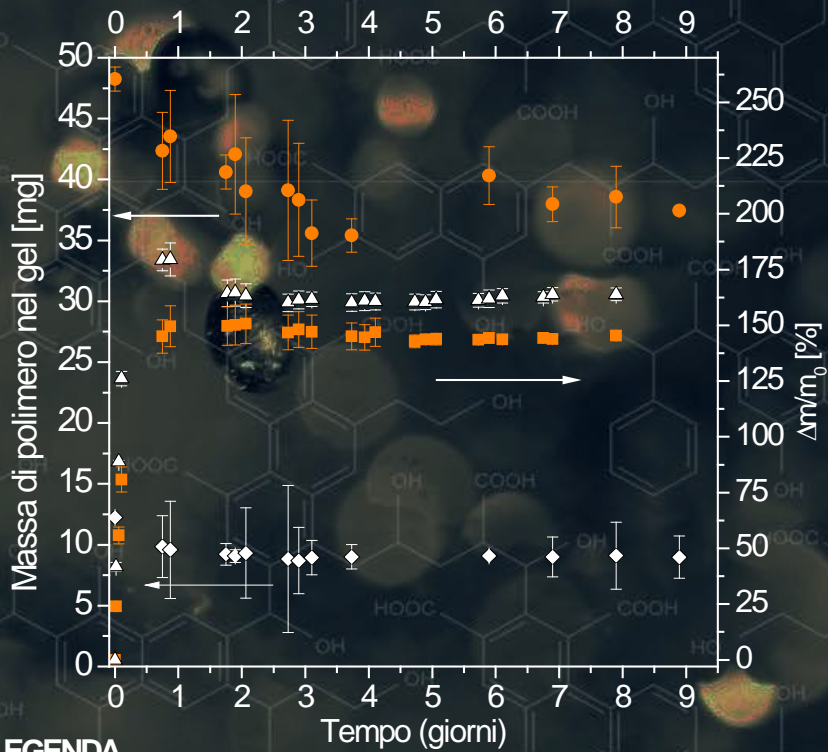


Studio del comportamento di idrogel di alginato sottoposti a stimoli chimici e meccanici



Dario Falcone



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Studio del comportamento di idrogel di alginato
sottoposti a stimoli chimici e meccanici**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Ing. Sara Cascone

Ing. Diego Caccavo

Candidato:

Dario Falcone

matricola 0612201221

Anno Accademico 2016/2017

Ai miei cari

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 21/02/2018

Fisciano, 12/02/2018

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	V
Indice delle tabelle	VII
Abstract	IX
Introduzione.....	1
1.1 Gli idrogel: struttura e proprietà _____	2
1.2 Classificazione degli idrogel _____	3
1.2.1 Origine	3
1.2.2 Metodo di preparazione	4
1.2.3 Cross-linking	4
1.2.4 Carica ionica	5
1.2.5 Altre classificazioni	6
1.3 Campi di applicazione degli idrogel _____	7
1.3.1 Sostanze assorbenti	7
1.3.2 Ingegneria tissutale	8
1.3.3 Sistemi di rilascio controllato di sostanze	9
1.4 Sistemi di rilascio a base di idrogel _____	9
1.4.1 Sistemi controllati dalla diffusione	10
1.4.2 Sistemi di rilascio controllati dallo swelling	11
1.4.3 Sistemi controllati da fenomeni di degradazione	11
1.4.4 Sistemi dipendenti da stimoli esterni (smart idrogel)	12

1.5 Caratterizzazione degli idrogel _____	13
1.5.1 Proprietà di swelling	13
1.5.2 Gelificazione degli idrogel	14
1.5.2 Proprietà meccaniche	15
1.6 Stato dell'arte _____	16
1.7 Obiettivi _____	22
Materiali, apparecchiature e metodi.....	23
2.1 Materiali _____	24
2.1.1 Alginato	24
2.1.2 Teofillina	27
2.1.3 Altri materiali	28
2.2 Apparecchiature _____	28
2.2.1 Spettrofotometro	28
2.2.2 Texture Analyzer	30
2.3 Metodi _____	31
2.3.1 Preparazione della soluzione di alginato 2% w/v	31
2.3.2 Preparazione degli idrogel	32
2.3.3 Valutazione del grado di swelling con analisi gravimetriche	33
2.3.4 Valutazione dell'erosione del polimero con analisi colorimetriche	33
2.3.5 Test di compressione	35
Risultati e discussione.....	37
3.1 Caratterizzazione in base alle dimensioni _____	39
3.2 Caratterizzazione in base al grado di reticolazione _____	45
3.3 Caratterizzazione in base a stimoli esterni _____	51
3.4 Confronti _____	56
Conclusioni	59
4.1 Conclusioni _____	60
Bibliografia	63

Ringraziamenti	65
-----------------------------	-----------

Indice delle figure

Figura 1. Struttura di un idrogel	2
Figura 2. Formazione di un idrogel chimico e fisico [18].	5
Figura 3. Struttura degli idrogel in base alla carica ionica [8].....	6
Figura 4. Tecniche di inserimento dell'idrogel [19].....	8
Figura 5. Iniezione di un idrogel liquido in un'area lesionata.	9
Figura 6. Cinetica di rilascio di un sistema a matrice.....	10
Figura 7. Meccanismo di swelling.....	11
Figura 8. Schema del fenomeno di degradazione di un idrogel.....	12
Figura 9. Schema riassuntivo del tipo di stimoli [6].....	13
Figura 10. Schema rappresentativo della prova di compressione non confinata	16
Figura 11. Influenza della concentrazione dell'agente reticolante sul grado di rigonfiamento per idrogel SA/G reticolati con Ca ²⁺ (a) e GTA (b).....	17
Figura 12. Grado di rigonfiamento in funzione del tempo di rigonfiamento per vari tempi di reticolazione.	17
Figura 13. Dipendenza del grado di rigonfiamento dalla composizione dell'idrogel: idrogel reticolato con Ca + + (a) e con GTA (b).....	18
Figura 14. Confronto cinetiche di assorbimento gel puri al 2% di alginato.	19
Figura 15. Cinetica di assorbimento in 1,4 l per gel puri al 2% di alginato.....	20
Figura 16. Unità principali dell'alginato.	24
Figura 17. Differenza strutturale di un alginato ricco di unità M e di unità G [20].	25
Figura 18. Schema del modello ad "egg-box" [21]	26
Figura 19. Struttura molecolare della teofillina.	27
Figura 20. Spettro elettromagnetico	28
Figura 21. Radiazione luminosa assorbita dal campione.....	30

Figura 22. Spettrofotometro.....	30
Figura 23. Texture analyzer TA.XT Plus, Stable Micro Systems Ltd	31
Figura 24. Schema rappresentativo del sistema utilizzato per la prova di compressione non confinata	35
Figura 25. Cinetiche di assorbimento dei gel #1 e #2.....	40
Figura 26. Cinetiche di assorbimento dei gel #3 e #4.....	40
Figura 27. Rilascio di polimero dei gel #3 e #4.....	42
Figura 28. Confronto delle curve forza-tempo di compressione per i gel #1 e #2....	43
Figura 29. Confronto tra le curve di sforzo dei gel #1 e #2.....	44
Figura 30. Cinetiche di assorbimento dei gel #2 e #4.....	45
Figura 31. Cinetiche di assorbimento dei gel #1 e #3.....	46
Figura 32. Rilascio di polimero dei gel #1 e #3.....	47
Figura 33. Confronto delle curve forza-tempo di compressione per i gel #1 e #2....	48
Figura 34. Confronto tra le curve di sforzo dei gel #2 e #4.....	49
Figura 35. Cinetiche di assorbimento dei gel #1 e #5.....	51
Figura 36. Confronto del rilascio di polimero dei gel #1 e #5.....	53
Figura 37. Cinetiche di assorbimento dei gel #3 e #6.....	54
Figura 38. Confronto del rilascio di polimero dei gel #3 e #6.....	55
Figura 39. Cinetica di assorbimento per un gel con $R=3$ e $K_0=0.4$ [13].....	56
Figura 40. Rilascio di polimero per un gel con $R=3$ e $K_0=0.4$ [13].....	57
Figura 41. Confronto delle curve di sforzo per gel a differenti valori di R e K_0	58

Indice delle tabelle

Tabella 1. Schema riassuntivo dei gel preparati al variare dei parametri KO , R e mezzo esterno.	39
Tabella 2. Dati sperimentali al variare di t, KO , R	43
Tabella 3. Confronto delle dimensioni dei gel #1 e #2 appena preparati e prima del test meccanico.	44
Tabella 4. Confronto delle dimensioni dei gel #2 e #4 appena preparati e prima del test meccanico.	49
Tabella 5. Dati sperimentali dei gel #5 e #6.	55

Abstract

The study of the hydrogels' characteristics is important to identify their possible applications. Therefore, it is advisable to carry out an analysis of the diffusive and mechanical behavior to evaluate its properties and establish the possible fields of application. In this work, the mechanical and diffusive behavior of alginate hydrogels - a natural biopolymer extracted from brown algae - was analyzed varying the surface/volume ratio, the cross-linking degree and the external stimuli to which the gel was exposed.

Hydration tests were carried out to evaluate the hydrogel absorption kinetics by gravimetric tests; spectrophotometric analyses following the use of a colorimetric method (based on the observation of reducing sugars and polysaccharides) to evaluate polymeric network's erosion; compression test following gel hydration to evaluate its mechanical properties.

The results obtained showed that the surface/volume ratio, which means the sample size, influences the water absorption kinetics and polymer release kinetics. In fact, the results showed that an increase in the surface/volume ratio leads to an increase of absorption and erosion, without affecting its final value (which means the equilibrium condition). Instead, the compression tests showed that this ratio does not affect the mechanical properties of the gel. The cross-linking degree is a very interesting parameter, since it affects all the hydrogels' characteristics: an increase of the cross-linking degree, in fact, leads to a rigidity increasing, which translates into better mechanical properties, but a worsening of the swelling properties (both the absorption kinetics and the amount of water absorbed slow down) and a lower polymer erosion.

Finally, the external agents influence differently according to the solute characteristics: it has been observed that an interaction between the solute and the polymer (such as the case of divalent cations that

induce ion bonds between the different polymeric chains, that means promoting crosslinking) significantly reduces the gel's absorbing capacities, while improves the mechanical properties and reducing erosion phenomena. Indeed, if the solute does not interact with the polymer, the only effect that can be found is an absorption capacity reduction. Ultimately, this work has allowed to identify both the phenomena that regulate the hydrogels' diffusive behavior and their dependence by some important parameters; therefore, the results achieved represent a starting point for hydrogels loaded with drugs to be used as release systems for active ingredients characterization.

Bibliografia

1. Fariba Ganji Fariba Ganji, Samira Vasheghani-Farahani and Ebrahim Vasheghani-Farahani, Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review, *Iranian polymer journal* **19** 375-398 (2010).
2. Kim S. et al. Synthesis and characteristics of interpenetrating polymer network hydrogels composed of alginate and poly(diallyldimethylammonium chloride), *Journal of Applied Polymer Science* **91** 3705-3709 (2004).
3. Faheem Ullaha, Muhammad Bisyrul, Hafi Othmana, Fatima Javedb, Zulkif Ahmada, Hazizan Md.Akila, Classification, processing and application of hydrogels: A review, *Materials Science and Engineering: C* **57** 414-433 (2015).
4. Sengqiang Cai, Y. Hu, X Zhao, Z Suo, Poroelasticity of a covalently crosslinked alginate hydrogel under compression, *Journal of Applied Physics* **108** 113514 (2010).
5. Y. Qiu, K. Park, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **53** 321-339 (2001).
6. Enas M. Ahmed, Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review (2015).
7. George A. Paleos, What are Hydrogels?
<http://pittsburghplastics.com/assets/files/What%20Are%Hydrogels.pdf>
8. Omidian Hossein, introduction to hydrogels, Biomedical applications of hydrogels handbook, pag 1-16, (2010).
9. Hoffman Allan S., Hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Review* **64** 18-23 (2012).
10. Sarrai A. et al. On the development and characterization of crosslinked sodium alginate/gelatin hydrogels, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* **18** 152-166 (2013).
11. Kuen Yong Lee, David J. Mooney, Alginate: Properties and biomedical applications, *Progress in Polymer Science* **37** 106-126 (2012).

12. R. Cavallo, Analisi del comportamento meccanico e diffusivo di idrogel di alginato caricati con farmaci, Tesi di laurea in Principi di Ingegneria chimica (2017).
 13. A. Cavallaro, Caratterizzazione meccanica di idrogel a base di alginato, Tesi di laurea in Principi di Ingegneria Chimica (2017).
 14. Diego Caccavo, Mathematical description of hydrogels behavior for biomedical applications, Master's Thesis in Chemical Engineering (2013).
 15. Beate Thu, Per Bruheim, Terje Espevik, Olav Smidsrød, Patrick Soon-Shiong, Gudmund Skjåk-Bræk, Alginate polycation microcapsules: II. Some functional proprieties, *Biomaterials*, **17** Pages 1069-1079 (1996).
 16. Martinsen Al, Skjåk-Bræk G., Smidsrød O., Alginate as immobilization material: I. Correlation between chemical and physical properties of alginate gel beads, *Biotechnology and Bioengineering*, **33** 79-89 (1989).
 17. Michel Dubois, K. A. Gilles, J. K. Hamilton, P. A. Rebers and Fred Smith, Colorimetric method for determination of sugars and related substances, *Analytical Chemistry*, **28** 350-356 (1956).
 18. Chirani N. et al. Hystory and Application of Hydrogels, *Journal of Biomedical Sciences* **4** 20-15 (2015)
 19. H. A. Abd El-Rehim et al, Radiation synthesis of hydrogels to enhance sandy soils water retention and increase plant performance, *Applied Polymer science*, **93** 1360-1371 (2004).
 20. Alginato FMC, <http://www.novamatrix.biz/pronova-up-sodium-alginate-gelation/>
 21. Kashima K.; Imao M., Advanced Membrane Material from Marine Biological Polymer and Sensitive Molecular-Size Recognition for Promising Separation Technology, *Advancing Desalination*
 22. Flory, P.J., "Thermodynamics of high polymer solutions," *J. Chem. Phys.* **10**:51-61 (1942) [Citation Classic No. 18, May 6, 1985](#)
 23. "Solutions of Long Chain [Compounds](#)," [Maurice L. Huggins](#) *Journal of Chemical Physics*, May 1941 Volume 9, Issue 5, p. 440
-

Ringraziamenti

Non potrò mai ringraziare abbastanza il Prof. Gaetano Lamberti, di cui ho avuto stima sin dal primo giorno del corso di Principi di Ingegneria Chimica, permettendomi di lavorare col suo gruppo di ricerca. Non potrò mai ringraziarlo abbastanza per essersi messo a completa disposizione, essendo stato fondamentale e determinante per il raggiungimento di tale obiettivo. I suoi insegnamenti, la sua metodicità, la sua ironia e la sua abnegazione saranno per me un modello da seguire nella vita e nel lavoro.

Ringrazio Sara e Diego per aver usato “bastone e carota”, per avermi aiutato nei momenti di stress offrendomi il loro tempo e le loro conoscenze.

Ringrazio la mia famiglia per avermi supportato economicamente ed emotivamente, contribuendo al raggiungimento di quest’obiettivo.

Ringrazio i miei nonni Angelo e Raffaella, per la loro presenza e per il loro affetto, spesso fungendo come secondi genitori.

Ringrazio i miei colleghi Cosma, Pietro e Raffaele, con i quali ho condiviso la totalità del tempo all’università, senza i quali avrei speso molto in più tempo in questo luogo bello e dannato.

Ringrazio i miei colleghi di laboratorio Pasquale, Anna e Giuseppe A., che hanno reso le lunghe giornate in laboratorio meno pesanti.

Ringrazio Carlo, Giuseppe, Gerardo, Luca e tutti i miei amici più cari, fondamentali per la mia crescita personale e che mi hanno salvato in molte occasioni, offrendomi sempre una spalla ogni volta io ne abbia avuto bisogno.

Infine, ringrazio Antonella, quella che più di tutti mi ha accompagnato nella gioia e nel dolore di questi ultimi anni. La ringrazio per la pazienza, per la presenza, ma soprattutto per avermi convinto a dare

una svolta in quel buio novembre 2017 e ad affidarmi al prof. Lamberti.

E per citare Ingmar Bergman nella sua opera del 1957 “Il Settimo Sigillo”:

“Lo ricorderò, questo momento: il silenzio del crepuscolo, il profumo delle fragole, la ciotola del latte, i vostri volti su cui discende la sera, Mikael che dorme sul carro, Jof e la sua lira... cercherò di ricordarmi quello che abbiamo detto e porterò con me questo ricordo delicatamente, come se fosse una coppa di latte appena munto che non si vuol versare. E sarà per me un conforto, qualcosa in cui credere.”

Grazie.

