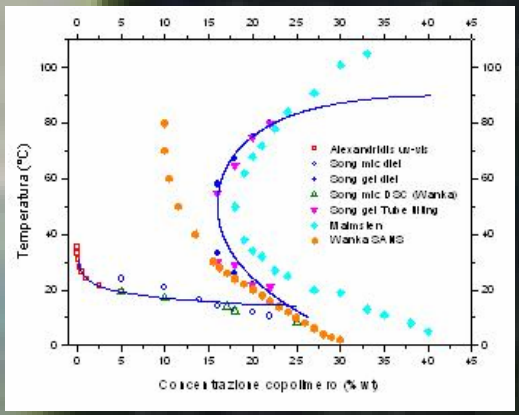
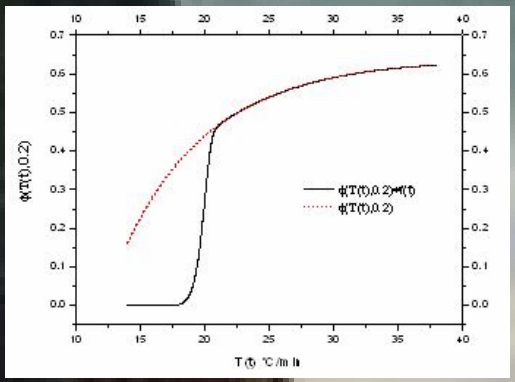
I copolimeri pluronici (PEO-PPO-PEO)

TERMODINAMICA E CINETICA DI MICELLIZZAZIONE E DI GELIFICAZIONE





Luca Rabbia

I copolimeri pluronici (PEO-PPO-PEO) – TERMODINAMICA E CINETICA DI MICELLIZZAZIONE E DI GELIFICAZIONE.
Luca Rabbia

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

I copolimeri pluronici (PEO-PPO-PEO).

TERMODINAMICA E CINETICA DI MICELLIZZAZIONE E DI GELIFICAZIONE

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Luca Rabbia

matricola 464/175

Anno Accademico 2005/2006

A tutti coloro
che hanno creduto,
credono e continueranno
a credere in me

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
In copertina un quadro di C. D. Friedrich, “Viandante sul mare di nebbia” (1818)
La data prevista per la discussione della tesi è il 26/02/2007
Fisciano, 14/02/2007

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Indice delle tabelle VII

Introduzione 1
1.1 Il problema clinico [1],[2] _____ 2
1.2 I copolimeri pluronici _____ 4
1.2.1 Struttura chimica e proprietà fisiche 4
1.2.2 Applicazioni [3] 7
1.3 Obiettivo della tesi _____ 8

Transizioni di fase 1. Micellizzazione 9
2.1 Definizione e meccanismo _____ 10
2.2 Metodi analitici e risultati sperimentali _____ 12
2.2.1 Analisi di spettrofotometria UV-VIS per ricavare CMC e CMT 12
2.2.2 Analisi GPC, SANS e di tensione superficiale 15
2.2.3 Misure di C NMR e calcoli sulla meccanica dei quanti 23
2.2.4 Misurazione della costante dielettrica delle micelle di Pluronic F127 25
2.3 Termodinamica della micellizzazione _____ 27
2.3.1 Relazioni per ricavare i parametri termodinamici della micellizzazione 27
2.3.2 Verifica dell'effetto della composizione su entalpia ed energia libera di micellizzazione tramite analisi DSC 38

Transizioni di fase 2. Gelificazione 41
3.1 Definizione e Meccanismi _____ 42
3.2 Metodi analitici e risultati sperimentali _____ 45
3.2.1 Limiti di gelificazione ed effetti dei cosoluti (Pluronic F127) 45
3.2.2 Diagrammi di fase da analisi dielettriche (Pluronic F127) 48

3.2.3 Analisi reologica dell'impaccamento del Pluronic F127 51
3.2.4 Calorimetria e reologia del Pluronic F108 53
3.2.5 Diagramma di fase del Pluronic F127 in una soluzione di D_2O 55
3.2.6 DSC, FTIR e reologia del Pluronic F127 56
3.2.7 Reologia e calorimetria del P103 59

Comportamento in soluzione del Pluronic F127..... 63
4.1 Un modello comportamentale per il Pluronic F127_____ 64
4.2 Ottenimento delle equazioni di fitting _____ 65
4.3 Diagramma di fase del Pluronic F127 _____ 80

Conclusioni 83
5.1 Conclusioni_____ 84

Bibliografia 87

Indice delle figure

Figura 1. (a) Schematizzazione dell'operazione di angioplastica percutanea transluminale. (b) Conduzione dell'operazione in presenza di stent metallico. 2
Figura 2. Il problema della "in-stent restenosi" 3
Figura 3. Sezione di un'arteria in presenza di un sistema di rilascio "stent-medicato"..... 4
Figura 4: metodo di preparazione dei Pluronic. [a]Aggiunta del PO al glicol propilenico. [b] Aggiunta dell'EO ed ottenimento della molecola finale 5
Figura 5. La griglia dei Pluronic..... 5
Figura 6. Rappresentazione di un "unimero" di Pluronic. 11
Figura 7. Rappresentazione schematica di una micella di Pluronic..... 11
Figura 8. Intensità di assorbimento UV-vis vs. lunghezza d'onda alle varie temperature per il Pluronic P104. 12
Figura 9. Effetto della temperatura sull'intensità di assorbimento a 356nm per il DPH in una soluzione 0.5% in peso di Pluronic P104..... 13
Figura 10. Grafico dell'Intensità di assorbimento vs. la temperatura per le varie concentrazioni di P104 misurate sperimentalmente. 13
Figura 11. Effetto sulla concentrazione, con la temperatura presa come parametro, sull'intensità di assorbimento del DPH a 356 nm in soluzione acquosa per il Pluronic P104. La concentrazione critica di micellizzazione può essere ricavata dalla prima flessione. 14
Figura 12. Diagramma 1/CMT vs log(C) per i vari Pluronic. 15
Figura 13. Curva GPC per il Pluronic F127 a 30°C in soluzione di DMF. L'indice rifrattivo n è espresso in funzione del tempo di eluizione..... 16
Figura 14. Diagramma di fase del Pluronic P104 (Le zone indicate con 2ϕ indicano presenza di due fasi). 17
Figura 15. Diagrammi di fase di copolimeri PEOx-PPOy-PEOx con y=70 e x variabile da 5 a 106 (L121, x=5; L122, x=11; P123, x=20; F127, x=106)..... 18
Figura 16. Diagrammi di fase di copolimeri PEOx-PPOy-PEOx con y=30 e x=20 (P65) ed x=80 (F68). 19
Figura 17. Grafico della tensione superficiale σ per vari Pluronic in funzione del logaritmo della concentrazione alla temperatura di 40°C..... 20
Figura 18. Tensione superficiale del Pluronic P104 in funzione della concentrazione a varie temperature. 20
Figura 19. Logaritmo della CMC per vari Pluronic con % di PEO variabile a 40°C e di due normali tensioattivi a 25°C, il tutto in funzione della dimensione del gruppo PPO. 22

Figura 20. Costante dielettrica normalizzata del Pluronic F127 in funzione della temperatura a varie concentrazioni. La CMT si trova nel punto in cui varia la pandenza, indicato dalla freccia per la curva al 5% in peso di polimero. 26
Figura 21. Temperatura di micellizzazione critica ottenuta dalle misurazioni della costante dielettrica confrontata con quella ottenuta da Wanka al DSC. 27
Figura 22. Valori di ΔG^M normalizzato rispetto al numero di segmenti di PO e di EO in funzione del peso molecolare per i vari Pluronic. 33
Figura 23. ΔG^M e ΔH^M normalizzati rispetto al numero di segmenti di EO e di PO in funzione del rapporto PPO/PEO. 34
Figura 24 Grafico di $\Delta G^M/RT$ in funzione della temperatura, costruito dopo aver ricavato il ΔG^M tramite l'equazione 2.1, relativo al Pluronic F127. 36
Figura 25. Grafico di ΔH^M in funzione della temperatura ricavato tramite l'equazione 2.17 per il Pluronic F127. 37
Figura 26. Curve DSC per una soluzione di Pluronic F127 al 25% in peso (a) e per una soluzione al 50% in peso di Pluronic P65 (b). 39
Figura 27. Impaccamenti sferici. (a) Impaccamento cubico semplice. (b) Impaccamento cubico a facce centrate. (c) Impaccamento esagonale. 43
Figura 28. Diagramma di fase del Pluronic P85 con riferimenti alla frazione volumetrica ϕ. 44
Figura 29. Diagramma di fase del Pluronic F127 ricavato da Malmsten e Lindman I cerchi vuoti indicano la curva di gelificazione, quelli pieni il cloud point. 45
Figura 30. Diagramma di fase del Pluronic F127 in presenza di NaCl (cerchi con le croci) confrontato con quello in soluzione acquosa semplice (cerchi bianchi). 47
Figura 31. Diagramma di fase del Pluronic F127 in presenza di NaSCN (cerchi con le croci) confrontato con quello in soluzione acquosa semplice (cerchi bianchi). 47
Figura 32. Diagramma di fase del Pluronic F127 in presenza di p-xilene in rapporto idrocarburo-polimero di 10/1 (cerchi con le croci) confrontato con quello in soluzione acquosa semplice (cerchi bianchi). 48
Figura 33. Costante dielettrica tra la soluzione e le micelle di F127. I rombi bianchi corrispondono alla costante dielettrica dell'acqua pura. 50
Figura 34. Diagramma di fase del Pluronic F127 con il confronto tra i valori della temperatura di gelificazione trovata da Song (con analisi della costante dielettrica) e da Malmsten (con il Tube Tilting method). 50
Figura 35. Variazione della frazione volumetrica delle micelle di Pluronic F127 in funzione di temperatura e concentrazione. 51
Figura 36. Comportamento in soluzione delle micelle di Pluronic F127 in regime diluito, in presenza di interazioni e quando si ha impaccamento e formazione del gel (fase cubica). 52
Figura 37. Curva al DSC per soluzioni al 22.5% ed al 25% in peso di Pluronic F108. Nel riquadro in alto a destra è stato evidenziato il picco di gelificazione per le due concentrazioni. 53
Figura 38. Andamento del modulo elastico G' alle varie concentrazioni in funzione della temperatura. 54
Figura 39. Diagramma di fase del Pluronic F127 derivante dalle analisi DSC e da quelle reologiche. La *CMT* è ottenuta dal picco endotermico al DSC, la T_{off}

(ovvero la temperatura di fine micellizzazione), coincide con la fine del picco endotermico e la $T_{G'}$ è ottenuta dal grafico in Figura 38. 54
Figura 40. Meccanismi di gelificazione proposti per il Pluronic F108. A: Gli unimeri (i) vanno a formare micelle di dimensione fissa (ii). Riscaldando la soluzione gli unimeri rimasti liberi formano ulteriori micelle che si interconnettono a quelle già esistenti per formare il gel (iii). B: Gli unimeri formano le micelle (i e ii), che si accrescono con l'aumentare della temperatura fino a divenir abbastanza vicine da formare entanglement tra le catene di PEO dando vita al gel (iii). 55
Figura 41. Spettro a infrarossi del Pluroni F127 anidro (in pellet) a 25°C, di una soluzione acquosa al 25% di copolimero a 5°C e a 25°C (in cui si presenta come gel), nella regione di numeri d'onda che va da 1200 a 1000 cm^{-1}. 56
Figura 42. Diagramma della viscosità del copolimero in funzione della temperatura. 57
Figura 43. Curva DSC ottenuta da Cabana et al. per una soluzione di Pluronic F127 al 25%. 58
Figura 44. Diagramma di fase del Pluronic P103. I quadrati ed i cerchi neri indicano rispettivamente la prima regione di gel e quella di soft gel. I triangoli bianchi rovesciati la seconda zona di gel. Gli altri marcatori indicano le variazioni di torbidità. 60
Figura 45. Curva DSC di una soluzione al 32% di Pluronic P103. 61
Figura 46. Flakes di Pluronic F127 64
Figura 47. Grafico dei dati sperimentali della frazione volumetrica di Pluronic F127 in funzione della temperatura alla concentrazione del 22% in peso (quadrati neri) e rappresentazione della curva di fitting con i parametri ricavati "empiricamente" (linea nera). 67
Figura 48. Grafico dei parametri dell'equazione 4.3 alle varie concentrazioni..... 68
Figura 49. Individuazione delle rette rappresentate dai parametri dell'equazione 4.3. 69
Figura 50. Rappresentazione grafica dei dati di Song et al. di ϕ in funzione della temperatura alle varie concentrazioni (simboli) e delle curve ottenute con il modello di fitting (linee). 71
Figura 51. Evoluzione della frazione volumetrica delle micelle al variare della temperatura per una soluzione al 20% di Pluronic F127 e con una velocità di riscaldamento di 0.5°C/min. La curva rossa mostra i dati elaborati con l'equazione 4.8, la nera con la 4.10. 76
Figura 52. Grafico di G' in funzione della temperatura per una soluzione al 20% di Pluronic F127 [2]. 77
Figura 53. 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%..... 79
Figura 54. Diagramma di fase del Pluronic F127. I simboli vuoti rappresentano i dati sulla micellizzazione, quelli pieni i dati sulla gelificazione. 80

Indice delle tabelle

Tabella 1 Proprietà dei Pluronic. A: copolimero. B: Massa molecolare media. C: PEO wt%. D: Melting pour point. E: Viscosità (cps). F: Tensione superficiale allo 0.1% a 25°C (dyn cm-1). G: Cloud point in soluzione acquosa all'1% (°C). H: HLB (Hydrophilic-lipophilic balance). 6
Tabella 2. Valore della tensione superficiale σ alla CMC, della CMC, della concentrazione di superficie Γ_s e dell'area superficiale A alla CMC per vari Pluronic a varie temperature. 21
Tabella 3. Variazione della massa molecolare, del numero di aggregazione e del raggio micellare (in nm) per alcubi Pluronic a varie temperature (in °C). 24
Tabella 4. Valori della CMT per vari Pluronic a diverse concentrazioni in peso. 30
Tabella 5. Valori della CMC per vari Pluronic a diverse temperature. 31
Tabella 6. Valori di ΔH, ΔG e ΔS per i vari Pluronic alla concentrazione dell'1% in peso. 31
Tabella 7. Dati di ΔG^M, $\Delta G^M/RT$ ed ΔH^M ricavati con le equazioni 2.1 e 2.17 a varie CMC tramite le temperature di micellizzazione corripondenti per il Pluronic F127 36
Tabella 8. Temperature di micellizzazione e di gelificazione (ottenute sia al DSC che da indagini reologiche) ed entalpie di micellizzazione e di gelificazione per soluzioni di Pluronic F127 al 25 ed al 30% 59
Tabella 9. Parametri dell'equazione 4.3 ricavati empiricamente per il Pluronic F127 al 22% in peso a partire dai dati sperimentali. La somma degli scarti quadratici risulta piuttosto bassa. 67
Tabella 10. Valori dei parametri ottimali del modello ricavati tramite risolutore. L'ultima colonna riporta il valore del parametro stimato "empiricamente". L'ultima riga presenta il valore dello scarto quadratico totale nei due casi. 70
Tabella 11. Dati ottenuti da Song et al. sulla variazione di frazione volumetrica delle micelle di Pluronic F127 in funzione della temperatura a varie concentrazioni. 72
Tabella 12. Frazioni volumetriche delle micelle di Pluronic F127 in funzione della temperatura a varie concentrazioni ottenute tramite il modello di fitting. 74
Tabella 13. Dati di *G'* in funzione di T ricavati da prove reologiche per una soluzione di Pluronic F127 al 20% [2]. 77

Bibliografia

1. Crevatin A., Tesi di laurea in Reologia, Università di Trieste (2003-2004)
2. Noro E., Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Università di Trieste (2004-2005)
3. Alexandridis P., Hatton T. A., Poly(ethylene oxide)-poly(propilene oxide)-poly(ethylene oxide block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling), Colloids and surfaces A, **96** 1-46 (1995)
4. Alexandridis P., Holzwarth J. F., Hatton T. A., Micellizzation of poly(ethylene oxide)-poly(propilene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous solutions: thermodynamics of copolymer association, Macromolecules **27** 2414-2425 (1994)
5. Wanka G., Hoffman H., Ulbricht W., Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) triblock copolymers in aqueous solutions, Macromolecules **27** 4145-4159 (1994)
6. Malmsten M., Lindman B., Self assembly in aqueous block copolymers solutions, Macromolecules **25** 5440-5445 (1992)
7. Song M. J., Lee D. S., Ahn J. H., Kimi S. C., Dielectric behavior during sol-gel transition of PEO-PPO-PEO triblock copolymer aqueous solution, Polymer Bulletin **43** 497-504 (2000)
8. Cell aggregation and sphere packing, http://www.tiem.utk.edu/~gross/bioed/webmodules/spherepacking.htm
9. Park M. J. & Char K., Two gel states of a PEO-PPO-PEO triblock copolymer formed by different mechanisms, Macromolecular Rapid Communications **23** 688-692 (2002)
10. Prud'homme R. K., Guangwei W., Schneider D. K., Structure and rheology studies of poly(oxyethylene-oxypropylene-oxyethylene) aqueous solution, Langmuir **12** 4651-4659 (1996)
11. Lau K. L., Wang Q., Sun W., Li L., Micellization to gelation of a triblock copolymer in water: thermoreversibility and scaling, Journal of Poliymer Science: Part B **42** 2014-2025 (2004)

12. Li Y., Shi T., Sun Z., An L., Huang Q., Investigation of sol-gel transitino in Pluronic F127/D2O solutions using a combination of Small-Angle Neutron Scattering and Monte Carlo simulation, Journal of Physical Chemistry B A-E (2006)

13. Cabana A., Aït-Kadi A., Juhász J., Study of the gelation process of polyethylene oxidea-polypropylene oxideb- polyethylene oxidea copolymer (Poloxamer 407) aqueous solutions, Journal of Colloid and Interface Science **190** 307-312 (1997)

14. Ferry J. D., *Viscoelastic properties of polymers, John Wiley & Sons, 280-288 (1980)*

E' stata dura ma alla fine ce l'ho fatta, sono giunto al traguardo della laurea triennale. Ringrazio innanzitutto i miei genitori, che mi hanno dato la possibilità di intraprendere questo percorso mantenendomi agli studi ed esortandomi sempre a dare il meglio di me. Ringrazio gli amici di Formia: Diego, Fabio, Simone e gli altri per non essersi mai allontanati nonostante le diverse strade intraprese e mia sorella Valeria, che non si stanca mai di ascoltarele mie lagne e di consolarmi. Ringrazio Antonio ed Italo per il tempo libero trascorso insieme in questi anni a Salerno ed Alex, Carmine, Emilia, Ingy, Ornella e Roberta per il conforto nel momento più difficile… Proprio quando ho avuto più bisogno di loro, i miei amici non si sono risparmiati, rivelandosi preziosi oltre ogni immaginazione! Ringrazio anche gli altri "colleghi" dell'Università ed i miei coinquilini Felice, Filippo, Franck e Giuseppe per avermi garantito sempre e comunque la loro compagnia: nello studio come nella vita. Un ringraziamento particolare va a Rosanella, che portandomi in "Matrix" ha sempre evitato che mi annoiassi, garantendo quel pizzico di sale in più che rende la vita più interessante. Infine grazie soprattutto all'Ing. Lamberti, che ha saputo tirar fuori il meglio di me motivandomi al massimo durante i suoi corsi e questa tesi. Chiudo con un pensiero per i miei cari nonni: "Adesso avete ragione a chiamarmi dottore, siate felici per me!"