost kopolimera sa PEO mekim segmentima je izučavana i u testovima apsorpcije vlage na tankim filmovima (150 μm) iznad zasićenog rastvora K_2SO_4 relativne vlažnosti 97%, na sobnoj temperaturi tokom 24 h i 7 dana. Slično apsorpciji vode, i apsorpcija vlage kopolimera se povećavala sa povećanjem udela mekih segmenata od 10 do 50 mas.%, Slika 3.25.

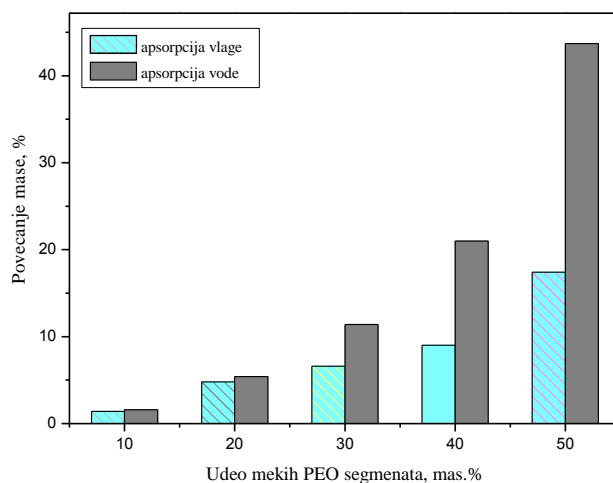


Slika 3.25 Procenat apsorbivane vlage u kopolimerima u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata tokom 24 h i 7 dana

Poli(estar etri) sa PEO mekim segmentima su apsorbivali vlagu u opsegu od 0,5 do 3,3 mas.% tokom 24 h, odnosno od 1,4 do 17,4 mas.% nakon 7 dana, Tabela 3.9. Procenat

apsorbovane vlage kopolimera se povećavao tokom vremena, a veće razlike su uočljivije u slučaju većeg masenog udela mekih PEO segmenata. Tako je u slučaju uzorka sa 10 mas.% PEO segmenata apsorpcija vlage povećana oko 3 puta nakon 7 dana, dok je u slučaju uzorka sa 50 mas.% nakon 7 dana apsorpcija vlage povećana za oko 5 puta u odnosu na apsorpciju vlage tokom 24 h.

Poređenjem rezultata dobijenih u testovima apsorpcije vode i apsorpcije vlage ispitivanih kopolimernih uzoraka nakon 7 dana može se uočiti veliki uticaj udela mekih segmenata na povećanje mase kopolimera posle izvedenih eksperimenata, Slika 3.26. Naime, pri malim udelima mekih PEO segmenata 10 i 20 mas.% veoma je mala razlika u povećanju mase kopolimernih uzoraka nakon testova apsorpcije vode u odnosu na testove apsorpcije vlage, i iznosilo je oko 14%. Međutim, pri većim udelima mekih PEO segmenata uzorci su značajno više apsorbovali vode za isto vreme izvođenja eksperimenta apsorpcije vlage. Povećanje mase polimernih uzoraka nakon testa apsorpcije vode je bilo i do 150% za slučaja sa 50 mas.%, u odnosu na povećanje mase uzorka posle apsorpcije vlage.



Slika 3.26 Procenat apsorbovane vode i vlage u kopolimerima u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata tokom 7 dana

Na osnovu izloženog može se zaključiti da se u zavisnosti od namene polimernog materijala variranjem udela mekih segmenata u kopolimernom lancu može kreirati polimer željenih hidrolitičkih svojstava i stepena bubrenja.

3.5 Rezultati hidrolitičke i *in vitro* enzimске degradacije poli(estar etara)

Kao što je ranije pomenuto, među najbitnijim faktorima koji utiču na biodegradabilnost polimera su njegov sastav i struktura.

Efekat strukture i sastava alifatskih poli(estar etara) na degradabilnost je izučavan na polimernim filmovima u *in vitro* degradacionim testovima u rastvoru fosfatnog pufera pH 7 sa ili bez prisustva enzima lipaze iz *Candida Rugosa*, na 37 °C i pri ukupnom trajanju od 28 dana. Eksperiment razgradnje polimera bez prisustva enzima je tzv. hidrolitička degradacija, dok enzimska degradacija podrazumeva prisustvo odgovarajućeg enzima.

U slučaju semikristaliničnih poliestara, hidroliza se prvenstveno dešava u amorfnoj fazi [206, 207]. Povećanjem kristaliničnosti polimera smanjuje se propustljivost materijala za molekule vode i pristupačnost hidrolizabilnim vezama.

Biodegradabilnost poli(estar etara), izražena u masenim procentima, je računata na osnovu merenja mase polimernih filmova pre i posle izvođenja eksperimenata degradacije, Odeljak 2.7.2.

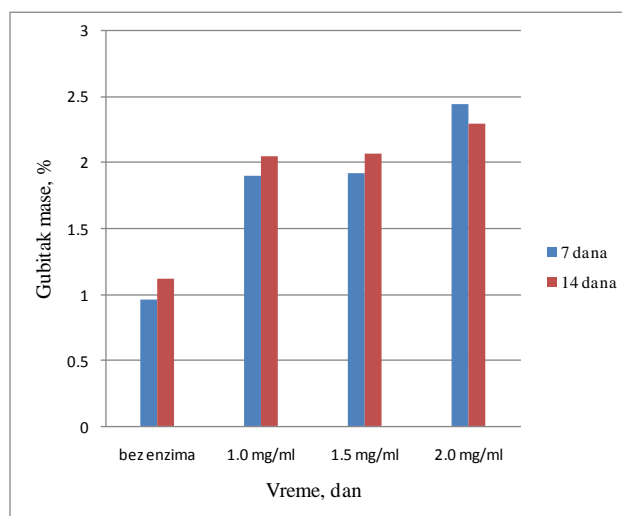
3.5.1 Određivanje optimalne koncentracije enzima za degradaciju sintetisanih polimera

Uticaj različite koncentracije enzima iz *Candida rugosa* u puferskom rastvoru na degradaciju polimera je izučavana na uzorcima kopolimera sa 50 mas.% PTMO mekih segmenata (PBSTMO 50). Ispitivane koncentracije enzima su bile 1,0; 1,5 i 2,0 mg/ml, a testovi su trajali 7 i 14 dana, na 37 °C. Istovremeno su rađeni i testovi degradacije u puferskom rastvoru bez prisustva enzima.

Cilj ovog eksperimenta je bio da se odredi optimalna koncentracija enzima koja će se koristiti u daljim izučavanjima enzimске biorazgradnje sintetisanih poli(estar etara). Biodegradabilnost kopolimera je praćena preko gubitka mase polimernih uzoraka

merenjem mase polimernih filmova pre i posle izvođenja eksperimenata degradacije, izražene u procentima.

Prisustvo enzima u degradacionim testovima uticalo je na povećanje razgradnje polimera u odnosu na degradaciju kopoliestarskih lanaca uzoraka bez enzima. U testovima degradacije polimera bez prisustva enzima gubitak mase kopolimera je iznosio oko 1 mas.% nakon 7 dana, odnosno 1,1 mas.% posle 14 dana. U slučaju najmanje ispitivane koncentracije enzima (1,0 mg/ml) gubitak mase kopolimernog uzorka je bio skoro dva puta veći u odnosu na degradaciju bez enzima, i iznosio je 1,9 mas.% nakon 7 dana. Daljim povećanjem koncentracije enzima u medijumu u kome se izvode testovi degradacije može se zapaziti vrlo mali porast razgradnje kopolimera. Za koncentraciju enzima od 1,5 mg/ml gotovo da nije došlo do promene u veličini razgradnje polimera, dok je pri koncentraciji od 2 mg/ml degradacija nakon 7 dana iznosila 2,3 mas.%, Slika 3.27. Vrednosti razgradnje kopolimernog uzorka PBSTMO 50 pri različitim koncentracijama enzima su date u Tabeli 3.10.



Slika 3.27 Uticaj koncentracije enzima iz *Candida rugosa* na stepen degradacije kopolimera sa 50 mas.% PTMO mekih segmenata posle 7 i 14 dana na 37 °C

Iako Slika 3.27 pokazuje da biodegradacija sintetisanih kopolimera ima blagi trend rasta sa porastom koncentracije enzima iz *Candida rugosa*, površina supstrata je u

moćnosti da adsorbuju samo određenu količinu enzima, dok višak enzima nije uključen u hidrolizu estarskih veza [208, 209].

Tabela 3.10 Vrednosti gubitaka mase PBSTMO 50 pri različitim koncentracijama enzima iz *Candida rugosa* u puferskom rastvoru posle 7 i 14 dana na 37 °C

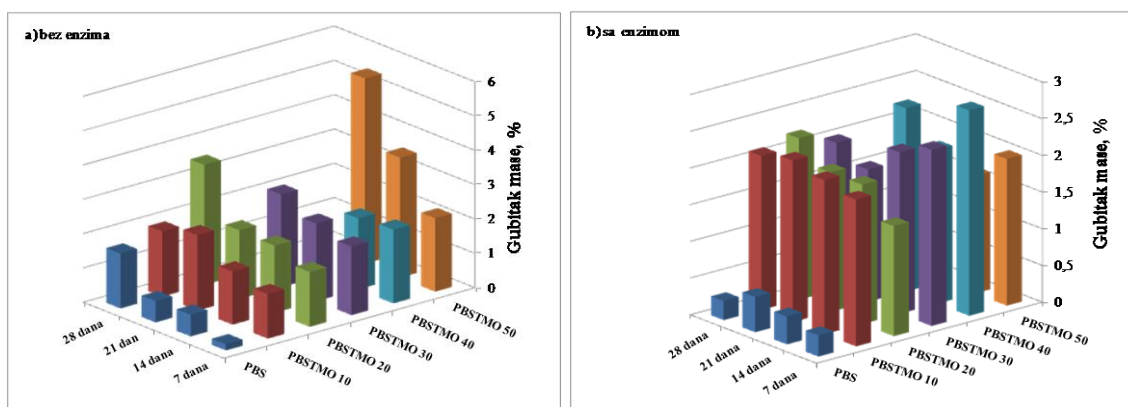
Cenzima, mg/ml	Gubitak mase, %	
	7 dana	14 dana
0	1,0	1,1
1,0	1,9	2,1
1,5	2,0	2,0
2,0	2,0	2,3

S obzirom na rezultate dobijene u eksperimentima ispitivanja uticaja koncentracije enzima iz *Candida rugosa* na degradaciju polimera, u dataljnijim izučavanjima *in vitro* enzimske degradacije svih sintetisanih kopolimera sa PTMO i PEO mekim segmentima korišćena je koncentracija enzima od 2,0 mg/ml.

3.5.2 Rezultati hidrolitičke i enzimske degradacije poli(estar etara) sa PTMO segmentima

Sinteza segmentiranih blok kopolimera na bazi PBS sa mekim hidrofilnim PTMO segmentima imalo je za cilj dobijanje polimera sa biodegradabilnim svojstvima. U testovima hidrolitičke i enzimske degradacije je izučavan uticaj sadržaja mekih PTMO segmenata u multiblok kopolimerima na njihovu razgradivost, tokom određenog vremena, u puferskom rastvoru pH 7, sa i bez enzima, i na 37 °C. Ispitivanje degradacije je izvođeno na polimernim uzorcima u obliku tankih filmova određenih dimenzija čija je priprema detaljno opisana u Odeljku 2.5.2.

Gubitak mase poli(estar etara) sa mekim PTMO segmentima i homopoliestra PBS tokom određenog trajanja hidrolitičke i enzimske degradacije je prikazan na Slikama 3.28 a) i b), redom. Grafički prikaz gubitaka mase pojedinačnih kopolimera je dat u prilogima, Prilog VI – Hidrolitička i enzimaska degradacija.



Slika 3.28 Gubitak mase PBS i poli(estar etara) sa različitim udelom PTMO segmenata u testovima a) hidrolitičke i b) enzimske degradacije

Da bi se stekao bolji uvid u uticaj ugrađenih mekih segmenata u poliestarske lance na degradaciju, paralelno je proučavana degradacija homopoliestarskih PBS filmova. Na Slikama 3.28 a) i b) se može uočiti da je gubitak mase PBS tokom vremena bio vrlo mali i nije bio veći od 1,6 mas.% koliko je iznosio nakon 28 dana izvođenja eksperimenta. Prisustvo odabranog enzima nije doprinelo boljoj razgradnji homopolimera PBS, u odnosu na hidrolitičku degradaciju PBS. Hidrofobnost lanaca i veliki stepen kristaliničnosti PBS su glavni razlozi inhibirane degradacije homopoliestara. Vrednosti za gubitke mase PBS, kao i za kopolimere sa PTMO segmentima posle hidrolitičke i enzimske degradacije su dati u Tabeli 3.11.

Na Slici 3.28 a) i b) se može uočiti da svi poli(estar etri) sa mekim hidrofilnim PTMO segmentima, bez obzira na maseni udeo, pokazuju veći gubitak mase i kod hidrolitičke i kod enzimske degradacije u poređenju sa PBS homopolimerom. Povećanje erozivne degradacije poli(estar etara) se može objasniti povećanjem fleksibilnosti kopolimernih lanaca zbog prisustva mekih PTMO segmenata koji su glavni uzročnici smanjenja stepena kristaliničnosti polimera.

U odsustvu lipaze, gubitak mase za vreme hidrolitičke degradacije je rastao sa povećanjem udela mekih PTMO segmenata u polimernim lancima od 1,3 mas.% za poli(estar etar) sa 10 mas.% PTMO segmenata do 5,4 mas.% za poli(estar etar) sa 50 mas.% mekih PTMO segmenata. Ugradnja PTMO mekih segmenata vodi ka povećanju

hidrolitičke degradacije poli(estar etara), a degradacija je veća što je veći udeo mekih segmenata.

I u oglecima enzimske degradacije poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima, kao ni kod PBS, nije uočen značajniji uticaj prisustva enzima na veličinu biorazgradnje, Slika 3.28 b). Primećeno je da su polimerni uzorci nakon 28 dana trajanja degradacije i na 37 °C postali veoma kruti. Krtost se povećavala sa porastom udela mekih segmenata, tako da su se kopolimeri sa najviše udela PTMO sa 40 i 50 mas.% (PBSTMO 40 i PBSTMO 50) delimično dezintegrisali u manje fragmente čak posle 3 nedelje inkubacije u fosfatnom puferu.

Ugradnja samo 10 mas.% mekih segmenata doprinosi velikom povećanju stepena enzimske degradacije u poređenju sa PBS. Prilikom analize testova biodegradacije ostalih kopolimera sa PTMO od 20 do 50 mas.% nije uočeno značajnije povećanje gubitka mase kako je rastao sadržaj mekih segmenata.

Tabela 3.11 Vrednosti gubitaka mase kopolimera sa PTMO mekim segmentima posle hidrolitičke i enzimske degradacije

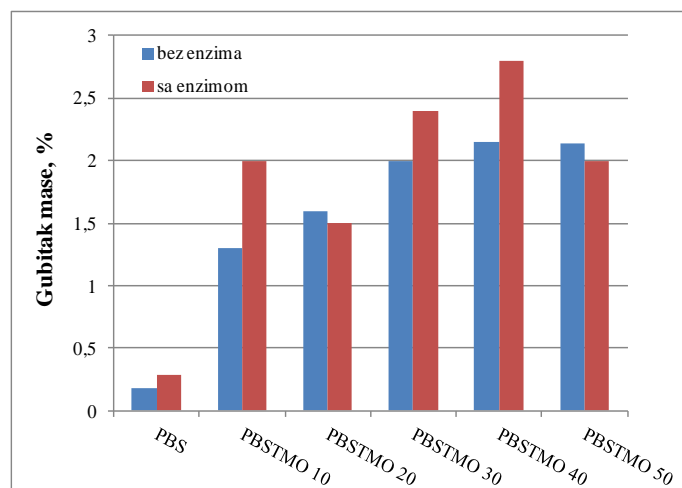
Gubitak mase, %												
Polimer	PBS		PBSTMO 10		PBSTMO 20		PBSTMO 30		PBSTMO 40		PBSTMO 50	
Tip degradacije	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E
7 dana	0,18	0,29	1,3	2,0	1,6	1,5	2	2,4	2,2	2,8	2,2	2,0
14 dana	0,63	0,38	1,6	2,1	1,9	1,9	2,3	2,2	2,1	2,1	3,5	1,6
21 dan	0,62	0,48	2,2	2,2	2	1,9	2,7	1,8	-	2,5	5,4	-
28 dana	1,60	0,26	1,9	2,1	3,5	2,2	-	2,0	-	-	-	-

H – hidrolitička degradacija

E – enzimska degradacija

Na Slici 3.29 se može zapaziti razlika između enzimske i hidrolitičke degradacije nakon 7 dana izvođenja eksperimenta. Gubitak mase poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima je uglavnom veći kod enzimske degradacije za oko 0,4 -0,7% u odnosu na hidrolitičku degradaciju. Enzimska degradacija poli(estar etara) sa 20 i 50 mas.%

PTMO mekih segmenata je bila u okviru eksperimentalne graške na istom nivou kao i hidrolitička degradacija.



Slika 3.29 Gubitak mase poli(estar etara) sa različitim sadržajem mekih PTMO segmenata u puferskom rastvoru, sa i bez prisustva enzima, posle 7 dana.

Prema rezultatima datim u radu *Hercoga* i saradnika [210] brzina enzimske degradacije alifatskih kopoliestara u prisustvu lipaza zavisi uglavnom od raspoloživosti aktivnog centra lipaza koji je smešten unutar proteina i uspostavljanja interakcija između lanca i katalitički aktivnog centra lipaza. U ovom radu je istaknuto da svaki molekul lipaze obuhvata oko 70 do 90 estarskih veza. Pretpostavlja se da sposobnost estarskih veza da dosegnu do aktivnog centra lipaza uglavnom zavisi od fleksibilnosti polimernih lanaca. U slučaju poli(estar etara), pored mobilnosti, za dobru razgradivost polimernih lanaca bitnu ulogu igraju i dimenzije tvrdih PBS segmenata i kristalna struktura [118]. Ovo je razlog zašto se degradacija polimera dešava prevenstveno u amorfnim domenima ili u okolini kristalita.

Na osnovu ovih istraživanja može se zaključiti da je degradacija svih poli(estar etara) sa PTMO segmentima veća od degradacije homopolimera PBS za sve vremenske intervale ispitivanja. Porast degradacije kopolimera može se objasniti porašću pokretljivosti kopolimernih lanaca zbog prisustva mekih polietarskih PTMO segmenata čime je

smanjen stepen kristaliničnosti, kao i odgovarajućim odnosom hidrofilnosti i hidrofobnosti.

Rezultati hidrolitičke i enzimske degradacije ovih polimera pokazuju da je uvođenjem mekih PTMO segmenata do 50 mas.% u polimerne lance povećana degradabilnost u odnosu na PBS u ispitivanom periodu.

3.5.2.1 Veličina molekula poli(estar etara) sa PTMO segmentima nakon testova biodegradacije

Jedan od načina da se ispita stepen degradacije polimera, kao i mehanizam degradacije je određivanjem molarne mase uzoraka pre i nakon biodegradacionih testova. S obzirom da se na osnovu viskozitetnog broja može proceniti veličina makromolekula, uzorci poli(estar etara) sa PTMO mekim segmentima su analizirani viskozimetrijom razblaženih rastvora. Inherentni viskozitetni broj je određen za uzorke polimera koji su podvrgnuti ispitivanju hidrolitičke i enzimske degradacije u trajanju od 7 dana.

U Tabeli 3.12 su date vrednosti inherentnog viskozitetnog broja poli(estar etara) sa različitim udelom PTMO segmenata pre izvođenja biodegradacionih eksperimenata, nakon hidrolitičke i nakon enzimske degradacije.

Tabela 3.12 Inherentni viskozitetni broj kopolimera sa PTMO mekim segmentima pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije

Polimer	η_{inh} , cm ³ /g	$\eta_{inh, h}$ cm ³ /g	$\eta_{inh, e}$ cm ³ /g
PBSTMO 10	64,7	65,4	65,8
PBSTMO 20	55,2	49,5	56,6
PBSTMO 30	63,2	64,3	63,8
PBSTMO 40	58,7	-	58,5
PBSTMO 50	74,3	-	72,6

η_{inh} – inherentni viskozitetni broj na početku

$\eta_{inh, h}$ – inherentni viskozitetni broj posle hidrolitičke degradacije

$\eta_{inh, e}$ – inherentni viskozitetni broj posle enzimske degradacije

Vrednosti inherentnog viskozitetnog broja kopolimera pre testa degradacije su bile u opsegu od 55,2 cm³/g za PBSTMO 20 do 74,3 cm³/g za PBSTMO 50. Nakon testova hidrolitičke i enzimske razgradnje vrednosti za inherentni viskozitetni broj poli(estar etara) su bile skoro nepromenjene.

S obzirom da je gubitak mase nakon hidrolitičke i enzimske degradacije nekoliko procenata, i da nakon 7 dana izvođenja testova ne dolazi do promene u veličini makromolekula što je potvrđeno viskozimetrijom, očigledno je da se radi o mehanizmu biorazgradnje na površini polimera, tj. eroziji na površini polimernog materijala.

Međutim, potpuna dezintegracija nekih polimernih uzoraka (PBSTMO 40 i PBSTMO 50) već nakon 21 dana trajanja eksperimenta hidrolitičke i enzimske degradacije ukazuje na moguću promenu mehanizma degradacije tokom inkubiranja polimera u puferskom rastvoru.

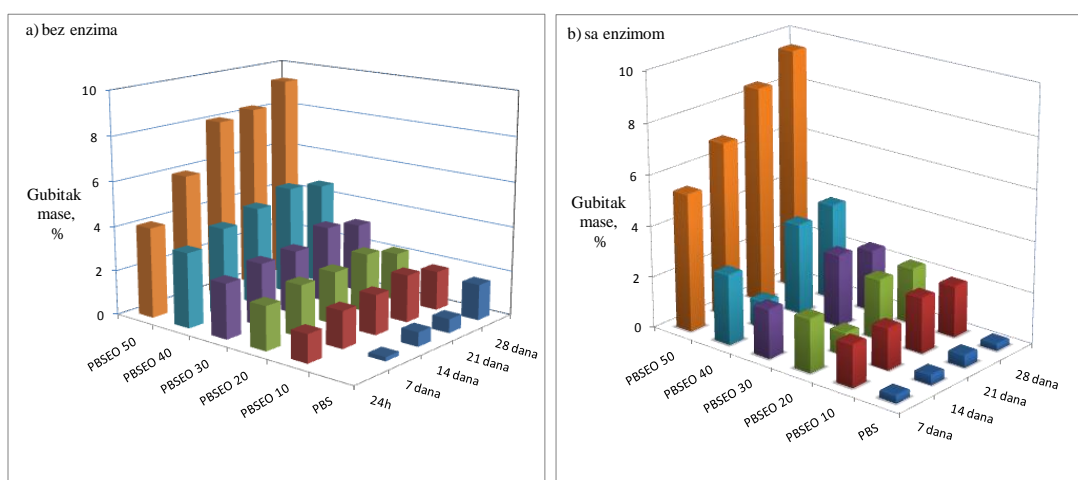
3.5.3 Rezultati hidrolitičke i enzimske degradacije poli(estar etara) sa PEO segmentima

Biodegradabilnost poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima je praćena merenjem gubitka mase polimernih filmova i određivanjem molarne mase GPC metodom nakon eksperimenata degradacije u trajanju od 28 dana na 37 °C, sa i bez enzima u puferskom rastvoru. Promene na površini uzoraka izazvane razgradnjom polimera su izučavana posmatranjem tretiranih uzoraka pomoću optičkog mikroskopa sa reflektujućom svetlošću.

Na Slikama 3.30 je grafički predstavljen gubitak mase u zavisnosti od vremena serije poli(estar etara) sa različitim masenim udelima mekih PEO segmenata tokom hidrolitičke a) i enzimske degradacije b). Gubitak mase poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima u testovima hidrolitičke razgradnje je rastao od 1,2 do 4,1 mas.% sa porastom udela mekih PEO segmenata posle 1 dana, odnosno od 1,8 do 9,3 mas.% posle 28 dana, Tabela 3.13.

Povećanje sadržaja mekih PEO segmenata obezbeđuje veći udeo amorfnih domena i pruža dobru hidrofilnost polimernih lanaca, koja omogućava difuziju molekula vode i

napad na estarske veze, te stoga ubrzava hidrolitičku degradaciju. Osim toga, veliki stepen apsorbovane vode obično daje nabubrelu polimernu matricu sa većom slobodnom zapreminom za transfer mase što vodi povećanju transporta rastvorenih produkata degradacije iz polimernog materijala. Rezultati hidrolitičke degradacije takođe potvrđuju, kao što je već pomenuto, da na ovaj vid degradacije segmentiranih kopoliestarskih filmova utiče koncentracija degradabilnih estarskih veza između tvrdih i mekih polietarskih segmenata [211].



Slika 3.30 Gubitak mase poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima u testovima a) hidrolitičke i b) enzimske degradacije

Tabela 3.13 Vrednosti gubitaka mase kopolimera sa PEO mekim segmentima posle hidrolitičke i enzimske degradacije

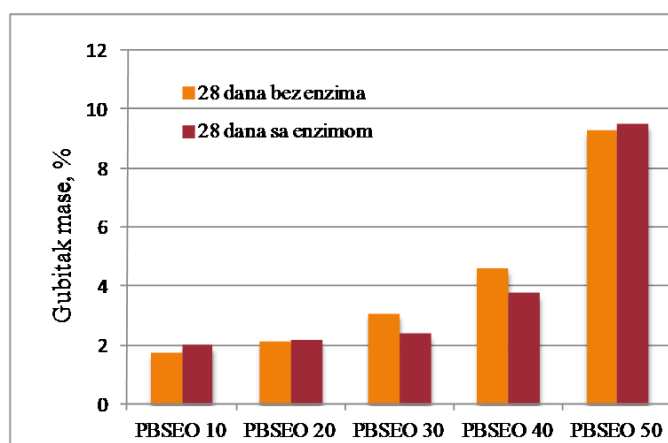
Gubitak mase, %												
Polimer	PBS		PBSEO 10		PBSEO 20		PBSEO 30		PBSEO 40		PBSEO 50	
Tip degradacije	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E	H	E
24 h	-	-	1,2	-	2,0	-	2,4	-	3,4	-	4,1	-
7 dana	0,18	0,29	1,6	1,6	2,3	2,1	2,8	1,9	4,0	2,7	6,0	5,4
14 dana	0,63	0,38	1,8	1,6	2,3	0,9	2,8	-	4,4	1,1	8,1	6,9
21 dan	0,62	0,48	2,1	2,2	2,6	2,4	3,4	2,8	4,9	3,6	8,3	8,5
28 dana	1,6	0,26	1,8	2,0	2,2	2,2	3,1	2,4	4,6	3,8	9,3	9,5

H - hidrolitička degradacija

E - enzimska degradacija

Poznato je da prilikom hidrolitičke degradacije poliestara dolazi do morfoloških promena i promena u mehaničkim svojstvima. U većini slučajeva, enzimski katalizovana hidroliza estarskih veza se ogleda u pojavi površinske erozije i stvaranja vodorastvornih produkata. Iako enzimi ne mogu prodirati u unutrašnjost polimernog materijala, značajno smanjenje molarne mase ukazuje da se hidroliza kopoliestarskih lanaca značajno odvija u masi polimera [212].

Ugradnja mekih PEO segmenata vodi ka porastu hidrolitičke degradabilnosti kopolimera, koja je veća što je veći udeo mekih segmenata u kopolimerima. S druge strane, ugradnja samo 10 mas.% mekih segmenata je rezultovala skromnim povećanjem stepena enzimske degradabilnosti, Slika 3.31.



Slika 3.31 Hidrolitička i enzimsko degradacija kopolimera sa PEO segmentima nakon 28 dana

Enzimsko degradacija je bila, u okviru eksperimentalne greške, na istom nivou kao i hidrolitička degradacija ili čak nešto manja. Stepent biorazgradnje alifatskih kopoliestara u prisustvu lipaza uglavnom zavisi od dostupnosti aktivnog centra lipaza koji je smešten unutar proteina [210]. Pretpostavlja se da sposobnost interakcije biorazgradivih veza iz polimernog lanca sa aktivnim centrom lipaza uglavnom zavisi od fleksibilnosti polimernih lanaca. U slučaju poli(estar etara) pored mobilnosti polimernih lanaca bitnu ulogu imaju i dimenzije tvrdih PBS segmenata. Kopolimeri sa stepenom polimerizacije tvrdih segmenata u opsegu od 58 do 25 (PBSEO 10 i -20), Tabela 3.2, gde svaka PBS jedinica sadrži dve estarske veze, su podložniji katalitičkom napadu od poli(estar etara) sa većim udelom PEO segmenata i kraćim PBS segmentima (PBSEO 30 i -40).

U ovom istraživanju, povećanjem sadržaja PEO mekih segmenata povećava se udeo amorfnih domena, što se odrazilo na povećanje stepena razgradnje kopolimera. Takođe, obe faze amorfna i kristalinična kod kopolimera su manje uređene u poređenju sa istim fazama u homopolimeru, što ima za posledicu veću degradaciju kopolimera [118]. Najveći gubitak mase je pokazao kopoliestar PBSEO 50 (oko 10 mas.%) sa najvećim udelom PEO segmenata, pri čemu nije bilo većih razlika između hidrolitičke i enzimske degradacije. Ovo se može objasniti pomoću rezultata optičke mikroskopije koja potvrđuje prisustvo veoma malih sferulita prečnika oko 3 μm (u poređenju sa ostalim polimernim filmovima), koji je imao tendenciju smanjivanja nakon ogleda hidrolitičke i enzimske degradacije, navodeći na zaključak da se degradacija pored amorfnog domena odvija i na površini sferulita. Postojanje većih razlika između hidrolitičke i enzimske degradacije kopolimera se mogu postići izvođenjem testova enzimske degradacije sa različitim enzimima u odvojenim eksperimentima zadržavajući ostale uslove testova nepromenjenim [213].

3.5.3.1 *Određivanje molarne mase poli(estar etara) sa PEO segmentima posle degradacije i utvrđivanje mehanizma degradacije*

Određivanje molarne mase uzoraka poli(estar etara) modifikovanih PEO mekim segmentima nakon izvedenih testova hidrolitičke i enzimske degradacije pomoću gel-propusne hromatografije je imalo za cilj utvrđivanje mehanizma degradacije polimernih uzoraka.

Vrednosti molarnih masa srednjih po brojnoj zastupljenosti (M_n) i molarnih masa srednjih po masenoj zastupljenosti (M_w), kao i indeks polidisperznosti (M_w/M_n) sintetisanih poli(estar etara) sa PEO segmentima nakon izvedenih testova hidrolitičke i enzimske razgradnje na 37 °C, u trajanju od 28 dana, su date u Tabeli 3.14.

Na osnovu promene vrednosti M_w kopolimera sa 10, 20, 30 i 40 mas.% PEO ne može se pouzdano znati o uticaju udela PEO segmenata na degradaciju, kao ni o uticaju prisustva enzima na razgradnju ovih materijala. Međutim, prisustvo 50 mas. % PEO ugrađenih polietara u kopolimerima je uticalo na skokovit pad vrednosti M_w sa $8,5 \times 10^4$, s početka testova degradacije, na $5,6 \times 10^4$ nakon hidrolitičke i $5,1 \times 10^4$ nakon enzimske degradacije.

Opadanje vrednosti M_n za kopolimere sa 20, 30 i 40 mas.% PEO posle testova enzimske degradacije i do 20%, u odnosu na početnu vrednost M_n , ukazuje na bitnu ulogu prisutnog enzima iz *Candida rugosa* u razgradnji ovih polimernih materijala.

Tabela 3.14 Vrednosti molarnih masa M_n i M_w , i indeksa polidisperznosti M_w/M_n poli(estar etara) sa različitim mas.% PEO pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije od 28 dana

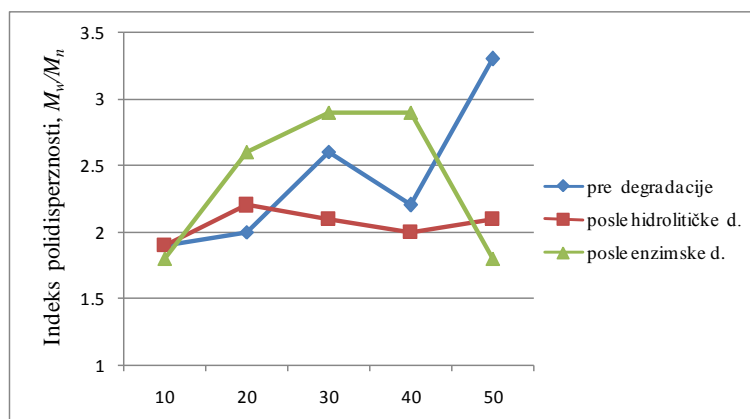
Uzorak	Pre degradacije			Posle hidrolitičke degradacije			Posle enzimske degradacije		
	$(M_n)_o$	$(M_w)_o$	M_w/M_n	$(M_n)_h$	$(M_w)_h$	M_w/M_n	$(M_n)_e$	$(M_w)_e$	M_w/M_n
	10^{-4} , g/mol			10^{-4} , g/mol			10^{-4} , g/mol		
PBSEO 10	3,1	5,8	1,9	3,1	6,0	1,9	3,7	6,8	1,8
PBSEO 20	2,8	5,5	2,0	2,9	6,5	2,2	2,3	6,1	2,6
PBSEO 30	2,6	5,8	2,6	2,8	6,7	2,4	2,1	6,2	2,9
PBSEO 40	2,2	4,9	2,2	2,5	5,1	2,0	1,9	5,4	2,9
PBSEO 50	2,6	8,5	3,3	2,7	5,6	2,1	2,8	5,1	1,8

U testovima enzimske razgradnje vrednosti M_n za kopolimere sa 20, 30 i 40 mas.% su brže opadale od M_w , pa je indeks polidisperznosti u odnosu na početne vrednosti ovih polimernih uzoraka rastao i do 30% nakon 28 dana. Posle hidrolitičkih testova degradacije indeks polidisperznosti poli(estar etara) je bio na istom nivou u odnosu na početne vrednosti kao u slučaju polimera sa 10 mas.% PEO (PBSEO 10), ili je imao značajan pad kao u slučaju uzorka sa 50 mas.% PEO (PBSEO 50) sa 3,3 na 1,8.

Na Slici 3.32 je prikazana promena indeksa polidisperznosti, M_w/M_n , uzoraka kopolimera sa različitim mas.% PEO segmenata, pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije od 28 dana.

Navedene promene indeksa polidisperznosti ukazuju na različite mehanizme degradacije kopolimera u testovima sa i bez prisustva enzima. Brže smanjenje vrednosti M_n u odnosu na M_w uzoraka u enzimskim testovima razgradnje se objašnjava degradacijom u blizini krajeva polimernih lanaca, dok opadanje indeksa polidisperznosti

ka vrednosti 2 u hidrolitičkim testovima degradacije bez enzima ukazuje na nasumično hidrolitičko raskidanje estarskih veza u lancima kopolimera[214].



Slika 3.32 Odnos M_w/M_n molarnih masa srednjih po brojnoj zastupljenosti pre i posle hidrolitičke i enzimske degradacije u zavisnosti od udela mekih PEO segmenata

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da prisustvo enzima blago povećava brzinu degradacije kopolimera u odnosu na hidrolitičku degradaciju. Površinska degradacija je dominantan mehanizam razgradnje kopolimernih uzoraka u prisustvu enzima, dok je nasumično kidanje lanaca, tzv. degradacija u masi, zastupljenija u testovima bez enzima. Velika pokretljivost lanaca i hidrofilnost, kao i mali stepen kristaliničnosti kopolimera sa 50 mas.% mekih PEO segmenata čine da je kod ovog polimera degradacija u masi dominantan mehanizam. Krti i lomljivi polimerni filmovi nakon degradacionih testova su još jedan dokaz nasumičnog kidanja lanaca u masi polimera.

3.5.3.2 Morfološke promene kopolimera sa PEO mekim segmentima nakon biodegradacije

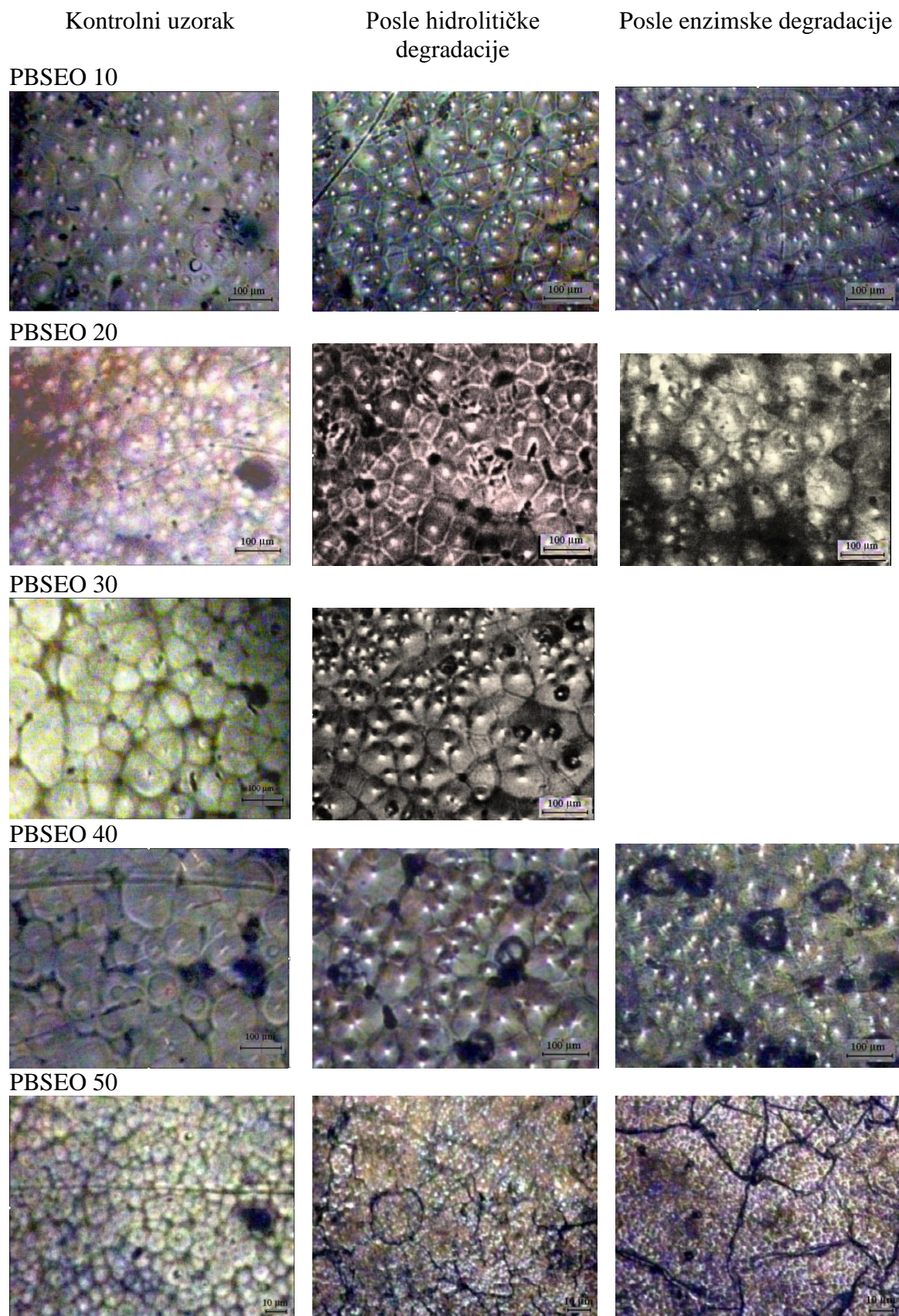
Površina kopoliestarskih filmova sa PEO mekim segmentima je nakon hidrolitičke i enzimske degradacije izučavana optičkim mikroskopom sa reflektujućom svetlošću, pri uvećanju koje je bilo 100 puta. Na Slici 3.33 su prikazani mikrografi uzoraka sa različitim sadržajem PEO segmenata (od 10 do 50 mas.%). Uzorci su analizirani posle 28 dana hidrolitičke i enzimske degradacije, a radi upoređivanja izučavana je i površina

uzoraka neposredno pre biodegradacionih testova. Prečnici sferulita su analizirani pomoću programa ImageJ.

Na svim mikrografima na Slici 3.33 se mogu jasno uočiti sferulitne strukture koje nastaju pri kristalisanju kopolimera. Na osnovu ranije objavljenih radova, degradacija PBS zavisi ne samo od stepena kristalisanja, već i od unutrašnje strukture sferulita [215]. Budući da se na mikorgrafima kopolimera sa 10, 20, 30 i 40 mas.% nakon testova hidrolitičke i enzimske degradacije nisu mogle jasno uočiti značajnije promene prečnika sferulita, sem u slučaju kopolimera sa najviše PEO segmenata (PBSEO 50), ovi rezultati ukazuju na to da se biodegradacija prvenstveno dešava u amorfnim domenima uzoraka [208]. Pretpostavlja se da je pojava većeg broja crnih mrlja i rupa na površini polimernih filmova, uočenih pomoću optičkog mikroskopa, posledica hidrolitičke i enzimske razgradnje uzoraka kopolimera.

Kod uzorka sa 50 mas.% PEO pri istom uvećanju jasno se vidi smanjenje prečnika sferulita nakon hidrolitičkih i biodegradacionih testova uz uočljiv nastanak pukotina i fraktura. Vrednosti prečnika sferulita PBSEO 50 pre degradacije su bili oko 3 μm , dok je nakon testova degradacije praktično bilo nemoguće odrediti prečnike sferulita pri uvećanju 100 puta. Ovi rezultati ukazuju da su pored fleksibilnosti i hidrofилnosti polimernih lanaca, kao i stepena kristaliničnosti, veličina i unutrašnja struktura sferulita vrlo bitni parametri koji mogu uticati na brzinu enzimske i hidrolitičke degradacije.

Rezultati hidrolitičke i enzimske degradacije poli(estar etara) su pokazali da se uvođenjem mekih segmenata do 50 mas.% u sastav poliestara povećava hidrolitička i enzimska degradabilnost, u poređenju sa homopolimerom PBS, u ispitivanom intervalu. Razlike u hidrofилnosti u seriji sintetisanih poli(estar etara) imale su za posledicu različit stepen razgradivosti. Stepen kristaliničnosti i kinetika degradacije polimera mogu se podešavati variranjem sadržaja mekih hidrofилnih segmenata, i time dobiti polimerni materijal odgovarajućeg profila biorazgradivosti i mehaničkih svojstava. Pored sveobuhvatnih *in vitro* degradacionih testova uz kvantitativno praćenje produkata razgradnje, bilo bi interesantno proveriti pretpostavljenu dobru biokompatibilnost i netoskičnu prirodu kopolimera, kao i degradaciju u *in vivo* uslovima čime bi ovi polimerni materijali postali odlični kandidati za primenu u biomedicini.



Slika 3.33 Optički mikrofotografiji kopolimera sa PEO segmentima (U = 100 puta)

4 ZAKLJUČAK



ZAKLJUČCI

U radu su prikazane dve serije alifatskih biodegradabilnih termoplastičnih elastomera sa tvrdim segmentima na bazi dimetil-sukcinata (DMS) i 1,4-butandiola, i različitog udela mekih polietarskih segmenata: poli(tetrametilen oksida) (PTMO), i poli(etilen oksida) (PEO).

Kopolimeri kao i homopolimer PBS su sintetisani dvostepenom visokotemperaturnom polikondenzacijom u rastopu, uz prisustvo efikasnog katalizatora $Ti(OBu)_4$ i bez termičkih stabilizatora. Pri sintezi PBS homopolimera su optimizovani uslovi sinteze. Utvrđeno je da su optimalni uslovi za sintezu PBS: molski odnos OH/DMS grupa 1,15; molski odnos mmol $Ti(OBu)_4$ /mol DMS 1,92; vreme izvođenja reakcije 6 h i temperaturni interval od 150 do 220 °C.

Pri optimalnim eksperimentalnim uslovima sintetisane su dve serije poli(estar etara) sa različitim masenim udelom mekih PTMO i PEO segmenata u opsegu od 10 do 50 mas.%. Tokom sinteze molarna masa polimera je praćena merenjem inherentnog viskozitetnog broja koji je imao trend rasta sa vremenom izvođenja sinteze. Sinteze kopolimera na bazi PTMO segmenata su vođene 6 sati, dok je izvođenja sinteze kopolimera na bazi PEO produžavano sa povećanjem sadržaja mekih segmenata.

Sastav i multiblok struktura kopolimera je potvrđena na osnovu rezultata 1H NMR spektroskopije. Step en polimerizacije PBS tvrdih segmenata se smanjivao sa povećanjem udela mekih polietarskih segmenata u granicama od 58 do 6 za obe serije kopolimera.

Veličina makromolekula sintetisanih kopolimera je okarakterisana graničnim viskozitetnim brojem čije su vrednosti bile su u intervalu od 56 do 94 cm^3/g za obe serije kopolimera, dok je za PBS homopolimer iznosio 180,3 cm^3/g . Povećanje vrednosti graničnog viskozitetnog broja sa porastom sadržaja mekih segmenta može se pripisati većim stepenima odigravanja reakcije poliesterifikacije usled smanjenja viskoznosti reakcione smeše i olakšanog izdvajanja sporednih proizvoda.

Molarne mase srednje po brojnoj zastupljenosti, M_n , kopolimera sa PEO mekim segmentima, određene GPC analizom, su bila u opsegu od 22000 do 31000 g/mol i bile

su manje od M_n homopolimera PBS koja je iznosila 41000 g/mol, dok je stepen polidisperznosti, M_w/M_n , iznosio od 1,9 do 3,3.

Fleksibilni i žilavi polimerni filmovi su pripremani presovanjem iz rastopa što je još jedan indirektan dokaz da su sintetisani kopolimeri makromolekulskih dimenzija i da je kritična molarna masa prekoračena.

DSC analiza je potvrdila da su sintetisani kopolimeri semikristalinični polimerni materijali, sa temperaturama topljenja, T_m , koje se smanjuju sa povećanjem udela mekih segmenata. T_m obe serije poli(estar etara) su bile u opsegu od 80 do 115 °C. Najviša temperatura topljenja je izmerana u slučaju homopolimera PBS i iznosila je 116 °C.

Rezultati DSC analize su pokazali da su temperature ostakljivanja, T_g , amorfne faze poli(estar etara) bile u intervalu od -38 do -46 °C za seriju sa PTMO mekim segmentima, odnosno od -33 do -42 °C za seriju sa PEO mekim segmentima. T_g homopolimera PBS je iznosila -26 °C. Povećanja temperature ostakljivanja amorfne faze poli(estar etara) u odnosu na polazne polietre su posledica delimičnog faznog mešanja sa neiskristalisanim PBS segmentima.

Uvođenje mekih PTMO i PEO segmenata u polimerne lance imalo je za posledicu ometanje kristalizacije tako da su vrednosti temperature kristalisanja poli(estar etara) opadale sa porastom udela mekih segmenata kod obe serije, i bile su u opsegu od 66 do 40 °C za seriju sa PTMO segmentima, odnosno od 69 do 17 °C za seriju sa PEO segmentima. Temperatura kristalisanja za PBS je bila najviša i iznosila je 75 °C.

Povećanjem masenog sadržaja mekih segmenata došlo je do smanjenja prosečne dužine tvrdih segmenata i smanjenja veličine kristalita, što je imalo za posledicu opadanje vrednosti promene entalpije topljenja poli(estar etara), kao i opadanje stepena kristaliničnosti kod obe serije sintetisanih kopolimera.

WAXS analiza je pokazala da nema promene tipa kristalne rešetke poli(estar etara) i da kristali alifatskih poli(estar etara) imaju monokliničnu kristalnu rešetku sličnu kristalnoj rešetki homopolimera PBS. Izračunati stepeni kristaliničnosti sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO segmentima su bili u opsegu od 33 do 53% (DSC analiza 29-58%), odnosno kod poli(estar etara) sa PEO segmentima od 32 do 44% (DSC analiza 34-71%). Vrednosti stepena kristaliničnosti poli(estar etara) su opadale sa porastom sadržaja mekih segmenata i bile su manje od stepena kristaliničnosti homopolimera PBS 56%

(DSC analiza 79%). Razlike u vrednostima stepena kristaliničnosti kopolimera određenih DSC i WAXS analizom potiču od poremećaja kristalne rešetke prilikom termičke obrade polimera, kao i zbog različitih metoda koje su korišćene za detekciju kristalita i izračunavanje stepena kristaliničnosti.

Termička stabilnost sintetisanih poli(estar etara) sa PTMO i PEO mekim segmentima u poređenju sa homopolimerom PBS je uglavnom poboljšana modifikacijom sa mekim segmentima, i bila je veća što je bio veći udeo polietarskih fleksibilnih lanaca.

Ogledi starenja na seriji poli(estar etara) na bazi PTMO su pokazali da su veoma osetljivi na vlagu, dejstvo kiseonika i na dnevnu svetlost i već nakon 6 meseci su uočeni počeci degradacije. Za skladištenje ovih kopolimera preporučuje se dodatak antioksidanasa kao što je vitamin E.

Reološka analiza čvrstih uzoraka poli(estar etara) na bazi PEO je ukazala na postojanje mikrofazne strukture koja je odgovorna za relativno visoke module izgubljene i sačuvane energije poli(estar etara) u platou gumolikog ponašanja, i da se variranjem udela mekih segmenata i dužine tvrdih segmenata može uticati na dobijanje poli(estar etara) odgovarajućih mehaničkih svojstava.

Inkorporiranjem polietarskih segmenata multiblok kopolimerima je poboljšana hidrofilnost u odnosu na PBS. Procenat apsorbovane vode i vlage poli(estar etara) je rastao sa povećanjem udela mekih segmenata. Poli(estar etri) modifikovani PEO segmentima su apsorbovali od 1,4 do 17 mas.% vlage, odnosno od 1,6 do 43 mas.% vode nakon 7 dana. Količina apsorbovane vode je najveća u toku prva 24 h, nakon čega polimerni filmovi postaju zasićeni vodom.

Hidrolitička i *in vitro* enzimska degradacija svih poli(estar etara) su veće od degradacije homopolimera PBS i povećavale se sa porastom udela mekih segmenata. Porast degradacije kopolimera može se objasniti povećanjem fleksibilnosti kopolimernih lanaca zbog prisustva dugih polietarskih segmenata i smanjenja stepena kristaliničnosti. Veličina degradacija segmentiranih kopolimernih filmova zavisi od koncentracije degradabilnih estarskih veza između tvrdih i mekih segmenata. Zahvaljujući pokretljivosti lanaca omogućen je lakši kontakt između lanca i katalitički aktivnog centra lipaza što je ključno prilikom enzimske degradacije.

Stepen degradacije kopolimera sa PTMO mekim segmentima nakon 28 dana biodegradacionih testova je iznosi do 3%, i imao je tendenciju rasta sa porastom udela mekih segmenata. Nepromenjenost inherentnog viskozitetnog broja kopolimera sa PTMO mekim segmentima nakon degradacionih testova sugerise da se radi o površinskoj eroziji, a ne o degradaciji u masi.

Kod poli(estar etara) sa PEO mekim segmentima stepen biorazgradnje je iznosio i do 10% za kopolimer sa najvećim udelom PEO. U prisustvu enzima kvantifikovano je smanjenje M_n nekih uzoraka i do 20% u odnosu na početnu vrednost. Brže opadanje vrednosti M_n od M_w u testovima enzimske razgradnje nekih kopolimera, odnosno povećanje indeksa polidisperznosti u odnosu na početne vrednosti, sugerise da je površinska degradacije dominantan mehanizam, za razliku od hidrolitičke degradacije gde dolazi do nasumičnog kidanja lanaca u masi polimera.

Analizom polimernih uzoraka optičkim mikroskopom pre i posle degradacije došlo se do zaključka da su pored fleksibilnosti i odnosa hidrofilitnost/hidrofobnost, kao i stepena kristaliničnosti, veličina i unutrašnja struktura sferulita vrlo bitni parametri kojima se može kontrolisati enzimska i hidrolitička degradacija.

Na osnovu svega izloženog može se zaključiti da se povećanjem udela mekih polietarskih segmenata, PTMO i PEO, u sintetisanim poli(estar etrima) dobijaju termoplastični segmentirani elastomeri sa poboljšanim svojstvima u odnosu na homopolimer PBS. Segmentirani kopolimeri su pokazali bolju termičku stabilnost i dobra mehanička svojstva, veću sposobnost apsorpcije vode i vlage i veću hidrolitičku i *in vitro* enzimsku degradaciju u odnosu na PBS. Ako se uzmu u obzir navedena svojstva ovih kopolimera, a dalja istraživanja usmere u pravcu potvrde njihove netoksične prirode i biokompatibilnosti sa živim tkivima, ovi polimeri bi mogli biti potencijalni kandidati za primenu u medicini, u inženjerstvu tkiva i kao polimerni nosači u sistemima za kontrolisano otpuštanje lekova.

5 LISTA SKRAĆENICA I SIMBOLA

SPISAK SKRAĆENICA

TPE	termoplastični elastomeri
TPEE	termoplastični poliestar elastomeri
PEG	poli(etilen glikol)
PEO	poli(etilen oksid)
PTMG, PTMEG	poli(tetrametilen glikol)
PTMO	poli(tetrametilen oksid)
PBS	poli(butilen sukcinat)
PPG	poli(propilen glikol)
PBT	poli(butilentereftalat)
PGA	poli(glikolna kiselina)
PLLA	poli(L-mlečna kiselina)
PLA	poli(mlečna kiselina)
PCL	poli(ϵ -kapolakton)
PHA	poli(hidroksialkanoat)
PHB	poli(3-hidroksibutirat)
PHBV	poli(3-hidroksibutirat-co-3-hidroksivalerat)
PES	poli(etilen sukcinat)
PBS	poli(butilen sukcinat)
PET	poli(etilen tereftalat)
PEA	poli(etilen adipat)
PBA	poli(butilen adipat)
PPL	poli(β -propiolakton)
PBSA	poli(butilen sukcinat-co-butilen adipat)
PS	polistiren
PE	polietilen
LDPE	polietilen male gustine
HDPE	polietilen velike gustine
PP	poli(propilen)
PVA	poli(vinil alkohol)
PVC	poli(vinil hlorid)
PBT-blok-PTMO	poli(butilentereftalat)-blok-poli(tetrametilen oksid)
PEO-b-PBT	poli(etilen oksid)-b-poli(butilen tereftalat)

DMT	dimetil tereftalat
BD	butandiol
NAD ⁺	nikotinamid adenin dinukleotid
NADP ⁺	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
FAD ⁺	flavin adenin dinukleotid
ATP	adenozin trifosfat
¹ H NMR	nuklearna magnetna rezonanca
DSC	diferencijalna skenirajuća kalorimetrija
TG	temogravimetrijska analiza
GPC	gel propusna hromatografija
WAXS	rasipanje X-zraka velikih uglova

SPISAK SIMBOLA

M_n	molarna masa srednja po brojnoj zastupljenosti
M_w	molarna masa srednja po masenoj zastupljenosti
M_w/M_n	indeks polidisperznosti
T_g	temperatura ostakljivanja
T_m	temperatura topljenja
T_c	temperatura kristalisanja
ΔT_h	temperatura superhlađenja
ΔH_c	entalpija kristalisanja
ΔH_m	promena entalpije topljenja
ΔH_m^o	teorijska vrednost promene entalpije topljenja
L_n	prosečna dužina tvrdih PBS segmenata
x_c	stepen kristaliničnosti
Q	ravnotežni stepen bubrenja
η_{inh}	inherentni viskozitetni broj
$[\eta]$	granični viskozitetni broj
y_{PTMO}	stvarni molski udeo mekih PTMO segmenata
w_{PTMO}	stvarni maseni udeo mekih PTMO segmenata
y_{PEO}	stvarni molski udeo mekih PEO segmenata
w_{PEO}	stvarni maseni udeo mekih PEO segmenata
G'	modul sačuvane energije
G''	modul izgubljene energije
η^*	kompleksno dinamički viskozitetni broj
T_{cr}	prelazna temperatura (crossing)
T_r	temperatura prelaza iz uređene u neuređenu fazu

6 LITERATURA

1. L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Biodegradable polymers as biomaterials*, Prog. Polym. Sci., **32** (2007) 762-798.
2. G. J. Beumer, C. A. Van Blitterswijk, M. Ponec, *Biocompatibility of a biodegradable matrix used as a skin substitute: An in vivo evaluation*, J. Biomed. Mater. Res., **28** (1994) 545-552.
3. J. A. Jansen, J. E. De Ruijter, P. T. M. Janssen, Y. G. C. J. Paquay, *Histological evaluation of a biodegradable polyactive®/hydroxyapatite membrane*, Biomaterials, **16** (1995) 819-827.
4. P. Li, D. Bakker, C. A. Van Blitterswijk, *The bone-bonding polymer Polyactive® 80/20 induces hydroxycarbonate apatite formation in vitro*, J. Biomed. Mater. Res., **34** (1997) 79-86.
5. Q. Liu, J. R. De Wijn, D. Bakker, M. Van Toledo, C. A. Van Blitterswijk, *Polyacids as bonding agents in hydroxyapatite polyester-ether (Polyactive® 30/70) composites*, J. Mater. Sci. Mater. Med., **9** (1998) 23-30.
6. Q. Liu, J. R. De Wijn, C. A. Van Blitterswijk, *Composite biomaterials with chemical bonding between hydroxyapatite filler particles and PEG/PBT copolymer matrix*, J. Biomed. Mater. Res., **40** (1998) 490-497.
7. <http://www.octoplus.nl/index.cfm/octoplus/drug-delivery/polyactive/index.cfm>
8. C. Du, P. Klasens, R. E. Haan, J. Bezemer, F. Z. Cui, K. De Groot, P. Layrolle, *Biomimetic calcium phosphate coatings on Polyactive 1000/70/30*, J. Biomed. Mater. Res., **59** (2002) 535-546.
9. R. Langer, *Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one laboratory's experience*, Acc. Chem. Res., **33** (2000) 94-101.
10. D. Kint, S. Muñoz-Guerra, *A review on the potential biodegradability of poly(ethylene terephthalate)*, Polym. Int., **48** (1999) 346-352.
11. Y. Tokiwa, T. Ando, T. Suzuki, T. Takeda, *Biodegradation of synthetic polymers containing ester bonds*, Polymeric Materials Science and Engineering, Proceedings of the ACS Division of Polymeric Materials Science and Engineering, 62, 1990.
12. S. H. Lee, S. W. Lim, K. H. Lee, *Properties of potentially biodegradable copolyesters of (succinic acid-1,4-butanediol)/(dimethyl terephthalate-1,4-butanediol)*, Polym. Int., **48** (1999) 861-867.
13. R.-J. Müller, *Aliphatic-Aromatic Polyesters*, Handbook of Biodegradable Polymers, Catia Bastioli, Rapra Technology, UK, 2005.
14. A. Göpferich, *Mechanisms of polymer degradation and erosion*, Biomaterials, **17** (1996) 103-114.
15. A. C. Palmisano, C. A. Pettigrew, *Biodegradability of plastics*, Bioscience, **42** (1992) 680-685.
16. M. Van, Der, Zee, *Biodegradability of Polymers - Mechanisms and Evaluation Methods*, Handbook of Biodegradable Polymers, Catia Bastioli, Rapra Technology, UK, 2005.
17. R. Chandra, R. Rustgi, *Biodegradable polymers*, Prog. Polym. Sci., **23** (1998) 1273-1335.
18. A. Calmon-Decriaud, V. Bellon-Maurel, F. Silvestre, *Standard Methods for Testing the Aerobic Biodegradation of Polymeric Materials. Review and Perspectives*, Adv. Polym. Sci., **135** (1998) 207-226.
19. R.-J. Müller, *Biodegradability of Polymers: Regulations and Methods for Testing*, Biopolymers Online, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005.

20. C. David, C. De Kesel, F. Lefebvre, M. Weiland, *The biodegradation of polymers: Recent results*, Die Angew. Makromol. Chem., **216** (1994) 21-35.
21. E. Chiellini, R. Solaro, *Biodegradable Polymeric Materials*, Adv. Mater., **8** (1996) 305-313.
22. G. M. Bohlmann, *General Characteristics, Processability, Industrial Applications and Market Evolution of Biodegradable Polymers*, Handbook of Biodegradable Polymers, Catia Bastioli, Rapra Technology, UK, 2005.
23. C. Bastioli, *Properties and applications of Mater-Bi starch-based materials*, Polym. Degrad. Stab., **59** (1998) 263-272.
24. S. Li, M. Vert, *Biodegradation of Aliphatic Polyesters*, Degradable Polymers - Principles and Applications, Gerald Scott, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands 2002.
25. T. Fujimaki, *Processability and properties of aliphatic polyesters, 'BIONOLLE', synthesized by polycondensation reaction*, Polym. Degrad. Stab., **59** (1998) 209-214.
26. D. Coleman, *Block copolymers: Copolymerization of ethylene terephthalate and polyoxyethylene glycols*, J. Polym. Sci., **14** (1954) 15-28.
27. A. M. Reed, D. K. Gilding, *Biodegradable polymers for use in surgery — poly(ethylene oxide)/poly(ethylene terephthalate) (PEO/PET) copolymers: 2. In vitro degradation*, Polymer, **22** (1981) 499-504.
28. A. El Ghalbzouri, E. N. Lamme, C. Van Blitterswijk, J. Koopman, M. Ponec, *The use of PEGT/PBT as a dermal scaffold for skin tissue engineering*, Biomaterials, **25** (2004) 2987-2996.
29. J. M. Bezemer, D. W. Grijpma, P. J. Dijkstra, C. A. Van Blitterswijk, J. Feijen, *A controlled release system for proteins based on poly(ether ester) block-copolymers: polymer network characterization*, J. Control. Release, **62** (1999) 393-405.
30. J. M. Bezemer, R. Radersma, D. W. Grijpma, P. J. Dijkstra, C. A. Van Blitterswijk, J. Feijen, *Microspheres for protein delivery prepared from amphiphilic multiblock copolymers: 1. Influence of preparation techniques on particle characteristics and protein delivery*, J. Control. Release, **67** (2000) 233-248.
31. J. M. Bezemer, R. Radersma, D. W. Grijpma, P. J. Dijkstra, J. Feijen, C. A. Van Blitterswijk, *Zero-order release of lysozyme from poly(ethylene glycol)/poly(butylene terephthalate) matrices*, J. Control. Release, **64** (2000) 179-192.
32. S. M. Warren, K. D. Fong, R. P. Nacamuli, H. M. Song, T. D. Fang, M. T. Longaker, *Biomaterials for skin and bone replacement and repair in plastic surgery*, Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery, **9** (2003) 10-15.
33. R. Shi, D. Chen, Q. Liu, Y. Wu, X. Xu, L. Zhang, W. Tian, *Recent Advances in Synthetic Bioelastomers*, Int. J. Mol. Sci., **10** (2009) 4223-4256.
34. <http://www.ihs.com/products/chemical/planning/ceh/biodegradable-polymers.aspx>.
35. D. K. Platt, *Biodegradable polymers*, Smithers Rapra Limited, UK, 2006.
36. [Http://Www.Ihs.Com/Products/Chemical/Planning/Ceh/Biodegradable-Polymers.Aspx](http://www.ihs.com/products/chemical/planning/ceh/biodegradable-polymers.aspx).
37. V. Tserki, P. Matzinos, E. Pavlidou, D. Vachliotis, C. Panayiotou, *Biodegradable aliphatic polyesters. Part I. Properties and biodegradation of poly(butylene succinate-co-butylene adipate)*, Polym. Degrad. Stab., **91** (2006) 367-376.
38. O. Laitinen, P. Törmälä, R. Taurio, K. Skutnabb, K. Saarelainen, T. Iivonen, S. Vainionpää, *Mechanical properties of biodegradable ligament augmentation device of poly(l-lactide) in vitro and in vivo*, Biomaterials, **13** (1992) 1012-1016.
39. T. S. Pierre, E. Chiellini, *Review : Biodegradability of Synthetic Polymers Used for Medical and Pharmaceutical Applications: Part 1—Principles of Hydrolysis Mechanisms*, J. Bioact. Compat. Pol., **1** (1986) 467-497.
40. T. S. Pierre, E. Chiellini, *Review : Biodegradability of Synthetic Polymers for Medical and Pharmaceutical Applications: Part 2—Backbone Hydrolysis*, J. Bioact. Compat. Pol., **2** (1987) 4-30.
41. T. S. Pierre, E. Chiellini, *Review : Biodegradability of Synthetic Polymers for Medical and Pharmaceutical Applications: Part 3—Pendent Group Hydrolysis and General Conclusions*, J. Bioact. Compat. Pol., **2** (1987) 238-257.

42. C. Shih, S. Lucas, G. M. Zentner, *Acid catalyzed poly (ortho ester) matrices for intermediate term drug delivery*, *J. Control. Release*, **15** (1991) 55-63.
43. F. Alexis, *Factors affecting the degradation and drug-release mechanism of poly(lactic acid) and poly[(lactic acid)-co-(glycolic acid)]*, *Polym. Int.*, **54** (2005) 36-46.
44. S. Li, *Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **48** (1999) 342-353.
45. S. Li, H. Garreau, M. Vert, *Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly-(α -hydroxy acids) in aqueous media*, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **1** (1990) 123-130.
46. C. Ratledge, *Biochemistry of Microbiol Degradation*, C. Ratledge, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1994, Chapter 4
47. Graham F. White, Nicholas J. Russell, E. C. Tidswell, *Bacterial Scission of Ether Bonds*, *Microbiological reviews* **60** (1996) 216-232.
48. N. Obradors, J. Aguilar, *Efficient biodegradation of high-molecular-weight polyethylene glycols by pure cultures of Pseudomonas stutzeri*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **57** (1991).
49. H. S. Azevedo, R. L. Reis, *Understanding the Enzymatic Degradation of Biodegradable Polymers and Strategies to Control Their Degradation Rate*, in *Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Rui L. Reis and Julio San Román, CRC Press, Florida, 2004, 178-201,12
50. J. A. Tamada, R. Langer, *Erosion kinetics of hydrolytically degradable polymers*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90** (1993) 552-556.
51. M. Nikolic, *Sinteza i karakterizacija alifatskih biodegradabilnih poliestara*, magistarski rad, Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, 2001.
52. S. H. Imam, S. H. Gordon, R. L. Shogren, T. R. Tosteson, N. S. Govind, R. V. Greene, *Degradation of starch-poly(beta-hydroxybutyrate-co-beta-hydroxyvalerate) bioplastic in tropical coastal waters*, *Appl Environ Microbiol*, **65** (1999) 431-437.
53. M. Rutkowska, M. Jastrzębska, H. Janik, *Biodegradation of polycaprolactone in sea water*, *React. Funct. Polym.*, **38** (1998) 27-30.
54. M. Rutkowska, K. Krasowska, A. Heimowska, I. Steinka, H. Janik, *Degradation of polyurethanes in sea water*, *Polym. Degrad. Stab.*, **76** (2002) 233-239.
55. D.-M. Abou-Zeid, R.-J. Müller, W.-D. Deckwer, *Degradation of natural and synthetic polyesters under anaerobic conditions*, *J. Biotechnol.*, **86** (2001) 113-126.
56. A. Reischwitz, E. Stoppok, K. Buchholz, *Anaerobic degradation of poly-3-hydroxybutyrate and poly-3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate*, *Biodegradation*, **8** (1997) 313-319.
57. H. Tsuji, K. Suzuyoshi, *Environmental degradation of biodegradable polyesters 2. Poly(ϵ -caprolactone), poly[(R)-3-hydroxybutyrate], and poly(L-lactide) films in natural dynamic seawater*, *Polym. Degrad. Stab.*, **75** (2002) 357-365.
58. Y. Doi, K.-I. Kasuya, H. Abe, N. Koyama, I. Shin-Ichi, T. Koichi, Y. Yoshida, *Evaluation of biodegradabilities of biosynthetic and chemosynthetic polyesters in river water*, *Polym. Degrad. Stab.*, **51** (1996) 281-286.
59. K.-I. Kasuya, K.-I. Takagi, S.-I. Ishiwatari, Y. Yoshida, Y. Doi, *Biodegradabilities of various aliphatic polyesters in natural waters*, *Polym. Degrad. Stab.*, **59** (1998) 327-332.
60. M. Itävaara, M. Vikman, *An overview of methods for biodegradability testing of biopolymers and packaging materials*, *J. Environ. Polym. Degrad.*, **4** (1996) 29-36.
61. U. Witt, T. Einig, M. Yamamoto, I. Kleeberg, W. D. Deckwer, R. J. Müller, *Biodegradation of aliphatic-aromatic copolyesters: evaluation of the final biodegradability and ecotoxicological impact of degradation intermediates*, *Chemosphere*, **44** (2001) 289-299.
62. P. Puechner, W. R. Mueller, D. Bardtke, *Assessing the biodegradation potential of polymers in screening- and long-term test systems*, *J. Environ. Polym. Degrad.*, **3** (1995) 133-143.
63. J. Hoffmann, I. Řezníčková, S. Vaňóková, J. Kupec, *Manometric determination of biological degradability of substances poorly soluble in aqueous environments*, *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, **39** (1997) 327-332.

64. U. Pagga, A. Schäfer, R.-J. Müller, M. Pantke, *Determination of the aerobic biodegradability of polymeric material in aquatic batch tests*, Chemosphere, **42** (2001) 319-331.
65. OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris, France, 1993
66. A. Calmon, L. Dusserre-Bresson, V. Bellon-Maurel, P. Feuilleley, F. Silvestre, *An automated test for measuring polymer biodegradation*, Chemosphere, **41** (2000) 645-651.
67. R. Solaro, A. Corti, E. Chiellini, *A New Respirometric Test Simulating Soil Burial Conditions for the Evaluation of Polymer Biodegradation*, J. Environ. Polym. Degrad., **6** (1998) 203-208.
68. R.-J. Müller, *Biodegradation Behaviour of Polymers in Liquid Environments*, Handbook of Biodegradable Polymers, Catia Bastioli, Rapra Technology, UK, 2005.
69. F. D. Innocenti, *Biodegradation Behaviour of Polymers in the Soil*, Handbook of Biodegradable Polymers, Catia Bastioli, Rapra Technology, UK, 2005.
70. ISO 14855, *Determination of the Ultimate Aerobic Biodegradability and Disintegration of Plastic Materials under Controlled Composting Conditions - Method by Analysis of Evolved Carbon Dioxide*, 1999
71. R. A. Miles, W. J. Doucette, *Assessing the aerobic biodegradability of 14 hydrocarbons in two soils using a simple microcosm/respiration method*, Chemosphere, **45** (2001) 1085-1090.
72. ISO 17556, *Plastics - Determination of the Ultimate Aerobic Biodegradability in Soil by Measuring the Oxygen Demand in a Respirometer or the Amount of Carbon Dioxide Evolved*, 2003
73. ASTM D5988, *Standard Test Method for Determining Aerobic Biodegradation in Soil of Plastic Materials or Residual Plastic Materials after Composting*, 2003
74. H. Sawada, *Biodegradable Plastics and Polymers*, Y. Doi and K. Fukuda, Elsevier Science Amsterdam, The Netherlands, 1994, 298
75. L.-X. Li, E. A. Grulke, P. J. Oriel, *Synthesis and microbial degradation of poly(2-methyl phenylene oxide)*, J. Appl. Polym. Sci., **48** (1993) 1081-1087.
76. S. M. Goheen, R. P. Wool, *Degradation of polyethylene–starch blends in soil*, J. Appl. Polym. Sci., **42** (1991) 2691-2701.
77. E. Ikada, *Electron Microscope Observation of Biodegradation of Polymers*, J. Environ. Polym. Degrad., **7** (1999) 197-201.
78. E. Chiellini, P. Cinelli, A. Corti, E. R. Kenawy, E. Grillo Fernandes, R. Solaro, *Environmentally sound blends and composites based on water-soluble polymer matrices*, Macromol. Symp., **152** (2000) 83-94.
79. R. Farrell, M. Ayyagari, J. Akkara, D. Kaplan, *Biodegradation of Polyaromatics Synthesized by Peroxidase-Catalyzed Free-Radical Polymerization*, J. Polym. Environ., **06** (1998) 115-120.
80. E. Chiellini, A. Corti, R. Solaro, *Biodegradation of poly(vinyl alcohol) based blown films under different environmental conditions*, Polym. Degrad. Stab., **64** (1999) 305-312.
81. T. H. Goswami, M. M. Maiti, *Thermal stability of cured gelatin–trimethylolphenol blends: effect of plasticizer*, Polym. Degrad. Stab., **62** (1998) 447-454.
82. P. G. Dalev, R. D. Patil, J. E. Mark, E. Vassileva, S. Fakirov, *Biodegradation of chemically modified gelatin films in soil*, J. Appl. Polym. Sci., **78** (2000) 1341-1347.
83. A. Modelli, B. Calcagno, M. Scandola, *Kinetics of Aerobic Polymer Degradation in Soil by Means of the ASTM D 5988-96 Standard Method*, J. Environ. Polym. Degrad., **7** (1999) 109-116.
84. S. P. McCarthy, A. Ranganathan, W. Ma, *Advances in properties and biodegradability of co-continuous, immiscible, biodegradable, polymer blends*, Macromol. Symp., **144** (1999) 63-72.
85. Zainuddin, M. Thabrani Razzak, F. Yoshii, K. Makuuchi, *Radiation effect on the mechanical stability and biodegradability of CPP/Bionolle blend*, Polym. Degrad. Stab., **63** (1999) 311-320.
86. J. A. Ratto, P. J. Stenhouse, M. Auerbach, J. Mitchell, R. Farrell, *Processing, performance and biodegradability of a thermoplastic aliphatic polyester/starch system*, Polymer, **40** (1999) 6777.
87. A. Calmon, S. Guillaume, V. Bellon-Maurel, P. Feuilleley, F. Silvestre, *Evaluation of Material Biodegradability in Real Conditions–Development of a Burial Test and an Analysis Methodology Based on Numerical Vision*, J. Environ. Polym. Degrad., **7** (1999) 157-166.

88. E. Chiellini, A. Corti, A. Giovannini, P. Narducci, A. Paparella, R. Solaro, *Evaluation of biodegradability of poly(ϵ -caprolactone)/poly(ethylene terephthalate) blends*, *J. Environ. Polym. Degrad.*, **4** (1996) 37-50.
89. M. Ratajska, S. Boryniec, *Biodegradation of some natural polymers in blends with polyolefines*, *Polym. Adv. Technol.*, **10** (1999) 625-633.
90. M. Kimura, K. Toyota, M. Iwatsuki, H. Sawada, *Biodegradable Plastics and Polymers*, Y. Doi and K. Fukuda, Elsevier Science Amsterdam, The Netherlands, 1994, 92
91. Y. Ohtake, T. Kobayashi, H. Asabe, N. Murakami, K. Ono, *Oxidative degradation and molecular weight change of LDPE buried under bioactive soil for 32–37 years*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **70** (1998) 1643-1648.
92. P. Barak, Y. Coquet, T. R. Halbach, J. a. E. Molina, *Biodegradability of Polyhydroxybutyrate(co-hydroxyvalerate) and Starch-Incorporated Polyethylene Plastic Films in Soils*, *J. Environ. Qual.*, **20** (1991) 173-179.
93. A. V. Yabannavar, R. Bartha, *Methods for Assessment of Biodegradability of Plastic Films in Soil*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **60** (1994) 3608–3614.
94. Y. Otake, T. Kobayashi, H. Asabe, N. Murakami, K. Ono, *Biodegradation of low-density polyethylene, polystyrene, polyvinyl chloride, and urea formaldehyde resin buried under soil for over 32 years*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **56** (1995) 1789-1796.
95. A. Takasu, K. Aoi, M. Tsuchiya, M. Okada, *New chitin-based polymer hybrids, 4: soil burial degradation behavior of poly(vinyl alcohol)/chitin derivative miscible blends*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **73** (1999) 1171-1179.
96. A.-C. Albertsson, O. Ljungquist, *Degradable polymers. I. Synthesis, characterization, and long-term in vitro degradation of a ¹⁴C-labeled aliphatic polyester*, *J. Macromol. Sci. A*, **A23** (1986) 393-409.
97. D. N. Bikiaris, G. Z. Papageorgiou, D. S. Achilias, *Synthesis and comparative biodegradability studies of three poly(alkylene succinate)s*, *Polym. Degrad. Stab.*, **91** (2006) 31-43.
98. Y. H. Park, C. G. Cho, *Synthesis and characterization of poly[(butylene succinate)-co-(butylene terephthalate)]-b-poly(tetramethylene glycol) segmented block copolymer*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **79** (2001) 2067-2075.
99. Z. Gan, H. Abe, Y. Doi, *Crystallization, Melting, and Enzymatic Degradation of Biodegradable Poly(butylene succinate-co-14 mol ethylene succinate) Copolyester*, *Biomacromolecules*, **2** (2001) 313-321.
100. E. Marten, R. J. Müller, W. D. Deckwer, *Studies on the enzymatic hydrolysis of polyesters. II. Aliphatic-aromatic copolyesters*, *Polym. Degrad. Stab.*, **88** (2005) 371-381.
101. D. P. R. Kint, A. Alla, E. Deloret, J. L. Campos, S. Muñoz-Guerra, *Synthesis, characterization, and properties of poly(ethylene terephthalate)/poly(1,4-butylene succinate) block copolymers*, *Polymer*, **44** (2003) 1321-1330.
102. G. Montaudo, P. Rizzarelli, *Synthesis and enzymatic degradation of aliphatic copolyesters*, *Polym. Degrad. Stab.*, **70** (2000) 305-314.
103. A. Lindström, A.-C. Albertsson, M. Hakkarainen, *Quantitative determination of degradation products an effective means to study early stages of degradation in linear and branched poly(butylene adipate) and poly(butylene succinate)*, *Polym. Degrad. Stab.*, **83** (2004) 487-493.
104. M. S. Nikolic, J. Djonlagic, *Synthesis and characterization of biodegradable poly(butylene succinate-co-butylene adipate)s*, *Polym. Degrad. Stab.*, **74** (2001) 263-270.
105. M. Mochizuki, M. Hirami, *Structural effects on the biodegradation of aliphatic polyesters*, *Polym. Adv. Technol.*, **8** (1997) 203-209.
106. A. K. Mohanty, M. Misra, G. Hinrichsen, *Biofibres, biodegradable polymers and biocomposites: An overview*, *Macromol. Mater. Eng.*, **276-277** (2000) 1-24.
107. E. Maréchal, *Creation and Development of Thermoplastic Elastomers, and Their Position Among Organic Materials*, in *Handbook of Condensation Thermoplastic Elastomers*, Stoyko Fakirov, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005,
108. Y. Wang, G. A. Ameer, B. J. Sheppard, R. Langer, *A tough biodegradable elastomer*, *Nat. Biotechnol.*, **20** (2002) 602-606.

109. W. Hofmann, *Thermoplastic elastomers*, *Kunststoffe*, **77** (1987) 767–776.
110. G. K. Hoeschele, W. K. Witsiepe, *Polyetherester-block-copolymers – a new group of thermoplastic elastomers*, *Die Angew. Makromol. Chem.*, **29/30** (1973) 267–289.
111. http://www.dsm.com/en_US/html/dep/arnitel.htm
112. Michael Ash, I. Ash, *Handbook of plastic compounds, elastomers, and resins*, VCH, New York, 1992.
113. <http://www.celanese.com/ticona/products/Riteflex-TPC-ET.aspx>
114. Z. Roslaniec, D. Pietkiewicz, *Synthesis and Characteristics of Polyester-Based Thermoplastic Elastomers: Chemical Aspects*, in *Handbook of Thermoplastic Polymers: Homopolymers, Copolymers, Blends and Composites*, Stoyko Fakirov, Wiley-VCH, Weinheim 2002, 581–658,
115. J. G. Drobny, *Handbook of Thermoplastic Elastomers*, William Andrew Publishing, Norwich, NY, 2007.
116. Z. Roslaniec, D. Pietkiewicz, *Handbook of Thermoplastic Polymers: Homopolymers, Copolymers, Blends and Composites*, *Synthesis and Characteristics of Polyester-Based Thermoplastic Elastomers: Chemical Aspects*, Stoyko Fakirov, Chapter 13., 2002.
117. G. Holden, N. R. Legge, R. Quirk, H. E. Schroeder, *Thermoplastic Elastomers*, Hanser Publishers, Munich, Vienna, New York, 1996.
118. X. Huang, C. Li, L. Zheng, D. Zhang, G. Guan, Y. Xiao, *Synthesis, characterization and properties of biodegradable poly(butylene succinate)-block-poly(propylene glycol)segmented copolyesters*, *Polym. Int.*, **58** (2009) 893-899.
119. A.-C. Albertsson, O. Ljungquist, *Degradable polymers. II. Synthesis, characterization, and degradation of an aliphatic thermoplastic block copolyester*, *J. Macromol. Sci. A*, **A23** (1986) 411-422.
120. S.-I. Lee, S.-C. Yu, Y.-S. Lee, *Degradable polyurethanes containing poly(butylene succinate) and poly(ethylene glycol)*, *Polym. Degrad. Stab.*, **72** (2001) 81-87.
121. Y. Zhang, Z. Feng, Q. Feng, F. Cui, *The influence of soft segment length on the properties of poly(butylene terephthalate-co-succinate)-b-poly(ethylene glycol) segmented random copolymers*, *Eur. Polym. J.*, **40** (2004) 1297-1308.
122. Z. Roslaniec, *Polyester Thermoplastic Elastomers: Synthesis, Properties, and Some Applications*, in *Handbook of Condensation Thermoplastic Elastomers*, Stoyko Fakirov, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005, 77-116,
123. A. A. Deschamps, D. W. Grijpma, J. Feijen, *Poly(ethylene oxide)/poly(butylene terephthalate) segmented block copolymers: the effect of copolymer composition on physical properties and degradation behavior*, *Polymer*, **42** (2001) 9335-9345.
124. S. Fakirov, T. Gogeva, *Poly(ether/ester)s based on poly(butylene terephthalate) and poly(ethylene glycol)*, 2. *Effect of polyether segment length*, *Die Makromol. Chem.*, **191** (1990) 615-624.
125. M. Nagata, *Biodegradability of poly(ethylene terephthalate) copolymers with poly(ethylene glycol)s and poly(tetramethylene glycol)*, *Polym. Int.*, **39** (1996) 83-89.
126. S.-J. Chang, F.-C. Chang, H.-B. Tsai, *Block copolyetherester. Part 3: Preparation of block copolyetheresters by a terephthalic acid process in the presence of salts*, *Polym. Eng. Sci.*, **35** (1995) 190-194.
127. J. Hsu, K. Y. Choi, *Kinetics of transesterification of dimethyl terephthalate with poly(tetramethylene ether) glycol and 1,4-butanediol catalyzed by tetrabutyl titanate*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **33** (1987) 329-351.
128. E. Paatero, K. Närhi, T. Salmi, M. Still, P. Nyholm, K. Immonen, *Kinetic model for main and side reactions in the polyesterification of dicarboxylic acids with diols*, *Chem. Eng. Sci.*, **49** (1994) 3601-3616.
129. F. Pilati, P. Manaresi, B. Fortunato, A. Munari, P. Monari, *Models for the formation of poly(butylene terephthalate): Kinetics of the titanium tetrabutylate-catalysed reactions: 2*, *Polymer*, **24** (1983) 1479-1483.

130. F. Pilati, P. Manaresi, B. Fortunato, A. Munari, V. Passalacqua, *Formation of poly(butylene terephthalate): growing reactions studied by model molecules*, *Polymer*, **22** (1981) 799-803.
131. F. Leverd, A. Fradet, E. Maréchal, *Study of model esterifications and of polyesterifications catalyzed by various organometallic derivatives—I. Study of esterifications catalyzed by titanium derivatives*, *Eur. Polym. J.*, **23** (1987) 695-698.
132. F. Leverd, A. Fradet, E. Maréchal, *Study of model esterifications and of polyesterifications catalyzed by various organometallic derivatives—II. Study of esterifications and polyesterifications catalyzed by zirconium derivatives*, *Eur. Polym. J.*, **23** (1987) 699-704.
133. F. Leverd, A. Fradet, E. Maréchal, *Study of model esterifications and of polyesterifications catalyzed by various organometallic derivatives—III. Kinetic and mechanistic study of esterifications catalyzed by tetrabutoxytitanium or zirconium*, *Eur. Polym. J.*, **23** (1987) 705-709.
134. J. Hsu, K. Y. Choi, *Kinetics of transesterification of dimethyl terephthalate with 1,4-butanediol catalyzed by tetrabutyl titanate*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **32** (1986) 3117-3132.
135. C. K. Kang, *Modeling of solid-state polymerization of poly(ethylene terephthalate)*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **68** (1998) 837-846.
136. C. Gostoli, F. Pilati, G. C. Sarti, B. Di Giacomo, *Chemical kinetics and diffusion in poly(butylene terephthalate) solid-state polycondensation: Experiments and theory*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **29** (1984) 2873-2887.
137. C.-K. Kang, *Modeling of solid-state polymerization of poly(ethylene terephthalate)*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **68** (1998) 837-846.
138. F. J. Medellin-Rodriguez, R. Lopez-Guillen, M. A. Waldo-Mendoza, *Solid-state polymerization and bulk crystallization behavior of poly(ethylene terephthalate) (PET)*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **75** (2000) 78-86.
139. M. E. Fray, J. Slonecki, *Synthesis and structure of elastomeric poly[ester-block-ether]s*, *Macromol. Symp.*, **122** (1997) 335.
140. G. Holden, *6 - Thermoplastic Elastomers*, in *Applied Plastics Engineering Handbook*, Myer Kutz, William Andrew Publishing, Oxford, 2011, 77-91,
141. S. Fakirov, T. Gogeva, *Poly(ether/ester)s based on poly(butylene terephthalate) and poly(ethylene glycol), 1. Poly(ether/ester)s with various polyether: polyester ratios*, *Die Makromol. Chem.*, **191** (1990) 603-614.
142. J. Djonlagic, M. S. Nikolic, *Thermoplastic Copolyesters Elastomers*, in *Handbook of Engineering and Specialty Thermoplastics*, P. M. Visakh Thomas Sabu, Scrivener Publishing LLC, 2010, 377-428,
143. H. Veenstra, R. M. Hoogvliet, B. Norder, A. P. De Boer, *Microphase separation and rheology of a semicrystalline poly(ether-ester) multiblock copolymer*, *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, **36** (1998) 1795-1804.
144. A. Higashiyama, Y. Yamamoto, R. Chûjô, M. Wu, *NMR Characterization of Segment Sequence in Polyester-Polyether Copolymers*, *Polym. J.*, **24** (1992) 1345-1349
145. A. A. Deschamps, M. B. Claase, W. J. Sleijster, J. D. De Bruijn, D. W. Grijpma, J. Feijen, *Design of segmented poly(ether ester) materials and structures for the tissue engineering of bone*, *J. Control. Release*, **78** (2002) 175-186.
146. M. Bounekhel, I. C. Mcneill, *Thermal degradation studies of terephthalate polyesters: 2. Poly(ether-esters)*, *Polym. Degrad. Stab.*, **49** (1995) 347-352.
147. L. Costa, M. P. Luda, G. G. Cameron, M. Y. Qureshi, *The thermal and thermo-oxidative degradation of poly(tetrahydrofuran) and its complexes with LiBr and LiI*, *Polym. Degrad. Stab.*, **67** (2000) 527-533.
148. K. Pielichowski, J. Njuguna, *Thermal Degradation of Polymeric Materials*, Rapra Technology Limited, UK, 2005.
149. H. Ohtani, T. Kimura, S. Tsuge, *Analysis of Thermal by High-Resolution Degradation Pyrolysis-Gas of Terephthalate Polyesters Chromatography*, *Anal. Sci.*, **4** (1986) 179-182.
150. D. Pepic, M. Radoicic, M. S. Nikolic, J. Djonlagic, *The influence of antioxidant and post-synthetic treatment on the properties of biodegradable poly(butylene succinate)s modified with poly(propylene oxide)*, *J. Serb. Chem. Soc.*, **72** (2007) 1515-1531.

151. Z. Cibulková, P. Šimon, P. Lehocý, J. Balko, *Antioxidant activity of p-phenylenediamines studied by DSC*, Polym. Degrad. Stab., **87** (2005) 479-486.
152. E. Klein, Z. Cibulková, V. Lukeš, *A study of the energetics of antioxidant action of p-phenylenediamines*, Polym. Degrad. Stab., **88** (2005) 548-554.
153. R. J. B. Sackers, R. a. J. Dalmeyer, J. R. De Wijn, C. A. Van Blitterswijk, *Use of bone-bonding hydrogel copolymers in bone: An in vitro and in vivo study of expanding PEO-PBT copolymers in goat femora*, J. Biomed. Mater. Res., **49** (2000) 312-318.
154. A. A. Deschamps, A. A. Van Apeldoorn, H. Hayen, J. D. De Bruijn, U. Karst, D. W. Grijpma, J. Feijen, *In vivo and in vitro degradation of poly(ether ester) block copolymers based on poly(ethylene glycol) and poly(butylene terephthalate)*, Biomaterials, **25** (2004) 247-258.
155. P. Ferruti, M. Penco, P. D'addato, E. Ranucci, R. Deghenghi, *Synthesis and properties of novel block copolymers containing poly(lactic-glycolic acid) and poly(ethyleneglycol) segments*, Biomaterials, **16** (1995) 1423-1428.
156. D. Cohn, H. Younes, *Biodegradable PEO/PLA block copolymers*, J. Biomed. Mater. Res., **22** (1988) 993-1009.
157. M. Nagata, T. Kiyotsukuri, S. Takeuchi, N. Tsutsumi, W. Sakai, *Hydrolytic degradation of aliphatic polyesters copolymerized with poly(ethylene glycol)s*, Polym. Int., **42** (1997) 33.
158. T. Kiyotsukuri, T. Masuda, N. Tsutsumi, W. Sakai, M. Nagata, *Poly(ethylene terephthalate) copolymers with a smaller amount of poly(ethylene glycol)s and poly(butylene glycol)s*, Polymer, **36** (1995) 2629-2635.
159. J. Guan, M. S. Sacks, E. J. Beckman, W. R. Wagner, *Biodegradable poly(ether ester urethane)urea elastomers based on poly(ether ester) triblock copolymers and putrescine: synthesis, characterization and cytocompatibility*, Biomaterials, **25** (2004) 85-96.
160. K.-J. Liu, J. L. Parsons, *Solvent Effects on the Preferred Conformation of Poly(ethylene glycols)*, Macromolecules, **2** (1969) 529-533.
161. N. S. Schneider, J. L. Illinger, F. E. Karasz, *The interaction of water with polyurethanes containing block copolymer soft segments*, J. Appl. Polym. Sci., **47** (1993) 1419-1425.
162. W. Chen, W. Luo, S. Wang, J. Bei, *Synthesis and properties of poly(L-lactide)-Poly(Ethylene glycol) multiblock copolymers by coupling triblock copolymers*, Polym. Adv. Technol., **14** (2003) 245-253.
163. T. Canal, N. A. Peppas, *Correlation between mesh size and equilibrium degree of swelling of polymeric networks*, J. Biomed. Mater. Res., **23** (1989) 1183-1193.
164. L. H. Peebles Jr, *Sequence length distribution in segmented block copolymers*, Macromolecules, **7** (1974) 872-882.
165. H. K. Frensdorff, *Block-frequency distribution of copolymers*, Macromolecules, **4** (1971) 369-375.
166. R. R. M. Bos, et al., *Degradation of and tissue reaction to biodegradable poly(L-lactide) for use as internal fixation of fractures: a study in rats*, Biomaterials, **12** (1991) 32-36.
167. Q. Liu, L. Jiang, R. Shi, L. Zhang, *Synthesis, preparation, in vitro degradation, and application of novel degradable bioelastomers—A review*, Prog. Polym. Sci., **37** (2012) 715-765.
168. ISO 10993, *Biological Evaluation of Medical devices-Part5: Tests for in-vitro cytotoxicity*, 1999.
169. I. Martin, S. Miot, A. Barbero, M. Jakob, D. Wendt, *Osteochondral tissue engineering*, J. Biomech., **40** (2007) 750-765.
170. J. J. Grote, D. Bakker, S. C. Hesselting, C. A. Van Blitterswijk, *New alloplastic tympanic membrane material*, American Journal of Otology, **12** (1991) 329-335.
171. A. M. Radder, H. Leenders, C. A. Van Blitterswijk, *Bone-bonding behaviour of poly(ethylene oxide)-polybutylene terephthalate copolymer coatings and bulk implants: A comparative study*, Biomaterials, **16** (1995) 507-513.
172. G. J. Beumer, C. A. Van Blitterswijk, D. Bakker, M. Ponec, *A new biodegradable matrix as part of a cell seeded skin substitute for the treatment of deep skin defects: A physico-chemical characterisation*, Clin. Mater., **14** (1993) 21-27.

173. R. Van Dijkhuizen-Radersma, et al., *Biodegradable poly(ether-ester) multiblock copolymers for controlled release applications*, J. Biomed. Mater. Res. A, **67A** (2003) 1294-1304.
174. L.-C. Wang, J.-W. Chen, H.-L. Liu, Z.-Q. Chen, Y. Zhang, C.-Y. Wang, Z.-G. Feng, *Synthesis and evaluation of biodegradable segmented multiblock poly(ether ester) copolymers for biomaterial applications*, Polym. Int., **53** (2004) 2145-2154.
175. G. J. Beumer, C. A. Van Blitterswijk, D. Bakker, M. Ponc, *Cell-seeding and in vitro biocompatibility evaluation of polymeric matrices of PEO/PBT copolymers and PLLA*, Biomaterials, **14** (1993) 598-604.
176. Y. Tokiwa, A. Jarerat, *Microbial degradation of aliphatic polyesters*, Macromol. Symp., **201** (2003) 283.
177. P. Rizzarelli, G. Impallomeni, G. Montaudo, *Evidence for Selective Hydrolysis of Aliphatic Copolyesters Induced by Lipase Catalysis*, Biomacromolecules, **5** (2003) 433-444.
178. R. Van Dijkhuizen-Radersma, et al., *Biodegradable poly(ether-ester) multiblock copolymers for controlled release applications: An in vivo evaluation*, J. Biomed. Mater. Res. A, **71A** (2004) 118-127.
179. F. Fuertges, A. Abuchowski, *The clinical efficacy of poly(ethylene glycol)-modified proteins*, J. Control. Release, **11** (1990) 139-148.
180. J. M. Harris, S. Zalipsky, *Poly(Ethylene Glycol): Chemistry and Biological Applications*, ACS Books, Washington D. C., 1997,
181. R. I. Mahato, *Biomaterials for delivery and targeting of proteins and nucleic acids*, CRC Press, Florida, 2005,
182. R. Shields, J. Harris, M. W. Davies, *Suitability of polyethylene glycol as a dilution indicator in the human colon*, Gastroenterology, **54** (1968) 331-333.
183. J. Djonlagic, *Hemija makromolekula - Praktikum*, TMF Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, 1999,
184. R. Van Dijkhuizen-Radersma, F. L. a. M. A. Pã©Ters, N. A. Stienstra, D. W. Grijpma, J. Feijen, K. De Groot, J. M. Bezemer, *Control of vitamin B12 release from poly(ethylene glycol)/poly(butylene terephthalate) multiblock copolymers*, Biomaterials, **23** (2002) 1527.
185. M. Mochizuki, K. Mukai, K. Yamada, N. Ichise, S. Murase, Y. Iwaya, *Structural effects upon enzymatic hydrolysis of poly(butylene succinate-co-ethylene succinate)s*, Macromolecules, **30** (1997) 7403-7407.
186. Takiyama E, F. T, *Biodegradable plastics and polymers* Y. Do and K. Fukuda, Elsevier, Amsterdam, 1994, 150-174,
187. J. Yang, S. Zhang, X. Liu, A. Cao, *A study on biodegradable aliphatic poly(tetramethylene succinate): the catalyst dependences of polyester syntheses and their thermal stabilities*, Polym. Degrad. Stab., **81** (2003) 1.
188. D. Pepic, E. Zagar, M. Zigon, A. Krzan, M. Kunaver, J. Djonlagic, *Synthesis and characterization of biodegradable aliphatic copolyesters with poly(ethylene oxide) soft segments*, Eur. Polym. J., **44** (2008) 904-917.
189. D. Pepic, M. S. Nikolic, J. Djonlagic, *Synthesis and characterization of biodegradable aliphatic copolyesters with poly(tetramethylene oxide) soft segments*, J. Appl. Polym. Sci., **106** (2007) 1777-1786.
190. G. E. Sweet, J. P. Bell, *Multiple endotherm melting behavior in relation to polymer morphology*, J. Polym. Sci., Part A-2: Polym. Phys., **10** (1972) 1273-1283.
191. M. Yasuniwa, T. Satou, *Multiple melting behavior of poly(butylene succinate). I. Thermal analysis of melt-crystallized samples*, J. Polym. Sci. Pol. Phys., **40** (2002) 2411-2420.
192. <http://www.basf.com/group/corporate/en/literature-document:/Brand+PolyTHF-Brochure--Expand+your+success+on+elastomers+PolyTHF+for+non+Spandex+applications-English.pdf>
193. M. Wang, L. Zhang, D. Ma, *Degree of microphase separation in segmented copolymers based on poly(ethylene oxide) and poly(ethylene terephthalate)*, Eur. Polym. J., **35** (1999) 1335-1343.

194. R. K. Adams, Hoeschelle, G.K., and Witsiepe, W.K., *Thermoplastic Elastomers*, 3rd edition ed, Thermoplastic Polyether Ester Elastomers, G. Holden, Kricheldorf, H.R., and Quirk, R.P., Hanser Publishers, 2004.
195. D. W. V. Krevelen, *Properties of Polymers* Elsevier, Amsterdam, 1990.
196. K. J. Ihn, E. S. Yoo, S. S. Im, *Structure and Morphology of Poly(tetramethylene succinate) Crystals*, *Macromolecules*, **28** (1995) 2460-2464.
197. X.-H. Zong, et al., *Structure and Morphology Changes in Absorbable Poly(glycolide) and Poly(glycolide-co-lactide) during in Vitro Degradation*, *Macromolecules*, **32** (1999) 8107-8114.
198. J. P. Ruth, *Crystallinity determination*, in *Encyclopedia of polymer science and engineering*, J. I. Kroschwitz, Editor 1986, John Wiley & Sons: New York. p. 482-519.
199. S. Papadimitriou, D. N. Bikiaris, K. Chrissafis, K. M. Paraskevopoulos, S. Mourtas, *Synthesis, characterization, and thermal degradation mechanism of fast biodegradable PPSu/PCL copolymers*, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **45** (2007) 5076-5090.
200. J.-L. Gardette, B. Mailhot, F. Posada, A. Rivaton, C. Wilhelm, *Photooxidative degradation of polyether-based polymers*, *Macromol. Symp.*, **143** (1999) 95-109.
201. P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1953.
202. C. D. Han, J. Kim, J. K. Kim, *Determination of the order-disorder transition temperature of block copolymers*, *Macromolecules*, **22** (1989) 383-394.
203. S.-P. Rwei, W.-P. Lin, J.-F. Wang, *Synthesis and characterization of biodegradable and weather-durable PET/PEG/NDC copolymers*, *Colloid. Polym. Sci.*, **290** (2012) 1381-1392.
204. V. Aleksandrovic, D. Poleti, J. Djonlagic, *Poly(ether-ester)s modified with different amounts of fumaric moieties*, *Polymer*, **43** (2002) 3199-3208.
205. G. Holden, N. R. Legge, R. P. Quirk, H. E. Schroeder, *Thermoplastic elastomers*, Hanser Publishers, Munich, 1996.
206. D.K. Gilding, *Biocompatibility of clinical implant materials*, D.F. Williams, CRC Press, Boca Raton, FL, 1981.
207. C. C. Chu, *Hydrolytic degradation of polyglycolic acid: Tensile strength and crystallinity study*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **26** (1981) 1727-1734.
208. R. R. Mallepally, I. Smirnova, W. Arlt, M. Seiler, S. K. Klee-Laquai, G. Hills, *Enzymatic degradation of hyperbranched polyesters*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **112** (2009) 1873-1881.
209. T. Walter, J. Augusta, R.-J. Müller, H. Widdecke, J. Klein, *Enzymatic degradation of a model polyester by lipase from *Rhizopus delemar**, *Enzyme Microb. Technol.*, **17** (1995) 218-224.
210. K. Herzog, R. J. Müller, W. D. Deckwer, *Mechanism and kinetics of the enzymatic hydrolysis of polyester nanoparticles by lipases*, *Polym. Degrad. Stab.*, **91** (2006) 2486-2498.
211. M. Nagata, T. Kiyotsukuri, S. Minami, N. Tsutsumi, W. Sakai, *Enzymatic degradation of poly(ethylene terephthalate) copolymers with-aliphatic dicarboxylic acids and/or poly(ethylene glycol)*, *Eur. Polym. J.*, **33** (1997) 1701-1705.
212. R. J. Müller, I. Kleeberg, W. D. Deckwer, *Biodegradation of polyesters containing aromatic constituents*, *J. Biotechnol.*, **86** (2001) 87.
213. H. Shirahama, Y. Kawaguchi, M. S. Aludin, H. Yasuda, *Synthesis and enzymatic degradation of high molecular weight aliphatic polyesters*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **80** (2001) 340-347.
214. M Hakkarainen, S Karlsson, A.-C. Albertsson, *Rapid (bio)degradation of polylactide by mixed culture of compost microorganisms—low molecular weight products and matrix changes*, *Polymer*, **41** (2000) 2331-2338.
215. K. Cho, J. Lee, K. Kwon, *Hydrolytic degradation behavior of poly(butylene succinate)s with different crystalline morphologies*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **79** (2001) 1025-1033.

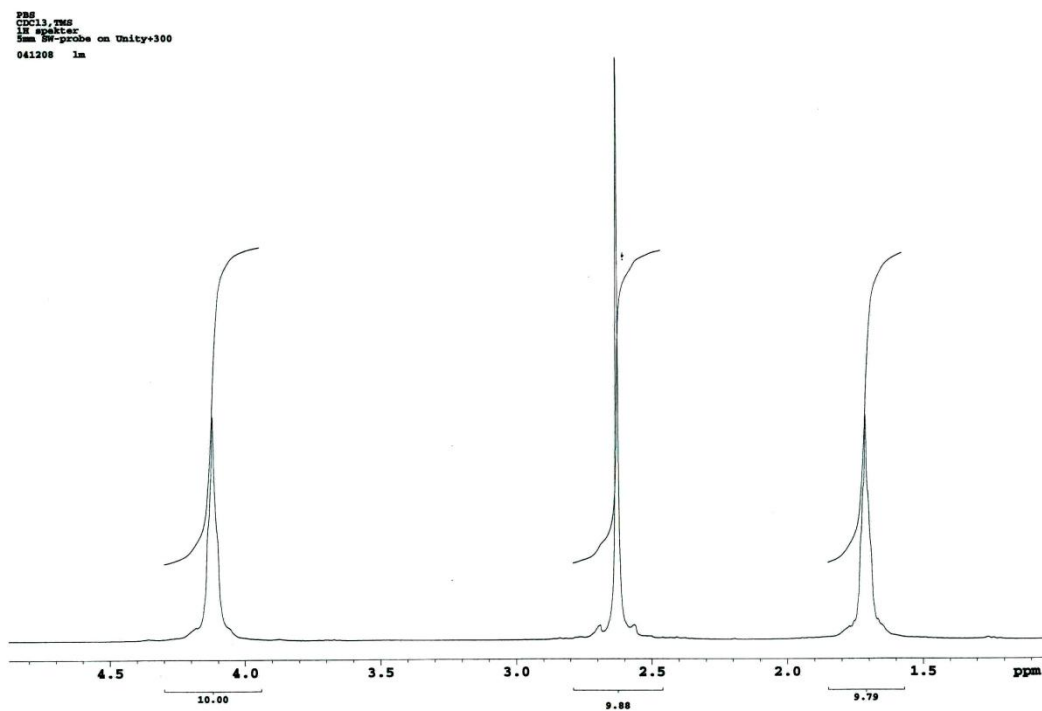
7 PRILOZI

- *Prilog I – ^1H NMR spektri*
- *Prilog II – DSC termogramami*
- *Prilog III – WAXS difraktogramami*
- *Prilog IV – TG i TGA krive*
- *Prilog V – Dinamičko-mehaničke karakteristike*
- *Prilog VI – Hidrolitička i enzimaska degradacija*



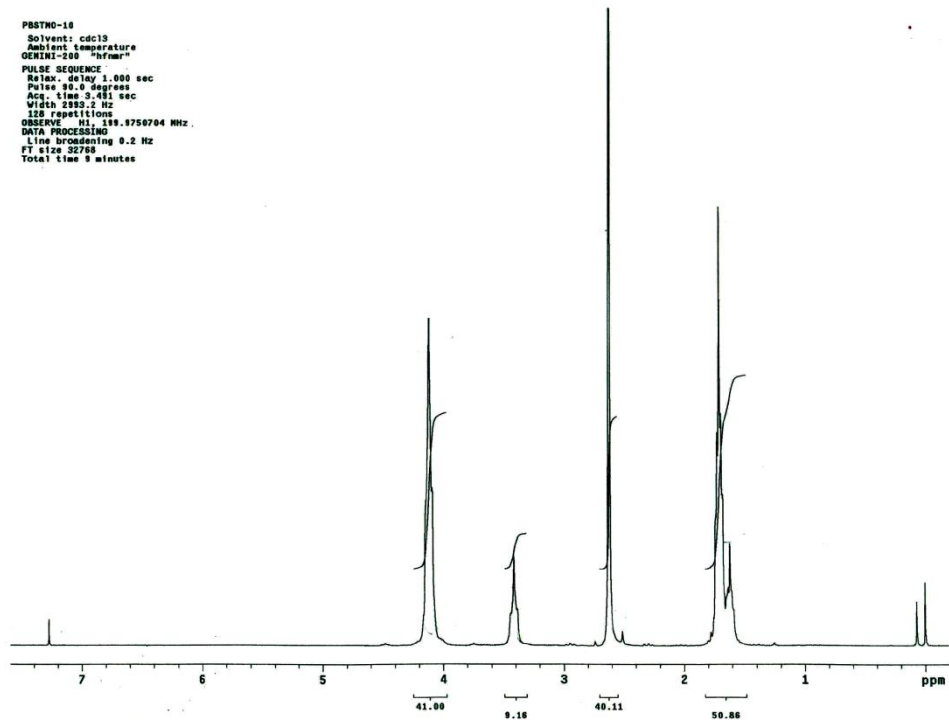
Prilog I – ^1H NMR spektri poli(estar etara)

PBS homopolimer

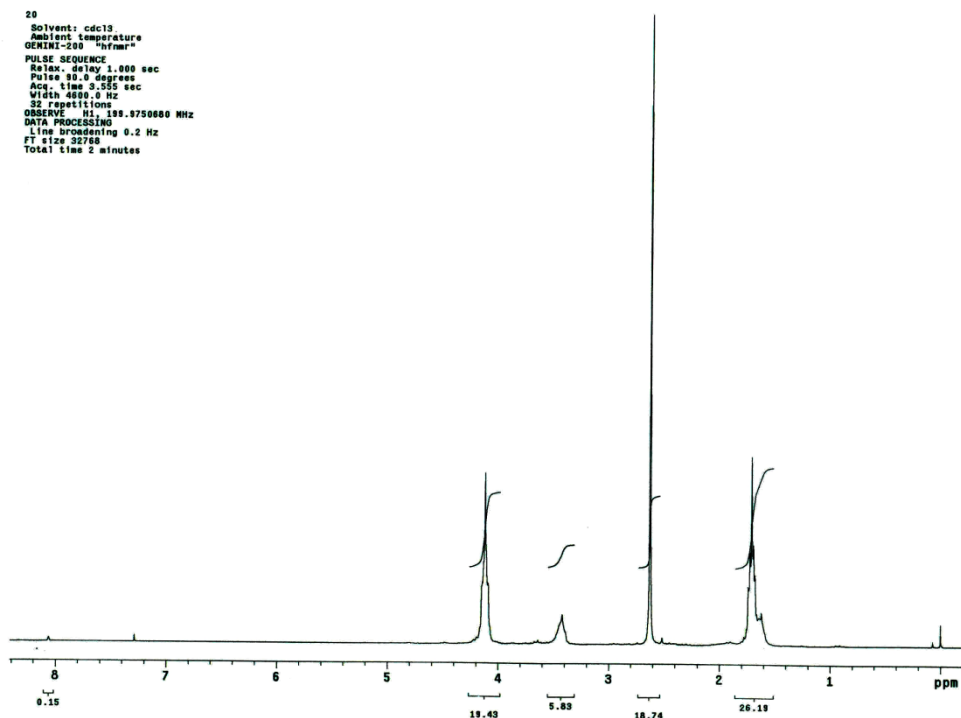


Slika 7.1.1. ^1H NMR spektar homopolimera PBS

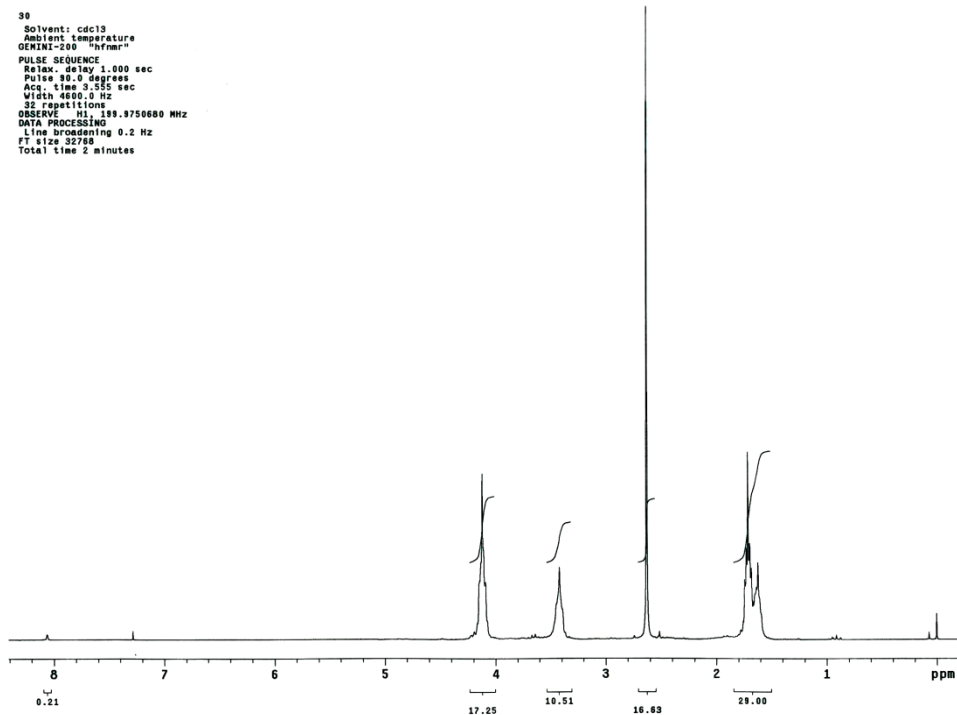
Seriya PBSTMO



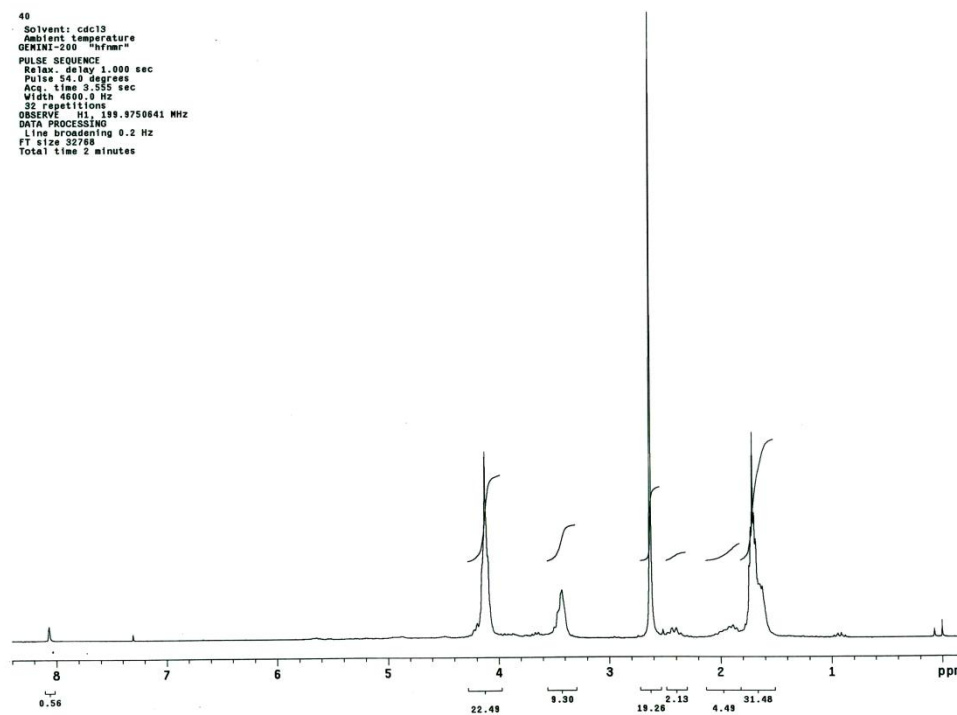
Slika 7.1.2. ^1H NMR spektar kopolimera PBSTMO 10



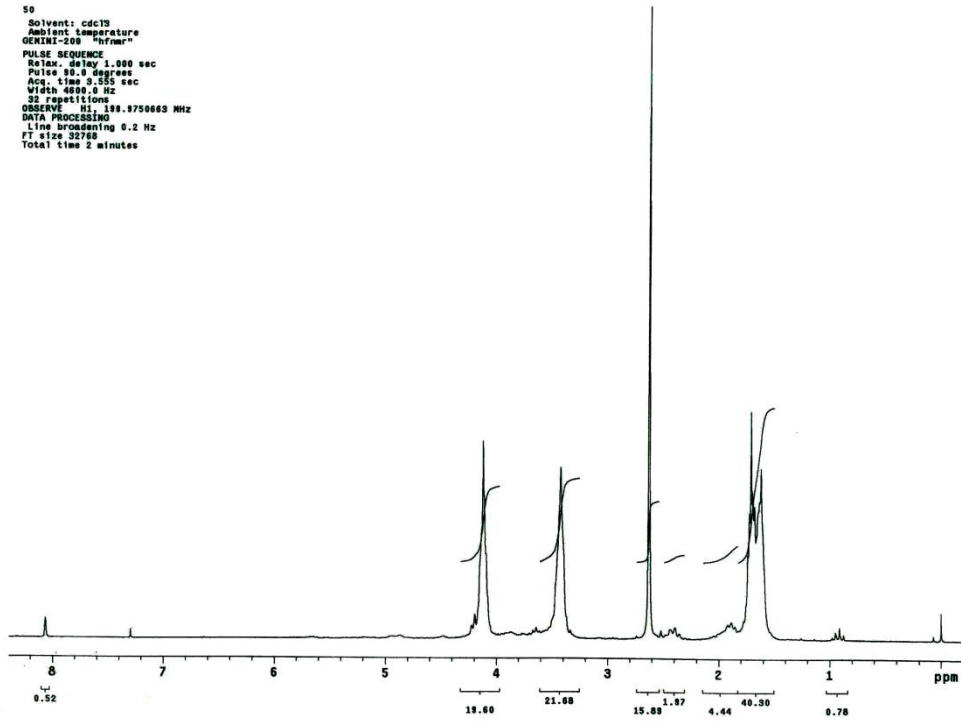
Slika 7.1.3. ^1H NMR spektar kopolimera PBSTMO 20



Slika 7.1.4. ^1H NMR spektar kopolimera PBSTMO 30

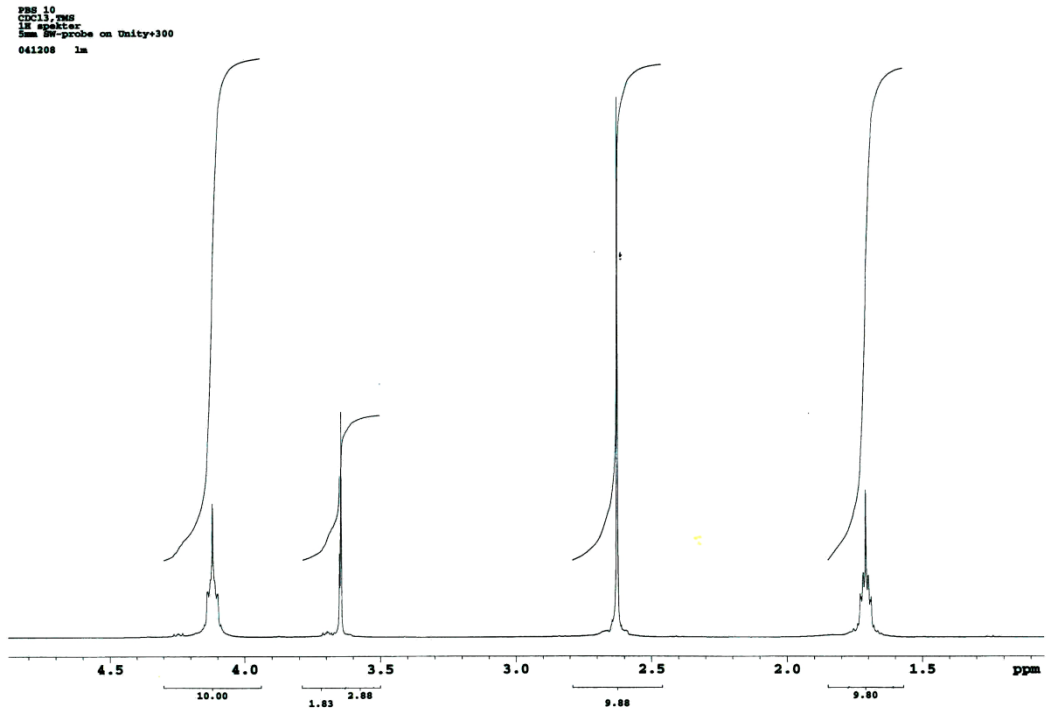


Slika 7.1.5. ^1H NMR spektar kopolimera PBSTMO 40



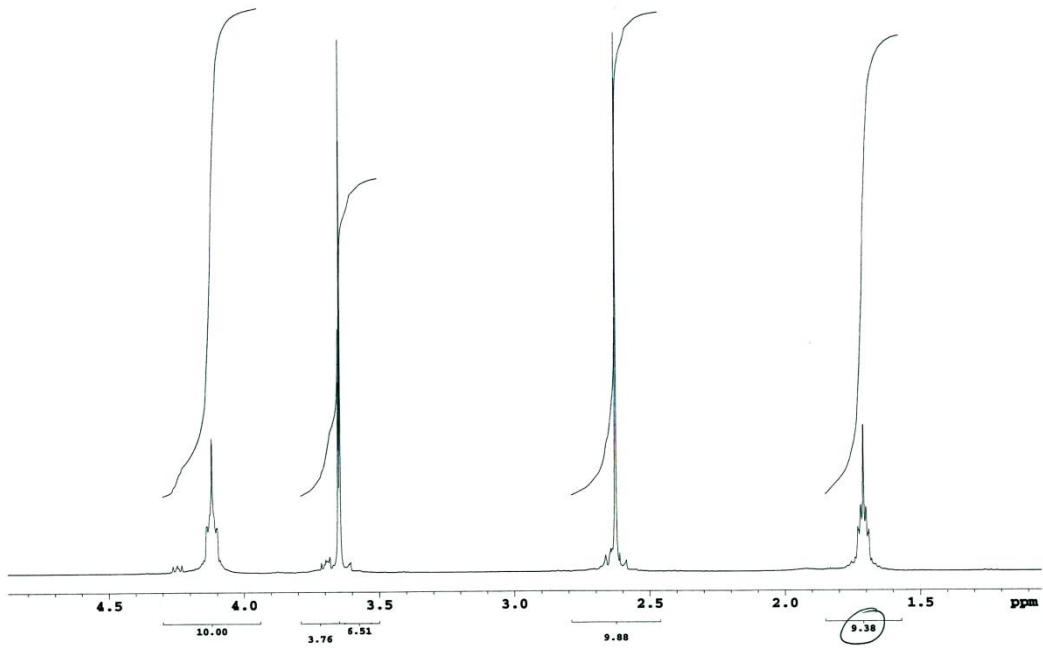
Slika 7.1.6. ^1H NMR spektar kopolimera PBSTMO 50

Serijsa PBSEO



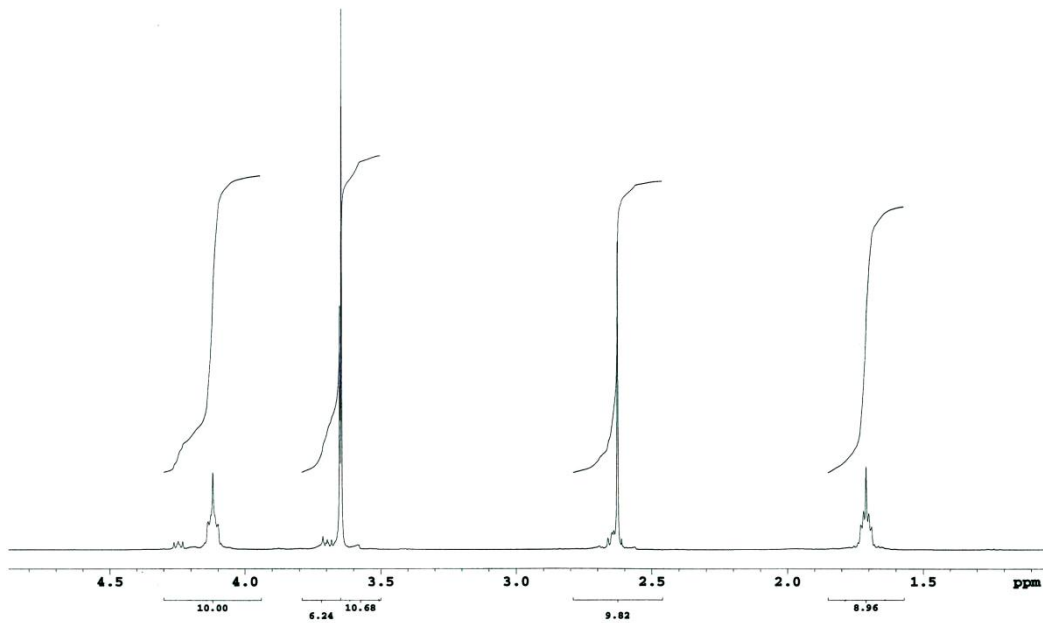
Slika 7.1.7. ^1H NMR spektar kopolimera PBSEO 10

PBS 20
C1313.ms
1H spekter
Sum 5H-probe on Unity+300
041208 1m



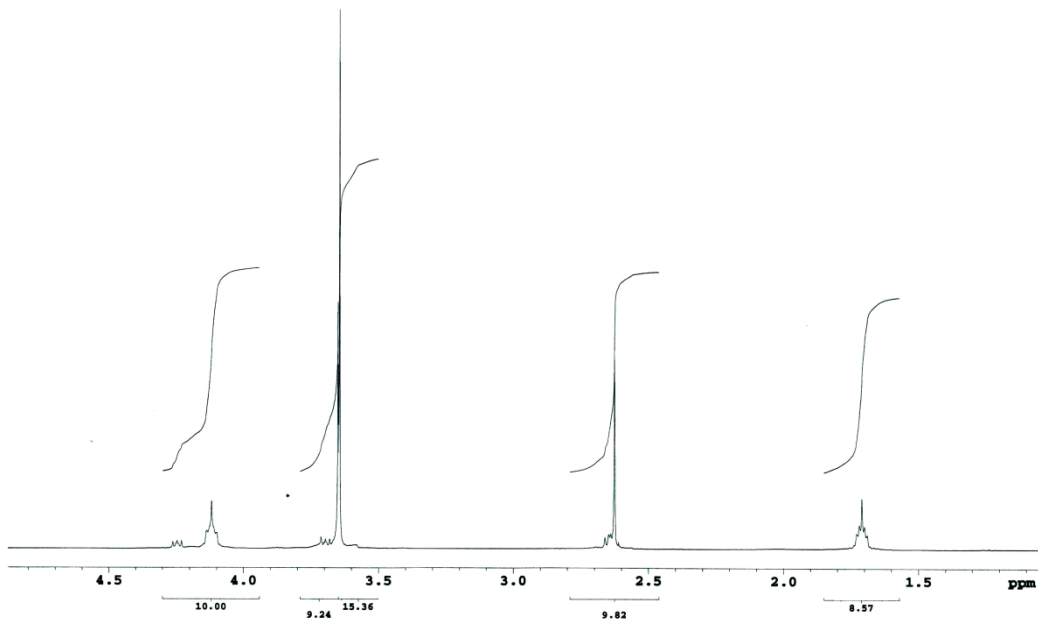
Slika 7.1.8. ^1H NMR spekter kopolimera PBSEO 20

PBS 30
C1313.ms
1H spekter
Sum 5H-probe on
VARIAN Unity+300
041210 1m



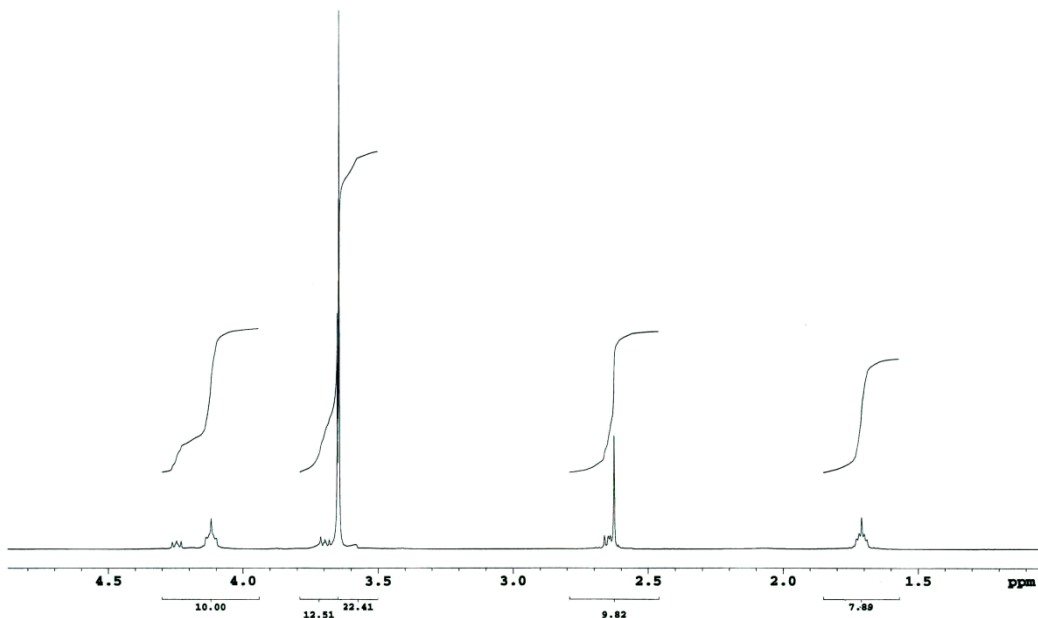
Slika 7.1.9. ^1H NMR spekter kopolimera PBSEO 30

PBS 40
CDCl₃, TMS
15 spekter
5mm SW-probe on
VARIAN Unity+300
041210 1m



Slika 7.1.10. ¹H NMR spektar kopolimera PBSEO 40

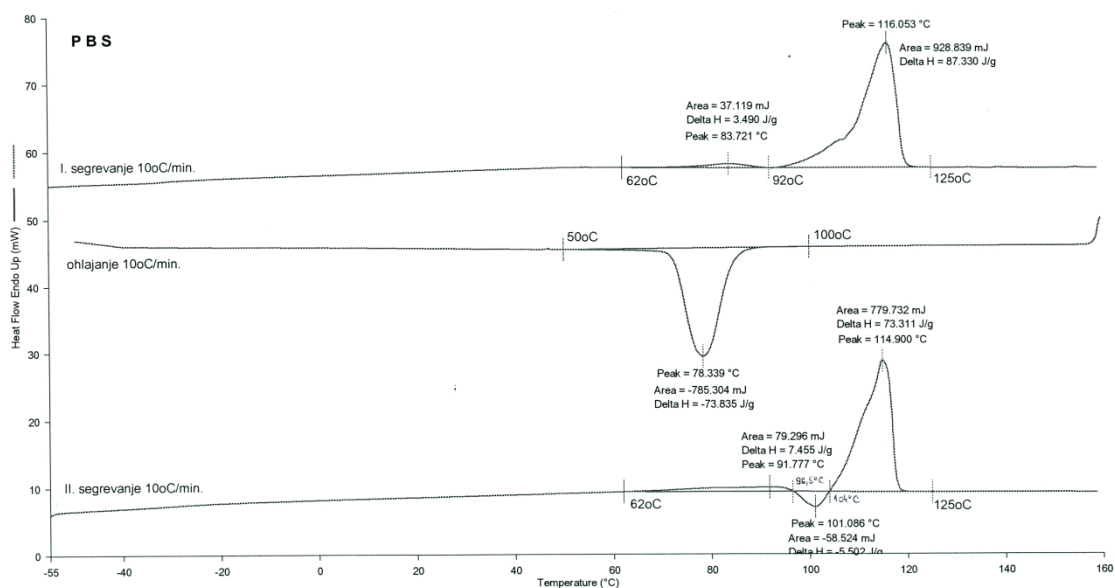
PBS 50
CDCl₃, TMS
15 spekter
5mm SW-probe on
VARIAN Unity+300
041211 1m



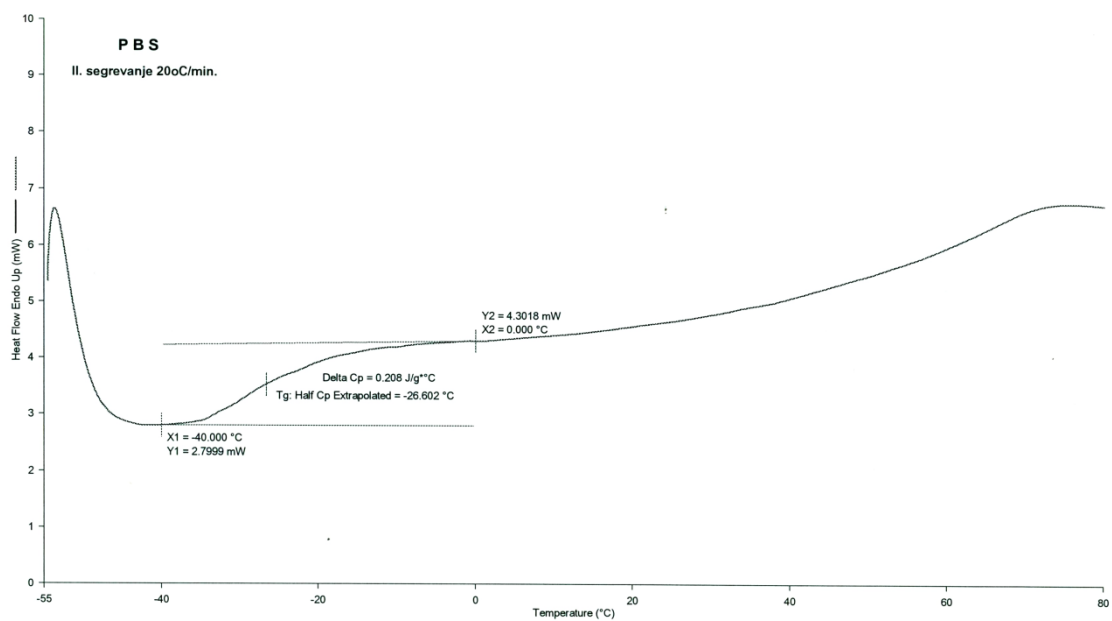
Slika 7.1.11. ¹H NMR spektar kopolimera PBSEO 50

Prilog II – DSC termogrami poli(estar etara)

PBS homopolimer

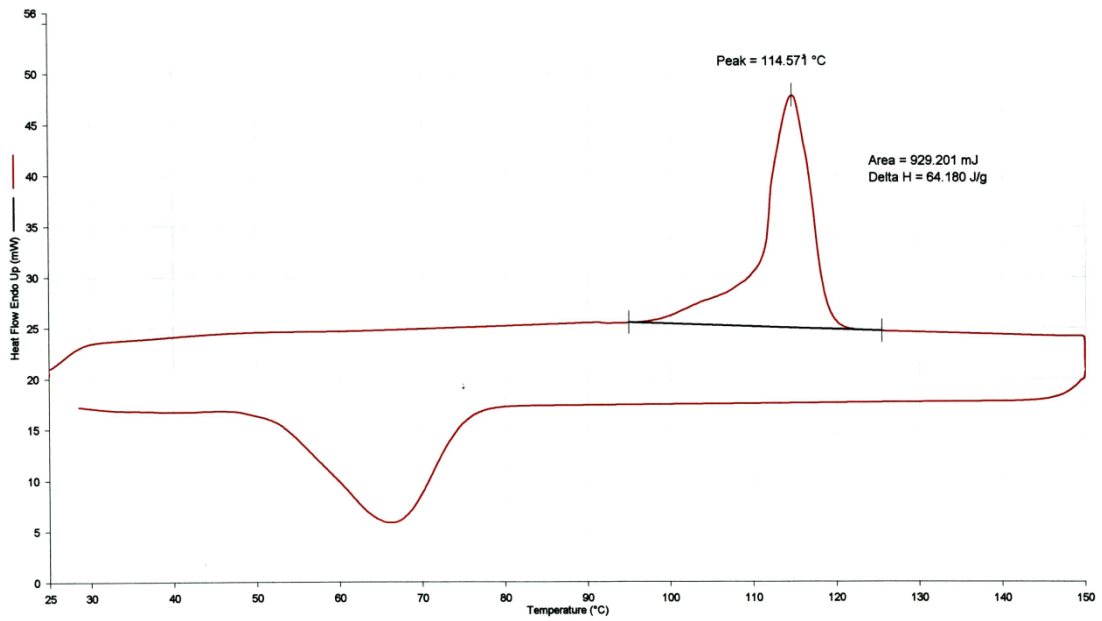


Slika 7.2.1. DSC krive grejanja i hlađenja homopolimera PBS

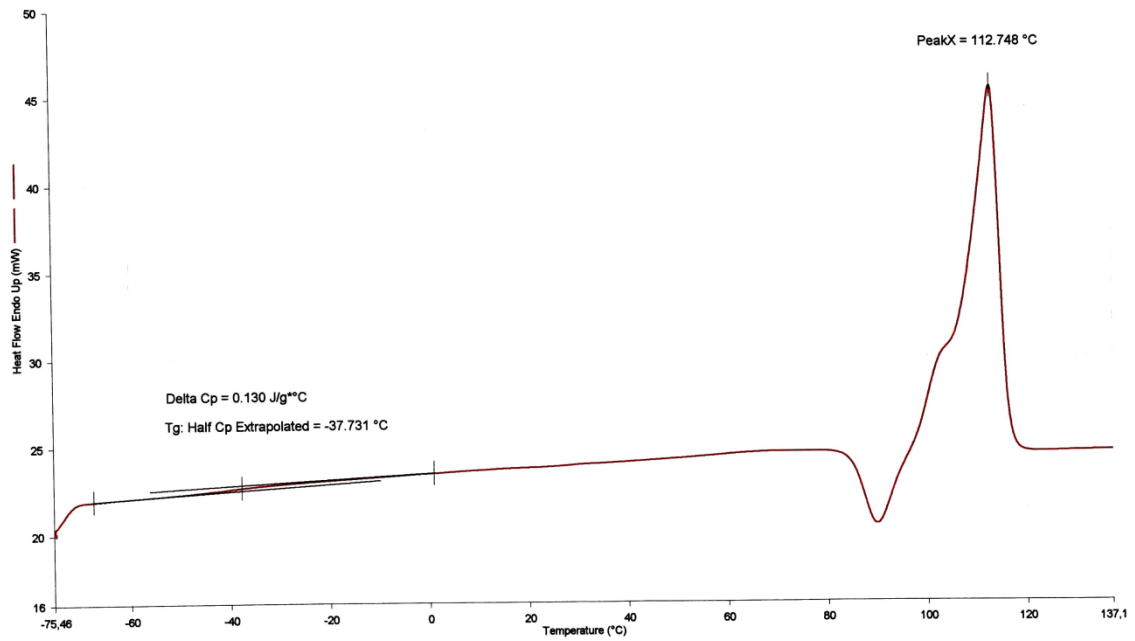


Slika 7.2.2. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g homopolimera PBS

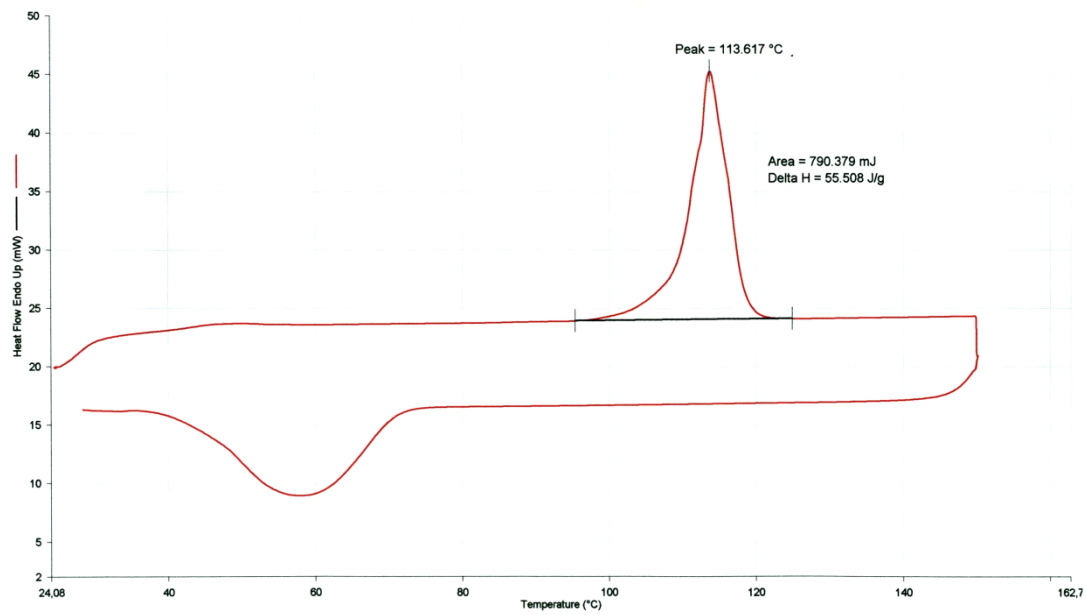
Seriya PBSTMO



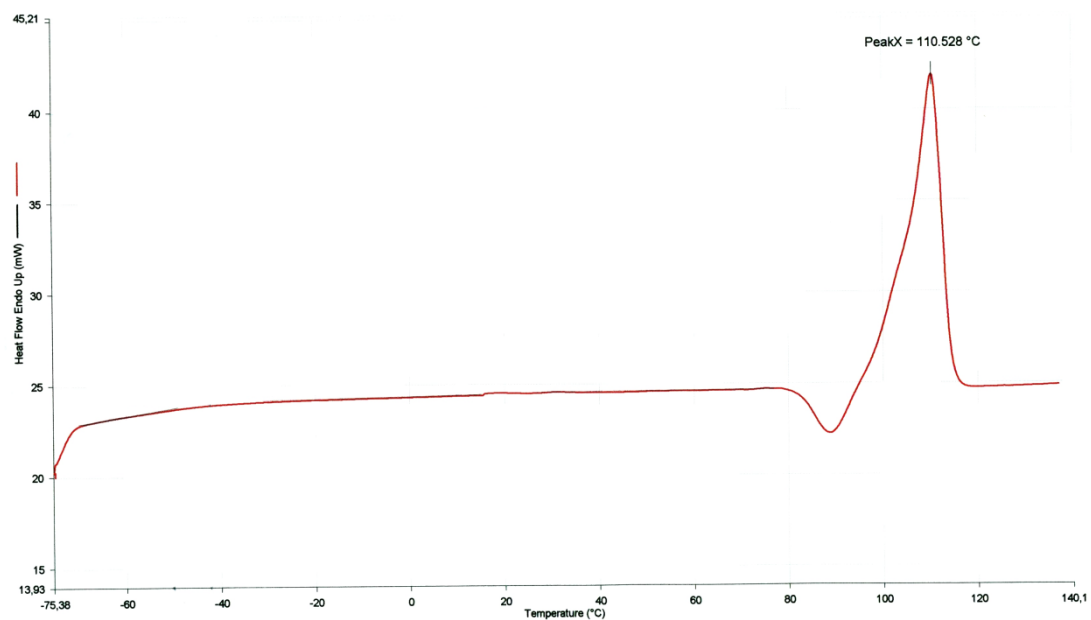
Slika 7.2.3. DSC krive grejanja (prvi prolaz) i hlađenja PBSTMO 10



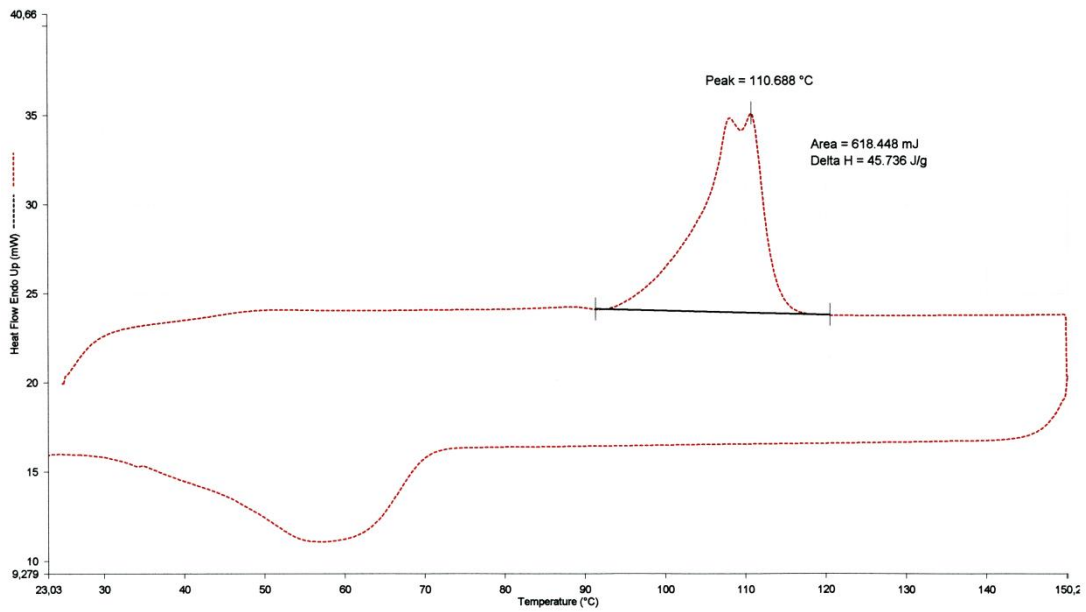
Slika 7.2.4. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSTMO 10



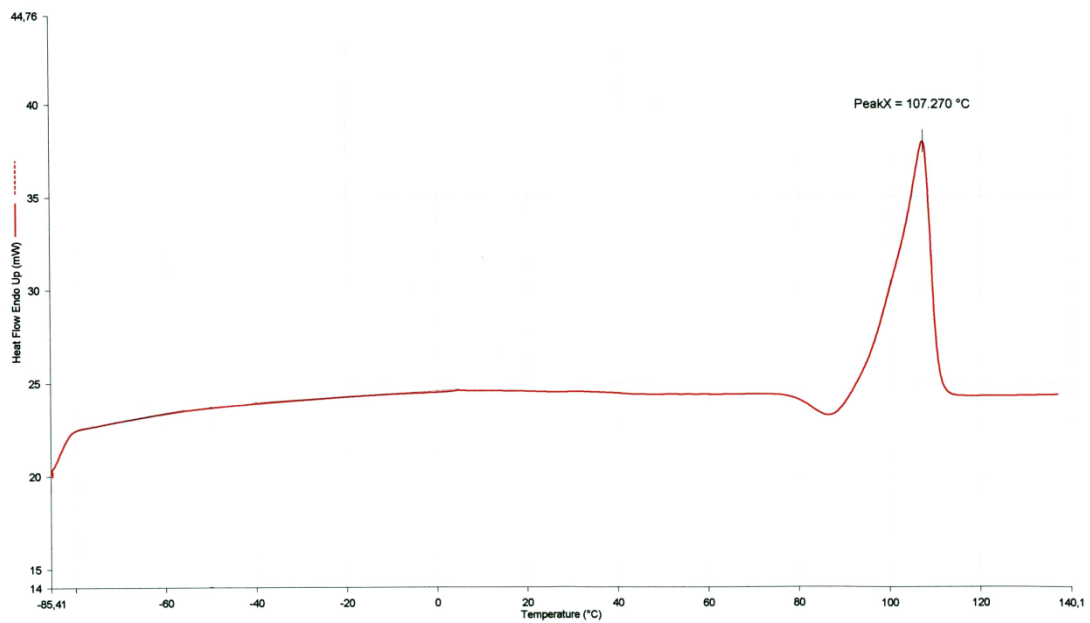
Slika 7.2.5. DSC krive grejanja (prvi prolaz) i hlađenja kopolimera PBSTMO 20



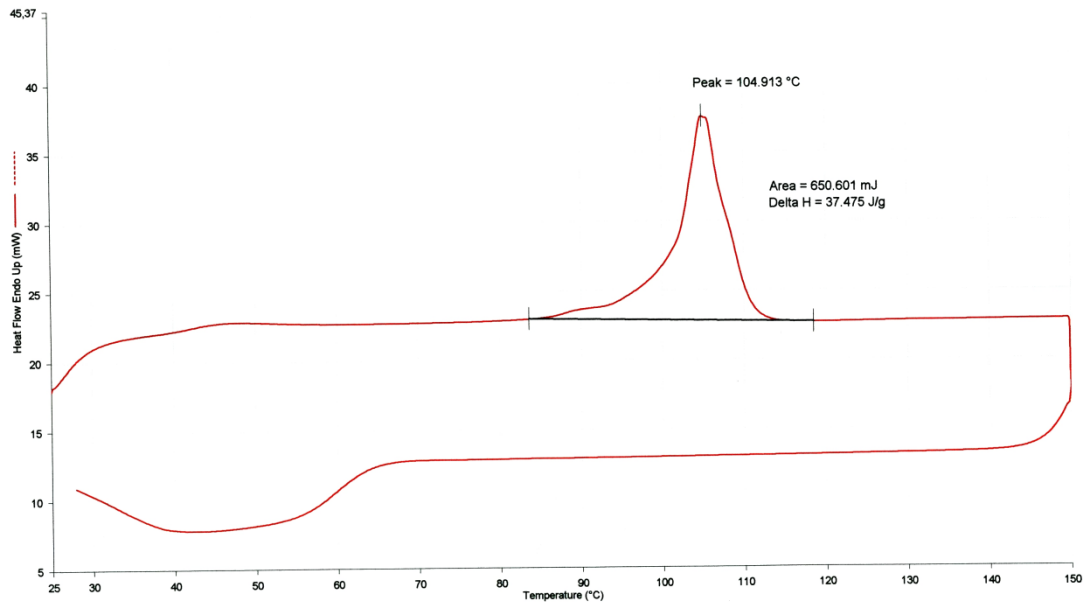
Slika 7.2.6. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSTMO 20



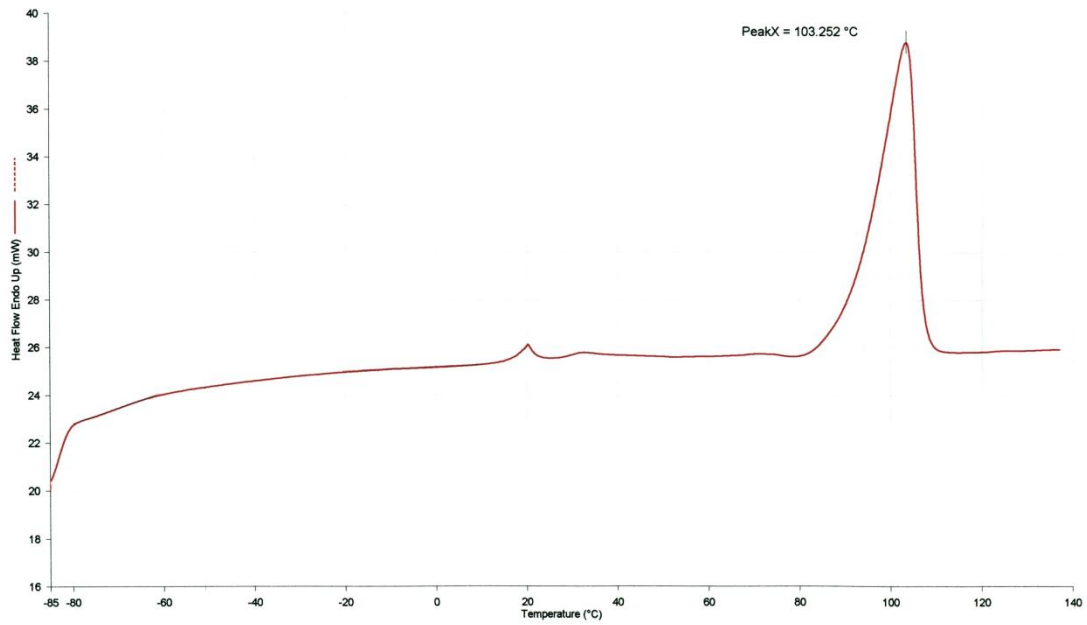
Slika 7.2.7. DSC krive grejanja (prvi prolaz) i hlađenja kopolimera PBSTMO 30



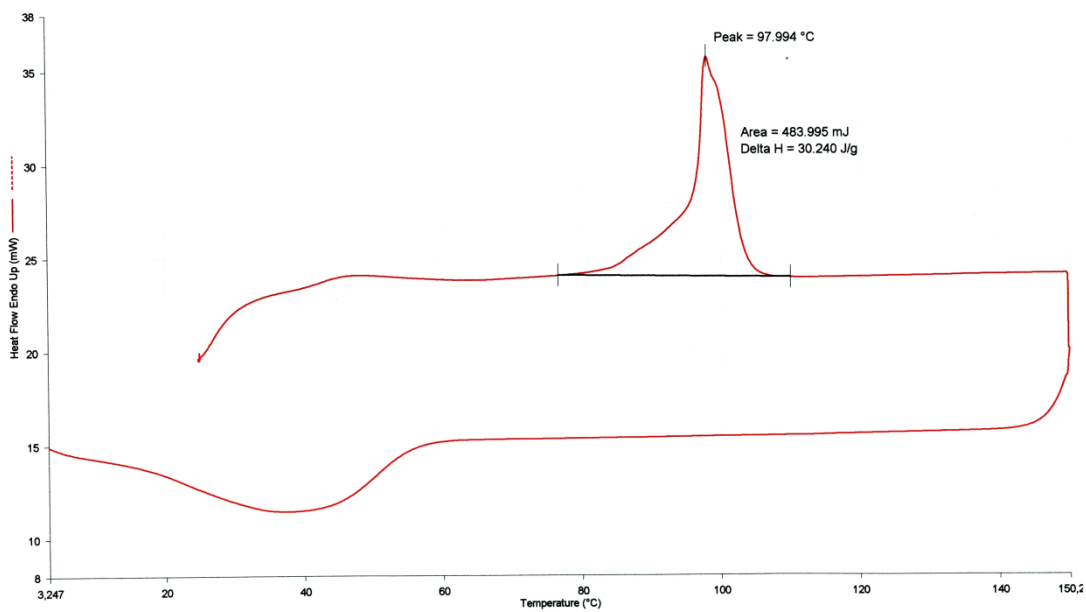
Slika 7.2.8. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSTMO 30



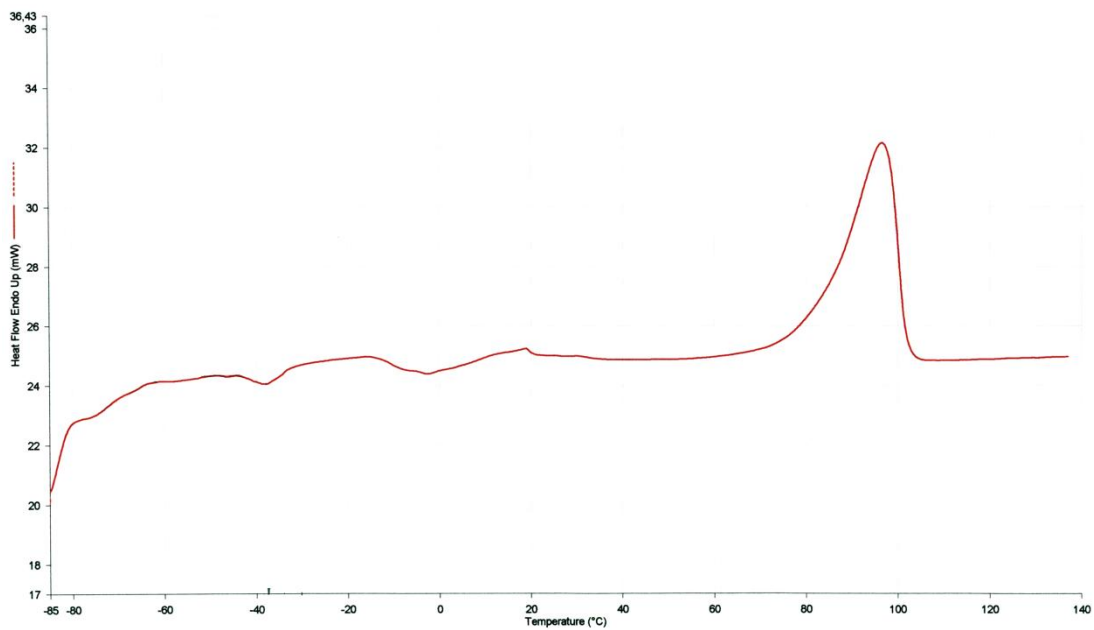
Slika 7.2.9. DSC krive grejanja (prvi prolaz) i hlađenja kopolimera PBSTMO 40



Slika 7.2.10. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSTMO 40

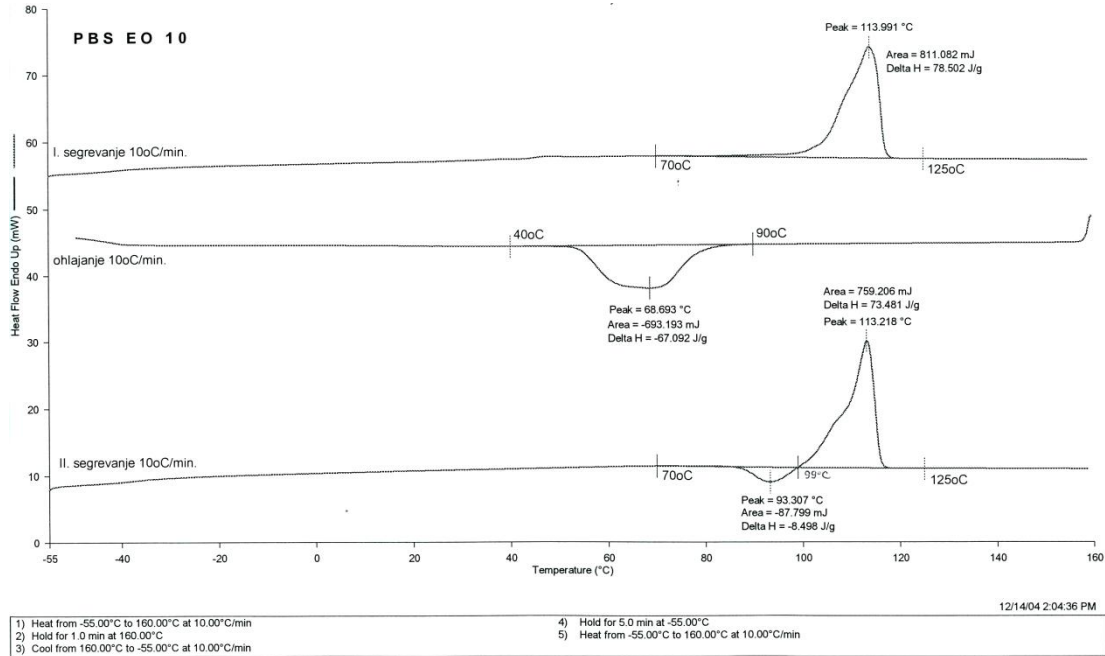


Slika 7.2.11. DSC krive grejanja (prvi prolaz) i hlađenja kopolimera PBSTMO 50

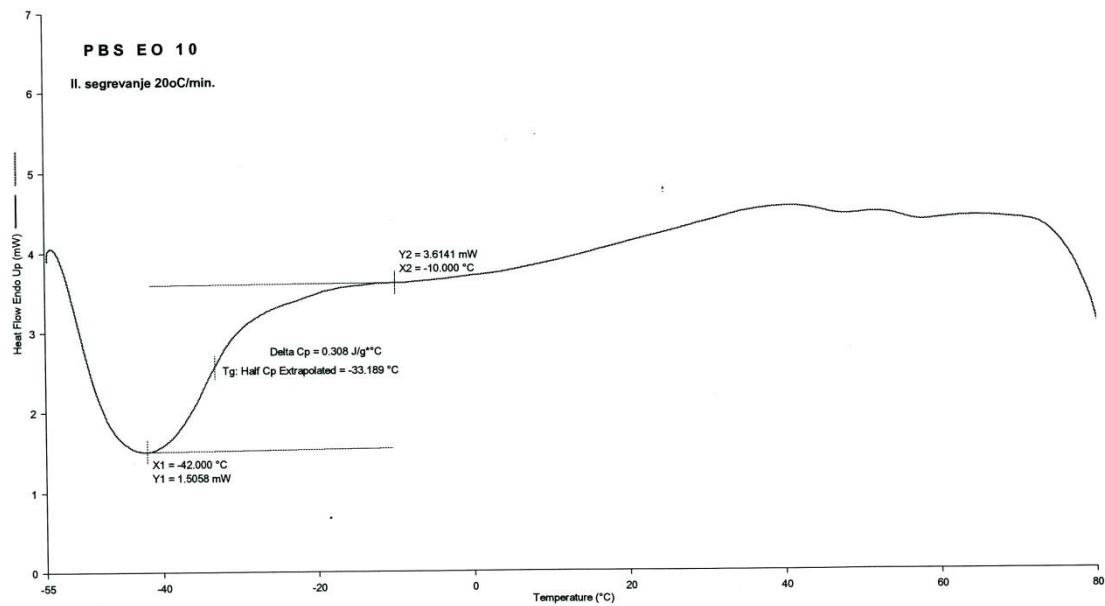


Slika 7.2.12. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSTMO 50

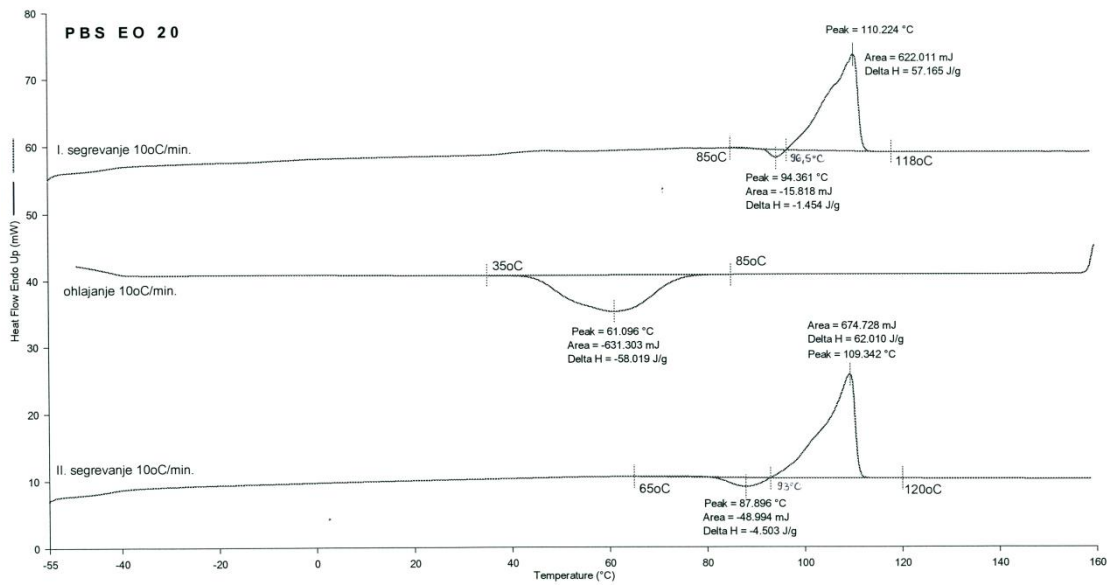
Seriya PBSEO



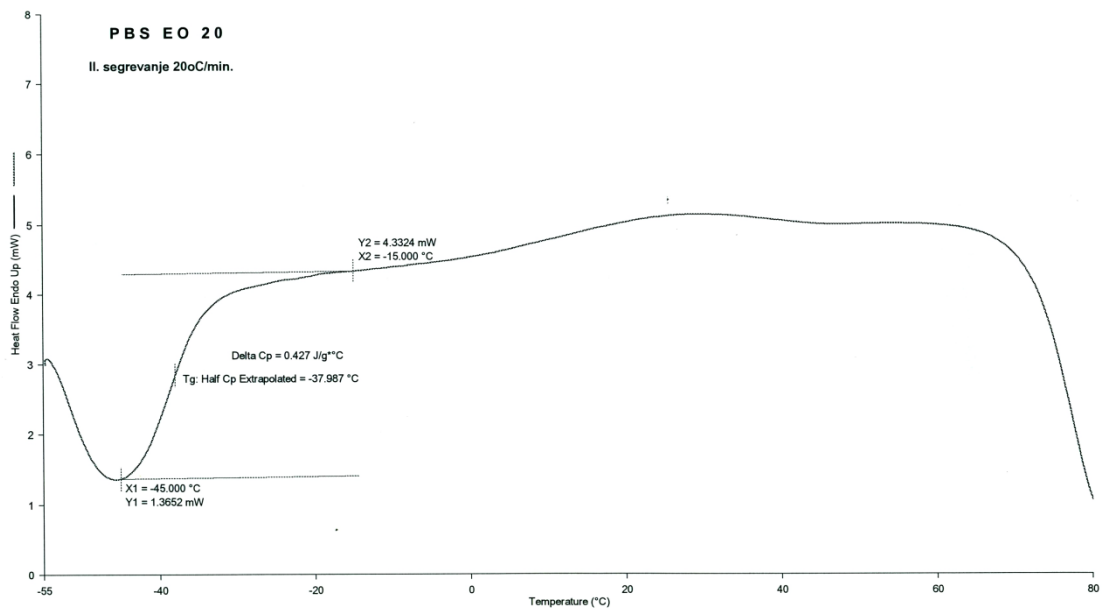
Slika 7.2.13. DSC krive grejanja i hlađenja kopolimera PBSEO 10



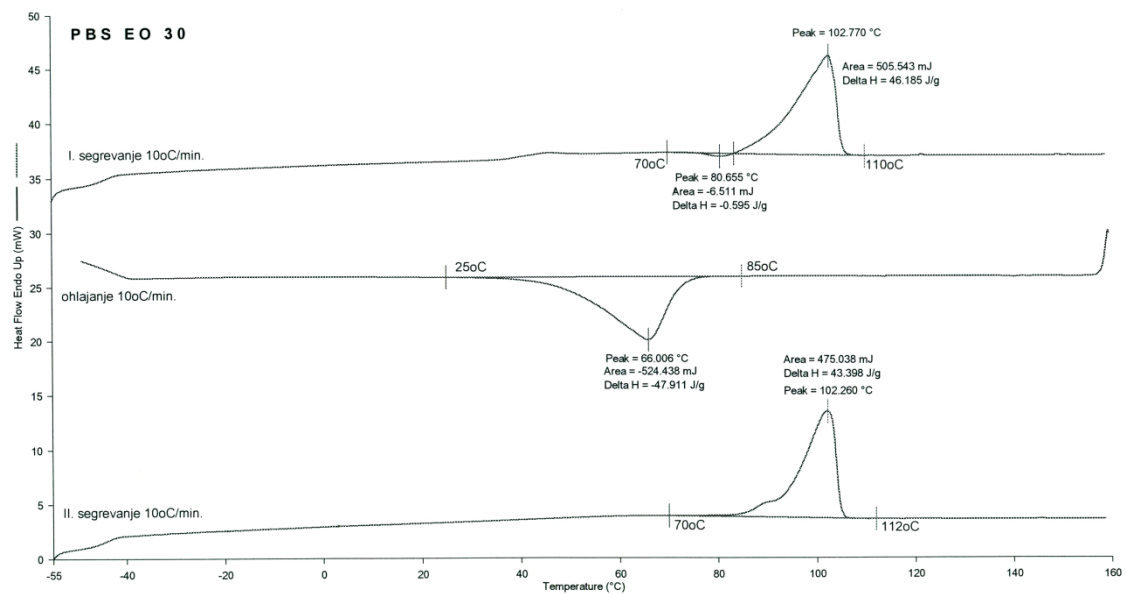
Slika 7.2.14. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSEO 10



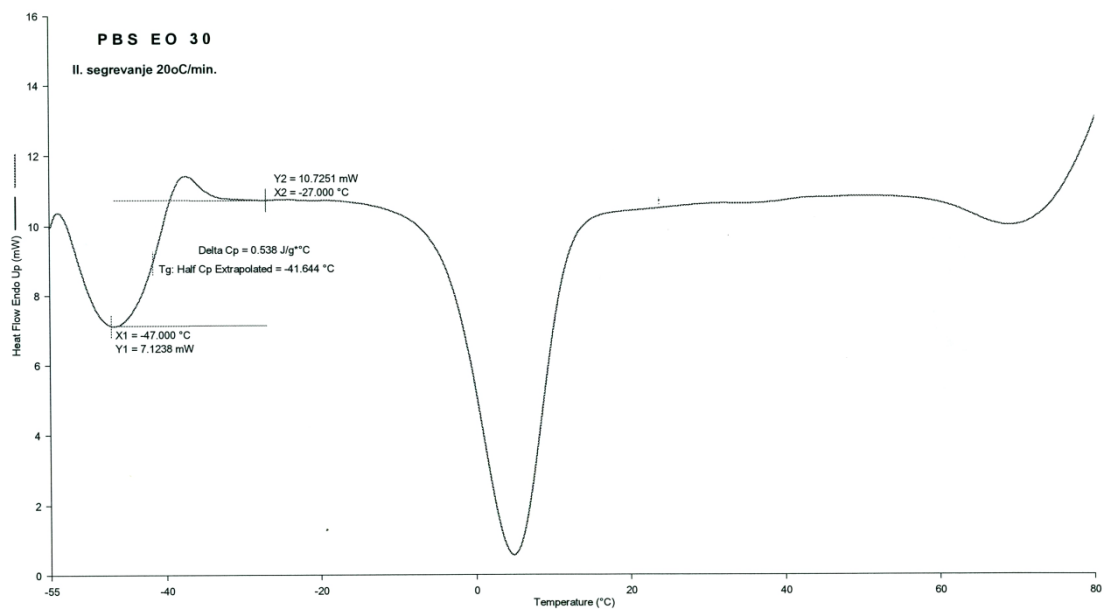
Slika 7.2.15. DSC krive grejanja i hlađenja kopolimera PBSEO 20



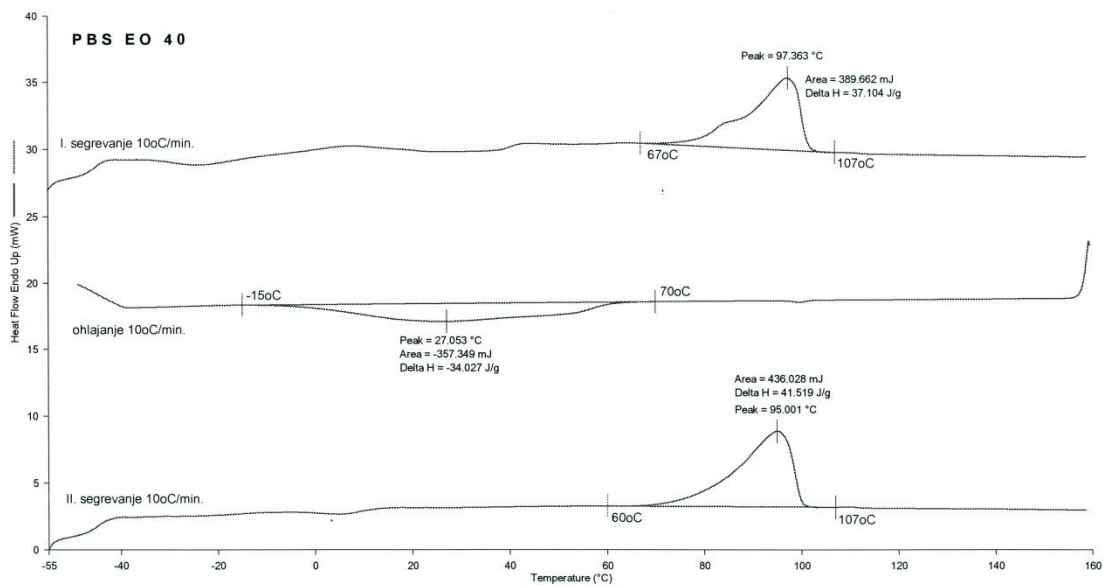
Slika 7.2.16. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSEO 20



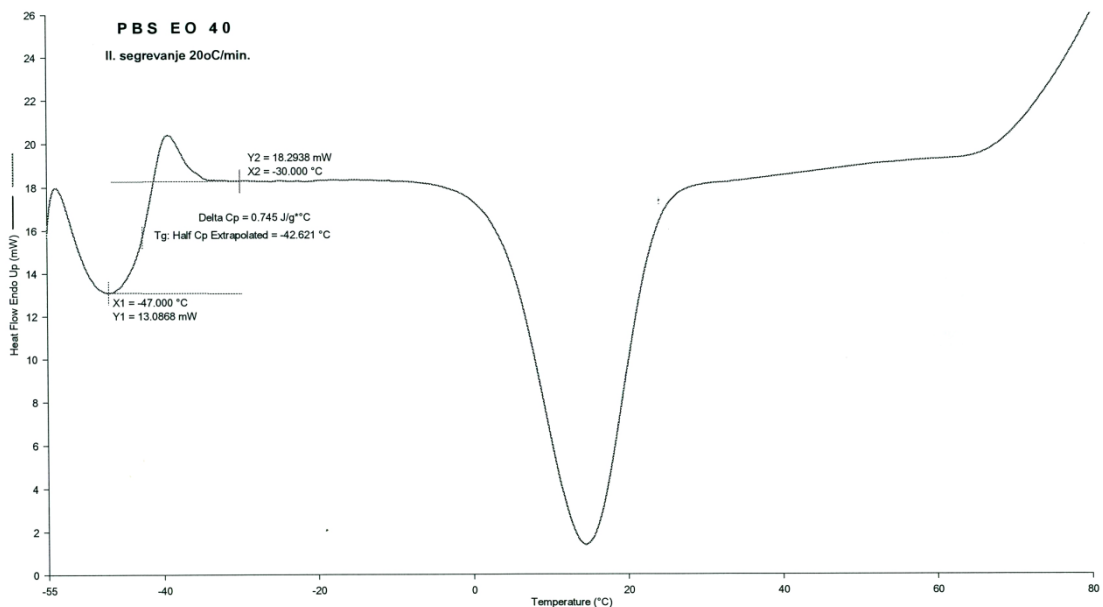
Slika 7.2.17. DSC krive grejanja i hlađenja kopolimera PBSEO 30



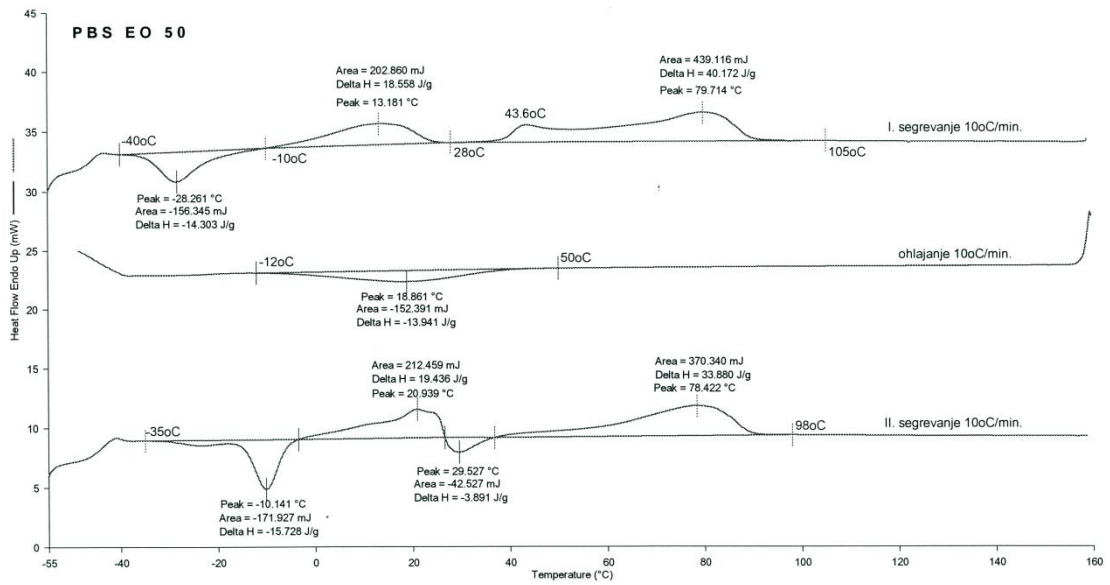
Slika 7.2.18. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSEO 30



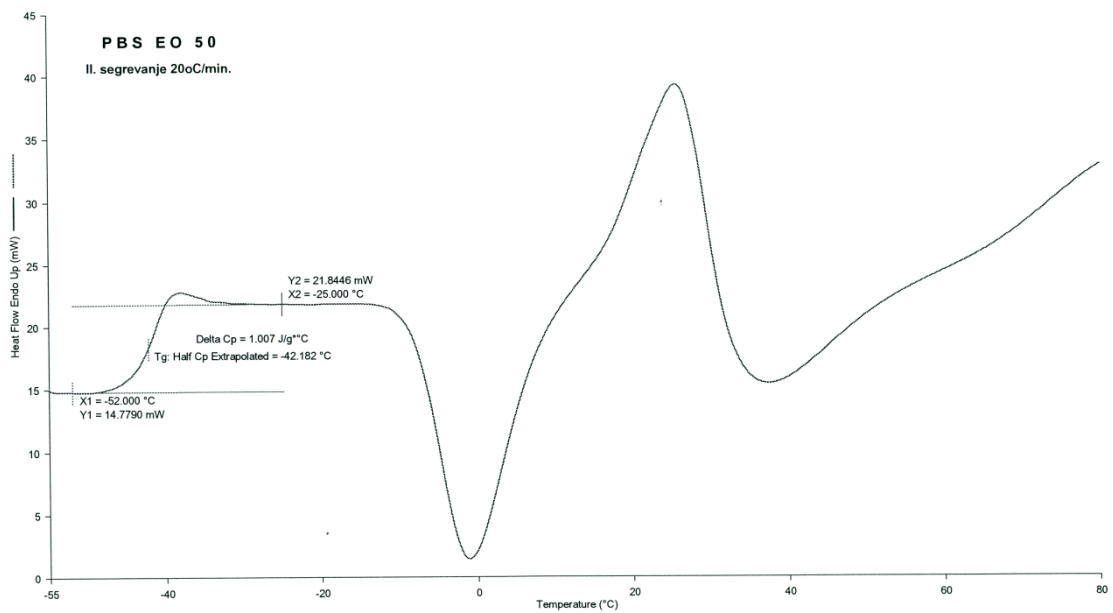
Slika 7.2.19. DSC krive grejanja i hlađenja kopolimera PBSEO 40



Slika 7.2.20. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSEO 40



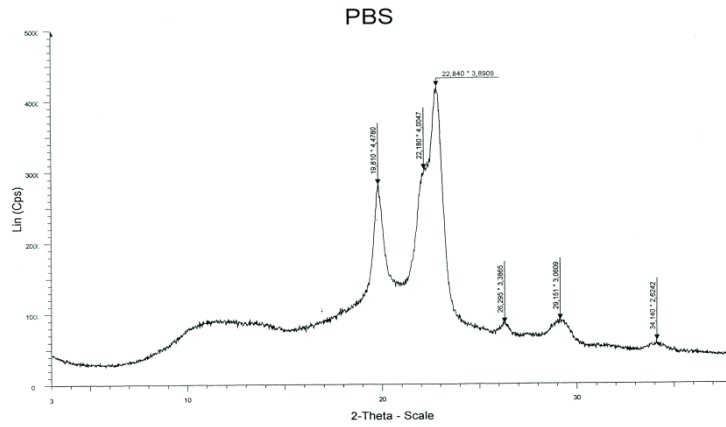
Slika 7.2.21. DSC krive grejanja i hlađenja kopolimera PBSEO 50



Slika 7.2.22. DSC kriva grejanja (drugi prolaz) i T_g kopolimera PBSEO 50

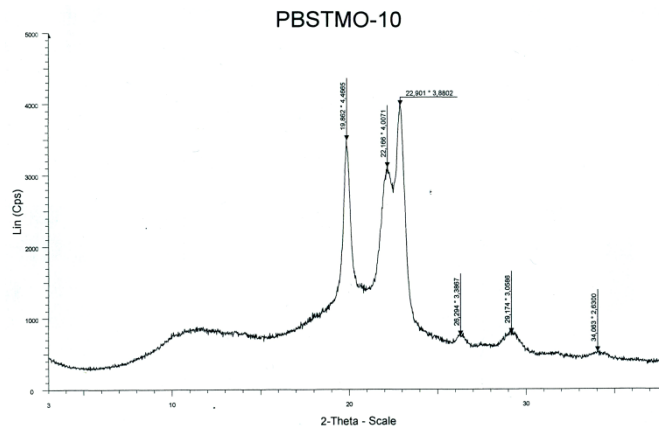
Prilog III – WAXS difraktogrami poli(estar etara)

Homopolimer PBS

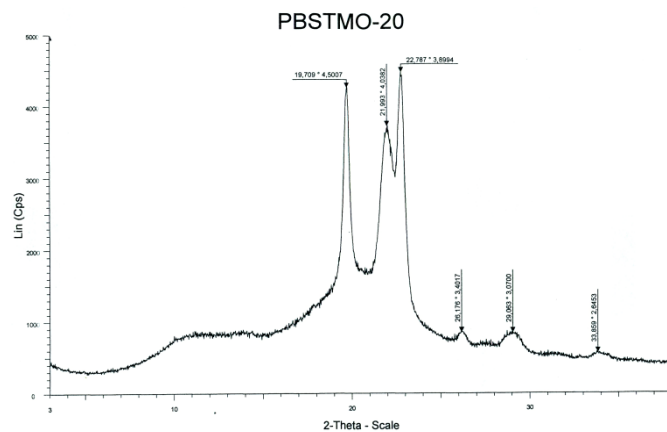


Slika 7.3.1. WAXS difraktogram homopolimera PBS

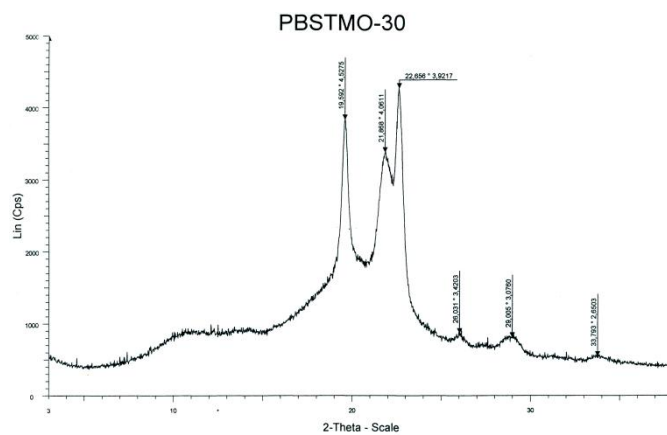
Serija PBSTMO



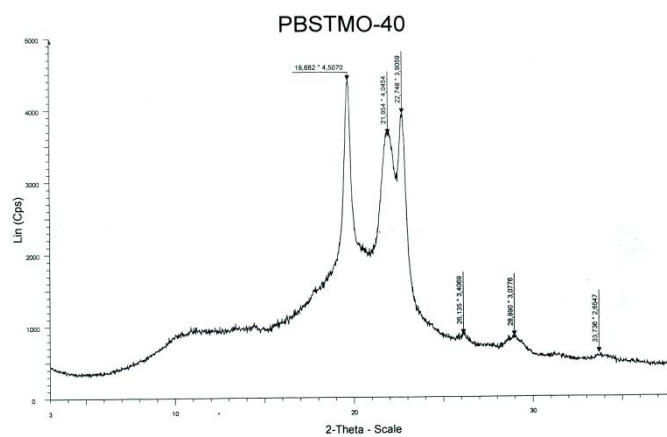
Slika 7.3.2. WAXS difraktogram kopolimera PBSTMO 10



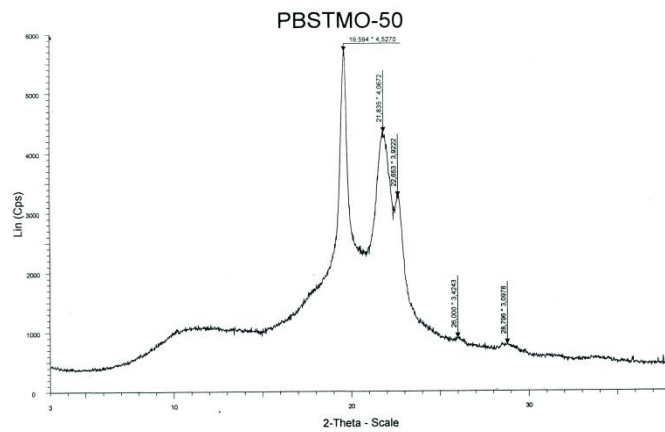
Slika 7.3.3. WAXS difraktogram kopolimera PBSTMO 20



Slika 7.3.4. WAXS difraktogram kopolimera PBSTMO 30

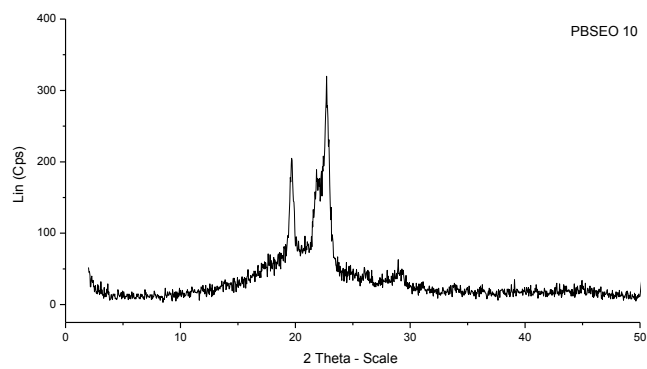


Slika 7.3.5. WAXS difraktogram kopolimera PBSTMO 40

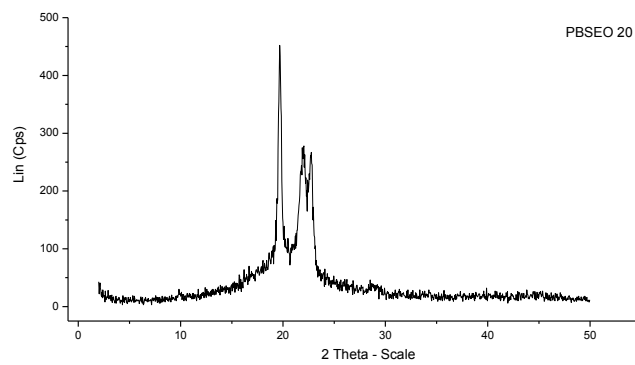


Slika 7.3.6. WAXS difraktogram kopolimera PBSTMO 50

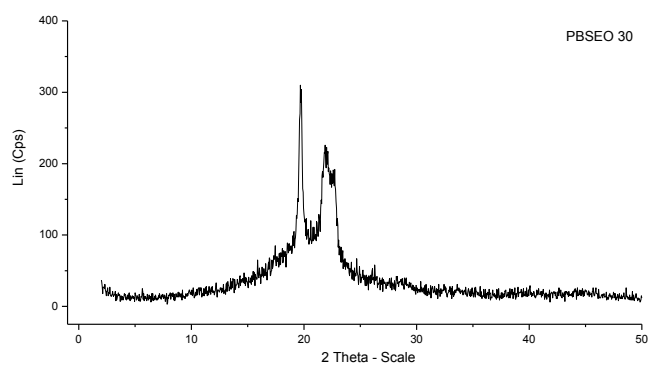
Serijski PBSEO



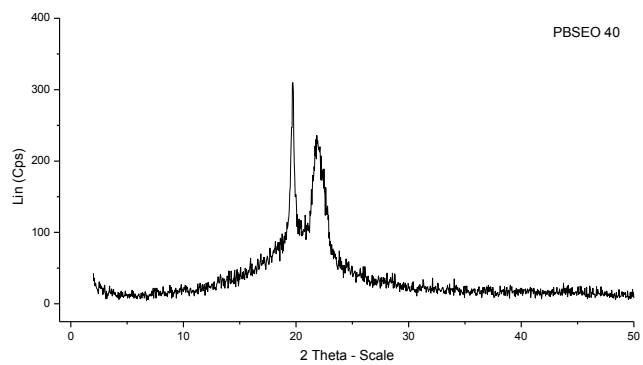
Slika 7.3.7. WAXS difraktogram kopolimera PBSEO 10



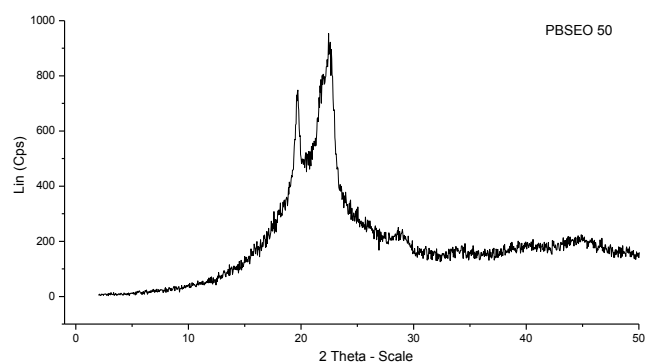
Slika 7.3.8. WAXS difraktogram kopolimera PBSEO 20



Slika 7.3.9. WAXS difraktogram kopolimera PBSEO 30



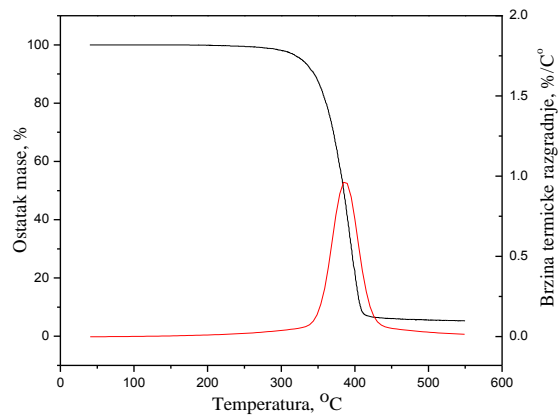
Slika 7.3.10. WAXS difraktogram kopolimera PBSEO 40



Slika 7.3.11. WAXS difraktogram kopolimera PBSEO 50

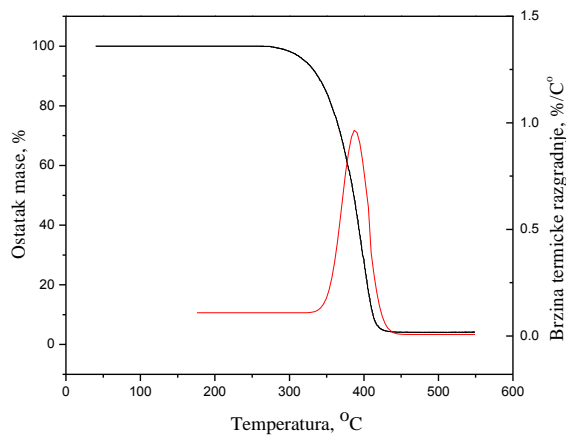
Prilog IV – TG i DTG krive poli(estar etara)

PBS homopolimer

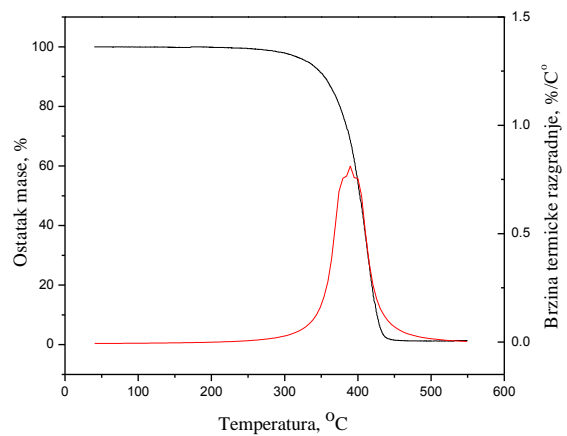


Slika 7.4.1. Integralna i diferencijalna TG kriva homopolimera PBS

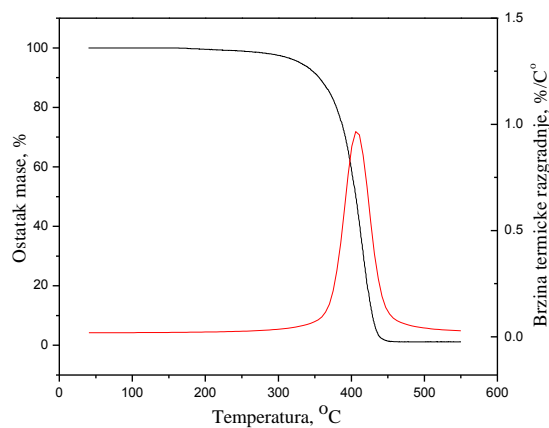
Serijski PBSTMO



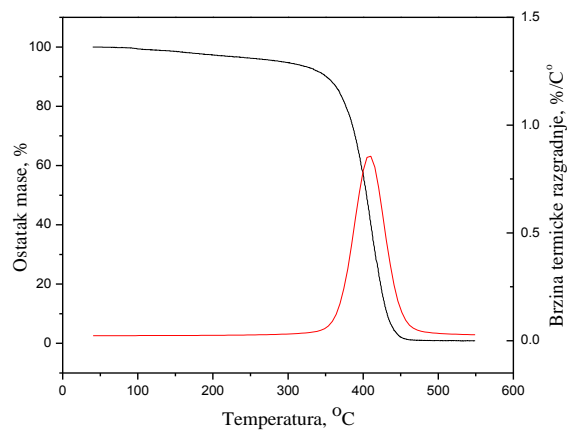
Slika 7.4.2. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSTMO 10



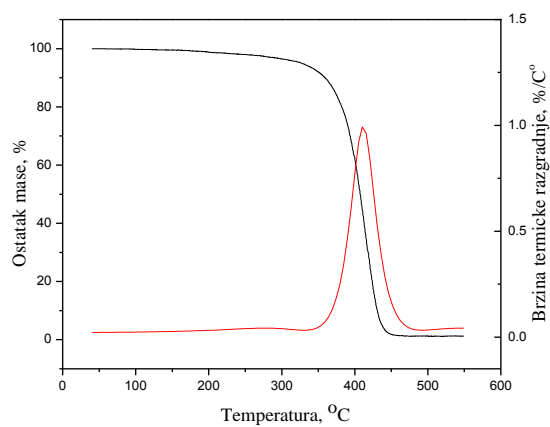
Slika 7.4.3. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSTMO 20



Slika 7.4.4. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSTMO 30

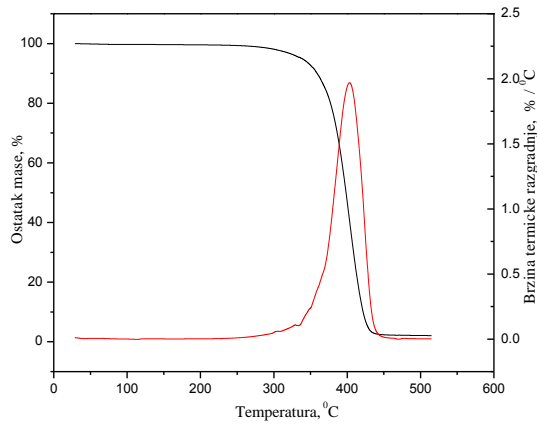


Slika 7.4.5. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSTMO 40

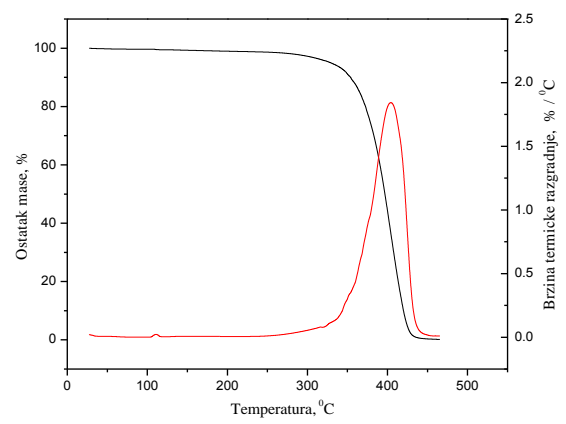


Slika 7.4.6. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSTMO 50

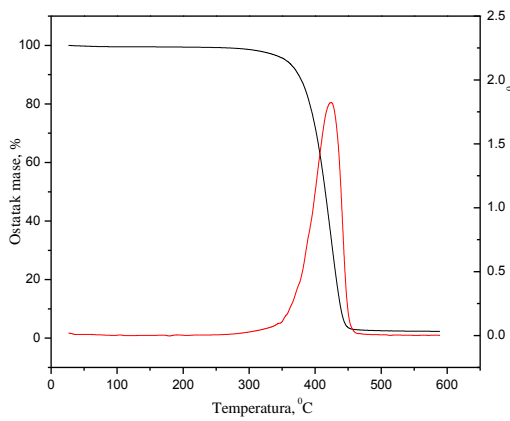
Seriya PBSEO



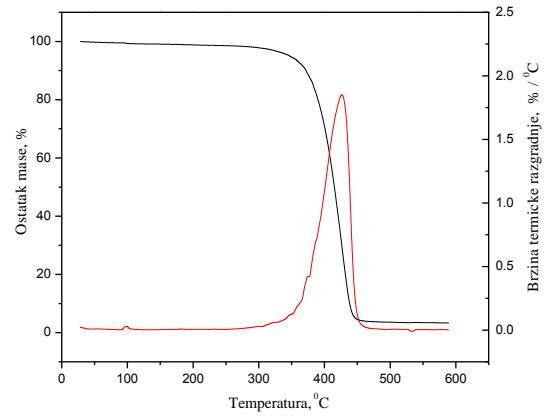
Slika 7.4.7. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSEO 10



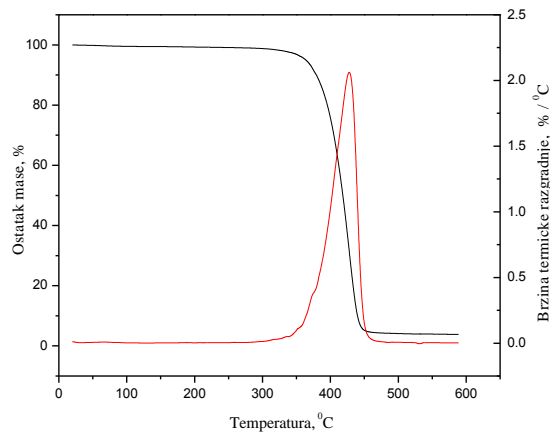
Slika 7.4.8. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSEO 20



Slika 7.4.9. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSEO 30



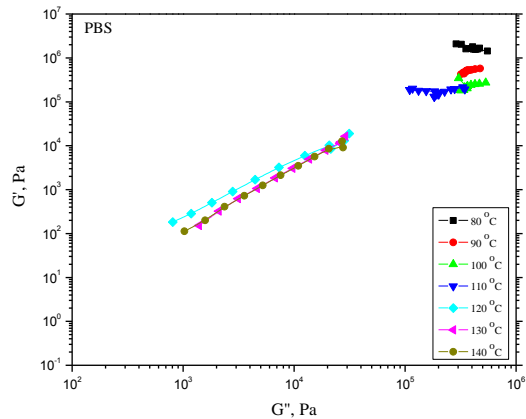
Slika 7.4.10. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSEO 40



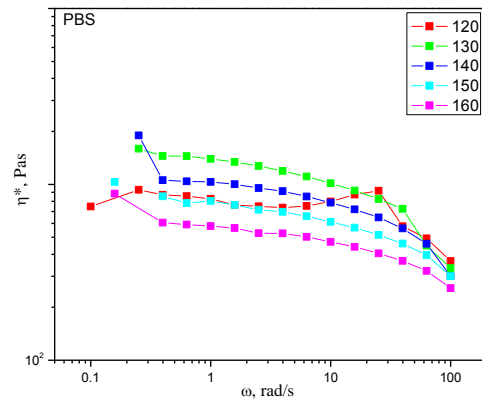
Slika 7.4.11. Integralna i diferencijalna TG kriva kopolimera PBSEO 50

Prilog V – Dinamičko-mehaničke karakteristike poli(estar etara)

PBS homopolimer

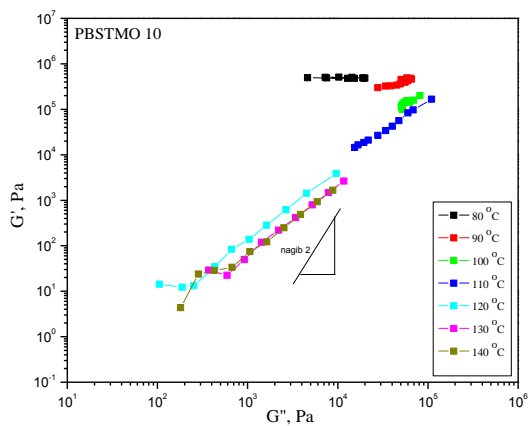


Slika 7.5.1. Zavisnost G' od G'' homopolimera PBS pri različitim temperaturama

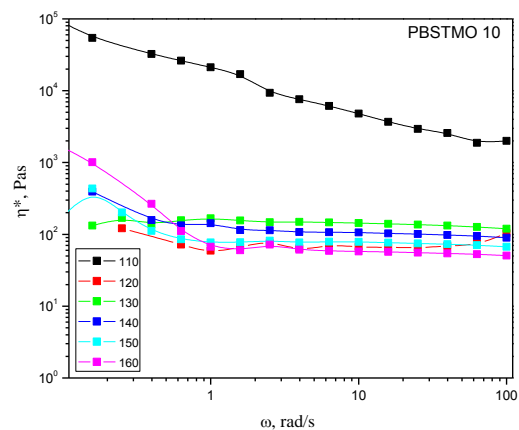


Slika 7.5.2. Zavisnost η^* od frekvencije homopolimera PBS pri različitim temperaturama

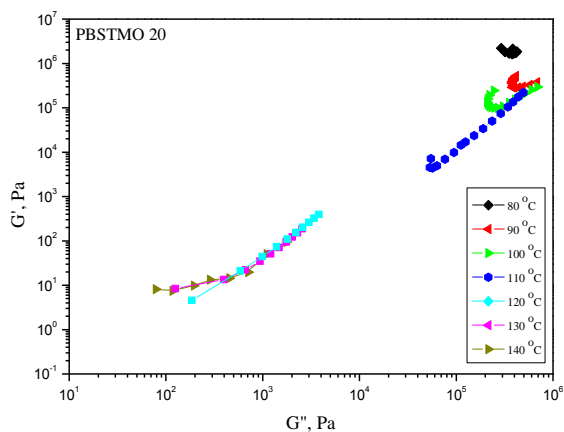
PBSTMO serija



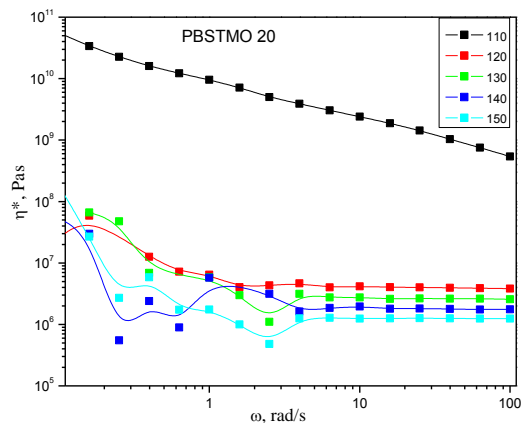
Slika 7.5.3 Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSTMO 10 pri različitim temperaturama



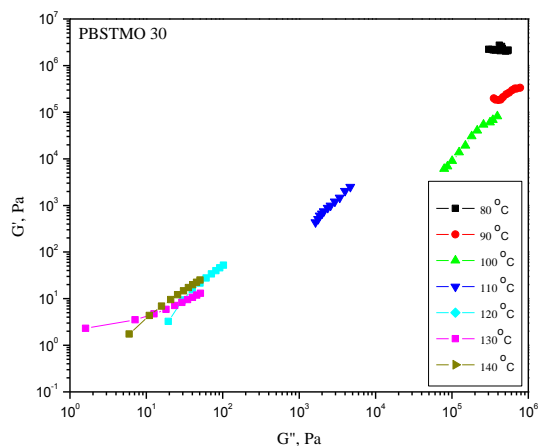
Slika 7.5.4. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSTMO 10 pri različitim temperaturama



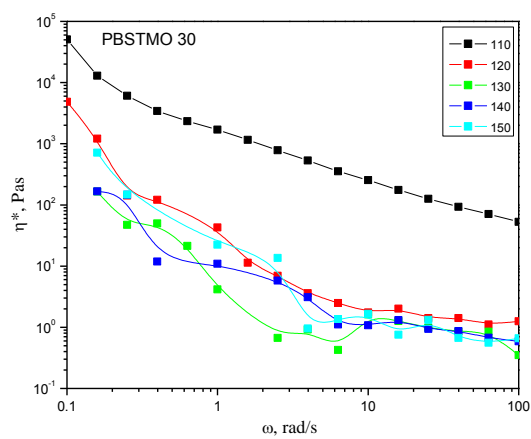
Slika 7.5.5. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSTMO 20 pri različitim temperaturama



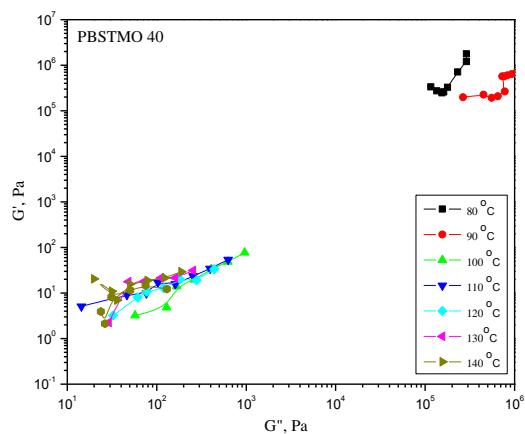
Slika 7.5.6. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSTMO 20 pri različitim temperaturama



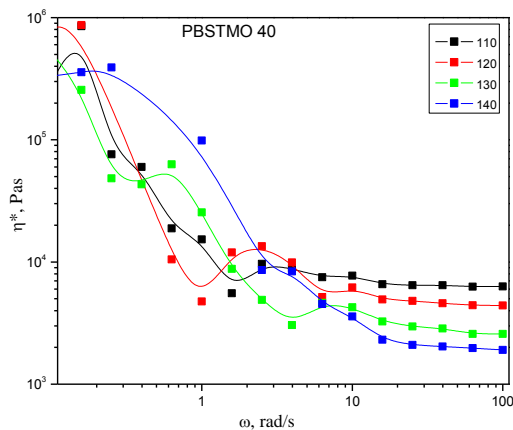
Slika 7.5.7. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSTMO 30 pri različitim temperaturama



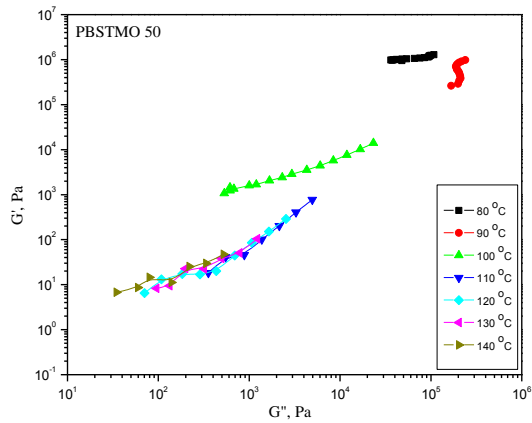
Slika 7.5.8. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSTMO 30 pri različitim temperaturama



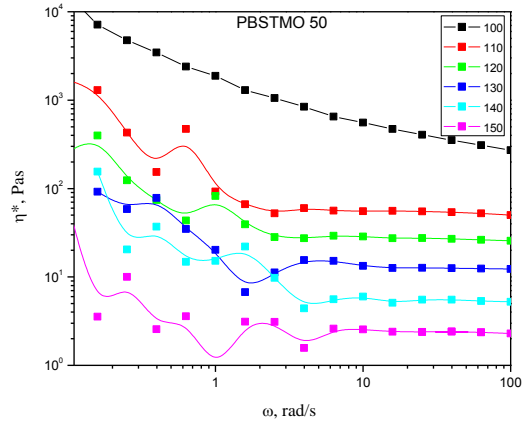
Slika 7.5.9. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSTMO 40 pri različitim temperaturama



Slika 7.5.10. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSTMO 40 pri različitim temperaturama

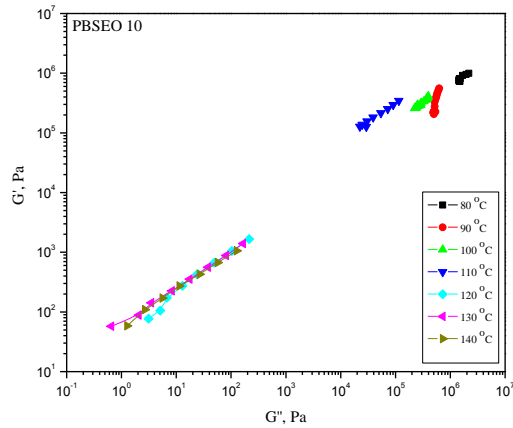


Slika 7.5.11. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSTMO 50 pri različitim temperaturama

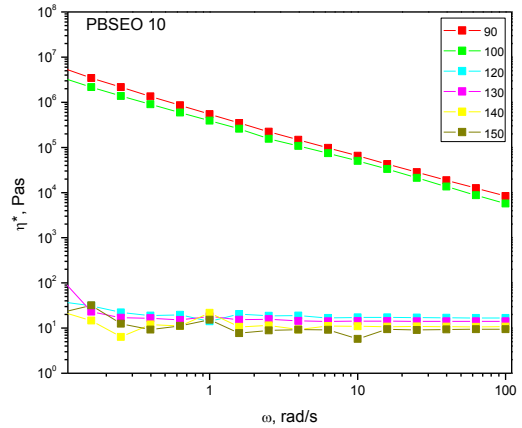


Slika 7.5.12. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSTMO 50 pri različitim temperaturama

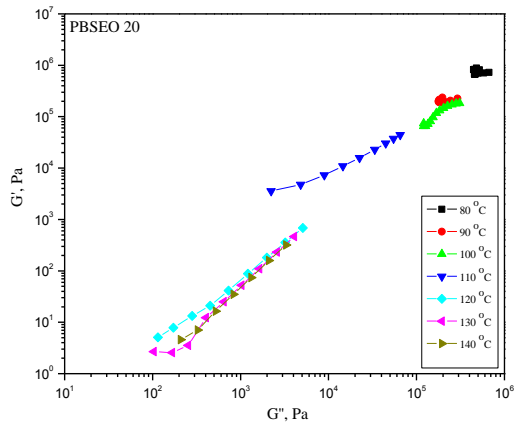
PBSEO serija



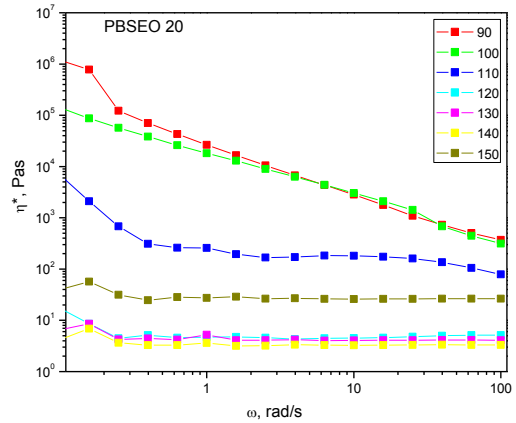
Slika 7.5.13. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSEO 10 pri različitim temperaturama



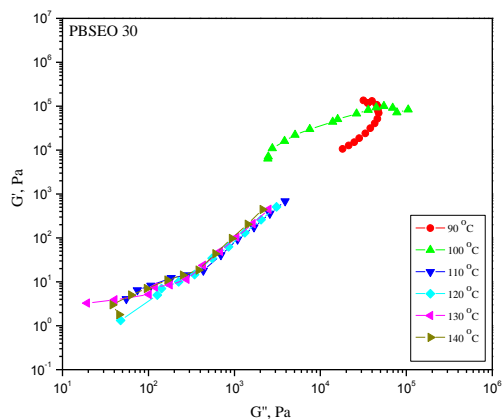
Slika 7.5.14. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSEO 10 pri različitim temperaturama



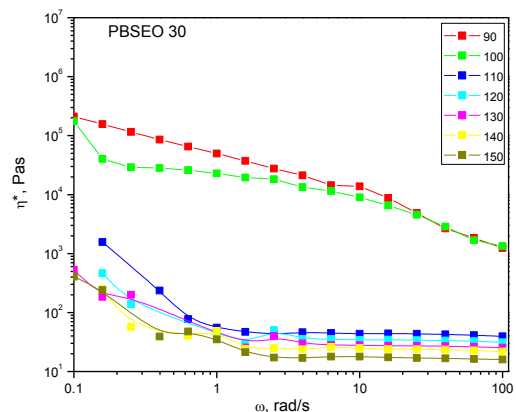
Slika 7.5.15. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSEO 20 pri različitim temperaturama



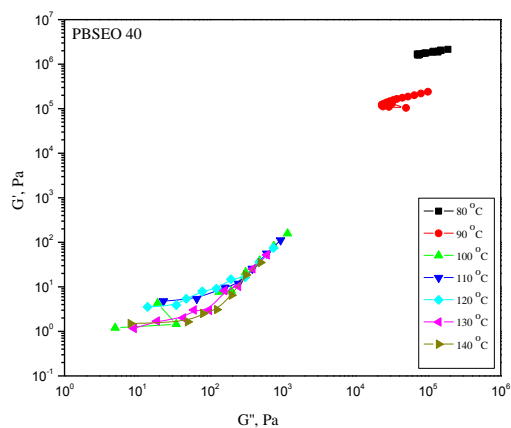
Slika 7.5.16. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSEO 20 pri različitim temperaturama



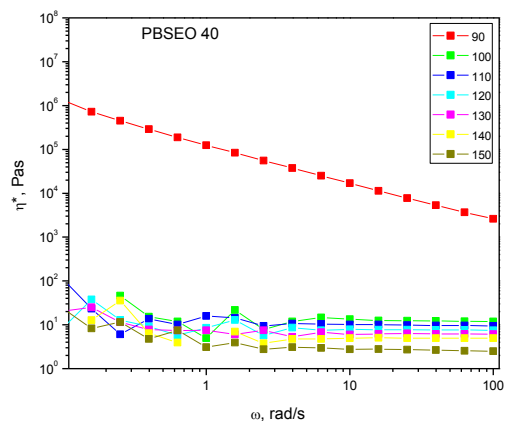
Slika 7.5.17. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSEO 30 pri različitim temperaturama



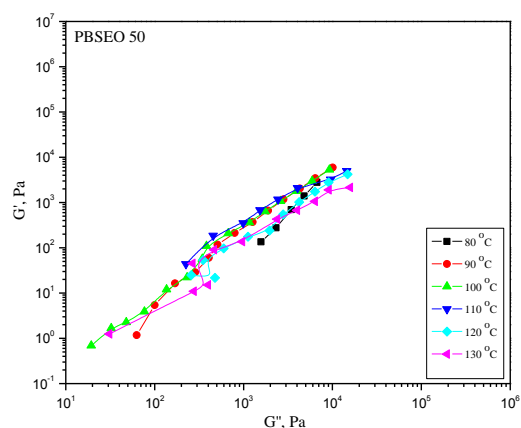
Slika 7.5.18. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSEO 30 pri različitim temperaturama



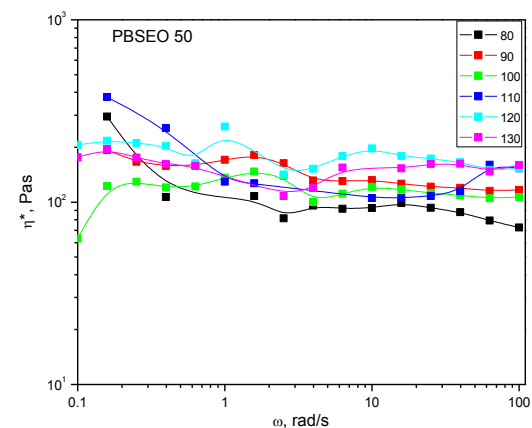
Slika 7.5.19. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSEO 40 pri različitim temperaturama



Slika 7.5.20. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSEO 40 pri različitim temperaturama



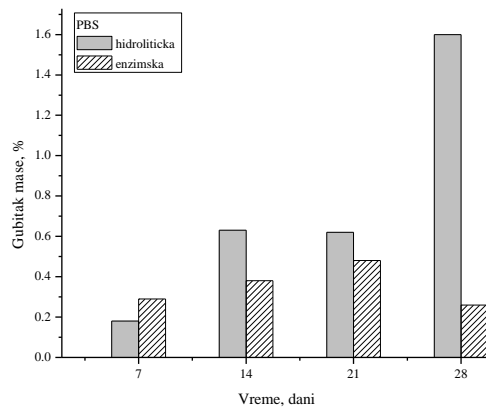
Slika 7.5.21. Zavisnost G' od G'' kopolimera PBSEO 50 pri različitim temperaturama



Slika 7.5.22. Zavisnost η^* od frekvencije kopolimera PBSEO 50 pri različitim temperaturama

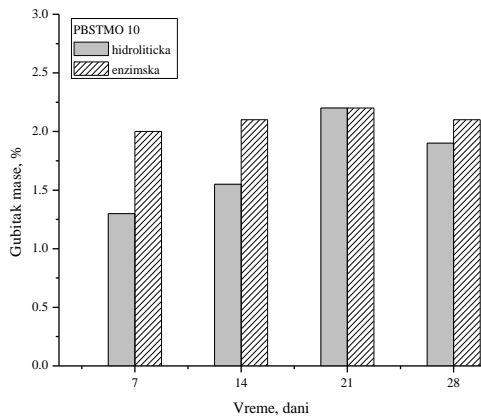
Prilog VI – Hidrolitička i enzimaska degradacija

PBS homopolimer

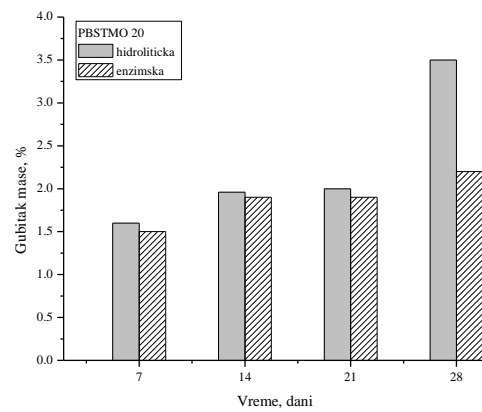


Slika 7.6.1. Hidrolitička i enzimaska degradacija homopolimera PBS

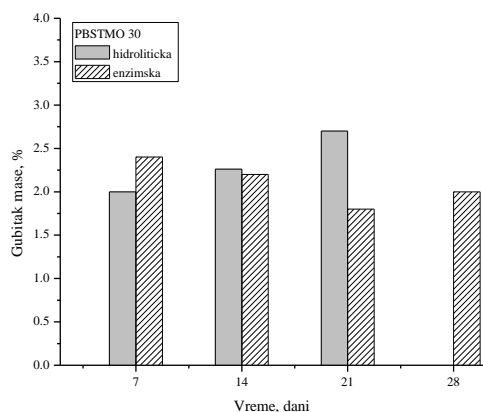
Serijski PBSTMO



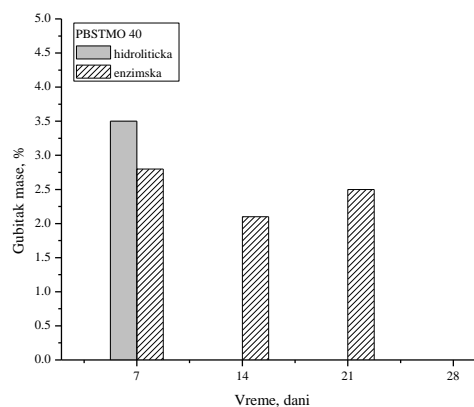
Slika 7.6.2. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSTMO 10



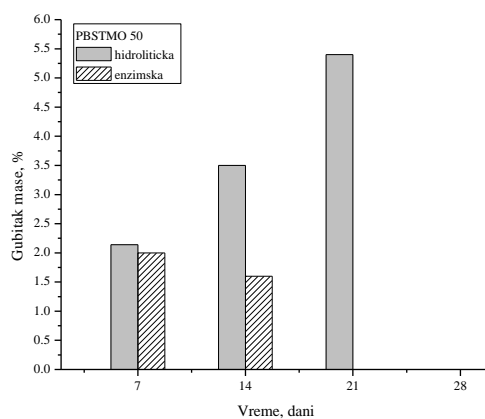
Slika 7.7.3. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSTMO 20



Slika 7.6.4. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSTMO 30

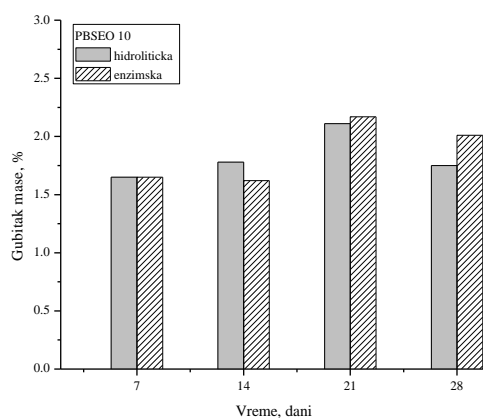


Slika 7.6.5. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSTMO 40

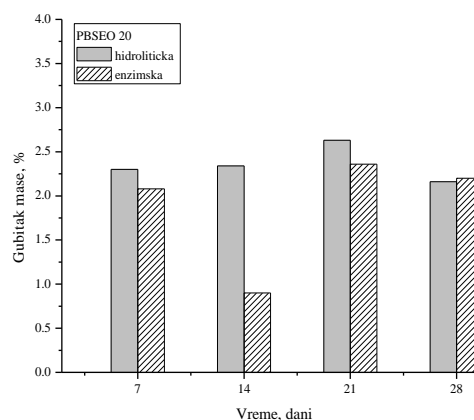


Slika 7.6.6. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSTMO 50

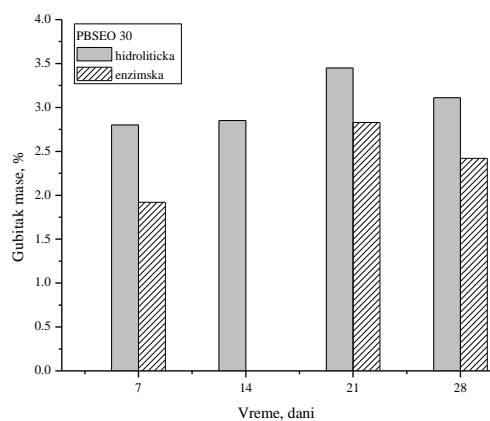
Serijski PBSEO



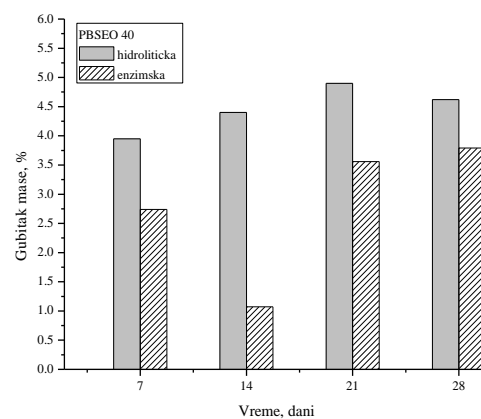
Slika 7.6.7. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSEO 10



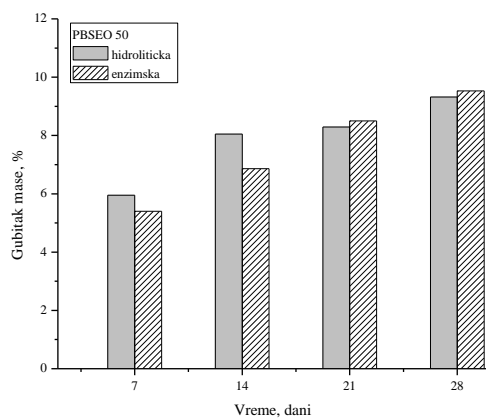
Slika 7.6.8. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSEO 20



Slika 7.6.9. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSEO 30



Slika 7.6.10. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSEO 40



Slika 7.6.11. Hidrolitička i enzimaska degradacija kopolimera PBSEO 50

Biografija Dragane Stamenić (rođ. Pepić), dipl. inž. tehnologije

Rođena je 1977. godine u Bijaću, gde je završila osnovnu školu.

U periodu od 1991. do 1995. pohađa srednju školu u Beogradu, V beogradsku gimnaziju.

Školske 1995/96. godine upisuju Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, smer Organska hemijska tehnologija i polimerno inženjerstvo.

Diplomirala je na Katedri za Organsku hemiju 2002. godine kod mentora prof. dr Gordane Ušćumlić.

Poslediplomske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Hemija i hemijska tehnologija, upisuje školske 2002/2003. godine kod mentora prof. dr Jasne Donlagić.

Školske 2007/08. godine prelazi na doktorske studije na Tehnološko-metalurškom fakultetu Univerziteta u Beogradu, naučna oblast Hemija i hemijska tehnologija, kod istog mentora prof. dr Jasne Donlagić.

Od maja 2003. do septembra 2012. godine zaposlena je na Tehnološko-metalurškom fakultetu kao istraživač saradnik.

Od 2003. godine Dragana Stamenić je učestvovala kao istraživač u izradi tri fundamentalna projekta, rukovodilac projekata prof. dr. Ivanka Popović, koji su finansirani od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

Od 2004. do 2006. godine učestvovala je na projektu bilateralne saradnje sa Republikom Slovenijom, kada je i kratko boravila na „Kemijском institutu” u Ljubljani.

Tokom 2004. godine je bila angažovana na inovacionom projektu „Razvoj kazeinskih lepkova za etikete na staklenu i PET ambalažu”, u okviru Programa tehnološkog razvoja finansiranog od strane Ministarstva nauke i tehnologije Republike Srbije.

Od školske 2002/03. godine angažovana je na izvođenju eksperimentalnih vežbi na predmetima „Hemija makromolekula“ i „Osnovi reologije“ na Tehnološko-metalurškom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

Dragana Stamenić je objavila sedam naučnih radova od čega je jedan rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21), dva rad u časopisu istaknutog međunarodnog značaja (M22), dva rada u časopisu međunarodnog značaja (M23) i dva rada u časopisu nacionalnog značaja (M52), kao i jedno poglavlje u knjizi (M44). Učestvovala je sa pet naučnih saopštenja na skupovima od međunarodnog značaja (M34) i sa šest naučnih saopštenja od nacionalnog značaja (M64), od toga jedno štampano u celini (M63).

Septembra 2012. godine zasniva novi radni odnos u Institutu za virusologiju, vakcine i serume „Torlak” u Beogradu.

Dragana Stamenić govori i piše engleski jezik.

IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisana Dragana Stamenić

Broj indeksa 35/07

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

„Sinteza, struktura i svojstva biodegradabilnih alifatskih poli(estar etara)“

Rezultat sopstvenog istraživačkog rada,

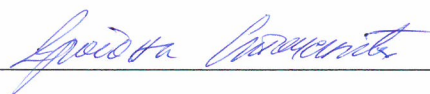
Da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova.

Da su rezultati korektno navedeni i

Da nisam kršio/a autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica

U Beogradu, 14.04.2014.

Dragana Stamenić



IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA

Ime i prezime autora Dragana Stamenić
Broj indeksa 35/07
Studijski program Hemija i hemijska tehnologija
Naslov rada „Sinteza, struktura i svojstva biodegradabilnih alifatskih poli(estar
etara)“
Mentor Prof. dr Jasna Đonlagić

Potpisana Dragana Stamenić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objava moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezima, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijam Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu 14.04.2014.

Dragana Stamenić



IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković” da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom :

„Sinteza, struktura i svojstva biodegradabilnih alifatskih poli(estar etara)“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima sam predala u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržine u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

Autorstvo

Autorstvo – nekomercijalno

Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 14.04.2014.

Dragana Stamenić