

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**

CORSO DI LAUREA IN CHIMICA INDUSTRIALE

POLIMERI BIODEGRADABILI PER APPLICAZIONI BIOMEDICHE

Relatore: Prof. Francesca Lorandi

Laureanda: Lucia Grisi

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Data di laurea 19/09/2024

Indice

Introduzione	2
CAPITOLO 1: Polimeri degradabili	3
1.1 Degradabilità dei polimeri associata alla presenza di eteroatomi nelle catene	3
1.2 Copolimeri	4
1.3 Tecniche di polimerizzazione (rROP, RAFT)	5
CAPITOLO 2: Monomeri per la sintesi di polimeri degradabili	9
2.1 Cheteni acetali ciclici (<i>Cyclic Ketene Acetals</i>, CKA)	9
2.2 Copolimerizzazione di cheteni acetali ciclici con acrilammide	10
2.3 Caratteristiche dei copolimeri ottenuti	11
2.4 Degradazione idrolitica	12
CAPITOLO 3: Applicazioni biomediche	13
3.1 Biomateriali	13
3.2: Dispositivi per il rilascio controllato di farmaci	13
3.3 Nanoparticelle degradabili	14
3.4 Metodo di sintesi	15
3.5 Microparticelle degradabili per incapsulamento	17
3.6 Sintesi delle microparticelle e risultati ottenuti	18
3.7 Biodegradazione dei dispositivi impiantabili	19
Conclusioni	21
Bibliografia	22

Introduzione

La degradabilità dei polimeri è un concetto cruciale nell'ambito della scienza dei materiali e dell'ingegneria, che si riferisce alla capacità di un polimero di rompersi in composti più semplici attraverso processi chimici, fisici o biologici. Questo processo di rottura può avvenire per azione di agenti naturali come l'acqua, l'ossigeno, la luce solare, o attraverso l'azione di enzimi e microrganismi.

Ad oggi la degradabilità dei polimeri è un aspetto fondamentale soprattutto per ridurre l'impatto ambientale dei materiali plastici, poiché permette di minimizzare l'accumulo di rifiuti non biodegradabili e di promuovere un'economia più sostenibile e circolare, nel caso di riutilizzo dei frammenti di degradazione per ottenere nuovi materiali con alto valore aggiunto.

L'importanza della degradabilità dei polimeri è evidente in diversi settori. Nel contesto ambientale è essenziale per ridurre l'impatto dei rifiuti plastici: polimeri degradabili si decompongono più rapidamente rispetto ai polimeri tradizionali, diminuendo l'accumulo di rifiuti nei siti di discarica e nei corsi d'acqua, e contribuendo a mitigare l'inquinamento ambientale. Nel settore industriale, l'uso di polimeri degradabili può migliorare la gestione dei rifiuti e ridurre i costi di smaltimento.

L'attuale scenario dei polimeri degradabili è caratterizzato da una costante crescente ricerca e sviluppo di nuovi materiali che oltre ad essere degradabili, siano anche performanti dal punto di vista meccanico e funzionale. I polimeri biodegradabili come il polilattide (PLA), il poliidrossialcanoato (PHA) e alcuni copolimeri derivati da risorse rinnovabili stanno guadagnando popolarità. Tuttavia, ci sono numerose sfide da affrontare, come: i) la necessità di migliorare le proprietà meccaniche e termiche di questi materiali; ii) l'ottimizzazione dei processi di produzione, che risultano essere ancora complessi e costosi, per renderli economicamente competitivi rispetto alla produzione di polimeri tradizionali; iii) il controllo della degradazione dei polimeri e del riciclaggio, in relazione alle normative e regolamentazioni attuali.

Un altro campo di particolare interesse per l'applicazione dei polimeri degradabili è quello biomedico. I polimeri degradabili possono essere utilizzati in un'ampia gamma di applicazioni, tra cui suture, impianti, sistemi di rilascio di farmaci e *scaffolds* per l'ingegneria tissutale. La loro capacità di degradarsi in modo controllato all'interno del corpo umano li rende ideali per applicazioni in cui è necessario che il materiale si dissolva dopo aver svolto la sua funzione, riducendo la necessità di interventi aggiuntivi per la rimozione.

In sintesi, la degradabilità dei polimeri rappresenta un aspetto cruciale e in evoluzione nel campo dei materiali avanzati, con implicazioni significative per la sostenibilità ambientale e l'innovazione tecnologica, specialmente nel settore biomedico.

CAPITOLO 1: Polimeri degradabili

1.1 Degradabilità dei polimeri associata alla presenza di eteroatomi nelle catene

La degradabilità dei polimeri si riferisce alla capacità di un polimero di decomporsi in condizioni ambientali specifiche, risultando in frammenti molecolari più piccoli o monomeri che possono essere riassorbiti o eliminati dall'ambiente, o eventualmente recuperati e riutilizzati. Questa caratteristica è fondamentale in diversi contesti, come quello ambientale, industriale e biomedico, poiché determina il destino finale del materiale polimerico una volta esaurita la sua utilità.

La degradabilità dei polimeri è strettamente legata alla presenza di eteroatomi nella catena polimerica, i quali introducono legami meno stabili e più facilmente attaccabili rispetto a legami C-C e C-H, rendendo il polimero più suscettibile a processi di degradazione chimica, enzimatica e idrolitica. La presenza di eteroatomi come ossigeno, azoto o zolfo all'interno delle catene polimeriche può contribuire significativamente alla loro degradabilità, conferendo proprietà che non si riscontrano nei polimeri costituiti unicamente da catene carboniose.

Legami come C-O, C-N o C-S, risultano più facilmente idrolizzabili rispetto ai legami C-C. Inoltre, questi legami conferiscono polarità alle catene polimeriche, rendendole più idrofile e favorendo così l'interazione con l'acqua o altri solventi polari. Questa idrofilia migliora la diffusione di molecole d'acqua all'interno del polimero, facilitando ulteriormente i processi di degradazione idrolitica.

Molti enzimi degradativi, inoltre, riconoscono e attaccano specifici legami contenenti eteroatomi. Gli enzimi come le esterasi, le proteasi e le lipasi sono noti per catalizzare la rottura di gruppi funzionali quali esteri, ammidi e tioesteri, rispettivamente, che sono comuni nei polimeri contenenti eteroatomi. La specificità enzimatica per questi legami rende i polimeri biodegradabili più adatti per applicazioni in cui è richiesta la biocompatibilità e la degradabilità controllata, come in dispositivi medici impiantabili e sistemi di rilascio controllato di farmaci.

Infine, i legami contenenti eteroatomi risultano instabili termicamente e chimicamente, consentendo la degradazione in condizioni ambientali avverse, come l'esposizione a luce UV, calore e umidità. Queste condizioni possono accelerare la scissione dei legami polimerici, riducendo la vita utile dei materiali, ma anche facilitando il loro smaltimento dopo l'uso.

Queste proprietà non sono presenti nei polimeri carboniosi: la presenza di legami C-C rende le catene difficilmente idrolizzabili e principalmente apolari, non permettendo interazioni efficaci con il solvente. La stabilità dei legami C-C e la loro inerzia chimica nei confronti di molti agenti chimici ed enzimatici impediscono la rottura delle catene. Questo contribuisce alla persistenza ambientale dei

polimeri carboniosi, rendendoli problematici dal punto di vista dello smaltimento e dell'inquinamento.

Per esempio, polimeri vinilici come il polietilene (PE), il polipropilene (PP) e il polistirene (PS) sono noti per la loro resistenza alla degradazione. Essi richiedono decenni o addirittura secoli per degradarsi in ambiente naturale, accumulandosi nei rifiuti e nei corpi idrici, causando gravi problemi ecologici.

1.2 Copolimeri

Per ottenere catene polimeriche contenenti eteroatomi, nel caso di polimeri vinilici, si può ricorrere alla sintesi di copolimeri. I copolimeri sono macromolecole costituite da due o più monomeri distinti: la scelta dei monomeri e la loro distribuzione lungo la catena polimerica influenzano significativamente le proprietà fisiche del copolimero. Di conseguenza, i copolimeri possiedono tipicamente proprietà intermedie rispetto a quelle dei polimeri derivati dai singoli monomeri che li compongono.

A seconda della distribuzione delle unità monomeriche, i copolimeri possono essere distinti in:

- Copolimeri a blocchi: i monomeri sono raggruppati in segmenti distinti, o "blocchi", lungo la catena polimerica. Questa struttura può risultare in proprietà fisiche uniche, come la formazione di fasi separate che migliorano la resistenza meccanica e la tenacità del materiale.
- Copolimeri alternati: i monomeri si alternano regolarmente lungo la catena polimerica, formando una sequenza del tipo ABABAB (dove A e B rappresentano due monomeri diversi). Questa distribuzione regolare può conferire al materiale proprietà molto uniformi, spesso combinando le caratteristiche di entrambi i monomeri in modo efficace. Questo tipo di copolimero è utile in applicazioni che richiedono materiali con proprietà meccaniche e termiche bilanciate.
- Copolimeri statistici: i monomeri sono distribuiti in modo casuale lungo la catena polimerica. Questa configurazione porta a proprietà che sono una media delle proprietà dei singoli monomeri, spesso risultando in materiali con buone caratteristiche generali di compatibilità e processabilità. Il terpolimero acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS) è un esempio di copolimero casuale ampiamente utilizzato data la sua durezza e stabilità.

Queste diverse distribuzioni dei monomeri permettono di progettare copolimeri con una vasta gamma di proprietà, adattandoli a specifiche esigenze applicative. La scelta della distribuzione più

appropriata dipende dalle proprietà desiderate nel materiale finale e dal metodo di polimerizzazione utilizzato. In genere, questi copolimeri sono costituiti da due o più monomeri vinilici con reattività simile, garantendo una copolimerizzazione efficace ma con uno scheletro principalmente carbonioso. Per introdurre eteroatomi, è necessario utilizzare monomeri specifici. [1]

1.3 Tecniche di polimerizzazione (rROP, RAFT)

La sintesi di copolimeri degradabili richiede l'uso di tecniche di polimerizzazione specifiche, che permettano di ottenere catene contenenti eteroatomi mantenendo sotto controllo la sequenza, la distribuzione e la quantità delle unità monomeriche lungo la catena polimerica. Queste tecniche consentono di controllare in modo preciso come i diversi monomeri sono organizzati all'interno del polimero, influenzando direttamente le proprietà meccaniche, termiche e chimiche del materiale finale. Infatti, la distribuzione dei monomeri lungo la catena influisce sulla morfologia e sulla cristallinità del polimero, aspetti fondamentali per le sue proprietà fisiche. Infine, il controllo del numero di unità monomeriche e della distribuzione delle lunghezze delle catene è cruciale per ottenere materiali con la giusta combinazione di elasticità, resistenza e degradabilità.

Polimerizzazione ad apertura d'anello radicalica (*radical Ring Opening Polymerization, rROP*)

La polimerizzazione ad apertura di anello radicalica (rROP) è una tecnica avanzata che combina i principi della polimerizzazione radicalica con quelli della polimerizzazione ad apertura di anello (ROP). Durante questo processo, determinati monomeri ciclici vengono aperti e polimerizzati tramite una reazione a catena radicalica. La rROP permette di ottenere polimeri robusti contenenti eteroatomi e/o gruppi funzionali nella catena principale a seconda della struttura del monomero ciclico, operando nelle condizioni blande tipiche delle sintesi radicaliche. [2]

Il processo rROP può essere suddiviso in diverse fasi chiave (Figura 1):

1. Inizio della Reazione: La reazione inizia con la generazione di radicali liberi. Questo è tipicamente realizzato attraverso l'uso di un iniziatore radicalico che decomponendosi termicamente o fotochimicamente genera radicali liberi.
2. Attacco del Monomero Ciclico: I radicali generati dalla decomposizione dell'iniziatore attaccano i monomeri ciclici, causando l'apertura dell'anello. La presenza di un doppio legame carbonio-carbonio nel monomero ciclico è cruciale in questa fase, poiché funge da accettore radicalico.

3. Propagazione della Catena: Dopo l'apertura dell'anello, si forma un intermedio radicalico che può reagire ulteriormente con altri monomeri ciclici. Questo processo di propagazione continua fino a quando non si esauriscono i monomeri o i radicali.

4. Isomerizzazione e Stabilizzazione del Radicale: Durante la propagazione, l'apertura dell'anello è spesso accompagnata da processi di isomerizzazione che portano a strutture termodinamicamente più stabili. Questo aiuta a formare polimeri ben definiti e stabili. Inoltre, il radicale che si forma dopo la frammentazione dell'anello deve essere stabilizzato per prevenire reazioni collaterali indesiderate e per mantenere la reattività del sistema.

5. Terminazione della Reazione: La reazione può terminare attraverso vari meccanismi, come la combinazione di due radicali o la disproporzione. Durante questa fase, i radicali residui si combinano per formare legami covalenti, portando alla formazione del polimero finale.

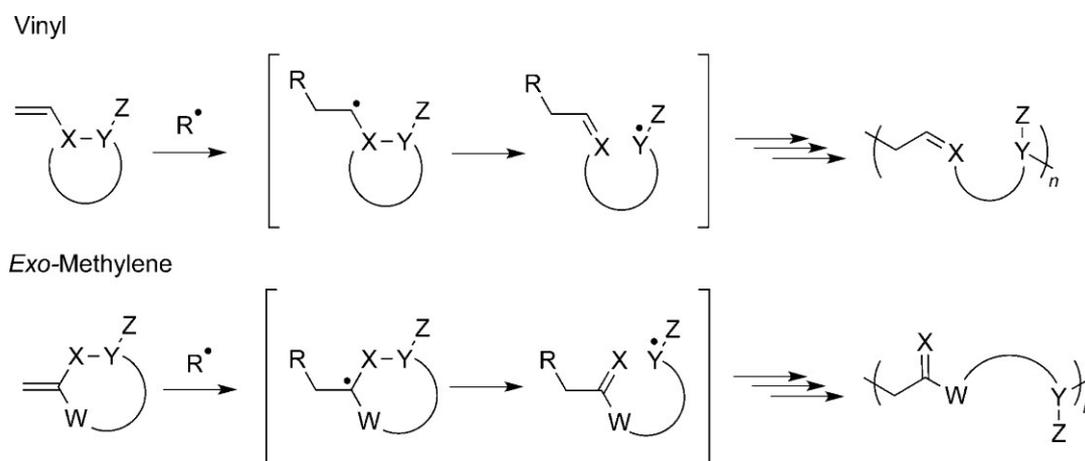


Figura 1 Polimerizzazione rROP applicata a due diversi monomeri.

Per essere polimerizzati tramite rROP, i monomeri ciclici devono soddisfare diversi criteri fondamentali:

1. Presenza di un Doppio Legame Carbonio-Carbonio: I monomeri devono contenere un doppio legame carbonio-carbonio, che funge da accettore radicalico.
2. Struttura Ciclica Distorta o Tensione d'Anello Elevata: I monomeri devono avere strutture cicliche con alta tensione d'anello riducendo così l'energia necessaria per l'apertura dell'anello e rendendo il processo di polimerizzazione più efficiente.
3. Radicale Stabilizzato: I monomeri devono generare un radicale stabilizzato durante il processo di apertura dell'anello. La stabilizzazione del radicale è cruciale per la propagazione della catena polimerica e per prevenire reazioni collaterali indesiderate.

Sono state individuate varie famiglie di monomeri in grado di soddisfare questi criteri (Figura 2):

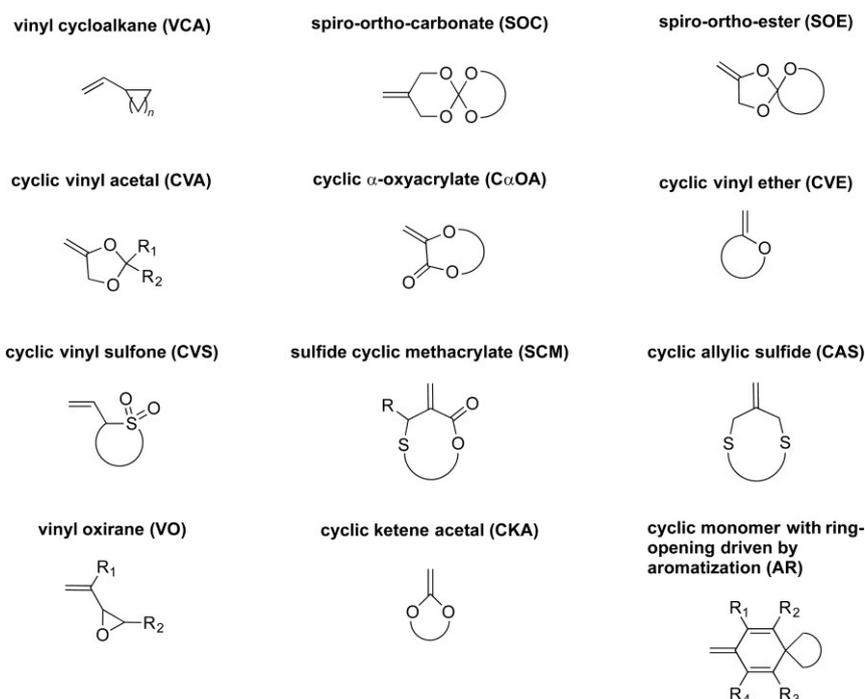


Figura 2 Monomeri adatti a polimerizzazione rROP.

Polimerizzazione per trasferimento reversibile di addizione-frammentazione (*Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer, RAFT*)

La polimerizzazione RAFT (*Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer*) è una tecnica avanzata di polimerizzazione radicalica e versatile utilizzata per la sintesi di (co)polimeri con una struttura ben definita e una distribuzione di massa molare stretta. Questa metodologia sfrutta un meccanismo di trasferimento di catena reversibile, che consente di controllare con precisione la distribuzione e il numero di unità monomeriche all'interno del (co)polimero, rendendola ideale per la produzione di materiali con proprietà specifiche e personalizzate. [3]

Il metodo RAFT può essere facilmente integrato in una polimerizzazione radicalica convenzionale aggiungendo un appropriato agente RAFT (*Chain Transfer Agent, CTA*) alla reazione e mantenendo gli stessi monomeri, iniziatori, solventi e temperature tipici delle polimerizzazioni radicaliche. Nella fase iniziale il radicale propagante (P^*) si lega all'agente RAFT, formando un intermedio radicalico (Figura 3). Questo intermedio poi si scinde, generando una catena polimerica con un gruppo terminale derivante dall'agente RAFT (macroRAFT o macroCTA) e un nuovo radicale (R^*). Quest'ultimo reagisce con il monomero per formare una nuova catena propagante (P^*). Il gruppo R dell'agente RAFT deve essere un buon gruppo uscente e capace di avviare efficacemente la polimerizzazione,

garantendo che la maggior parte delle catene sia iniziata da R^\bullet stesso piuttosto che dall'iniziatore. Durante questa fase si stabilisce un equilibrio rapido tra i radicali propaganti (P_n^\bullet e P_m^\bullet) e il macroRAFT (specie dormiente), assicurando che tutte le catene abbiano uguale probabilità di crescita e risultino in polimeri con bassa dispersità, cioè con distribuzione ristretta di lunghezze di catena. Una volta completata o interrotta la polimerizzazione, la maggior parte delle catene rimane in uno stato "vivente", legata cioè al frammento di agente RAFT iniziale. Nella polimerizzazione RAFT è fondamentale avere un iniziatore che fornisca i radicali necessari per avviare e sostenere la reazione, come nelle polimerizzazioni radicaliche convenzionali. [4]

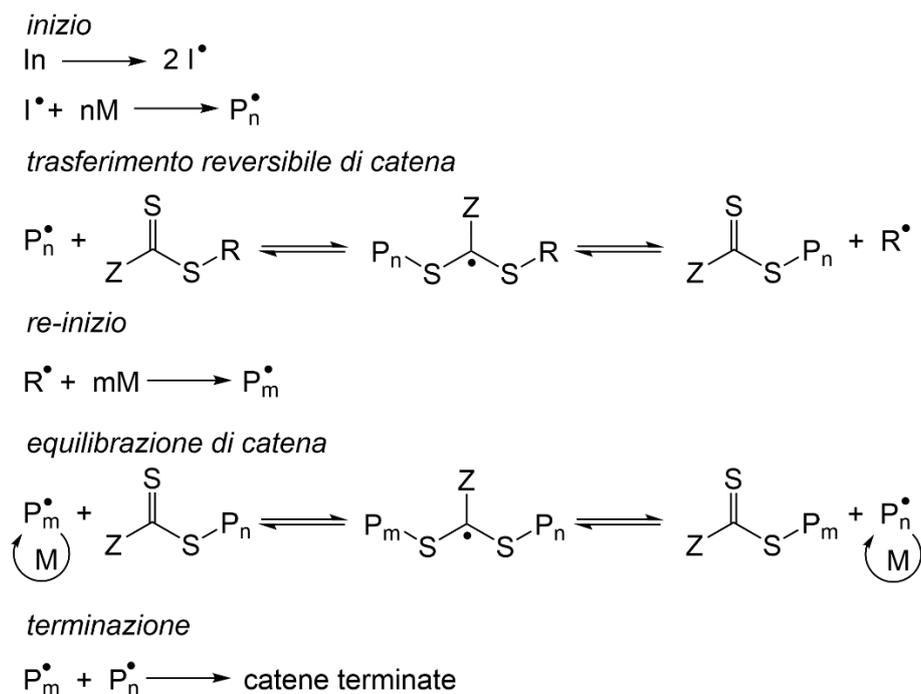


Figura 3 Meccanismo di polimerizzazione RAFT.

Al termine di una polimerizzazione effettuata utilizzando il metodo RAFT, la maggior parte delle catene polimeriche mantiene il gruppo terminale del CTA. Queste catene risultano quindi ancora viventi e possono essere utilizzate come agenti macro-RAFT per andare a polimerizzare un secondo monomero (B) e quindi formare un copolimero a blocchi AB (Figura 4), con peso molecolare controllato e bassa dispersità.

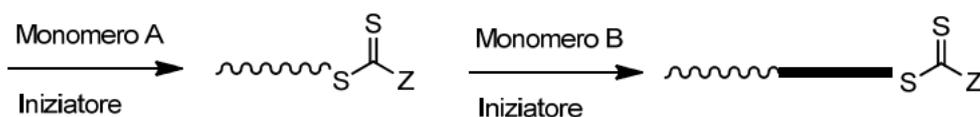


Figura 4 Copolimerizzazione a blocchi AB.

CAPITOLO 2: Monomeri per la sintesi di polimeri degradabili

Nella sintesi dei polimeri degradabili, uno dei punti cruciali è la scelta dei monomeri adatti che non solo devono garantire la degradabilità del polimero finale, ma anche essere agevolmente sintetizzabili. Inoltre, devono possedere caratteristiche chimico-fisiche compatibili con l'applicazione prevista e comparabili a quelle dei monomeri sintetici tradizionali. È fondamentale che i monomeri selezionati possano essere incorporati nella struttura del polimero senza compromettere la sua integrità e funzionalità.

Ad oggi sono diversi gli studi focalizzati su alcune classi di monomeri (Figura 2) che si sono dimostrati adatti per soddisfare le caratteristiche ricercate.

2.1 Cheteni acetali ciclici (*Cyclic Ketene Acetals*, CKA)

Una classe di monomeri ciclici che negli ultimi decenni ha suscitato particolare interesse nella chimica di sintesi dei polimeri, è quella dei cheteni acetali ciclici, CKA.

Si tratta di composti organici che presentano una struttura a forma di anello e contengono i gruppi funzionali acetale (Figura 5).

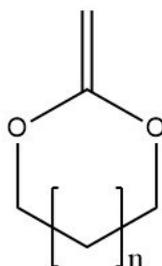


Figura 5 Struttura generale di un CKA.

La classe dei cheteni acetali ciclici è estremamente ampia grazie alla possibilità di variare le sostituzioni chimiche all'interno della loro struttura. Questa diversità consente di modulare le proprietà fisico-chimiche dei polimeri ottenuti, come la solubilità, la stabilità termica e la reattività.

I cheteni acetali ciclici (CKA) sono particolarmente significativi nella polimerizzazione ad apertura di anello radicalica (rROP) durante la quale viene sfruttata la loro struttura ciclica che si apre a formare polimeri attraverso una reazione a catena radicalica. [5]

2.2 Copolimerizzazione di cheteni acetalici ciclici con acrilammide

Ad oggi la polimerizzazione radicalica ad apertura ad anello di cheteni acetalici ciclici è considerata uno degli approcci più promettenti per ottenere polimeri degradabili vinilici. Tuttavia, questi materiali presentano una scarsa degradazione idrolitica, soprattutto in condizioni fisiologiche, che non li rende in grado di competere con poliesteri tradizionali quali acido polilattico-co-glicolico (PLGA) e acido polilattico (PLA).

Un recente studio ha focalizzato l'interesse proprio sull'esigenza di introdurre gruppi esteri nel *backbone* polimerico, tramite la polimerizzazione ad apertura d'anello di cheteni acetalici ciclici, per ottenere poliesteri paragonabili a quelli più comuni ma dotati della capacità di degradarsi in acqua.

La ricerca si è concentrata sulla copolimerizzazione di cheteni acetalici ciclici con acrilammide (AAM, Figura 6.a) per ottenere copolimeri con caratteristiche chimico-fisiche definite e adatti alla degradazione idrolitica. Per modulare proprietà quali idrosolubilità e temperatura critica di soluzione superiore (UCST) (Figura 7), sono stati sintetizzati copolimeri contenenti ciascuno un diverso CKA, in particolare sono stati impiegati: 5,6-benzo-2-metilene-1,3-diossepano (BMDO), 2-metilene-4-fenil-1,3-diossolano (MPDL) e 2-metilene-1,3-diossepano (MDO) (Figura 6.b).

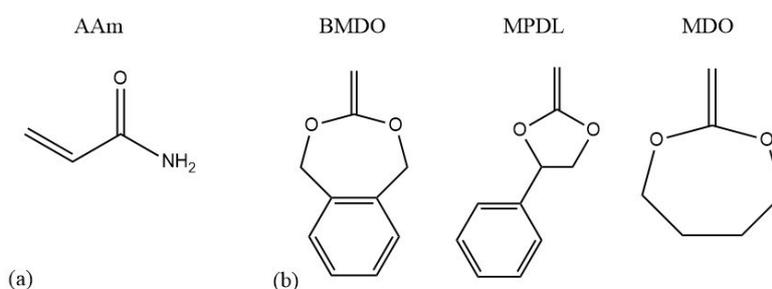


Figura 6 (a) Acrilammide, AAm (b) 5,6-benzo-2-metilene-1,3-diossepano, BMDO; 2-metilene-4-fenil-1,3-diossolano, MPDL; 2-metilene-1,3-diossepano, MDO.

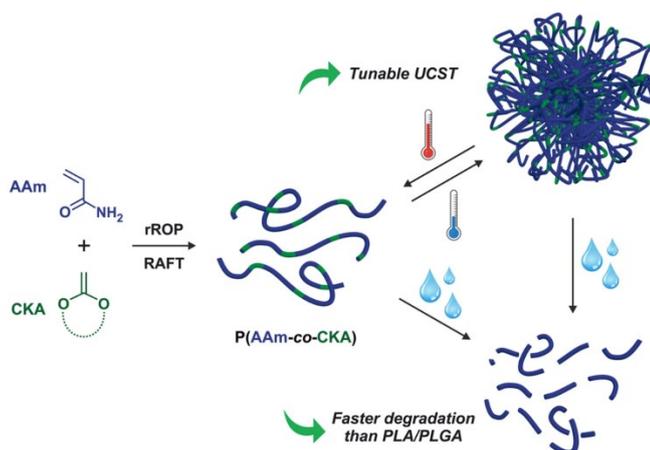


Figura 7 Sintesi di P(AAm.co-CKA) definiti tramite RAFT che presentano UCST biologicamente rilevante e una degradazione idrolitica significativa.

2.3 Caratteristiche dei copolimeri ottenuti

Lo studio eseguito si è quindi focalizzato sulla necessità di definire un sistema di copolimerizzazione che fosse basato sull'impiego dell'acrilammide associata alla polimerizzazione radicale ad apertura d'anello di CKA.

Come menzionato in precedenza la sintesi è stata effettuata impiegando tre diversi monomeri al fine di verificare la diversa influenza sulla solubilità, la termoresponsività e la degradazione dei copolimeri ottenuti (Figura 8).

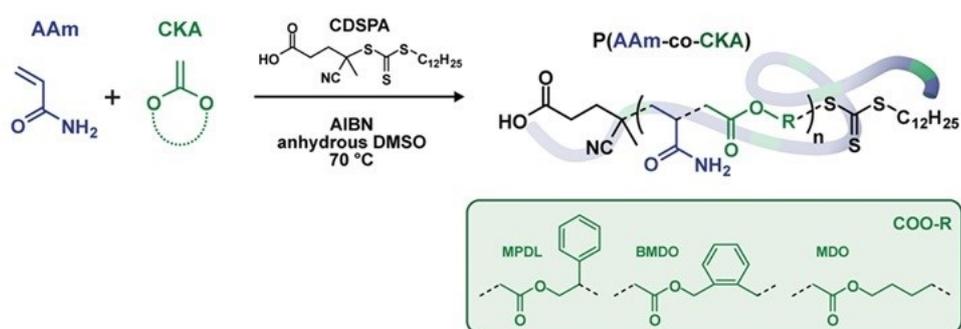


Figura 8 Polimerizzazione mediata da RAFT tra acrilammide (AAm) e cheteni acetali ciclici (CKA).

I primi esperimenti sono stati condotti utilizzando MPDL, data la sua struttura radicalica aperta molto simile a quella dello stirene, e quindi alla formazione di un radicale abbastanza stabilizzato. Sono stati ottenuti copolimeri caratterizzati da diverse frazioni molari di MPDL tramite copolimerizzazione mediata da RAFT in dimetilsolfossido (DMSO) anidro, variando la quantità relativa iniziale dei due comonomeri. I copolimeri hanno mostrato una buona conversione dei monomeri con dispersità principalmente basse. La loro solubilità in acqua è stata testata rivelando una transizione di tipo UCST per i copolimeri con una maggiore quantità di MPDL. Questo dimostra che il controllo della frazione di MPDL permette di regolare le proprietà termoresponsive e in particolare questa temperatura critica, ovvero la temperatura al di sotto della quale i copolimeri diventano insolubili in acqua.

Invece i copolimeri ottenuti utilizzando MDO, P(AAm-co-MDO), hanno riportato risultati simili in termini di caratteristiche macromolecolari, ma non hanno mostrato una transizione UCST.

I copolimeri P(AAm-co-BMDO) sono stati ottenuti allo stesso modo mediante copolimerizzazione in DMSO anidro. È stato osservato che all'aumentare della concentrazione di BMDO nel contenuto iniziale di comonomeri diminuiva la conversione totale dei monomeri, ma allo stesso tempo

aumentava la percentuale di unità BMDO incorporate aperte nel copolimero, suggerendo una maggiore suscettibilità all'idrolisi. In questo caso i copolimeri ottenuti hanno mostrato una transizione di fase UCST quando contenevano una quantità di BMDO ($FBMDO > 0.068$) e questo ha permesso di ottenere una gamma di UCST che comprende sia le temperature ambiente che quelle corporee.

2.4 Degradazione idrolitica

La degradabilità dei copolimeri ottenuti è stata testata in diverse condizioni, così da valutare la diversa risposta dei copolimeri in relazione al CKA utilizzato e alla quantità di monomero ciclico introdotta durante la sintesi.

La degradazione idrolitica dei copolimeri P(AAm-*co*-MDPL) è stata valutata in condizioni accelerate, rivelando una correlazione significativa tra il contenuto di MDPL e la degradabilità del materiale. I copolimeri con una bassa percentuale di MDPL hanno mostrato una ridotta diminuzione della massa molare, indicando una scarsa degradabilità, mentre quelli con un contenuto più elevato di MDPL hanno evidenziato una notevole riduzione della massa molare, dimostrando una degradabilità idrolitica più efficace.

I copolimeri p(AAm-*co*-BMDO) sono stati sottoposti alle medesime condizioni di degradazione e hanno mostrato una degradazione più pronunciata rispetto ai polimeri contenenti MDPL. Sono stati ottenuti risultati notevoli anche in condizioni fisiologiche (pH 7.4, 37 °C): i copolimeri hanno mostrato una buona degradazione idrolitica, indipendentemente dalla solubilità in ambiente acquoso e dal valore della temperatura critica superiore.

Anche i risultati ottenuti per i copolimeri P(AAm-*co*-MDO) sono stati notevoli. I polimeri hanno mostrato una rapida degradazione idrolitica in condizioni fisiologiche, nonostante la loro mancanza di termosensibilità.

I risultati ottenuti, sia in termini di proprietà dei polimeri che di degradazione, hanno ampliato l'ambito di applicazione del sistema di copolimerizzazione AAm/CKA, poiché in base alla natura del CKA e al suo contenuto, possono essere sintetizzati copolimeri definiti, solubili in acqua, insolubili o che manifestano UCST, e che dimostrano una rapida degradazione idrolitica in condizioni fisiologiche/acquose. [6]

CAPITOLO 3: Applicazioni biomediche

3.1 Biomateriali

Uno dei settori d'impiego di materiali polimerici degradabili è l'industria biomedica. Ad oggi l'impiego di questa tipologia di materiali è già piuttosto diffuso in questo campo, ma le tecniche di sviluppo e applicazione sono ancora oggetto di studio al fine di migliorare ulteriormente le prestazioni. I dispositivi biomedici vengono principalmente utilizzati per sostituire o trattare una o più funzioni del corpo umano e le aree di applicazione sono sempre più numerose e specifiche: dalla sostituzione di parti malate o mancanti, all'assistenza nella guarigione, al ripristino di capacità funzionali, fino alla correzione di anomalie estetiche e funzionali. Questi dispositivi includono anche attrezzature chirurgiche e impianti per il rilascio controllato di farmaci.

I biomateriali, definiti come “*materiali sintetici progettati per un uso prolungato a contatto con mezzi biologici, minimizzando le eventuali reazioni avverse da parte dell'organismo*”, sono al centro dell'innovazione e del progresso nell'industria biomedica. La scelta di materiali sempre più promettenti e adatti per sostituire o trattare diverse funzioni del corpo umano rappresenta infatti una delle principali sfide, con l'obiettivo di sviluppare soluzioni che siano non solo biocompatibili, ma anche in grado di soddisfare specifiche esigenze funzionali. [7]

3.2: Dispositivi per il rilascio controllato di farmaci

I biomateriali utilizzati in questo settore vengono classificati in base alla loro natura chimica o in funzione dell'interazione che si instaura tra il dispositivo e la parte dell'organismo in cui viene impiantato. È fondamentale considerare che l'interazione tra il materiale e l'ambiente biologico è reciproca: ogni dispositivo impiantato induce una risposta dell'organismo, e, contemporaneamente, l'organismo esercita un effetto sul materiale.

I dispositivi di natura polimerica fanno parte dei materiali non metallici. Una delle caratteristiche che contraddistingue questi materiali è appunto la degradabilità, ovvero la capacità di subire trasformazioni chimiche o fisiche da parte dell'organismo, che comportano una diminuzione del peso molecolare e di conseguenza anche una variazione delle proprietà meccaniche. In questo settore la degradabilità dei materiali assume un ruolo fondamentale per i dispositivi che, una volta svolta la loro funzione, devono essere eliminati dall'organismo possibilmente evitando ulteriori interventi di rimozione. Un esempio rilevante sono i sistemi utilizzati per il rilascio controllato di farmaci.

Questi dispositivi sono già ampiamente utilizzati nel campo medico e sono stati introdotti per superare alcune problematiche legate alla somministrazione tradizionale di farmaci, in particolare nelle terapie molto complesse o prolungate nel tempo. Alcune di queste problematiche sono: la mancanza di controllo sulla distribuzione del farmaco nell'organismo, la necessità di un rilascio rapido che può portare a somministrazioni ripetute e aumentare il rischio di tossicità, gli ostacoli biologici incontrati durante la somministrazione, soprattutto per via orale, e la possibilità di dimenticanza o noncuranza da parte del paziente.

L'impiego di dispositivi per il rilascio controllato dei farmaci all'interno del corpo umano ha permesso di superare molte di queste problematiche. A tale scopo vengono impiegate sia macromolecole di origine naturale, sia macromolecole sintetiche che sono in grado di consentire un maggiore tempo di permanenza del farmaco nel circolo sanguigno, una maggiore stabilità nei confronti degli enzimi e una diminuzione dell'antigenicità [8]. I materiali impiegati devono quindi assicurare delle caratteristiche specifiche, quali:

- biocompatibilità: la capacità del materiale di non provocare una risposta immunitaria negativa da parte dell'organismo;
- elevata purezza;
- emocompatibilità: la capacità di interagire con il sangue senza causare reazioni avverse.

I sistemi di rilascio di farmaci consentono quindi di mantenere livelli costanti di principio attivo nel sangue, e di modulare il tasso e la velocità di rilascio del farmaco, sollevando il paziente dalla responsabilità di gestire la terapia. [9]

3.3 Nanoparticelle degradabili

Le nanoparticelle polimeriche degradabili rappresentano una promettente tipologia di struttura utilizzata in ambito biomedico per il rilascio controllato di farmaci. Grazie alla loro capacità di incapsulare, trasportare e rilasciare il principio attivo in modo preciso e graduale, queste nanoparticelle possono migliorare l'efficacia terapeutica, riducendo al contempo gli effetti collaterali. Inoltre, la loro natura degradabile consente al corpo di eliminarle facilmente dopo aver svolto la loro funzione.

La sintesi di sospensioni acquose di nanoparticelle di polimeri degradabili per uso medico è di particolare interesse ed è oggetto di continui studi. Le nanoparticelle di poliesteri rappresentano un punto di partenza importante ed inoltre, alcuni poliesteri sono stati approvati per l'uso biomedico dalla

FDA (*Food and Drug Administration*), l'agenzia statunitense responsabile della regolamentazione di alimenti, farmaci e dispositivi medici. Tuttavia, nonostante questi vantaggi, i poliesteri presentano ancora limitazioni significative in termini di variazione strutturale, funzionalizzazione e possibilità di creare architetture sofisticate. Un ulteriore ostacolo è rappresentato dal fatto che la maggior parte delle formulazioni a base di poliesteri sono ottenute utilizzando solventi organici, poiché la sintesi in ambiente acquoso risulta particolarmente complessa.

Al contrario, i polimeri vinilici sintetizzati tramite polimerizzazione radicalica mostrano alta diversità strutturale e facilità di funzionalizzazione, con il vantaggio di poter essere sintetizzati in mezzi acquosi. Ciò nonostante, la loro applicazione nel settore biomedico risulta limitata dalla loro non degradabilità che potrebbe causare l'accumulo tossico di materiali estranei all'interno dell'organismo.

Nonostante i recenti progressi nella copolimerizzazione radicalica ad apertura d'anello di cheteni acetali ciclici, che è appunto una delle strategie più efficaci per incorporare gruppi esterei nei polimeri vinilici, la preparazione di sospensioni acquose di nanoparticelle degradabili tramite rROP rimane ancora in fase iniziale. Dunque, un processo di polimerizzazione robusto e semplice, in grado di produrre sospensioni acquose di particelle tipo poliesteri degradabili, è ancora un'esigenza non soddisfatta.

Uno studio recente ha focalizzato il proprio interesse proprio nella definizione di una tecnica di sintesi efficace e semplice, che permettesse di ottenere nanoparticelle di copolimeri a blocchi con nucleo degradabile.

3.4 Metodo di sintesi

Il punto di partenza nella ricerca di un metodo adeguato è stata la *Polymerization-Induced Self-Assembly* (PISA), una delle tecniche più versatili e robuste per generare nano-oggetti basati su copolimeri a blocchi. Si tratta di una tecnica avanzata di sintesi polimerica che permette simultaneamente la formazione di copolimeri e la loro auto-organizzazione in strutture ordinate, come vescicole, sfere o, come nel caso in esame, nanoparticelle. Il metodo di sintesi è stato sviluppato in due fasi che combinano PISA e rROP, da cui il nome rROPISA. Questo processo, originariamente utilizzato per produrre nanoparticelle in solventi non polari, è stato completamente rivisitato per ottenere sospensioni acquose di nanoparticelle degradabili. Per dimostrare la robustezza e la riproducibilità della tecnica, questa è stata applicata con successo ai tre principali CKA utilizzati in rROP, ovvero MDPL, MDO, e BMDO, insieme al monomero vinilico lauril metacrilato LMA. La

sintesi è stata effettuata in presenza di polietilenglicole metacrilato (POEGMA) che è un polimetacrilato contenente unità laterali di polietilene glicole e che può essere sintetizzato utilizzando un agente di trasferimento di catena e quindi un processo di polimerizzazione RAFT. POEGMA nella struttura delle nanoparticelle serve come blocco polimerico idrofilo (Figura 9).

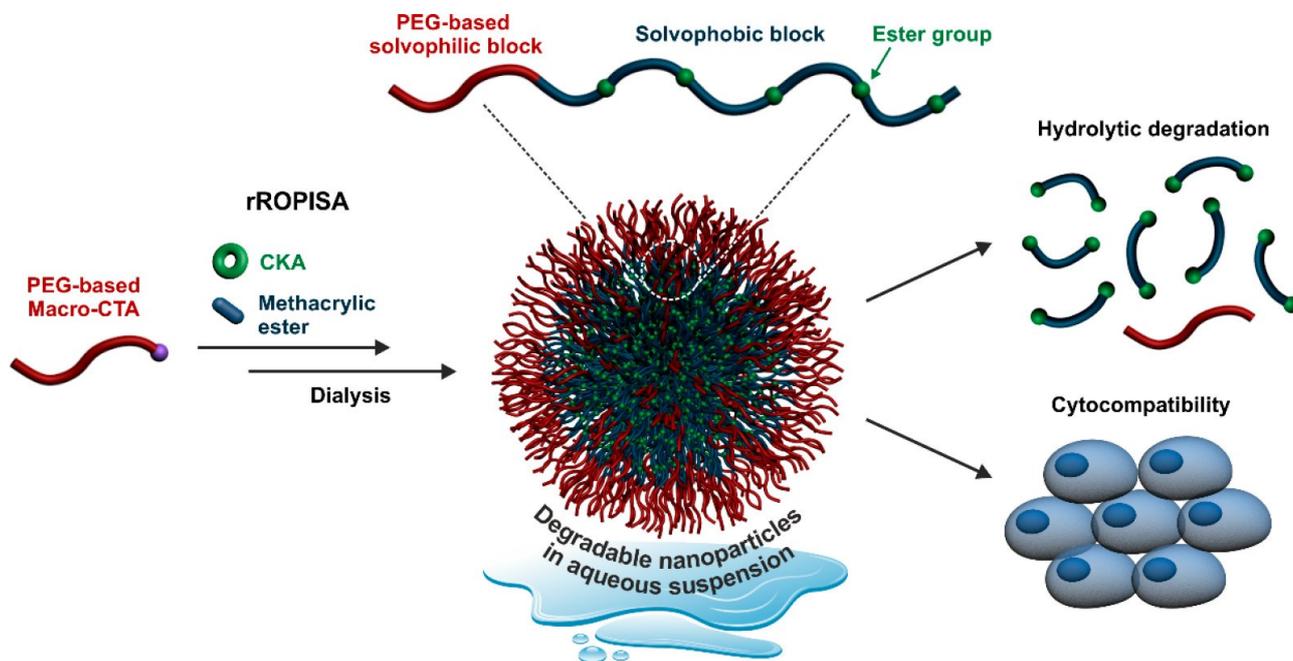


Figura 9 Sintesi di nanoparticelle degradabili tramite rROPISA da cheteni acetali ciclici, con trasferimento finale in acqua.

La sintesi delle nanoparticelle con nucleo degradabile ha richiesto dunque un processo a più fasi che coinvolge diverse tecniche di polimerizzazione (Figura 10):

1. Sintesi dell'agente di catena (agente RAFT): viene utilizzato il 4-ciano-4-(dodecil solfanyltiocarbonil)solfano pentanoico (CDSPA) come agente di trasferimento di catena per sintetizzare il POEGMA in maniera controllata;
2. Autoassemblaggio indotto dalla copolimerizzazione radicalica ad apertura d'anello (rROPISA): si procede con la rROPISA in DMF a 90 °C. questo processo implica la polimerizzazione radicalica ad apertura d'anello (rROP) degli acetali ciclici insieme al lauril metacrilato. Data la presenza dell'agente di trasferimento di catena al termine del blocco di POEGMA, questa parte del processo di polimerizzazione combina un meccanismo di tipo RAFT, in cui è coinvolto principalmente il lauril metacrilato, con la rROP del CKA che si incorpora nel *backbone* metacrilico. Durante questa fase avviene anche l'autoassemblaggio delle catene polimeriche in nanostrutture, dovuto principalmente alla scarsa solubilità in DMF del polilauril metacrilato. Perciò, man mano che il copolimero cresce le catene tendono ad assemblarsi in nanoparticelle con un nucleo di polilauril metacrilato contenente anche unità di CKA aperto, stabilizzato da un guscio formato dai blocchi di POEGMA solubili in DMF.

3. Trasferimento in acqua: le nanoparticelle ottenute vengono trasferite in acqua, dove formano sospensioni acquose stabili. Questo è il passaggio cruciale per renderle applicabili in campo biomedico o ambientale dove è necessaria la compatibilità con l'acqua.

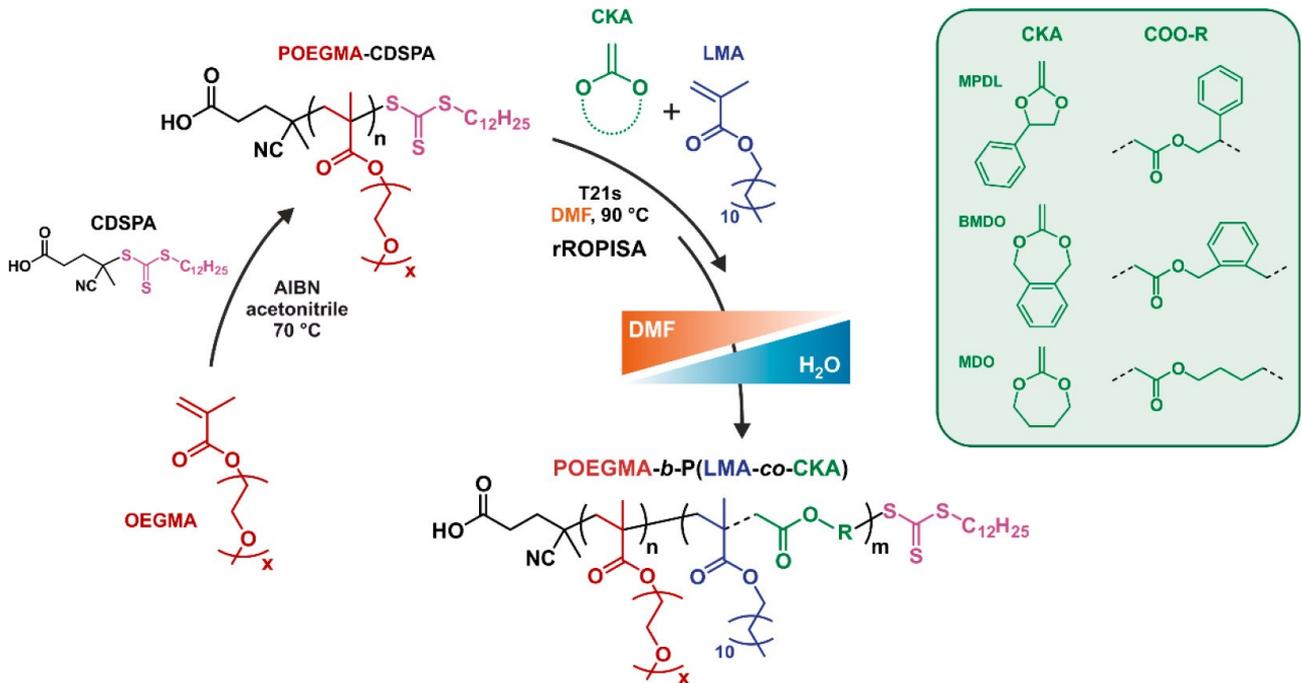


Figura 10 Schema di sintesi delle nanoparticelle con nucleo degradabile.

Le nanoparticelle ottenute, contenenti segmenti di POEGMA e P(LMA-co-CKA), hanno dimostrato una distribuzione granulometrica ristretta con dimensioni comprese tra 80 e 250 nm e un contenuto di CKA regolabile fino al 21% molare. Inoltre, le nanoparticelle hanno mostrato una rapida e significativa degradazione idrolitica (<24 ore) in sospensione acquosa, con una riduzione del peso molecolare fino al 95%, simile ai copolimeri liberi. Questo processo di polimerizzazione ha quindi permesso di ottenere nanoparticelle con caratteristiche specifiche come degradabilità, biocompatibilità e citocompatibilità, idonee per applicazioni all'interno del corpo umano. [10]

3.5 Microparticelle degradabili per incapsulamento

L'uso di microparticelle o microperle non degradabili è attualmente molto diffuso sia nei prodotti per la cura personale, come nel settore cosmetico, ma anche in ambito medico. Sebbene siano particelle di dimensioni molto ridotte, nell'ordine dei micrometri, l'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche stima che ogni anno ne vengano utilizzate circa 145000 tonnellate, di cui circa 42000 tonnellate finiscono nell'ambiente. Per affrontare questo problema, l'Agenzia sta lavorando all'implementazione di nuove legislazioni per limitare l'uso estensivo di microformulazioni non degradabili. Questa

esigenza si estende anche al settore biomedico, dove le microparticelle degradabili rappresentano un sistema promettente per il rilascio controllato di farmaci.

In linea con queste nuove prospettive, uno studio si è concentrato sulla formulazione di microparticelle degradabili e sul loro utilizzo per l'incapsulamento e il rilascio in vitro. In particolare, è stato sviluppato un copolimero degradabile a base di acetato di vinile (VAc) e MDO attraverso un processo di polimerizzazione rROP.

A differenza delle ricerche precedenti, focalizzate principalmente sulla sintesi di tali polimeri, è stata dimostrata anche la loro applicabilità in uno studio di incapsulamento utilizzando la curcumina come molecola attiva.

3.6 Sintesi delle microparticelle e risultati ottenuti

In primo luogo, sono stati sintetizzati una serie di copolimeri P(VAc-co-MDO), conducendo rROP di MDO con VAc, e l'incorporazione di unità degradabili nella catena è stata controllata sistematicamente variando la quantità di MDO iniziale dall'8 all'85% molare. Sono stati sintetizzati anche i corrispondenti omopolimeri, poli(VAc) e poli(MDO), in modo da poterne confrontare le proprietà.

In secondo luogo, sono stati formulati in microparticelle tutti i copolimeri e anche i rispettivi omopolimeri, utilizzando la tecnica di evaporazione del co-solvente, ottenendo microparticelle sferiche con dimensioni comprese tra i 5 e i 10 μm (Figura 11).

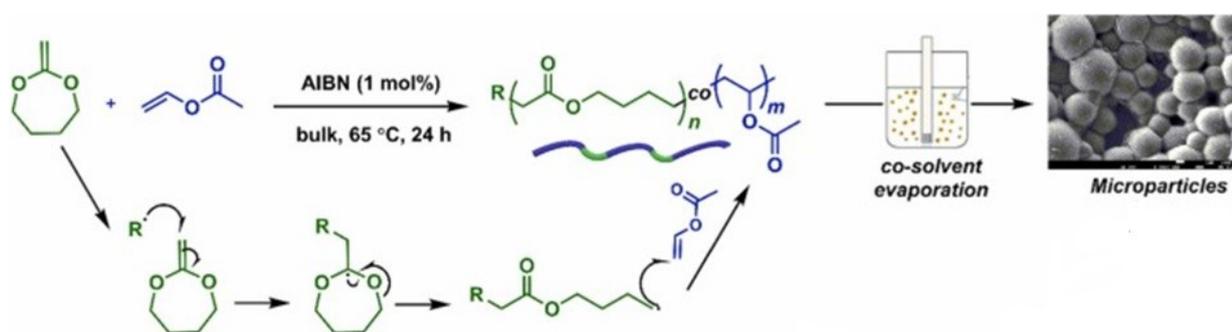


Figura 11 Sintesi dei copolimeri P(VAc-co-MDO) e delle corrispondenti microparticelle.

Le microparticelle derivanti da alcuni copolimeri si sono però dimostrate instabili, probabilmente a causa della bassa temperatura di transizione vetrosa e dell'elevata quantità di MDO presente nella catena. Tra i copolimeri sintetizzati, il P[VAc(0.92)-co-MDO(0.08)] ha dato particelle stabili, risultando il più adatto per le fasi successive di studio.

In terzo luogo, è stato valutato il profilo di incapsulamento e rilascio della curcumina, utilizzando P[VAc(0.92)-*co*-MDO(0.08)]. Durante l'incapsulamento sono state testate diverse percentuali in peso di carico attivo rispetto al peso del polimero e sono state valutate l'efficienza di incapsulamento (EE) e il contenuto di carico (LC). Il risultato migliore è stato ottenuto con un carico del 6% che ha presentato un'EE del 46.4% e un LC del 2.7%.

Infine, sono stati condotti studi sulla degradabilità di un copolimero simile, P[VA(0.88)-*co*-MDO(0.12)], dove il blocco di PVAc è stato convertito in polivinil alcol (PVA) per idrolisi. Il copolimero ha mostrato una degradabilità dell'89% entro 28 giorni, confermando il potenziale del copolimero per applicazioni biomediche. La degradabilità di P(VAc-*co*-MDO) non è stata testata a causa della sua insolubilità nei test standard.

Considerando le crescenti restrizioni sull'uso di microformulazioni non degradabili, questo studio offre prospettive significative per la potenziale applicazione di copolimeri degradabili per prodotti farmaceutici e per la cura personale. [11]

3.7 Biodegradazione dei dispositivi impiantabili

L'accettabilità di un materiale per un dispositivo medico è determinata dalla sua performance nel tempo e dall'affidabilità della vita prevista, per questo nella fase di sviluppo è prevista una selezione attenta e test preclinici specifici. Nonostante ciò, nei test preliminari risulta sempre difficile replicare tutte le condizioni d'impianto e quindi non sempre è possibile fare previsioni affidabili tenendo conto di tutte le variabili che causano il deterioramento dei dispositivi, che possono essere costituenti del corpo, altri componenti del dispositivo o anche fattori esterni.

Nei polimeri soggetti a degradazione chimica in vivo, i processi e le interazioni che producono effetti negativi sono stati identificati tramite l'analisi dei prodotti di degradazione e dei metaboliti, implicando sempre l'idrolisi o l'ossidazione come componenti essenziali del processo.

L'idrolisi è la scissione di gruppi funzionali molecolari tramite attacco da parte di molecole di acqua, catalizzata da acidi, basi, sali o enzimi. I polimeri idrolizzabili contengono gruppi funzionali come esteri, ammidi uretani e anidridi, e mostrano diversi tassi di degradazione a seconda delle caratteristiche molecolari e morfologiche; infatti, la velocità di degradazione dipende dal numero di unità idrolizzabili, dalla polarità, dalla cristallinità e dalla densità di reticolazione.

Il corpo umano è un ambiente di reazione altamente controllato, mantenuto generalmente a 37 °C e pH 7.4. Tuttavia, fattori come variazioni locali di pH dovute a infezioni o infiammazioni possono

accelerare l'idrolisi. Inoltre, ioni come il fosfato, presenti nei fluidi extracellulari, ed enzimi idrolitici come proteasi, esterasi e lipasi, derivati dalle cellule, fungono da catalizzatori specifici, facilitando la scissione di gruppi funzionali labili in acqua.

Per quanto riguarda la biodegradazione ossidativa, sebbene siano molti i polimeri soggetti a questo processo, ancora non sono noti i singoli passaggi del processo. Nonostante ciò, fattori come la frequenza dei gruppi funzionali idrolizzabili, l'idrofobicità e la cristallinità, sono utili per prevedere la resistenza dei polimeri all'ossidazione.

La degradazione ossidativa può avvenire direttamente ad opera dell'organismo. In queste circostanze, l'organismo genera delle specie molecolari che potenziano i processi ossidativi sul polimero. Queste molecole reattive derivano da cellule fagocitiche attivate (neutrofili e macrofagi), cellule specializzate nell'inglobare particelle estranee, attivate in risposta alla lesione e alle caratteristiche del corpo estraneo. I neutrofili avviano un potente attacco chimico entro i primi giorni, mentre i macrofagi continuano il processo per periodi più lunghi. Entrambi metabolizzano l'ossigeno per formare un anione superossido (O_2^-) che può trasformarsi in ossidanti più potenti e innescare la reazione sul polimero. L'enzima superossido dismutasi catalizza la conversione del superossido in perossido di idrogeno che, in presenza di mieloperossidasi, si converte in acido ipocloroso, un potente ossidante per i biomateriali.

Le attività dei neutrofili e dei macrofagi si risolvono entro poche settimane dal momento dell'impianto. Tuttavia, poiché il corpo estraneo permane a lungo nell'organismo, un tentativo continuo di fagocitosi di quest'ultimo provoca un rilascio prolungato di sostanze chimiche sul biomateriale. Questo fenomeno contribuisce alla degradazione chimica a lungo termine del polimero.

[12]

Conclusioni

La degradabilità dei polimeri sta acquisendo un'importanza crescente dovuta alla consapevolezza dei danni ambientali causati da materiali non degradabili e quindi difficilmente smaltibili. Ad oggi però l'interesse per questi nuovi materiali si sta espandendo anche in altri settori, come per esempio quello biomedico: la possibilità di ottenere nuovi materiali con un ciclo di vita limitato e controllato, fornisce le basi per progettare sistemi e dispositivi biomedici sempre più all'avanguardia.

I risultati raggiunti fino ad ora nella sintesi di questi polimeri sono molto promettenti e hanno già fornito materiali alternativi a quelli tradizionali. Tuttavia, è necessaria una continua ricerca per ottimizzare in ogni aspetto la sintesi e il successivo utilizzo di questi nuovi materiali. L'attenzione deve essere posta innanzitutto sulla definizione di metodi di sintesi efficaci, robusti e riproducibili, partendo dalla scelta dei monomeri più adeguati al caso poiché influiscono direttamente sulle proprietà chimico-fisiche e meccaniche del polimero.

Per quanto riguarda le applicazioni biomediche, è essenziale che gli studi si orientino verso ulteriori aspetti quali biocompatibilità e il ciclo di vita di questi materiali. In questo caso, non si tratta solo di sviluppare materiali alternativi degradabili, ma è necessario progettare sistemi e dispositivi compatibili con l'ambiente fisiologico, sia chimicamente che strutturalmente. Gli impianti e i sistemi di veicolo dei farmaci, essendo corpi estranei inseriti nell'organismo, devono essere progettati con estrema cura affinché non causino reazioni avverse. Inoltre, è altrettanto importante conoscere a fondo i tempi e i modi di degradazione, poiché questi fattori sono determinanti per il successo clinico e la sicurezza di questi materiali biomedici.

In sintesi, mentre la ricerca sui polimeri degradabili continua a mostrare risultati promettenti, resta ancora molto lavoro da fare per superare i limiti attuali e garantire che queste tecnologie possano essere applicate in modo sicuro ed efficace su larga scala, sia nel settore ambientale che in quello biomedico.

Bibliografia

- [1] Tombari Gaia, *Sintesi e caratterizzazione di polimeri anfifilici per il trasporto di materiale genetico*, 2012-2013.
- [2] Tardy, A.; Nicolas, J.; Gigmes, D.; Lefay, C.; Guillaneuf, Y.; *Chemical Reviews* **2017**, *117* (3), 1319–1406
- [3] Aliabadi, A; Hasannia, M; Vakili-Azghandi, M; Araste, F; Abnous, K; Taghdisi, S M; Alibolandi, M; *J. Mater. Chem. B* **2023**, *11*, 9325-9368.
- [4] Iacoli Emilio, *Sintesi e proprietà di copolimeri a blocchi anfifilici contenenti cromofori azobenzenici*, 2011-2012.
- [5] Luzel, B.; Gil, N.; Désirée, P.; Monot, J.; Bourissou, D.; Siri, D.; Gigmes, D.; Martin-Vaca, B.; Lefay, C.; Guillaneuf, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*(50), 27437-27449.
- [6] Bossion, A.; Zhu, C.; Guerassimoff, L.; Mougín, J.; Nicolas, J.; *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2873.
- [7] Di Bello, C.; Bagnò, A.; *Biomateriali Dalla scienza dei materiali alle applicazioni cliniche*; Pàtron Editore, Bologna (2016), 15-18.
- [8] Menotti Leonardo, *Stato dell'arte sulla messa a punto di matrici polimeriche per il rilascio controllato di farmaci*, 2020-2021.
- [9] Saraga Federico, *Sintesi di nanoparticelle polimeriche basate su acido (D, L-lattico-co-glicolico) per applicazioni in nanomedicina*, 2010-2011.
- [10] Zhu, C.; Denis, S.; Nicolas, J; *Chem. Mater.* **2022**, *34*, 1875-1888.
- [11] Reddy Mothe, S.; Ang, P.; Lau, H.; Bi Yinh Oh, A.; Thoniyot, P.; *Next Materials* **2023**, *1*, 100055.
- [12] Coury, A. J.; *Biomaterials Science* **2020**, 919-940.