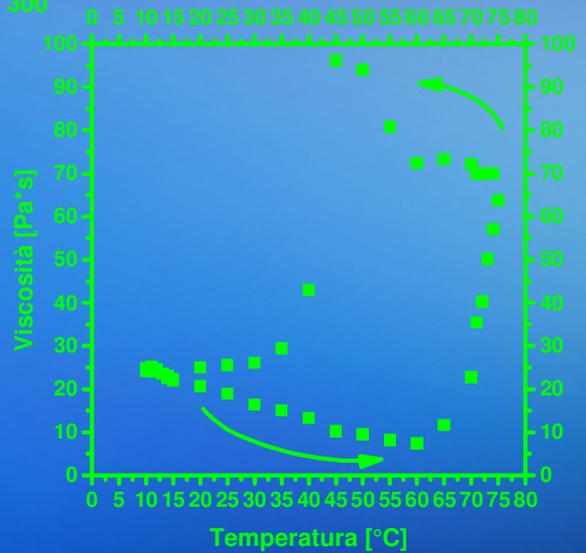
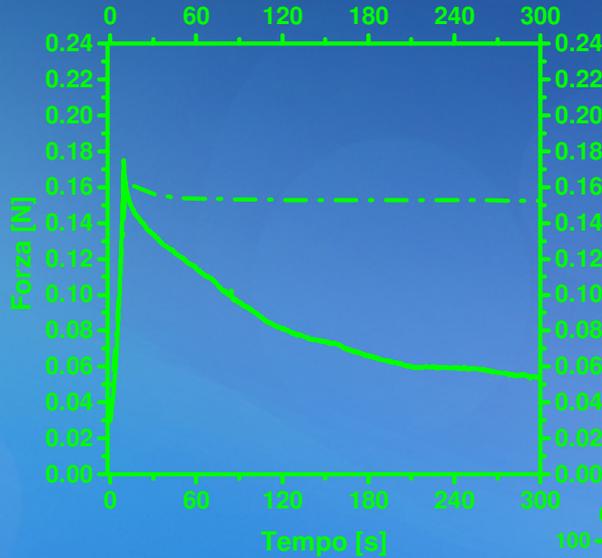


# Studio del comportamento di idrogeli per applicazioni biomediche: gelazione e comportamento meccanico

Studio del comportamento di idrogeli per applicazioni biomediche: gelazione e comportamento meccanico





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Facoltà di Ingegneria**  
**Dipartimento di Ingegneria Industriale**  
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Studio del comportamento di idrogeli  
per applicazioni biomediche:  
gelazione e comportamento meccanico**

Tesi in  
**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Cosimo Brondi

matricola 0622200285

**Anno Accademico 2014/2015**



*Alla mia famiglia.*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 26/02/2016

Fisciano, 23/02/2016

# Sommario

<b>Sommario .....</b>	<b>I</b>
<b>Indice delle figure .....</b>	<b>V</b>
<b>Indice delle tabelle .....</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>XI</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>1</b>
1.1 Farmacologia _____	2
1.1.1 Rilascio controllato dei farmaci	2
1.2 Gli idrogeli _____	4
1.3 Ingegneria tissutale _____	5
1.3.1 Strutture tridimensionali per la rigenerazione tissutale	6
1.4 Stato dell'arte _____	7
1.4.1 Effetto della gelazione termica sulle proprietà di metil e idrossipropilmetilcellulosa	7
1.4.2 Test di indentazione per gel di alginato	10
1.5 Obiettivi _____	11
<b>Materiali e metodi .....</b>	<b>13</b>
2.1 Materiali _____	14
2.1.1 Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)	14
2.2 Apparecchiature _____	16
2.2.1 Viscosimetro rotazionale	16

2.2.2 Texture Analyzer	18
2.2.3 Spettrofotometro UV-Visibile	18
<b>2.3 Metodi</b> _____	<b>20</b>
2.3.1 Preparazione della soluzione polimerica	20
2.3.2 Misure reologiche viscosimetro rotazionale	22
2.3.3 Prove di indentazione Texture Analyzer	24
2.3.4 Prove di compressione Texture Analyzer	24
2.3.5 Prove di trasparenza spettrofotometro	25
<b>Modellazione</b> .....	<b>27</b>
3.1 Breve introduzione alla meccanica dei solidi _____	28
3.2 Il modello monofasico poroelastico _____	30
3.2.1 Bilanci di forze e di materia sul sistema di riferimento	31
3.2.2 Vincolo termodinamico ed energia libera del sistema	31
3.2.3 Vincolo volumetrico	34
3.2.4 Le equazioni costitutive	34
3.2.5 Condizioni iniziali	35
3.3 Implementazione del modello in COMSOL® _____	36
3.3.1 Geometria	37
3.3.2 Mesh	37
3.3.3 Solver	37
<b>Risultati e discussione</b> .....	<b>39</b>
4.1 Misure di viscosità _____	40
4.1.1 Effetto della temperatura sulla viscosità delle soluzioni	40
4.1.2 Effetto della concentrazione sulla viscosità delle soluzioni	43
4.2 Test meccanici di indentazione _____	44
4.2.1 Test di indentazione su soluzioni al 2% in peso di HPMC	45
4.2.2 Test di indentazione su soluzioni al 2.5% in peso di HPMC	46
4.2.3 Test di indentazione su soluzioni al 3% in peso di HPMC	47
4.2.4 Effetto della concentrazione sulle prove di indentazione	48
4.3 Prove di trasparenza del gel _____	50

---

---

4.4 Test meccanici di compressione _____	55
4.4.1 Effetto della concentrazione di polimero sulla forza di compressione	57
4.4.2 Effetto della soglia di trigger sulla forza di compressione	59
4.5 Simulazione delle risposte degli idrogeli alle prove di compressione _____	60
4.5.1 Effetto del modulo elastico sulla forza di compressione	61
4.5.2 Effetto della diffusione sulla forza di rilassamento	65
4.5.3 Effetto della soglia di trigger sulla forza di compressione	66
<b>Conclusioni.....</b>	<b>71</b>
5.1 Conclusioni _____	72
<b>Bibliografia.....</b>	<b>75</b>

---



## Indice delle figure

Figura 1. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo dopo somministrazioni di un sistema farmaceutico a rilascio controllato. ....	3
Figura 2. Sistema a matrice parzialmente swellato.....	3
Figura 3. Struttura microscopica di un idrogel con specie ioniche [2]. ....	4
Figura 4. Espansione o contrazione reversibile di un idrogel al variare delle condizioni esterne [2]. ....	5
Figura 5. Gelazione di una soluzione acquosa al 2% di Methocel A100 riscaldando a 0.25°C/min [1].....	8
Figura 6. Variazione della trasmittanza a 545 nm di una soluzione acquosa di HPMC in funzione della temperatura e della concentrazione [1]. ....	9
Figura 7. Forza sperimentale della fase di rilassamento misurata in funzione del tempo per un'indentazione di tipo conica per tre diverse altezze in alginati [3]. ....	10
Figura 8. Struttura chimica dell'HPMC. ....	14
Figura 9. Schema BROOKFIELD DV-E VISCOMETER. ....	16
Figura 10. BROOKFIELD DV-E VISCOMETER.....	17
Figura 11. Texture Analyzer Stable Micro System. ....	18
Figura 12. Spettrofotometro Lambda 25 UV-Visibile.....	19
Figura 13. Passaggio di fase per una soluzione all'1.5% in peso di HPMC.....	20
Figura 14. Parametri usati per il calcolo della viscosità apparente.....	22
Figura 15. Deformazione di una trave dalla configurazione di riferimento a quella corrente [4]. ....	28
Figura 16. Funzione deformazione $\Phi$ e vettore spostamento $u$ [4]. ....	29
Figura 17. Incremento della deformazione e degli spostamenti [4]. ....	29
Figura 18. Rappresentazione per un generico sistema della configurazione secca, di riferimento e corrente [6]. ....	33
Figura 19. Curva di viscosità di una soluzione polimerica al 2% durante la fase di riscaldamento e di raffreddamento. ....	40
Figura 20. Curva di viscosità di una soluzione polimerica al 2.5% durante la fase di riscaldamento e di raffreddamento. ....	41

---

---

Figura 21. Curva di viscosità di una soluzione polimerica al 3% durante la fase di riscaldamento e di raffreddamento. ....	42
Figura 22. Curva di viscosità di diverse soluzioni polimeriche durante la fase di riscaldamento (sinistra) e raffreddamento (destra) a diverse temperature: 45, 55, 65, 75 °C.....	43
Figura 23. Rappresentazione del test meccanico di indentazione.....	44
Figura 24. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dell'altezza) ottenuto da prove condotte al 2% a diverse temperature. ....	45
Figura 25. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dell'altezza) ottenuto da prove condotte al 2.5% a diverse temperature. ....	46
Figura 26. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dell'altezza) ottenuto da prove condotte al 3% a diverse temperature. ....	47
Figura 27. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dell'altezza) ottenuto da prove condotte a 10°C a diverse percentuali.....	48
Figura 28. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dell'altezza) ottenuto da prove condotte a 50°C e 70°C a diverse percentuali.....	49
Figura 29. Spettro di assorbanza in funzione della lunghezza d'onda di una soluzione polimerica al 3% a 80°C.....	50
Figura 30. Diagramma trasmittanza-temperatura ottenuto da prove condotte al 2% a diverse temperature.....	51
Figura 31. Diagramma trasmittanza-temperatura ottenuto da prove condotte al 2.5% a diverse temperature.....	52
Figura 32. Diagramma trasmittanza-temperatura ottenuto da prove condotte al 3% a diverse temperature.....	53
Figura 33. Diagramma trasmittanza-temperatura ottenuto da prove condotte al 2, 2.5 e 3% a diverse temperature.....	54
Figura 34. Diagramma forza-tempo ottenuto da prove di compressione condotte su idrogeli al 2.5% con una forza di trigger di 0.02 N.....	57
Figura 35. Diagramma forza-tempo ottenuto da prove di compressione condotte con una forza di trigger di 0.02 N su idrogeli a diversa percentuale: 2.5, 3 e 4%.....	58
Figura 36. Diagramma forza-tempo ottenuto da prove di compressione condotte su idrogeli al 2.5% a diversa soglia di trigger: 0.02, 0.03 e 0.04 N. ....	59
Figura 37. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 2.5% con una forza di trigger di 0.02 N con diversi moduli elastici: 1300, 1400, 1500, 1600 e 1700 kPa.....	61
Figura 38. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 3% con una forza di trigger di 0.02 N con diversi moduli elastici: 1300, 1400, 1500, 1600 e 1700 kPa.....	62

---

---

Figura 39. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 4% con una forza di trigger di 0.02 N con diversi moduli elastici: 1300, 1400, 1500, 1600 e 1700 kPa. ....	63
Figura 40. Curva di forza finale di compressione al variare della percentuale di polimero ottenuta da simulazioni con una forza di trigger di 0.02 N e un modulo elastico di 1600 kPa.....	64
Figura 41. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 2.5% con una forza di trigger di 0.02 N e con un valore del modulo elastico di 1600 kPa a diverse diffusività: $1 \cdot 10^{-4}$ , $1 \cdot 10^{-5}$ , $1 \cdot 10^{-6}$ , $1 \cdot 10^{-7}$ , $1 \cdot 10^{-8}$ m <sup>2</sup> /s.....	65
Figura 42. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 2.5% con un modulo elastico di 1600 kPa e con una soglia di trigger di 0.02 N.....	67
Figura 43. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 2.5% con un modulo elastico di 1600 kPa e con una soglia di trigger di 0.03 N.....	68
Figura 44. Diagramma forza-tempo ottenuto da simulazioni condotte per un idrogelo al 2.5% con un modulo elastico di 1600 kPa e con una soglia di trigger di 0.04 N.....	69

---



---

## Indice delle tabelle

Tabella 1. Proprietà fisiche e chimiche fondamentali HPMC. ....	15
Tabella 2. Proprietà chimico-fisiche HPMC MK 20000 S. ....	15
Tabella 3. Quantità richieste per la preparazione delle soluzioni. ....	21
Tabella 4. Parametri operativi comuni a tutti i test di compressione al variare della percentuale di polimero e della soglia di trigger. ....	35
Tabella 5. Tempi impiegati e distanze percorse per i test meccanici di compressione alle varie percentuali con una forza di trigger di 0.02N. ....	56
Tabella 6. Tempi impiegati e distanze percorse per i test meccanici di compressione alle varie forze di trigger ad una percentuale in peso di HPMC del 2.5%. ....	56
Tabella 7. Parametri operativi del modello per i test di compressione al variare della percentuale di polimero e della soglia di trigger. ....	60

---



## Abstract

Pharmacology studies the administration of drugs and it is focused on the development of controlled release pharmaceutical systems, in particular of the matrix systems. Hydrogels are commonly used as polymers to produce the matrix in which the drug is dispersed. The main feature of these polymers is their ability to swell and to create a gel layer when they enter in contact with water, thus the drug contained in the matrix could diffuse easily. Aims of this work are to study thermal properties of HPMC and to develop a mathematical model to describe mechanical properties of these materials.

Polymer solutions were prepared using deionized water and HPMC MK 20000 S in powder form. Solutions were prepared with the following percentages by weight of polymer: 2, 2.5, 3 and 4%. Viscosity measurements and adsorbance spectra of different solutions were analyzed to characterize hydrogels. Indentation and compression tests are performed to analyze mechanical properties of these materials. Each type of test is conducted at different temperatures in order to observe and describe the change in the physical state of the material during the thermal gelation. Compression tests were conducted to test the mechanical response of the samples and a mathematical model is implemented to describe the elastic response of these materials.

Viscosity measurements were conducted with a rotational viscometer subjecting polymer solutions to heating and subsequently to cooling. The absorbance measurements were performed with an UV-Visible spectrophotometer, and indentation tests with a Texture Analyzer. Through viscosity and absorbance measurements it is possible to observe temperature ranges in which thermal gelation occurs and through penetration tests it was possible to assess how mechanical properties of the material during the phase transition change.

Mechanical tests are composed of a compression phase and a relaxation phase and response of the material was studied in both the steps. To develop mathematical model it is followed a poroelastic approach and it is therefore implemented in COMSOL<sup>®</sup>. Finally, simulations are performed to estimate elastic modulus value for the hydrogels.

In conclusion, through viscosity and adsorbance spectra measurements it was possible to evaluate in which temperature ranges gelation occurs with a good agreement between the measurements. Indentation test allows to observe how mechanical properties of hydrogel vary in these temperature ranges. Compression tests were performed on hydrogels and their mechanical behaviour was described with a mathematical model. Through comparison between simulations and experimental data elastic modulus value has been derived for hydrogels analysed.

---



# Bibliografia

1. Sarkar, N., Thermal gelation properties of methyl and hydroxypropyl methylcellulose, *Journal of applied polymer science* 24 (1979) 1073-1087.
2. Li, H., *Smart hydrogel modelling*, Springer Science & Business Media (2010).
3. Hu Y., Zhao X., Vlassak J. J., Suo Z., Using indentation to characterize the poroelasticity of gels, *Applied Physics Letters* 96 (2010) 121904.
4. Zaccaria D., *Meccanica dei solidi elastici*, Dipartimento di Ingegneria Civile, Università di Trieste (2007).
5. Hong W., Zhao X., Zhou J., Suo Z., A theory of coupled diffusion and large deformation in polymeric gels, *Journal of the Mechanics and Physics of solids* 56 (2008) 1779-1793
6. Lucantonio A., Nardinocchi P., Teresi L., Transient analysis of swelling-induced large deformations in polymer gels, *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 61 (2013) 205-218.
7. Caccavo D., Cascone S., Lamberti G., Barba A.A., Larsson A., Swellable Hydrogel-based systems for controlled drug delivery, Chapter 10 in “*Smart Drug Delivery System*”, Intech (2016).
8. Gurtin M.E., Fried E., Anand L., *The mechanics and Thermodynamics of Continua*, Cambridge University Press (2010).
9. Comsol V. 5.0 Reference Manual pag. 152.

*Desidero ringraziare il prof. Gaetano Lamberti che con la sua professionalità e disponibilità è stato per me una guida.*

*Ringrazio l'ing. Sara Cascone che mi ha assistito durante questo percorso e mi ha aiutato a svolgere questo lavoro.*

*Ringrazio l'ing. Diego Caccavo che è stato per me un esempio e un amico insegnandomi molto: i suoi preziosi consigli saranno un monito per il futuro.*

*Ringrazio calorosamente i miei compagni di avventura che hanno condiviso questo percorso di due anni con me.*

*Ringrazio Caterina che mi è stata vicina nei momenti più belli, rendendo le giornate di studio allegre e indimenticabili.*

*Ringrazio Chiara che ha sempre saputo consigliarmi nel migliore dei modi rendendomi una persona migliore.*

*Ringrazio Gemma a cui va la mia più profonda gratitudine: per me è stata un'autentica amica, che mi ha sempre sostenuto anche nei momenti difficili.*

*Ringrazio Gianluca, compagno di studio, di intere giornate perse ai distributori e buon amico che mi è stato vicino e mi ha sempre saputo consigliare.*

*Ringrazio Giuseppe che mi ha aiutato a prendere le cose con più spensieratezza, essendo sempre molto gentile e disponibile nei miei confronti.*

*Ringrazio Federica e Jessica con cui ho condiviso questi due splendidi anni e che mi sono state accanto anche da tempo prima.*

*Ringrazio Alessandra e Marion, che, anche se conosciute da poco si sono rivelate delle splendide amiche.*

*Tutti loro sono stati un pezzo fondamentale non solo del mio percorso accademico, ma della mia vita e li porterò sempre nel mio cuore.*

*Desidero infine porre i miei ringraziamenti più importanti, alla mia famiglia che mi ha permesso di raggiungere questo ulteriore traguardo rendendomi un privilegiato, a loro andrà sempre il mio più profondo bene e gratitudine.*

