



نهمین کنگره ملی مهندسی شیمی ایران

دانشگاه علم و صنعت ایران
۳-۵ آذر، ماه ۱۳۸۳

مطالعه تخریب حرارتی در سنتز پلی L - لاکتاید به روش پلیمر شدن حلقه گشا در توده مذاب

طاهره دارستانی فراهانی*، علی اکبر انتظامی، حمید مؤبدی
تهران صندوق پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده فرایند، گروه لاستیک
پستی: ۱۴۹۶۵/۱۱۵
[T.Darestani @ippi.ac.ir](mailto:T.Darestani@ippi.ac.ir)

چکیده

یکی از روشهای متداول برای سنتز سنتز پلی استرهای زیست تخریب پذیر مانند پلی (L-لاکتاید) پلیمر شدن توده مذاب است اما دمای بالای واکنش در این روش باعث تخریب حرارتی پلیمر در حال سنتز می شود بنابراین انتخاب دما و زمان سنتز برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی اهمیت بسیار زیادی دارد. حداکثر وزن مولکولی و دمای دستیابی به آن با دمای واکنش رابطه مستقیم داشته و در دماهای سنتز پایین از دمای ذوب پلیمر، حداکثر وزن مولکولی و سرعت تخریب تغییرات زیادی با دما ندارند اما در دمای بالاتر از نقطه ذوب پلیمر امکان تخریب پلیمرها بیش از سایر دماها است. دمای انتقال شیشه ای (Tg) و ذوب پلی (L-لاکتاید) های به ترتیب در محدوده ۶۹-۶۵ و ۱۸۰-۱۶۰ درجه سانتیگراد قرار داشته و با وزن مولکولی پلیمر رابطه مستقیم دارند.

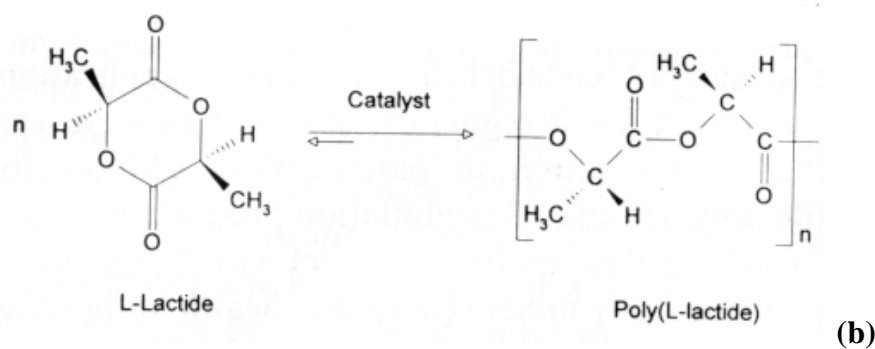
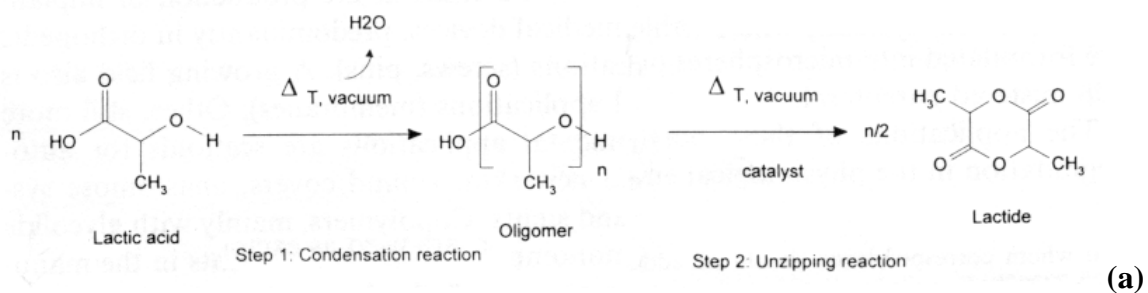
کلمات کلیدی: پلی لاکتاید، پلی لاکتیک اسید، پلیمر شدن توده مذاب، پلیمر شدن حلقه گشا، لاکتاید

مقدمه

پلی استرهای آلیفاتیک یکی از پر مصرف ترین پلیمرهای زیست تخریب پذیر در زمینه پزشکی هستند. [۱] پلی لاکتیک اسید یکی از این پلیمرهاست که معمولاً گونه با وزن ملکولی بالای آن را پلی لاکتاید نامند؛ زیرا برای سنتز آن از دی استرهای حلقوی لاکتیک اسید (لاکتاید) استفاده می شود. لاکتیک اسید دارای کربن نامتقارن بوده و از نظر نوری فعال است، بنابراین پلیمرهای لاکتیک اسید نیز از نظر نوری فعال بوده و ایزومرهای نوری ای با خواص متفاوت دارد، پلی (L-لاکتاید) یک پلیمر نیمه بلورین است که مقاومت و پایداری خوبی داشته و در ساخت محصولات کاشتنی جراحی برای ثابت کردن در داخل بدن به کار می رود، اما پلی (D,L-لاکتاید) که از پلیمریزاسیون مخلوط را سمیک دو نوع L و D لاکتاید تهیه می شود از نظر نوری خنثی و کاملاً آمورف بوده، استحکام مکانیکی آن کمتر از پلی (L-لاکتاید) و سرعت تخریب آن بیشتر است. این پلیمر در ساخت وسایل جراحی، که مقاومت و استحکام کمتری نیاز دارند و همچنین در زمینه رهایش کنترل شده دارو به کار می رود [۴].

پلی لاکتیک اسید با وزن مولکولی پایین را می توان از طریق پلی استریفیکاسیون لاکتیک اسید تهیه کرد [۴]. اما وزن مولکولی کم این پلیمرها استفاده از آنها در کاربردهای پزشکی را به سیستم های کنترل رهایش دارو محدود کرده است که در آن نقش ماتریس را ایفا کرده و نیاز به مقاومت مکانیکی بالایی ندارند [۷-۸].

پلیمرهای با وزن مولکولی بالا از لاکتاید و به روش پلیمر شدن حلقه گشا (Ring-Polymerization) Opening تهیه می شوند [۷-۸] شکل ۱ شمایی از این واکنشها را برای سنتز پلی (L-لاکتاید) با وزن مولکولی بالا را نشان می دهد.



شکل ۱- مراحل تهیه پلی (L-لاکتاید): (a) - تهیه دایمر حلقوی لاکتاید و (b) - واکنش پلیمریزاسیون حلقه گشای لاکتاید [۷]

انتخاب کاتالیزور در سنتز این پلیمر ها اهمیت زیادی دارد ، زیرا اغلب کاتالیزورها سمی هستند یا سمی نبودن آنها اثبات نشده است و اگر نتوان آنها را کاملاً از پلیمر سنتز شده خارج کرد، ممکن است استفاده از محصول توسط مراکز قانونی و بهداشتی ممنوع و محدود شود. این موضوع باعث شده است که محققان به دنبال استفاده از کاتالیزورهای غیر سمی یا با سمیت کمتر باشند . اکتتات قلع در حال حاضر پرمصرفترین کاتالیزور است، زیرا استفاده از آن در کاربردهای دارویی تأیید شده است [۹]. مکانیسم پلیمریزاسیون این پلیمر را می‌توان بر اساس نوع کاتالیزور به آنیونی [۱۰]، کاتیونی [۱۱-۱۲] یا کئوردیناسیون [۱۳-۱۵] دسته‌بندی نمود که با استفاده از مشتقات فلزات واسطه مانند قلع (Sn) مکانیسم پلیمریزاسیون از نوع جایگزینی کئوردیناسیونی (Insertion-Coordination Polymeization) است [۱۶]. این روش متداولترین روش در تهیه پلی‌لاکتیک اسید (PLA) پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL) و کوپلیمرهای آنهاست که در آن بازدهی و جرم مولکولی پلیمر زیاد است [۱۷]. پلی (L-لاکتاید) و پلیمرهایی مشابه آن را می‌توان توسط چهار فرآیند مهم پلیمریزاسیون شامل توده ای، مذاب، محلولی و تعلیقی سنتز کرد [۱۸و۳]. در سنتز پلی L-لاکتاید و پلی استرهای آلیفاتیک مشابه به روش پلیمر شدن توده مذاب، مشکل اصلی واکنش‌های تخریب حرارتی و افت وزن ملکولی در دمای واکنش است [۱۹]. بنابراین یافتن زمان و دمای بهینه سنتز اهمیت زیادی دارد. گزارش‌های موجود در این زمینه متناقض است لذا در این تحقیق علاوه بر تلاش برای دستیابی به تکنولوژی سنتز این پلیمرها ، به عنوان اولین پلیمر از این گروه، آزمایش‌هایی برای تعیین زمان و دمای بهینه برای سنتز پلی L-لاکتاید در حضور کاتالیزوراکتتات قلع طراحی و نتایج آن در این مقاله ارائه شده است.

تجربی

مواد: منومر L-لاکتاید از شعبه شرکت آلمانی Boehringer- Ingelheim کشور فرانسه و کاتالیزور اکتتات قلع از شرکت Sigma (آلمان) تهیه شده و حلال‌های کلروفرم و متانول ساخت Merck (آلمان) برای تخلیص پلیمرها به کار رفته اند.

دستگاه‌ها: از دستگاه FTIR (مدل HFS 48) ساخت شرکت BRUKER کشور آلمان برای بررسی خلوص منومرها و پلیمرها، از دستگاه کروماتوگرافی ژل تراوایی (GPC) مدل ISOC ساخت شرکت WATERS (آمریکا) برای تعیین وزن ملکولی پلیمرهای سنتز شده و از دستگاه گرماسنج پویشی-تفاضلی (DSC) مدل PYRIS 1 ساخت شرکت PERKIN-ELMER کشور انگلستان برای بررسی خواص پلیمرها استفاده شده است.

روش سنتز: منومر L-لاکتاید بسیار جاذب‌الرطوبه است لذا این منومر به همراه سایر مواد به سرعت وزن شده و درون لوله شیشه‌ای (مانند لوله آزمایش) به طول حدود ۳۰ سانتی متر ریخته شد. لوله توسط رابطی شیردار به خلاء وصل شده و پس از گذشت ۲۰-۱۵ دقیقه شیر رابط بسته شده و لوله شیشه‌ای از خلاء جدا شد. سپس با استفاده از حرارت (در کارگاه شیشه‌گری) در لوله کاملاً بسته (سیل) شده است. کپسول‌های خلاء حاوی مواد اولیه به مدت حدود ۱۰ دقیقه در دمای ۱۲۵ درجه (بالتر از نقطه ذوب تمام مواد) در آون قرار داده شده و پس از اختلاط کل توده مذاب، کپسول‌ها برای شروع واکنش سنتز در دمای مورد نظر در حمام

روغن قرار داده شده اند. پس از گذشت زمان تعیین شده، کپسول ها از حمام روغن خارج شده و (برای جلوگیری از ادامه واکنش) سریعاً در فریز سرد شده است. پس از اینکه کپسول کاملاً سرد شد آن را شکسته پلیمر را خارج نموده و در حلال کلروفرم (حلالی مناسب برای پلی لاکتاید) حل نموده و با استفاده از ضد حلال متانول (با سه بار تکرار این مرحله) پلیمرها تخلیص شده اند. اندازه گیری های وزن ملکولی در حلال THF با دستگاه GPC، اندازه گیری های نقطه ذوب و دمای انتقال شیشه ای (Tg) با دستگاه DSC اندازه گیری شده اند.

بحث و نتایج

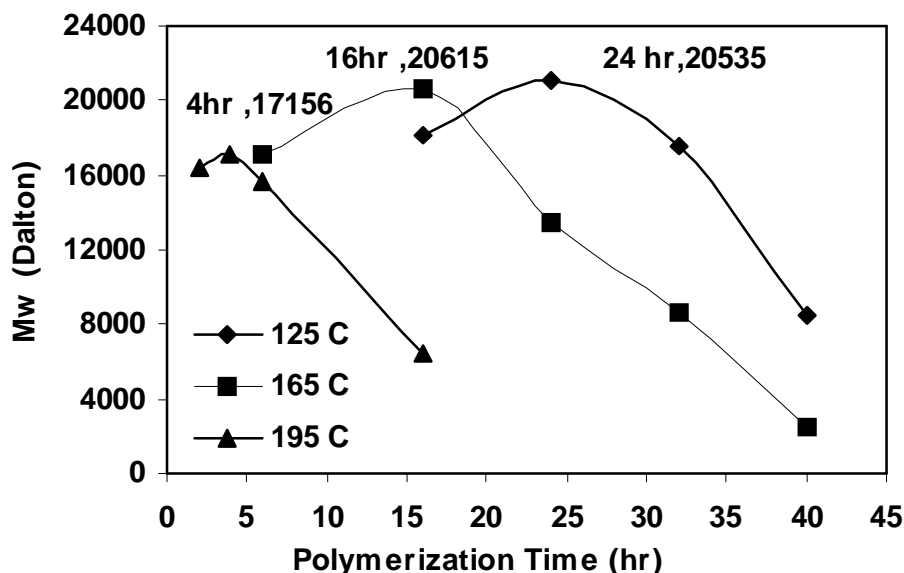
برای بررسی تاثیر زمان و دمای واکنش به طور همزمان و تعیین شرایط بهینه سنتز، پلیمرهایی با شرایطی که در جدول ۱ آمده است، سنتز شده و مشخصات آنها اندازه گیری شده است. لازم به ذکر است از آنجا که در اغلب مراجع ۰.۳٪ مول درصد اکتئات قلع به عنوان کاتالیزور به کار رفته است در این تحقیق غلظت کاتالیزور ثابت و برابر با این مقدار در نظر گرفته شده است. حداقل دما برای پلیمر شدن توده مذاب ۱۲۵°C در نظر گرفته شده است زیرا دمای ذوب منومر L-لاکتاید ۱۲۴/۵ درجه سانتیگراد بوده و در این روش منومرها و سایر مواد باید به حالت مایع باشند. لازم به ذکر است اکتئات قلع در دمای محیط مایع است. بالاترین دمای سنتز ۱۹۵°C در نظر گرفته شده است، زیرا در دمای بالاتر از آن امکان واکنش تخریب و تجزیه حرارتی بسیار بالا خواهد بود.

جدول ۱- شرایط سنتز و مشخصات پلیمر L-لاکتاید در دماها و زمان های مختلف

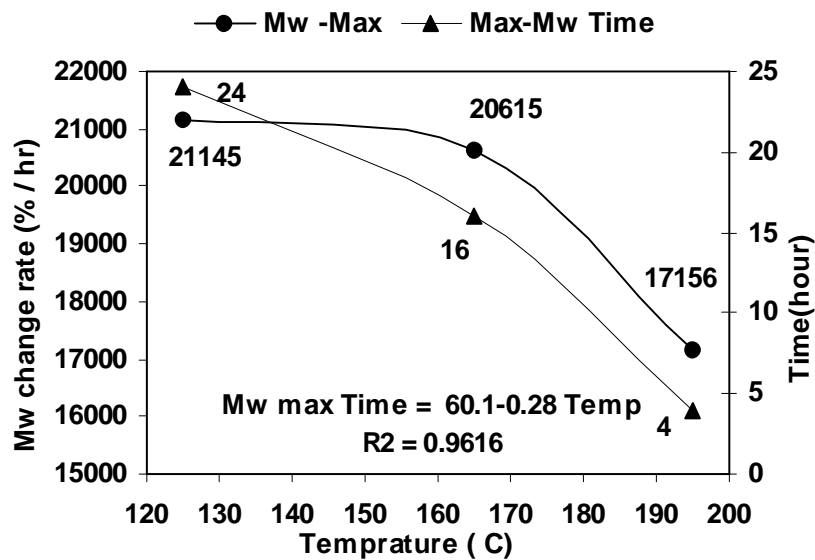
Tm (°C)	Tg (°C)	PDI	Mn	Mw	زمان (hr)	دما (°C)
۱۶۴/۵	۶۶/۲	۳/۸	۴۱۹۴	۱۶۳۴۲	۲	۱۹۵
۱۶۵/۹	۶۶/۴	۴/۷۵	۳۶۱۵	۱۷۱۵۶	۴	۱۹۵
۱۶۵/۳	۶۶	۳/۷	۲۸۵۰	۱۵۷۰۱	۶	۱۹۵
۱۳۹/۵	۶۳/۶	۲/۵	۲۵۶۴	۶۴۵۱	۱۶	۱۹۵
۱۶۶/۲	۶۶/۵	۲/۲۸	۷۵۲۳	۱۷۱۵۱	۶	۱۶۵
۱۷۵/۳	۶۸/۱	۳/۳	۶۲۴۲	۲۰۶۱۵	۱۶	۱۶۵
۱۶۴	۶۶	۲/۰۹	۶۴۲۵	۱۳۴۵۷	۲۴	۱۶۵
۱۴۵/۱	۶۴/۲	۱/۸۹	۴۵۶۷	۸۶۵۲	۳۲	۱۶۵
۱۳۷/۷	۵۹/۳	۱/۶	۲۳۴۶	۲۴۹۶	۴۰	۱۶۵
۱۶۳	۶۵/۸	۳/۴۴	۵۲۹۳	۱۸۲۰۹	۱۶	۱۲۵
۱۷۴/۱	۶۷/۲	۴.۵	۴۶۹۹	۲۱۱۴۵	۲۴	۱۲۵
۱۶۶/۲	۶۶/۷	۳/۸۷	۴۵۲۳	۱۷۵۲۴	۳۲	۱۲۵
۱۴۴/۷	۶۴/۲	۲/۲۶	۳۷۶۷	۸۵۲۳	۴۰	۱۲۵

همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، در هر سه دما با گذشت زمان ابتدا وزن مولکولی (متوسط وزنی) افزایش یافته و پس از رسیدن به یک حداکثر. وزن مولکولی پلیمر حاصل افت می‌کند. دلیل این رفتار را می‌توان به غالب بودن واکنشهای تخریب پس از مدت زمان خاصی در هر دما نسبت داد. همانطور که پیش‌بینی می‌شد پلیمریزاسیون در دماهای پایین‌تر نیاز به زمان طولانی‌تری داد و نکته جالب این است که پلیمرهای سنتز شده در دماهای پایین‌تر (وزمان طولانی‌تر) وزن مولکولی بالاتری دارند. شکل ۴ حداکثر وزن مولکولی بدست آمده در هر دما و مدت زمان لازم برای سنتز این پلیمر را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود مدت زمان واکنش و حداکثر وزن مولکولی بدست آمده با افزایش دمای سنتز کاهش می‌یابد نکته جالب توجه این است که تغییرات زمان دستیابی به حداکثر وزن مولکولی با دمای واکنش تقریباً خطی است و به عنوان مثال می‌توان پیش‌بینی کرد در دمای 150°C در مدت زمان حدود ۱۸/۱۱ ساعت و در دمای 180°C در مدت زمان حدود ۹/۷۱ ساعت، حداکثر وزن مولکولی بدست می‌آید.

متوسط سرعت افزایش وزن مولکولی قبل از دستیابی به حداکثر وزن مولکولی تحت عنوان سرعت polymerization و متوسط سرعت کاهش وزن مولکولی پس از دستیابی به این وزن مولکولی به عنوان سرعت de-polymerization از اطلاعات بدست آمده استخراج شده و در شکل ۵ نشان داده شده است. می‌توان دید که با افزایش دمای واکنش سرعت هر دو مرحله افزایش می‌یابد اما این افزایش در دمای 195°C نسبت به دو دمای دیگر محسوس‌تر است ضمناً میزان افزایش در سرعت افت وزن مولکولی depolymerization بیشتر است. این موضوع احتمالاً به این دلیل است که در دمای 195°C برعکس در دمای دیگر پلیمر حاصل به حالت کاملاً مذاب قرار دارد. زیرا دمای واکنش از نقطه ذوب پلمر بالاتر است. بنابراین منطقی است که سرعت هر دو واکنش سنتز و تخریب بیشتر از دو دمای دیگر باشد.

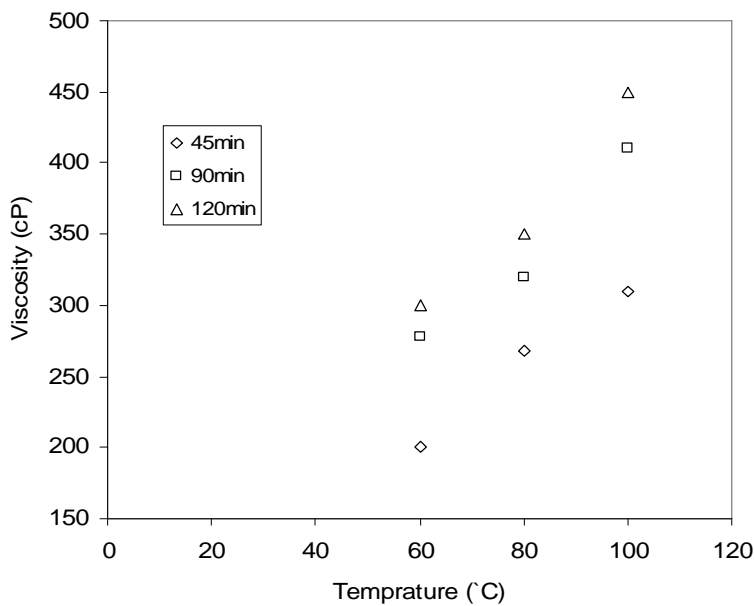


شکل ۲- تاثیر دما و زمان واکنش بر متوسط وزنی وزن مولکولی پلی (L-لاکتاید).



شکل ۳- حداکثر وزن مولکولی بدست آمده در هر دما و مدت زمان لازم

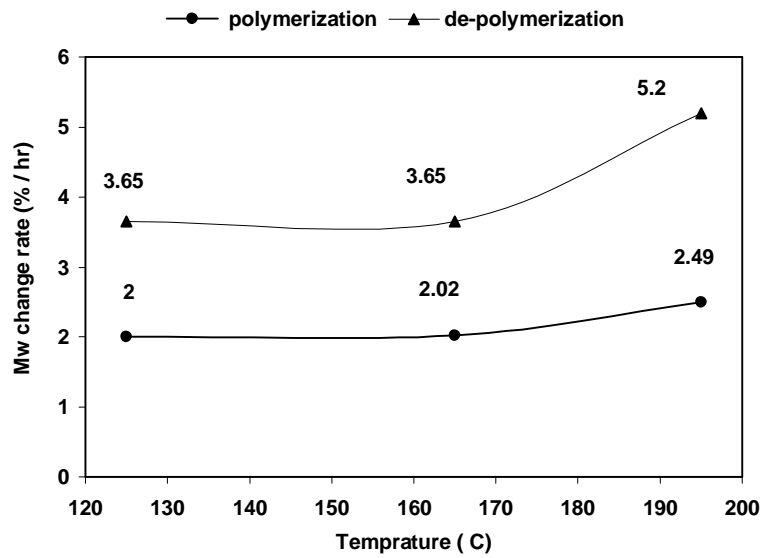
4



شکل ۴- تاثیر دما و زمان فرایند بر روی ویسکوزیته محلول ۱٪ پلیمری با اسپیندل R_3

تاثیر ضد حلال متانل؛ برای مقایسه دو روش خشک کردن (ترسیبی و حرارتی) از متانل استفاده شد. شکل ۵ نشان دهنده درجه خشک شدن بر حسب مقدار متانول مورد مصرف می باشد. زمانیکه مقدار حجمی ضد حلال ۱۰ برابر حلال پلیمر باشد خشک شدن کامل می شود. به محض افزودن متانول، مونومرها و آغازگرهای باقی مانده در متانول حل شده و از پلیمر جدا می شود بنابراین این در مقادیر کم متانول نیز واکنش شبکه ای شدن اتفاق نمی افتد.

شکل ۶ نشان دهنده ویسکوزیته محلولهای پلیمری بر حسب مقدار متانول می باشد. به علت عدم حضور ژل در سیستم، ویسکوزیته محلولهای پلیمری در این حالت کمتر از شرایط خشک کردن گرمایی می باشد. با افزایش مقدار متانول ویسکوزیته افزایش می یابد زیرا ضد حلال علاوه بر مونومرها الیگومرها را نیز در خود حل می کند با خروج زنجیرهای با جرم مولکولی کم از سیستم، میانگین جرم مولکولی پلیمر نهایی افزایش یافته بنابراین ویسکوزیته محلولهای پلیمری افزایش می یابد [۹].

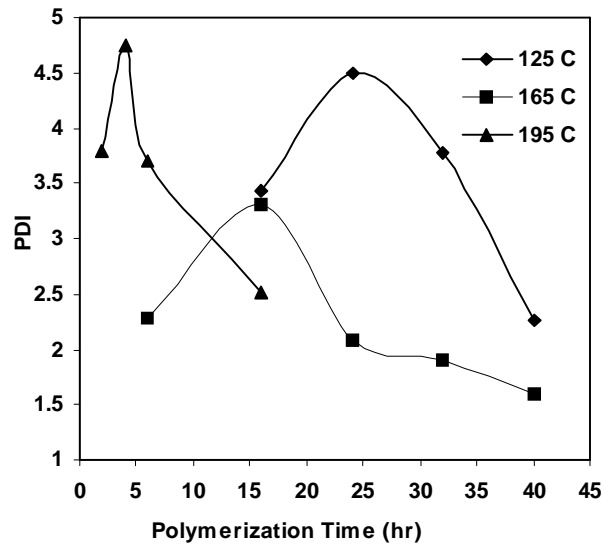


شکل ۵- متوسط سرعت افزایش وزن مولکولی قبل از دستیابی به حداکثر وزن مولکولی (polymerization) و متوسط سرعت کاهش وزن مولکولی پس از دستیابی به این وزن مولکولی (de-polymerization)

نکته جالب توجه این است که در همه دماها سرعت افت وزن مولکولی بیشتر از سرعت افزایش آن است و در دمای ۱۹۵°C این تفاوت مشهودتر است بطوری که نسبت سرعت افزایش وزن مولکولی به سرعت افت وزن مولکولی یا به عبارتی واکنش پلیمریزاسیون به واکنش تخریب در دماهای ۱۲۵°C و ۱۶۵°C حدود ۱/۸ است اما در دمای ۱۹۵°C این نسبت به ۲ می رسد. بنابراین در محدوده دمایی ۱۲۵°C تا ۱۶۵°C که عمدتاً دمای واکنش زیر دمای ذوب پلیمر است سرعت واکنش پلیمریزاسیون و واکنش تخریب تقریباً ثابت است اما با بالاتر رفتن دما احتمال واکنشهای تخریب بیش از پلیمریزاسیون است.

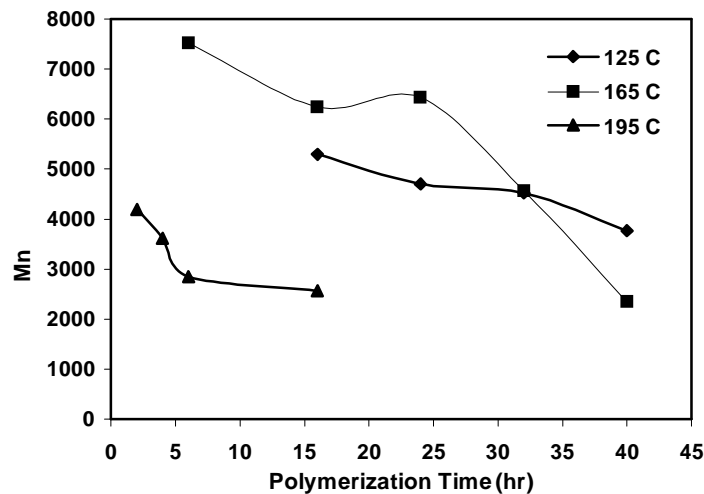
از مجموع مدت زمان ۴ ساعت در دمای ۱۹۵°C و ۱۶ ساعت در دمای ۱۶۵°C و ۲۴ ساعت در دمای ۱۲۵°C برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی مناسب به نظر می رسند. در این زمانها سرعت واکنش پلیمریزاسیون در بیشترین مقدار خود قرار دارد، بنابراین زنجیرههایی با طولهای متفاوت تشکیل می شود که با گذشت زمان و غلبه کردن واکنشهای تخریب حرارتی مقدار آنها افزایش می یابد. بنابراین همانطور که در شکل ۶ دیده می شود. در همه دماها در توزیع وزن مولکولی (PDI) یعنی نسبت Mw/Mn یک حداکثر دیده می شود و بنابراین منطقی است که در متوسط عددی وزن مولکولی تغییر زیادی وجود نداشته باشد و حتی یک روند

کاهش دیده شود که در صورت عدم وجود اطلاع از توزیع وزن مولکولی غیر منطقی به نظر می‌رسد (شکل ۷).

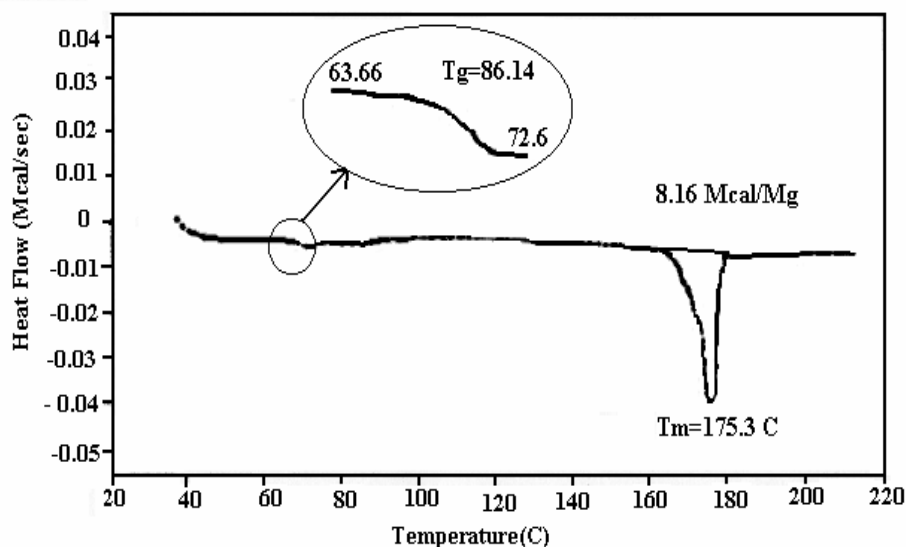


شکل ۶- تاثیر دما و زمان واکنش بر توزیع وزن مولکولی پلی (L-لاکتاید).

نکته جالب توجه این است که در دمای 165°C هرچند توزیع وزن مولکولی از روند فوق‌الذکر پیروی می‌کند اما PDI نسبت به هر دو دمای دیگر عدد کمتری دارد و به عبارت دیگر پلیمرهای سنتز شده در دمای 165°C توزیع وزن مولکولی باریک‌تری دارند. احتمالاً دلیل این موضوع نزدیک بودن دمای سنتز به دمای ذوب پلیمرهاست که در نتیجه آن سرعت واکنش پلیمریزاسیون بیشتر از دمای 125°C است در حالی که دمای واکنش آنقدر بالا نیست که احتمال شکست زنجیره‌ها بیش از پلیمریزاسیون باشد نتیجه این پدیده آن است که متوسط عددی وزن مولکولی در دمای 165°C توزیع وزن مولکولی باریک‌تری دارند. احتمالاً دلیل این موضوع نزدیک بودن دمای سنتز به دمای ذوب پلیمرهاست که در نتیجه آن سرعت واکنش پلیمریزاسیون بیشتر از دمای 125°C است در حالی که دمای واکنش آنقدر بالا نیست که احتمال شکست زنجیره‌ها بیش از پلیمریزاسیون باشد. نتیجه این پدیده آن است که متوسط عددی وزن مولکولی در دمای 165°C در مدت زمان ۵ تا ۳۲ ساعت بیشتر از پلیمرهای سنتز شده در دو دمای دیگر است. تغییرات دمای ذوب و دمای انتقال شیشه‌ای Tg این پلیمرها نیز با استفاده از دستگاه DSC اندازه‌گیری شده است، شکل ۸- ترموگرام DSC یکی از این پلیمرها را نشان می‌دهد.

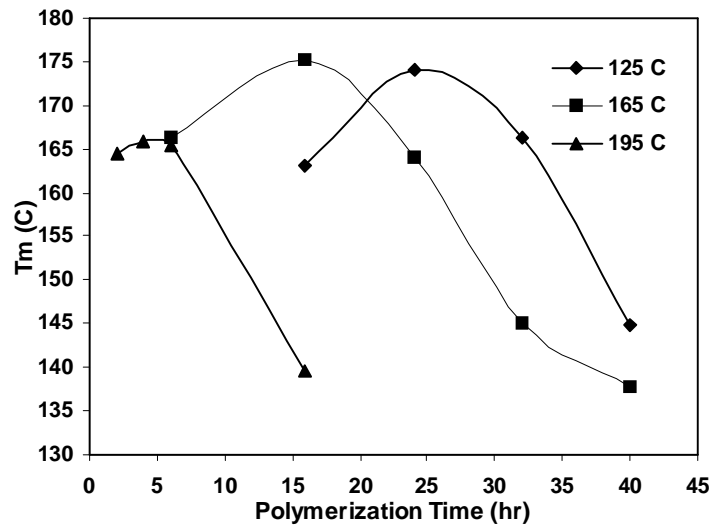


شکل ۷- تاثیر دما و زمان واکنش بر متوسط عددی وزن ملکولی پلی (L-لاکتاید)

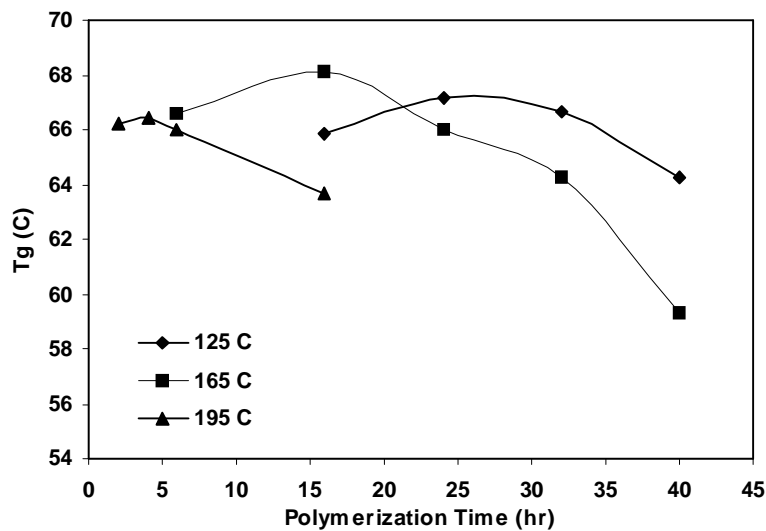


شکل ۸- ترموگرام DSC پلی (L-لاکتاید) (سننر شده در دمای ۱۶۵ درجه ساتی گراد و به مدت ۱۶ ساعت)

نقطه ذوب پلی (L-لاکتاید) در مراجع مختلف از دمای ۱۶۰ تا ۱۸۰ درجه سانتیگراد گزارش شده است. و دلیل این تفاوت‌ها، وزن مولکولی پلیمر است و همانطور که در شکل ۹ مشاهده می‌شود با گذشت زمان واکنش و افزایش وزن مولکولی دمای ذوب پلیمرها افزایش می‌یابد و با شروع واکنش‌های تخریب و افت وزن مولکولی دمای ذوب پلیمر نیز کاهش می‌یابد و در نمونه‌هایی که وزن مولکولی پلیمر حاصل بدلیل واکنش‌های تخریب کمتر از ۱۰۰۰۰ و استون است، یعنی پلیمرهای ردیف ۴ (مدت زمان ۱۶ ساعت در ۱۹۵°C)، ردیف‌های ۸ و ۹ (مدت زمان ۳۲ و ۴۰ ساعت در دمای ۱۶۵°C) و ردیف ۱۳ (مدت زمان ۴ ساعت در ۱۲۵°C)، نقطه ذوب افت بسیار شدیدی داشته مرزها در شکل‌های ۹ و ۳ مشخص شده‌اند و تا ۱۳۵°C نیز رسیده است که با توجه به وزن مولکولی بسیار پایین آنها اطلاق واژه الیگومر به آنها صحیح‌تر است و همین موضوع نقطه ذوب بسیار پایین آنها را توجیه می‌کند.



شکل ۹- تاثیر دما و زمان سنتز بر نقطه ذوب پلیمر



شکل ۱۰- تاثیر دما و زمان سنتز بر دمای انتقال شیشه ای پلیمر

در مورد تغییرات دمای انتقال شیشه‌ای T_g هم همین روند مشاهده می‌شود و با افزایش وزن مولکولی قدرت تحرک زنجیره‌های پلیمری کم شده و T_g افزایش می‌یابد، اما این تغییرات بسیار کمتر است بعلاوه در نقاطی که وزن مولکولی حداکثر مقدار خود را دارد توزیع پهن وزن مولکولی باعث شده است که مولکولهای کوچکتر نقش نرم کننده را ایفا کرده و افزایش زیادی در دمای انتقال شیشه‌ای مشاهده نشود. دمای T_g پلیمرهای سنتز شده در محدوده ۶۵ تا ۶۹ درجه سانتیگراد قرار دارد و دماهای T_g پایین تر مربوط به الیگومرهایی است که قبلاً به آنها اشاره شد.

نتیجه گیری

در سنتز پلی (L-لاستیک اسید) یابه عبارت صحیح تر پلی (L-لاکتاید) به روش پلیمریزاسیون توده مذاب انتخاب دما و زمان سنتز اهمیت بسیار زیادی دارد زیرا در دمای سنتز تخریب حرارتی پلیمر منجر به افت وزن مولکولی می شود. در هر دمایی با گذشت زمان وزن مولکولی متوسط وزنی افزایش می یابد و پس از مدت زمان خاصی واکنشهای تخریب حرارتی منجر به افت وزن مولکولی می شوند در این زمان گستردگی وزن مولکولی بیشترین تعداد خود را داراست.

حداکثر وزن مولکولی با افزایش دمای واکنش، کاهش می یابد البته زمانی که دمای واکنش پایین تر از نقطه ذوب پلیمر باشد حداکثر وزن مولکولی تغییرات زیادی با دمای واکنش ندارد. زمان رسیدن به حداکثر وزن مولکولی با افزایش دمای واکنش کم می شود و از روند خطی مناسبی برخوردار است که امکان تخمین زمان لازم برای واکنش در دماهای دیگر را فراهم می آورد.

دمای انتقال شیشه ای و نقطه ذوب این پلیمرها با وزن مولکولی آنها رابطه مستقیم داشته و به ترتیب در محدوده ۶۵-۶۹ و ۱۸۰-۱۶۰°C قرار دارند. البته علاوه بر این که تغییرات Tg کمتر از نقطه ذوب است توزیع وزن مولکولی نیز بر آن تأثیر دارد. در دماهای پایین تر از نقطه ذوب، دمای واکنش تأثیر چندانی بر تخریب پلیمرها ندارد و همچنین حداکثر وزن مولکولی ندارد. در حالی که مدت زمان لازم برای دستیابی به حداکثر وزن مولکولی بسیار زیاد است. از آنجا که معمولاً امکان انجام واکنش در مدت زمان طولانی وجود ندارد دماهای واکنش بالای نقطه ذوب پلیمرها پیشنهاد می گردد. مدت زمان ۴ ساعت در دمای ۱۹۵°C برای این منظور مناسب ترین شرایط بررسی شده در این تحقیق است. البته در این دما و دماهای بالاتر از نقطه ذوب پلیمر واکنشهای تخریب شدت سنتزی دارند. در صورتی که سنتز پلیمرهایی با توزیع وزن مولکولی باریک مد نظر باشد دمای ۱۶۵°C (و زمان ۱۶ ساعت) مناسب است.

منابع و مراجع

1. j. Seppala, Biodegradable lactone copolymers. I. Hydrolytic study of ϵ -Copolactone and lactide copolymers, *Journal of Applied Polymer Science*, 59, 1289-1298, (1996).
2. Soming Li, Michel Vert, Biodegradable Polymers: Polyesters, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 1:71, (1999).
3. Xue shen Wu, *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and bioengineering part A: Materials*, Volume: 2: 1016, (1995).
4. Tabata, Y., et al., A formulation method using D, L-lactic acid oligomers for protein release with reduced initial burst, *J. controlled Rel.*, 23: 55-64, (1993).
5. Sakakura, C., et al. controlled release of cisplatin from lactic acid oligomer microspheres in incorporating cisplatin: In vitro studies, *J. Controlled Rel*, 22: 64-74, (1992).
6. Wada, R., et al., salt formation of lactic acid oligomers as matrix for sustained release of drugs, *J. pharm. Pharmacol.*, 43: 605-608, (1991).
7. M.V.Pishko, et al., Ring -opening precipitation polymerization of poly(L,D-lactide-co-glycolide) in supercritical carbon dioxide, *Macromol. Rapid Commun.*, 20:511-514, (1999).
8. Yoshto Ikada, et al., Synthesis of polylactides different molecular weights , *Biomaterials* ,18:1503-1508, (1997).
9. J.Cooudane, et al., more about the polymerization of lactides in the presence of Stannous Octoate, *J. Polymer Sci. partA* , 35:3431-3440, (1997).
10. Zbigniew Jedlin ski and wojciech watach, polymerization of lactones, 12: polymerization of L-dilactide and L, D-di lactide in presence of potassium methoxide, *Makromol .chem.*, 192: 2051-2057, (1991).
11. AJ Penning, A.J. Nijenhuis, D.W. Grupma ,Lewis acid catalysed polymerization of L-Lactide, Kinetics and Mechanism of the bulk polymerization, *macromolecules*, 25:6419-6424, (1992).
12. Eric J. Goethals, Tailored Polymers By Cationic Ring-Opening Polymerization: Scope and Limitations based on mechanistic Aspect, *Macromol. Chem., Macromol-Symp.*, 42/43: 51-68, (1991).
13. Janusz Kasperczyk et al., Coordination polymerization of lactide S, 3-copolymerization of L, L-lactide and ϵ -caprolactone in the presence of initiators containing Zn and Al, *Makromol. Chem.*, 194: 907-912, (1993).
14. M.Vert, et al., Ring Opening Polymerization of D, L-Lactide in the presence of Zinc Metal and Zinc Lactate, *polymer International*, 46 :177-182, (1998).
15. Nicolas Ppassky, et al., Highly Stereoelective Polymerization of rac-(D,L)- Lactide with a chiral Schiff's base) Aluminium alkoxide initiator , *Macromol. chem. Phys.* 197: 2627-2637, (1996).
16. Kimb. Mcauly, Mechanism of Lactide polymerization in the presence of stannous Octoate: the effect of Hydroxy and Carboxylic Acid Substances, *Journal of polymer Science: Part A: Polymer chemistry*, 32: 2965-2970, (1994).
17. G. Schwach, J.coudane, R. Engeland M.Vert, Zn lactate as initiator, of DL-Lactide ring opening polymerization and comparison with Sn-Octoate, *Polymer Bulletin*, 37:771-776, (1996).
18. S.Jacobsen, et al., Polylactide (PLA)- a new way of production , *Polymer Eng. And Sci.*, vol. 39, 7:1311-1319, (1999).
19. M.Vert, et al., Something new in the field of PLA/GA Bioresorbable Polymers , *Journal of Controlled Release*, 53 :85-92, (1998).