

Ida Myllymäki

**BIOHAJOAVIEN BIOPOLYMEERIEIN
TERMISTEN OMINAISUUKSIEN
MÄÄRITYS DIFFERENTIAALISELLA
PYYHKÄISYKALORIMETRIALLA**

Kandidaatintyö
Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta
Tarkastaja: Dosentti, yliopistonlehtori Terttu Hukka
Elokuu 2023

TIIVISTELMÄ

Ida Myllymäki: Biohajoavien biopolymeerien termisten ominaisuuksien määrittys differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrialla
Thermal Properties of Biodegradable Biopolymers with Differential Scanning Calorimetry
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Tekniikan ja luonnontieteiden TkK-tutkinto-ohjelma, kemia
Elokuu 2023

Biopolymeereillä tarkoitetaan orgaanisia polymeerejä, jotka on valmistettu joko luonnollisista raaka-aineista, tai jotka hajoavat ympäristöystävällisiksi rakenneosiksi. Tällaisten biohajoavien biopolymeerien käyttökohteet ovat todella monipuoliset, erityisesti niiden muovattavuuden ja hajoamisominaisuuksien ansiosta. Yhtenä avaintekijänä käyttökohteiden valinnassa ovat polymeerien termiset ominaisuudet. Ne antavat tärkeää tietoa polymeerin käyttäytymisestä eri lämpöolosuhteissa ja täten määrittävät pitkälti näiden käytettävyyden.

Työn tavoitteena on selvittää, millaisia lasittumis- ja sulamislämpötiloja biohajoavilla biopolymeereillä on mitattuna differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrialla (DSC differential scanning calorimetry) tai lämpötilamoduloidulla differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrialla (TMDSC, temperature modulated differential scanning calorimetry). Tarkoituksena on myös selvittää, onko tämän työn biopolymeereille tehty TOPEM-mittauksia (Mettler Toledon kehittämä edistysellinen TMDSC-tekniikka). Aihetta laajennettiin myös biopolymeerien biolääketieteellisiin sovelluksiin ja selvitettiin, millaisia sovelluskohteita biopolymeereillä on lääketieteessä niiden ominaisuuksien perusteella. Tutkittaviksi biopolymeereiksi valikoituivat poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi (PEG–PLA), poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi (PEG–PGA), polylaktidi–polyglykolidi (PLGA) ja poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi–polyglykolidi (PEG–PLGA). Työ on tehty kirjallisuusselvityksenä.

Differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria eli DSC on yksi laajimmin käytetty terminen analyysimenetelmä polymeerien ja muiden materiaalien transiitio- ja relaksaatioentalpioiden tutkimisessa. Termiset tapahtumat näkyvät endo- ja eksotermisinä piikkeinä mittauksen datasta piirrettyssä käyrässä, joista voidaan tunnistaa sulamis- ja lasittumislämpötilat. Lämpötilamoduloitu DSC-tekniikka kaupallistettiin noin 30 vuotta sitten ja se tarjoaa tarkempia mittaustuloksia lämpötilamodulaatioiden ansiosta. TOPEM-tekniikka perustuu tähän TMDSC-tekniikkaan, jonka käyttämä menetelmä kasvattaa mittaustarkkuutta entisestään.

Työssä käytettiin materiaalina myös sekoituksille ja seoksille tehtyjä tutkimuksia. Kirjallisuustyön tuloksiksi saatiin, että tavallisella DSC:llä on tehty tutkimuksia PEG/PLLA:n ja PEG/PLGA:n seoksille. PEG–PGA:lle ei löytynyt laisinkaan DSC:llä tehtyjä tutkimuksia, joten PEG:lle ja PGA:lle etsittiin kirjallisuutta erillisinä polymeereinä. PEG:lle lämpötilat on määritetty tavallisella DSC:llä, ja PGA on tutkittu sekä tavallisella DSC:llä että TMDSC:llä. Lisäksi TMDSC:llä mittauksia on tehty vain PEG/PDLLA:n seokselle ja PLGA:lle. Millekään työn biopolymeereistä ei ole tehty TOPEM-mittauksia. Tarkoituksena on jatkaa kyseisten biopolymeerien tutkimusta ja termisten ominaisuuksien määrittystä TOPEM-tekniikalla Tampereen yliopistolla Kemian tutkimuslaboratoriossa.

Avainsanat: biohajoava, biopolymeeri, lasittumislämpötila, sulamislämpötila, DSC, TMDSC, polyglykolidi, polyetyleeniglykoli, polylaktidi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. TAUSTAA BIOPOLYMEEREISTÄ	3
2.1 Luokittelu.....	3
2.2 Lasittumis- ja sulamislämpötila	4
3. POLYMEERIEN ESITTELY	6
3.1 Polymeerit	6
3.1.1 Polylaktidi	6
3.1.2 Poly(etyleeniglykoli)	8
3.1.3 Polyglykolidi	9
3.2 Poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi	10
3.3 Poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi.....	10
3.4 Polylaktidi–polyglykolidi	11
3.5 Poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi–polyglykolidi	12
4. BIOHAJOAVIEN BIOPOLYMEERIEN BIOLÄÄKETIETEELLISET SOVELLUKSET	13
5. DIFFERENTIAALINEN PYYHKÄISYKALORIMETRIA.....	15
6. BIOPOLYMEERIEN TERMISET OMINAISUUDET	17
6.1 Poly(etyleeniglykoli)/polylaktidi	17
6.2 Poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi.....	19
6.3 Polylaktidi–polyglykolidi	22
6.4 Poly(etyleeniglykoli)/polylaktidi-ko-polyglykolidi	24
6.5 Termisten ominaisuuksien vertailu	25
7. JOHTOPÄÄTÖKSET	28

LYHENTEET JA MERKINNÄT

ADSC	engl. alternating differential scanning calorimetry, vuorotteleva differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria
DSC	engl. differential scanning calorimetry, differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria
EO	etyleenioksidi
MDSC	engl. modulated differential scanning calorimetry, moduloitu differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria
PDLA	poly(<i>D</i> -laktidi)
PDLLA	Poly(<i>D,L</i> -laktidi)
PEG	poly(etyleeniglykoli)
PEO	polyetyleenioksidi
PGA	polyglykolidi
PLA	polylaktidi
PLGA	poly(laktidi– <i>ko</i> –glykolidi)
PLLA	poly(<i>L</i> -laktidi)
TMDSC	engl. temperature modulated differential scanning calorimetry, lämpötilamoduloitu differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria
TOPEM	Mettler Toledon kehittämä edistyksellinen TMDSC-tekniikka
T_g	lasittumislämpötila
T_m	sulamislämpötila

1. JOHDANTO

Kiinnostus biohajoavia biopolymeerejä kohtaan on kasvanut viime vuosina yhä enemmän. Huoli muovijätteen kerääntymisestä on vauhdittanut biohajoavien muovien nopeaa kehitystä. Tällaisten muovien tuotannon arvioidaan saavuttavan 40 % osuuden muovimarkkinoista vuoteen 2030 mennessä ja sen odotetaan korvaavan petrokemian muoveja ympäristöystävällisimmillä ja biohajoavilla vaihtoehdoilla monissa sovelluksissa elintarvikepakkauksista, elektroniikasta, maataloudesta ja tekstiileistä aina lääketieteen sovelluksiin. [1] Ympäristön suojeleminen ja jätemäärän vähentäminen tuotekehityksen taustalla ovat yhä tärkeämpiä näkökulmia. Biohajoavia biopolymeerejä voidaan tuottaa ei vain valmistamalla biopolymeerejä uusiutuvista luonnonvaroista, vaan myös valmistamalla sellaisia biopolymeerejä, jotka lopulta hajoavat ympäristöystävällisiksi tuotteiksi. Tällaisten tuotteiden määrä on kasvanut markkinoilla tasaisesti ja nopeasti. Polymeerijätteen määrän vähentäminen tulee tulevaisuudessa olemaan yhä suuremmassa roolissa jo tuotannosta lähtien. Kuluttajat ovat ilmaisseet haluavansa ympäristöystävällisiä, mutta silti ominaisuuksiltaan yhtäläisiä tuotteita verrattuna synteettisistä materiaaleista valmistettuihin tuotteisiin. [2]

Biohajoavien biopolymeerien käyttökohteet ovat todella monipuoliset, erityisesti niiden muovattavuuden ja hajoamisominaisuuksien ansiosta. Yhtenä avaintekijänä käyttökohteiden valinnassa ovat polymeerien termiset ominaisuudet. Ne antavat tärkeää tietoa polymeerin käyttäytymisestä eri lämpöolosuhteissa ja täten määrittävät pitkälti näiden käytettävyyden.

Tämän työn tavoitteena on selvittää, millaisia termisiä ominaisuuksia valituilla biopolymeereillä on mitattuina DSC- tai lämpötilamoduloidulla DSC-tekniikalla. Tarkoituksena on myös selvittää, onko tämän työn biopolymeereille tehty TOPEM-mittauksia. Lisäksi näiden termisten ominaisuuksien perusteella on tarkoitus kertoa biopolymeerien biolääketieteellisistä sovelluksista.

Aiheita pyritään selvittämään vastaamalla seuraaviin tutkimuskysymyksiin:

- Mille työhön valituista biopolymeereille on käytetty differentiaalisen pyyhkäisykalorimetrian mitäkin tyyppiä?
- Millaisia termisiä ominaisuuksia, erityisesti lasittumis- ja sulamislämpötiloja, biopolymeereillä on tehtyjen mittauksien perusteella?
- Mihin biolääketieteellisiin sovelluksiin biopolymeerejä voidaan käyttää?

Tässä työssä tutkitaan neljän eri biohajoavan biopolymeerin, kolmen kopolymeerin ja yhden tripolymeerin, termisiä ominaisuuksia, erityisesti lasittumis- ja sulamislämpötiloja, jotka on määritetty differentiaalisella pyyhkäisykalorimetrialla. Tutkittavat biopolymeerit ovat poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi (PEG–PLA), poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi (PEG–PGA), polylaktidi–polyglykolidi (PLGA) ja poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi–polyglykolidi (PEG–PLGA). Työ on tehty kirjallisuusselvityksenä.

Johdannon jälkeisessä luvussa esitetään taustaa biopolymeereille, kerrotaan niiden luokittelusta sekä lasittumis- ja sulamislämpötiloista. Luvussa 3 perehdytään kolmeen kopolymeeriin muodostamaan polymeeriin ja niiden ominaisuuksiin sekä työssä tutkittavaan neljään polymeeriin ja niiden ominaisuuksiin. Luvussa 4 kerrotaan näiden biopolymeerien biolääketieteellisistä sovelluksista. Luvussa 5 tutustutaan differentiaaliseen pyyhkäisykalorimetriaan analyysimenetelmänä, sekä sen erilaisiin tyyppihin ja luvussa 6 esitellään tutkittavien biopolymeerien termiset ominaisuudet. Viimeisessä luvussa esitellään tämän tutkimuksen johtopäätökset.

2. TAUSTAA BIOPOLYMEEREISTÄ

Biopolymeereillä tarkoitetaan orgaanisia polymeerejä, jotka on valmistettu joko luonnollisista raaka-aineista tai jotka hajoavat ympäristöystävällisiksi rakenneosiksi [2, s. 1]. Niiden käyttö on lisääntynyt viime vuosina, erityisesti polymeerien ympäristöystävällisyyden ja monipuolisen käytettävyyden vuoksi. Tässä luvussa tutustutaan biopolymeerien luokitteluun sekä termisistä ominaisuuksista lasittumis- ja sulamislämpötilaan.

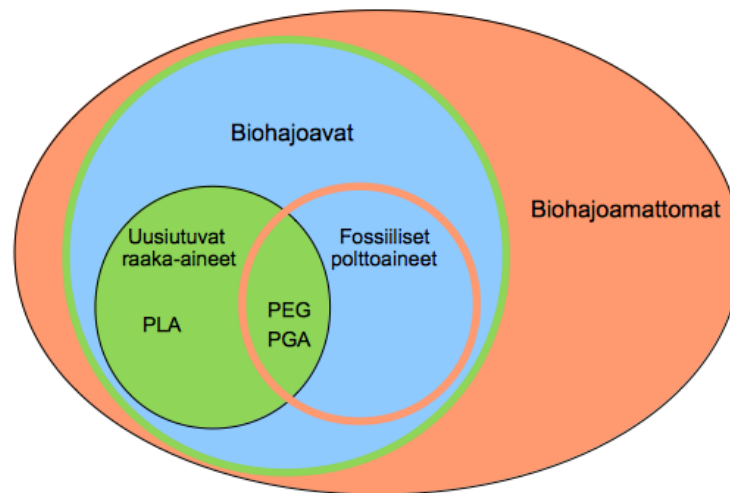
2.1 Luokittelu

Biopolymeerit voidaan jakaa kahteen ryhmään, joko niiden hajoavuuden tai niiden valmistuksessa käytettävien raaka-aineiden perusteella. Biopolymeerit voivat olla biohajoavia tai biohajoamattomia tai ne voidaan valmistaa biopohjaisista tai fossiilista polttoaineista. Hajoamattomia biopohjaisia biopolymeerejä onkin paljon enemmän kuin biohajoavia biopohjaisia biopolymeerejä. Luokittelu hajoavuuden perusteella jakaantuu vielä erilaisiin hajoamisprosesseihin, joita ovat fyysinen ja kemiallinen hajoaminen sekä biologisten mekanismien aiheuttama biologinen hajoaminen. Näistä eri vaihtoehdoista johtuen polymeeri voi olla hajoavaa, mutta ei biohajoavaa. [1]

Biohajoavuus keskittyy polymeerien toiminnallisuuteen siltä osin, miten ne hajoavat mikro-organismien, kuten homeiden, sienten ja bakteerien vaikutuksesta tietyssä ajassa ja ympäristössä. [1] Tässä työssä keskitytään nimenomaisesti biohajoaviin biopolymeereihin.

Biopolymeerien luokittelu valmistuksessa käytettävien raaka-aineiden perusteella jakautuu kemialliseen synteesiin, mikro-organismien tuotantotyyppiin ja luonnolliseen tyyppiin. Luonnollisella tuotantotyyppillä tarkoitetaan valmistusta, missä raaka-aineet ovat peräisin biomassasta eli kasveista peräisin olevista materiaaleista. [2]

Lopulta biopolymeerit saadaan jaoteltua kolmeen eri ryhmään biohajoavuuden ja niiden valmistukseen käytettävien raaka-aineiden perusteella. Ensimmäinen tyyppi on valmistettu biopohjaisista uusiutuvista raaka-aineista ja on biohajoava. Toinen tyyppi on valmistettu biopohjaisista uusiutuvista raaka-aineista, mutta ei ole biohajoava. Kolmas tyyppi on valmistettu fossiilisista polttoaineista ja on biohajoava. [1, s. 2] Tämä jaottelu on esitetty kuvassa 1, jossa on mukana myös tässä työssä esiintyvät polymeerit.



Kuva 1. Biopolymeerien jaottelu biohajoavuuden ja valmistukseen käytettävien raaka-aineiden perusteella. Mukailten lähde [1, s. 3].

Biopolymeerit voidaan luokitella myös niiden koostumuksen perusteella sekoituksiin, komposiitteihin tai laminaatteihin. Lämpöön reagoimisen perusteella saadaan taas biopolymeerit jaettua lämpömuovautuviksi muoveiksi, kertamuoveiksi tai elastomeereiksi. Tämän työn kannalta biopolymeerien jaottelu pääketjun kemiallisen luonteen perusteella [2] on merkittävä.

2.2 Lasittumis- ja sulamislämpötila

Polymeerit voivat olla kiteisiä, osakiteisiä tai amorfisia. Kiteisen polymeerin rakenne on hyvin järjestäytynyt ja säännöllinen, kun taas amorfisen polymeerin rakenne on satunnainen ja niiltä puuttuu säännöllinen järjestäytynyt rakenne [3, s. 8–10]. Suurin osa polymeereistä on osakiteisiä. Osakiteinen rakenne on näiden kahden rakenteen yhdistelmä eli rakenteesta löytyy sekä kiteisiä, että amorfisia alueita, joiden suhde vaihtelee. Tätä alueiden suhdetta kutsutaan kiteisyysasteeksi. Kiteisyys viittaa rakenteen järjestäytyneisyyteen ja säännöllisyyteen. Kiteisyysasteella on merkittävä vaikutus polymeerin ominaisuuksiin, kuten kovuuteen, tiheyteen ja sulamispisteeseen. [3, s. 8]

Amorfisen ja osakiteisen materiaalin ominaisuuksia kuvaa lasittumislämpötila T_g . Tässä lämpötilassa amorfiset alueet muuttuvat kiinteästä taipuisammaksi ja amorfisen polymeerin tila lasimaisesta kumimaiseen. Kun lämpötila on alle lasittumislämpötilan, molekyyliketjut ovat lasimaisesti paikallaan ja polymeeri käyttäytyy lasimaisesti. [3, s. 11]

Sulamislämpötila T_m kuvaa osakiteisen ja kiteisen materiaalin ominaisuuksia. Myös sulamispisteenä tunnetussa sulamislämpötilassa kiteiset alueet muuttuvat nestemäisiksi. Amorfisella materiaalilla ei ole siis laisinkaan sulamispistettä. Osakiteiset polymeerit alkavat pehmetä ennen lasittumislämpötilaa, mutta täysin nestemäinen olotila saavutetaan vasta sulamispisteessä. Osakiteisellä materiaalilla sulamislämpötila on korkeampi kuin lasittumislämpötila. [3, s. 11]

Lasittumis- ja sulamislämpötila antavat tärkeää tietoa polymeerin ominaisuuksista, sillä monet fysikaaliset ominaisuudet muuttuvat näissä lämpötiloissa. Lasittumislämpötilassa lämpölaajeneminen- ja kapasiteetti, taitekerroin, mekaaninen vaimennus ja sähköiset ominaisuudet muuttuvat. [4, s. 46] Nämä ja sulamispiste määrittävät suurelta osin polymeerin sovellukset ja käyttökohteet.

Kiteiset polymeerit sisältävät aina merkittävän amorfisen alueen, joka pystyy läpikäymään lasisiirtymän, eivätkä ole ikinä siis täysin 100 % kiteisiä. [3, s. 8] Lasisiirtymä tapahtuu vain amorfisten faasien kautta ja sulamispisteen alapuolella. Kiteistä polymeeriä kuumennettaessa käy se siis läpi kaksi siirtymää; toisen asteen siirtymän lasittumislämpötilassa eli niin kutsutun lasisiirtymän ja ensimmäisen asteen siirtymän, jossa tapahtuu kiteisten alueiden todellinen faasimuutos sulamispisteessä. [4, s. 52]

Lasittumis- ja sulamislämpötilan määrittämiseen on olemassa useita termomekaanisia menetelmiä, joista differentiaalinen pyyhkäisykalorimetria (DSC, differential scanning calorimetry) on yksi laajimmin käytetty. DSC mittaa lämpövirtaa, joka syntyy, kun näytettä lämmitetään, jäähdytetään tai pidetään isotermissesti vakio- T -lämpötilassa. DSC:llä voidaan tutkia endo- ja eksotermisiä vaikutuksia, mitata siirtymä- ja reaktioentalpioita ja tarkkoja lämpökapasiteetteja. [5, s. 12] Lisää DSC:stä ja sen eri tyypeistä luvussa 5.

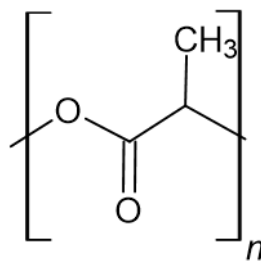
3. POLYMEERIEIEN ESITTELY

Tässä luvussa perehdytään neljään eri työssä käsiteltävään biohajoavaan biopolymeeriin. Ensin esitellään polymeereinä toimivat polylaktidi, poly(etyleeniglykoli) ja polyglykolidi. Tämän jälkeen esitellään tutkittavat kolme kopolymeeriä ja yksi tripolymeeri.

3.1 Polymeerit

3.1.1 Polylaktidi

Polylaktidi (poly(maitohappo), PLA) on lineaarinen alifaattinen ja termoplastinen [2, s. 18] poly(α -esteri). PLA:ta valmistetaan ensisijaisesti ionipolymeroimalla laktidia renkaanavautumispolymeraatiolla 140–180 °C:n lämpötiloissa käyttäen katalyyttinä tinayhdisteitä, kuten tinaoksidia. PLA:n lähtöaineena käytettävä laktidi on syklinen dimeeri, jota muodostuu kahden maitohappomolekyylin kondensaatiossa. Laktidia voidaan valmistaa maitohappokäymisellä uusiutuvista luonnonvaroista, kuten tärkkelystä erilaisten bakteerien avulla. PLA:ta voidaan valmistaa myös suoraan maitohaposta polykondensaatiolla, mutta teollinen tuotanto suosii maitohappokäymistä. [1, s. 6] PLA:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 2.

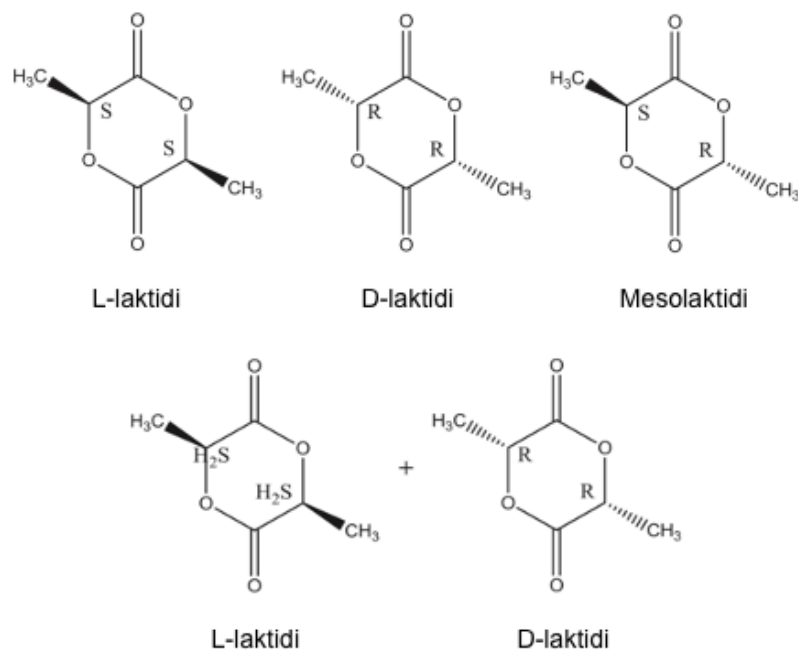


Kuva 2. PLA:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähdettä [1, s. 7].

Ominaisuuksiltaan PLA on hydrofobisempi kuin PGA ja sen metyyli sivuryhmän vuoksi ja se liukenee hyvin orgaanisiin liuottimiin. PLA on kovaa ja läpinäkyvää. Sen säänkestävyys ja työstettävyys ovat parempia kuin muilla biohajoavilla polymeereillä. Kuitenkin kiteytymisnopeus PLA:lla on hidas ja se on haurasta ja sen lämmönkestävyys on huonompi. Näitä ominaisuuksia voidaan parantaa sekoittamalla PLA:n kanssa muita polymeerejä tai täyteaineita. [2, s. 8–10] PLA on saanut paljon kiinnostusta sen biohajoavuuden, biologisen yhteensopivuuden ja uusiutuviin luonnonvaroihin

perustuvan alkuperän vuoksi [2, s. 10]. Käyttökohteet PLA:lle ovat monipuoliset ja uusia sovelluksia tutkitaan jatkuvasti lisää.

Jokainen maitohappomolekyylä, eli laktidin lähtöaine, sisältää yhden epäsymmetrisen hiilen. Tällöin maitohapolla on kaksi optisesti aktiivista muotoa: *L*-maitohappo ja *D*-maitohappo. Tästä seuraa, että laktidilla on kolme isomeerimuotoa, riippuen siitä mistä optisesti aktiivisista muodoista ne koostuvat: *L*-, *D*- tai mesolaktidista. Lisäksi *L*-laktidi ja *D*-laktidi muodostavat suhteella 50:50 raseemisen seoksen, *D,L*-laktidin. Nämä edellä mainitut aktiiviset muodot ja raseeminen seos muodostavat neljä eri PLA:n stereoisomeeriä. Isotaktisia stereoisomeerejä ovat poly(*L*-laktidi) (PLLA) ja poly(*D*-laktidi) (PDLA). Kaupallisesti saatava PLA on enimmäkseen PLLA:ta, sillä *L*-maitohappo on luonnossa esiintyvä isomeeri. [2, s. 7] Poly(*D,L*-laktidi) (PDLLA) voi olla joko syndiotaktista tai ataktista. [1, s. 7–9] Kaikista yleisimmin käytettyjä isomeerisiä muotoja ovat PLLA ja PDLLA. [2, s. 6–8] PLA:n lähtöaineen laktididimeerin isomeerit on esitetty kuvassa 3.



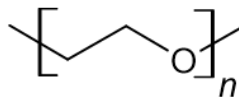
Kuva 3. PLA:n lähtöaineen laktididimeerin isomeerit sekä *L*- ja *D*-laktidin raseeminen seos suhteella 50:50. Muokattu lähteestä [1, s. 7–8].

PLA:n isomeereillä on kullakin eri kiteisyysasteet ja täten eri lasittumis- ja sulamislämpötilat. PLLA on kaikista kiteisin ja sen lasittumislämpötila on 53–63 °C ja sulamislämpötila 160–185 °C. Syndiotaktinen PDLLA on osakiteinen, jonka lasittumislämpötila on 43 °C ja sulamislämpötila 153 °C. PLLA:an verrattuna sen

lämpöominaisuudet ovat heikkomat. Amorfisen ataktisen PDLLA:n lasittumislämpötila on 50–55 °C ja sen vetolujuus on huomattavasti matalampi kuin PLLA:n. [1, s. 8–9]

3.1.2 Poly(etyleeniglykoli)

Poly(etyleeniglykoli) (PEG) on lineaarinen ja hydrofiilinen polyeetteri. Se on liukeneva veteen sekä lähes kaikkiin orgaanisiin liuottimiin. PEG on erittäin biologisesti yhteensopivaa ja myrkytöntä. [6, s. 1935] Se toimii yleensä biohajovana pehmittimenä [7] kopolymeereissä ja sekoituksissa. PEG:ä valmistetaan polymeroimalla etyleenioksidia (EO), jota valmistetaan teollisesti suuressa mittakaavassa eteenin epoksidaatiolla. [6, s. 1936] EO:sta valmistetaan polymeroimalla myös polyetyleenioksidia (PEO), mutta vain moolimassaltaan alle 20 000 g/mol polymeerejä kutsutaan PEG:si [8]. EO:ta valmistetaan pääasiassa fossiilipohjaisesta eteenistä, mutta viime vuosina on tehty tutkimusta uusiutuvan etanolin käytöstä EO:n valmistuksessa [9]. PEG:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 4.



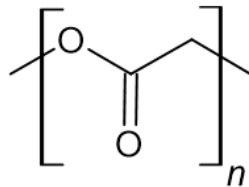
Kuva 4. PEG:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähdeettä [6].

Hiili–hiili-polymeerirungon sisältävien, radikaalipolymeraatiolla valmistettujen polymeerien, mukaan lukien PEG, katsotaan olevan biohajoamattomia. [10] Polymeerin stabiilisuus, tässä tapauksessa biohajoavuus, riippuu kuitenkin käytetyistä olosuhteista ja tärkeimpiä tekijöitä ovat vesipitoisuus, pH, lämpötila, altistuminen UV- valolle, entsyymien läsnäolo ja happi. [10] Oikeissa olosuhteissa ja muihin biohajoaviin polymeereihin yhdistettynä PEG on siis biohajoavaa.

Koska PEG voi esiintyä eri moolimassoilla, myös sen termiset ominaisuudet vaihtelevat moolimassan mukaan. PEG:n kiteisyys vaihtelee osakiteisestä kiteiseen. Sen kiteisyysaste vaihtelee välillä 83,8 %–96,4 %. Sulamislämpötila voi vaihdella välillä 1–66 °C [11, s. 696], mutta on moolimassasta huolimatta kuitenkin aina alle 70°C [12]. Lasittumislämpötila PEG:lle on moolimassasta riippuvainen mutta alle 0 °C. Esimerkiksi osakiteisen PEG 4000 lasittumislämpötilaksi on saatu –76,6 °C [12] ja PEG 5000 lasittumislämpötilaksi – 53 °C. [13]

3.1.3 Polyglykolidi

Polyglykolidi (poly(glykolihappo), PGA) on yksinkertainen lineaarinen alifaattinen ja termoplastinen polyesteri [1, s. 3]. PGA:ta voidaan valmistaa neljällä eri tavalla: glykolihapon, alkyyliglykolaatin tai glykolihapon suolan kondensaatiolla tai glykolidin renkaanavautumispolymeraatiolla. Glykolidi-väliaine syntetisoidaan glykolihapon dimerisaatiosta. Näistä tuotantotavoista glykolidin renkaanavautumispolymeraatio tuottaa korkeimman moolimassan PGA:ta. [2, s. 15] Valmistukseen käytettävät raaka-aineet voivat olla joko biomassaa tai fossiilipohjaista maakaasua. [1, s. 3] PGA:n valmistus on kuitenkin vielä kallista, ja teolliseen tuotantoon sopivia massatuotantotapoja riittävän korkean puhtausasteen väliaine-glykolidille tutkitaan koko ajan lisää. [2, s. 15] PGA:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 5.



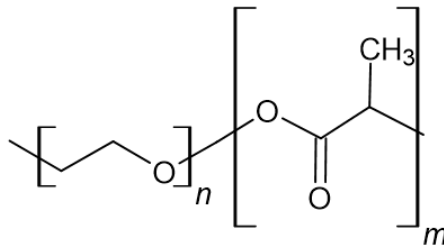
Kuva 5. PGA:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähde [1, s. 15].

Ominaisuuksiltaan PGA on hydrofiilistä, haurasta, nopeasti hajoavaa ja täysin kompostoituvaa. Rakenteeltaan PGA on samankaltainen kuin PLA, mutta siltä puuttuu metyyli sivuryhmä ja sillä on korkeampi lämpöväärityslämpötila [1, s. 3], mikä tekee siitä kestävämmän korkeammassa lämpötiloissa. PGA:lla on korkea kaasun läpäisemättömyys, minkä vuoksi sitä voidaan hyödyntää pakkausmateriaalina, esimerkiksi PET-pullojen valmistukseen. Muita käyttökohteita ovat öljyn talteenotto ja muut teolliset ja lääketieteelliset sovellukset. [1, s. 15]

PGA:sta valmistetuilla kuiduilla on korkea lujuus ja jäykkyys ja glykolidia kopolymeroidaankin muiden monomeerien kanssa, jotta syntyvien kuitujen jäykkyyttä saadaan vähennettyä. Kiteisyysaste PGA:lla on korkea, noin 45–55 %, minkä vuoksi se ei liukene useimpiin orgaanisiin liuottimiin. Sulamislämpötila on myös korkea, 200–225 °C ja lasittumislämpötila 35–40 °C. [1, s. 15]

3.2 Poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi

Poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi (PEG–PLA) on poly(etyleeniglykolin) ja polylaktidin muodostama kopolymeeri. PEG–PLA:ta valmistetaan kahdella eri tavalla: renkaanavautumis- tai anionisella renkaanavautumispolymeraatiolla. Ensimmäisessä käytetään katalyyttinä yleisimmin tinan suoloja ja jälkimmäisessä katalyyttinä toimii yleisesti kalium-, natriumalkoksidi tai butyyliilitium. [14] PEG–PLA:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 6.



Kuva 6. PEG–PLA:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähteitä [2] ja [6].

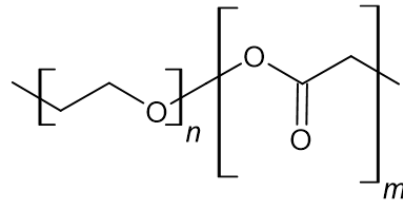
PEG on yksi soveltuvimmista stabilisaattoreista teollisuuden prosesseihin. Se on erinomainen biohajoava pehmitin alentamaan kiteisyysastetta ja sulamislämpötilaa, sekä lisäämään polymeerien lämpöstabiilisuutta. [15] Tässä kopolymeerissä PEG toimii siis tällaisena pehmittimenä ja laskee PLA:n kiteytymisnopeutta. Yli 50 % osuus PEG:iä kopolymeerissä kasvattaa kimmokerrointa kasvaneen kiteisyyden vuoksi. PEG alentaa kopolymeerin lasittumislämpötilaa. [8] PEG:n pehmittävä vaikutus vaikuttaa PEG–PLA:n mekaaniseen suorituskykyyn, ja murtovenymä ja iskunkestävyys kasvavat [7].

PEG:n ja PLLA:n seoksia tutkittaessa, molempien komponenttien sulamislämpötila laskee hieman toisen komponentin vaikutuksesta ja lasittumislämpötila laskee lineaarisesti PEG:n osuuden kasvaessa. Lisäksi PEG:n lisääminen seokseen kasvattaa vetolujuutta ja alentaa murtovenymää. [16]

3.3 Poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi

Poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi (PEG–PGA) on poly(etyleeniglykolin) ja polyglykolidin muodostama kopolymeeri. PEG–PGA:ta valmistetaan renkaanavautumispolymeraatiolla tai kationisella kopolymeraatiolla. Optimaaliset

polymeraatiot saavutetaan matalemmissa reaktiolämpötilassa kuin glykolidin homopolymeraatioissa. [17] PEG–PGA:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 7.

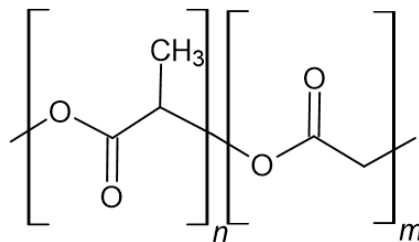


Kuva 7. PEG–PGA:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähteitä [2] ja [6].

Tässäkin kopolymeerissä PEG toimii pehmittimenä, PEG–PLA:n tapaan. Sekä sulamislämpötila että PGA:n kiteisyys laskee PEG:n osuuden kasvaessa [17], jolloin liukenevuus orgaanisiin liuottimiin kasvaa.

3.4 Polylaktidi–polyglykolidi

Polylaktidi–polyglykolidi (poly(laktidi–ko–glykolidi), PLA–PGA, PLGA) on hydrofobisen laktidin ja hydrofiilisen glykolidin muodostama kopolymeeri. Polymerointiin käytetään *L*-laktidia ja *D,L*-laktidia. [2, s. 15] PLGA on amorfista laktidi/glykolidi suhteella 25:75 ja osakiteistä suhteella 80:20. Laktidi/glykolidi suhteen kasvaessa, PLGA:n hajoamisnopeus laskee. [2, s. 15] PLGA:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 8.



Kuva 8. PLGA:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähdeä [2].

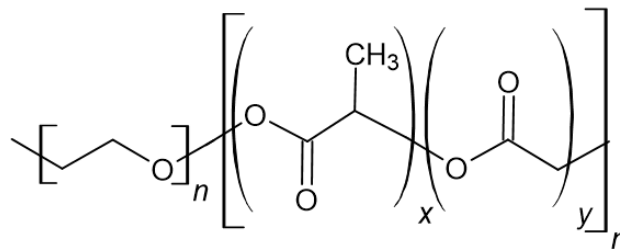
Matalan molekyylipainon PLGA:ta valmistetaan polykondensaatiolla korkeissa lämpötiloissa, yli 120 °C:ssa. Korkean molekyylipainon PLGA:ta valmistetaan renkaanavautumis polymeraatiolla käyttäen metallikatalyyttiä. Vaihtoehtoisena tekniikkana, joka on myös edullisempi biolääketieteellisissä sovelluksissa, on entsyymaattinen polymeraatio. Tässä myrkyllisten metallien kontaminaatio ei ole

mahdollista polymeeriin. PLGA:n sekvenssi vaikuttaa hajoamisnopeuteen huomattavasti. Satunnainen PLGA hajoaa nopeammin kuin sekvensoitu PLGA. PGA:n kopolymerointi PLA:n kanssa on tutkittu parantavan PLA:n ominaisuuksia, esimerkiksi kasvattamaan PLA:n kiteisyyttä ja sitä käytetään tässäkin tapauksessa muun muassa parantamaan polymeerin hajoamisnopeutta. [18]

Kiteinen PGA laskee PLGA:n kiteisyysastetta ja lisää hydraatio- ja hydrolyysinopeutta. PLA:n suuri pitoisuus PLGA:ssa tekee siitä vähemmän hydrofiilisen, jolloin se imee vähemmän vettä itseensä ja tällöin hajoaa hitaammin. PLGA:n fysikaaliset ominaisuudet riippuvat moolimassasta, laktidin ja glykolidin suhteesta, molekyylin pinnan muodosta ja varastointilämpötilasta. Mekaaniseen lujuuteen vaikuttavat niin ikään fysikaaliset ominaisuudet. PLGA:n kiteisyysaste vaikuttaa olennaisesti mekaaniseen lujuuteen, hydrolyysinopeuteen ja täten biohajoavuuteen. [19]

3.5 Poly(etyleeniglykoli)–polylaktidi–polyglykolidi

Poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi–polylaktidi (PEG–PLA–PGA, PEG–PLGA) on poly(etyleeniglykolin), polyglykolidin ja polylaktidin muodostama tripolymeeri. PEG–PLGA:ta valmistetaan niin ikään renkaanavautumispolymeroinnilla tai polymeroidaan käyttäen disykloheksyylikarbodi-imidiä ja *N*-hydroksisukkinamidia kytkentäaineina (DCC/NHS-reaktio). Kyseinen reaktio sisältää PLGA:n karboksylaation ja PEG:n aminoinnin. [20] PEG–PLGA:n toistuva rakenneyksikkö on esitetty kuvassa 9.



Kuva 9. PEG–PLGA:n toistuva rakenneyksikkö. Mukailten lähteitä [2] ja [6].

PLGA:n liitetty PEG parantaa PLGA:n hydrofiilisyyttä. Lisäksi PEG:n hyvä vesiliukoisuus ja liukoisuus orgaanisiin liuottimiin lisäävät myös PLGA:n liukoisuutta. Kokonaisuudessaan PEG–PLGA on ominaisuuksiltaan amfifiilinen. [20] Myöskin tässä tripolymeerissä PEG toimii pehmittimenä muiden PEG:iä sisältävien polymeerien tavoin, jolloin PLGA:n kiteisyysaste ja sulamislämpötila laskevat [20]. Kuten PLGA:ssa, myös tässäkin polymeerissä laktidi/glykolidi-suhteella on oleellisesti merkitystä polymeerin kiteisyyteen.

4. BIOHAJOAVIEN BIOPOLYMEERIEN BIOLÄÄKETIETEELLISET SOVELLUKSET

Biohajoavina ja myrkyttöminä materiaaleina tämän työn polymeerejä käytetään monien muiden käyttökohteidensa lisäksi biolääketieteellisissä sovelluksissa. Biohajoavilla polymeereillä tarkoitetaan lääketieteessä sellaisia polymeerejä, jotka muuttuvat ajan kanssa myrkyttömiksi hajoamistuotteiksi elimistössä määrittelemättä poistumisreittiä [2]. Polymeerien bioyhteensopivuus ja hajoamisaika tekevät niistä oivallisia käytettäväksi lääketieteessä. Biologinen ja kemiallinen hajoaminen ovat avainasemassa puhuttaessa biolääketieteellisistä sovelluksista.

Lääkeaineiden kuljetukseen erikoistuneissa laitteissa hyödynnetään biopolymeerien eri hajoamisaikoja, hydrofobisuutta ja näiden vaikutusta kiertoaikaan. PLGA:ta, PEG–PLGA:ta ja PEG–PLA:ta hyödynnetään tällaisissa laitteissa. PLGA:ta käytetään lääkeaineiden kuljetuksessa [1], kuten ibuprofeenin vapauttamisessa suoraan kudokseen. Samalla PLGA edistää uuden kudoksen muodostumista [21]. PEG–PLGA:sta on kehitetty lääkeaineiden kuljetukseen kehitettyjä biohajoavia laitteita, missä PEG muodostaa nanopallon päällystetyn pinnan [22]. PEG–PLGA tripolymeeristä muodostetaan nanopalloja, jotka voivat solujen tavoin kiertää kehossa pitkiäkin aikoja, eri hajoamisnopeuksilla, vaihtelemalla PEG:n osuutta. Tätä osuutta kasvattamalla voidaan vähentää esimerkiksi proteiinin adsorption epäspesifisiä vaikutuksia, verrattuna pelkkään PLGA:n. [23] Kolmi-haaraisista PEG–PLGA:sta on valmistettu polymeerisiä misellejä hydrofobisten lääkeaineiden kuljetukseen [19]. PEG–PLGA käytetään suonensisäisessä lääkeaineiden kuljetuksessa, missä nanohiukkasten kiertonopeutta voidaan säädellä PEG:n tiheydellä ja pintatiheydellä [24].

Myös PEG–PLA nanohiukkasia hyödynnetään [25] lääkeaineiden kuljetuksessa. Kopolymeeri voi parantaa hydrofobisten lääkeaineiden kuormaa, vähentää lääkeaineen purkausvaikutusta ja lisätä lääkeaineiden kiertoaikaa veressä [14]. PEG–PLA:sta valmistettuja nanohiukkasia on tutkittu myös käytettäväksi tietokonetomografiatutkimuksessa (CT), missä nanohiukkasiin on kapseloitu volframimetallia, jolloin tutkimus tuottaa paremman CT-kontrastin kuin jodipohjaiset varjoaineet [26].

Hydrogeelit ovat kolmiulotteisia polymeeriverkkoja, jotka imevät itseensä suuria määriä vettä, mikä tekee niistä biologisesti yhteensopivia ja tämä yhteensopivuus takaa kontrolloidun lääkeaineiden kuljetuksen [27]. Lääkeaineiden kuljetuksessa hyödyntämisen lisäksi hydrogeeleillä on monia muita sovelluskohteita. Ne eivät

tyypillisesti ole liukenevia kemiallisten siltasidoksien tai fysikaalisen ketjun sotkeutumisen vuoksi, mikä tekee niistä laajan sovelluskohteen lääketieteessä. Tällaisia hydrogeelejä valmistetaan PEG–PGA:sta ja PEG–PLGA:sta [23]. Hydrogeelejä voidaan käyttää antureissa, kontrolloidussa lääkkeiden annostelussa, biosensoreissa, tukirakenteissa, keinoitekaisissa elimissä, haavanhoitosidoksissa, fysiologisissa kalvoissa, piilolinseissä [28], kudostekniikassa tukirakenteissa ja implanteissa [26] sekä geeniterapiassa [29]. PEG–PGA-hydrogeelejä on tutkittu muiden lääkeaineen kuljettajien, esimerkiksi nanomolekyylien kanssa, ortopedisissä sovelluksissa, kuten luun pehmeiden ja kovien kudosten uudelleenmuodostuksessa [27].

Hyvien mekaanisten ominaisuuksien vuoksi voidaan biopolymeerejä hyödyntää erilaisissa lääketieteen tukirakenteissa. PLGA:ta käytetään biohajoavissa ompeleissa [1], suonensisäisissä stenteissä ja tapeissa. PLGA:ta käytetään hammaslääketieteessä hammasluun hoidossa ja paikkauksessa [1]. Samoin tavoin PLGA:ta voidaan käyttää väliaikaisten kudosten ja luun tukikehyksien materiaalina, sekä mahdollisesti implantoitavissa ruuveissa [2, s. 15]. PLGA:n mekaaniset ominaisuudet lisäävät edellä mainittujen laitteiden rakenteellista yhteensopivuutta. PLGA hajoaa kokonaan bulkkieroosion vaikutuksesta ja menettää yli 50 % mekaanisesta lujuudestaan alle kahdessa kuukaudessa, jolloin ongelmina voi olla hallitsematon lääkeaineiden vapautumisnopeus ja mahdollisesti hajoamisen seurauksena syntyvien maito- ja glykoli happojen kertymisestä johtuva bioyhteensopivuusongelma. [2, s. 15] Myös PEG–PGA:ta käytetään kudostekniikassa tukirakenteina [2].

Biopolymeerejä on tutkittu myös hyödynnettäväksi syövän hoidossa. PLGA nanopartikkeleita voidaan käyttää syöpähoidoissa kasvaimen kasvun estoon sekä pidentämään lääkeaineen kiertoaikaa kohdistetussa kasvaimen hoidossa. Myös PEG–PLA:sta voidaan valmistaa polymeerisiä misellejä, joita käytetään syöpien, kuten rintaja eturauhassyövän hoidossa, aktiivisesti kohdistettuun kiinteiden syöpäkasvainten uudissuonitukseen. [24]

Voidaan todeta, että tämän työn PEG:iä sisältävien polymeerien sovelluskohteita ovat enimmäkseen lääkeaineiden kuljetukseen erikoistuneet erilaiset laitteet ja nanopartikkelit. PLGA:n hyvät mekaaniset ominaisuudet ja sen monomeerien kemiallinen yhteensopivuus tekevät siitä myös lääkeaineiden kuljetuksen ohella erinomaisen käytettäväksi erilaisissa lääketieteellisissä tukirakenteissa. Polymeerien biolääketieteellisistä sovelluksista on mainittu tämän työn kannalta oleellimmat, ja todellisuudessa sovelluskohteita on enemmän, sillä biolääketiede on jatkuvasti kehittyvä tieteenala ja uusia käyttökohteita PEG:lle, PGA:lle, PLA:lle ja niiden polymeeriyhdistelmille tulee kehittymään lisää tulevaisuudessa.

5. DIFFERENTIAALINEN PYYHKÄISYKALORIMETRIA

Differentiaallinen pyyhkäisykalorimetria eli DSC on yksi laajimmin käytetty terminen analyysimenetelmä polymeerien ja muiden materiaalien transiitio- ja relaksaatioentalpioiden tutkimisessa. [5, s. 12] DSC-tyyppejä on kaksi: lämpövuoto DSC ja kompensatio DSC. Lämpövuoto DSC mittaa lämpötilavaihteluita näytteen ja vertailunäytteen välillä. Kompensatio DSC mittaa lämpötehon eron, joka tarvitaan näytteen ja vertailunäytteen pitämiseen samassa lämpötilassa, kun niitä lämmitetään erillään. [30, s. 786] Näistä mittauksista saadusta datasta voidaan piirtää DSC-käyrä, jossa lämpövirta esitetään lämpötilan funktiona. [5, s. 12] Termiset tapahtumat näkyvät endo- ja eksotermisinä piikkeinä käyrässä ja niistä voidaan tunnistaa sulamis- ja lasittumislämpötila. [5, s. 67–73]

Noin 30 vuotta sitten uusi DSC:n tekniikka kaupallistettiin. Tässä tekniikassa on lisätty pieniamplitudista lämpötilamodulaatiota tavanomaisen DSC:n päälle, eli näytettä jäähdytetään ja lämmitetään vuorotellen. Eroista huolimatta tekniikka perustuu samaan periaatteeseen moduloidusta lämmitysnopeudesta ja lämpövirtaussignaalien Fourier-muunnoksista. Uutta tekniikkaa kutsutaan yleisesti lämpötilamoduloiduksi DSC:ksi (TMDSC, temperature modulated differential scanning calorimetry) ja sen tekniikka täydentää tavanomaisesta DSC:stä saatavaa tietoa ja täten tarjoaa tarkempia mittaustuloksia. Laitteen valmistajasta riippuen on markkinoilla saatavilla useita eri versioita, joilla nimestä huolimatta viitataan yleisesti TMDSC-tekniikkaan. Esimerkkeinä TMDSC:stä on TA Instrumentin moduloitu DSC (MDSC, modulated differential scanning calorimetry) ja Mettler-Toledon vuorotteleva DSC (ADSC, alternating differential scanning calorimetry) ja TOPEM. Ero edellisten tekniikoiden välillä on valmistajan lisäksi myös koneen käyttämä ohjelmisto. [31]

Vuonna 2005 Mettler Toledo esitteli uuden TMDSC-tekniikan, TOPEM:n. Tässä tekniikassa stokastiset lämpötilamodulaatiot, lämmitys- ja jäähdytysnopeuden modulaatiot, asetetaan tavallisen DSC-skannauksen taustalla olevan nopeuden päälle. Kyseiset modulaatiot koostuvat lämpötilapulsseista, joiden suuruus on vakio ja merkki vuorotteleva. Pulssien kesto on satunnainen käyttäjän määrittelemien rajojen sisällä. [31] TOPEM:lla termisten ominaisuuksien määrittäminen on entistä tarkempaa.

Mittaustuloksena saadaan lämpövirtasignaali, josta voidaan arvioida kvasistaattinen lämpökapasiteetti sekä erottaa toisistaan korreloivat ja ei-korreloivat komponentit lämmitysnopeuden suhteen eli TMDSC-tekniikasta tutut käänteinen ja ei-käänteinen lämpövirta. [31] TOPEM:ssa käytettävä PEM-tekniikka, eli matemaattinen menetelmä, mahdollistaa näytteen analysoinnin tällä laajalla taajuusalueella yhdellä mittauksella ajan ja lämpötilan funktiona. PEM eliminoi instrumentaaliset vaikutteet ja laajentaa mitattavaa taajuusaluetta. Etuina muihin TMDSC-tekniikoihin verrattuna, TOPEM yksinkertaistaa käyrien tulkintaa. Se mahdollistaa tarkan ominaislämpökapasiteetin laskennan pulssivasteesta sekä automaattisen ominaislämmön säädön, joka mahdollistaa tarkkojen taajuusriippuvien lämpökapasiteettiarvojen määrittämisen yhdellä mittauksella. Menetelmä mahdollistaa alhaisten energian siirtymien tai toisiaan lähellä sijaitsevien lämpötilariippuvien vaikutusten mittaamisen [32], jolloin mittaustarkkuus kasvaa.

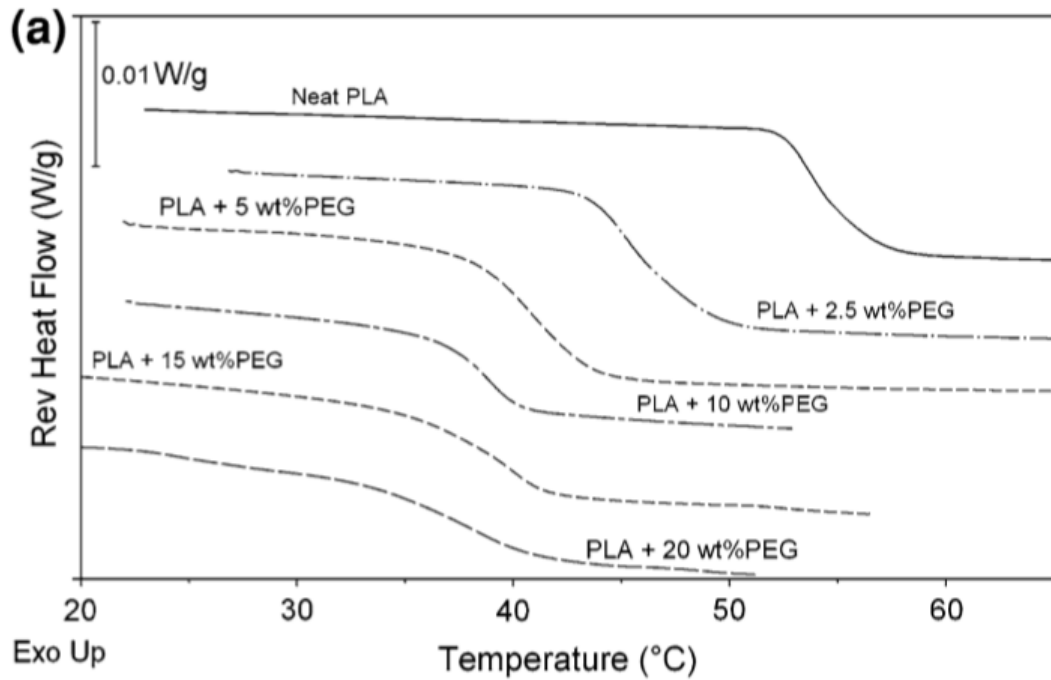
6. BIOPOLYMEERIEEN TERMISET OMINAISUUDET

Tässä luvussa tutustutaan luvussa 3 esitettyjen polymeerien termisiin ominaisuuksiin, lasittumis- ja sulamislämpötiloihin, jotka on mitattu DSC:llä tai TMDSC:llä. Kustakin biopolymeeristä on pyritty löytämään kaksi tehtyä tutkimusta, poikkeuksena PEG–PGA, jonka termiset ominaisuudet tutkitaan sen polymeerien avulla.

6.1 Poly(etyleeniglykoli)/polylaktidi

PEG–PLA:lle on tehty lukuisia tutkimuksia tavallisella DSC:llä, mukaan lukien tutkimukset erilaisille sekoituksille, joissa on mukana esimerkiksi savea. Tutkimuksia on tehty myös TMDSC:llä, kuten Courgneau et al. [33] tekemässä tutkimuksessa, jossa kahta eri pehmitintä, PEG 300 ja asetyylitributyylisitraattia, lisättiin 2,5 massaprosentista 17 massaprosenttiin asti PDLLA:an ja määritettiin näiden sekoitusten rakenneominaisuudet. Tutkimuksessa selvitettiin termisistä ominaisuuksista lasittumislämpötila. [33]

Termiset analyysit suoritettiin TA Instrumentin MDSC-laitteella Q100 tyypiatmosfäärissä. Näytteet massaltaan 10 mg asetettiin ilmatiiviisiin alumiiniastioihin pehmittimen haihtumisen estämiseksi. Kuumennukset suoritettiin sinimuotoisella lämpötilamodulaatiolla kuumennusnopeudella 1 °C/min 80 sekunnin jaksolla $\pm 1,5$ °C:n modulaatiolla lämpötilavälillä 10–80 °C. Mittaus suoritettiin kolminkertaisena ja tuloksena PEG alensi selvästi PLA:n lasittumislämpötilaa. 17 massaprosentin PEG-osuudella PEG/PLA:n sekoitukselle saatiin lasittumislämpötilaksi 37 °C. [33] Kuvassa 10 on esitetty PEG/PLA sekoituksen MDSC-mittauksen DSC-käyrä.



Kuva 10. Poly(etyleeniglykoli)/polylaktidi sekoituksen (PEG/PLA) MDSC-mittauksen DSC-käyrä. [33]

Sungsanit et al. [34] tekemässä tutkimuksessa määritettiin PLLA/PEG sekoitusten kiteytymis- ja sulamiskäyttäytymistä tavallisella DSC:llä neljällä eri PEG 1000-pitoisuudella. Mittaukset suoritettiin TA Instrumentin 2920 differentiaalista pyyhkäisykalorimetria. Mittaukset aloitettiin lämmittämällä näytteet 473 K:n ja pitämällä niitä tässä lämpötilassa 5 minuuttia. Tämän jälkeen näytteet jäähdytettiin 253 K:iin nopeudella 10 K/min ja pitämällä niitä tässä lämpötilassa taas 5 minuuttia. Toinen lämmityssykli suoritettiin lämmittämällä näytettä 253 K:sta (-20 °C) 473 K:n (200 °C) nopeudella 10 K/min (10 °C/min) ja lasisiirtymä ja sulamislämpötila määritettiin tästä toisesta syklistä. [34]

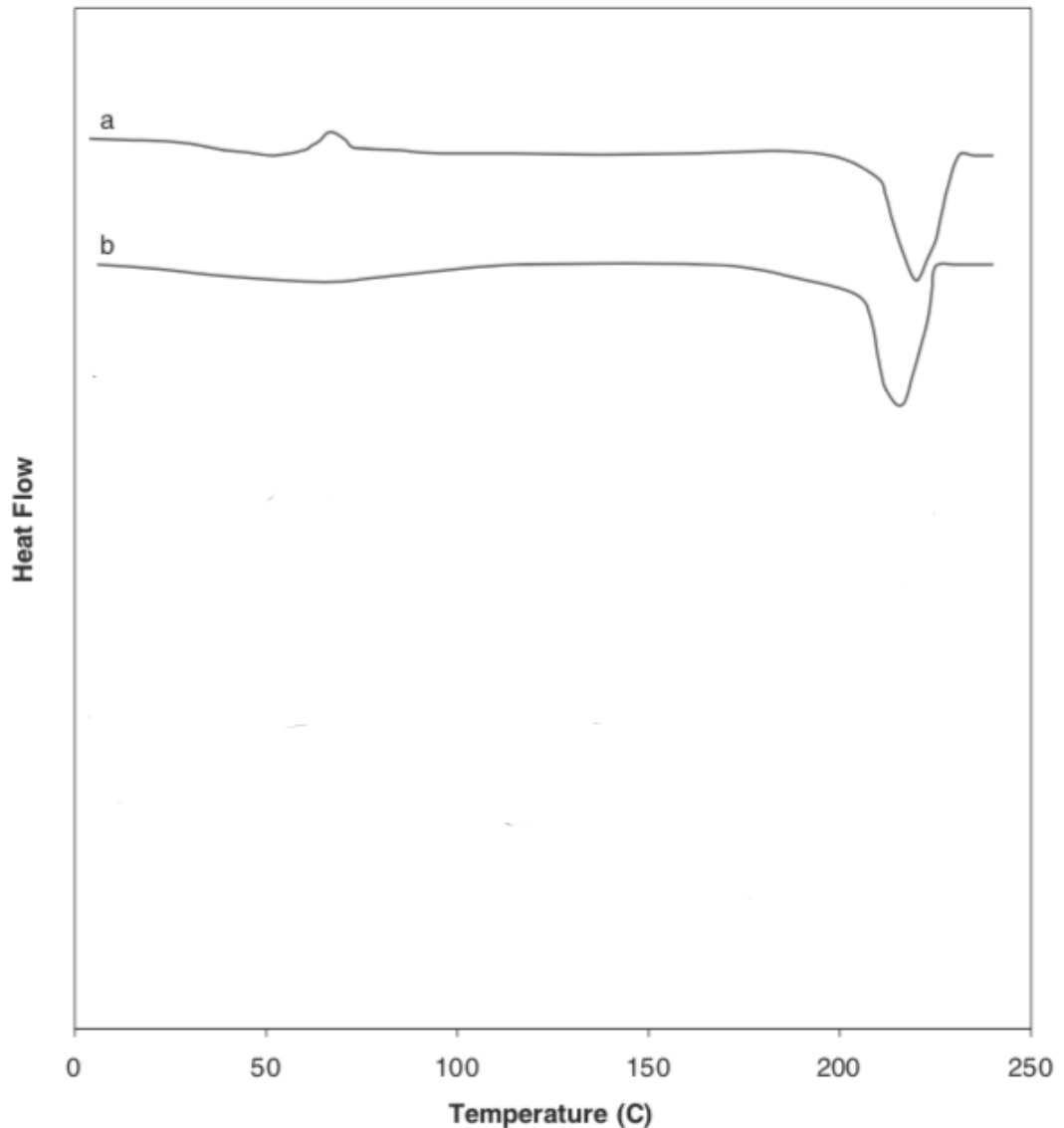
PEG 1000 pitoisuudella 5 wt-% PLLA/PEG sekoitusten lasittumislämpötilaksi saatiin 319 K (46 °C), 10 wt-% 311 K (38 °C) ja 15 wt-% ja 20 wt-% kummallakin lasittumislämpötilaksi saatiin 306 K (33 °C). Vastaavasti sulamislämpötiloiksi vastaavilla pitoisuuksilla saatiin pienimmästä pitoisuudesta suurimpaan 443 K (170 °C), 443 K (170 °C), 441 K (168 °C) ja 440 K (167 °C). Tutkimuksessa tulokseksi saatiin myös, että sekoituksissa puhtaaseen PLLA:n verrattuna, on PEG selvästi yhteensopiva ja tehokas PLLA:n kanssa. Lasittumislämpötilat madaltuivat lisääntyneen ketjun liikkuvuuden vuoksi, PEG-pitoisuuden noustessa. [34]

6.2 Poly(etyleeniglykoli)–polyglykolidi

PEG–PGA kopolymeerille ei ole tehty mittauksia DSC:llä. Kuitenkin sen sisältämille PEG:lle ja PGA:lle on tehty lukuisia tutkimuksia, jotka antavat tärkeää tietoa näiden polymeerien termisistä ominaisuuksista ja joita vertailemalla voidaan täten ennakoida kopolymeerin termistä käyttäytymistä.

Ramdhanie et al. [35] ovat tehneet tutkimuksen polylaktidin ja polyglykolidin sähköpuristettujen seosten lämpö- ja mekaanisesta karakterisoinnista. Tutkimus tehtiin sekä tavallisella että moduloidulla DSC:llä. Tehdyssä tutkimuksessa käytettiin TA Instrumentin Q1000 differentiaalista pyyhkäisykalorimetria. Lämpötilaprofiili ohjelmointiin Thermal Advantage for Q Series -ohjelmistolla ja tiedot analysoitiin Universal Analysis 2000 -ohjelmalla. Näytteet kuumennettiin 0 °C:sta 270 °C:seen nopeudella 5 °C/min ja jäädytettiin sitten 270 °C:sta 0 °C:seen nopeudella 5 °C/min. Näyte asetettiin erilliseen alumiiniastiaan ja jaksotettiin kahdesti tavallisella ja kerran moduloidulla DSC:llä. [35]

Tavallisella DSC:llä tehtiin mittaukset pelletille, sekä sähkösuihkutetuille PGA-kuiduille. Kuitujen suuntautuminen oli joko satunnainen tai lineaarinen toisiinsa nähden. Mittaukset suoritettiin kahdessa syklissä. Pelletille ensimmäisellä syklillä mitattu lasittumislämpötila oli 38 °C ja toisella syklillä 42 °C. Sulamislämpötila pelletille sekä ensimmäisellä että toisella syklillä oli 222 °C. Lineariselle PGA:lle ensimmäisellä syklillä mitattu lasittumislämpötila oli 29 °C ja toisella syklillä 39 °C, ja sulamislämpötila ensimmäisellä ja toisella sykleillä 218 °C ja 220 °C. Satunnaiselle PGA:lle toistettiin mittaus kahdesti, joista ensimmäisellä kerralla ensimmäisellä syklillä lasittumislämpötila oli 40 °C ja toisella syklillä 38 °C, lasittumislämpötila ensimmäisellä syklillä oli 219 °C ja toisella 221 °C. [35] Kuvassa 11 on esitetty PGA pelletin ja PGA-kuitujen ensimmäisen lämmityssyklin DSC-käyrät.

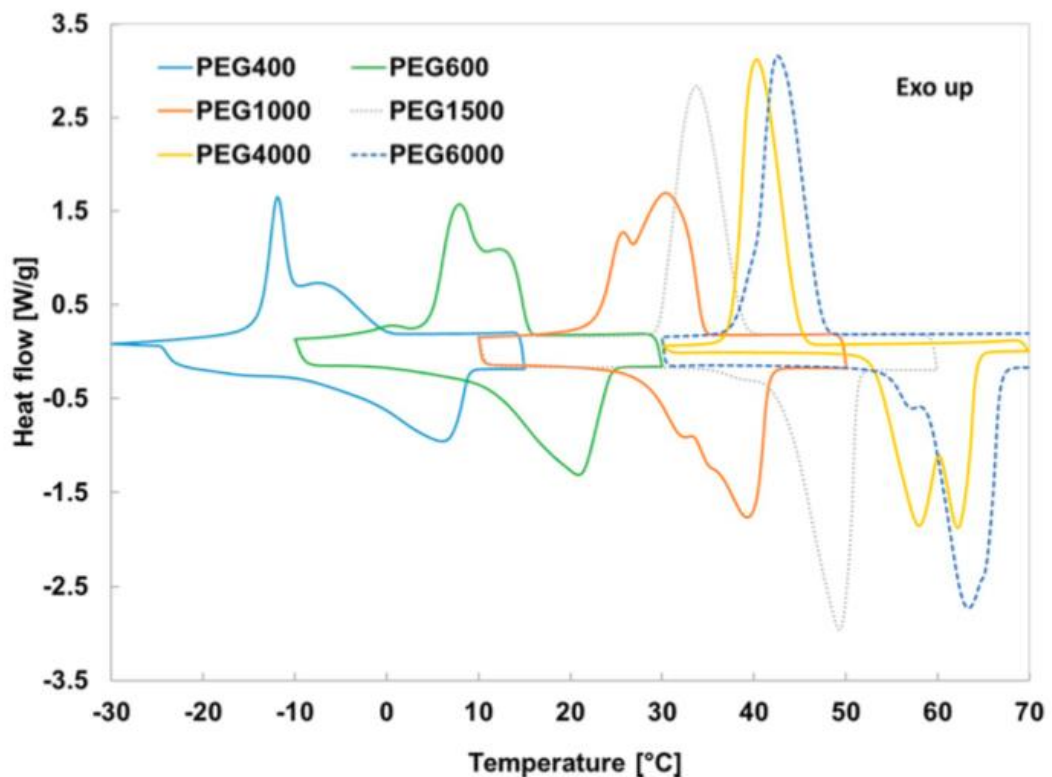


Kuva 11. Tavallisen DSC-mittauksen ensimmäisen lämmityssyklin DSC-käyrä polyglykolidille (PGA). Käyrä a kuvaa PGA-pelletin mittaustulosta ja käyrä b sähkösuikketun, satunnaisesti orientoituneiden PGA-kuitujen mittaustulosta. [35]

Toisessa mittauksessa satunnaiselle PGA:lle ensimmäinen sekä toinen sykli antoivat lasittumislämpötilaksi 40 °C ja sulamislämpötila ensimmäisellä syklillä oli 219 °C ja toisella 220 °C. [35] Moduloidulla DSC:llä mitattu lasittumislämpötila PGA:lle oli 31 °C sekä satunnaisella että lineaarisella muodolla. Sulamislämpötila satunnaisella PGA:lle oli 221 °C ja lineaarisella 220 °C. [34] Valmistajalta saadut lasittumis- ja sulamislämpötilat olivat 42 °C ja 222 °C, joten sekä tavallisella että moduloidulla DSC:llä mitatut lämpötilat vastaavat hyvin näitä arvoja.

Paberit et al. [36] tekemässä tutkimuksessa kuudelle eri moolimassaiselle PEG:lle tehtiin tavallisella DSC:llä mittaukset ja määritettiin moolimassan vaikutusta faasimuutoksien

aikaiseen käytökseen. Tutkimuksessa käytettävät eri moolimassaiset PEG:t olivat PEG 400, PEG 600, PEG, 1000, PEG 1500, PEG 4000 JA PEG 6000. Tutkimuksessa käytettiin Mettler Toledon differentiaalista pyyhkäisykalorimetria. Näytteet massaltaan 10–30 mg asetettiin alumiiniastioihin ja mittaukset suoritettiin kahdessa 60 syklin ajossa lämpötilanmuutoksella 5 °C/min. Jälkimmäinen mittaus suoritettiin vähentämällä lämpötilan muutosnopeutta peräkkäisissä jaksoissa 4,3,2 ja 1 °C/min, joille ajettiin yksi sykli aina yhtä lämmitysnopeutta kohden. Lisäksi lämpötilaväliä muutettiin ja nostettiin moolimassan kasvaessa kokeen kokonaisajan lyhentämiseksi. [36] Tuloksena eri moolimassaisille PEG:lle sulamislämpötilaväliksi saatiin määritettyä 5,8–62,1 °C. [36] Kuvassa 12 on esitetty mittauksen DSC-käyrä.



Kuva 12. Kuuden eri moolimassaisen poly(etyleeniglykolin) (PEG) DSC-mittauksen normalisoitu DSC-käyrä lämmitysnopeudella 5 °C/min. [36]

Arias et al. [37] tutkivat tavallisella DSC:llä PEG 6000 ominaisuuksia, yhdessä toisen hydrofiilisen lääkeainekuljettajan, oksatsepaamin, kanssa. Tutkimuksen tarkoituksena oli optimoida materiaalien kuljettamis- ja liukenemisominaisuuksia. Mittauslaitteena käytettiin Mettler Toledon DSC mallia FP85. Näyte, jonka massa oli $10 \pm 0,1$ mg, laitettiin alumiiniastiaan ja kuumennettiin 30 °C:sta 300 °C:n nopeudella 10 °C/min. Mittaus näytteelle suoritettiin kolme kertaa. PEG 6000 esitti endotermisen piikin lämpötilassa $73,2 \pm 0,1$ °C [37], jolloin tämä kyseinen lämpötila tulkitaan sulamislämpötilaksi.

6.3 Polylaktidi–polyglykolidi

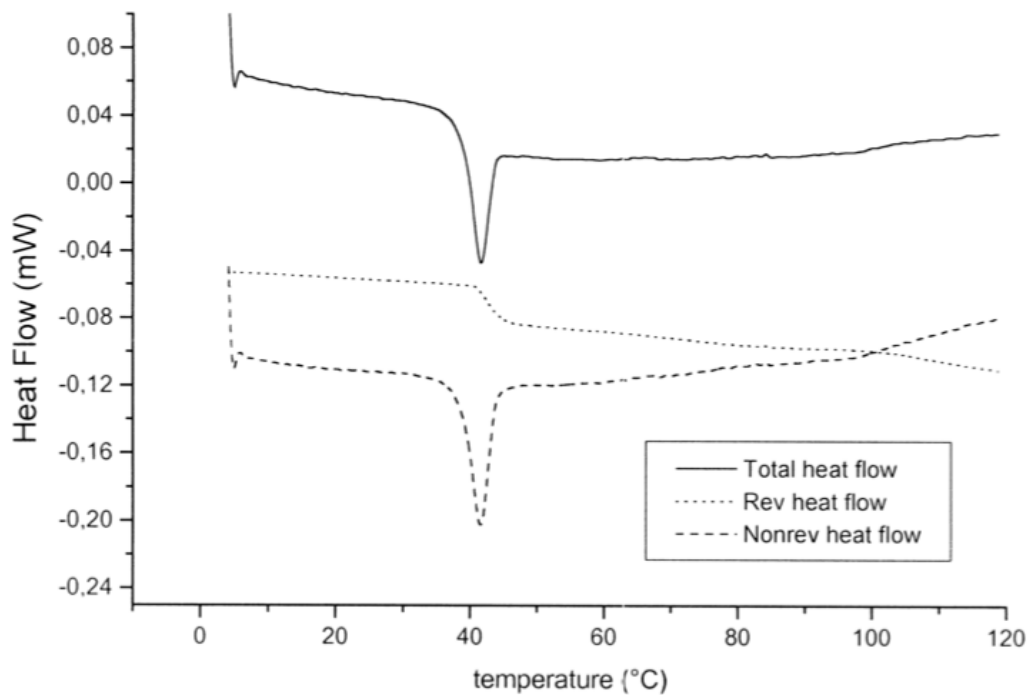
PLGA:lle on tehty monia tutkimuksia TMDSC:llä ja tämän työn polymeereistä sitä on tutkittu selvästi eniten. Pelkälle PLA:lle on tehty myös TOPEM-mittauksia [38]. Ndesendo et al. [39] tekemässä tutkimuksessa kehitettiin viidestä eri polymeeristä, mukaan lukien PLGA, mukoadhesiivinen kapletti intravaginaalista anti-HIV-1-lääkeaineen antoa varten. Osana tutkimusta määritettiin polymeerien termiset ominaisuudet. PLA:na käytettiin poly (*D,L*-laktidia), laktidi/glykolidi-suhteena oli 50:50. Terminen analyysi suoritettiin käyttämällä Mettler Toledon TMDSC:tä, DSC1, STAR^e -järjestelmällä ja mittaukset suoritettiin typpiatmosfäärissä hapettumisen estämiseksi. Näytteet punnittiin rei'itetyillä 40 µl:n alumiiniastioilla ja mittaukset suoritettiin lämpötilavälillä –35 °C–300 °C 436 syklillä. Sinivärähtelyiden aloituslämpötila oli –35 °C ja kuumennusnopeus 1 °C/min. Päällekkäinen värähtely toimi 0,8 °C:n lisäyksellä aina 300 °C:n asti. Molempien värähtelyiden amplitudina oli 0,8 °C. [39]

Tutkimus osoitti, että kaikilla polymeereillä esiintyi moninkertaisia siirtymiä sekä sulamis-, lasittumis- ja kiteytymislämpötiloissa. Tämän katsottiin johtuvan käänteisistä ja ei-käänteisistä endotermisistä signaaleista, jotka syntyvät molekyylien täydellisestä tai epätäydellisestä sulamisesta mittauksen aikana. Moninkertaiset siirtymät osoittavat myös, että endo- ja eksotermiset ei-reversiibelit tapahtumat voivat tapahtua samanaikaisesti. [39]

Mittaustuloksina lasisiirtymäksi saatiin kaksi lämpötilaa; ensimmäinen lasisiirtymä tapahtui ensimmäisen kuumennuskannauksen aikana, ja entalpien relaksaatiohuippu asetui välille 20–30 °C. Toinen lasisiirtymä havaittiin lämpötilassa 36 °C. Lämmitysprosessin edetessä PLGA:n lasittumislämpötila siirtyi korkeampiin lämpötiloihin, kuten tuloksista voidaan havaita. Tämä johtuu todennäköisesti kovettavasta lämpökäsittelystä ja sen aikaan saamasta PLGA:n huokoisesta verkkorakenteesta. Toinen relaksaatiohuippu eli sulamislämpötila havaittiin lämpötilassa 210 °C. [39]

Passerinin ja Craigin [40] tekemässä tutkimuksessa määritettiin jäännösveden vaikutusta PLGA:sta valmistettujen mikropallojen lasittumislämpötilaan. Mittaukset suoritettiin kahdella eri laktidi/glykolidi suhteella 50:50 ja 75:25. PLA:na käytettiin poly (*D,L*-laktidia). ja näiden lisäksi puhtaalla PLA:lla. Terminen analyysi suoritettiin TA Instrumentin 2920 TMDSC:llä apuna jäähdytysjärjestelmä (RCS). Laite kalibroitiin lämpötilan suhteen sykloheksaanilla, n-oktadekaanilla sekä tätä ja entalpiaa varten

indiumilla. Lämpökapasiteettivakio määritettiin 45 °C:ssa käyttämällä alumiinioksidia. Mittaukset suoritettiin 4 mg näytteillä ilmatiiviissä alumiiniastioissa lämmitysnopeudella 18 °C/min, modulaatioamplitudilla 60,58 °C ja 40 sekunnin modulaatiojaksoilla. Lasittumislämpötila määritettiin lasisiirtymän palautuvan signaalin keskipisteestä. Valmistajalta saatujen tietojen mukaan PLGA:lle laktidi/glykolidi-suhteella 50:50 lasittumislämpötila on $42,6 \pm 0,5$ °C. [40] Tämä lämpötila voidaan havaita myös TMDSC-mittauksesta saadusta kuvaajasta, joka on esitetty kuvassa 13.



Kuva 13. Käsittelemättömän Polyaktidi–polyglykolidin (PLGA) MTDSC-mittauksen käyrä laktidi/glykolidi suhteella 50:50. Kuvassa näkyvät kokonaislämpövuon lisäksi käänteinen ja ei-käänteinen lämpövuon. [40]

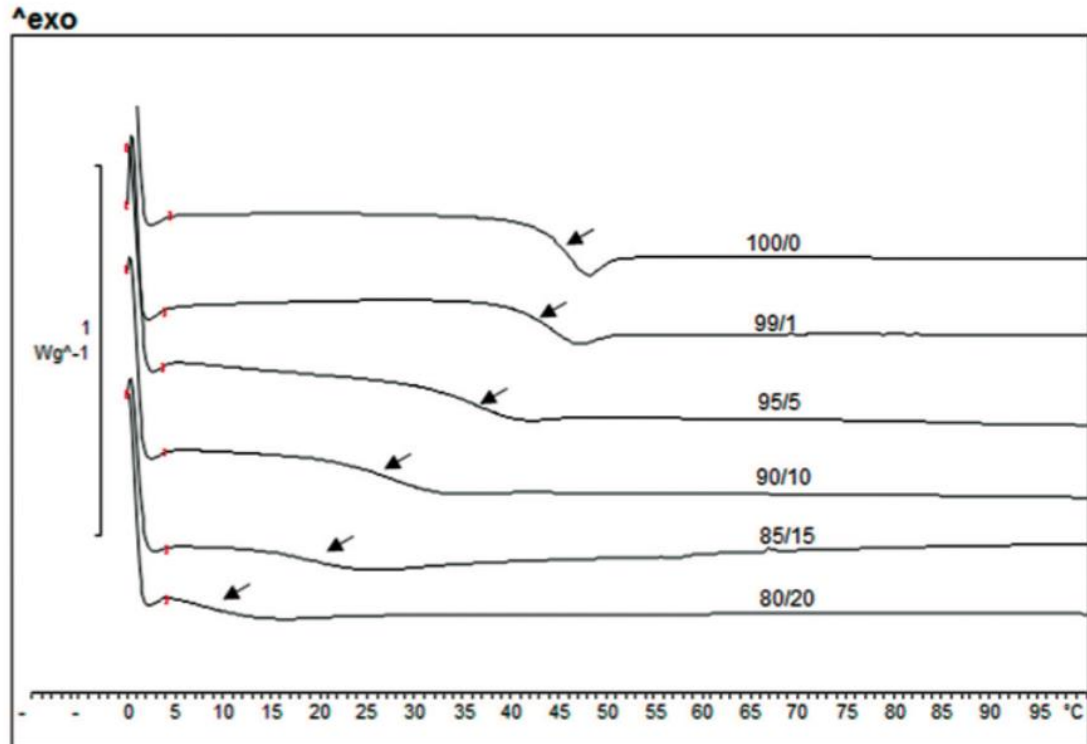
Jäännösvettä haihduttaessa mitattiin lasittumislämpötilat PLGA 50:50:lle kaksi kertaa. Ensimmäinen mittaus antoi lasittumislämpötilan $27,7 \pm 0,9$ °C ja toinen mittaus 72 tunnin pakastekuivauksen jälkeen lasittumislämpötilan $33,1 \pm 0,3$ °C. Näiden mittausten perusteella arvioitiin alustavasti, että vedellä on plastisoiva vaikutus mikropalloihin [40] ja täten vesi vaikuttaa polymeerin lasisiirtymään ja relaksaatioon.

6.4 Poly(etyleeniglykoli)/polylaktidi-kopolyglykolidi

PEG–PLGA:lle on tehty termisten ominaisuuksien määrittystä seoksille osana lääkeaineiden kuljetukseen erikoistuneiden mikropallojen tutkimuksia tavallisella DSC:llä. Javiyan ja Jonnalagaddan [41] tekemässä tutkimuksessa arvioitiin PEG/PLGA-sekoituksista valmistettujen suihkukuivattujen mikropallojen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet ja biologinen vaste. Tutkimuksessa käytettiin PEG 3350:ta ja PDLLA:ta. Lisäksi PLGA:n laktidi/glykolidi-suhde oli 65:35, jolloin sen tiedetään olevan amorfista ja osoittaa tällöin vain lasittumislämpötilan. [41]

Terminen analyysi suoritettiin Mettler Toledon DSC882^e; Columbus, OH-kalorimetrilla, jossa oli sisäänrakennettu jäähdytin ja tulokset analysoitiin STAR^e 8.0 -ohjelmistolla. Massaltaan noin 3–10 mg:n näytteet asetettiin alumiiniastioihin ja mittaus suoritettiin kahdella kuumennusjaksolla jaksottaisella jäähdytysyklillä. Mittausten aikana huuhtelukaasuna käytettiin tyypeä virtausnopeudella 20 ml/min. Ensimmäinen mittaus suoritettiin lämmitysnopeudella 10 °C/min lämpötilavälillä 25–200 °C ja jäähdyttäminen jäähdytysnopeudella 10 °C/min lämpötilavälillä 200–0 °C. Toinen mittaus suoritettiin lämmitysnopeudella 10 °C/min lämpötilavälillä 0–200 °C ja jäähdyttäminen lämpötilavälillä 200–25 °C. [41]

Mittaukset suoritettiin viidellä eri PEG/PLGA-suhteella. Ensimmäisen mittauksen tuloksina suhteella 20/80 sulamislämmöksi saatiin 53,7 °C ja suhteella 15/85 54,3 °C. Suhteella 1/99 suhteella seoksen lasittumislämpötilaksi havaittiin 42 °C. Suhteilla 10/90 ja 5/95 ei havaittu siirtymiä. Toisen lämmityksen tuloksina seosten lasittumislämpötiloiksi seuraavat: suhteella 20/80 10,3 °C, suhteella 15/85 20 °C, suhteella 10/90 27,7 °C, suhteella 5/95 36,4 °C ja suhteella 1/99 43,1 °C. [41] Tutkimus osoittaa selkeästi, että lasittumislämpötila laskee PEG-massaosuuden kasvaessa. Tämä voidaan havaita myös mittauksen DSC-käyrästä kuvasta 14.



Kuva 14. Polyetyleeniglykoli-poly(laktidi-polyglykolidin) (PEG-PLGA) DSC-mittauksen, toisen lämmityksen DSC-käyrä. Kuvan nuolet osoittavat lasittumislämpötilat. [41]

Jusu et al [42] määrittivät PEG/PLGA sekoituksesta valmistettujen mikropallojen termiset ominaisuudet osana rintasyövän kohdistettuun lääkeainehoitoon tehtyä tutkimusta. Tutkimuksessa lääkeaineilla ladattujen mikropallojen termisten ominaisuuksien määrittäminen oli pääosassa ja saadut tulokset oli mitattu kontrollina muille mittauksille. DSC:llä tuloksiksi PEG/PLGA sekoitukselle saatiin, jossa käytettiin PEG 8000 ja PLA:na poly(*D,L*-laktidia), lasittumislämpötilaksi 48,3 °C ja sulamislämpötilaksi 51,3 °C. [42]

6.5 Termisten ominaisuuksien vertailu

Tuloksiksi saatiin, että PEG/PLLA:n ja PEG/PLGA:n seoksille on tehty tutkimuksia tavallisella DSC:llä. PEG-PGA tutkittiin sen polymeerikomponenttien avulla, sillä kyseiselle kopolymeerille ei löytynyt laisinkaan DSC:llä tehtyjä tutkimuksia. PGA on tutkittu sekä tavallisella DSC:llä että TMDSC:llä ja PEG:lle lämpötilat on määritetty tavallisella DSC:llä. Millekkään työn biopolymeereistä ei ole tehty mittauksia TOPEM:lla. Taulukkoon 1 on koottuna tämän luvun DSC-mittauksilla saadut lasittumis- ja sulamislämpötilat. PEG:n lasittumislämpötilat taulukkoon on koottu luvusta 3.

Taulukko 1. Taulukossa on esitetty DSC:llä mitatut lasittumis- ja sulamislämpötilat pyöristettyinä kokonaisluvuiksi. PLGA:ssa PLA on poly(D,L-laktidia). PLGA:n laktidi/glykolidi-suhde on ilmoitettu suluissa tämän alapuolella. PEG:n massaprocentti on ilmoitettu ennen lämpötilaa, erottimena kaksoispiste. Merkintä [%-m/m] tarkoittaa kyseisen aineen massaprocenttia kokonaisuudesta ja tämä suhde on ilmoitettu ennen lämpötilaa, erottimena kaksoispiste.

DSC					
	PEG [g/mol]	PGA	PEG 1000/ PLLA (seos) [m-%]	PEG 3350/ PLGA (65/35) (seos) [%-m/m]	PEG 8000/ PLGA (65/35) (seos)
T_g (°C)	4000: -77 [12]	29, 38–40 [35]	5: 46; 10: 38; 15, 20: 33 [34]	1/99: 42, 43; 20/80: 10; 15/85: 20; 10/90: 28; 5/95: 36 [41]	48 [42]
T_m (°C)	400–6000: 6–62 [36]	218–222 [34]	5, 10: 170; 15: 168; 20: 167 [34]	20/80: 10; 15/85: 54 [41]	51 [42]
	6000: 73 [37]				

TMDSC:llä mittauksia on tehty PEG/PDLLA:n seokselle, PLGA:lle ja lisäksi PGA:lle. Taulukkoon 2 on koottuna tämän luvun TMDSC-mittauksilla saadut lasittumis- ja sulamislämpötilat kyseisille materiaaleille.

Taulukko 2. Taulukossa on esitetty TMDSC:llä mitatut lasittumis- ja sulamislämpötilat pyöristettyinä kokonaisluvuiksi. PLGA:ssa PLA on poly(D,L-laktidia). PLGA:n

laktidi/glykolidi-suhde on ilmoitettu suluissa tämän alapuolella. PEG:n massaprosentti on ilmoitettu ennen lämpötilaa, erottimena kaksoispiste.

TMDCS			
	PGA	PEG 300/PDLLA (seos) [m-%]	PLGA (50/50)
T_g (°C)	31 [35]	17: 37 [33]	20–30, 36 ^a [39] 28, 33, 43 [40]
T_m (°C)	220–221 [35]		210 ^a [39]

^a Artikkelissa lasittumis- ja sulamislämpötilat on ilmoitettu normaalijärjestykseen nähden käänteisesti ja tässä taulukossa lämpötilat ilmoitetaan normaalijärjestyksessä.

Kuten luvussa jo aiemmin todettiin, lasittumislämpötilat madaltuvat PEG-pitoisuuden noustessa ja tämä voidaan nähdä taulukoista 1 ja 2. PEG/PLLA:n sekoituksessa PEG-pitoisuuden kasvaessa lasittumislämpötilat laskevat. Sama pätee myös sulamislämpötilaan. Samoin PEG/PLGA:n sekoituksessa, kun PEG-pitoisuus nousee, lasittumislämpötila laskee. Sama ilmiö voidaan havaita myös sulamislämpötilan kanssa. Aiemmin myös todettiin, että laktidi/glykolidi-suhteella on oleellisesti merkitystä polymeerin kiteisyyteen. Laktidin osuutta kasvattamalla PLGA:n lasittumislämpötilan voidaan katsoa nousevan, laktidin kasvattaessa sen kiteisyyttä.

7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän työn tavoitteena oli selvittää, millaisia lasittumis- ja sulamislämpötiloja biohajoavilla biopolymeereillä on mitattuina DSC- tai lämpötilamoduloidulla DSC-tekniikalla. Tarkoituksena oli myös selvittää, onko tämän työn biopolymeereille tehty TOPEM-mittauksia. Aihetta laajennettiin myös biopolymeerien biolääketieteellisiin sovelluksiin ja selvitettiin, millaisia sovelluskohteita biopolymeereillä on lääketieteessä niiden ominaisuuksien perusteella.

Tämän työn tutkittaviksi biopolymeereiksi valikoituivat PEG–PLA, PEG–PGA, PLGA ja PEG–PLGA. Näille polymeereille selvitettiin niiden termiset ominaisuudet kirjallisuushakuna, ja löydetyistä tutkimuksista valittiin tähän työhön soveltuvimmat. Mukana on myös sekoituksille ja seoksille tehtyjä tutkimuksia.

TOPEM-mittauksia tämän työn biopolymeereille ei ole tehty. Tampereen yliopistolla Kemian tutkimuslaboratoriossa tutkitaan biohajoavia biopolymeerejä TOPEM-mittauksilla ja tämä kandidaatintyö tarjoaa taustaa siellä tutkittavien biopolymeerien termisiin ominaisuuksiin. Tarkoituksena on jatkaa kyseisten biopolymeerien tutkimusta ja termisten ominaisuuksien määrittystä TOPEM- tekniikalla.

LÄHTEET

- [1] Samantaray PK, Little A, Haddleton DM, McNally T, Tan B, Sun Z, et al. Poly(glycolic acid) (PGA): a versatile building block expanding high performance and sustainable bioplastic applications. *Green Chem.* 2020;22(13):4055–4081.
- [2] Niaounakis M. Biopolymers: applications and trends - 1 Definitions of Terms and Types of Biopolymers. *Plastics design library series*. Amsterdam: Elsevier; 2015:1–90.
- [3] Shrivastava A. Introduction to Plastics Engineering – 1.6 Morphology of Plastics. Cambridge, MA: Elsevier; 2018:8–11.
- [4] Nicholson JW. The chemistry of polymers. 3rd ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2006:46, 52.
- [5] Wagner M. Thermal analysis in practice: fundamental aspects. 1st ed. - 1.1 Definitions. Cincinnati, Ohio: Hanser Publications; 2018:12.
- [6] Thomas A, Müller SS, Frey H. Beyond Poly(ethylene glycol): Linear Polyglycerol as a Multifunctional Polyether for Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Biomacromolecules*. 2014;15(6):1935–1954.
- [7] Mohapatra AK, Mohanty S, Nayak SK. Properties and characterization of biodegradable poly(lactic acid) (PLA)/poly(ethylene glycol) (PEG) and PLA/PEG/organoclay: A study of crystallization kinetics, rheology, and compostability. *J Thermoplast Compos Mater*. 2016;29(4):443–463.
- [8] Yamaguchi Y, Li Z, Zhu X, Liu C, Zhang D, Dou X. Polyethylene Oxide (PEO) and Polyethylene Glycol (PEG) Polymer Sieving Matrix for RNA Capillary Electrophoresis. Bansal V, PLOS ONE. 2015;10(5).
- [9] Himmelmann R, Otterstaetter R, Franke O, Brand S, Wachsen O, Mestl G, et al. Selective oxidation of ethanol to ethylene oxide with a dual-layer concept. *Catal Commun*. 2022;167:106424.
- [10] Ulbricht J, Jordan R, Luxenhofer R. On the biodegradability of polyethylene glycol, polypeptoids and poly(2-oxazoline)s. *Biomaterials*. 2014;35(17):4848–4861.
- [11] Pielichowski K, Flejtuch K. Differential scanning calorimetry studies on poly(ethylene glycol) with different molecular weights for thermal energy storage materials. *Polym Adv Technol*. 2002;13(10–12):690–696.
- [12] Hempel NJ, Dao T, Knopp MM, Berthelsen R, Löbmann K. The Influence of Temperature and Viscosity of Polyethylene Glycol on the Rate of Microwave-Induced In Situ Amorphization of Celecoxib. *Molecules*. 2020;26(1):110.

- [13] Herzberger J, Frey H. Epicyanohydrin: Polymerization by Monomer Activation Gives Access to Nitrile-, Amino-, and Carboxyl-Functional Poly(ethylene glycol). *Macromolecules*. 2015;48(22):8144–53.
- [14] Xiao R, Zeng Z, Zhou G, Wang J, Li F, Wang A, Recent advances in PEG–PLA block copolymer nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2010(5);1057–1065.
- [15] Momeni S, Rezvani Ghomi E, Shakiba M, Shafiei-Navid S, Abdouss M, Bigham A, et al. The Effect of Poly (Ethylene glycol) Emulation on the Degradation of PLA/Starch Composites. *Polymers*. 2021;13(7):1019.
- [16] Guo J, Liu X, Liu M, Han M, Liu Y, Ji S. Effect of molecular weight of Poly(ethylene glycol) on plasticization of Poly(L-lactic acid). *Polymer*. 2021;223:123720.
- [17] Reyhanoglu Y, Gokturk E. Synthesis of polyglycolic acid copolymers from cationic copolymerization of C1 feedstocks and long chain epoxides. *J Saudi Chem Soc*. 2019;23(7):879–886.
- [18] Jem KJ, Tan B. The development and challenges of poly (lactic acid) and poly (glycolic acid). *Adv Ind Eng Polym Res*. 2020;3(2):60–70.
- [19] Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers*. 2011;3(3):1377–1397.
- [20] Zhu X, Liu C, Duan J, Liang X, Li X, Sun H, Kong D, Yang J, Synthesis of three-arm block copolymer poly(lactic-co-glycolic acid–poly(ethylene glycol) with oxalyl chloride and its application in hydrophobic drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:6065–6077.
- [21] Canton I, Mckean R, Charnley M, Blackwood KA, Fiorica C, Ryan AJ, et al. Development of an Ibuprofen-releasing biodegradable PLA/PGA electrospun scaffold for tissue regeneration. *Biotechnol Bioeng*. 2010;105(2):396–408.
- [22] Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials*. 2000;21(23):2475–2490.
- [23] Langer R, Tirrell DA. Designing materials for biology and medicine. *Nature*. 2004;428(6982):487–492.
- [24] Jiang Y, Jiang Z, Wang M, Ma L. Current understandings and clinical translation of nanomedicines for breast cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2022;180:114034
- [25] Rabanel JM, Faivre J, Tehrani SF, Lalloz A, Hildgen P, Banquy X. Effect of the Polymer Architecture on the Structural and Biophysical Properties of PEG–PLA Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7(19):10374–10385.

- [26] Lee J, Choi S, Kim KH, Heng HG, Torregrosa-Allen SE, Ramsey BS, et al. Non-toxic Formulations of Scintillation Nanocrystals for Use as X-ray Computed Tomography Contrast Agents. *Bioconjugate Chem.* 2017;28(1):171–182.
- [27] Zhang F, Zhong S, Zhou X. Dendritic polymers based on poly(ethylene glycol) - co- poly(glycolic acid)-co-methacrylate and 2.0 G-polyamidoamine-metharylamide: Design, characterization, and in vitro degradation, and drug release properties. *Polym Degrad Stab.* 2012;97(3):234–241.
- [28] Peppas NA, Slaughter BV, Kanzelberger MA. Hydrogels. In: *Polymer Science: A Comprehensive Reference*. 2012. Elsevier; 385–395. Verkkosivu, viitattu 7. kesäkuuta 2023.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444533494002260>
- [29] Bencherif SA, Sheehan JA, Hollinger JO, Walker LM, Matyjaszewski K, Washburn NR. Influence of cross-linker chemistry on release kinetics of PEG- co - PGA hydrogels. *J Biomed Mater Res A* 2009;90A(1):142–153.
- [30] Vyazovkin S, Koga N, Schick C. *Handbook of thermal analysis and calorimetry. Volume 6: Recent advances, techniques and applications.* 2nd ed. - 19. Metals and Alloys. Amsterdam: Elsevier. 2018:786
- [31] Fraga I, Montserrat S, Hutchinson JM. TOPEM, a new temperature modulated DSC technique: Application to the glass transition of polymers. *J Therm Anal Calorim.* 2007;87(1):119–124.
- [32] UserCom 22. Mettler Toledo. 2005. Information for users of Mettler Toledo thermal analysis systems. Verkkosivu, viitattu 13.8.2023, https://www.mt.com/mt_ext_files/Editorial/Generic/3/TA_UserCom22_Editorial-Generic_1166701704723_files/tausc22e.pdf
- [33] Courgneau C, Domenek S, Guinault A, Avérous L, Ducruet V. Analysis of the Structure-Properties Relationships of Different Multiphase Systems Based on Plasticized Poly(Lactic Acid). *J Polym Environ.* 2011;19(2):362–371.
- [34] Sungsanit K, Kao N, Bhattacharya SN. Properties of linear poly(lactic acid)/polyethylene glycol blends. *Polym Eng Sci.* 2012;52(1):108–116.
- [35] Ramdhanie LI, Aubuchon SR, Boland ED, Knapp DC, Barnes CP, Simpson DG, et al. Thermal and Mechanical Characterization of Electrospun Blends of Poly(lactic acid) and Poly(glycolic acid). *Polym J.* 2006;38(11):1137–1145.
- [36] Paberit R, Rilby E, Göhl J, Swenson J, Refaa Z, Johansson P, et al. Cycling Stability of Poly(ethylene glycol) of Six Molecular Weights: Influence of Thermal Conditions for Energy Applications. *ACS Appl Energy Mater.* 2020;3(11):10578–10589.

- [37] Arias MJ, Moyano JR, Ginés JM. Study by DSC and HSM of the oxazepam–PEG 6000 and oxazepam–D-mannitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Thermochim Acta*. 1998;321(1–2):33–41.
- [38] Mettler Toledo, 2014, The use of TOPEM to analyze the first heating run of biodegradable disposable cups, verkkosivu, viitattu 13.8.2023, <https://www.mt.com/dam/non-indexed/po/ana/ta-applications/UC384.pdf>
- [39] Ndesendo VMK, Choonara YE, Meyer LCR, Kumar P, Tomar LK, Tyagi C, et al. *In vivo* evaluation of a mucoadhesive polymeric caplet for intravaginal anti-HIV-1 delivery and development of a molecular mechanistic model for thermochemical characterization. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(8):1274–1287.
- [40] Passerini N, Craig DQM. An investigation into the effects of residual water on the glass transition temperature of polylactide microspheres using modulated temperature DSC. *J Controlled Release*. 2001;73(1):111–115.
- [41] Javiya C, Jonnalagadda S. Physicochemical characterization of spray-dried PLGA/PEG microspheres, and preliminary assessment of biological response. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(9):1504–1514.
- [42] Jusu SM, Obayemi JD, Salifu AA, Nwazojie CC, Uzonwanne V, Odusanya OS, et al. Drug-encapsulated blend of PLGA-PEG microspheres: *in vitro* and *in vivo* study of the effects of localized/targeted drug delivery on the treatment of triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–23.