

Ácido Poliláctico (PLA): Propiedades y Aplicaciones

Liliana Serna C.*
Aída Rodríguez de S.**
Fred Albán A.***

- * Bacterióloga, estudiante Doctorado en Ingeniería -
Universidad del Valle.
e-mail: llserna@hotmail.com
- ** Doctora en Ciencias Naturales Aplicadas - Profesora
Departamento de Ingeniería de Alimentos - Universidad
del Valle.
e-mail: aidrodr@mafalda.univalle.edu.co
- *** MSc. en Celulosa y Papel - Ingeniero Químico - Profesor
Asociado Escuela de Ingeniería de Materiales -
Universidad del Valle.
E-mail: albanfre@univalle.edu.co

Fecha de recepción: Junio 13 de 2003
Fecha de aprobación: Octubre 17 de 2003

RESUMEN

El ácido poliláctico (PLA), es un biopolímero termoplástico cuya molécula precursora es el ácido láctico. Debido a su biodegradabilidad, propiedades de barrera y biocompatibilidad, éste biopolímero ha encontrado numerosas aplicaciones ya que presenta un amplio rango inusual de propiedades, desde el estado amorfo hasta el estado cristalino; propiedades que pueden lograrse manipulando las mezclas entre los isómeros D(-) y L(+), los pesos moleculares, y la copolimerización. En este artículo se presenta una revisión actualizada de sus formas de polimerización, las propiedades físicas y mecánicas que lo hacen interesante, sus

mecanismos de biodegradabilidad y reabsorción y sus aplicaciones en diferentes campos. Se revisa además el proceso de producción biotecnológica de su molécula precursora, destacándose el gran interés de los investigadores en la búsqueda de nuevos sustratos, nuevos microorganismos productores y diferentes métodos de purificación.

PALABRAS CLAVES: ácido láctico, ácido poliláctico, fermentación láctica, biopolímeros, polimerización

ABSTRACT

The polylactic acid (PLA), is a thermoplastic biopolymer which precursor molecule is the lactic acid. Due to its biodegradability, barrier properties and biocompatibility; this biopolymer had found industrial and medical applications since it presents a wide range of unusual properties, from the amorphous to the crystalline state. These properties could be manipulated with blends between D(-) and L(+) isomers, molecular weight and copolymerization. This article is a review of polylactic acid its polymerizations forms, physical and mechanical interesting properties, biodegradability and reabsorption mechanisms and applications in different fields. Besides, it tried about the biotechnological production process of its precursor molecule, emphasizing the research in new substrates, new producers microorganism and different methods of purification.

KEY WORDS: lactic acid, polylactic acid, lactic fermentation, biopolymers, polymerization.

INTRODUCCIÓN

El ácido láctico es utilizado ampliamente en la industria alimenticia, química, farmacéutica, del plástico, textil, la agricultura, la alimentación animal, entre otros [1], sin embargo, la aplicación más interesante del ácido láctico radica en la posibilidad que ofrece de producir ácido poliláctico (PLA) [2]; [3]; [4]; [5]. El PLA es un biopolímero termoplástico utilizado para la

producción de hilo para sutura, implantes, cápsulas para la liberación lenta de fármacos, prótesis, producción de envases y empaques para alimentos y producción de películas para la protección de cultivos en estadios primarios [6]; [7]; este biopolímero ha despertado el interés de investigadores, productores y procesadores ya que fuera de su degradabilidad, se ha encontrado que puede ser un gran competidor frente a otros plásticos de origen petroquímico por su amplio rango inusual de propiedades, desde el estado amorfo hasta el estado cristalino; propiedades que pueden lograrse manipulando los pesos moleculares, las mezclas entre los isómeros D(-) y L(+) y la copolimerización [8].

1. GENERALIDADES

El ácido poliláctico, PLA, es un poliéster termoplástico que forma parte de los α -hidroxiácidos; su precursor es el ácido láctico, molécula quiral. El lactido, monómero del ácido poliláctico, es una molécula que existe bajo 4 formas: L, D, meso y racémica.

El ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico, $\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$), contiene un átomo de carbono asimétrico y es el hidroxácido más sencillo que existe. Hay dos isómeros ópticos, el D(-) láctico y L(+) láctico y una modificación racémica constituida por fracciones equimolares de las formas L(+) y D(-). A diferencia del isómero D(-), la configuración L(+) es metabolizada por el organismo humano. Fue descubierto en 1780 por el químico sueco Scheele, quien lo aisló de leche agria. Posteriormente se encontró este mismo ácido en la sangre [1].

La demanda global de ácido poliláctico y ésteres de lactato para el 2001 fue de 86,000 toneladas, con un mercado dominado por el sector de alimentos y bebidas y la industria del cuidado personal [9]. PURAC BIOCHEM (Holanda) es el líder mundial en producción biotecnológica del ácido láctico [10].

El PLA es producido por dos compañías en el mundo: Cargil Dow y Chronopol Inc. Cargil Dow

(Minneapolis), centra su producción en la elaboración de homopolímeros lineales de alta cristalinidad, y explora el campo de los copolímeros con aceite de soya epoxidado. Esta compañía tiene una capacidad instalada de 114,000 toneladas anuales de PLA y el precio por libra del material es de alrededor de 0.75 a 0.90 dólares la libra. Chronopol Inc (Golden) tiene la capacidad de producir esteroisómeros 100% puros cuyas propiedades aventajan a las de las mezclas de isómeros que tiene una pureza entre 93 y 97%. Tiene una capacidad instalada entre 45.000 y 90.000 toneladas anuales y precios de 4 a 6 dólares la libra [9].

2. EL ÁCIDO LÁCTICO

2.1 Producción industrial

El ácido láctico puede ser obtenido por vía química o biotecnológica. La producción química está basada en la reacción de acetaldehído con ácido cianhídrico (HCN) para dar lactonitrilo, el cual puede ser hidrolizado a ácido láctico; otro tipo de reacción se basa en la reacción a alta presión de acetaldehído con monóxido de carbono y agua en presencia de ácido sulfúrico como catalizador. La síntesis química tiene la desventaja que el ácido láctico producido es una mezcla de D y L ácido láctico ópticamente inactivo [11]; [12]; [7].

La producción biotecnológica está basada en la fermentación de sustratos ricos en carbohidratos por microorganismos y tiene la ventaja de formar enantiómeros D(+) ó L(+), ópticamente activos. En la producción por fermentación, se busca que los microorganismos utilizados sean preferiblemente termófilos, que fermenten rápida y completamente sustratos baratos, con adición mínima de nutrientes nitrogenados, que crezcan en condiciones de valores reducidos de pH, presenten poca producción de biomasa y una despreciable cantidad de subproductos.

Los microorganismos que pueden utilizarse para la producción de ácido láctico, pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Carnobacterium*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus*,

Tetragenococcus, *Lactococcus*, *Vagococcus*, *Enterococcus* y *Aerococcus*; pero además es posible usar cepas de hongos como *Rhizopus* que producen ácido L(+) láctico [13].

Lactobacillus delbrueckii es el microorganismo utilizado en la producción industrial, ya que tiene la ventaja de consumir eficientemente glucosa y ser un microorganismo termófilo con temperatura óptima de crecimiento en el rango de 45 a 62°C, lo que reduce costos de enfriamiento y esterilización, así como riesgos de contaminación microbiológica en el fermentador. Presenta un pH óptimo entre 5.5 y 6.5, por lo cual el ácido producido es continuamente neutralizado con C_3CO_3 . No presenta actividad amilolítica ni celulolítica. En medio lactosado la bacteria recomendada es *Lactobacillus bulgaricus* que también es termófila [14].

Otros microorganismos como *Zymomonas mobilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluiveromyces lactis* y *E. Coli*, han sido también utilizadas para producir ácido láctico [15]; [3].

Industrialmente se utilizan como sustratos, sacarosa proveniente de azúcar de caña y remolacha azucarera, lactosa proveniente de lactosuero, y dextrosa procedente de almidón hidrolizado. La sacarosa refinada y glucosa son los más utilizados. Otros posibles sustratos son materiales celulósicos y licores sulfíticos, aunque estos precisan de pretratamiento. También es posible usar melazas, aunque plantean problemas en las etapas de recuperación [16].

Sin embargo, Monteagudo y Aldaveno, 1999, utilizaron con éxito, melazas de remolacha para la producción de ácido láctico [17]. Además los sustratos almidonosos disponibles en la forma de desechos agrícolas, granos dañados y porciones comestibles de granos y tubérculos sirven como materia prima para la producción del ácido [18].

A partir de almidón la producción de ácido láctico, se lleva a cabo en dos pasos, el proceso de sacarificación llevado a cabo mediante ácidos o amilasas microbianas y el proceso de

fermentación mediante *Lactobacillus* [6]; [12].

Otros sustratos reportados en la literatura reciente, son: fibras de alfalfa [19], permeado de lactosuero, [20] ; [21], almidón de yuca [22], paja de trigo y residuos de papa adicionados de residuos generados en el proceso de producción de concentrados para alimentación animal (jugos verdes y pardos) [22].

En el método de obtención comercial, al sustrato se le adiciona una fuente de vitaminas y de cofactores, se utiliza una mezcla de 10 a 15 % de glucosa, 10% C_6CO_3 , cantidades menores de fosfato de amonio y extracto de levadura. El medio se inocula y se agita sin aireación para optimizar la neutralización del ácido formado. La fermentación dura entre 2 a 4 días y se termina cuando todo el azúcar es consumido, con el fin de facilitar la purificación. Al final de la fermentación el medio es ajustado a pH 10 y calentado para solubilizar el lactato de calcio y coagular proteínas presentes. Posteriormente el medio se filtra para remover sustancias insolubles, así como biomasa. Después de concentrar por evaporación, el ácido libre se obtiene por adición de ácido sulfúrico seguido de filtración para remover el sulfato de calcio formado [14]. En la figura 1, puede observarse un esquema simplificado de la producción de ácido láctico.

2.2 Recuperación y purificación

En la mayoría de los procesos, el ácido láctico es recuperado bajo la forma de lactato de calcio [1]. Los tratamientos posteriores, van a depender de la pureza deseada e incluyen: esterificación con metanol, purificación con resinas de intercambio iónico, extracción con solventes, uso de tecnología de membranas como ultrafiltración, ósmosis inversa y electrodiálisis. La electrodiálisis puede utilizarse simultáneamente a la fermentación, empleando un sistema de recirculación, este método permite remover el ácido a medida que se produce, eliminando la necesidad de agregar agentes neutralizantes [14]. Trabajos recientes, muestran el uso de otras técnicas de purificación de ácido láctico para la producción de ácido poliláctico. Garde et al, 2000; por ejemplo, evaluaron la utilización de diálisis Donan como pretratamiento del caldo de fermentación y electrólisis con membrana bipolar para la extracción del lactato [23].

2.3 Usos y especificaciones

El ácido láctico y sus derivados como sales y ésteres es ampliamente utilizado en las industrias alimenticia, química, farmacéutica, del plástico, textil, la agricultura, alimentación animal entre otros [1].

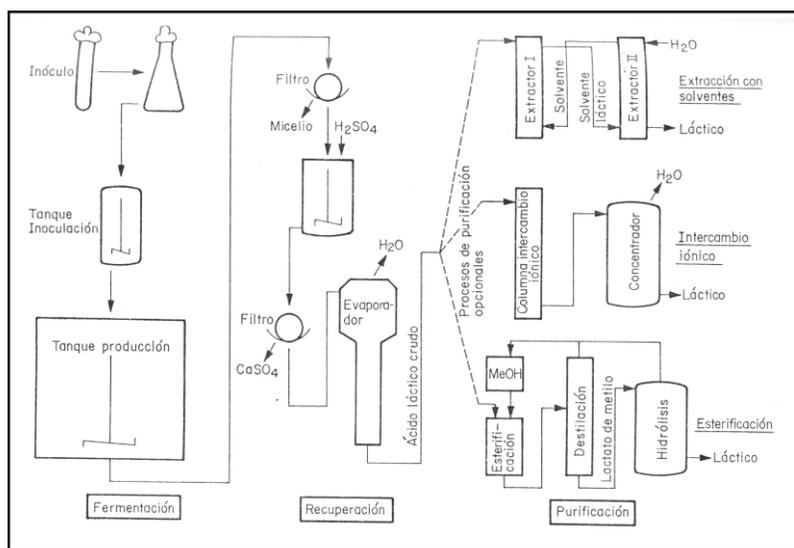


Figura 1. Esquema de la Producción de Ácido Láctico

En la industria alimenticia se usa como acidulante y preservante. Las industrias químicas lo utilizan como solubilizador y como agente controlador de pH. En las curtiembres es utilizado para remojar los cueros y desencalarlos. En la producción de pinturas y resinas, puede ser utilizado como solvente y como removedor biodegradable. En la industria farmacéutica, las sales de hierro y calcio tienen un importante uso terapéutico en la producción de drogas [1]. En la industria de plásticos, es utilizado como precursor del ácido poliláctico. [6]; [7].

En la industria textil es ayudante en el teñido e impresión y en la agricultura se utiliza como acidulante [1].

Las especificaciones de calidad dependen del uso. En la tabla 1 se muestran las especificaciones del ácido láctico en la industria farmacéutica y en la industria de alimentos de USA (basada en especificaciones de la FCC).

PARÁMETRO	GRADO FARMACÉUTICO	GRADO FCC	GRADO ALIMENTICIO
Pureza (%)	88	95 -105	80
Cloruros (%)	0.008	0.2	0.02
Sulfatos (%)	0.02	0.25	0.05
Arsénico (ppm)	4	3	0.2
Metales Pesados (ppm)	33	10	10
Hierro (ppm)	10	10	10
Cenizas (%)	0.1	0.1	0.1

Tomado de Química Industrial Ullmans. A(15), p. 97 - 104

Tabla 1. Especificaciones del Ácido Láctico

3. EL ÁCIDO POLILÁCTICO

3.1 Producción del PLA

El ácido láctico utilizado en la polimerización para la producción de PLA debe ser de alta pureza [14].

Los polímeros basados en ácido láctico, pueden manufacturarse en diferentes rutas de polimerización, las cuales se esquematizan en la figura 2.

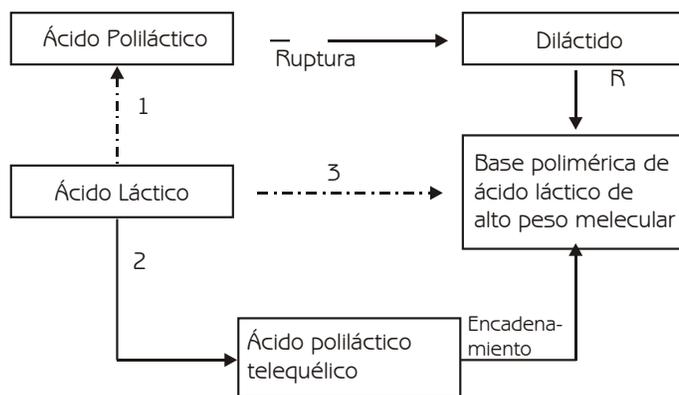


Figura 2. Diferentes rutas en la manufactura de bases poliméricas de ácido láctico

La primera ruta indicada en la figura 2, incluye una policondensación del ácido láctico, seguido por una depolimerización hacia el dímero diláctido, el cual puede polimerizarse abriendo el anillo, en polímeros de alto peso molecular. La síntesis del ácido láctico por esta ruta puede detallarse en la figura 3.

En la segunda ruta indicada en la figura 2, el ácido láctico es policondensado en presencia de un monómero difuncional, por ejemplo diol o diácido, produciendo un polímero telequímico, el cual puede unirse a otro para producir polímeros de alto peso molecular.

En la tercera ruta el ácido láctico es policondensado directamente en polímeros de alto peso molecular, manipulando el equilibrio entre: ácido láctico, agua y ácido poliláctico en un solvente orgánico [24].

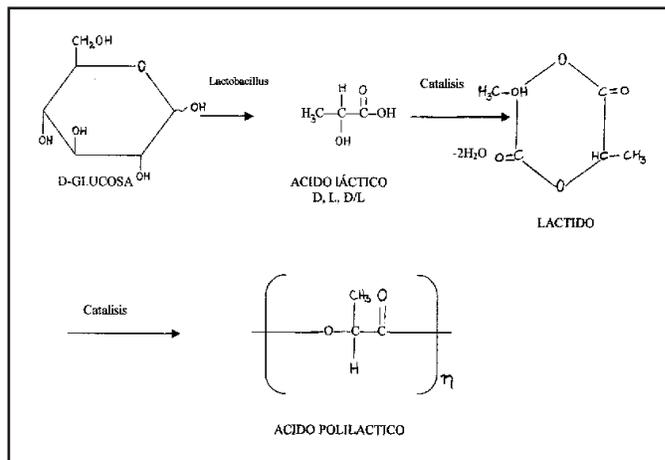


Figura 3. Síntesis de Ácido Poliláctico

Estas reacciones se producen por simple calentamiento o por la acción de catalizadores [25] como alcoóxidos metálicos y complejos quirales de aluminio metoxilado [26].

3.2 Propiedades físicas y mecánicas del PLA

Las propiedades físicas y mecánicas, farmacéuticas y de reabsorción dependen de la composición del polímero, de su peso molecular y de su cristalinidad. La cristalinidad puede

ajustarse desde un valor de 0% a 40% en forma de homopolímeros lineales o ramificados, y como copolímeros al azar o de bloque. [8]. Una forma cristalina (en su mayor parte compuesta de forma L-láctido) y de alto peso molecular (> 100.000 Daltons) garantiza una reabsorción larga (aproximadamente de 1 a 2 años). Formulaciones diferentes y la adición de radicales en las cadenas, permiten controlar o modelar la velocidad de reabsorción. La tabla 2 muestra algunas propiedades del PLA de acuerdo a su composición.

Utilizando 100% de L-PLA, resulta un material con alto punto de fusión y alta cristalinidad. Si se usa una mezcla D y L, se obtiene un polímero amorfo con una temperatura de transición vítrea (T_g) de 60°C. Con 90% D y 10% L, se obtiene un material copolimérico, el cual puede polimerizarse en forma orientada, con temperaturas por encima de su temperatura de transición vítrea.

La temperatura de procesamiento está entre 60 y 125°C y depende de la proporción de D o L ácido láctico en el polímero. Sin embargo el PLA puede ser plastificado con su monómero o alternativamente con ácido láctico oligomérico y esto permite disminuir T_g . [27].

Masa Molecular (Kda)	% Cristalinidad	Viscosidad h (dL/g)	Densidad r (g/cm ³)
L-PLA. 50 a 756	15 a 74	0,61 a 8,2	1,25
D.L. PLA. 21 a 550	0 (amorphe)	0,25 a 2,01	1,29
P.L.A.-P.G.A. 20 a 145	46 a 52	0,5 a 1,6	1,50 a 1,64

[26] Tomado de BIOTECH, 1999

Tabla 2. Propiedades del PLA

El PLA tiene propiedades mecánicas en el mismo rango de los polímeros petroquímicos, a excepción de una baja elongación. Sin embargo esta propiedad puede ser afinada durante la polimerización (por copolimerización) o por modificaciones post polimerización (por ejemplo plastificantes). La tabla 3, muestra una comparación de algunas propiedades mecánicas de plásticos de origen petroquímico con las propiedades del PLA.

Polímero	Fuerza de Tensión (Mpa)	Módulo de Tensión (Gpa)	Temperatura Máx. Usada (°C)
LDPE	6.2 - 17.2	0.14 - 0.19	65
HDPE	20 - 37.2		121
PET	68.9	2.8 - 4.1	204
PS	41.3 - 51.7	3.1	78
PA	62 - 82.7	1.2 - 2.8	-
PP	33 - 37.9	1.1 - 1.5	121
PLA (L+)	40 - 60	3 - 4	50 - 60

[25] Tomado de Södergard, 2000

Tabla 3. Algunas propiedades de polímero utilizados como materiales de empaque

Otras limitaciones del PLA, comparado con otros empaques plásticos, es la baja temperatura de distorsión (HDT); esto puede ser un problema en aplicaciones donde el material de empaque es expuesto a picos de calentamiento durante el llenado, transporte o almacenamiento y puede finalmente deformarse. [24].

La barrera al agua y al CO₂ del PLA es bastante buena, la barrera al O₂ es considerada buena [24].

El PLA se deja imprimir y puede incluso no necesitar tratamientos corona antes de la impresión [24].

El PLA puede ser tan duro como el acrílico o tan blando como el polietileno, rígido como el poliestireno o flexible como un elastómero. Puede además ser formulado para dar una variedad de resistencias. Las resinas de PLA pueden ser sometidas a esterilización con rayos gama y es estable cuando se expone a los rayos ultravioleta. Al PLA se le atribuyen también propiedades de interés como la suavidad, resistencia al rayado y al desgaste [8].

3.3 Aplicaciones del PLA

3.3.1 En la industria de alimentos

El PLA fue objeto de un minucioso estudio por la F.D.A. en el que se encontró que la migración del ácido láctico, láctido y ácido lactoiláctico; fueron

limitados y por tanto concluyeron que el PLA es una sustancia GRAS (reconocida como segura) y puede ser utilizada como material de empaque para alimentos [24]. Materiales constituidos de 10% de PLA más 90% de copoliéster, 10% de PLA más 90% de copoliámidas, 10% de PLA más 90% de almidón, 10% de PLA más 90% de policaprolactona (PLC), han sido utilizados como material de empaque de yogurt, mantequilla, margarina y quesos de untar. Estos empaques, han cumplido funciones de protección mecánica, barrera a la humedad, a la luz, a las grasas y a los gases. Han sido utilizados además como "ventanas" en empaques para productos secos como el pan, donde cumplen una función de barrera contra la humedad, y en la elaboración de recipientes de papel recubiertos de PLA para el envasado de bebidas, donde cumple también una función de barrera a la humedad [29].

Södergard (2000) dice que la aplicación más prometedora del PLA en materiales de empaque, es en productos que deben permanecer fríos y que tienen tiempos de vida limitados, como los productos lácteos [24]. Sin embargo, en un estudio realizado en la Universidad Tecnológica de Dinamarca, en el cual se evaluaba la conveniencia de utilizar biobases en los materiales de empaque para alimentos, concluyeron que el alto crecimiento fúngico en los materiales obtenidos de bases biodegradables, es un factor negativo para el uso en alimentos y afirman que los bioempaques son más convenientes para alimentos con alta respiración y de vida de almacenamiento corto como vegetales, y para el empaque de algunos productos de panadería [30].

3.3.2 Aplicaciones médicas

En el campo de la cirugía el L-PLA. tiene grandes aplicaciones; los materiales disponibles en el mercado son: Material de sutura reabsorbible (cirugía oftalmológica, conjuntival, toracoabdominal, anastomosis neurológicas), material de cirugía ortopédica (implantes reabsorbibles), tornillos, broches, placas, grapas, cirugía reconstructiva craneofacial maxilofacial (tejidos óseos y tejidos blandos) [31], [1].

El PLA es utilizado en la creación de matrices para regeneración guiada de tejidos como piel, cartílagos, huesos, estructuras cardiovasculares, intestino, tejido urinario entre otros [32].

Es utilizado para microencapsular y nanoencapsular medicamentos de liberación lenta como insulina [33]; cisplatino [34], taxol [35], somatostatina [36], antiinflamatorios [37], ganciclovir [38], inhibidores angiogénicos [39], etc. El medicamento es absorbido en el centro de una matriz de microesferas de polímeros de PLA, la cual es capaz de proteger el medicamento o el organismo. [40]. A medida que la matriz se hidroliza, el medicamento se va liberando. También se utiliza en la aplicación de quimioterapia anticancerosa [41] o en contracepción. [42].

4. BIODEGRADABILIDAD Y BIORREABSORCIÓN

4.1 Biodegradabilidad

La degradación del PLA es más lenta si la cristalinidad es elevada, si el contenido de L-PLA. es fuerte y si el peso molecular es elevado. [43].

En presencia de PLA, los microorganismos (hongos y bacterias) colonizan la superficie del polímero y son capaces de segregar enzimas que rompen en pequeños fragmentos el polímero; la colonización de la superficie depende de factores tales como la tensión superficial, porosidad y textura superficial y accesibilidad a las cadenas de polímeros. Los grupos hidrófilos de las enzimas (-COOH, -OH, -NH₂) atacan los grupos éster de las cadenas de polímeros mediante reacciones de hidrólisis seguida por reacciones de oxidación, de esta forma reducen el polímero a fragmentos de peso molecular inferiores a 500g/mol, los cuales pueden ser digeridos por los microorganismos. Las reacciones enzimáticas ocurren generalmente en medio acuoso. Las condiciones necesarias para que se pueda producir el proceso de biodegradación son: Presencia de microorganismos, oxígeno, humedad, nutrientes minerales, temperaturas entre 20 a 60°C dependiendo del

microorganismo y pH entre 5-8 [44].

4.2 Biorreabsorción

En los tejidos vivos, el P.L.A. se despolimeriza totalmente por hidrólisis química. La degradación del polímero comienza por una pérdida de peso molecular (sin pérdida de masa) y se termina por una pérdida de masa, con descomposición del polímero en monómeros y fagocitosis por los macrófagos [45]; [46].

El hecho de que no haya un proceso enzimático, realizado por la reabsorción del polímero acarrea una débil reacción de los tejidos, que se limita a una reacción a cuerpo extraño. Después de solubilización, el ácido láctico se degrada por vía de los lactatos y piruvatos, y seguidamente es eliminado en forma de CO₂, esencialmente por vía respiratoria [28], [47].

4.3. Tendencias en la investigación

Las investigaciones actuales se centran en disminuir los costos de producción del precursor (a través del uso de desechos agroindustriales como sustratos de fermentación, en la búsqueda de microorganismos altamente productores y en la aplicación de nuevas tecnologías para los procesos de extracción); en el mejoramiento de las propiedades físicas y mecánicas del polímero, en el perfeccionamiento de los métodos para evaluar la estabilidad microbiana de los empaques hechos en base a PLA, y en estudios de legislación y compatibilidad para empaques en contacto con alimentos.

CONCLUSIONES

El amplio rango de aplicaciones que tiene el PLA se debe a la gran variedad de propiedades físicas, químicas y mecánicas que presenta el ácido láctico y su polímero, las cuales resultan poco usuales en los polímeros. Estas propiedades son más importantes que su misma biodegradabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] **SURIDERP, C.** ULLMAN'S ENCYCLOPEDIA OF INDUSTRIAL CHEMISTRY: ácido láctico. 5 edition. De Barbara Elvers, 1995. p97-104.
- [2] **HUJANEN, M; LINKO, S; LINKO and et al** "Effect of temperature and various nitrogen sources on L(+) lactic acid production by *Lactobacillus casei*". En : *Applied Microbiology Biotechnology*. 45, 1996; p. 307-313.
- [3] **CHANG, D; JUNG, H; RHEE, J; PAN, J.** "Homofermentative Production of D- or L-Lactate in Metabolically Engineered *Escherichia coli* RR1". En : *Applied and Environmental Microbiology*. 65 (4) 1999; p. 1384-1389.
- [4] **HUJANEN, M; LINKO, S; LINKO and et al.** "Optimisation of media and cultivation conditions for L(+)(S)-lactic acid production by *Lactobacillus casei* NRRL B-441". En : *Applied Microbiology and Biotechnology*. Springer Verlag. 2001; DOI 10.1007/s002530000501.
- [5] **DANNER, H; MADZINGAIDZO, L; THOMASSER, C; et al.** "Thermophilic production of lactic acid using integrated membrane bioreactor systems coupled with monopolar electro dialysis". En : *Applied Microbiology and Biotechnology*. Springer Verlag. 2002, 10.1007/s00253-002-0998-4.
- [6] **VICK ROY, T.** " Lactic acid". En : *Comprehensive Biotechnology*. 3, 1985; p. 761-789.
- [7] **LITCHFIELD, J.** "Microbial production of lactic acid". En : *Applied Microbiology*. 42, 1996; p. 45-95
- [8] **NAITOVE, M.** "Se prevé una bonanza de los biopolímeros más allá de los degradables". En: *Tecnología de Plásticos*. 63, 1998
- [9] **CHEM SYSTEMS.** Biotech Routes to Lactic Acid/Poly lactic acid. Perp program New Report Alert . Chem system. Jun 2002

- [10] **PURAC** <http://www.purac.es/products.html>. Productos PURAC. 2001
- [11] **LIPINSKY, E and SINCLAIR, R.** "Is lactic acid a commodity chemical?". *En* : *Chemical Engineering Prog.* 82 1986; p. 26-32.
- [12] **DATTA, R; TSAI, S.; PATRICK, B; MOON, S; FRANK, J.** "Technological and economic potential of poly lactic acid and lactic acid derivatives". *En* : *International Congress on Chemicals from Biotechnology*, Hannover, Germany. 1993; p 1-18.
- [13] **DOMÍNGUEZ, J; VASQUEZ, M.** "Effect of the Operational Conditions on The L-Lactic acid production by *Rhizopus oryzae*". *En*: *Ciencia y Tecnología de alimentos*. Vol 2, Nº 3. 1999. p.113-118.
- [14] **GARCIA, M; QUINTERO, R; LOPEZ, A.** BIOTECNOLOGÍA ALIMENTARIA . LIMUSA: México 1993. p 568.
- [15] **BIANCHI, M; BRAMBILLA, L; PORTAN, F; et al.** "Efficient Homolactic Fermentation by *Kluyveromyces lactis* Strains Defective in Pyruvate Utilization and Transformed with the Heterologous LDH Gene". *En*: *Applied and Environmental Microbiology*. 67(12), 2001; p.5621-5625.
- [16] **MENÉNDEZ, I.** El ácido láctico ejemplo del aprovechamiento químico de residuos. http://teleline.terra.es/personal/forma_xxi/cono7.htm 1999.
- [17] **MONTEAGUDO, J, ALDAVERO, M.** "Production of L-lactic acid by *Lactobacillus delbrueckii* in chemostat culture using an ion exchange resins system". *En*: *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 74:7:627-634. 1999
- [18] **FAUSTO, F; DIAZ, D.** "Starch and starch derivatives in India". *En* : *Starch/Starke*. 49 (9), 1997, p. 338-340
- [19] **SREENATH, H; MOLDES, A.; KOEGEL, R; et al.** « Lactic acid production by simultaneous saccharification and fermentation of alfalfa fiber". *En*: *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 92 (6), 2001, p.518-523. .
- [20] **AMRANE, A.** "Effect of inorganic phosphate on lactate production by *Lactobacillus helveticus* grown on supplemented whey permeate". *En*: *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 75(3). 2000, p223-228
- [21] **SCHEPERS, A. THIBAUT, J; LACROIX, C.** "Lactobacillus helveticus growth and lactic acid production during pH-controlled batch cultures in whey permeate/yeast extract medium. Part I. Multiple factor Kinetic analysis". *En*: *Enzyme and Microbial Technology*. 30:2:176-186. 2002
- [22] **XIAODONG, W; XUAN, G and RAKSHIT, S.** "Direct fermentative production of lactic acid on cassava and other starch substrates". *En* : *Biotechnology Letters*. 19. (9), 1997; p. 841-843.
- [23] **GARDE, A; SCHMIDT, A. JONSON, G; et al.** "Agricultural crops and residuals as a basis for polylactate production in Denmark". *Proceeding of the food Biopack Conference*, Copenhagen, 27-29, 2000. pp.45-51
- [24] **SÖDERGÅRD.** "Lactic Acid Based Polymers for Packaging Materials for the Food Industry". *Conference Proceedings. The Food Biopack Conference*. Copenhagen, Denmark. 2000. p 19-22
- [25] **URIBE, M; MEHRENBARGER, P.** "Los polímeros : Síntesis y Caracterización". Limusa, 1990. p 67-69
- [26] **OVITT, M and COATES, G.** Stereoselective Ring-Opening Polymerization of meso-Lactide: Synthesis of Syndiotactic Poly (lactic acid). *En* : *Journal American Chemical Society*. (121), 1999,; p. 4072 -4073
- [27] **WEBER, C.** "Biobased packaging materials for the food industry". KVL: Dinamarca. 2000. 136p.
- [28] **BIOTECH.** "El implante del Futuro". www.new_fill.com Biotech industry S.A. 1999

- [29] **HAUGAARD, V;** UDSEN, A; MORTENSEN, G; et al. "Potential Food Applications of Biobased Materials : An EU-Concerted Action Project. Conference Proceedings" : *The Food biopack Conference*. Copenhagen, Denmark. 2000, p59-68.
- [30] **PETERSEN, K.** and NIELSEN, P. "Potencial Biologically Based Food Packaging". *Proceedings. The food Biopack Conference*. Copenhagen, Denmark. 2000. p76.
- [31] **PURAC.** "Medical and pharmaceutical implants". DOCUMENTATION PURAC. <http://www.purac.com>. Hollande. 1998
- [32] **MARLER, J;** UPTON, J; LANGER, R AND VACANTI, J. Transplantation of cells in matrices for tissue regeneration. *En : advanced drug delivery reviews* 1998, **33:1-2:165-182**
- [33] **TAKENAGA, M;** YAMAGUCHI, Y; KITAGAWA, A; OGAWA, Y; MIZUSHIMA, Y AND IGARASHI, R A novel sustained-release formulation of insulin with dramatic reduction in initial rapid release. *En : journal of controlled release* 2002, **79:1-3**, p. 81-91
- [34] **AVGOUSTAKIS, K;** BELETSI, A; PANAGI, Z; KLEPETSANIS, P; KARYDAS, A AND ITHAKISSIOS, D. PLGA_mPEG nanoparticles of cisplatin: in vitro nanoparticle degradation, in vitro drug release and in vivo drug residence in blood properties. *En : journal of controlled release* 2002, **79:1-3**, p. 123-135
- [35] **MU, L AND FENG, S.** Fabrication, characterization and in vitro release of paclitaxel (Taxol[®]) loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres prepared by spray drying technique with lipid/cholesterol emulsifiers. *En : journal of controlled release* 2001, **76:3**, p. 239-254
- [36] **HERRMANN, J AND BODMEIER, R.** Biodegradable, somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods. *En : European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics* 1998, **45:1:75-82**
- [37] **LAMPRECHT, A;** RODERO, H; SCHÄFER, U AND LEER, C. Biodegradable microparticles as a two-drug controlled release formulation: a potential treatment of inflammatory bowel disease. *En : Journal of controlled release* 2000, **69:3:445-454**
- [38] **KUNOU, N;** OGURA, Y; YASUKAWA, T; KIMURA, H; MIYAMOTO, H; HONDA, Y AND IKADA, Y. Long-term sustained release of ganciclovir from biodegradable scleral implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *En : journal of controlled release* 2000, **68:2:263-271**
- [39] **KAKINOKI, S;** YASUDA, C; KAETSU, I; UCHIDA, K; YUKUTAKE, K; NAKAYAMA, M; FUJIE, S; KURODA, D; KATO, M AND OHYANAGI, H. Preparation of poly-lactic acid microspheres containing the angiogenesis inhibitor TNP-470 with medium-chain triglyceride and the in vitro evaluation of release profiles. *En : european journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics* 2003, **55:2:155-160**
- [40] **WEISBERGER E.C.,** EPPLEY B. "Resorbable fixation plates in head and neck surgery". *Laryngoscope* 1997 ; 107, p 716-9.
- [41] **BOSTMAN, O .** "Foreign body reactions to fracture fixation implants on biodegradable synthetic polymers". *En : J Bone Joint Surg. (72B)* 1990 ; p. 592.-6.
- [42] **EITENMULLER, J;** DAVID, A; POMMER, A; MUHR, G. "Surgical treatment of ankle joint fractures with biodegradable screws and plates of poly-l-lactide". *Chirurg.* 1996, **67 (4)** p. 413-418.
- [43] **SPENLEHAUER G.** "Microsphères à base de cisplatine et de polymères biorésorbables du type poly-alpha-hydroxy-acides pour chimio-embolisation « . THÈSE DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES. Université Paris Sud, 1987.

- [44] **PEINADO**, C; CATALINA, F; CORRALES, T. "Materiales polímeros degradables". En: *Revista de Plásticos modernos* (479), 1996
- [45] **KIMURA**, H; OGURA; MORITERA, T; HONDA; TABATA; IKADA.. "In vitro phagocytosis of polylactide microspheres by retinal pigment epithelial cells and intracellular drug release". En : *Curr. Eye Res.*, 13 (5), 1994, p.353-60
- [46] **BOSTMAN**, O. "Clinical biocompatibility and degradation of polylevolactide screws in the ankle". En : *Clin orth.* 320, 1995, p. 101-109,.
- [47] **ATHANASIOU**, K; NIEDERAUER G.G., AGRAWAL C.M., LANDSMAN A. "Applications of biodegradable lactides and glycolides in podiatry " . *Implantable Biomaterials* 12(3), 1995,p475-495.