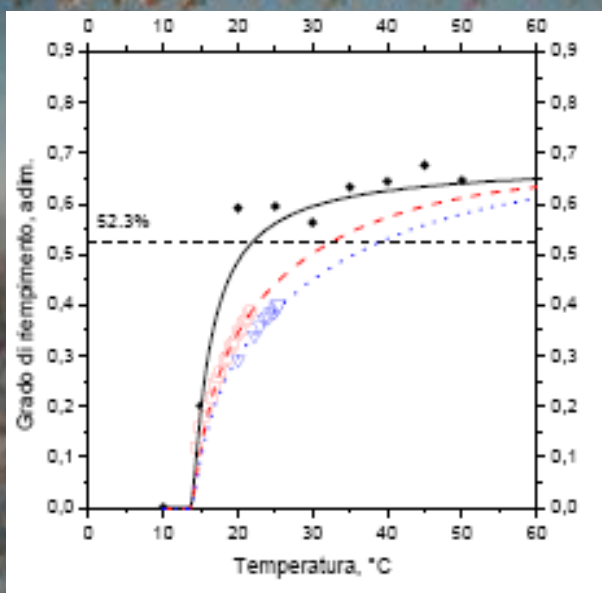


Cinetica di gelazione di soluzioni acquose di copolimeri pluronici



Ida Pacifico



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Cinetica di gelazione di soluzioni acquose di copolimeri pluronici

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Candidato:

Ida Pacifico

matricola 464/101

Anno Accademico 2007/2008

*A mamma e papà e a chi è andato via
troppo presto.*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 24 febbraio 2009
Fisciano, 13 febbraio 2009

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle.....	V
Introduzione.....	1
1.1 Il problema clinico e soluzione proposta	2
1.2 I copolimeri pluronici	5
1.2.1 Proprietà generali	5
1.2.2 Usi del Pluronic F127 in applicazioni medicali e farmaceutiche	9
1.3 Stato dell'arte	10
1.3.1 Cinetica di micellizzazione di PEO-PPO-PEO	10
1.3.2 Cinetica di gelazione mediante reologia	14
1.3.3 Dinamica delle micelle e formazione di gel	15
1.4 Obiettivi e strutturazione del lavoro di tesi	16
Materiali e metodi	19
2.1 Materiali	20
2.1.1 Pluronic F127	20
2.1.2 Acqua distillata	20
2.2 Apparecchiature	21
2.3 Metodi	22
2.3.1 Preparazione delle soluzioni	22
2.3.2 Conduzione delle misure di permittività	22

Risultati e discussione 25

3.1 Spettroscopia dielettrica dei sistemi acqua /pluronic ____ 26

3.2 Analisi della cinetica di gelazione _____ 30

3.2.1 Richiami sugli aspetti termodinamici della micellizzazione e della
gelazione 30

3.2.2 Aspetti cinetici della gelazione: dati sperimentali e modellazione 34

Conclusioni 45

4.1 Conclusioni _____ 46

Bibliografia 49

Indice delle figure

Figura 1. Preparazione del Pluronic: (a) aggiunta del PO al glicol propilenico; aggiunta dell'EO ed ottenimento della molecola finale (b).	6
Figura 2. Griglia dei Pluronic.....	6
Figura 3. Griglia dei Pluronic nella quale compare, evidenziata in viola, l'area di best gel formation in alto a destra.....	8
Figura 4. Intensità di fluorescenza conseguente ad un impulso laser su soluzione acquosa di pluronico P103 in presenza di un marcatore fluorescente idrofilo (ANS), su scala temporale di media durata	12
Figura 5. Intensità di fluorescenza conseguente ad impulsi laser di diversa potenza su soluzioni acquose di pluronico P103 in presenza di un marcatore fluorescente idrofilo (ANS), su scala temporale di breve durata.....	12
Figura 6. Relazione del tempo di micellizzazione ottenuto al <i>dynamic light scattering</i> (DLS).....	13
Figura 7. Grafico di G' in funzione della temperatura per una soluzione al 20% di Pluronic F127.....	14
Figura 8. Dati di ϕ correlati a G' tramite l'equazione di Mooney comparati alla curva decritta dall'equazione 4.11 per una soluzione di Pluronic F127 al 20%.....	15
Figura 9. Fiocchi del copolimero Pluronic F127	20
Figura 10. Conduttimetro GPL 31 CRISON per la misura della conducibilità elettrica dell'acqua distillata.....	20
Figura 11. Network analyzer, della Agilent Technologies mod. ES 8753.....	21
Figura 12. Sonda coassiale (probe Agilent Technology, mod. 85070D) e termocoppia inserite in un campione durante una caratterizzazione dielettrica.	23
Figura 13. Spettro elettromagnetico con evidenziazione della banda delle microonde [20].	26
Figura 14. Andamento tipico della permittività in funzione della frequenza. Sono illustrate le regioni in cui è dominante l'effetto della conducibilità, della polarizzazione molecolare, di quella atomica e di quella elettronica. Parte della banda delle frequenze delle microonde è evidenziata in grigio.	27

Figura 15. Costante dielettrica e fattore di perdita dell'acqua a 25°C.....	28
Figura 16. Spettroscopia dielettrica (parte reale vs frequenza) di diverse soluzioni acqua /Pluronic F127 (curve parametriche rispetto alla concentrazione) a due diverse temperature (15°C e 30 °C).	29
Figura 17. Le differenti permittività utilizzate nell'analisi di Hanai (nell'esempio è riportata la stima fatta per le soluzioni al 20%, titolo investigato per gli studi cinetici nel presente lavoro di tesi).	32
Figura 18. Il grado di riempimento in funzione della temperatura e della concentrazione delle soluzioni di F127. Il valore 52.3% identifica la gelazione. I simboli sono i dati sperimentali, le linee le previsioni del modello [22]	33
Figura 19 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (11-01-08 a).....	36
Figura 20 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (11-01-08 b).....	36
Figura 21 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (11-01-08 c).....	37
Figura 22 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (07-02-08).....	37
Figura 23 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (03-04-08 a).....	38
Figura 24 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (03-04-08 b).....	38
Figura 25 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (03-04-08 c).....	39
Figura 26 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (21-05-08 a).....	39
Figura 27 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (21-05-08 b).....	40
Figura 28 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (21-05-08 c).....	40
Figura 29 Temperatura in funzione del tempo e costante dielettrica della soluzione al 20% di pluronico in funzione della temperatura (28-05-08).....	41
Figura 30. Storie termiche e evoluzioni della costante dielettrica per due esperimenti condotti a velocità di riscaldamento simili.	41
Figura 31. Stima delle costanti dielettriche da utilizzare nell'equazione di Hanai (3.3)	42
Figura 32. Evoluzione del grado di riempimento in funzione della temperatura. Simboli pieni e linea continua: dati di equilibrio, simboli vuoti e linee tratteggiate e punteggiata, dati di non equilibrio.....	43

Indice delle tabelle

Tabella 1. Schematizzazione delle fasi dell'Intervento di l'angioplastica percutanea transluminale (http://thaw.medtronic.com)	3
Tabella 2. Rappresentazione di uno stent metallico non rivestito (a) e ricoperto da coating attivo che rilascia un principio (b) (http://www.zilverptxtrial.com)	4
Tabella 3. Proprietà dei Pluronic.	7
Tabella 4. Parametri del modello empirico proposto (Eq.(3.6)).	33
Tabella 5. Riepilogo dati sperimentali ottenuti attraverso le equazioni di fitting	35

Bibliografia

1. Tesfamariam B., Drug Release Kinetics From Stent Device-Based Delivery Systems, *J Cardiovasc Pharmacol* **51** 118–125 (2008)
2. Edsman K., Carlfors J., Petterson R., Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use. *Eur. J. Pharm. Sci.* **6**, 105-112 (1998).
3. Wei G., Xu H., Ding P. T., Li S. M., Zheng J. M., Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use: the rheological and gamma scintigraphic studies. *J. Control. Release* **83**, 65-74 (2002).
4. Lin H., Sung K. C., Carbopol/pluronic phase change solutions for ophthalmic drug delivery. *J. Control. Release* **69**, 397-388 (2000).
5. Bochot A., Fattal E., Grossiord J. L., Puisieux F., Couvreur P., Characterization of a new ocular delivery system based on a dispersion of liposomes in a thermosensitive gel. *Int. J. Pharm.* **162**, 119-127 (1998).
6. Melik-Nubarov N. S., Pomaz O. O., Dorodnych T. Yu., Badun G. A., Ksenofontov A. L., Schemchukova O.B., Arzhakov S.A., Interaction of tumor and normal blood cells with ethylene oxide and propylene oxide block copolymers. *FEBS Letters* **446**, 194-198 (1999).
7. Kabanov A. V., Batrakova E. V., Alakhov V. Y., Pluronic® block copolymers for drug resistance in cancer. *Adv. Drug Delivery Reviews* **54**, 759-779 (2002).
8. Kabanov A. V., Lemieux P., Vinogradov S., Alakhov V. Y., Pluronic® block copolymers: novel functional molecules for gene therapy. *Adv. Drug Delivery Reviews* **54**, 223-233 (2002).
9. Shinichi Ohta, Norihisa Nitta, Masashi Takahashi, Akinaga Sonoda, Toyohiko Tanaka, Michio Yamasaki, Akira Furukawa, Ryutaro Takazakura, Kiyoshi Murata, Tsutomu Sakamoto, Toshihiro Kushibiki and Yasuhiko Tabata. Pluronic F127: Application in Arterial Embolization (2007)
10. Xiaodong Ye, Yijie Lu, Shilin Liu, Guangzhao Zhang, and Chi Wu Ultrafast Infrared Heating Laser Pulse-Induced Micellization Kinetics of Poly(ethylene oxide)–Poly(propylene oxide)–Poly(ethylene oxide) in Water. *Langmuir*, **23** (20), 10366-10371 • DOI: 10.1021/la701626k (2008) Downloaded from <http://pubs.acs.org> on January 8, (2009)
11. Alexandridis P., Hatton T. A., Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modelling), *Colloids and surfaces A*, **96** 1-46 (1995).

12. Rabbia L. I Copolimeri Pluronici. Termodinamica e cinetica di micellizzazione e gelificazione. Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli Studi di Salerno (2007)
13. Fleischer, J. *Phys. Chem.*, 97 -517 (1993).
14. Wang P. and Johnslon.T.P..I. *Appl. Polym. Sci.* (1991)
15. Alexandridis P., Holzwarth J. F., Hatton T. A., Micellization of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous solutions: thermodynamics of copolymer association, *Macromolecules* **27** 2414-2425 (1994).
16. Noro E., Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Università di Trieste (2004-2005)
17. Crevatin A., Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Università di Trieste (2003-2004)
18. Praveen K. Sharma a, Meghan J. Reilly, Sujata K. Bhatia , Neda Sakhitab, Jeffrey D. Archambault, Surita R. Bhatia, Effect of pharmaceuticals on thermoreversible gelation of PEO–PPO–PEO copolymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **63**, 229–235 (2008).
19. Marmora A.G. Termodinamica di micellizzazione e gelazione di soluzioni acquose di copolimeri pluronici, Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli studi di Salerno (2007)
20. AAVV, Il riscaldamento a microonde. Principi ed applicazioni, Pitagora EditriceBologna, ISBN 88-371-1699-3 (2008)
21. Barba A.A, D'Amore M., Grassi M., Chirico S., Lamberti G., Titomanlio G., Micellizzazione e gelazione di un copolimero PEO-PPO-PEO (F127), investigate mediante misure calorimetriche e dielettriche. *Atti del Convegno Gr.I.C.U.* 123-128 (2008)
22. Song M. J., Lee D. S., Ahn J. H., Kimi S. C., Dielectric behaviour during sol-gel transition of PEO-PPO-PEO triblock copolymer aqueous solution, *Polymer Bulletin* **43** 497-504 (2000).

Sento di dover ringraziare innanzitutto il Prof. Ing. Gaetano Lamberti che ha sempre avuto una parola di conforto per me nonostante non sia stata sempre “docile” con lui e la “santa pazienza” che ha avuto sia durante i corsi ma soprattutto durante il lavoro di ricerca. Ringrazio la Prof. Ing. Anna Angela Barba conosciuta, purtroppo, solo durante l’attività di tesi. La sua dolcezza, tranquillità e professionalità sono stati di notevole aiuto. Un grazie particolare va alle ragazze del laboratorio T5a: Ing. Serena Chirico, Annalisa Dalmoro, Ing. Michela Di Muria, Barbara Galzerano, Carmen Cuofano e Carmen Stornaiuolo per i caffè, le pizze, il “color-color” e tutti i momenti di relax che hanno reso più semplice e speciale questo periodo. Ringrazio chi mi sta vicino da anni ed è ormai oltre ad una compagna di studi soprattutto una grande amica, Marialuisa D’Ambrosio. Grazie a Ida Coppola e ai ragazzi dell’ACR di Penta che mi hanno sempre donato un sorriso nei momenti di debolezza. Ringrazio Giuseppe per la pazienza di questi ultimi giorni. Mille grazie ai miei genitori che mi hanno permesso di raggiungere questo primo traguardo e al fratellino che mi ha aiutata nella grafica e al pc. Grazie ad una persona speciale che porto nel cuore e a cui voglio un bene pazzesco.
