



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

Appunti universitari

Tesi di laurea

Cartoleria e cancelleria

Stampa file e fotocopie

Print on demand

Rilegature

NUMERO: 1699A -

ANNO: 2015

A P P U N T I

STUDENTE: Tortorici

MATERIA: Sistemi Biomimetici. Prof.Tonda_Turo

Il presente lavoro nasce dall'impegno dell'autore ed è distribuito in accordo con il Centro Appunti.

Tutti i diritti sono riservati. È vietata qualsiasi riproduzione, copia totale o parziale, dei contenuti inseriti nel presente volume, ivi inclusa la memorizzazione, rielaborazione, diffusione o distribuzione dei contenuti stessi mediante qualunque supporto magnetico o cartaceo, piattaforma tecnologica o rete telematica, senza previa autorizzazione scritta dell'autore.

**ATTENZIONE: QUESTI APPUNTI SONO FATTI DA STUDENTIE NON SONO STATI VISIONATI DAL DOCENTE.
IL NOME DEL PROFESSORE, SERVE SOLO PER IDENTIFICARE IL CORSO.**

SISTEMI BIOMIMETICI

Lezioni: Tonda Turo, Chiono, Ciardelli

INDICE

Introduzione.....	2
Polimeri:generalità.....	3
Esercizi.....	14
Polimeri termoplastici: tecniche di lavorazione.....	16
Polimeri reticolati.....	18
Elastomeri.....	20
Tecniche per la replicazione biomimetica.....	24
Metodi di modifica superficiale.....	27
Miscele polimeriche.....	33
Introduzione al biomimetismo di Ciardelli.....	42
Riconoscimento molecolare.....	44
Matrici decellularizzate.....	56
Materiali compositi biomimetici.....	58
Colori strutturali.....	68
Adesivi e rivestimenti ispirati ai molluschi.....	72
Caratterizzazione termica dei polimeri.....	76
Matrici nanofibrose.....	81
Matrici ossee a partire dal legno.....	84
Tau nella neurodegenerazione.....	87
Materiali polimerici a memoria di forma.....	88

Si mima la pelle di squalo per lo sviluppo di costumi sportivi. Presenta dei pattern superficiali, con una serie di scanalature orientate nella direzione del movimento. Tali scanalature impediscono la formazione di vortici turbolenti troppo grandi; inoltre sono antiadesive per alghe e microorganismi. Questo aspetto viene sfruttato anche a livello biomedicale, garantendo un tempo di impiego più lungo e minor rischio di infezioni per i dispositivi.

Si mima il pesce scatola nel design di auto che minimizzino gli attriti e quindi riducano i consumi.

In robotica si mimano i gechi, che hanno caratteristiche di adesione su pareti di qualsiasi tipo e sono veloci. Il prototipo di robot ottenuto riesce a mimare solo l'adesione, che dipende da migliaia di setole, che amplificano l'area di contatto. La forza di adesione è dovuta a forze di Van der Waals. Spostando la zampa, si sposta l'inclinazione delle setole e la forza si riduce, consentendo al gecko di muoversi velocemente. Si è provato a mimare anche il moscone.

Alcune creme solari contengono un peptide biomimetico che stimola la produzione di melanina nelle cellule, mentre alcune creme estetiche usano peptidi biomimetici per il peeling. La pelle ha una struttura a strati: la crema agisce su quello più esterno, formato da cheratinociti. Quando queste cellule muoiono, diventano corneociti. Con l'età il rinnovamento delle cellule si riduce: per far staccare le cellule morte si rompono i desmosomi. Questo può essere fatto tramite l'acido glicolico, che rimuove ioni calcio, ma è un trattamento chimico pesante; oppure si può usare un peptide competitivo che impedisce l'interazione di desmocollina e desmogleina, che è un trattamento più tollerato.

In TE si sfrutta il biomimetismo per lo sviluppo di materiali polimerici funzionalizzati.

POLIMERI: GENERALITÀ

Sono materiali che, se scaldati, possono subire rammollimento (solidi → gommosi → liquidi) in un range di temperature (a differenza delle sostanze a basso peso molecolare, per le quali il passaggio avviene a una temperatura ben precisa); in alcuni casi, i polimeri prima rammolliscono, poi subiscono delle trasformazioni chimiche, diventando sostanze rigide, infusibili e insolubili.

Le sostanze semplici hanno la stessa temperatura di fusione e di cristallizzazione, mentre per i polimeri il range di temperatura di fusione è maggiore del range di cristallizzazione.

Per capire la struttura interna del materiale si usa la diffrazione a raggi X: si è visto che alcuni polimeri sono totalmente amorfi, mentre altri hanno anche regioni cristalline. Non esistono polimeri reali cristallini al 100%.

Da un punto di vista fisico-meccanico, i polimeri possono presentare proprietà molto diverse:

- materiali rigidi (alto modulo di elasticità, elevata resistenza a rottura, basso allungamento % a rottura → impieghi strutturali);
- materiali tenaci (resistenti ma deformabili);
- materiali gommosi o elastomerici (modulo elastico basso, facilmente deformabili, deformazioni completamente recuperate in poco tempo).

La caratteristica comune a tutti i polimeri è la struttura chimica e l'elevatissimo peso molecolare. Possono essere di origine naturale o sintetica. I polimeri artificiali sono polimeri naturali modificati dall'uomo.

I polimeri sono costituiti da monomeri (unità strutturali, CRU) ripetuti un elevato numero di volte. La varietà della loro struttura chimica li rende adatti a svariati settori applicativi.

A BBBBBBBBBBBBBBBBBBBB A

A → gruppo terminale

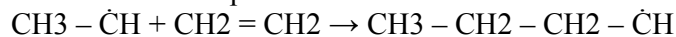
B → unità strutturale

Le unità B sono legate tra loro e ai gruppi terminali da legami covalenti. I gruppi terminali di solito non sono noti e non influiscono sulle proprietà del polimero.

La maggior parte dei polimeri è di natura organica, ma ce ne sono anche di inorganici (per es i siliceni) e di misti.

Per la preparazione di polimeri sintetici si usano monomeri con caratteristiche precise. I monomeri possono essere:

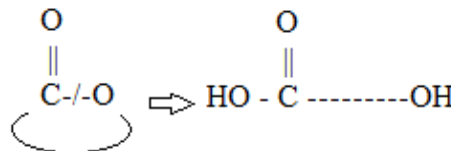
- saturi: non contengono doppi legami. Per poter ottenere un polimero, questo tipo di monomero deve avere almeno 2 funzionalità reattive, in modo da ottenere una catena lineare. Se ha più di 2 funzionalità si forma una maglia;
- insaturi: contengono doppi legami (per es etilene: CH₂ = CH₂). Il doppio legame si apre perché è molto reattivo e forma una specie radicalica che tende ad aggiungere altre unità:



Se c'è più di un doppio legame si possono formare più radicali all'interno di ogni monomero e ciascuno di essi forma una catena, portando alla realizzazione di una struttura reticolata.

MONOMERI	LINEARI	RETICOLATI
saturi	2 funzionalità	>2 funzionalità
insaturi	1 doppio legame	>1 doppio legame

Un caso particolare dei monomeri saturi sono i monomeri ciclici (per es poliestere ciclico). Questi monomeri polimerizzano per apertura dell'anello, dopo la quale resta un monomero con 2 gruppi reattivi.



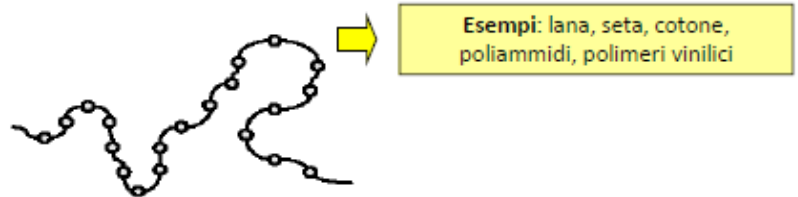
Si possono ottenere sia polimeri che oligomeri:

- oligomeri: < 10 monomeri;
- bassi polimeri: 10-100 unità;
- medi polimeri: 100-1000 unità;
- alti polimeri: > 1000 unità.

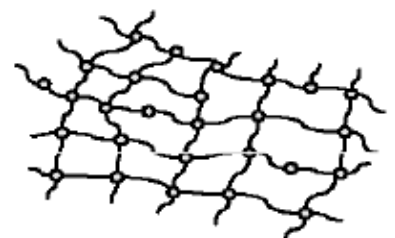
La maggior parte dei polimeri sono alti polimeri.

Si possono ottenere polimeri lineari, ramificati o reticolati.

I polimeri ramificati hanno una minore densità di quelli lineari. Nella catena polimerica principale (polymer backbone), i gruppi ad essa attaccati vengono detti gruppi



Polimero **lineare**



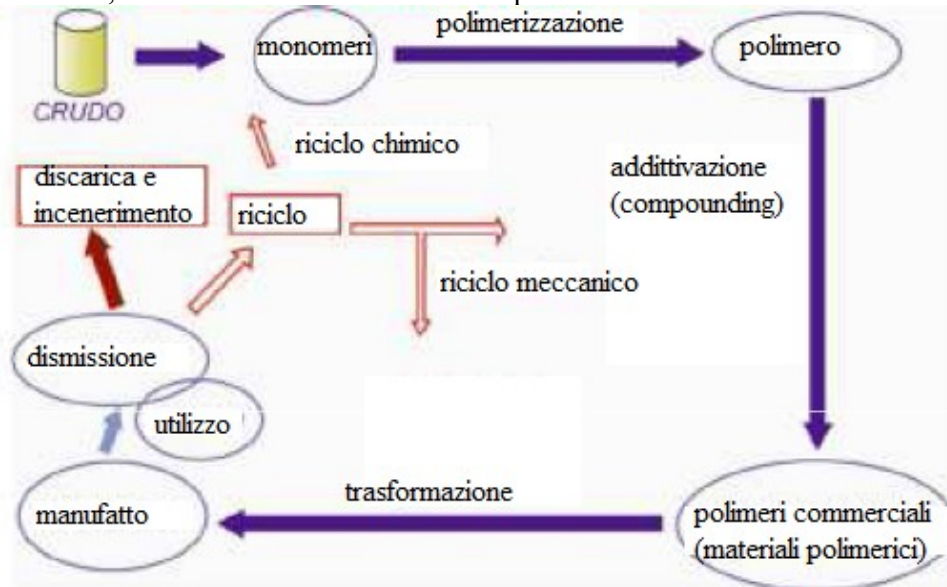
Polimero **reticolato**



Polimero **ramificato**

Esempi: amido, alcune resine amminiche

distillazione frazionata si ottengono diversi prodotti: dalla frazione leggera (4% del petrolio) si ricavano i polimeri. I polimeri di sintesi vengono venduti in forma commerciale, cioè contengono percentuali molto basse (<2%) di additivi. A causa della presenza degli additivi, non si parla più di polimero ma di materiale polimerico. Processando i polimeri commerciali si ottiene un manufatto, che alla fine del suo ciclo di vita può essere mandato in discarica oppure riciclato. Il riciclo è meccanico: diversi polimeri vengono miscelati tra loro, ottenendo un materiale molto performante. Esiste anche un riciclo chimico, nel quale si dividono i diversi polimeri: i polimeri puri vengono messi in un reattore, ricavando dei monomeri. È un'operazione difficile e costosa.



La struttura dei polimeri dipende da:

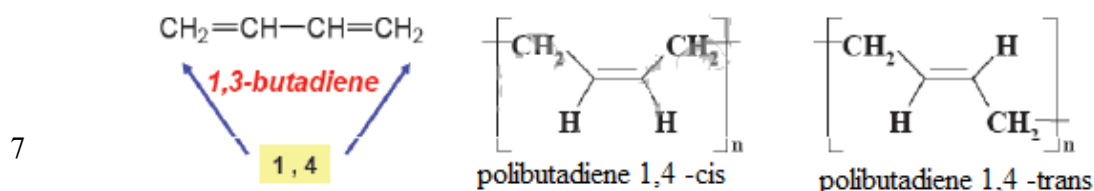
- **costituzione:** successione di atomi e legami di una macromolecola;
- **conformazione:** disposizione delle diverse categorie macromolecolari per rotazioni lungo gli assi del legame covalente singolo;
- **configurazione:** disposizione nello spazio dei gruppi laterali.

La conformazione di un polimero può essere a elica, a catena ripiegata, a catena estesa o a gomitolo statistico (random coil). La conformazione raggomitolata occupa un volume maggiore (fino a 1000-10000 volte) e una lunghezza minore (fino a 1/50) rispetto alla struttura allineata: la conformazione, dunque, influenza la densità del materiale. I gomitoli statistici si trovano nelle regioni amorfe e nei polimeri fusi. Lo stato cristallino, invece, è caratterizzato da una conformazione ripiegata in lamelle ordinate (folded chain).

La configurazione può essere definita solo per polimeri che presentano C chirali. Il sostituente può essere in disposizione ordinata (sindiotattica o isotattica) o disordinata (atattica). In configurazione ordinata il polimero ha tendenza a cristallizzare, anche se dipende dalla sua chimica.

La configurazione è relativa alla stereoisomeria, in quanto cambia la disposizione spaziale della molecola senza che ne cambi la chimica.

L'isomeria può essere geometrica, come nel caso della distinzione in isomeri cis o trans a seconda della disposizione dei gruppi sostituenti rispetto al piano del legame. Per esempio il butadiene può presentare una isomeria cis/trans: se polimerizza in posizione 1-4 può dare luogo a polibutadiene 1,4 -cis o a polibutadiene 1,4 -trans. I due isomeri geometrici hanno proprietà diverse.



Il nylon è una poliammide, gruppo caratteristico: $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}- \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$

I poliesteri sono caratterizzati dal gruppo estereo: $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{matrix}$

Il gruppo caratteristico dei poliuretani è: $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}-\text{C}-\text{O}- \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$

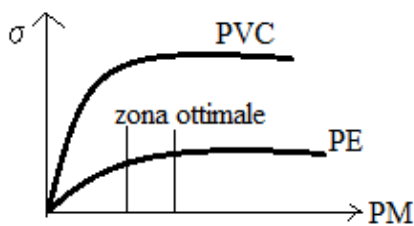
Un polimero è definito *polidisperso*, per via della non unitarietà della grandezza molecolare. Si definisce invece *monodisperso* un polimero teorico costituito da molecole di uguale grandezza. Un polimero è caratterizzato da una distribuzione dei pesi molecolari. Il peso molecolare medio può essere calcolato in diversi modi:

- peso molecolare medio numerale: $\bar{M}_n = \frac{\sum N_i \cdot M_i}{\sum N_i}$
- peso molecolare medio ponderale: $\bar{M}_w = \frac{\sum N_i \cdot M_i^2}{\sum N_i \cdot M_i} = \frac{\sum w_i \cdot M_i}{\sum w_i}$

Si ha $M_w > M_n$ sempre. Altri parametri in relazione ai pesi molecolari:

- indice di polidispersità: $\alpha = \frac{\bar{M}_w}{\bar{M}_n} > 1$
- grado di polimerizzazione: $\bar{x}_n = \frac{\bar{M}_n}{M_0}$ oppure $\bar{x}_w = \frac{\bar{M}_w}{M_0}$ con $M_0 \rightarrow$ PM unità monomerica

Mettendo a confronto due polimeri identici chimicamente, ma con pesi molecolari medi diversi, si vedrà che quello con PM maggiore è più resistente, perché le catene, essendo più lunghe, possono interagire in più punti.



Al di sotto della zona ottimale, PM è troppo basso e si hanno scarse proprietà meccaniche. Al di sopra, PM è troppo elevato e rende il materiale difficilmente processabile (bisogna lavorare ad altissime T): un PM di compromesso è circa 20 000- 200 000 g/mol.

La curva varia da polimero a polimero: l'andamento è sempre lo stesso, ma si nota come a parità di PM il PVC abbia proprietà meccaniche maggiori rispetto al PE. Questo dipende dalla struttura chimica dei polimeri. Le catene

del PE, infatti, interagiscono tra loro solo tramite forze di Van der Waals, mentre il PVC forma dei dipoli (Cl si carica negativamente, C positivamente) e quindi le catene interagiscono in maniera più stretta. Per questo motivo la zona ottimale del PVC è minore della zona ottimale del PE.

Le caratteristiche meccaniche di un polimero, quindi, dipendono da PM e struttura chimica.

PM influenza anche la formazione di domini cristallini. Se PM è alto, ci vuole tanto tempo per la formazione di domini cristallini perché l'impacchettamento di catene lunghe è più difficile. Una volta cristallizzato, un polimero con alto PM presenta una percentuale di cristallinità maggiore di un polimero con PM minore perché sono presenti meno difetti (gruppi terminali delle catene).

Alto PM \rightarrow cristallizzazione lenta, ma alta % di cristallinità.

Le proprietà fisico-meccaniche dei polimeri dipendono da:

- PM medio;
- intensità delle forze intermolecolari;
- sviluppo di domini cristallini, che a sua volta dipende da:
 - regolarità strutturale;
 - flessibilità intrinseca delle macromolecole.

Per determinare il grado di cristallinità (X) si misura il valore di una grandezza fisica estensiva che sia diversa nelle zone amorfe e cristalline: $P = P_c X + P_a(1-X)$

Per esempio si può usare il volume specifico, che viene ricavato con tecniche sperimentali anche a partire dalla densità. La densità del materiale amorfo può essere ricavata processando un polimero totalmente amorfo. La densità del materiale cristallino viene ricavata da parametri che si trovano in letteratura, ottenuti da modelli. X non è mai molto elevato e cresce se il materiale ha struttura regolare e catene flessibili. Inoltre conta come viene processato il materiale.

Il materiale viene fuso, poi raffreddato: affinché cristallizzi bisogna scendere al di sotto di una temperatura T_f^0 limite termodinamica. Deve essere: $\Delta G = G_C - G_F = \Delta H - T \Delta S \leq 0$ affinché il processo possa avvenire. La cristallizzazione è esotermica, quindi $\Delta H < 0$ e si passa da uno stato di disordine a uno di ordine, quindi $\Delta S < 0$. Affinché la cristallizzazione avvenga, dunque, deve essere $\bar{T} < T_f^0 = \frac{\Delta H}{\Delta S}$.

La temperatura ha anche un limite inferiore, che è la T_g : al di sotto di T_g le catene non cambiano conformazione. Se si esegue un processo di raffreddamento veloce fino a una $T < T_g$ (quench) non si possono formare dei domini cristallini; se si raffredda lentamente ($1-5^\circ\text{C}/\text{min}$), invece, si possono formare. Se si raffredda sia velocemente che lentamente fino a una temperatura maggiore di T_g ma minore di T_f^0 , allora si formano sicuramente dei domini cristallini.

La caratterizzazione dei domini cristallini viene fatta mediante analisi calorimetrica differenziale a scansione (DSC), diffrazione a raggi X o al SEM (dopo un opportuno etching che disgrega solo il materiale amorfo).

La cristallinità è favorita da:

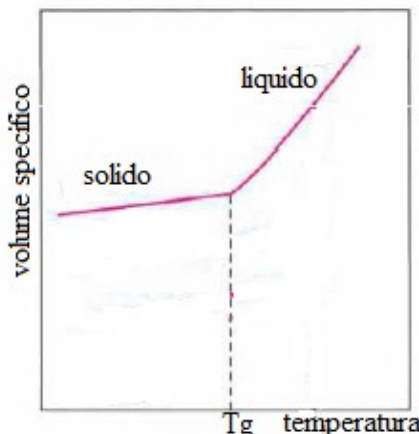
- forze intercatena alte;
- struttura regolare e simmetrica (assenza ramificazioni, catene orientate);
- decescita del volume;
- crescita degli sforzi;
- raffreddamento lento dal fuso (metodo di processazione);
- lunghezza omogenea delle catene.

L'inverso della cristallizzazione è la fusione, che è un processo endotermico. È associata ad un calore di fusione che va fornito: si passa da una conformazione a bassa energia ad una con alta energia. La temperatura di fusione dipende dal grado di cristallinità: maggiore è X , maggiore è T_m . Infatti una frazione di cristallinità elevata implica la presenza di cristalli più regolari, quindi è necessaria una T_m maggiore per fonderli. Una frazione bassa, invece, implica un accumulo di difetti nel cristallo, quindi serve una T_m minore. I polimeri non hanno una T_m esatta, ma si fa riferimento a una T_m media. Quindi se si vuole diminuire la T_m di un materiale polimerico bisogna diminuirne la cristallinità, per esempio mediante copolimerizzazione. Inserendo una piccola percentuale di un monomero diverso (tale da non modificare le proprietà desiderate) si introducono delle irregolarità nella catena polimerica, di conseguenza si abbassa T_m . Questo è utile per migliorare la processabilità del materiale.

I polimeri altamente cristallini sono resistenti (hanno elevato modulo elastico e tensione di rottura), ma sono poco flessibili e fondono a T elevate, cosa che li rende difficili da processare. Sono poco permeabili ai gas. Se si esegue una copolimerizzazione si riducono T_m e fragilità.

Per ridurre la cristallinità si può agire anche sulle condizioni di processo: per esempio un raffreddamento brusco (quenching) lascia il materiale completamente amorfo. Tramite un raffreddamento graduale si può ottenere un materiale cristallino, ma con regioni amorfe. Tramite l'annealing di un polimero amorfo, lo si può rendere più cristallino. Per avere una cristallinità orientata si può eseguire una lavorazione a freddo (deve essere comunque $T > T_g$).

Per trovare la T_g si possono studiare le caratteristiche meccaniche in funzione di T , oppure valutare le *curve dilatometriche*, nelle quali si immagina di prendere un ipotetico polimero amorfo lineare, di portarlo molto al di sopra di T_g e poi di raffreddarlo con continuità, lentamente, fino alle più basse temperature praticamente raggiungibili. Si misura il volume specifico in funzione della T .



Si ha un andamento lineare fino a T_g , poi l'andamento è sempre lineare ma con una pendenza diversa.

Le pendenze dipendono dal coefficiente di espansione termica:

$$\alpha_{\text{vetroso}} < \alpha_{\text{amorfo}}$$

Partendo da T elevata, il materiale è fluido. Diminuendo T , il volume specifico tende a ridursi e quindi la densità aumenta: il fluido si compatta. A T_g le catene "congelano", anche se la configurazione rimane random coil. Sono possibili solo moti termici intorno alle posizioni di equilibrio. Tali vibrazioni si riducono al diminuire di T , quindi il volume specifico si riduce ancora.

La transizione vetrosa non è connessa a un calore latente, mentre si è visto che cristallizzazione e fusione lo sono: $\Delta H_{\text{crist}} < 0$ e $\Delta H_{\text{fus}} > 0$

In corrispondenza della transizione vetrosa aumentano il coefficiente di dilatazione termica e il calore specifico C_p (hanno una discontinuità in T_g).

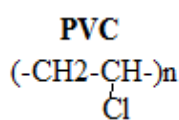
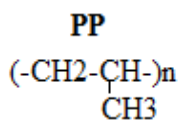
$$\alpha = \frac{1}{V} \cdot \left(\frac{dV}{dT} \right)_p \quad C_p = \left(\frac{dH}{dT} \right)_p$$

La T_g è un tipico fenomeno cinetico: la sua posizione dipende dalla velocità di raffreddamento. A velocità di raffreddamento maggiori corrispondono T_g minori.

La conoscenza della T_g è importante dal punto di vista pratico per la lavorazione del materiale.

In genere per i polimeri amorfi termoplastici il limite di impiego è 10-15°C al di sotto di T_g , mentre la lavorazione deve essere di almeno 50°C al di sopra di T_g .

A livello commerciale si trovano polimeri con T_g molto diversa tra loro: si passa da T molto basse (per es -70°C per la gomma naturale), a T paragonabili alla T ambiente, a T molto elevate (100-120°C). Ciò che influenza la T_g è la natura dei sostituenti. Per es mettiamo a confronto PVC e polipropilene (PP).



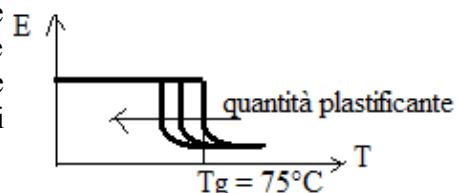
Il PP ($T_g = -10^\circ\text{C}$) non ha gruppi polari, quindi vi sono solo interazioni deboli tra le catene. Nel PVC ($T_g = 75^\circ\text{C}$), invece, si formano dei dipoli che generano interazioni più strette tra le catene, che quindi tendono ad essere più rigide con un aumento di T_g .

Tutto ciò che irrigidisce la catena aumenta la T_g . Per es la presenza di gruppi ingombranti nel polistirene lo porta ad avere una T_g elevata (100°C).

Viceversa, ciò che flessibilizza la catena diminuisce la T_g : è il caso delle sequenze di metilene (-CH₂-CH₂-).

Se si vuole abbassare la T_g ma non si può variare la chimica del materiale, si aggiungono additivi (*plastificanti*) con basso PM e alta affinità per il polimero: interagendo con le catene, riducono le interazioni intermolecolari e quindi riducono T_g . Per es la cellulosa deriva dalla plastificazione della nitrocellulosa (cellulosa + acido nitrico); il plastificante è l'olio di canfora.

La plastificazione è molto usata per il PVC, che è completamente amorfo ed è molto rigido a T ambiente (adatto per applicazioni strutturali). Se è plastificato, se ne riducono le caratteristiche meccaniche e può essere usato per l'abbigliamento (finta pelle). Viene usato a $T > T_g$ perché non è fluido. Questo è dovuto al fatto che l'equilibrio tra il plastificante che "lavora" e quello che non lavora dipende dalla T : ad alta T le particelle impegnate diminuiscono, quindi è come se ci



attraverso le regioni amorfe: se ci sono tanti domini cristallini, devono fare un percorso lungo e difficile e diffondono poco.

Se del polistirene atattico ($T_g=100^\circ\text{C}$) viene raffreddato velocemente dalla T di 120°C a T ambiente:

- è amorfo
- cristallizza
- è allo stato vetroso X

Anche se venisse raffreddato lentamente il polistirene atattico non cristallizza.

Si hanno del PCL con $PM = 80\,000\text{ g/mol}$ e del PCL con $PM = 30\,000\text{ g/mol}$ che subiscono lo stesso processo di raffreddamento. Si hanno differenze in:

- velocità di cristallizzazione? Sì: quello con PM maggiore cristallizza più lentamente;
- punti di fusione? Sì: T_m è legata al grado di cristallinità. Quello con PM maggiore è più cristallino, quindi ha cristalli più perfetti e ha una T_m maggiore.

HDPE raffreddato lentamente da 160°C a T ambiente:

- amorfo
- cristallizza X
- stato vetroso
- miscela di regioni amorfe e vetrose

Per HDPE la % di regioni amorfe è molto bassa, quindi si dice che cristallizza.

La conformazione delle macromolecole varia per movimenti che avvengono:

- per rotazioni intorno a legami semplici X
- più velocemente a bassa T
- solo a $T < T_g$
- per rotazione intorno a doppi legami

PE e polipropilene nel fuso formano:

- legami H
- interazioni dipolo – dipolo
- interazioni di Van der Waals X

Quale tra questi polimeri ha T_g più bassa?

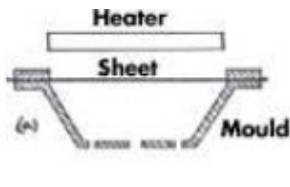
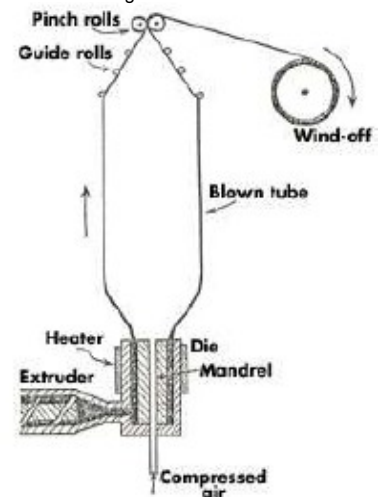
- PE X
- PP
- PVC

Si ha: $PE < PP < PVC$

Chi ha T_g più bassa tra poli(n-butir-acrilato) e poli(metil acrilato)? (vedi formule)

I due hanno interazioni intermolecolari simili, ma il primo ha un ingombro maggiore e rigidità minore rispetto al secondo, quindi ha una T_g minore.

Nel **blow extrusion** si usa un estrusore ad anello posto in basso. Il tubo fluido viene espanso senza stampo; dei rulli lo tirano in senso assiale, l'aria in senso radiale. Per poter resistere al processo, il fuso polimerico deve essere viscoso e resistente. Pian piano il materiale si raffredda e viene raccolto su rulli. È in questo modo che si ottengono sacchetti.



Nella **formatura a vuoto** (vacuum forming) si parte da un foglietto polimerico, che viene agganciato in una cornice e scaldato. Si fa il vuoto nello stampo, risucchiando il materiale e formando l'oggetto.

Le tecniche viste non possono essere usate su tutti i polimeri: per capire se il materiale è adatto a subirle bisogna misurarne la viscosità mediante l'indice di fluidità del materiale polimerico fuso (melt flow index, MFI). È una misura facile ed economica. Si carica il materiale in un tubo metallico, che viene portato a una temperatura tale da rendere fluido il polimero. Un pistone con pesi noti schiaccia il materiale (parametri fissati da noi: T e peso). Dal tubo esce un filo fluido: dopo un tempo noto (per es 5 minuti) esso viene tagliato e pesato.

$$MFI = \frac{\text{peso materiale uscito}}{\text{intervallo di tempo}}$$

Più un materiale è fluido, più il filetto sarà lungo. MFI è inversamente proporzionale alla viscosità del polimero. Per ogni tecnica ci sono valori di riferimento di MFI:

- blow extrusion: MFI basso (→ viscosità alta);
- blow moulding: MFI medio;
- injection moulding: MFI alto (→ viscosità bassa).

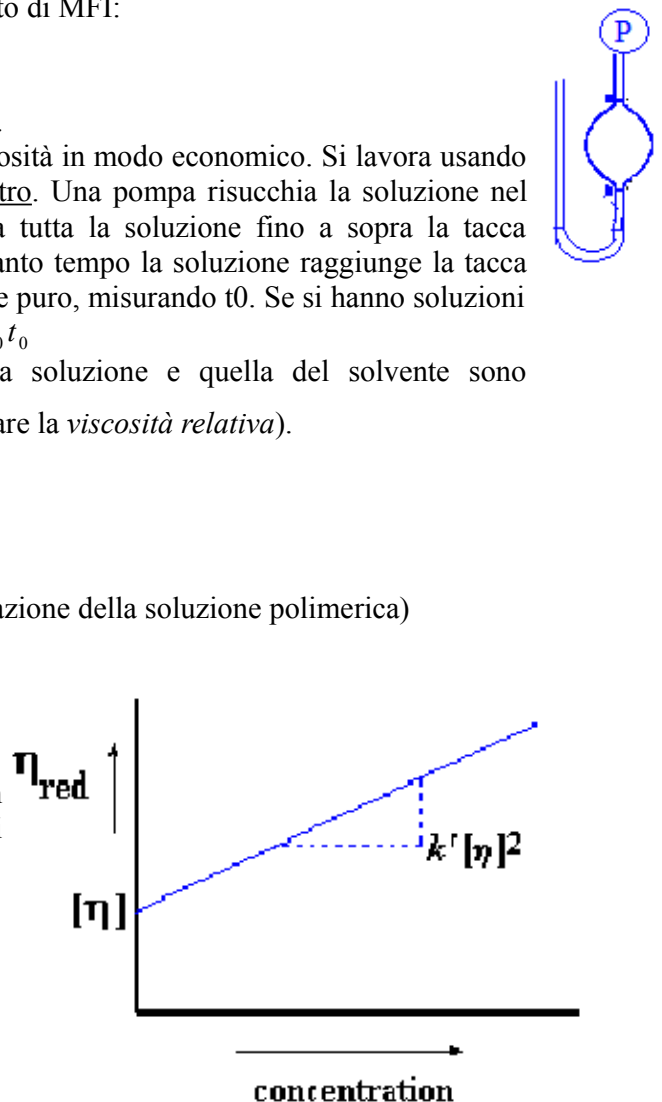
Altre misure consentono di ottenere una stima della viscosità in modo economico. Si lavora usando soluzioni di polimero molto diluite: si usa il viscosimetro. Una pompa risucchia la soluzione nel ramo con l'ampolla, che presenta due tacche. Si porta tutta la soluzione fino a sopra la tacca superiore, poi si spegne la pompa. Si cronometra in quanto tempo la soluzione raggiunge la tacca inferiore (t). Si esegue la stessa operazione per il solvente puro, misurando t₀. Se si hanno soluzioni molto diluite vale: $\eta = k \rho t$ e per il solvente: $\eta_0 = k \rho_0 t_0$

Poiché la soluzione è molto diluita, la densità della soluzione e quella del solvente sono praticamente uguali e si ha: $\frac{\eta}{\eta_0} \approx \frac{t}{t_0} = \eta_r$ (si può calcolare la *viscosità relativa*).

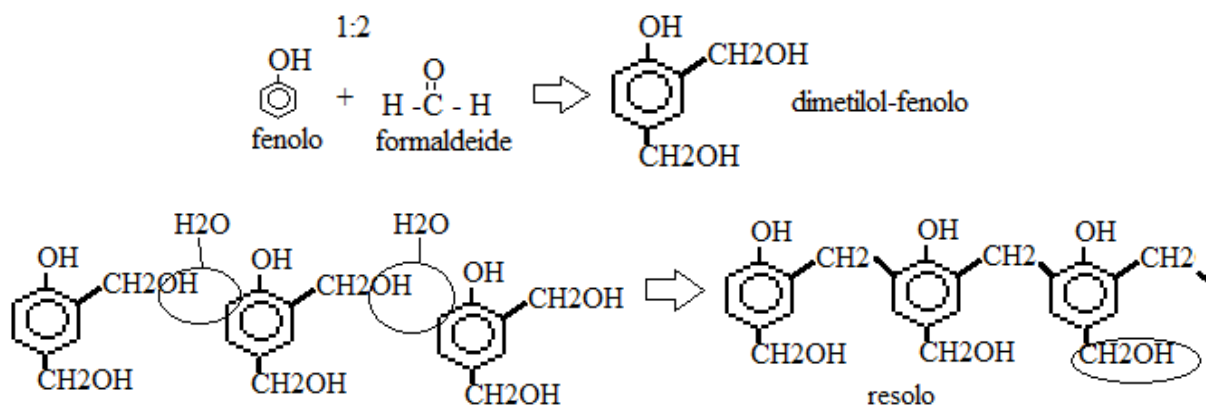
A partire dalla viscosità relativa si calcolano:

- *viscosità specifica*: $\eta_s = \eta_r - 1 = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0} \approx \frac{t - t_0}{t_0}$
- *viscosità ridotta*: $\eta_c = \frac{\eta_s}{c}$ (dove c è la concentrazione della soluzione polimerica)
- *viscosità inerente*: $\eta_{inh} = \ln \frac{\eta_r}{c}$
- *viscosità intrinseca*: $[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_s}{c} = \lim_{c \rightarrow 0} \eta_{inh}$

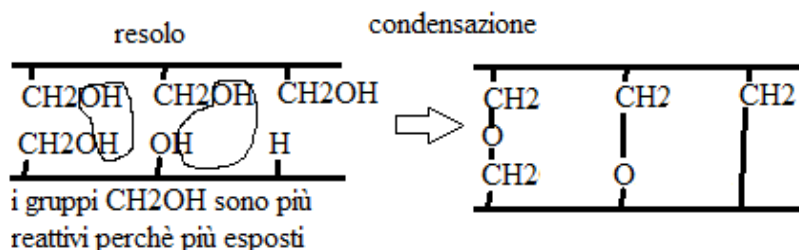
La misura viene ripetuta con soluzioni con concentrazione diversa, poi si graficano i punti ottenuti in funzione della concentrazione.



Alla temperatura di 100°C si stimolano reazioni di condensazione tra monomeri. Si formano ponti CH₂ tra gli anelli. Si forma un polimero lineare rigido (novolacca) non ideale per la reticolazione. Allora si aumenta la formaldeide rispetto al fenolo.



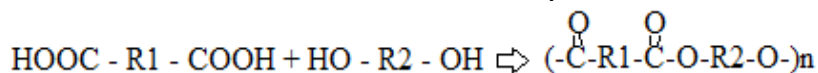
In questo caso si hanno delle funzionalità per la reticolazione!
Alzando la temperatura si effettua la reticolazione.



Il processo viene effettuato in stampi. Il polimero risultante è resistente meccanicamente e ai solventi. Mantiene la forma anche se si aumenta la T fino alla T di degradazione. Non è adatto per scopi biomedicali.

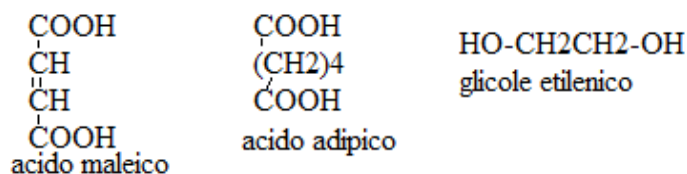
Altro esempio di polimero termoindurente: resine poliestere insature.

Acido dicarbossilico + alcol → estere
acido dicarbossilico + diolo → poliestere

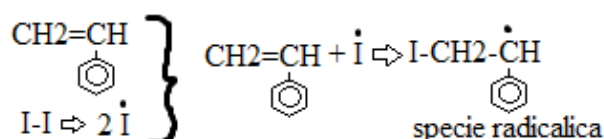


In questo caso serve un agente reticolante.

Si usano un acido dicarbossilico insaturo e uno saturo, più un diolo. Si produce un prepolimero (poliestere lineare) con gruppi reattivi (doppi legami) per la reticolazione. Non si usa solo un acido carbossilico insaturo perché se no si reticola troppo. Per aprire i doppi legami si usa un agente reticolante. Per esempio:

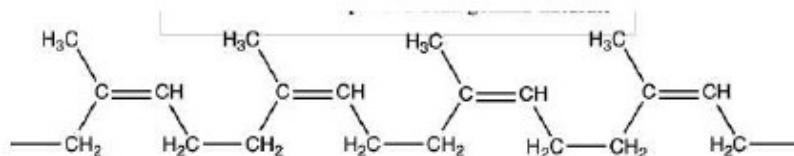
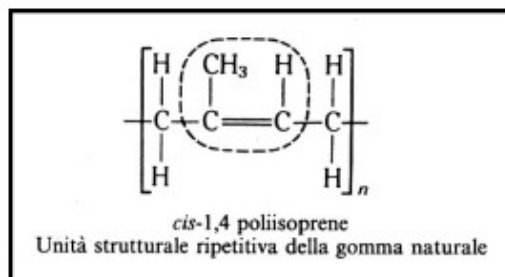


formano un prepolimero lineare con doppi legami. Per far reagire i doppi legami si usa un monomero di reticolazione, per esempio lo stirene, insieme a un iniziatore (agente che forma radicali).

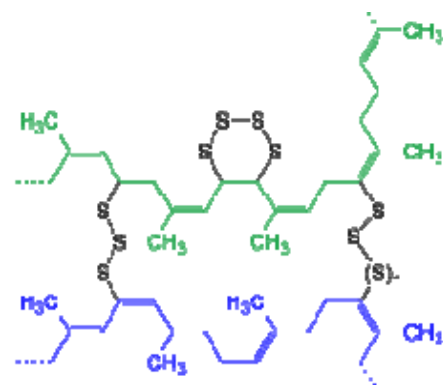
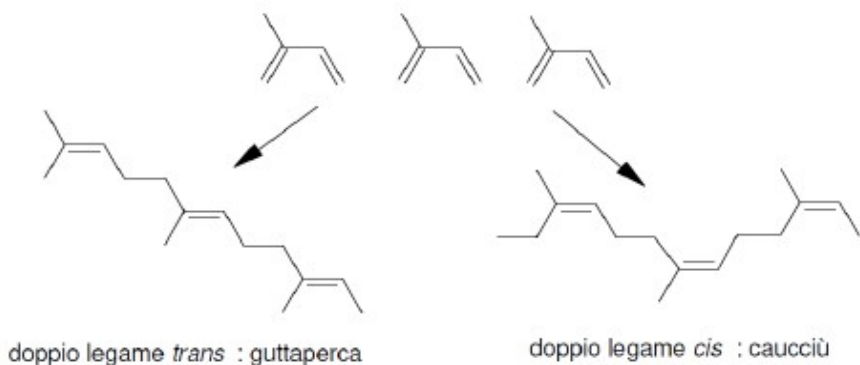


di conformazione) in direzione del carico: questo comporta un breve ritardo nel recuperare la forma originaria (non è un processo istantaneo). Le catene non hanno deformazioni plastiche, cioè non slittano le une sulle altre (comporterebbe una deformazione permanente). Il comportamento elastomerico viene manifestato in un range di temperature molto vasto, anche a T molto basse (-100°C: dipende dalla Tg del materiale). Le catene sono molto flessibili e per evitare lo slittamento ci sono legami chimici tra l'una e l'altra (debole reticolazione).

La **gomma naturale** è principalmente formata da poliisoprene nell'isomero di tipo cis. In natura sono presenti entrambi gli isomeri: dagli isomeri trans si ottiene la guttaperca, dagli isomeri cis si ottiene il caucciù. La guttaperca è semicristallina, mentre il caucciù no.



cis- 1,4-poliisopropene



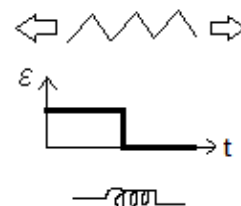
Il caucciù naturale è fluido; per trasformarlo in un elastomero occorre il processo di vulcanizzazione, che si realizza per riscaldamento con aggiunta di zolfo, che forma brevi catene covalenti (si formano 2-3 legami per ogni catena macromolecolare).

Alcune **gomme sintetiche** hanno lo stesso tipo di elasticità (sono gomme per usi generali, surrogati della gomma naturale), mentre altre sono per usi speciali (hanno proprietà particolari come resistenza a solventi, agli idrocarburi, agli oli, all'ozono, all'invecchiamento o ai gas in pressione).

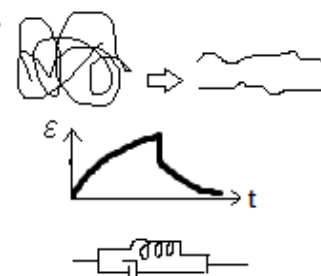
Applicando un carico di trazione si ha una deformazione che consiste di 3 contributi.

$$\varepsilon_T = \varepsilon_I + \varepsilon_{VE\infty} \left[1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right] + \frac{kt}{\eta}$$

Il termine ε_I è la **deformazione elastica istantanea**, che dipende da piccole variazioni dell'angolo di legame in catena. Non dipende dalla temperatura e può esserci anche a $T < T_g$. Sono deformazioni piccole, istantanee e recuperabili istantaneamente. È completamente reversibile, in quanto non vi sono dissipazioni di energia (non si sviluppa calore).



Il secondo termine è la **deformazione viscoelastica**. Si vede che dipende dal tempo



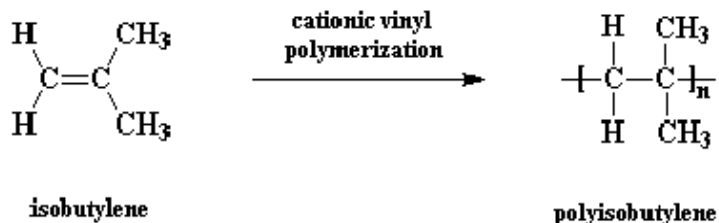
trattamento meccanico a 120°C svolto da coppie di cilindri scanalati. L'abbassamento del PM rende il materiale viscoelastico anziché elastico, come sarebbe altrimenti.

Il **compounding** consiste nell'aggiunta di ingredienti (come catalizzatori e agenti ossidanti) al composto, preparando la cosiddetta miscela. Un tipico additivo è il nerofumo.

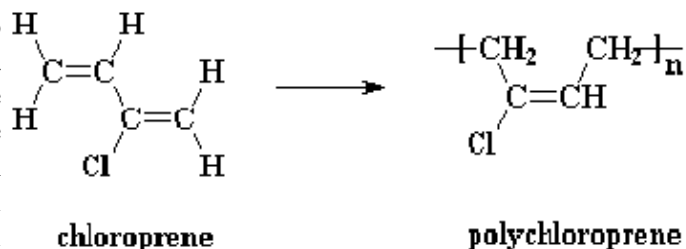
La **vulcanizzazione** introduce crosslinks, ottenendo un materiale viscoelastico. Viene fatta ad alta temperatura e in presenza di S₂Cl₂ o SOCl₂: durante la vulcanizzazione si ha anche la formatura del pezzo.

I prodotti sintetici sono diversi dalla gomma naturale.

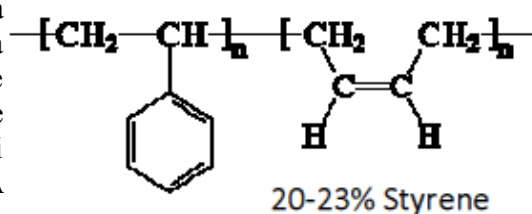
La **gomma butile** (o poliisobutilene) è ottenuta a partire dal monomero isobutilene. Non ci sono gruppi polari o legami H, solo interazioni di Van der Waals: per questo è molto flessibile. È una gomma satura (non presenta doppi legami): in questo modo non si formano porosità interne alla struttura, cosa che rende la gomma butile impermeabile ai gas in pressione (è l'unica). Per la reticolazione si aggiungono piccole percentuali di altri monomeri (per esempio 1% di isoprene).



Il **neoprene** è una gomma che contiene Cl, elemento molto elettronegativo che si polarizza e diminuisce la reattività del doppio legame. Poiché tale legame è poco reattivo, questa gomma è resistente all'invecchiamento. Nella gomma naturale al posto di Cl c'è un CH₃, che è un elettrondonatore e rende il legame più reattivo. La reticolazione del neoprene si ottiene grazie ai doppi legami. È resistente ai gas e ai lubrificanti; ha una ridotta flessibilità e un costo maggiore rispetto alle gomme comuni. Viene utilizzato per applicazioni specialistiche: rivestimento di fili e cavi, raccordi e cinghie industriali, membrane e guarnizioni a tenuta.

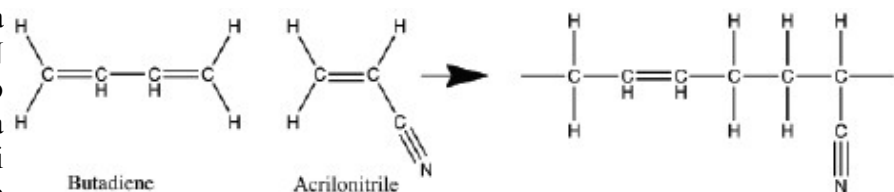


La **gomma stirene-butadiene** è un copolimero random oppure a blocchi. È più rigida della gomma naturale a causa della presenza di gruppi stirenici e perché il butadiene ha catene più compatte e che interagiscono in maniera più forte. È più stabile all'invecchiamento (stirene → meno doppi legami; inoltre non ci sono sostituenti che esaltino la reattività del doppio legame). A causa di attriti interni, sviluppa calore in seguito a sforzi ciclici.

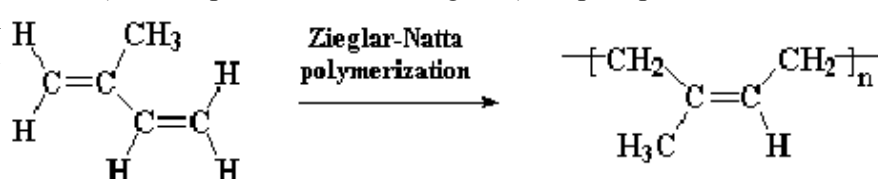


Non ha stereoregolarità, quindi non presenta rafforzamento sotto stiro. Può essere rafforzata con nerofumo. Non presenta reticolazioni (è termoplastica). Il comportamento elastomerico è dovuto alla presenza di unità flessibili di butadiene (fase soft) e di unità rigide di stirene (fase hard).

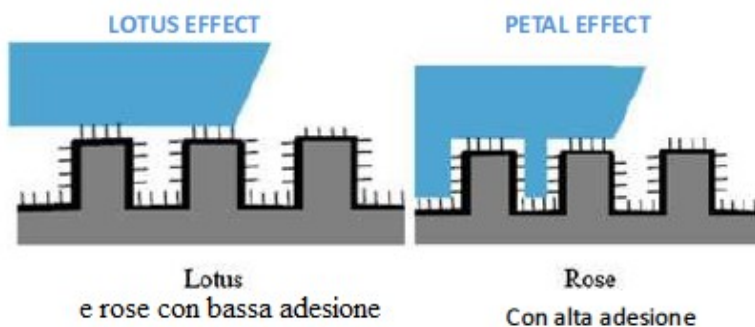
La **gomma nitrile** è formata da butadiene e acrilonitrile. I gruppi CN sono molto polari, quindi provocano interazioni strette tra le catene, cosa che rende questa gomma resistente ai solventi. Si formano legami H tra le catene. La reticolazione viene ottenuta mediante vulcanizzazione. È un prodotto sfruttato per usi particolari (tubi o guarnizioni per carburante) perché è molto costoso.



Grazie alla polimerizzazione stereospecifica (che dà polimeri lineari regolari) si può produrre **poliisoprene 1,4 cis sintetico**. Il processo di produzione costa molto e il

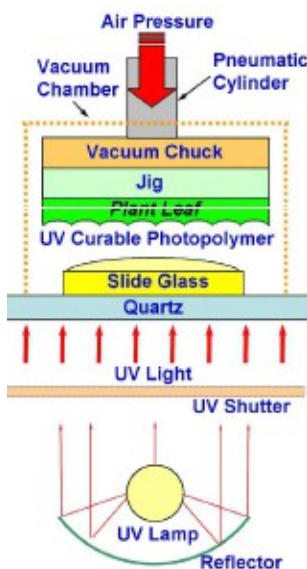


brillanti del fiore. (infatti in natura i colori possono essere dati da pigmenti o dalla morfologia). Per esempio, la rosa Hybrid Tea ha due varietà; una (Bairage) presenta nanostrutture piccole e rade, l'altra (Showtime) ha nanostrutture più fitte. Per la prima varietà, la goccia aderisce bene alla superficie: la presenza di nanostrutture corte, larghe e in poca quantità consente alla goccia di infilarsi tra le papille. Se si gira il petalo, gocce di massa ridotta rimangono adese alla superficie. Nel caso della Showtime, la goccia aderisce poco perché le nanostrutture sono più alte, sottili e fitte: resta un cuscinetto d'aria al di sotto della goccia, comportando una scarsa interazione tra goccia e petalo.



La foglia del riso presenta una struttura allungata con super idrofobicità e bagnabilità anisotropica. La superficie è caratterizzata da una serie di papille. Se si misura l'angolo di contatto in due direzioni, si trova che sono diversi di circa 10°: in una direzione c'è super idrofobicità, nell'altra c'è idrofobicità. Questa condizione porta le gocce a rotolare solo lungo la direzione super idrofobica (quella longitudinale), sfruttando meglio la pioggia per la pulizia della foglia.

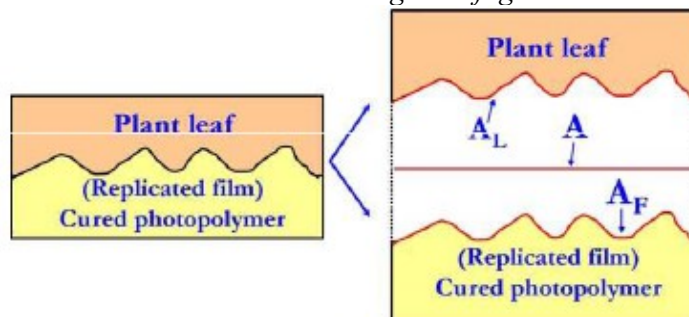
Per riprodurre tutte queste caratteristiche si sfruttano **tecniche di micromoulding** (microstampaggio): si basano sulla realizzazione di un negativo della struttura da realizzare (mould = stampo). Successivamente si ottiene una replica della struttura a partire dallo stampo, sul quale si versa una soluzione polimerica (polimero termoplastico) o un liquido contenente prepolimeri e/o monomeri che viene poi sottoposto a polimerizzazione (polimero termoindurente). Rimuovendo il polimero dallo stampo, si ottiene una replica positiva. La tecnica è vantaggiosa in quanto è semplice, ha bassi costi, è veloce ed ha una risoluzione fino ad alcuni nanometri. Lo svantaggio è che spesso necessita di basse o alte pressioni, in modo che il materiale per ottenere lo stampo si infili tra le strutture della superficie. Ciò può essere negativo qualora lo stampo si ottenga da un prodotto biologico, che può essere danneggiato dalla pressione. La tecnica, quindi, si può usare solo su campioni biologici o artificiali stabili meccanicamente e asciutti.



La tecnica di **UV-NIL** (UV-nanoimprinting lithography) prevede di appiattire la foglia su un pistone, poi viene schiacciata su un vetrino su cui è stato depositato un fotopolimero (polimero con polimerizzazione attivata dai raggi UV). Esponendo il fotopolimero ai raggi UV si ottiene il negativo della foglia.

Si valuta il fattore di efficienza di replicazione (R) della tecnica come:

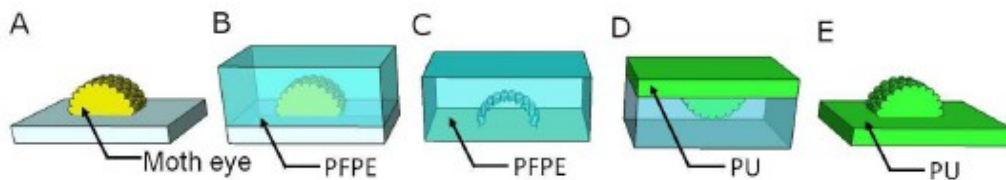
$$R = \frac{\text{rugosità replica}}{\text{rugosità foglia}}$$



$$R = \frac{r_F}{r_L} = \frac{A_F / A}{A_L / A}, (0 < R \leq 1)$$

L'oggetto ottenuto viene pressato su una superficie con nanoparticelle di Si, che gli rimangono aderenti. Infine si spruzza un polimero idrofobico. In questo modo si è riusciti a ottenere una superficie superidrofobica, ma l'isteresi è maggiore di 10°: esperimento fallito! Il fallimento è dovuto al fatto che i nanopillars sono troppo vicini.

Per mimare le caratteristiche antiriflesso si studia l'occhio della farfalla notturna *attacus atlas*. Le caratteristiche antiriflesso sono date dall'assenza di variazione brusca dell'indice di rifrazione tra aria e superficie. Questa condizione può essere ottenuta o rivestendo il materiale con qualcosa che abbia un indice di rifrazione intermedio, oppure tramite nanostrutture che rendano il passaggio graduale (è il caso dell'occhio della farfalla). Anche l'occhio della farfalla presenta ommatidia; viene riprodotto mediante tecniche di micro-moulding (come le foglie).



Per vedere se si sono riprodotte le caratteristiche antiriflesso si misura la percentuale di riflessione. Si vede che mediamente è molto bassa (circa 1%): il PU senza strutture nanometriche ha un indice di riflessione molto più alto. L'occhio della farfalla è anche superidrofobico e autopulente; la replica è solo superidrofobica perché il PU di partenza è idrofilico.

Una possibile applicazione di questa tecnologia è la costruzione di superfici antiriflesso per celle fotovoltaiche.

METODI DI MODIFICA SUPERFICIALE

Un biomateriale in un ambiente fisiologico comunica con l'ambiente circostante attraverso la sua interfaccia. Quando un biomateriale è impiantato in un tessuto vivente, si verifica una serie di reazioni all'interfaccia tra tessuto e materiale che può risultare in infiammazione e incapsulamento. Infatti se il biomateriale non ha una risposta appropriata, esso è immediatamente rivestito da uno strato di proteine. Tali proteine interagiscono con i recettori di adesione delle cellule infiammatorie, richiamando i neutrofili. I neutrofili rilasciano citochine, richiamando i macrofagi. Sulla superficie del biomateriale i macrofagi si fondono per formare le cellule giganti, che degradano il materiale e stimolano l'attività dei fibroblasti. Di conseguenza, si forma la capsula fibrotica e non è possibile la formazione di nuovo tessuto.

Per evitare questo processo, il materiale deve comunicare stimoli positivi. Le sue prestazioni dipendono da:

- composizione chimica;
- struttura;
- micro/nanostruttura;
- porosità.

Il biomimetismo può essere strutturale, composizionale o una combinazione delle due. La risposta biologica in particolare è influenzata dalle caratteristiche superficiali: la modifica superficiale del materiale può sfruttare metodi fisico-chimici o metodi biochimici. Spesso i due sono combinati.

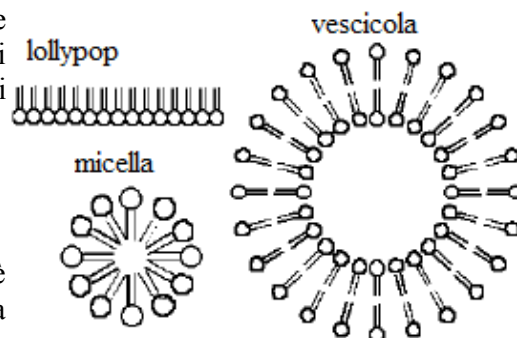
La **modifica fisico-chimica** porta alla generazione di specie reattive (radicali, ioni, molecole in stati elettronici eccitati). A questa categoria appartengono i trattamenti al plasma, UV, raggi X, laser e-beam e ion-beam.

Un plasma è composto da un gas parzialmente ionizzato contenente uguale densità di volume di specie cariche positive e negative ed una differente densità di volume di specie allo stato fondamentale e di specie allo stato eccitato. Nel trattamento al plasma, collisioni anelastiche fra

fluidi che opera lungo la superficie di separazione tra il fluido stesso e un materiale di un'altra natura. Le azioni attrattive tra le molecole di un liquido (forze di coesione) fanno sì che le molecole dello strato superficiale siano soggette ad una forza risultante non nulla che tende a farle spostare verso l'interno. La superficie limite del liquido, dunque, tende ad assumere l'estensione minima possibile. Le molecole sulla superficie possiedono un'energia potenziale superiore a quella delle molecole all'interno del liquido. La tensione superficiale può essere definita come la misura dell'energia di coesione presente sull'interfaccia (unità di misura: dynes/cm oppure mN/m).

Se le molecole anfifiliche vengono disposte sulla superficie dell'acqua, si dispongono secondo 3 diverse possibili configurazioni corrispondenti a una configurazione di minima energia:

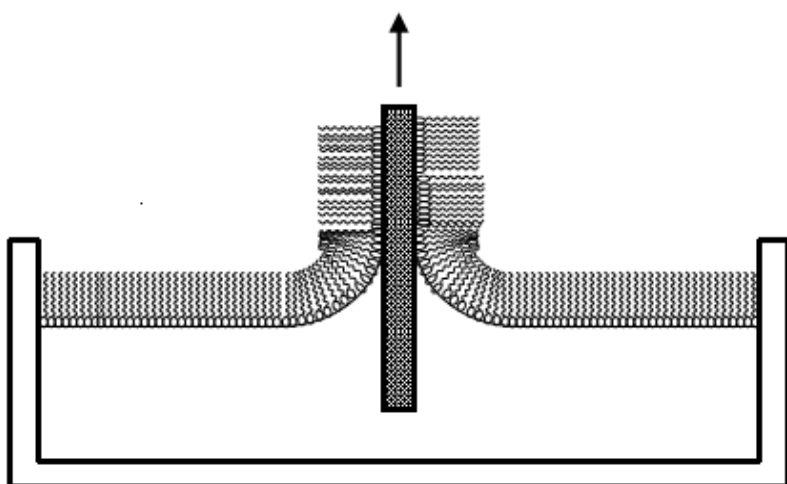
- lollypop;
- a micelle;
- a vescicole.



Quando una soluzione contenente molecole anfifiliche è depositata tramite una micro siringa sulla superficie di acqua ultrapura, la soluzione si propaga e occupa tutta la superficie disponibile formando un monostrato. Se la concentrazione delle molecole anfifiliche è bassa, il monostrato può essere considerato un gas bidimensionale. Se la superficie disponibile per il monostrato è ridotta attraverso un sistema di compressione, la distanza intermolecolare diminuisce e la pressione superficiale π cresce:

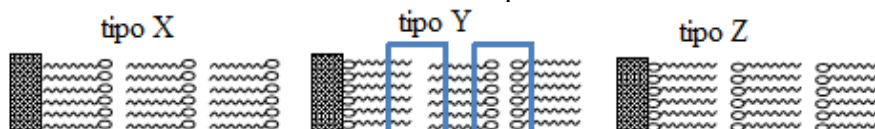
$\pi = \gamma - \gamma_0$ con γ tensione superficiale dell'acqua in presenza di monostrato e γ_0 tensione superficiale dell'acqua.

In seguito si immerge il substrato, poi lo si alza: grazie al movimento verticale del substrato attraverso il monostrato, le molecole si depositano su di esso formando un film sottile.



Con questa tecnica si possono ottenere rivestimenti multistrato con diversi tipi di deposizioni:

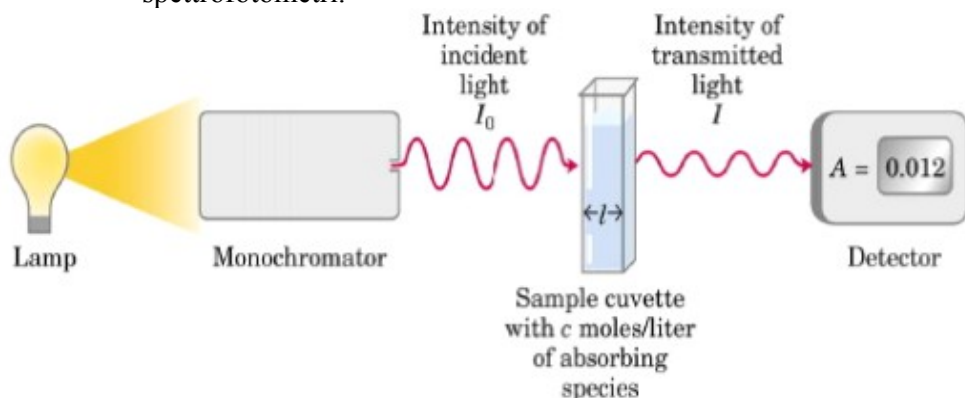
- tipo X: teste idrofobiche orientate verso la superficie del substrato;
- tipo Y: teste verso superficie del substrato, ordine di tipo testa-coda;
- tipo Z: teste idrofiliche orientate verso la superficie del substrato.



Questa tecnica ha molti vantaggi: permette di controllare in modo preciso lo spessore del monostrato; consente la deposizione di un monostrato omogeneo su una grande superficie; permette di ottenere strutture multistrato variando la composizione dei singoli strati; il monostrato può essere depositato su quasi tutte le superfici.

Ha anche degli svantaggi: il processo di fabbricazione è lento; il substrato deve avere una superficie regolare (non va bene per strutture 3D come gli scaffold).

un composto contenente un gruppo insaturo è attraversato da una radiazione elettromagnetica della regione del visibile o UV, esso assorbe una certa quantità di energia. Tale energia viene impiegata dalle molecole per promuovere elettroni dagli orbitali ad energie più basse a orbitali a più alta energia. Per misurare la quantità di luce assorbita a ciascuna lunghezza d'onda si usano gli spettrofotometri.



La trasmittanza è la frazione di luce trasmessa rispetto a quella incidente:

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Esprime quale frazione della luce incidente ha attraversato il campione senza essere assorbita e può assumere valori compresi tra 0 e 1.

0 → tutta la luce è assorbita.

1 → nessun assorbimento.

La trasmittanza può essere espressa in percentuale.

L'entità della radiazione assorbita è detta più comunemente assorbanza (A): $A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{1}{T}$

L'assorbanza è governata dalla legge di Lambert-Beer: $A = \epsilon \cdot c \cdot d$ dove:

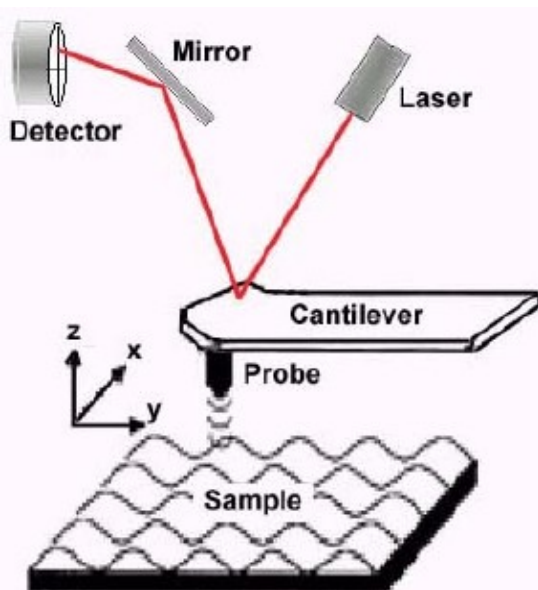
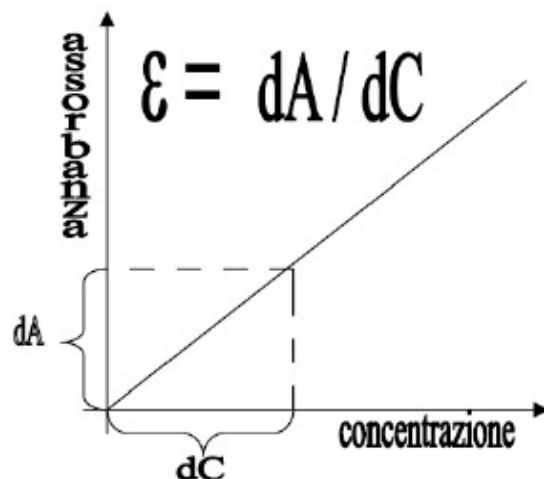
A → assorbanza del campione;

ϵ → coefficiente di estinzione molare (specifico per ogni sostanza);

d → cammino ottico (cm);

c → concentrazione (mol/l).

L'assorbanza A è proporzionale sia alla concentrazione della sostanza assorbente, sia allo spessore dello strato attraversato. La legge di Lambert-Beer è l'equazione che descrive una retta passante per l'origine, dove per un percorso ottico unitario (1 cm) il coefficiente angolare corrisponde al coefficiente di estinzione molare ϵ (se la concentrazione della sostanza è unitaria).



Un altro modo per caratterizzare il risultato della funzionalizzazione è la **microscopia a forza atomica (AFM)**. Con l'AFM si può valutare la rugosità del campione: maggiore è il numero di layers, maggiore è la rugosità.

Il raggio laser emesso dal diodo incide sulla superficie superiore del diodo riflettente del cantilever; i raggi riflessi vengono registrati da un fotodiodo, il quale produce una ddp diversa a seconda della regione che viene colpita. La ddp viene tradotta in misura di deflessione del cantilever.

Componenti di base:

- punta;
- cantilever;
- attuatore di movimento.

La punta inizialmente era costituita da un diamante estremamente

MISCELE POLIMERICHE

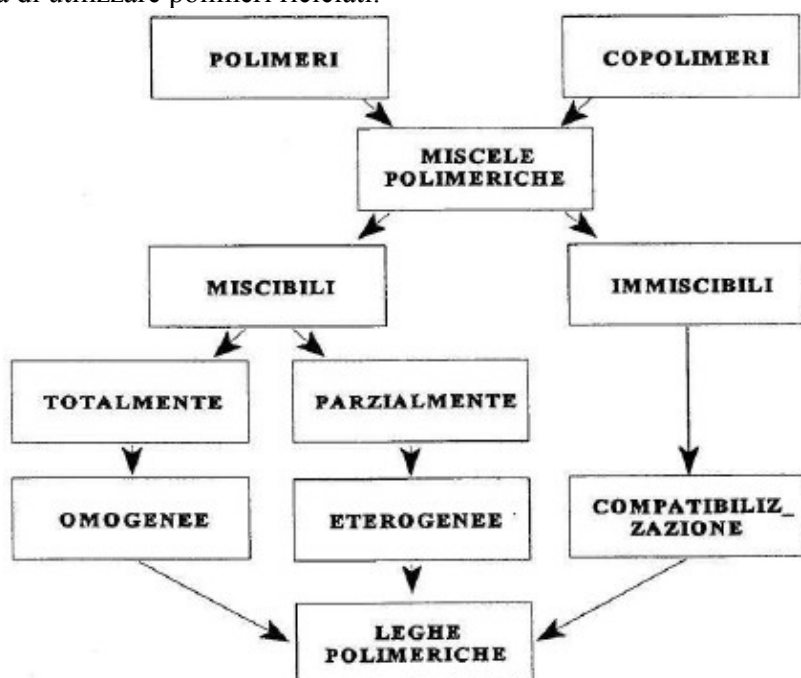
Una miscela polimerica è un prodotto ottenuto per miscelazione di due o più polimeri (omopolimeri o copolimeri) con differente composizione chimica o stereoregolarità; viene fatta per ottenere materiali con prestazioni migliorate in un modo economico (produzione di specialties, cioè materiali ad alta affidabilità con proprietà specifiche).

Motivi dello sviluppo di miscele:

- preparazione di nuovi materiali con proprietà avanzate;
- miglioramento del rapporto prestazioni/costo di materiali plastici di largo consumo;
- modifica delle proprietà di matrici polimeriche (resistenza a impatto, rigidità);
- miglioramento della processabilità di polimeri;
- riciclo di materiali polimerici post-consumo o di scarto.

Vantaggi delle miscele polimeriche:

- combinano le proprietà di più polimeri e permettono di programmare le caratteristiche del materiale finale;
- semplicità ed economicità di produzione rispetto al caso della sintesi chimica;
- possibilità di utilizzare polimeri riciclati.



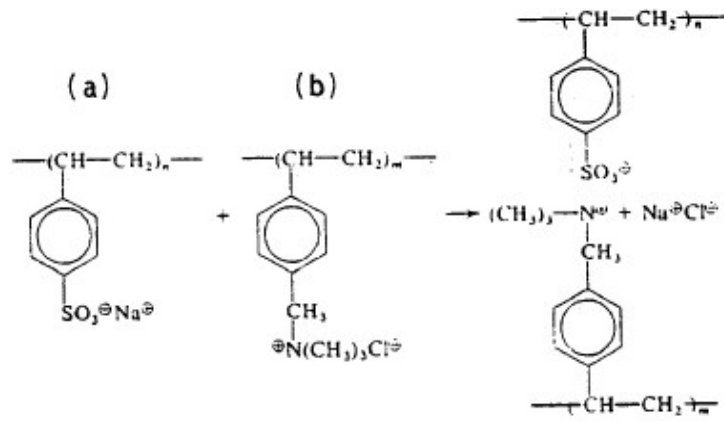
Le miscele polimeriche possono essere:

- miscibili (da due polimeri si ottiene una singola fase). Le miscele miscibili possono avere:
 - miscibilità totale → il sistema è omogeneo indipendentemente dalla composizione;
 - miscibilità parziale → il sistema è omogeneo solo in condizioni particolari;
- immiscibili (i due componenti rimangono separati). Le miscele immiscibili possono essere:
 - incompatibili → 2 fasi ben distinte e poco interagenti (interfaccia netto). La fase dispersa ha una dispersione grossolana;
 - compatibili → 2 fasi con buona interazione (adesione nei punti di contatto). La fase dispersa è caratterizzata da particelle piccole e omogenee.

La miscibilità è controllata dall'energia libera di Gibbs di miscelamento: $\Delta G_M = \Delta H_M - T \Delta S_M$

Condizione necessaria per la miscibilità: $\Delta G_M < 0$

La variazione di entropia ΔS_M è legata al livello di ordine: nei polimeri singoli le catene sono



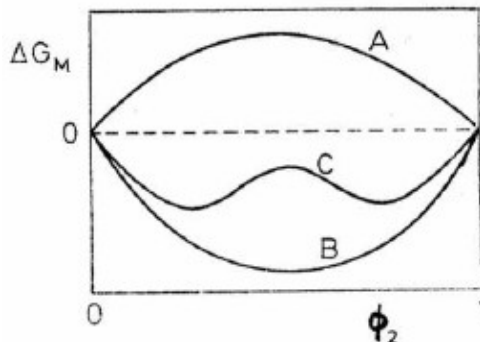
(a) Sodium polystyrene sulfonate (polyanion)

(b) poly(vinyl benzil-trimethylammonium chloride) (polycation)

$$\left(\frac{\partial^2 \Delta G_M}{\partial \phi^2} \right)_{T,P} > 0$$

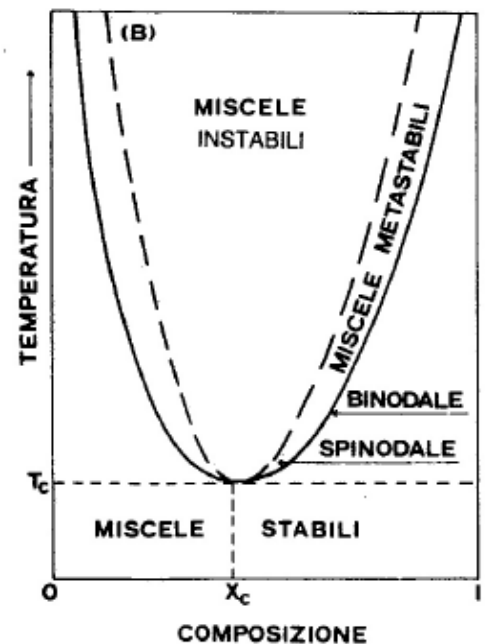
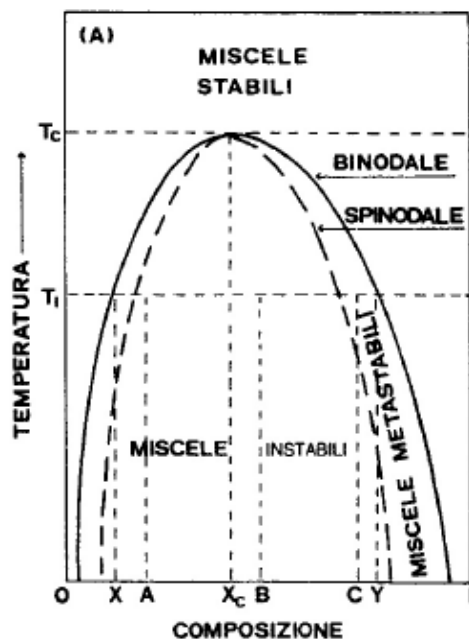
Condizione per la completa miscibilità
(stabilità contro la segregazione di fase)

$$\left(\frac{\delta^2 G_M}{\delta \phi_i^2} \right)_{T,P} = \left(\frac{\delta^2 G_M}{\delta \phi_i^2} \right)_V + \left(\frac{\delta V}{\delta p} \right)_{T,\phi_i} \cdot \left(\frac{\delta^2 G_M}{\delta \phi_i \cdot \delta V} \right)^2 > 0$$



A: immiscibile (eterogenea)
B: miscibile completamente
C: parzialmente miscibile

Nelle zone metastabili, la miscela rimane tale in assenza di perturbazioni. Nella zona instabile, il sistema si separa in due fasi istantaneamente.



In generale per i

35

Diagramma di fase per una miscela liquida binaria:
a) sistema con una temperatura di soluzione critica superiore
b) sistema con una temperatura di soluzione critica inferiore.

forze note come pressione di Laplace: $\Delta p = -\frac{2\gamma}{R}$ dove:

Δp → pressione di Laplace (Pa);

γ → tensione interfacciale (Nm^{-1});

R → diametro delle goccioline di fase dispersa (m).

Per rompere le gocce di fase dispersa, dunque, si deve applicare un'energia che sviluppi un Δp maggiore della pressione di Laplace. Questo risulta più facile se γ viene abbassata da un agente emulsionante.

Per i polimeri è molto simile: si aggiunge un agente compatibilizzante.

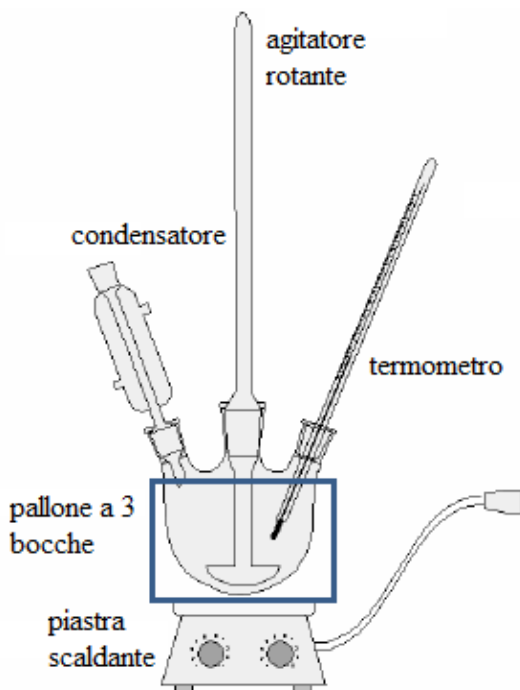
La miscelazione può essere da fuso o da soluzione e viene ottenuta mediante agitazione meccanica.

Se si fa da soluzione, in seguito bisogna allontanare il solvente.

La **miscelazione da fuso** può essere fatta in:

- miscelatore statico: consiste in una camera di miscelazione in cui si può controllare la temperatura. Si può insufflare un gas inerte (per es azoto) per evitare che il polimero degradi a contatto con l'ossigeno. Due rotori miscelano i polimeri. Alla fine del processo si pulisce manualmente la camera, rimuovendo il polimero in granuli. Con questa tecnica si produce la miscela, ma non l'oggetto. Parametri da controllare: T, tempo, velocità;
- estrusore bivate: le viti sono controrotanti oppure corotanti a velocità diverse. Non solo si miscela il polimero, ma si ottiene già l'oggetto finale: tubi, nastri o forme piene. Parametri da controllare: T, tempo (dipende da lunghezza estrusore), velocità.

Tipo	Vantaggi	Svantaggi
Estrusore bivate	Sforzi elevati e flusso uniforme, tempi ridotti, flessibilità operativa, processi reattivi	Alti costi di investimento
Miscelatore interno	Storia termica uniforme, controllo condiz. di processo	Costi operativi, tempi lunghi, variabilità campioni



Per la **miscelazione in soluzione** si deve trovare un solvente comune ai due polimeri. Si controlla la temperatura.

Il condensatore recupera il solvente evaporato: in questo modo la soluzione non cambia concentrazione durante il processo.

Parametri da controllare: solvente, concentrazione, T, tempo.

Per formare la miscela finale:

- casting → si fa evaporare il solvente, ma necessita di un certo tempo durante il quale la miscela si può modificare;
- inversione di fase → la membrana è posta a contatto con un non solvente in grado di assorbire il solvente;
- liofilizzazione → si può applicare se il solvente è acqua. Si congela e poi si applica il vuoto.

Un caso particolare è costituito dalle **miscele formate da reticoli**. Si parte da un polimero e da un monomero. Il polimero viene sciolto nel monomero, poi si fa polimerizzare il monomero, che diventa un reticolo che racchiude l'altro polimero. Si formano due reti separate, ma interpenetrate

$$\eta_1 = \eta_2 \rightarrow \phi_1 > \phi_2$$

Se si ha: $\eta_1 < \eta_2 \rightarrow \frac{\eta_1}{\eta_2} \cdot \phi_2 < \phi_1$ la fase 1 è continua anche oltre il 50% di quantità di fase 2.

Nella regione di co-continuità non si può distinguere la fase dispersa dalla fase continua. L'equazione di Jordhamo può essere usata per prevedere qual è la fase continua e quale la fase dispersa.

La fase dispersa normalmente è in forma di globuli, ma può essere in forma di fibrille se viene deformata da sforzi di taglio durante il processo.

Nel processo di miscelazione avvengono due fenomeni contemporaneamente: la rottura dei globuli di fase dispersa dovuta agli sforzi di taglio e la loro coalescenza dovuta alle collisioni tra globuli. La morfologia della miscela è il risultato del bilanciamento di questi due fenomeni. Il rapporto tra i due

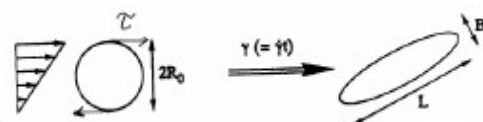
processi è espresso dal numero di capillarità (adimensionale): $Ca = \frac{\tau \cdot R}{\sigma}$ dove:

τ → sforzi di taglio: tendono a rompere le particelle;

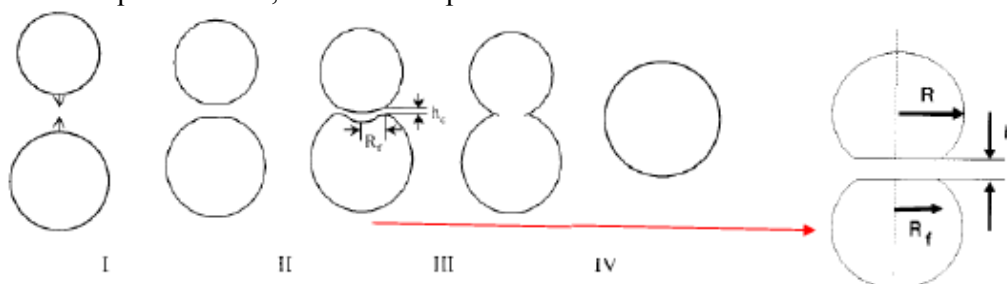
σ/R → sforzi interfacciali: tendono a tenere insieme una particella.

Esiste un numero di capillarità critico, tale che:

- $Ca \gg Ca_{crit} \rightarrow \tau \gg \sigma/R \rightarrow$ la goccia si deforma, passando da sferica ad allungata; R diminuisce e di conseguenza Ca diminuisce;
- $Ca \approx Ca_{crit} \rightarrow \tau \approx \sigma/R \rightarrow$ la goccia tende a frammentarsi; R diminuisce ancora, quindi Ca diminuisce ancora;
- $Ca < Ca_{crit} \rightarrow \tau < \sigma/R \rightarrow$ la goccia si mantiene stabile (non si rompe), ma se incontra altre gocce avviene il fenomeno di coalescenza.



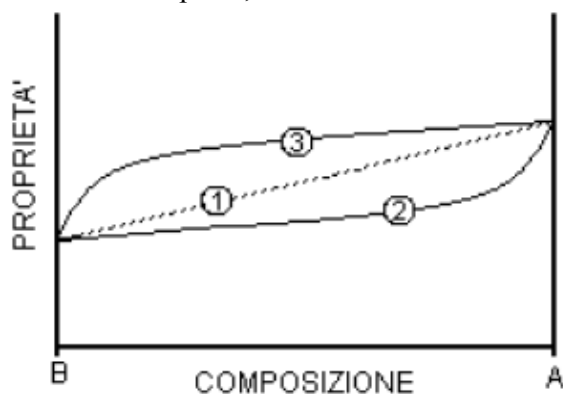
La coalescenza avviene quando due gocce, che si muovono in un campo di flusso applicato esternamente, collidono e la durata della collisione è sufficiente per permettere la coalescenza. Lo step controllante è l'avvicinamento oltre lo spessore critico del film che separa le gocce: a valori di spessore vicini a quello critico, il film si rompe e avviene velocemente la coalescenza.



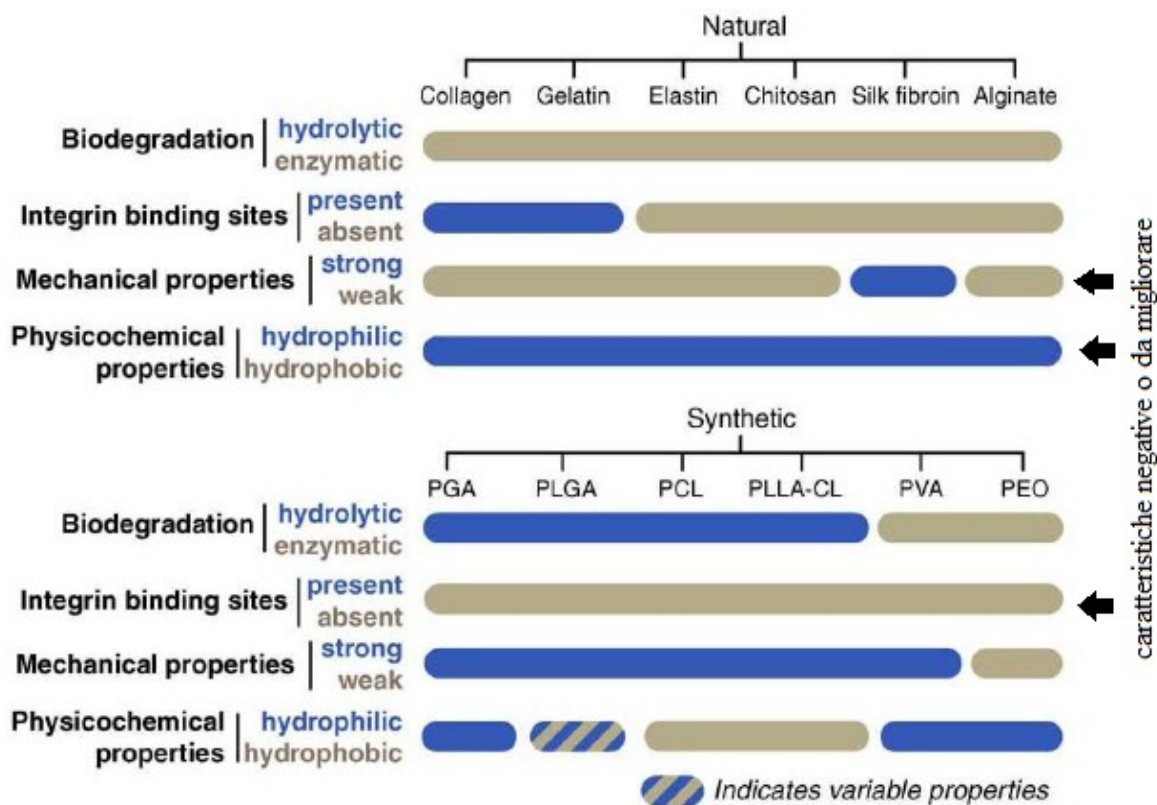
Si ha:

- $Ca < 10^{-2}-10^{-1}$ (piccolo) → domina coalescenza ($\tau < \sigma/R$);
- $Ca > 0,1-1$ (grande) → domina rottura ($\tau > \sigma/R$).

La morfologia finale deriva dal bilanciamento dei due eventi. Se si aumenta la quantità di fase dispersa, le gocce diventano più grandi: la coalescenza, infatti, dipende dalla quantità di fase dispersa, mentre la rottura no.



Si vogliono ottenere una buona dispersione e una buona adesione tra le fasi (miscela compatibile). Nel grafico in figura, la retta 1 rappresenta la perfetta miscibilità (caso ideale). La curva 2 rappresenta immiscibilità: i granuli di fase dispersa hanno dimensioni disomogenee e si nota un peggioramento delle caratteristiche finali. La curva 3 rappresenta compatibilità: i domini dispersi sono fini e c'è una buona adesione tra le fasi; si nota un miglioramento delle caratteristiche finali.



I problemi principali che ci poniamo nel preparare le miscele bioartificiali sono:

- utilizzo di miscelazione da fuso → potrebbe degradare il polimero naturale;
- utilizzo di miscelazione da solvente in comune → i polimeri naturali sono idrofilici, quelli sintetici sono spesso idrofobici. Per questo è difficile trovare un solvente comune; i solventi comuni possono essere tossici (come l'esafuoropropanolo), inoltre bisogna prestare attenzione al rischio di denaturare le proteine con alcuni solventi;
- ottenimento di una buona compatibilità per ottenere materiali con adatte proprietà fisico-chimiche e meccaniche.

I polimeri naturali, inoltre, non si prestano a essere lavorati ad alte T perché non diventano fluidi, in quanto le catene sono saldamente impacchettate da legami H o polari.

L'ECM naturale è il modello per lo sviluppo di scaffold biomimetici: si presenta come un network eterogeneo di macromolecole biologiche con una gerarchia strutturale. I costituenti molecolari dell'ECM si legano specificatamente alle cellule, ad altre molecole della matrice e ai fattori solubili, secondo un controllo spazio-temporale. L'ECM influenza direttamente le cellule (tramite ligandi di adesione cellulare) e indirettamente (tramite le sue proprietà fisico-chimiche).

ECM naturale:

- costituita da proteine ed eteropolisaccaridi;
- degrada per interazione con le cellule (rimodellamento);
- proprietà meccaniche variabili a seconda del tessuto;
- capacità di rilasciare fattori di crescita in risposta a stimoli biologici;
- struttura fibrillare (proteine fibrose);
- contiene una grossa quantità di acqua (liquido interstiziale).

In particolare si vogliono mimare le nicchie per le cellule staminali. All'interno delle nicchie le cellule staminali interagiscono con le cellule di supporto e con le componenti solubili e insolubili della matrice. La nicchia impartisce stimoli fisico-chimici e biologici alle cellule staminali, dati dal

del polimero finale.

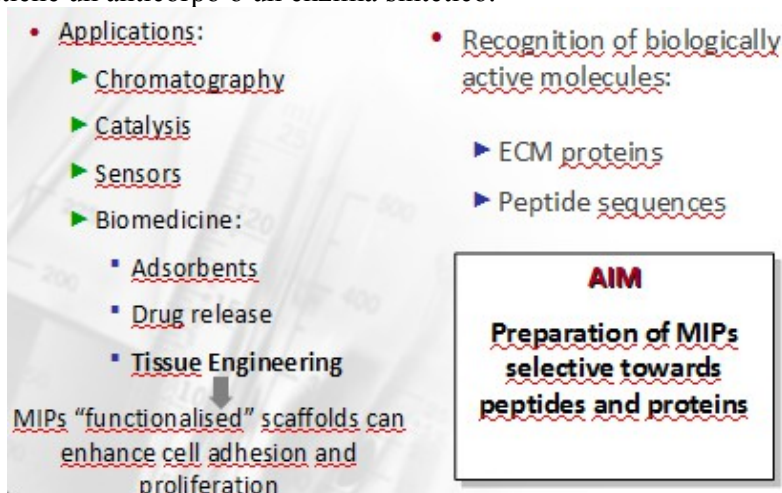
Esistono diversi approcci con cui si possono fornire proprietà di biomimetici o bioattività a materiali sintetici:

- incorporazione di fattori di crescita;
- incorporazione di un substrato enzimatico;
- riconoscimento biologico fisico-chimico (come quello tra poliamminoacidi);
- trasformazione del materiale;
- incorporazione di fattori di adesione.

Un esempio di incorporazione di substrato enzimatico è un idrogel di PEG reticolato con crosslink che presentano sequenze riconosciute da enzimi: il materiale si degrada in presenza di enzimi, quindi la sua degradazione è maggiore in condizioni patologiche (gli enzimi vengono sovraespressi).

Quando una cellula ingloba qualcosa, lo mette in un endosoma e tenta di digerirlo. Il virus dell'influenza ha sul guscio dei peptidi idrofilici a $pH = 7$, che quindi penetrano bene nel citoplasma. In seguito il peptide cambia conformazione, diventando una α elica idrofobica: in questo modo si separa dall'ambiente di reazione e può uscire dall'endosoma senza essere degradato.

Il **molecular imprinting** si basa sul concetto di riconoscimento. Per esempio in natura un anticorpo riconosce un antigene in maniera selettiva. Se si esegue una polimerizzazione su matrice e poi si estrae la matrice stessa, si ottiene un polimero con una cavità che è in grado di legare lo stampo: in questo modo si ottiene un anticorpo o un enzima sintetico.



Esistono materiali che mimano la capacità di **autoriparazione**. Per esempio un materiale polimerico presenta delle vesciolette che contengono il monomero costituente e altre che contengono un catalizzatore. La formazione di una cricca innesta l'auto-riparazione perché il contenuto delle due vescicole entra in contatto.

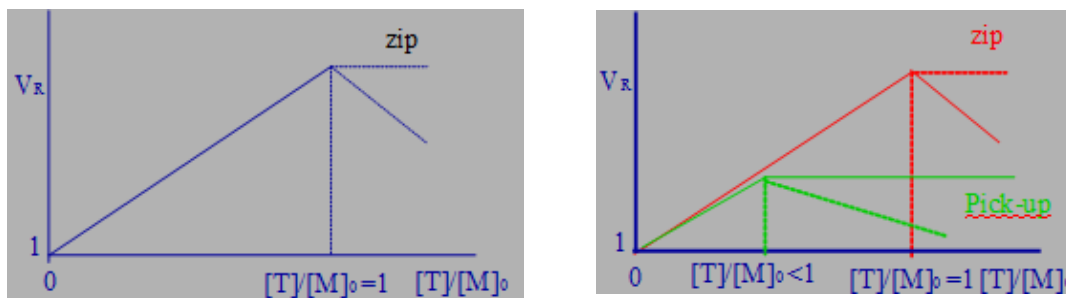
Alcuni materiali mimano la **memoria di forma**, per esempio in nitinol che recupera la sua geometria originale in seguito a una variazione di temperatura.

variando quella di T.

Per ciascuna prova si misura la quantità di M man mano che la reazione procede: in assenza di T, [M] cala nel tempo. Facendo la tangente alla curva si ricava V_0 , che è la velocità della polimerizzazione in bianco (cioè senza matrice T).

Se il rapporto T/M cresce, la reazione è più veloce: V aumenta. Se si eseguono 5 prove, si ottengono 5 velocità di polimerizzazione.

Si definisce una velocità relativa come $V_{rel} = \frac{V_i}{V_0}$ e la si pone in funzione di T/M.



Si vede che nel meccanismo zip la velocità relativa aumenta fino a che il rapporto T/M assume valore unitario, poi resta costante.

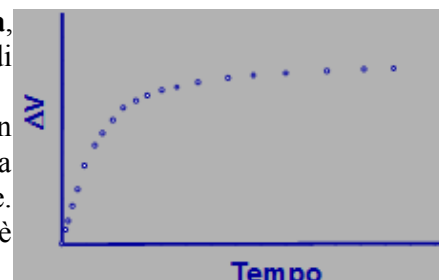
Nel meccanismo pick-up, invece, la massima velocità relativa viene raggiunta a un valore $0 < T/M < 1$ tale per cui il processo di assorbimento è massimizzato.

La velocità relativa massima raggiunta con il meccanismo pick up è minore di quella raggiunta con il meccanismo zip.

Un altro metodo per caratterizzare la reazione è mediante la **dilatometria**, che misura la variazione di volume conseguente alla reazione di polimerizzazione (il volume diminuisce).

Il dilatometro è un capillare graduato con in fondo una boccetta immersa in un bagno termostato. Sopra la soluzione si pone un liquido di misura immiscibile. Scaldando avviene la polimerizzazione e il volume diminuisce. Quando non ci sono più variazioni di volume significa che il monomero è finito.

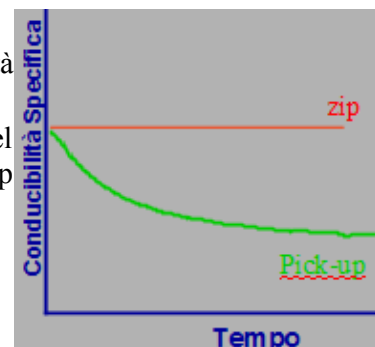
$$\Delta V_{MAX} = k \cdot [M]$$



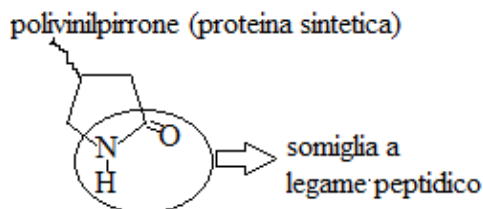
Un altro metodo ancora è tramite la **conducibilità χ** . Senza T la conducibilità diminuisce perché diminuisce la mobilità delle specie. $\Delta \chi_{MAX} = k [M]$

In presenza di T e ponendo come $t=0$ l'inizio della polimerizzazione, si ha che nel meccanismo zip la conducibilità resta costante (se $T/M=1$), mentre con il pick up diminuisce. Se $T/M < 1$ la conducibilità non è costante nemmeno per lo zip.

Per $t < 0$ per lo zip si ha una diminuzione, mentre per il pick up è costante.

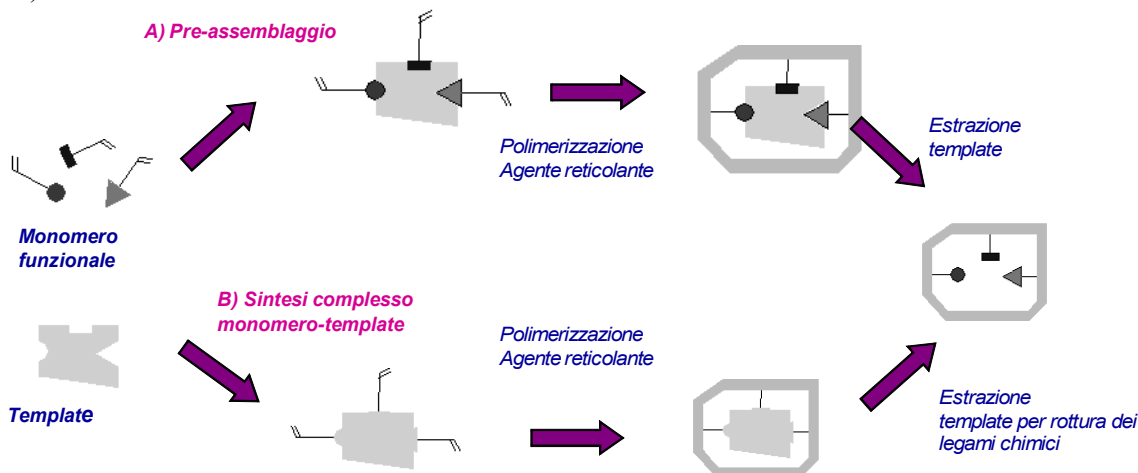


A causa della complessità delle molecole biologiche i primi studi si sono concentrati sulla polimerizzazione di monomeri su matrici sintetiche. Questi sistemi **sintetico-sintetico**, nei quali le interazioni tra le catene in crescita e la matrice sono dovute a gruppi funzionali simili a quelli presenti nei biopolimeri, sono stati studiati come modelli per polimerizzazioni più complesse su matrici biologiche.



un anticorpo sintetico è più resistente di uno naturale.

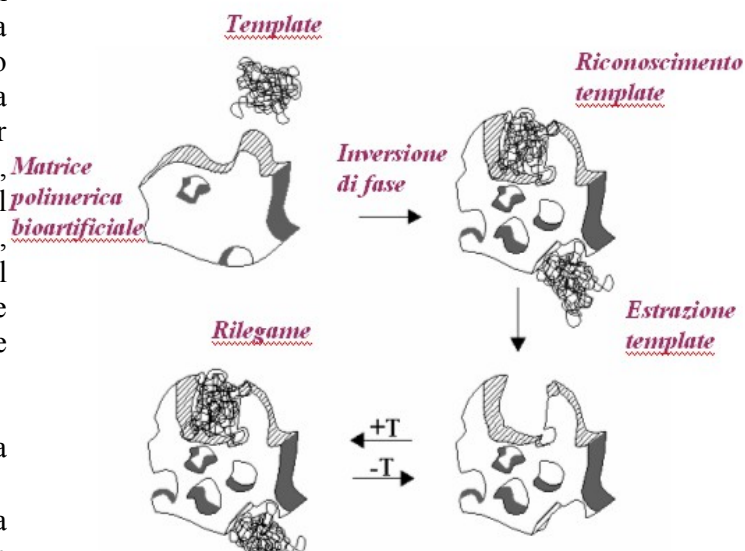
Per la polimerizzazione in presenza di matrice si usano monomeri con doppi legami (vinilici o acrilici) e un template, che non è necessariamente un polimero (di solito è una molecola a basso PM).



Si effettua la complessazione dei monomeri sullo stampo. Per l'assemblaggio si sfruttano legami non covalenti, come i legami H, o legami covalenti (meno usati). In seguito si inizia la polimerizzazione in presenza di un reticolante, un componente multifunzionale in grado di formare un network. La reticolazione serve per dare stabilità geometrica alla struttura del prodotto finale. Infine si deve rimuovere lo stampo dal polimero per generare la cavità di riconoscimento: bisogna rompere i legami covalenti o non covalenti. È un passaggio delicato perché nel farlo si deve mantenere la geometria della cavità.

Ciò che si ottiene è un polimero reticolato, quindi insolubile. La presenza di solvente può comunque allargare i reticoli e far rigonfiare il polimero. Se si usa poco solvente nel processo, si ottiene un monolita macroporoso; se si usa tanto solvente, invece, si ottengono particelle di macrogel che possono essere macro o microscopiche a seconda della diluizione (fino a nanoparticelle).

Per la dissoluzione di un polimero preformato si usa la tecnica dell'inversione di fase. A partire da una soluzione polimerica (solvente e polimero formano un'unica fase), si abbassa la T o si varia la concentrazione di un secondo solvente fino a far precipitare il polimero (due fasi). In seguito, tramite sublimazione (detta liofilizzazione se il solvente è acqua) si ottiene una matrice porosa, dove i pori sono formati dalla sublimazione del solvente. Con questa tecnica si possono ottenere membrane da usare come filtri per rimuovere molecole specifiche.



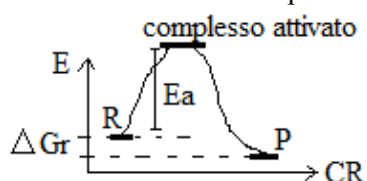
Le applicazioni tradizionali dei polimeri a impronta molecolare (MIP) sono:

- cromatografia → le molecole di una miscela interagiscono in modo diverso con la fase stazionaria. Se quest'ultima è un MIP si può avere una separazione selettiva;
- anticorpi artificiali;
- catalisi;
- biosensori.

Come sensore di riconoscimento si può usare un MIP contenente un monomero funzionale fluorescente; in seguito al legame, la fluorescenza si può spegnere o accendere.

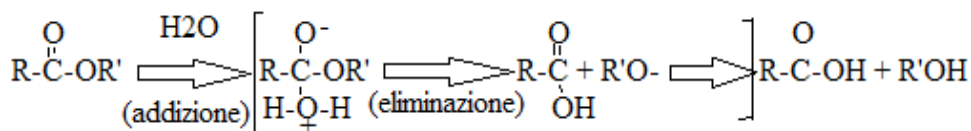
Le membrane MIP uniscono alla separazione tipica delle membrane (in base a dimensione molecole) il riconoscimento specifico di una singola molecola. Questo può essere ottenuto depositando nanoparticelle MIP su una normale membrana. Con questo metodo si è ottenuta una membrana per la dialisi selettiva del colesterolo.

Gli enzimi sono in grado non solo di riconoscere il substrato, ma lo modificano anche (avviene una reazione chimica). Può essere interessante riprodurre questa capacità di catalizzatore per usi industriali, ma è difficile usare enzimi naturali perché sono delicati (sensibilità a condizioni di utilizzo). Per questo si tenta di sviluppare **enzimi sintetici**. Si deve progettare una molecola con un recettore sintetico, cioè una struttura spazialmente organizzata che presenti gli opportuni gruppi chimici. Si può usare il MI.

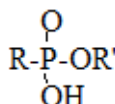


L'azione di catalizzatore degli enzimi dipende dal fatto che essi abbassano l'energia di attivazione; l'energia di attivazione è legata alla velocità di reazione. Si potrebbe fare l'imprinting del complesso attivato, ma è una molecola instabile. Per questo motivo si deve usare un analogo del complesso attivato, cioè una molecola che gli somigli.

Per esempio l'idrolisi di un estere dà come prodotti un acido e un alcol. Il meccanismo di reazione è un attacco nucleofilo dell'acqua al carbonile estereo; si forma un intermedio tetraedrico. Bisogna trovare una molecola che assomigli all'intermedio, per esempio un estere fosforico (cioè un fosfato dello stesso alcol).



Lo stato di transizione si mima con:



Un'altra applicazione del MI è l'**imprinting antiidiotipico**. Un antiidiotipo è una molecola che si lega a un anticorpo al posto dell'antigene (per esempio si usa per i vaccini).

Si prepara una molecola con caratteristiche simili a quelle dell'antigene (molecola 1) che produrrà la sua stessa risposta immunitaria. Si produce un anticorpo monoclonale per tale antigene (molecola 2), poi da questo anticorpo si rimuove la parte che riconosce l'antigene (idiotipo). Si usa tale idiotipo per fare un nuovo anticorpo (molecola 3); se da esso si rimuove la regione di riconoscimento, essa può indurre la produzione del primo anticorpo (molecola 2).

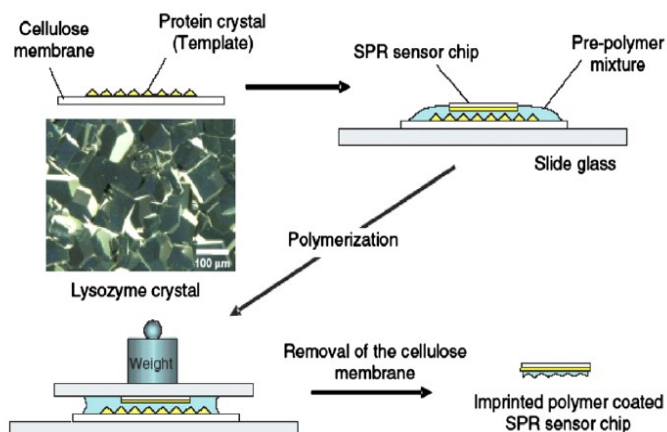


Si può fare **imprinting di inibitori**, soprattutto enzimatici. Si può prendere direttamente l'enzima e usarlo come stampo per produrre i suoi stessi inibitori (direct molding); oppure si fa un MIP con l'inibitore enzimatico, ottenendo la cavità reattiva dell'enzima. Il MIP viene usato come reattore per produrre nuovi inibitori (imprinting antiidiotipico).

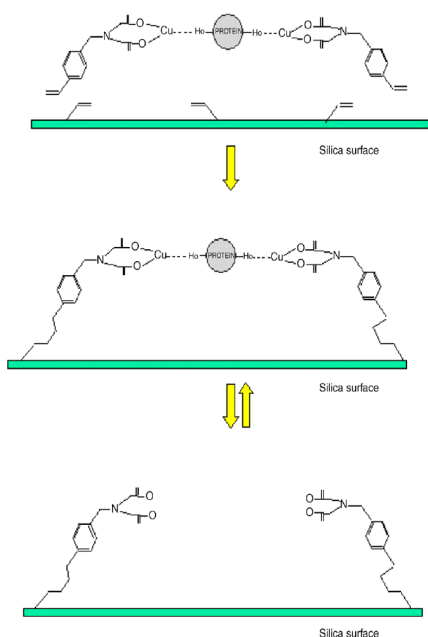
Per l'imprinting di proteine, usare il metodo tradizionale può comportare una denaturazione del template. Il problema viene affrontato in vari modi.

Per esempio si può usare lisozima, una proteina che cristallizza. Il lisozima viene fatto cristallizzare su una membrana di cellulosa, sulla quale si mettono i monomeri e si avvia la polimerizzazione (schiacciando con un peso). In seguito si rimuovono la cellulosa e la proteina, ottenendo il polimero improntato; inserendo anche un sensore per plasmon resonance si può valutare quanta proteina viene rilegata.

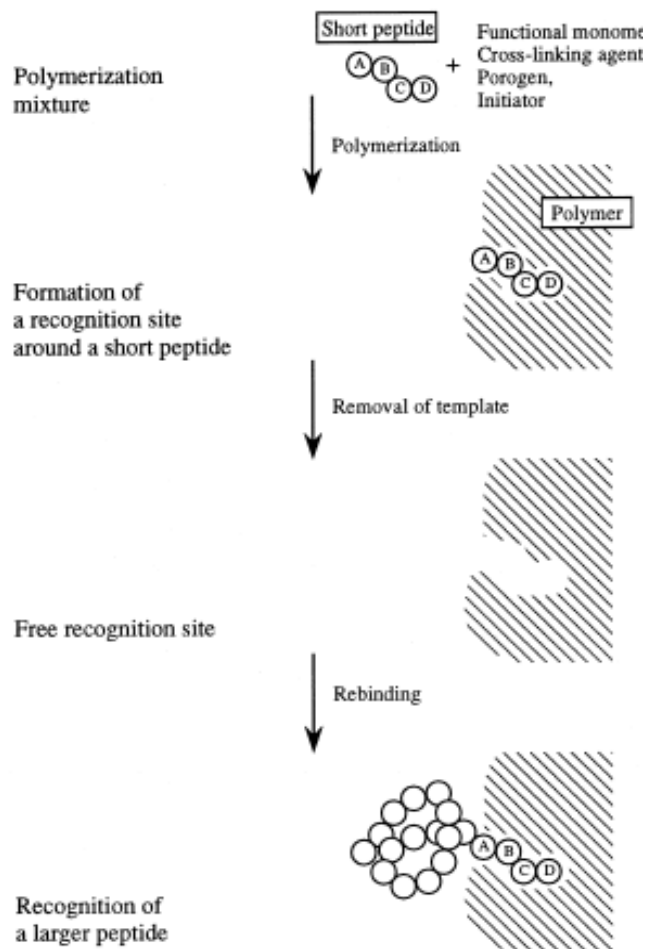
La surface plasmon resonance rileva variazioni di indice di rifrazione sulla superficie di un sensore. Il sensore è composto da un substrato in vetro e da un sottile rivestimento in oro (La luce passa attraverso il substrato e viene riflessa dal rivestimento). Ad alcuni angoli di incidenza, una porzione dell'energia luminosa si accoppia attraverso il rivestimento in oro, formando quella che si ridefinisce una "Surface Plasmon Wave" a livello dell'interfaccia tra il campione ed il rivestimento. L'angolo di luce incidente necessario a mantenere la Surface Plasmon Wave è estremamente sensibile alle variazioni dell'indice di rifrazione sulla superficie (dovuti ai cambiamenti di massa), che vengono utilizzate per monitorare i fenomeni di associazione e dissociazioni di biomolecole. Il sensore totalmente integrato utilizza un design ottico stabile ed estremamente sensibile. La luce emessa da un LED passa attraverso un polarizzatore e poi viene riflessa dalla superficie in oro. Successivamente un array detector rileva la luce riflessa e di conseguenza, una caduta del segnale in corrispondenza dell'angolo di accoppiamento (dove si forma la Surface Plasmon Wave) della luce con la superficie in oro. Quando la massa si accumula sul sensore, durante l'interazione di legame tra le biomolecole, l'indice di rifrazione cresce e di conseguenza si osserva un aumento del segnale (espresso in unità di Risonanza, RU).



Un altro modo di procedere è quello di bloccare la proteina nella posizione giusta; per farlo si usa un polimero con agganci nel sito di imprinting, in modo che possa tenere fermo il template. Per farlo si possono usare ioni metallici (per esempio di Cu) per eseguire una chelazione: le "chele" della proteina agganciano gli ioni, creando vincoli conformazionali.



Un approccio migliore è quello dell'epitopo. Un epitopo è una porzione di proteina coinvolta nei processi di riconoscimento. Spesso si tratta di un peptide corto: si può usare come template e ciò basta a riconoscere l'intera proteina. Per esempio l'approccio dell'epitopo viene usato per



In conclusione, l'impronta molecolare può essere vista come una via alternativa ai processi di funzionalizzazione classica. I sistemi polimerici contenenti siti di riconoscimento selettivi per farmaci, tossine o molecole coinvolte in processi patologici possono avere applicazioni terapeutiche di notevole interesse. L'imprinting di aminoacidi, peptidi, proteine o intere cellule può portare alla progettazione di scaffold capaci di favorire l'adesione e la proliferazione cellulare, o addirittura influenzarne il differenziamento.

Sistemi autoreplicanti: una molecola autoreplicante è capace di comportarsi come autocatalizzatore della sua stessa sintesi; agisce come template al fine di legare i precursori mediante forze non covalenti e di posizionare i loro gruppi funzionali molto vicini.

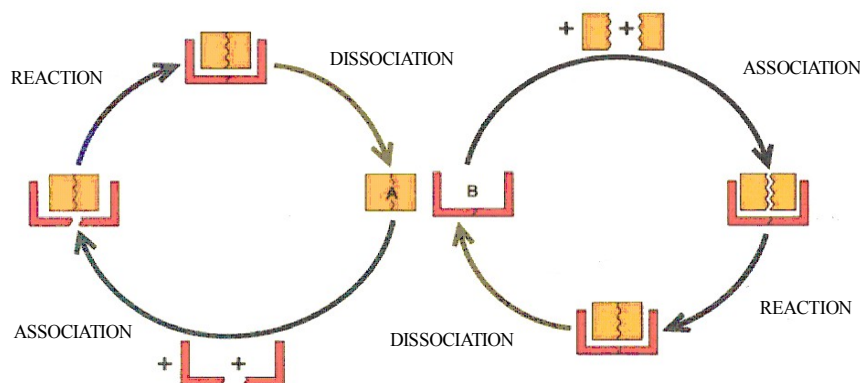
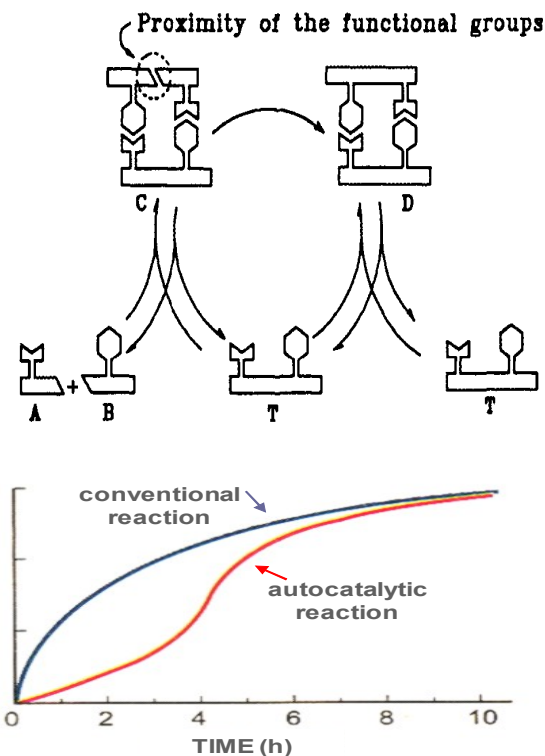
Le molecole riescono a replicarsi in quanto sono dotate di complementarietà. L'adattamento ottimale dipende da:

- struttura spaziale delle molecole;
- legami chimici che le tengono unite.

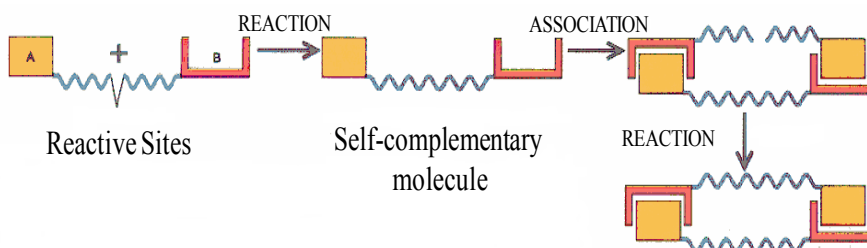
Questi due fattori portano alla formazione di complessi, tenuti insieme da legami a H, forze di Van der Waals o impilamento aromatico.

La curva del prodotto di una normale reazione in funzione del tempo ha una forma parabolica. La curva del prodotto di una reazione autocatalitica, invece, ha la forma di una sigmoide: questo avviene perché il prodotto fa da catalizzatore. L'effetto del catalizzatore si riduce quando il monomero ha reagito quasi del tutto.

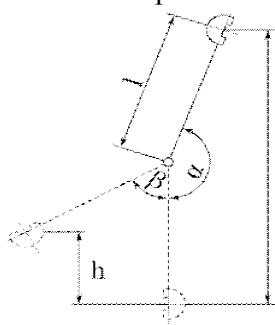
I modelli di autoreplicazione sono due. Nel **bi-ciclo di replicazione** il prodotto è costituito dalla miscela di due molecole A e B, complementari tra loro. Grazie a tale complementarietà, A può assemblare la molecola di B e vice versa.



L'altro modello è quello della molecola **autocomplementare**.



Un altro esempio ancora è una riparazione ottenuta mediante l'uso di un catalizzatore che fa polimerizzare una resina fenolica. Si calcola l'impact strength (resilienza, K) mediante il metodo di Charpy. Si studia quanta resilienza viene recuperata dal materiale riparato dopo tanti cicli di riparazione, trovando la concentrazione ideale dell'agente riparante.



$$K = m g h' - m g h$$

$$K = m g l (\cos\beta - \cos\alpha)$$

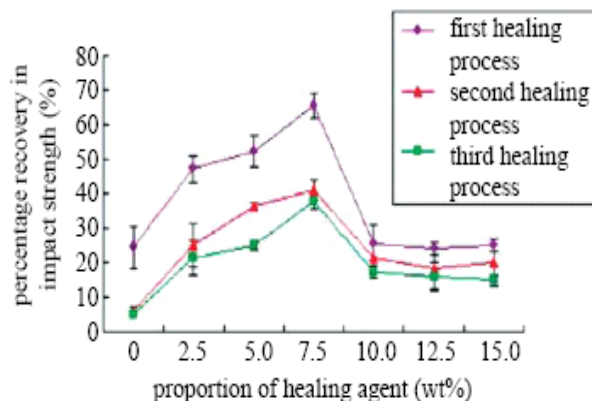


Figure 2. The percentage recovery in Charpy impact strength (R_E) as a function of the healing agent concentration from 0 to 15% by weight. Each sample has been subjected to three impact/heal cycles as shown. The healing conditions were 6 h at 130°C.

Le tecnologie illustrate finora presentano un limite: richiedono un sistema per fornire energia termica che consenta alle resine utilizzate per la riparazione del danno di polimerizzare. Affinché avvenga la riparazione bisogna agire dall'esterno! Inoltre tale aspetto limita fortemente l'uso pratico di tali sistemi in particolare in campo biomedicale, dove specifiche di progetto quali ridotti volumi di ingombro e impiantabilità dei dispositivi risultano fondamentali. Si cercano materiali che siano in grado di avere un'autoriparazione spontanea.

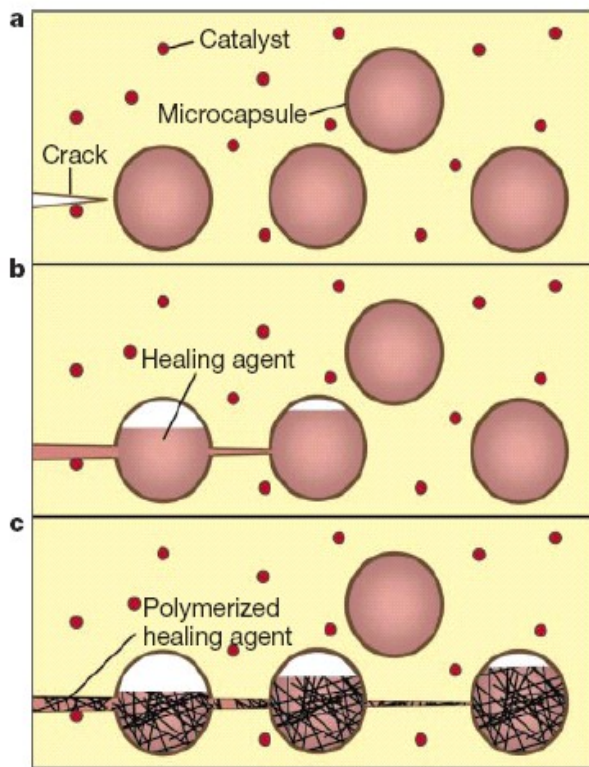
Per esempio si è studiata una struttura polimerica in grado di recuperare il danno meccanico subito in maniera del tutto autonoma (site-specific autonomic control of repair). Nella matrice del composito viene incluso, in microcapsule, l'agente riparante, che viene rilasciato nel momento in cui la cricca raggiunge le capsule. La polimerizzazione dell'agente riparante avviene per contatto con un catalizzatore che viene incluso nella matrice del composito.

In questo modo si può recuperare fino al 75% della tenacità del materiale.

Un altro metodo possibile è quello di realizzare microcanali interconnessi che contengano agenti riparanti, in analogia con la rete dei vasi sanguigni. In questo modo la diffusione è più efficiente. Si fanno fibre cave porose riempite con una resina fluida.

L'utilizzo di tali materiali in campo biomedicale richiede la necessità di interfacciare le problematiche prettamente ingegneristiche con quelle legate all'utilizzo dei dispositivi all'interno dell'organismo umano (compatibilità biologica, anatomica, chirurgica, ecc).

(esempi domande su appunti)



Gli agenti che si possono utilizzare sono diversi, ma nessuno è selettivo al 100% e oltre a eliminare le cellule hanno effetto anche sulla parte proteica e strutturale dell'ECM. Si devono minimizzare questi effetti collaterali trovando un giusto compromesso con la completa eliminazione delle cellule.

Si possono usare **agenti chimici**:

- acidi e basi → hanno un effetto idrolitico sulle biomolecole, quindi causano la distruzione delle cellule ma anche delle proteine e dei GAG (riduzione proprietà meccaniche);
- soluzioni ipo/ipertoniche → causano uno shock osmotico, provocando la lisi o la disidratazione delle cellule. Non rimuovono i detriti cellulari: è un problema perché se rimangono residui di DNA c'è rigetto;
- detergenti (ionici, non ionici, zwitterionici) → rompono la membrana cellulare e nucleica. Allontanano sia la componente nucleare che quella lipidica (deve essere rimossa perché può provocare calcificazioni);
- solventi → rimuovono bene i lipidi e disidratano le cellule, che però mantengono la loro struttura e sono difficili da rimuovere.

Bisogna stare attenti perché una variazione di composizione dell'ECM influenza anche le proprietà meccaniche della stessa. Gli agenti usati nel processo in seguito devono essere allontanati completamente dal tessuto perché sono (ovviamente) citotossici.

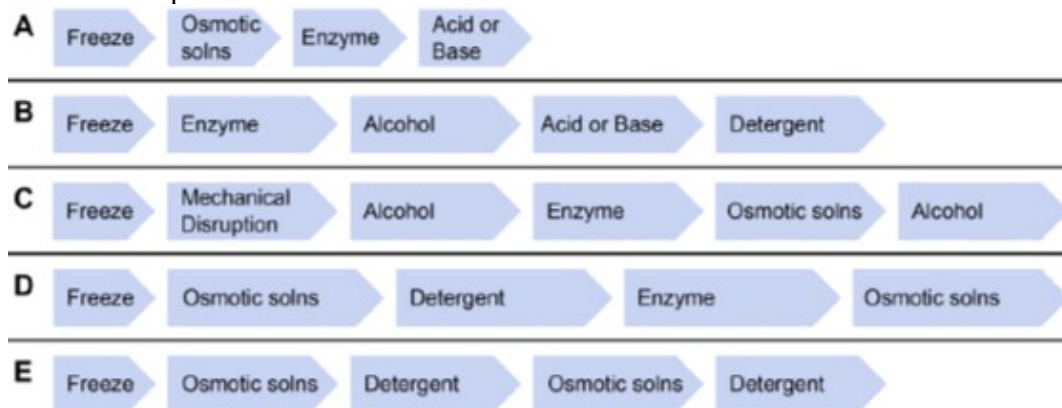
Si possono usare **agenti biologici**, che hanno un minor effetto citotossico:

- enzimi → bisogna fare attenzione perché degradano anche l'ECM (per es tripsina). Hanno un'elevata efficacia in quanto hanno un effetto specifico e staccano le cellule dal substrato, ma vanno rimossi bene perché se no scatenano la risposta immunitaria (l'enzima non è autologo). Inoltre rimuovono solo le cellule e non le componenti lipidiche;
- agenti non enzimatici → si usano agenti chelanti, che sono in grado di agire sul legame tra cellule e substrato rimuovendo gli ioni metallici dall'ambiente. Non sono molto usati.

Si possono usare **sistemi fisici**, che non hanno problemi legati alla completa rimozione dell'agente in seguito al trattamento:

- temperatura → tramite congelamento si provoca la lisi delle cellule, ma restano i detriti. La formazione di cristalli di ghiaccio può danneggiare l'ECM;
- pressione e forze → le cellule sulla superficie di un tessuto possono essere rimosse per abrasione, ma si danneggia l'ECM;
- NTIRE (non thermal irreversible electroporation) → degli impulsi elettrici vengono applicati al tessuto, inducendo la formazione di micropori nella membrana delle cellule a causa della destabilizzazione del potenziale elettrico della membrana. In questo modo farmaci o nanoparticelle possono entrare nella cellula.

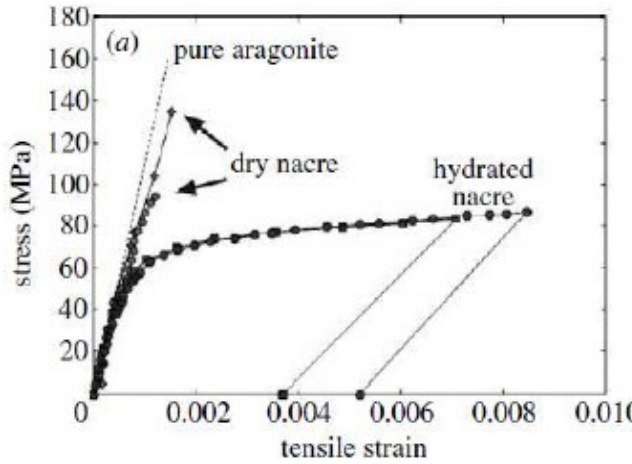
Ogni tipo di processo ha vantaggi e svantaggi, quindi di solito non se ne usa solo uno ma una sequenza di diversi procedimenti.



Di solito per prima cosa si esegue un trattamento termico, che può essere seguito da un trattamento

carbonato di calcio.

La parte esterna della conchiglia, invece, è formata da calcite (CaCO_3 che non forma un materiale composito).

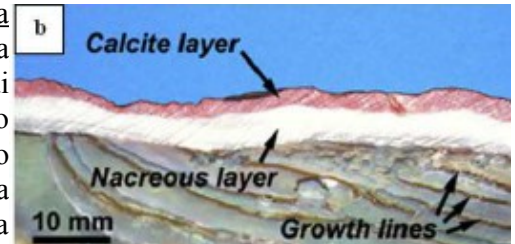


L'aragonite da sola ha un alto modulo di Young, ma ha una deformazione a rottura molto bassa.

La madreperla idratata ha un'alta deformazione a rottura, mentre quella essiccata ha un comportamento vicino a quello dell'aragonite.

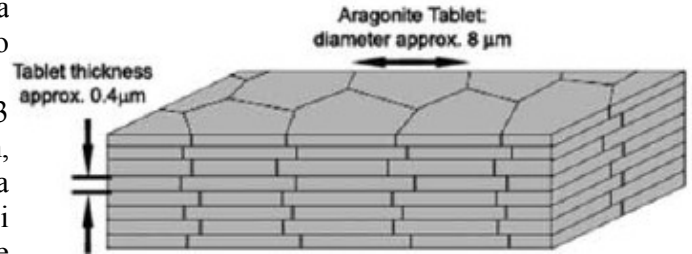
Il comportamento meccanico della madreperla idratata dipende dalla sua **struttura gerarchica**.

Alla scala millimetrica (macroscala) nella conchiglia si vede uno strato esterno di calcite pura e uno strato intermedio di madreperla. Lo strato esterno, quindi, ha elevate rigidità e fragilità, ma la madreperla



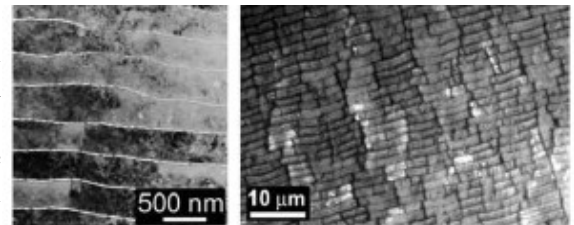
protegge il corpo del mollusco anche se lo strato esterno è criccato.

Alla scala micrometrica si vede che i cristalli di CaCO_3 sono in forma di tavolette (spessore circa $0,5 \mu\text{m}$, diametro $5-8 \mu\text{m}$) disposte a strati nella cosiddetta struttura *brick and mortar*. Il polimero fa da malta tra i mattoncini di CaCO_3 . La struttura può essere colonnare o a fogli.



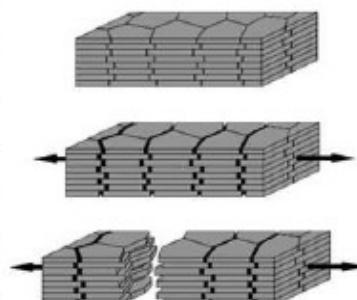
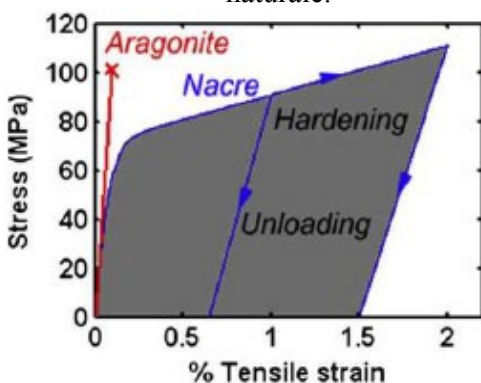
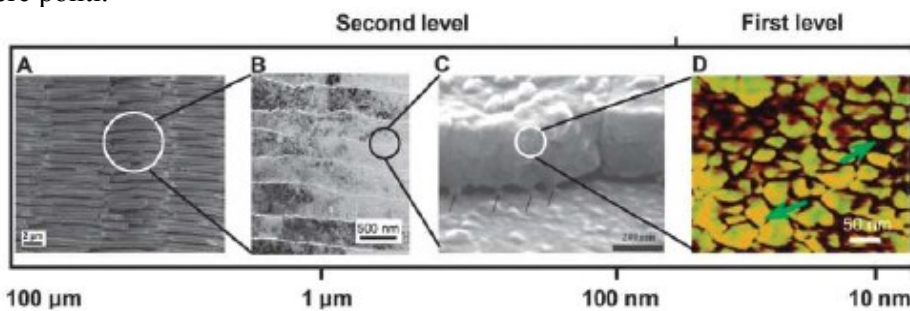
Alla scala nanometrica si vede che il profilo delle lamelle è ondulato e che le diverse lamelle si incastrano l'una con l'altra. La loro superficie è molto rugosa.

Una singola lamella è formata da nanogranuli di CaCO_3 separati da materiale organico; la densità dei granuli è maggiore al centro, mentre verso i bordi si ha una maggior quantità di materiale organico: in questo modo si ha un passaggio graduale tra le lamelle e la malta organica. Tra una lamella e l'altra ci possono essere ponti.



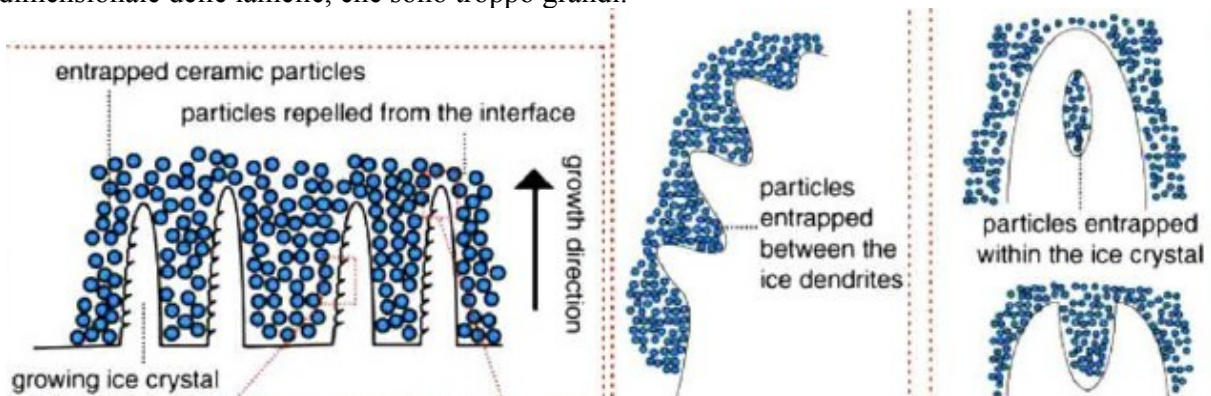
La struttura quindi, ha quindi, 2 livelli:

- di cui che gerarchica, presenta 2 nanogranuli aragonite si assemblano a formare nanolamelle;
- nanolamelle che formano una struttura brick and mortar con il componente polimerico naturale.

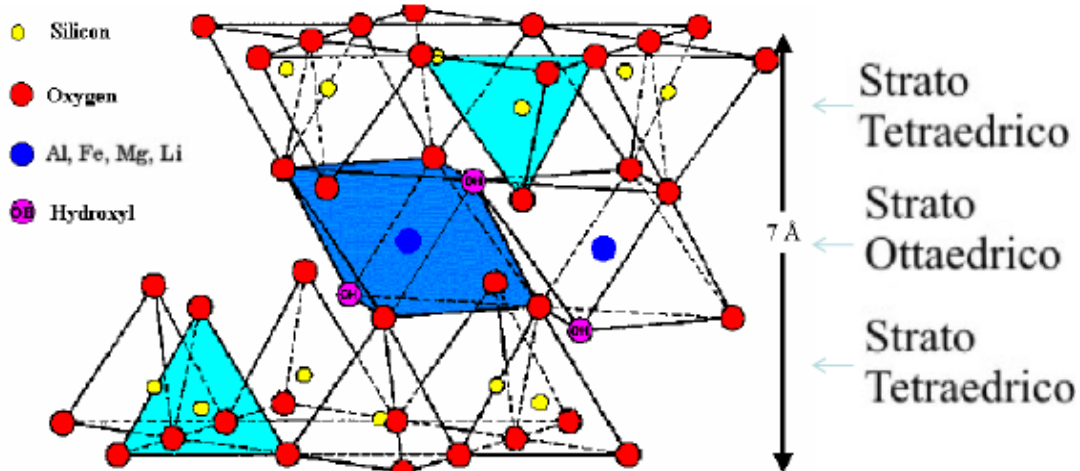


La madreperla idratata ha una tensione di snervamento di circa 70 MPa. Dopo il materiale si deforma linearmente con la tensione, subendo il **processo di**

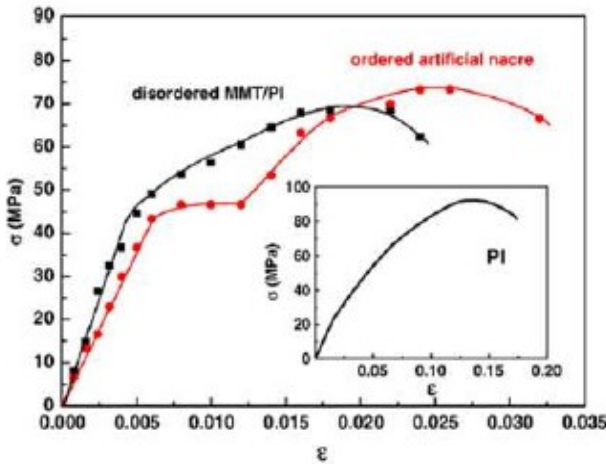
Una delle tecniche per realizzare strutture a lamelle è l'**ice templation**. Delle nano particelle inorganiche sono disperse in una soluzione acquosa, che poi viene congelata. Si devono ottenere cristalli di ghiaccio orientati (a colonne), quindi si impone un gradiente di raffreddamento. I cristalli, crescendo, schiacciano le particelle, formando delle lamelle di materiale inorganico. I profili dei cristalli di ghiaccio sono ondulati, portando alla formazione di nanorugosità come nella madreperla. Infine la struttura viene impregnata con un polimero per ottenere il materiale finale. È un materiale biomimetico perché ha nanolamelle rugose e orientate; a trazione subisce una rottura scagliosa come quella della madreperla. Manca la presenza di ondulazioni e il controllo dimensionale delle lamelle, che sono troppo grandi.



Un'altra tecnica è quella **layer by layer**. Si ottiene una struttura a sandwich polielettrolita- CaCO_3 . Inconveniente: si ottiene uno strato di CaCO_3 molto esteso e non delle lamelle. Per questo si sono usati materiali inorganici diversi, per esempio l'argilla montmorillonite, che ha già una forma a lamelle disposte in colonna. Tali lamelle, inoltre, sono cariche (ottimo per tecnica layer by layer).



Il cristallo base di montmorillonite ha 3 strati: quello centrale è ottaedrico e contiene magnesia o allumina; quelli periferici sono tetraedrici e contengono silice. La connessione tra strati è realizzata mediante gli atomi di O; si formano lamelle parallele spesse qualche nm. Tra i diversi strati c'è uno spazio, detto interstrato (o gap di Van der Waals o galleria), in cui si inseriscono degli ioni, attratti dalla carica dell'argilla. Nello strato centrale, infatti, possono esserci atomi diversi da Al (valenza 3), per es Fe o Mg (valenza 2): in tal caso l'argilla assume carica negativa e attira cationi come Ca o Na. Vice versa, ci possono essere sostituzioni di Mg con Al: in tal caso il cristallo assume carica positiva e attrae anioni. In base agli ioni che attira, l'argilla viene detta anionica (è carica positivamente) o cationica (è carica negativamente).



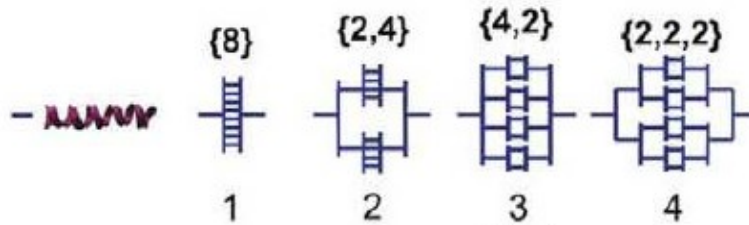
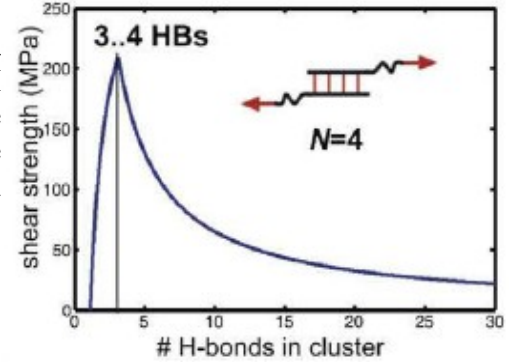
Il materiale che si ottiene è tenace e con un buon modulo di Young, anche se non raggiunge le prestazioni della madreperla. Questo è dovuto al fatto che la struttura gerarchica della madreperla è molto difficile da riprodurre, in quanto non riguarda solo il materiale composito, ma anche il singolo materiale (proteine).

È stato dimostrato che a parità di materiale si possono ottenere prestazioni meccaniche molto diverse solo cambiando l'arrangiamento strutturale, senza l'utilizzo di altri materiali aggiuntivi.

Per esempio, una diversa distribuzione dei legami H nelle proteine porta ad avere diverse caratteristiche

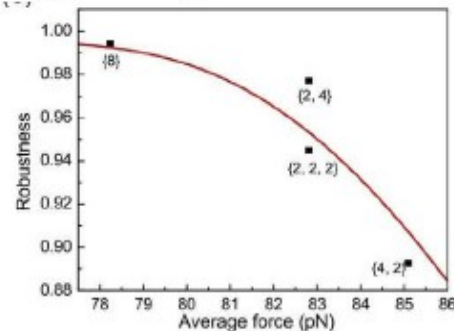
meccaniche. Si è visto che clusters di 3-4 legami H conferiscono la massima resistenza al filamento proteico. Nelle alfa eliche ci sono 3 legami H per giro.

Si sono studiate diverse possibili combinazioni di 8 alfa eliche e si sono trovate prestazioni meccaniche molto diverse.

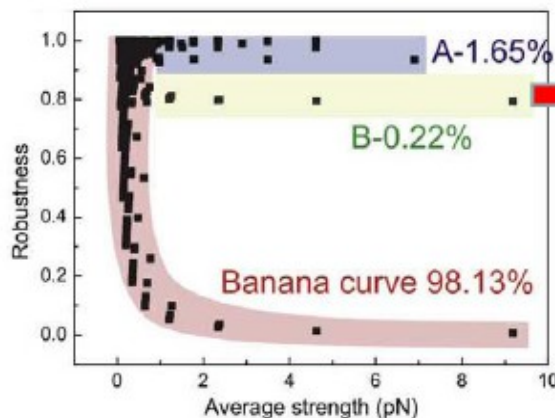


Caso: 8 alfa eliche organizzate secondo 4 diversi organizzazioni gerarchiche

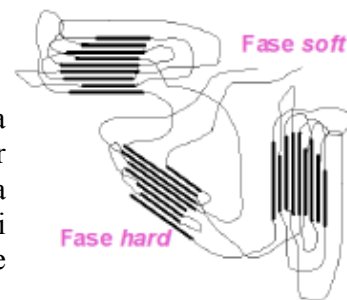
Robustezza: tolleranza di difetto, cioè la forza di un filamento in cui un elemento strutturale nella scala più bassa è mancante rispetto al caso di un filamento intatto



Tramite simulazioni al computer si è effettuata l'analisi di oltre 16000 sottoelementi nel filamento proteico.



Esistono organizzazioni gerarchiche che comportano un rafforzamento del materiale anche nel caso di utilizzo di soli filamenti proteici

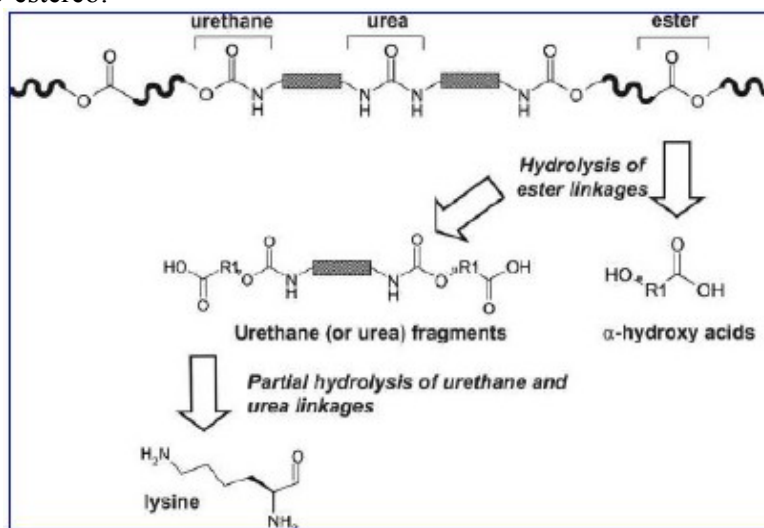


La natura e la struttura fisica dei segmenti soft e hard influenza profondamente la separazione di fase e di conseguenza le proprietà meccaniche del polimero. Per esempio gli estensori di catena diamminici conferiscono maggior rigidità rispetto a quelli diolici. Le proprietà meccaniche dipendono anche dal rapporto tra segmenti hard e soft: in genere, un maggior contenuto di fase hard aumenta la rigidità e abbassa l'elongazione a rottura.

I PU impiantati sono suscettibili a diversi tipi di degradazione: idrolitica, enzimatica, ossidativa ed environmental stress cracking (ESC, risultato di uno stress residuo sulla superficie del polimero). I legami uretanici hanno una degradazione idrolitica lentissima, quindi vengono considerati stabili. La degradabilità viene modulata dal macrodiolo.

PU	Segmento Soft	Degradazione		Applicazione
		A cui resistono	A cui sono suscettibili	
BIOSTABILE	Polisilossani (PDMS)	Idrolitica, Ossidativa	—	Dispositivi impiantabili permanenti
	Polieteri (PEG, PTMO)	Idrolitica	Ossidativa	
BIODEGRADABILE	Poliesteri (PCL, PLA, PGA e loro copolimeri)	—	Idrolitica, Ossidativa	Ingegneria dei tessuti, rilascio controllato di farmaci

Il principale tipo di legame che subisce idrolisi è quello estereo. Meccanismo di degradazione idrolitica di un PU estereo:



Un'applicazione dei PU biostabili è rappresentata dalle valvole cardiache. Gli anelli per annuloplastica (impianto di un anello che rimodelli l'annulus nativo e ristabilisca le normali forme e funzioni della valvola) possono essere rigidi, flessibili o semirigidi. Quelli semirigidi consentono di avere sia rimodellamento che adattamento al movimento naturale. All'impianto gli anelli devono avere una deformazione plastica, ma devono essere flessibili per il corretto funzionamento della valvola.

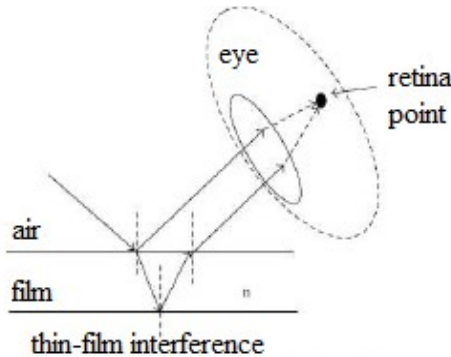
Anello semirigido della Sorin



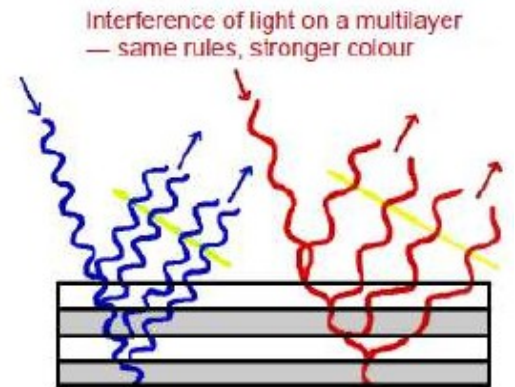
C'è la necessità di modulare ulteriormente le proprietà meccaniche del dispositivo: si vuole produrre un materiale polimerico sostitutivo della matrice siliconica e del core metallico. Il polimero deve essere in grado di adattarsi alla forma anatomica dell'anello nativo durante l'impianto (risposta plastica), capace di adattarsi ai suoi movimenti fisiologici (risposta elastica) e deve resistere alla biodegradazione durante tutta la vita del paziente. Si sintetizza un PU emocompatibile, biostabile e semirigido.

In natura ci sono due tipi di colori: quelli dovuti alla presenza di pigmenti e quelli strutturali. I colori **pigmentali** sono dovuti al fatto che una sostanza assorba una precisa lunghezza d'onda della luce incidente. In questo modo l'occhio percepisce le restanti lunghezze d'onda che vengono riflesse o trasmesse.

I colori **strutturali** dipendono dall'interazione tra luce e oggetto tramite fenomeni di diffrazione e interferenza.

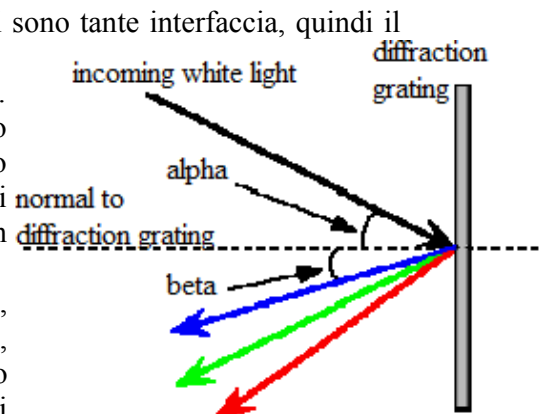


Un esempio di colore strutturale è quello che si vede nelle bolle di sapone. La bolla è composta da un film sottile di acqua e sapone a contatto con l'aria. La luce che la colpisce viene in parte riflessa e in parte rifratta. L'osservatore riceve il raggio riflesso sulla prima interfaccia aria-film e quello riflesso sulla seconda interfaccia. Da un raggio solo si generano due raggi con percorso ottico diverso, con la conseguente generazione di fenomeni di



interferenza e di colori strutturali. I colori diventano più intensi se il sistema viene amplificato, per esempio mediante un multilayer (ci sono tante interfaccia, quindi il fenomeno di interferenza è multiplo).

Un altro esempio di colore strutturale è quello che si vede sui CD. Sulla superficie sono presenti scanalature che fungono da reticolo di diffrazione, scomponendo la luce in vari colori. Lo stesso meccanismo è quello che avviene nei petali dei fiori, caratterizzati da strutture periodiche sulla superficie (ma hanno anche un pigmento).



Il fenomeno di diffrazione può coinvolgere non solo la superficie, ma anche la massa dell'oggetto. È quello che avviene negli opali, nei quali il colore è legato a diffrazione e interferenza. Sono composti da nanoparticelle di silice idrata, quindi da due fasi distinte (la silice e l'acqua). I colori cambiano a seconda dell'inclinazione con cui si guarda la pietra. Si possono riprodurre opali sintetici: per farlo si usano cristalli colloidali, formati da nanoparticelle assemblate in maniera ordinata (reticolo cubico chiuso). Si può ottenere un cristallo monocromatico, nel quale il colore generato dipende da distanza tra layers, indice di rifrazione del materiale e inclinazione della luce incidente. Ci sono 3 diverse strutture biomimetiche:

- opali compositi → formati da un polimero elastomerico e da sfere colloidali;
- opali inversi → formati da una matrice soft e da vuoti nanometrici (fungono da particelle);
- cristalli colloidali con sfere non strettamente impacchettate → la matrice è un materiale soft, tipicamente un idrogel.

I colori, dunque, dipendono dalla struttura superficiale o in bulk del materiale o dall'assemblaggio dei multilayers. I colori strutturali sono caratterizzati da iridescenza, cioè il colore dipende dalla direzione in cui si guarda l'oggetto. Dipende dal percorso che compie la luce attraverso l'oggetto. Il fenomeno si ritrova anche negli opali sintetici, nei quali si può cambiare il colore cambiando la dimensione delle sfere o stirandoli.

Anche le ali della farfalla morpho presentano colore strutturale: sono completamente blu, ma non c'è nessun pigmento. C'è, invece, una struttura superficiale complessa: sono presenti scanalature micrometriche formate da cuticole, a loro volta formate da lamelle. La struttura forma un reticolo di diffrazione la cui periodicità è tale da formare un colore blu iridescente. Se si immerge l'ala in acqua si varia l'indice di rifrazione e la superficie diventa verde.

Per esempio si può usare un substrato rivestito con un layer continuo di TiO_2 , a sua volta rivestito di materiale idrofobico (FAS, fluoroalchilosilano). Si mette una maschera e si irraggia con UV, provocando una reazione in TiO_2 (che diventa superidrofilica) e distruggendo il FAS. Si esegue la tecnica di lifting: le nanoparticelle si attaccano solo nelle zone superidrofiliche. Si ripristina lo strato di FAS su tutta la superficie, poi si copre con una maschera complementare alla prima e si irraggia di nuovo con UV. Si esegue la tecnica di lifting con nanoparticelle di dimensioni diverse, ottenendo una doppia deposizione.

Si può far variare il colore strutturale, caratteristica interessante per i sensori. La variazione può essere passiva, come quella che avviene alle ali della farfalla morpho quando vengono immerse in acqua (cambia l'indice di rifrazione → colore passa da blu a verde). Oppure la variazione può essere attiva, come quella che avviene nel damselfish. Il colore del damselfish dipende da iridofori (strutture lamellari a base di cristalli di guanina posti a una certa distanza). Se la distanza tra lamelle varia, il colore del pesce passa da blu a verde (è una sorta di multilayers).

La **variazione di colore** in natura può dipendere da diversi meccanismi:

- in una struttura multilayer si varia la separazione tra lamelle proteiche → variazione distanza;
- in strutture multilamellari si varia l'inclinazione delle lamelle → variazione angolo di inclinazione;
- in una struttura multilayer, un layer è poroso e assorbe un fluido (come le cimici) → variazione indice di rifrazione.

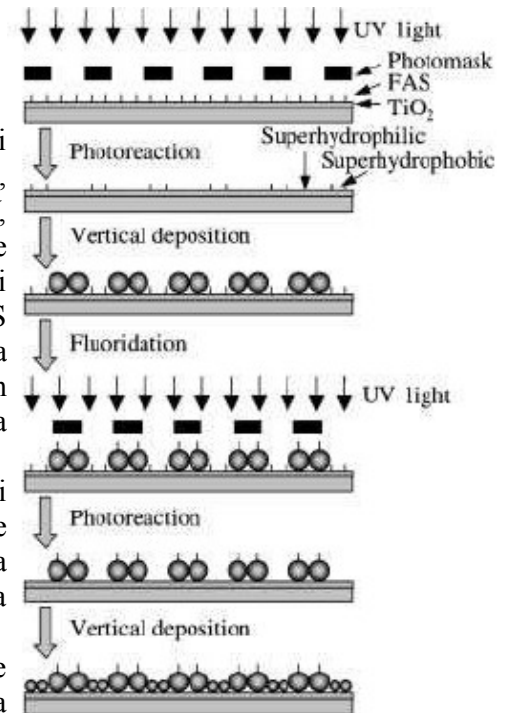
Per simulare il primo e il terzo meccanismo si possono fare multilayer con la tecnica layer-by-layer. Per esempio si possono fare lamelle di TiO_2 intervallate da un idrogel, che assorbe acqua e rigonfia (variazione distanza tra lamelle). Oppure si possono fare multilayer di materiali inorganici porosi (SiO_2 o TiO_2), che assorbono acqua senza rigonfiare (variazione indice di rifrazione).

La variazione di colore può essere ottenuta anche per cristalli colloidali (non sono multilayer). Per esempio si può costruire un opale composto formato da nanoparticelle di polistirene in una matrice di polidimetilsilossano (idrofobico ed elastomerico); immergendo l'opale in un solvente idrofobico, l'elastomero rigonfia e il colore cambia (varia lo spazio tra le particelle).

Una variazione di distanza tra le particelle (e quindi una variazione di colore) può essere ottenuta anche tirando meccanicamente un cristallo colloidale composito.

Un'altra strategia è quella di usare un opale inverso con i vuoti riempiti da cristalli liquidi, che hanno una struttura isotropa o anisotropa a seconda della T . Se T è bassa la struttura è anisotropa, quindi non c'è un indice di rifrazione costante e non c'è un colore preciso (materiale opaco). Ad alta T la struttura è isotropa, l'indice di rifrazione è omogeneo e si ottiene un cristallo monocromatico.

I cristalli fotonici possono essere usati come sensori: la risposta ottica varia in presenza di uno stimolo esterno (solventi, campi elettromagnetici, T , umidità, forze meccaniche). Per esempio si può usare un opale elastomerico per individuare otticamente deformazioni meccaniche con una curva di calibrazione lunghezza d'onda vs deformazione. Oppure si fanno display con cristalli sensibili al campo elettromagnetico, che fa variare la distanza tra particelle e quindi il colore. Un altro esempio è la carta fotonica, formata da multilayers di PMMA intervallato da un idrogel fotoreticolabile; l'idrogel reticola solo dove arriva la luce, quindi ci sono regioni più o meno reticolate. Questo comporta un diverso grado di rigonfiamento quando l'idrogel assorbe acqua, dunque un colore diverso. Si fanno anche stoffe nanostrutturate ispirate alle ali della farfalla, con colori più duraturi rispetto ai pigmenti chimici che prima o poi sbiadiscono.



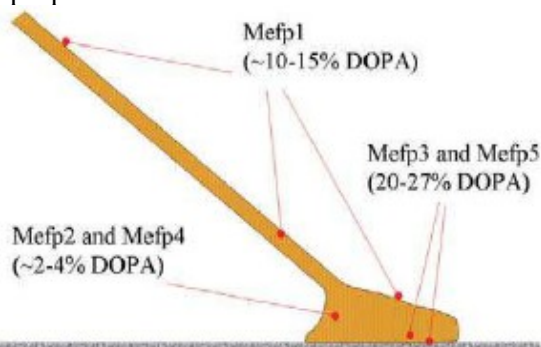
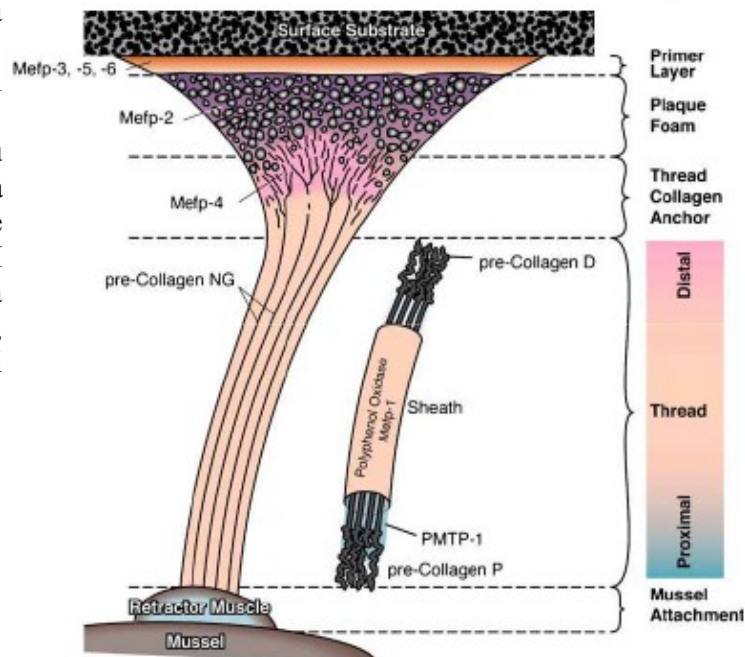
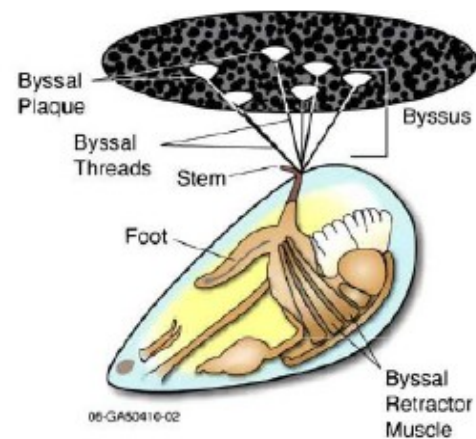
Si studiano i molluschi (in particolare *mytilus edulis*) perché hanno una forte adesione in ambiente marino, caratterizzato da salinità, umidità e turbolenza (come situazione fisiologica).

Il meccanismo di adesione delle cozze è mediato dal bisso, costituito da radice, stelo, filamenti (prossimali e distali) e placche adesive.

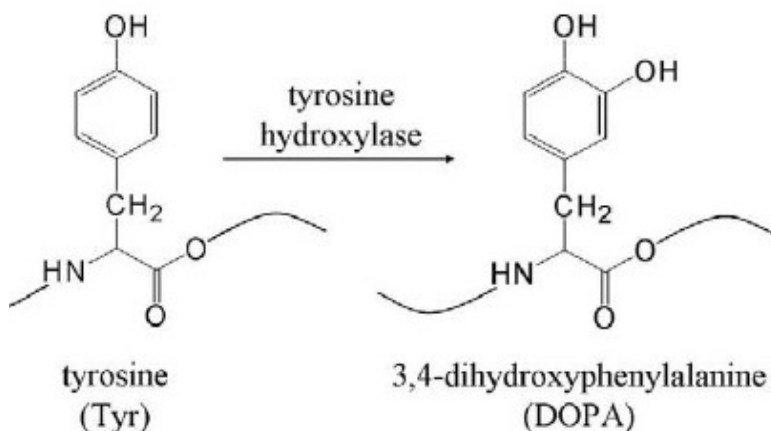
I filamenti sono disposti a raggiera con un raggio di 5-10 cm; sono composti da proteine (no cellule) con proprietà meccaniche variabili: nel segmento prossimale hanno basse proprietà meccaniche, ma avvicinandosi al substrato l'estensibilità diminuisce e la resistenza meccanica aumenta. Questo è dovuto a una composizione graduale.

Per mantenere la giusta forza di adesione, i muscoli retrattori tengono i filamenti in tensione.

La parte superficiale dei filamenti (cuticola) è più resistente perché è reticolata, mentre il cuore ha caratteristiche meccaniche inferiori. La cuticola è ricca di proteine polifenoliche, che reticolano a pH marino; il cuore dei filamenti, invece, è formato da diversi tipi (25-30) di proteine a base di collagene, disposte in modo da formare un gradiente di proprietà meccaniche.

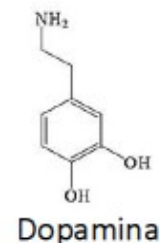


Le proteine **Mefp** (*mytilus edulis* foot protein) sono di 5 tipi e contengono un amminoacido importante per l'adesione: la DOPA, che si ottiene dall'ossidazione della tirosina. La DOPA è presente soprattutto in Mefp3 e Mefp5, che si trovano nella placca adesiva. C'è un'alta percentuale di DOPA anche in Mefp1, localizzata nella cuticola. Dal fatto che la DOPA stia a contatto con il substrato si capisce che ha proprietà adesive; dal fatto che sia presente nella cuticola, si capisce che ha un ruolo nella reticolazione.



	Caratteristica principale	%Do pa
mefp-1	Interazioni con vetro, teflon, metalli. Abbondante sulla cuticola	10-15%
mefp-2	Resistente a proteolisi. Conferisce stabilità di ancoraggio	5%
mefp-3	Proteina più piccola e polimorfa della placca	20%
mefp-4	Presente all'interfaccia tra filamento e placca	4%
mefp-5	Permette l'adesione del mollusco ai minerali	27%
mfp-6	legame tra le proteine ricche di Dopa e le altre proteine della placca	5%

Presenza di catecoli in catena principale: la DOPA si ossida facilmente in dopachinone, che è molto reattivo. L'ossidazione può essere ottenuta tramite l'uso di agenti ossidanti, l'ossidazione enzimatica o con autopolimerizzazione (si innesca se il pH è neutro o alcalino). Si può partire sia da DOPA che da dopamina (uguale a DOPA, ma senza COOH).



Per l'autopolimerizzazione, si imposta un pH = 8,5 (come quello marino) e si sceglie il tempo di incubazione. La dopa o la dopamina si ossidano e reagiscono con se stesse, polimerizzando con un meccanismo non noto. Si ottiene un polimero reticolato che presenta gruppi catecolo.

A ossidazione/polimerizzazione avvenuta, il materiale di interesse viene immerso nella soluzione di DOPA o dopamina per effettuare un coating: l'adesione è funzione del tempo e della temperatura. Il film che si deposita è nanometrico e può raggiungere uno spessore di 50 nm (si vede che il campione diventa marrone). Il rivestimento con polidopa è uno step intermedio di altri processi.

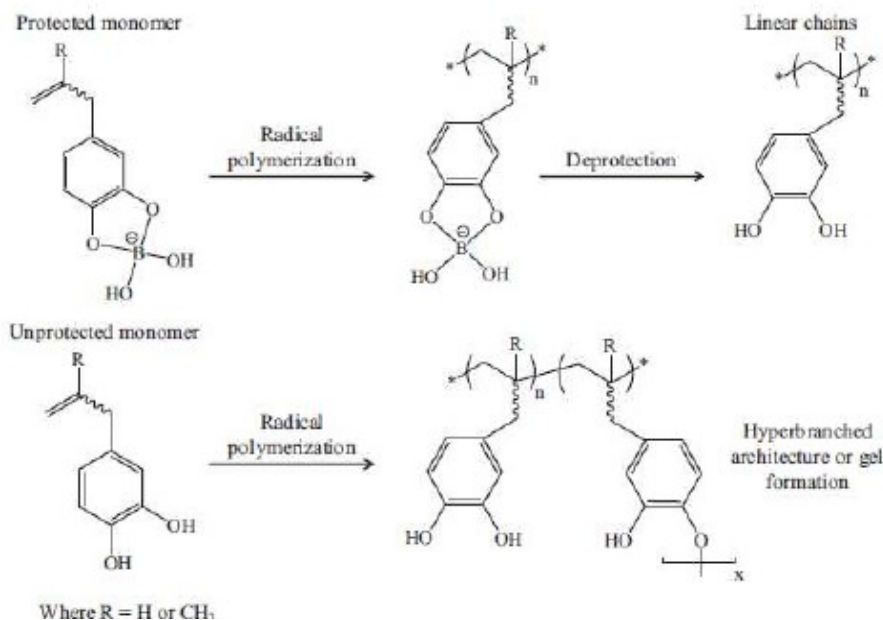
Per esempio si può sfruttare per ottenere una superficie con caratteristiche antibatteriche. Il polidopa può ridurre sali o ossidi metallici; un rivestimento di polidopa a contatto con una soluzione di AgNO₃ permette la deposizione di nanoparticelle di Ag sul coating di polidopa.

Un altro esempio è quello di sfruttare il polidopa per rivestimenti bioattivi per ossa. Se un substrato con coating di polidopa viene immerso in SBF (simulated body fluid → stessa composizione salina dei fluidi biologici) viene stimolata la deposizione di cristalli di idrossiapatite.

I precedenti esempio non prevedevano reazioni chimiche vere e proprie. Un'altra possibilità è quella di usare il coating di polidopa per l'ancoraggio di molecole con gruppi reattivi verso i catecoli. I catecoli vengono ossidati a chinoni; i chinoni reagiscono con i tioli, garantendo un attacco covalente alla superficie che può essere sfruttato per la funzionalizzazione con proteine o con molecole antifouling.

Se si rimuove il substrato si possono anche formare capsule per il rilascio di farmaci.

Presenza di catecoli in catena laterale: si possono usare monomeri vinilici che contengono gruppi catecolo (protetti o no). Se sono protetti non reagiscono durante la polimerizzazione e si ottiene un polimero lineare con gruppi catecolo come gruppi laterali; se i gruppi non sono protetti, si ottiene un polimero ramificato e non si ha il controllo della struttura finale.

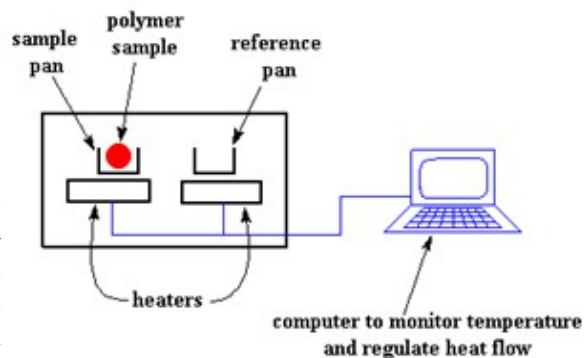


Con questa tecnica si possono ottenere copolimeri con caratteristiche adesive. Per esempio si è fatto un copolimero con gruppi catecolo e MMA da inserire tra protesi e cemento: aumenta il grado di interazione, quindi diminuiscono i fenomeni di distacco. Si sfrutta l'interazione tra gruppi catecolo e metallo sul lato protesi; sul lato cemento, il polimero agisce come una sorta di compatibilizzante (il cemento è in PMMA).

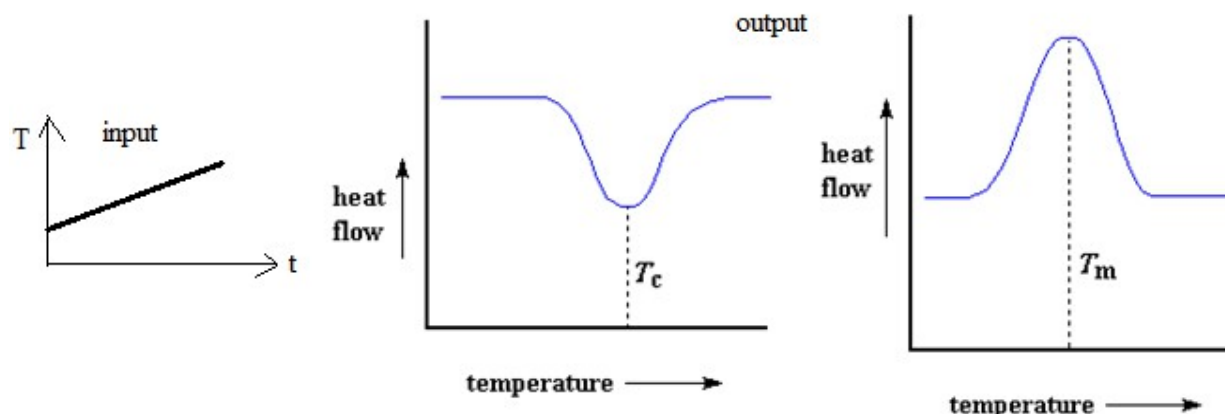
Il campione polimerico viene tagliato a piccoli pezzi (peso dell'ordine dei mg) e messo in una capsula di alluminio. Tale capsula viene alloggiata in un portacampione. Una capsula di alluminio vuota fa da riferimento.

Si possono fare prove isotermitiche oppure no.

Il principio di funzionamento dell'analisi nei moderni strumenti a compensazione (power compensation DSC), si basa sulla richiesta di uguaglianza tra le temperature del riferimento e del campione; allo scopo, unità di riscaldamento e sensori di temperatura distinti sono incorporati nei porta-campioni stessi. La differenza nelle temperature (tra campione e riferimento) rivelata dai sensori fornisce un segnale di correzione per le potenze delle unità di riscaldamento incaricate di realizzare la coincidenza tra le temperature. Infatti, un circuito di controllo della temperatura media confronta il valore medio tra le temperature rivelate sul campione e sul riferimento con quella selezionata dal programmatore di temperatura. Il valore della differenza fornisce un segnale di correzione alle unità di riscaldamento. La differenza tra le energie fornite dai riscaldatori è quindi misurata e registrata come funzione del tempo e della temperatura, dando origine ad uno spettro DSC.

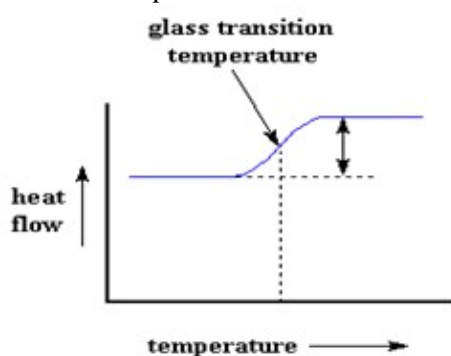


Prima di una transizione, la differenza di energia tra campione e riferimento al variare di T è costante; non appena il campione subisce una transizione, il riscaldatore del campione deve fornire ulteriore energia nel caso endotermico o minore energia nel caso esotermico per mantenere coincidenti temperatura del campione e del riferimento.



Questa variazione nella differenza di energia si mostra come una curva nella registrazione DSC. Alla fine della transizione, la variazione di energia fornita al campione per mantenere temperature equivalenti è di nuovo costante.

Per transizioni di fase che presentano calore latente, un andamento tipico è mostrato un picco (esotermico o endotermico). In questo caso il valore dell'area sotto la curva DSC, sia esoterma che endoterma, può essere correlato con il calore latente, individuando nell'analisi DSC una tecnica quantitativa.

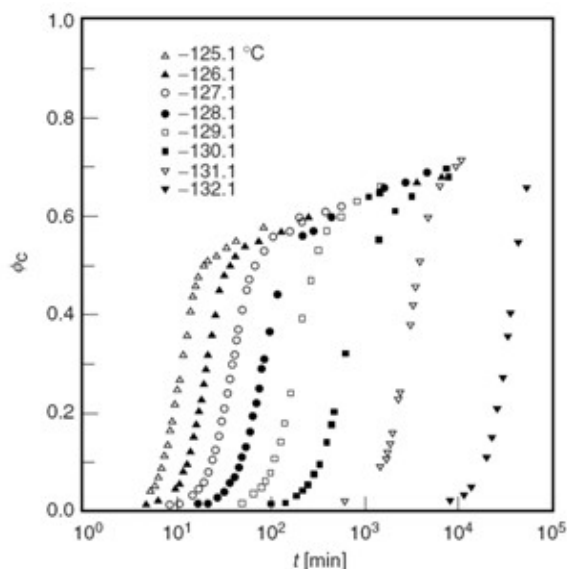


Per transizioni vetrose, caratterizzate da una T_g e tipiche di sistemi amorfi, la curva DSC ideale è mostrata in. Alla temperatura T_g , non è associata una variazione di entalpia con la temperatura ma un repentino cambiamento del valore del calore specifico C_p .

del materiale in dipendenza dei trattamenti che ha subito, inclusa la modalità di stoccaggio). E' possibile, alla velocità di raffreddamento DSC impostata, calcolare l'andamento del grado di cristallinità X in funzione della temperatura ($X(T)$) a quella velocità di riscaldamento.

Per la miscela di due polimeri si può valutare la miscibilità analizzando la posizione delle due T_g in confronto a quelle dei polimeri singoli. Oppure ci si può assicurare che l'incapsulamento di un farmaco in nanoparticelle sia avvenuto correttamente (ma non si ricavano informazioni quantitative). Inoltre alcuni farmaci (come il sirolimus) funzionano solo se sono cristallini: con la DSC possiamo valutare se mantengono l'attività anche dopo l'incapsulamento.

Analisi DSC isoterma: il campione viene riscaldato oltre la temperatura di fusione e tenuto a tale temperatura per qualche minuto per fondere completamente il materiale (ed evitare la permanenza di residui cristallini che possono influenzare le successive misure); successivamente viene raffreddato molto velocemente (ad es. a $100^\circ\text{C}/\text{min}$) ad una temperatura T_c (T di cristallizzazione isoterma) e lasciato a tale temperatura. Il raffreddamento veloce evita che il campione cristallizzi nella scansione di raffreddamento, perché lo scopo è analizzare il fenomeno di cristallizzazione alla T_c impostata. La T_c deve essere ovviamente superiore alla T_g (e minore della temperatura critica termodinamica T_m). Più T_c è alta e vicina alla T_m , minore è il sottoraffreddamento e più lento è il processo di cristallizzazione alla T_c impostata. Più T_c si abbassa (maggiore sottoraffreddamento) e più veloce sarà la cristallizzazione (può diventare così veloce che il polimero a volte tende a cristallizzare durante il raffreddamento alla velocità elevata di circa $100^\circ\text{C}/\text{min}$, rendendo impossibile l'analisi isoterma alla temperatura T_c). L'analisi isoterma ci permette di analizzare, ad ogni T_c , come varia il grado di cristallinità in funzione del tempo, ricavando i grafici $X(t)$. Al termine del periodo di permanenza alla T_c , è possibile effettuare un'immediata scansione di riscaldamento allo scopo di avere informazioni sui cristalli che si sono formati (ad es, in base a T_m : maggiore è il grado di cristallinità, maggiore è T_m ; maggiore è la perfezione dei cristalli, maggiore è T_m ; possiamo poi valutare l'entalpia di fusione dopo cristallizzazione isoterma).



Analisi termogravimetrica (TGA). L'analisi TGA è la tecnica con cui si misura il peso di un campione soggetto a riscaldamento controllato fino alla degradazione totale (si parla di *pirolisi*: scissione dei legami chimici per effetto della temperatura). Nel caso di un polimero, il riscaldamento spinto implica la scissione dei legami, con formazione di prodotti volatili ed eventuali residui solidi (modificazioni chimiche).

Le curve termo-gravimetriche rappresentano la perdita di peso in funzione della temperatura durante il riscaldamento (ad es. a velocità di $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

La TGA si basa sull'uso di una termobilancia che consiste nei seguenti elementi:

- Bilancia
- Forno
- Programmatore di temperatura del forno
- Registratore dei dati

I dati finali misurati e le condizioni operative dell'analisi sono elaborati e impostati rispettivamente da un sistema di elaborazione elettronica.

Le condizioni operative (dimensione, forma del campione, velocità di riscaldamento, tipo di

un sistema chiuso in cui i prodotti di degradazione sono raccolti ed esaminati con le più opportune tecniche di separazione e identificazione e determinazione. A questo proposito, la TGA è spesso abbinata ad altre tecniche analitiche che permettono l'identificazione ed eventualmente la quantificazione dei prodotti volatili mentre essi si svolgono durante il riscaldamento del materiale polimerico, realizzando tecniche TGA-EGA. Le tecniche di EGA più sovente abbinata alla termogravimetria sono attualmente basate sull'uso della spettrofotometria a infrarossa a trasformata di Fourier (FTIR).

- Studio delle cinetiche di degradazione termica: Si preferisce effettuare tali studi con tecniche isoterme: si scalda il campione velocemente fino ad una T di degradazione e lo si lascia a tale T per un certo tempo, valutando la cinetica di degradazione.

MATRICI NANOFIBROSE

Gli scaffold biomimetici per tissue engineering devono mimare l'ECM naturale per:

- composizione (materiali e stimoli);
- morfologia (matrici nanofibrose);
- rilascio di fattori solubili.

Si possono ottenere scaffold biomimetici con l'**elettrospinning**, che consente di soddisfare il requisito sulla morfologia. Per quanto riguarda la composizione, si possono usare materiali che mimino l'ECM: si possono usare materiali derivati dall'ECM stessa, come GAGs o proteine, ma è difficile; oppure si possono usare materiali sintetici che poi vengono modificati superficialmente. Per quanto riguarda il rilascio di fattori solubili, le biomolecole possono essere incorporate nello scaffold: ci si deve assicurare che esse vengano rilasciate e che mantengano la loro attività.

Una matrice fibrosa alla nanoscala consente alle cellule di assumere un'organizzazione tridimensionale, che non è possibile con fibre di dimensioni maggiori (vengono avvertite come una superficie bidimensionale dalle cellule). Inoltre c'è un'area di interfaccia molto maggiore, utile per l'assorbimento di proteine.

L'elettrospinning è un processo nel quale nanofibre polimeriche possono essere prodotte usando un sistema di guida elettrostatica che consente una loro deposizione controllata su di un substrato.

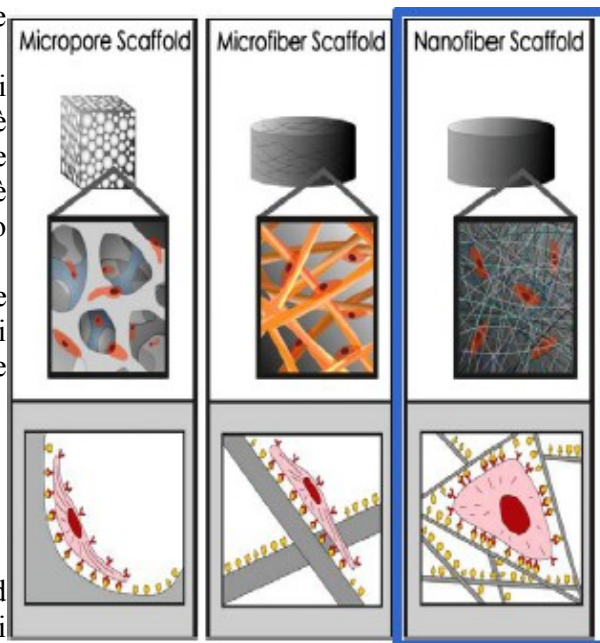
Caratteristiche delle nanofibre ottenute per elettrospinning:

- diametri ultrafini (< 100 nm);
- grande area superficiale (fino a 100 mq/g);
- pori di piccole dimensioni (qualche μ m).

L'elettrospinning si realizza applicando un campo elettrico ad alto voltaggio ad un capillare, dotato di un ugello di dimensioni millimetriche, che è riempito con il polimero e un solvente. Le fibre che attraversano il campo elettrico sono poi raccolte su un collettore.

Elementi:

- siringa → contiene la soluzione polimerica;
- pompa → genera il flusso di soluzione polimerica;
- generatore di tensione → genera la ddp tra ugello e collettore;
- collettore metallico → raccoglie le fibre.



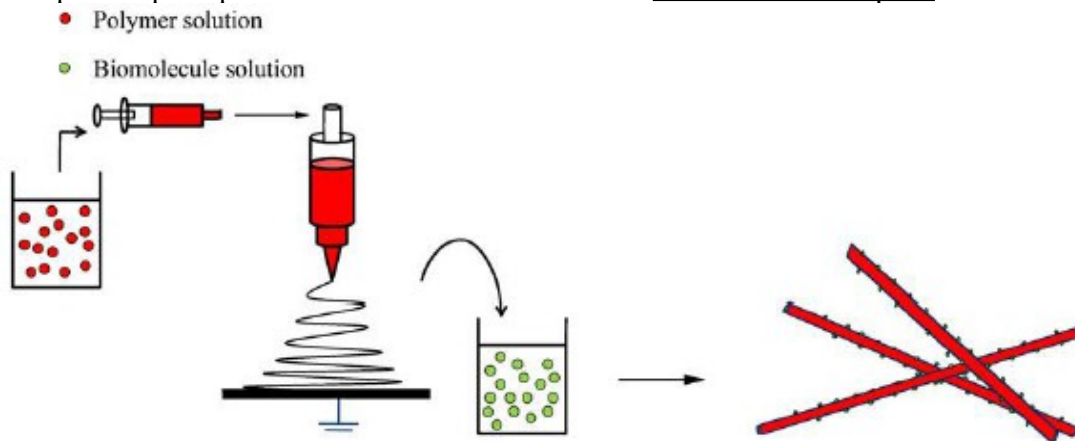
orientate.

Per quanto riguarda l'inserimento di biomolecole nella matrice, si è ancora nella fase di ricerca e non si è ancora trovata la soluzione ottimale. Le biomolecole possono essere fattori di crescita (GF, proteine che stimolano una funzione specifica a livello cellulare) o geni (terapia genica: è più complesso). L'incorporazione di biomolecole si considera avvenuta con successo se al momento del rilascio:

- le biomolecole hanno mantenuto la bioattività;
- la quantità di biomolecola rilasciata è efficace.

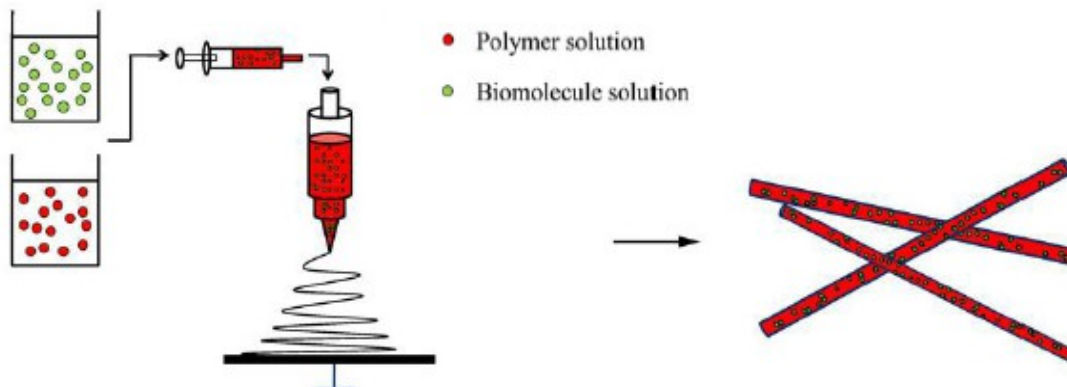
I GF vanno incorporati nello scaffold (non basta disperderli nel sito di impianto) perché sono facilmente degradabili: la loro efficacia è di qualche giorno. La loro stabilità deve essere garantita durante la fabbricazione dello scaffold, durante lo stoccaggio e durante la degradazione.

Il metodo più semplice per inserire i GF in uno scaffold è l'adsorbimento semplice.



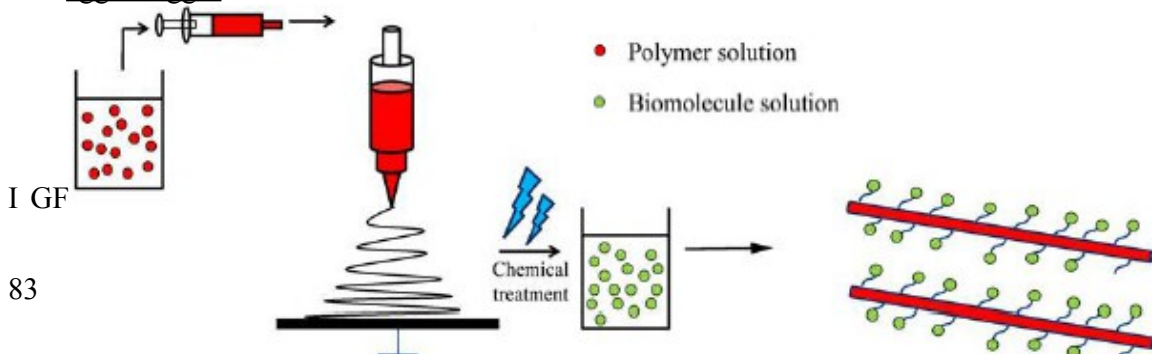
La matrice viene impregnata in una soluzione di GF, che si attaccano allo scaffold grazie a interazioni elettrostatiche. Non c'è denaturazione della molecola, ma non si ha il controllo del rilascio (burst release iniziale, rilascio completo in pochi giorni).

Nel blend electrospinning i GF sono mescolati alla soluzione polimerica.



In questo caso i GF vengono rilasciati prima per diffusione, poi per degradazione. Il problema è che i polimeri di solito vengono solubilizzati in solventi che rischiano di danneggiare i GF (acidi o organici, che consentono di ottenere una bassa viscosità della soluzione).

Nell'aggraffaggio i GF non rischiano di essere denaturati.

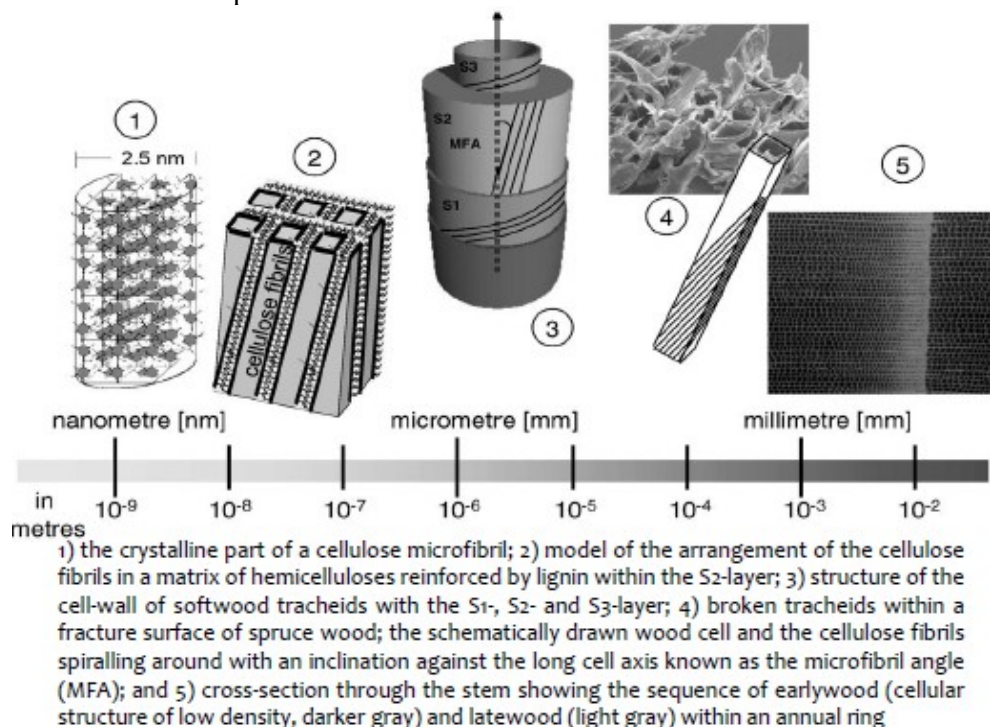


I GF

principale per la tecnologia degli impianti è lo sviluppo di una nuova generazione di materiali leggeri, con proprietà meccaniche migliorate, resistenti agli sforzi e con una miglior risposta biologica. La natura può essere una fonte d'ispirazione per lo sviluppo di biomateriali gerarchicamente strutturati.

L'osso è composto da una parte inorganica (67%, principalmente idrossiapatite, HA) e da una parte organica (principalmente collagene) ed ha una struttura gerarchica. Può essere organizzato in due architetture: spongioso (porosità al 50-90%) o corticale (porosità al 10%).

Il legno è un materiale composito come l'osso.



Il legno presenta fibrille di cellulosa simili a quelle di collagene e una struttura gerarchica paragonabile a quella dell'osso. Inoltre è atto a sostenere carichi.

Al momento si sono ottenute strutture ceramiche biomorfe derivate dalla conversione del legno tramite una sequenza di reazioni di infiltrazione volte a ricoprire le parti più interne della superficie del legno con precursori di ossidi, che hanno dato luogo a ceramiche di ossido (Al₂O₃, ZrO₂, TiO₂, MnO); in alternativa, si sono ottenuti stampi in carbonio tramite pirolisi di precursori di legna, che sono stati infiltrati e trasformati direttamente in carbide (SiC, TiC, ZrC).

Per ottenere carbide, il legno ha subito un processo pirolitico in atmosfera di argon; in seguito si è infiltrata della silice pura. Una reazione chimica spontanea tra C e Si porta alla formazione di SiC.

Per un altro metodo, si parte dal legno di alberi con caratteristiche geometriche adatte.

Si svolge un processo di pirolisi che provoca la decomposizione della parte organica (polisaccaridi e lignina).

La matrice carboniosa ottenuta viene trasformata in un carbide di calcio (CaC₂) tramite un processo di carburazione. La quantità di Ca da usare è decisa in base allo spessore voluto tra un poro e l'altro (risultati migliori con Ca/C = 1 in rapporto molare).

Un seguente processo di ossidazione trasforma il carbide di Ca in ossido di calcio (CaO). Si deve ottimizzare il processo per evitare la formazione di sottoprodotti.

Aggiungendo CO₂ si esegue una carbonazione, ottenendo carbonato di Ca (CaCO₃).

Infine tramite fosfatizzazione si ottiene idrossiapatite.

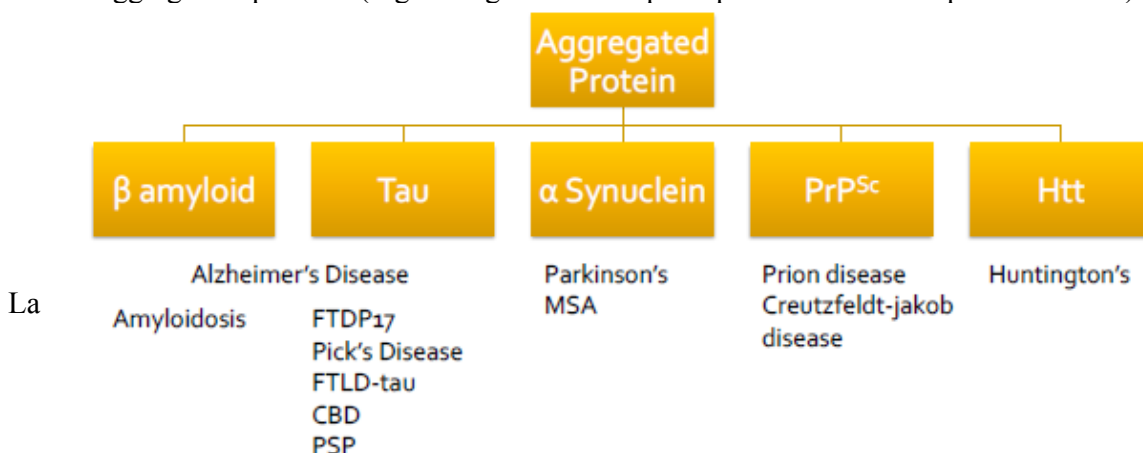
La tecnologia è promettente, ma il processo è complicato.

TAU NELLA NEURODEGENERAZIONE

Esistono diversi tipi di demenza, come l'Alzheimer e il Parkinson: è una malattia neurodegenerativa. La neurodegenerazione consiste in una perdita di neuroni. Poiché le funzioni cerebrali sono localizzate in aree specifiche, la perdita di neuroni in aree diverse comporta diversi aspetti clinici. Per esempio l'Alzheimer affligge la memoria, la demenza frontotemporale influisce sulla personalità e il Parkinson può avere sintomi cognitivi nei casi più gravi, ma per lo più riguarda le abilità motorie. I sintomi del Parkinson sono delle contrazioni muscolari: il tremore è un effetto collaterale dei farmaci.

Segni diagnostici di neurodegenerazione:

- morte e assenza di neuroni (non specifico);
- neuroni disfunzionali (non specifico);
- aggregati di proteine (segno diagnostico: il tipo di proteina indica il tipo di demenza).



proteina tau è coinvolta in molti tipi di demenza. Si tratta di una proteina espressa da un singolo gene; si lega ai microtubuli (parti del citoscheletro) stabilizzandoli. Se i microtubuli sono stabili, la cellula ha una buona morfologia e c'è un buon sistema di trasporto al suo interno. Se la tau viene fosforilata, si stacca dai microtubuli che quindi possono essere modificati.

Da un singolo gene si possono sintetizzare 6 tipi diversi di tau: questo avviene tagliando l'mRNA in punti diversi. Certe mutazioni cambiano i rapporti tra i diversi tipi di tau; altre ne aumentano l'aggregazione.

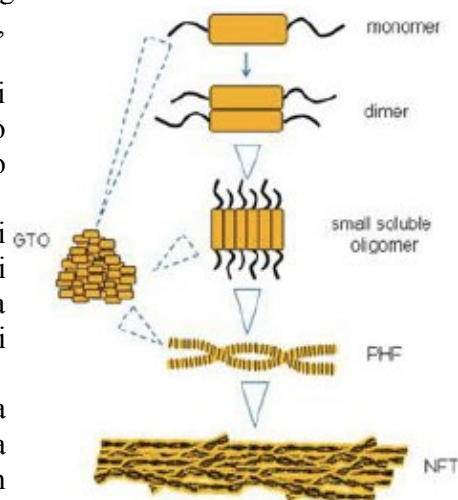
Normalmente, tau è fosforilata. Se è sana, la fosforilazione può avvenire in 30 siti e la proteina è solubile; se è patologica, tau può essere iper-fosforilata e forma un garbuglio insolubile.

La progressione della patologia prevede che la tau si aggregi in dimeri, poi in oligomeri, poi in fibre e infine in un garbuglio.

La tau patologica, però, può essere trasmessa a tutti i neuroni comunicanti, saltando il normale meccanismo di progressione. Questo significa che le malattie neurodegenerative iniziano in un punto specifico e si diffondono in maniera prevedibile.

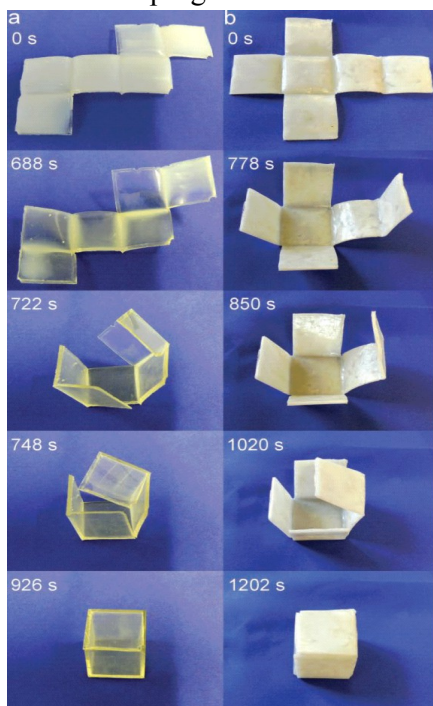
Come fa la tau patologica a provocare la malattia? Destabilizza i microtubuli, con una possibile perdita della morfologia unica dei neuroni; inoltre non c'è più apporto di nutrienti alle estremità della cellula. Questi effetti, però, non sono sufficienti a uccidere: esperimenti in topo hanno dimostrato che la rimozione genetica di tau non è letale.

Forse sono i garbugli (NFT) a essere tossici: la loro presenza è correlata alla neurodegenerazione; inoltre una maggior quantità di NFT comporta un peggior grado di demenza. Il trattamento di alcuni animali con farmaci anti-aggregazione li ha protetti dalla neurodegenerazione, ma



- forma permanente;
- il polimero viene deformato alla sua forma temporanea (**programmazione**). Il processo di programmazione consiste nello scaldare (o raffreddare) il campione, deformato e raffreddarlo;
 - scaldare il polimero al di sopra della T di transizione (T_{trans}) induce l'effetto della memoria di forma. Viene recuperata la forma permanente.

Affinché il processo sia possibile, devono esserci punti di memoria che non vengono modificati dal processo stesso. Per esempio, un monomero come il dimetracrilato ha due gruppi funzionali, quindi reticola e consente la memoria di forma. Lo si può unire a PCL, un poliestere che cristallizza, per la programmazione.



Nelle foto si vede il recupero della forma di due polimeri a base di PCL. A una $T < T_{trans}$ i materiali presentano la forma temporanea. Quando l'effetto di memoria di forma è innescato portando a $T > T_{trans}$, gli oggetti recuperano la loro forma originaria.

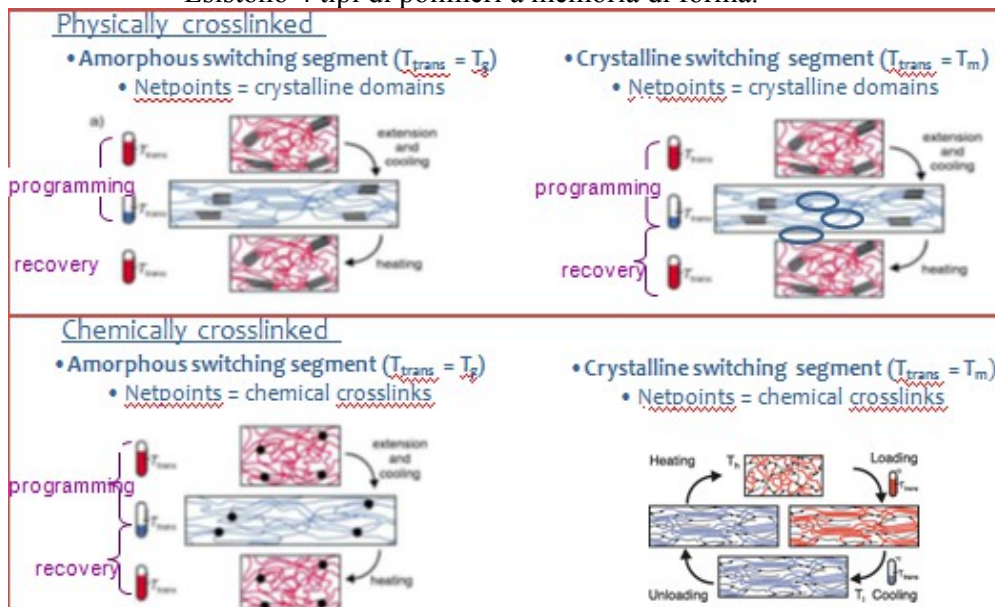
Nel caso *a*, a $T < T_{trans}$ sono i domini cristallini a fissare la forma temporanea e il polimero è opaco. Aumentando la T , i domini cristallini si sciolgono e il materiale diventa trasparente. La memoria di forma è dovuta a legami covalenti (dati da dimetracrilato).

Nel caso *b*, il polimero rimane opaco perché presenta una reticolazione fisica (elastomero termoplastico): i segmenti hard rimangono cristallini.

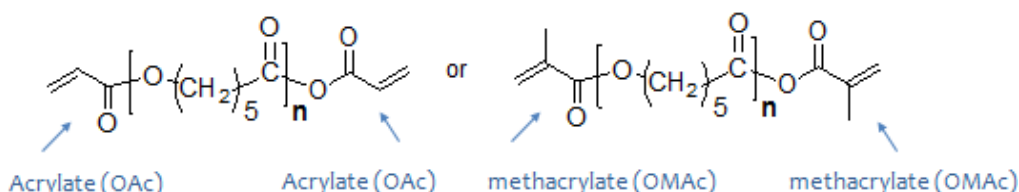
Per avere memoria di forma il polimero deve presentare:

- punti di reticolazione:**
 - determinano la forma permanente;
 - possono essere chimici o fisici;
 - devono essere stabili oltre la T_{trans} ;
- segmenti di switch:**
 - devono avere transizione termica a T_{trans} ;
 - devono essere flessibili sopra T_{trans} e rigidi al di sotto.

Esistono 4 tipi di polimeri a memoria di forma.



Per i polimeri con reticolazione da regioni cristalline e segmenti di switch amorfi si usano PU segmentati.



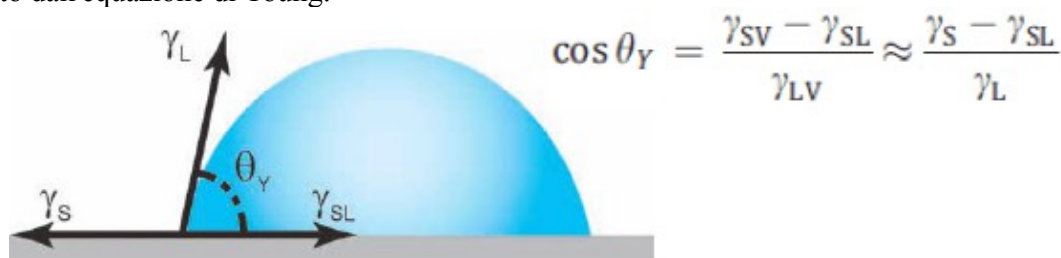
Applicazioni: vedi slides.

SUPERFICI SUPERIDROFOBICHE

Superfici superidrofobiche artificiali vengono fabbricate mimando la foglia di loto tramite due tipi di approcci: generare strutture gerarchiche (micro e nano) su substrati idrofobici o modificare chimicamente una superficie gerarchicamente strutturata con un materiale a bassa energia superficiale. Numerosi studi hanno confermato che la combinazione di rugosità gerarchica e materiali a bassa energia superficiale porta alla fabbricazione di superfici superidrofobiche con un angolo di contatto maggiore di 150° e un angolo di rotolamento minore di 10° (autopulizia).

L'effetto autopulente su superfici idrofobiche è ottenuto mediante il rotolamento delle gocce d'acqua, quindi servono tre requisiti: gocce con un'alta statica (angolo di contatto $> 150^\circ$), gocce non troppo attaccate alla superficie (angolo di rotolamento $< 10^\circ$) e l'adesione tra sporco e superficie deve essere inferiore all'adesione tra sporco e acqua.

La bagnabilità di una superficie si misura indirettamente tramite la misura dell'angolo di contatto, definito dall'equazione di Young.

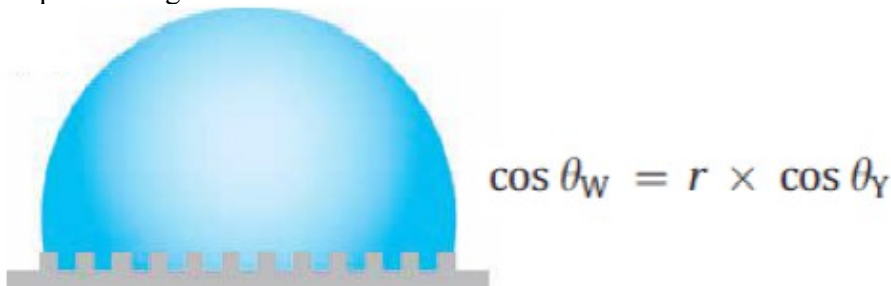


Dall'equazione si vede che l'angolo di contatto statico può essere aumentato abbassando la tensione superficiale del materiale solido, dato che quella del liquido e quella del mezzo che lo circonda (di solito aria) sono fissate e definite. I gruppi chimici con bassa energia superficiale possono essere ordinati come:

$$\gamma_{CH_2} > \gamma_{CH_3} > \gamma_{CF_2} > \gamma_{CH_2F} > \nu_{CH_2} > \nu_{CF_3}$$

Tuttavia non si riescono a raggiungere angoli di contatto statici superiori a 150° su superfici lisce semplicemente variando la chimica del materiale. Serve una superficie rugosa.

Modello di Wenzel: anche detta bagnabilità omogenea, il modello di Wenzel assume che l'acqua segua tutte le variazioni topologiche, aumentando l'interfaccia tra solido e liquido. Esiste una relazione che collega la rugosità superficiale r e l'angolo di contatto di Young θ_Y al reale angolo di contatto sulla superficie rugosa θ_W .



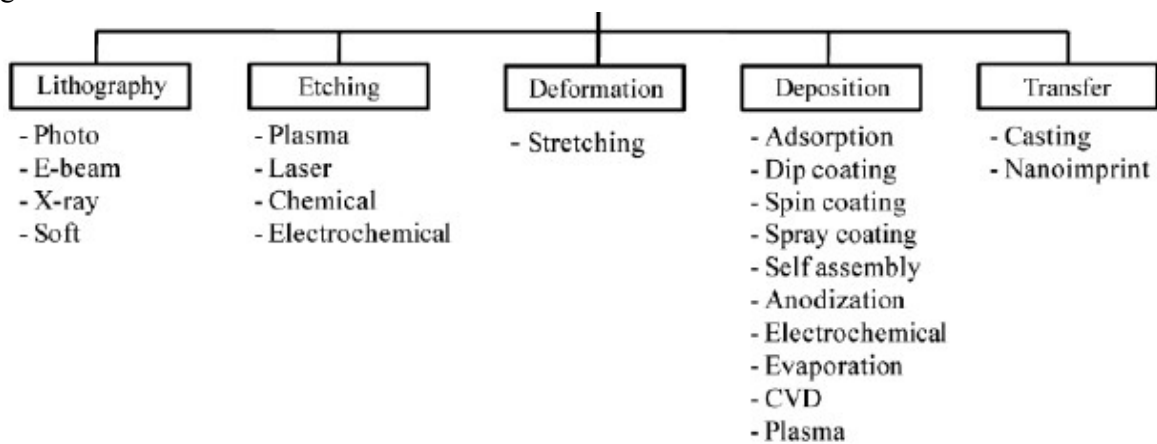
Il fattore di rugosità r è il rapporto tra l'area di contatto tra acqua e solido e l'area della proiezione

di vite e melone cinese, con una struttura di fibre disposte in modo casuale) possono essere superidrofobiche.

Alcune superfici sono superidrofobiche, ma nonostante ciò l'acqua vi rimane adesa. È il caso della rosa Hybrid Tea, che si presenta nelle due varietà Bairage e Showtime. La struttura alla nanoscala delle due varietà è molto simile, con asperità micrometriche. Ciò che varia è la densità delle asperità: se sono vicine (Showtime) il petalo è autopulente, mentre se sono lontane (Bairage) l'acqua aderisce alla superficie.

La superidrofobicità è presentata anche da insetti e uccelli, come le farfalle e le piume di pavone. La maggior superidrofobicità in natura è quella dell'insetto Gerris Remigis (insettini che camminano sull'acqua), che presenta strutture altamente superidrofobiche sulle zampe. Ci sono micropeli coperti da una cera idrofobica, con nano scanalature. Questa struttura intrappola l'aria tra la zampa e l'acqua, rendendo la zampa idrofobica. La forza necessaria ad affondare l'insetto è pari a 15 volte il suo peso corporeo.

Le superfici superidrofobiche vengono mimate tramite diverse tecniche, che devono riprodurre la rugosità sia alla micro che alla nanoscala.

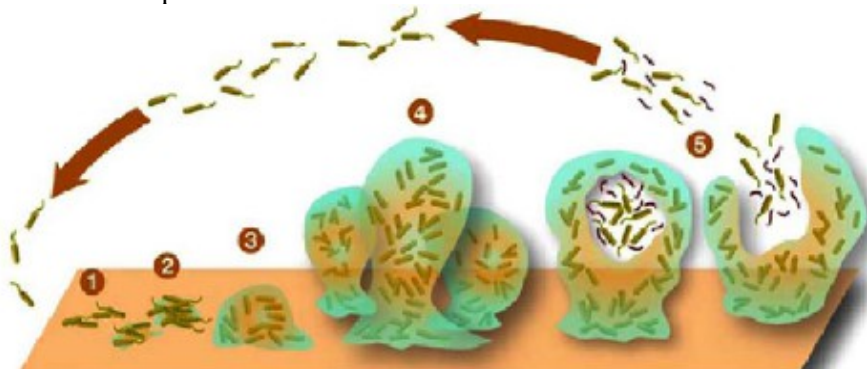


Esempi: slides (sempre gli stessi).

SUPERFICI SUPERIDROFOBICHE IN BIOMEDICA

Le superfici superidrofobiche non sono adatte per l'adesione cellulare, per la quale è meglio usare superfici con angolo di contatto di 50-80°: per questo le superfici superidrofobiche possono essere usate come superfici antifouling e superfici antibatteriche. Le proprietà antibatteriche sono fondamentali per dispositivi impiantabili senza finalità rigenerativa (protesi, cateteri, pacemaker, ecc).

I batteri inizialmente si depositano su una superficie formando con essa legami deboli e reversibili (per es con forze di Van der Waals). Se non sono rimossi immediatamente, si ancorano con legami più stabili e creano una colonia, che viene ricoperta da un biofilm. Questo biofilm ha la funzione di mantenere i batteri vitali e aggregati. Dal biofilm possono essere rilasciate altre colonie batteriche, che vanno a intaccare i tessuti circostanti. Se non viene bloccata in fretta, una infezione batterica può provocare la morte del paziente.



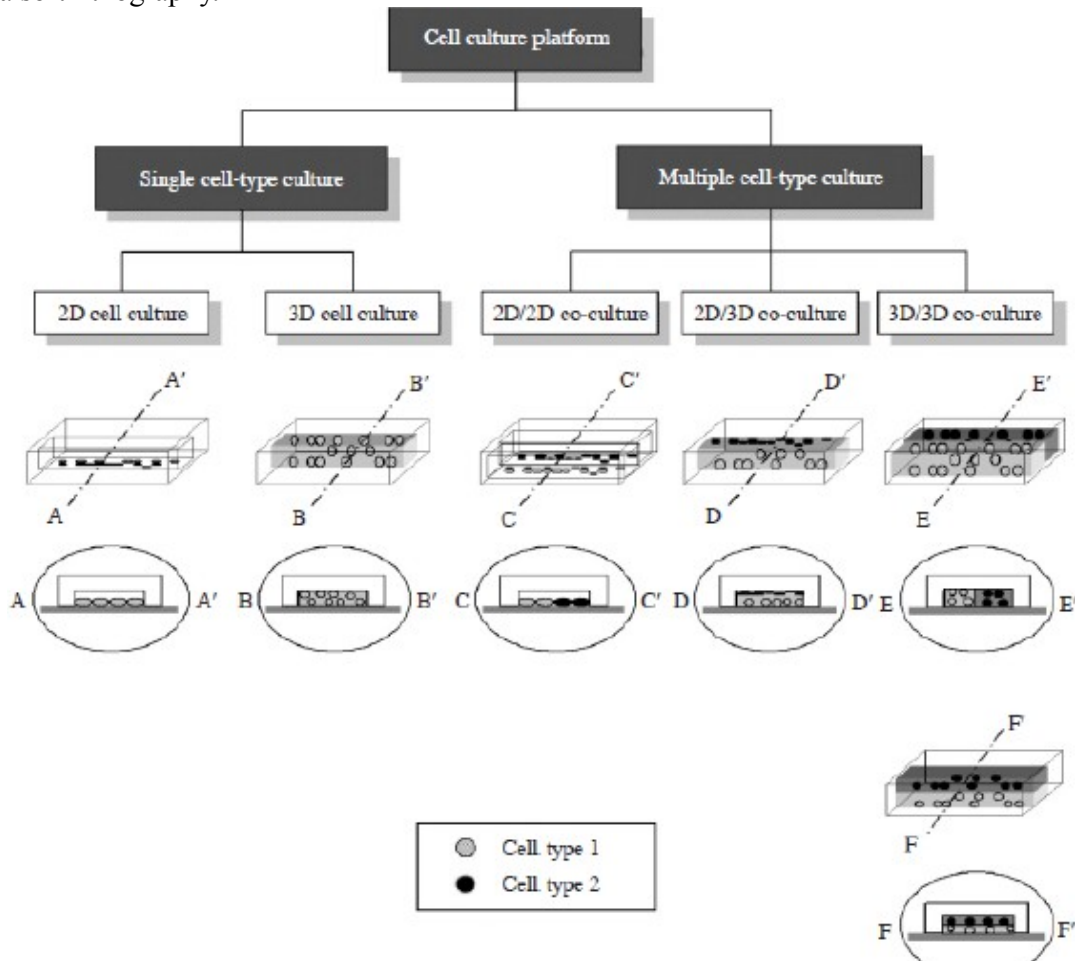
topo. Ha gli svantaggi di essere un derivato animale, di avere un'elevata variabilità a seconda dei lotti (limita la riproducibilità dei risultati) e di un processo di depurazione non del tutto efficace (possono rimanere dei GF).

Lo spessore dei modelli si aggira intorno ai 5 mm: si deve formare una struttura vascolare per mantenere le cellule vitali.

Si può pensare di usare tessuti ex vivo, ma hanno una validità limitata.

I dispositivi **lab in chip** permettono di microfabbricare porzioni di tessuto per analizzare effetti molto specifici, per esempio la tossicità o l'efficacia di un farmaco. Sono sistemi intermedi tra i modelli 2D e quelli 3D. Vengono usati solo per lo screening di farmaci e consentono di aumentare il numero di successi.

I lab on chip sono piccoli, maneggevoli, hanno un'elevata riproducibilità e bassi costi. Si ottengono con la soft lithography.



Il fegato è uno degli organi più studiati per lo screening di farmaci. È l'organo del corpo umano maggiormente coinvolto nei processi di metabolizzazione e una delle cause principali di fallimento dei farmaci durante i trials è la tossicità che provocano nel fegato.

Se un farmaco viene assunto oralmente, dallo stomaco passa al fegato tramite la vena porta.

Gli epatociti si organizzano in strutture complesse e hanno un'elevata interazione con il sangue. Hanno un reticolo endoplasmatico e un apparato del Golgi molto sviluppato, in quanto hanno un'elevata attività di sintesi di proteine.

