

Corso di  
**Chimica delle Macromolecole I**

*Prof. R. URBANI*

Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche  
a.a. 2021-2022



**GEL di POLIMERI**

# GEL POLIMERICI

Caratteristica interessante di alcuni polimeri:  
formare gel acquosi (hydrogel)

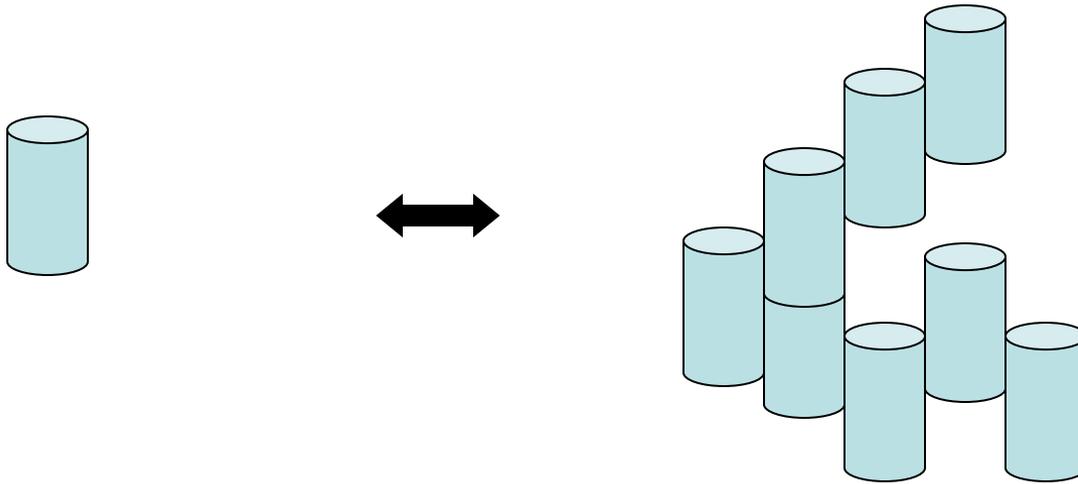
La definizione non è semplice:  
ha proprietà dei solidi e dei liquidi.

La presenza di un gel si verifica soprattutto mediante la misura  
delle proprietà viscosose del sistema.

**Gel di alginato**



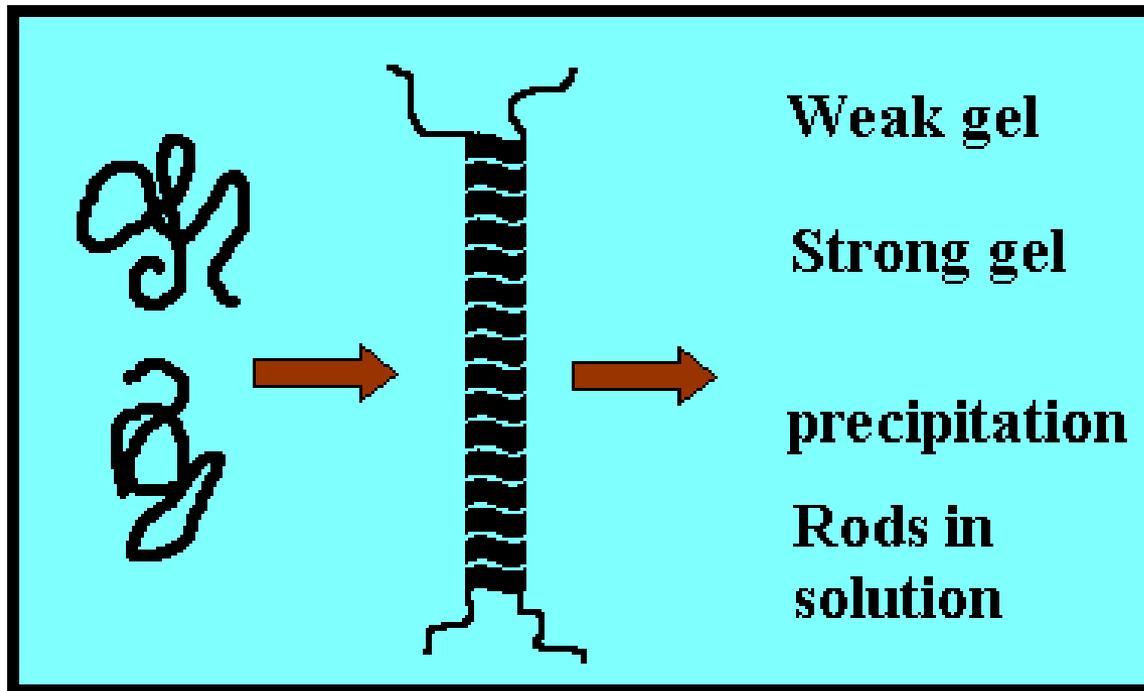
# Solubility



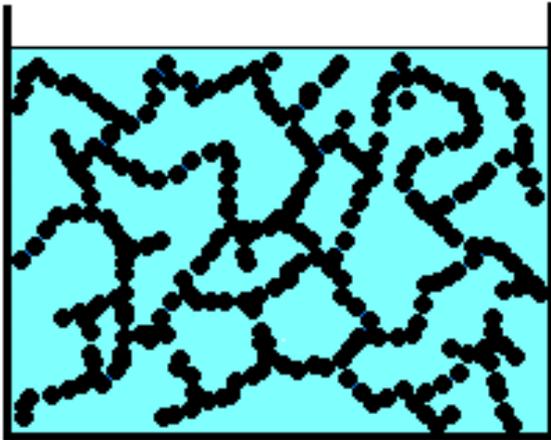
- Strong interaction with water = solubility
- Strong, extended interaction with polymer = insolubility (phase separation)
- Local, limited interaction with polymer = gelation

# Example: gelation/isolation of polysaccharides

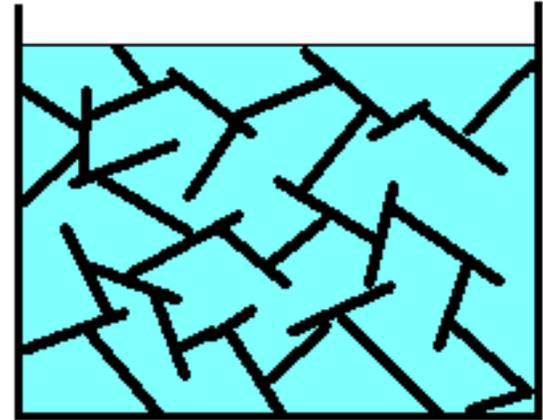
- Change temperature
- Change solvent quality
- Change ionic environment



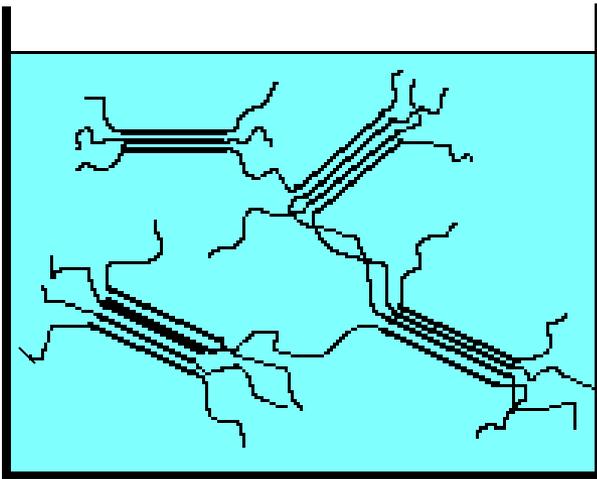
# Gel structures



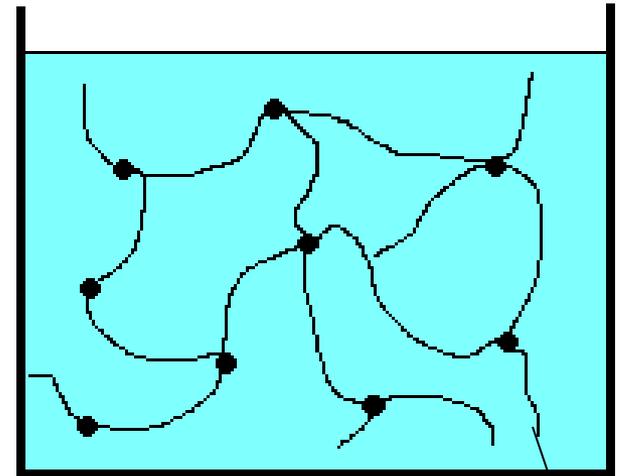
**Aggregates of spherical particles**



**Framework of Rod-like particles**



**Physical gel with crystalline junctions**



**Chemical gel -covalent junctions**

# Determinazione del gel-point

La variabile più importante è la **connettività**, cioè l'insieme di legami chimici o fisici che legano tra di loro le unità del materiale.

Durante la gelificazione il sistema evolve da una connettività su scala ridotta all'intero campione.

In una situazione intermedia è possibile identificare un punto in cui la connettività si espande.

# What's a gel ?



**P.J.Flory (1974)** ha definito i gels

**in quattro tipi sulla base di criteri strutturali:**

- 1) *Strutture lamellari strutturate*
- 2) *Network polimerici covalenti*
- 3) *Aggregazione fisica di polimeri, prevalentemente  
in conformazione coil ma con tratti di ordine locale.*
- 4) *Strutture disordinate di particolato su nano-,  
micro-scala*

Rimanendo nel campo dei polimeri, un gel è un **polimero reticolato** che ha assorbito una grande quantità di solvente.

I polimeri reticolati aumentano molto di volume quando assorbono i solventi.

I reticoli possono essere generati da **legami covalenti** (gel di poliacrilammide) o da **legami non covalenti** (gel fisici).

Per es. i gel polisaccaridici sono gel fisici la cui struttura è determinata dalla presenza di forze non covalenti:

- legami idrogeno
- interazioni ioniche
- forze di van der Waals



- Un gel in generale è costituito da una concentrazione di biopolimero molto bassa (0.1-1% w/v)
- **Si comporta come un solido (comportamento elastico) e come un liquido (comportamento viscoso)**
- Il liquido previene il **collassamento** del biopolimero in un aggregato che così potrebbe separarsi dalla soluzione, mentre il network biopolimerico **ritiene il liquido** all'interno della maglia tridimensionale.



Si forma quando una piccola quantità di solido è disperso in una quantità relativamente alta di solvente (di solito acqua), con proprietà di rigidità meccanica.

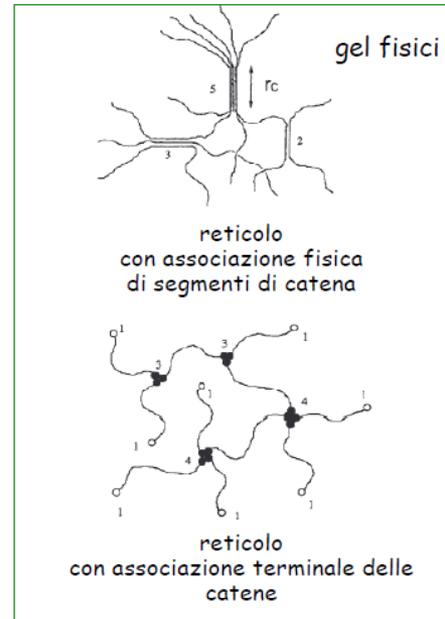
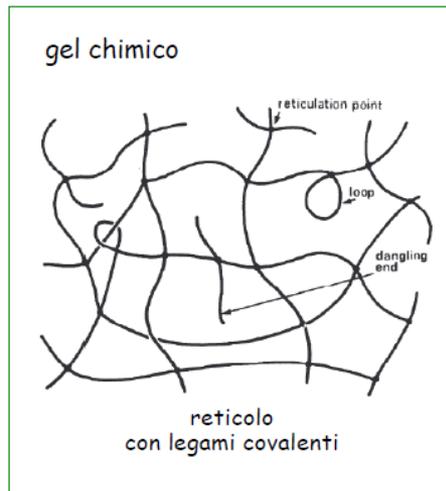


E' definito come un **fenomeno di aggregazione** di polimeri dove le forze attrattive e repulsive sono così bilanciate che si forma una rete o matrice terziaria ben ordinata.

I gel sono costituiti da matrici o reti tridimensionali di polimeri intrecciati e parzialmente associati in cui **è intrappolata l'acqua**.

È una rete continua di dimensioni macroscopiche immersa in un liquido e non presenta un flusso costante come i fluidi.

## Gel chimici e gel fisici

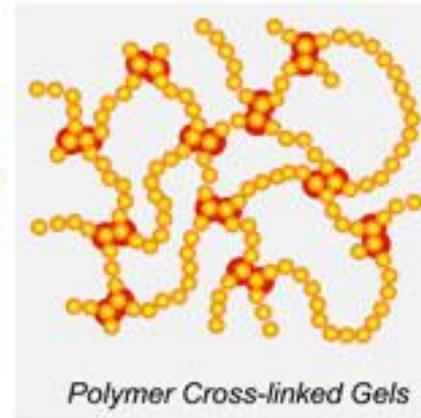
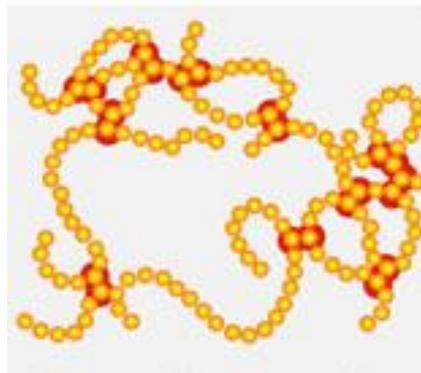
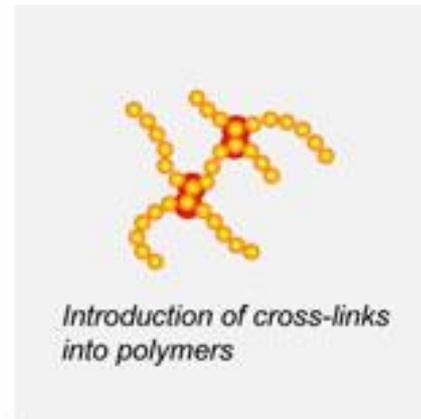
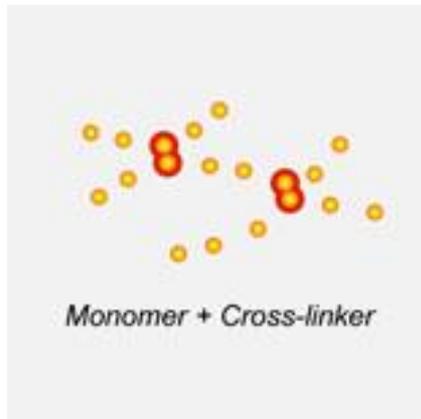


I gel vengono distinti in base al tipo d'interazione esistente fra le catene polimeriche in:

**Gel chimici**, nei quali il reticolo è assicurato da legami covalenti

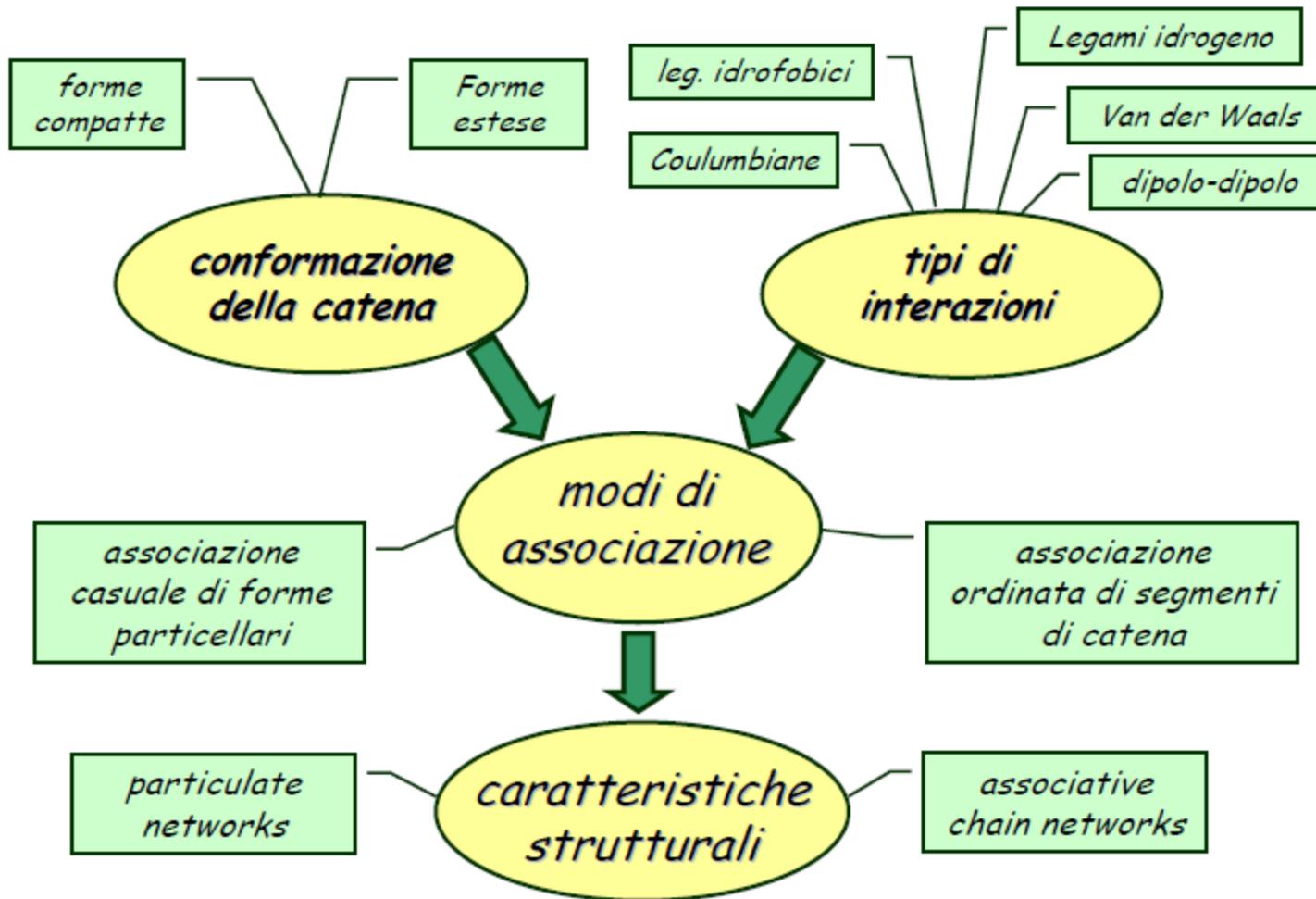
**Gel fisici**, caratterizzati da legami di tipo fisico.

## Schema generale della formazione di un gel chimico



# Gel fisici

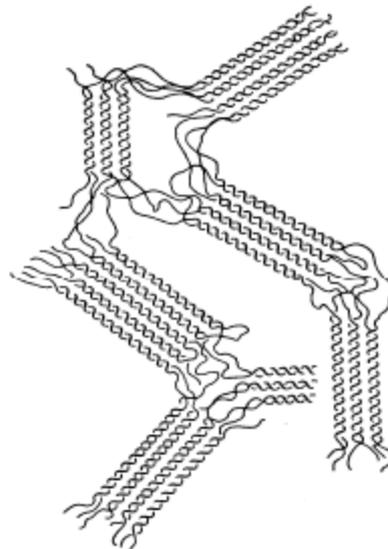
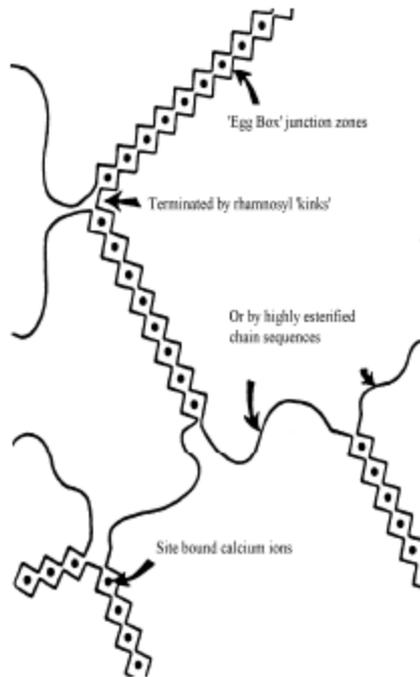
## Meccanismi di formazione



# Gel fisici

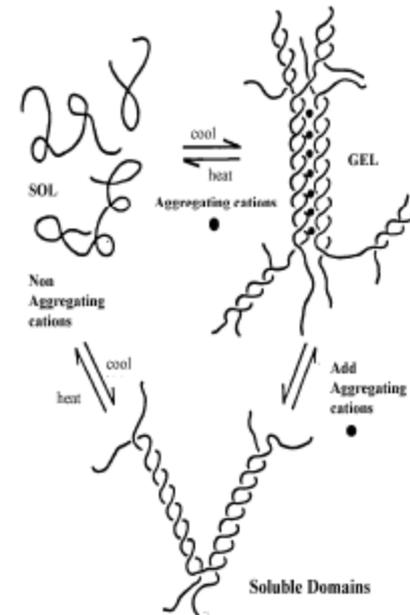
## Meccanismi di formazione nel campo dei polisaccaridi

### *pectato di calcio*

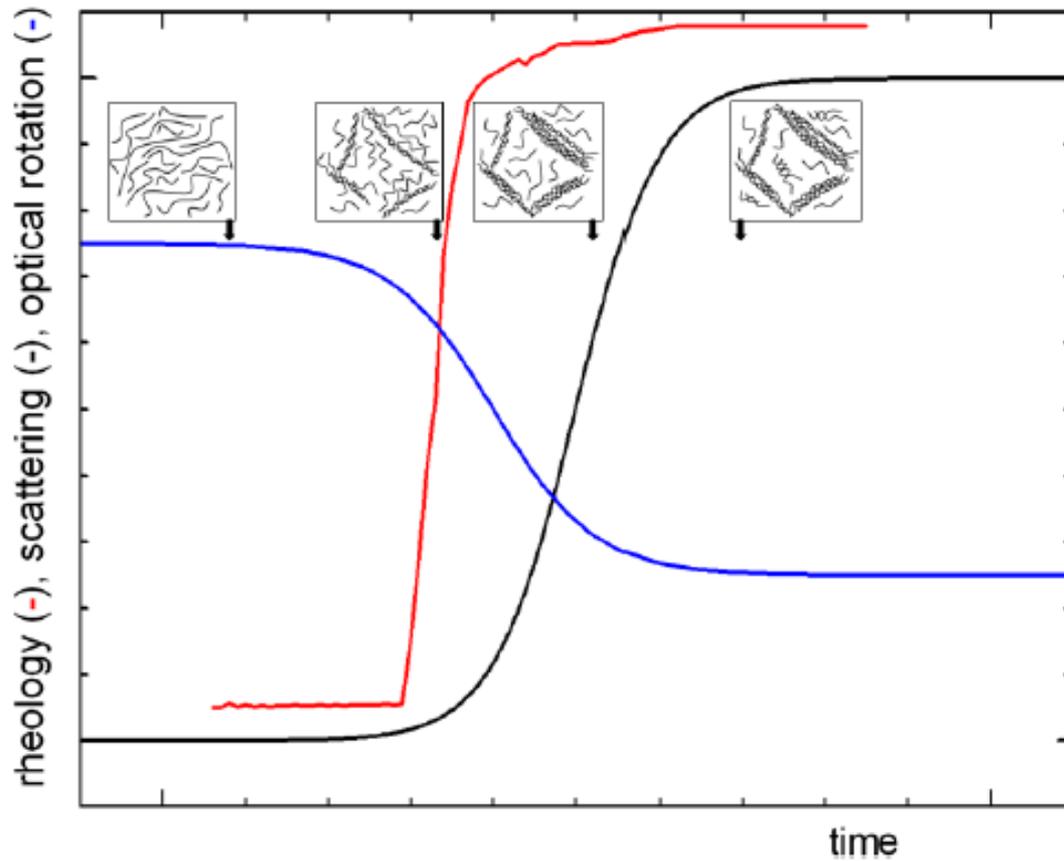


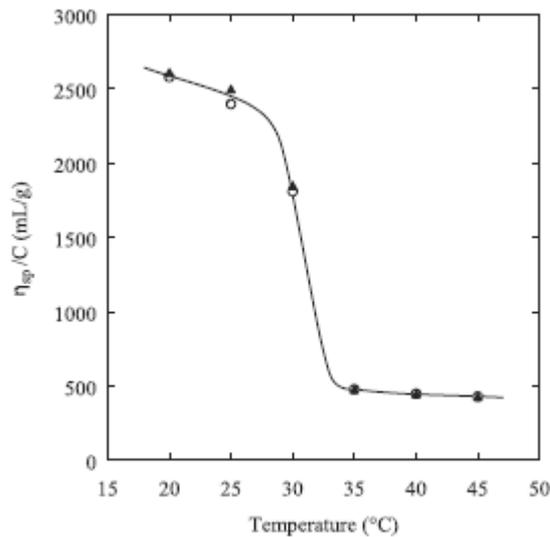
### *agarosio*

### *carrageenano*

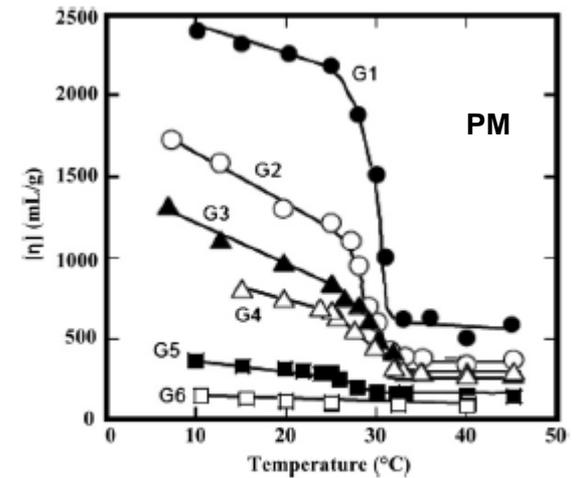


**Figure 1.** General mechanism (nucleation and growth) of gel formation as macroscopically measured by viscoelastic, optical and chiroptical properties. The insets show sketch of the polymer solution microstructure at the various stages.



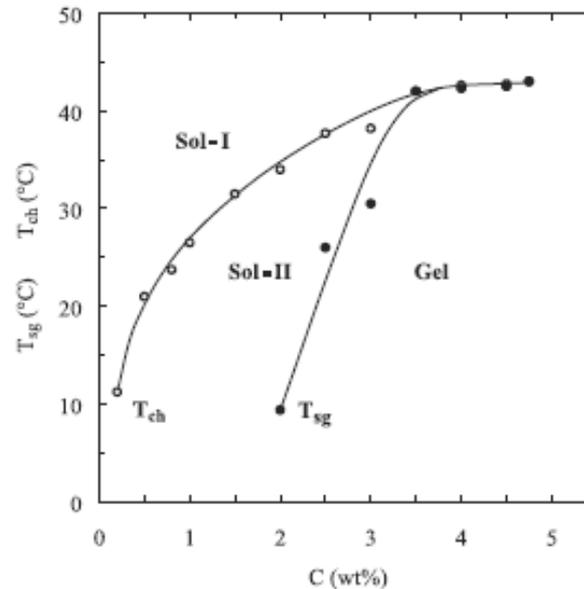


**Fig. 6** Temperature-dependence of reduced specific viscosity on heating ( $\blacktriangle$ ) and cooling ( $\circ$ ) for 0.05 wt %  $\text{Me}_4\text{N}^+$  gellan in 30 mM  $\text{Me}_4\text{NCl}$  (Crescenzi et al., 1987).



**Fig. 7.** Temperature-dependence of intrinsic viscosity,  $[\eta]$ , for  $\text{Na}^+$  gellan in 25 mM  $\text{NaCl}$  (Ogawa et al., 2006). The molecular weights (kD) of the samples studied (measured in the disordered state at 40 °C) were: G1: 120; G2: 71; G3: 62; G4: 57; G5: 32 and G6: 17.

## Transizione sol-gel



**Fig. 23.** Variation of coil-helix ( $\circ$ ) and sol-gel ( $\bullet$ ) transition temperatures ( $T_{ch}$  and  $T_{sg}$ ) on cooling (see Fig. 21) with concentration ( $C$ ) of  $\text{Na}^+$  gellan (NaGG-3; Table 1) in water; the region labelled Sol-I corresponds to solutions of disordered coils, Sol-II to ordered (helical) structures in solution, and Gel to continuous networks (Miyoshi & Nishinari, 1999a).

## **Studiare i gel in REOLOGIA**

### **Elasticità:**

Un materiale elastico ritorna alla sua forma e dimensione originale quando la forza viene rimossa.

Un materiale plastico si deforma facilmente, ma non si rompe.

### **Forza:**

Un materiale forte è caratterizzato da un'alta forza di rottura, cioè è necessaria una forte tensione per romperlo.

### **Rigidità:**

Un materiale rigido ha bisogno di una alta forza di tensione per produrre una piccola deformazione. E' difficile cambiare la sua forma.

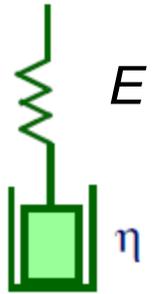
Un materiale flessibile ha una grande deformazione con una forza piccola – Non è difficile cambiare la sua forma.

Nell'ambiente, un materiale (polimerico) è destinato a rispondere a forze esterne.

I modi di rispondere sono diversi, ma raggruppabili in tre tipi:

- 1) **rigidamente**: come si comportano cristalli (polimerici) o materiali ceramici: lo sforzo viene sopportato dalle forze che tengono insieme atomi o molecole;
- 2) l'energia può essere utilizzata per deformazioni semipermanenti: **materiali viscoelastici** (polimeri non-cristallini);
- 3) L'energia può essere dissipata con deformazioni permanenti: **materiali plastici**.

I **sistemi polimerici** sono sostanze che si comportano sia come solidi che come fluidi. Le caratteristiche viscoelastiche sono legate alla struttura molecolare ossia alle **dimensioni** ed alla **flessibilità** delle catene macromolecolari.



solido elastico + liquido viscoso



corpo viscoelastico

J. C. Maxwell (1868)

Il sistema può immagazzinare e dissipare energia

**Modello di Maxwell:** modello 'strain additive'

$$\gamma = \frac{\sigma}{E}$$
$$\dot{\gamma} = \frac{\sigma}{\eta}$$



$$\gamma = \gamma_e + \gamma_v \rightarrow \dot{\gamma} = \dot{\gamma}_e + \dot{\gamma}_v$$

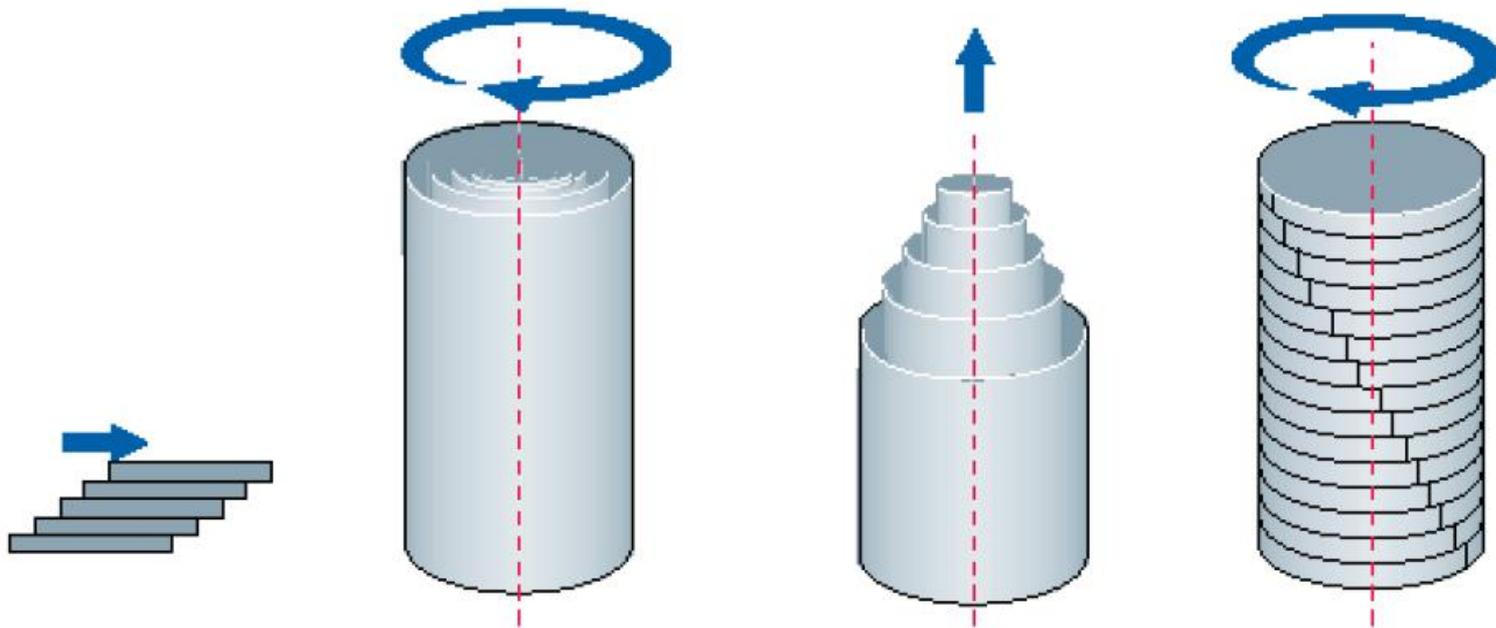
Tutti i sistemi liquidi possono essere studiati tramite i seguenti metodi:

### Curve di flusso (viscometry)

Si basano sulla relazione tra lo shear stress e lo shear rate quando il campione è sottoposto ad un **flusso di taglio**.

### Test in oscillazione

Si basano sulla relazione tra lo shear stress e lo shear rate quando il campione è sottoposto ad un **flusso di taglio oscillatorio** con una certa frequenza.

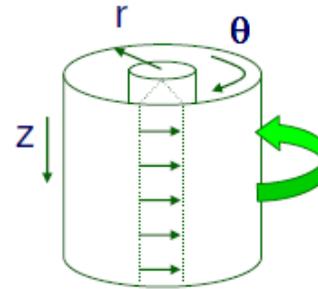


**Fig. 3.2** Different types of shearing.

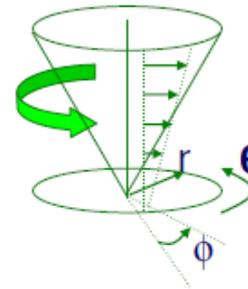
# Altri esempi di flussi di scorrimento (flussi viscosimetri)

forza motrice:  
contorno mobile

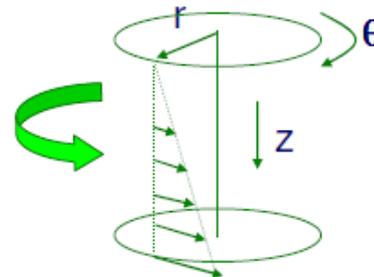
Cilindri coassiali  
(in moto rotazionale)



Cono/piastra



Piatti paralleli  
(in moto torsionale)



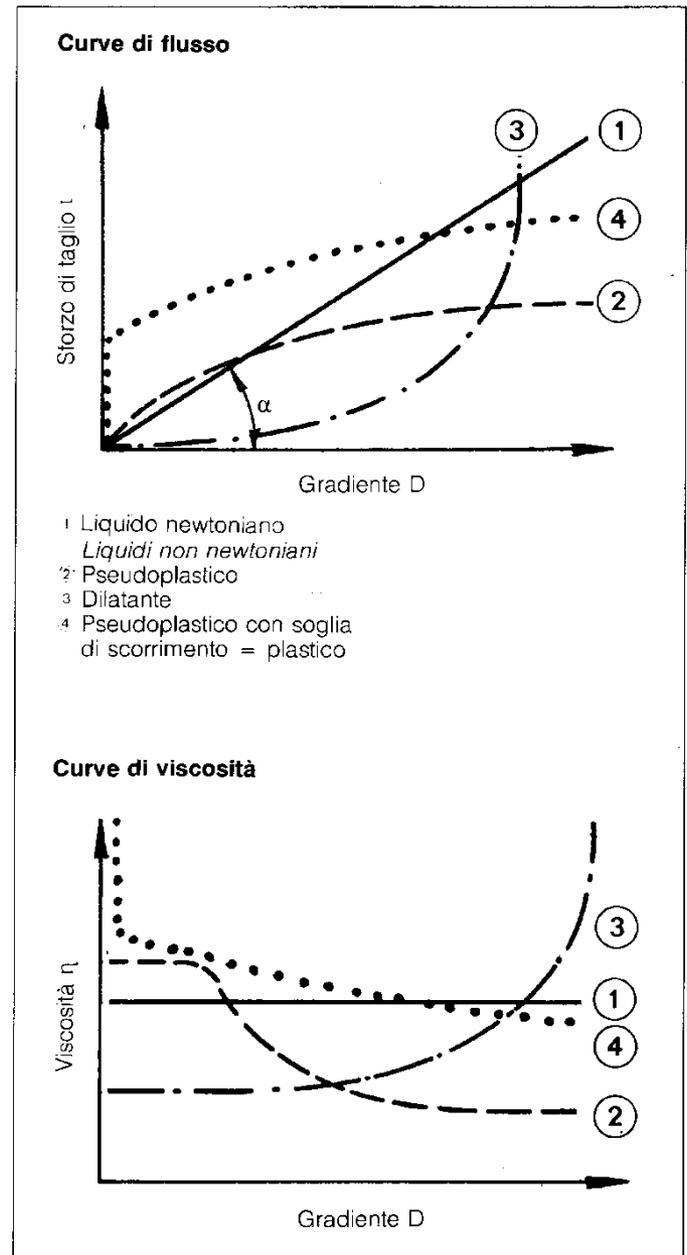
## Fluidi non newtoniani

Il comportamento dei fluidi non newtoniani si allontana sempre più dal modello descritto da Newton in relazione alla tipologia delle molecole disperse e dalla loro concentrazione.

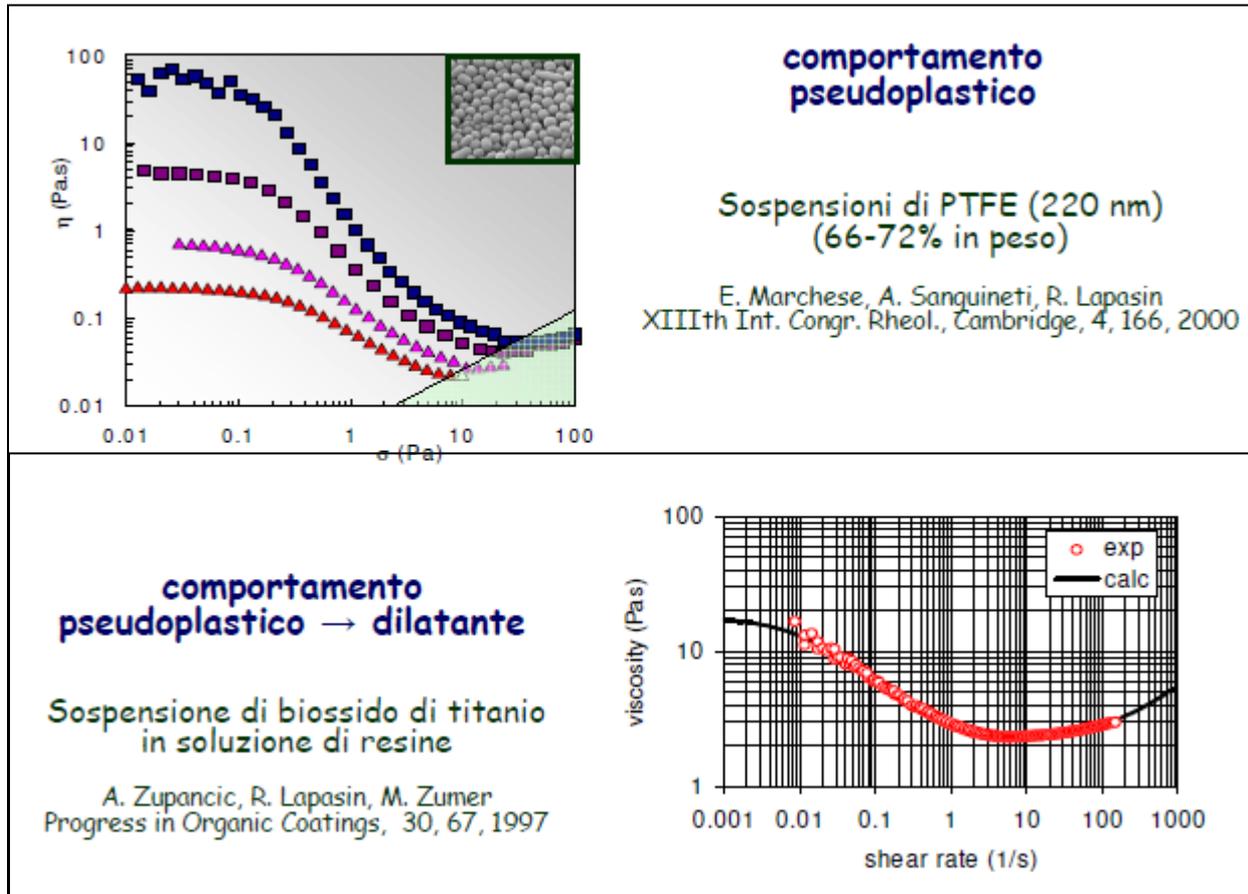
In funzione della **relazione tra shear stress e shear rate** possono essere individuati dei comportamenti caratteristici

Nei **fluidi pseudoplastici** man mano che si applica uno stress crescente, si ha il “disintrecciamento” delle catene polimeriche che si orientano tutte verso la direzione della forza.

Questo permette un migliore scorrimento ed una diminuzione della viscosità.

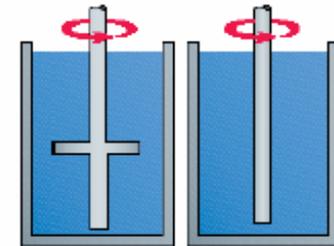


# Comportamenti shear dipendenti

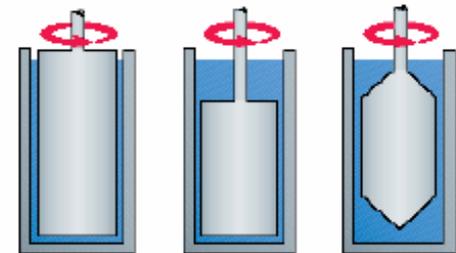


## Viscosimetro rotazionale

Sono costituiti da una asta rotante immersa nel liquido da analizzare. La parte terminale dell'asta è immersa nel liquido ed ha forma specifica definita geometria.



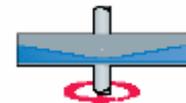
*Spindle type*



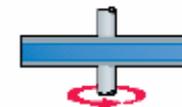
*Concentric cylinder*



*Double cone - plate*



*Cone - plate*



*Plate - plate*



*Cone - cone*

Le più comuni geometria disponibili sono:

- Spindle
- Cilindri concentrici (detti anche Bob o geometria di Couette)

Le geometrie piatto-piatto e cono-piatto sono poco diffuse nei viscosimetri rotazionali (sono invece molto diffuse per i reometri).

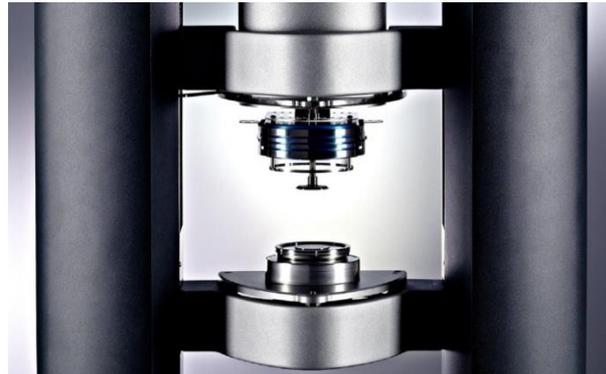
I viscosimetri rotazionali sono utilizzati per la determinazione della viscosità a valori specifici di shear rate o per costruire curve di flusso.

Sono molto diffusi per il controllo qualità dei prodotti liquidi con viscosità media-bassa.

## Reometro rotazionale

Sono apparente molto simili ai viscosimetri rotazionali, infatti anche in questo caso il motore determina la rotazione di un'asta connessa con la geometria che stressa o deforma il campione.

La principale differenza è nel motore, che può applicare torque in entrambe le direzioni, generando così delle sollecitazioni sempre nella stessa direzione (flusso del campione) o oscillatorie. Nel caso di deformazioni oscillatorie la macchina può controllare:



- L'intensità della sollecitazione
- La frequenza di sollecitazione



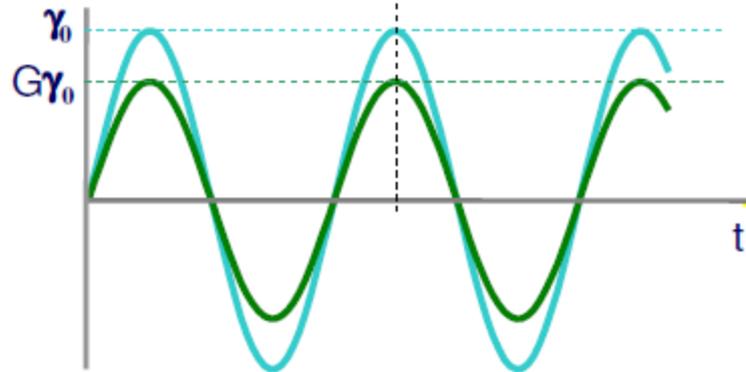
# Test in regime oscillatorio (in shear) condotto in condizioni di piccole deformazioni

input sinusoidale  $\longrightarrow$  output sinusoidale

$$\begin{aligned} \gamma(t) &= \gamma_0 \sin(\omega t) \\ \dot{\gamma}(t) &= \gamma_0 \omega \cos(\omega t) \end{aligned} \longrightarrow \sigma(t)?$$

**solido elastico**

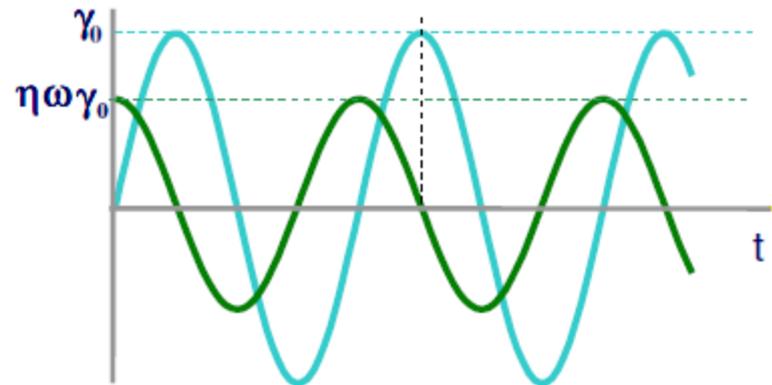
— deformazione  
— sforzo



$$\sigma(t) = G\gamma_0 \sin(\omega t)$$

**liquido viscoso**

— deformazione  
— sforzo

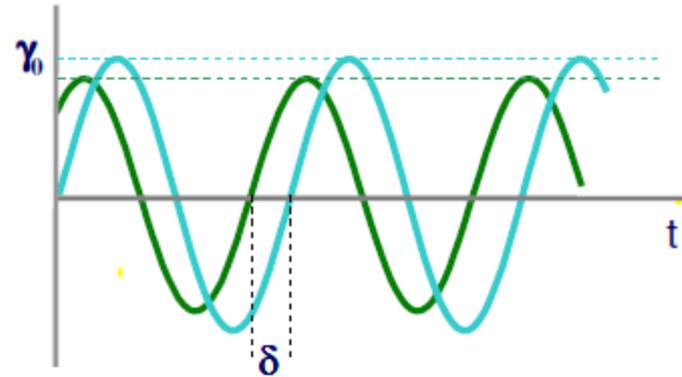


$$\sigma(t) = \eta\gamma_0 \omega \cos(\omega t)$$

## Corpo viscoelastico in regime oscillatorio

$$\gamma(t) = \gamma_0 \sin(\omega t)$$

$$\dot{\gamma} = \gamma^0 \omega \cos \omega t = \dot{\gamma}^0 \cos \omega t$$



$$\sigma(t) = \sigma_0 \sin(\omega t + \delta)$$



$$\sigma(t) = \sigma_0 [\sin(\omega t) \cos \delta + \cos(\omega t) \sin \delta]$$

**storage  
modulus**

$$G'(\omega) = \frac{\sigma_0}{\gamma_0} \cos \delta$$



$$G''(\omega) = \frac{\sigma_0}{\gamma_0} \sin \delta$$

**loss  
modulus**

$$\sigma(t) = \gamma_0 [G'(\omega) \sin(\omega t) + G''(\omega) \cos(\omega t)]$$

in fase con  $\gamma$

in fase con  $\dot{\gamma}$

le due curve è identificata da  $\delta$ , l'angolo di sfasamento. Il valore di  $\delta$  è caratteristico del comportamento del materiale:

**$\delta=90^\circ$ : Liquido idealmente viscoso**

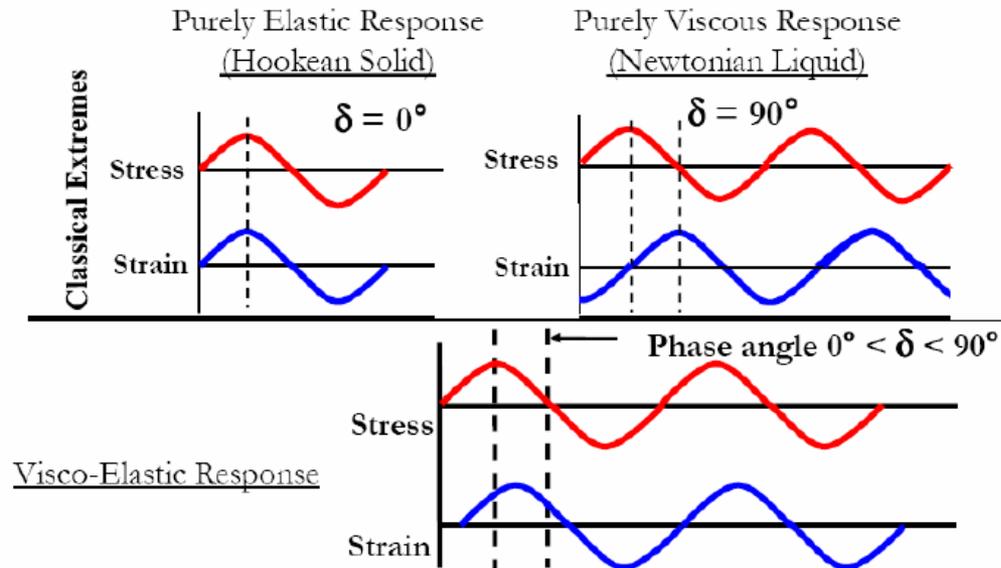
Nei liquidi ideali lo scorrimento è ritardato (sfasato) di un angolo pari a  $90^\circ$ .

**$\delta=0^\circ$ : Solido idealmente elastico**

Nei solidi ideali l'applicazione di un carico genera una deformazione istantanea (i due segnali sono in fase).

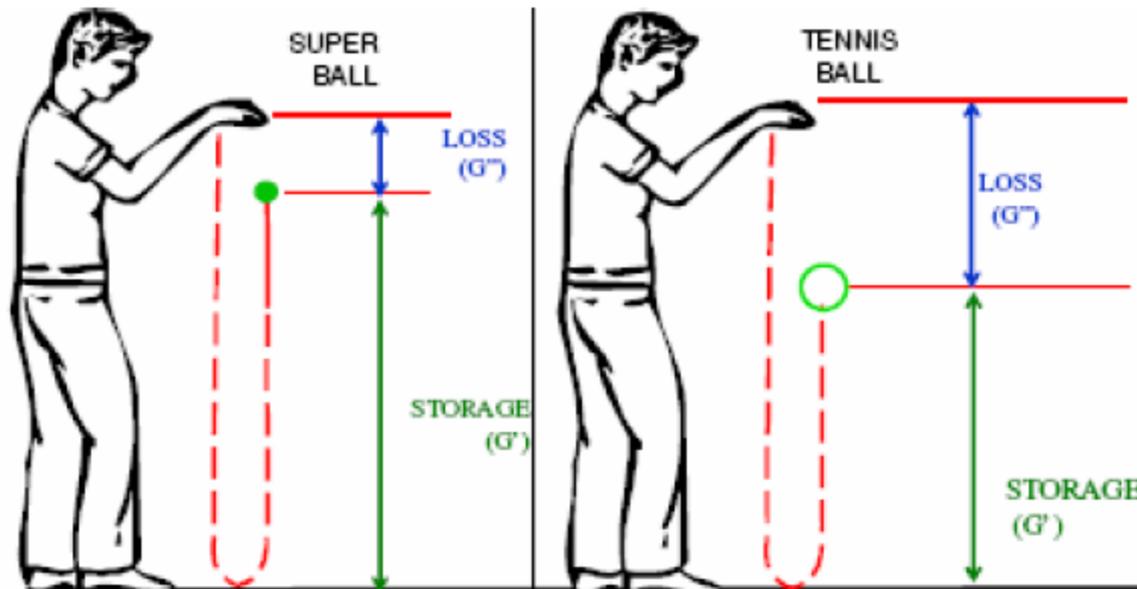
**$0 < \delta < 90^\circ$ : Materiale viscoelastico**

Presentano un comportamento intermedio. Valori inferiori a  $45^\circ$  sono indicativi di materiali solid-like, mentre valori tra  $45-90^\circ$  di materiali liquid-like.



I moduli  $G'$  e  $G''$ , pur essendo comunemente detti modulo elastico e viscoso, devono essere interpretati in relazione alla capacità di dissipare o meno energia e quindi in relazione al carattere liquid o solid-like,

Un esempio per comprendere il significato dei moduli è costituito dalle cosiddette "palline matte" (super balls o happy balls). La principale caratteristica rispetto ad una normale pallina (come ad esempio quella da tennis) è costituita da un basso valore del rapporto  $G''/G'$ , con conseguente minor energia dissipata in scorrimento e conseguente mantenimento di una elevata altezza dopo il/i rimbalzi.

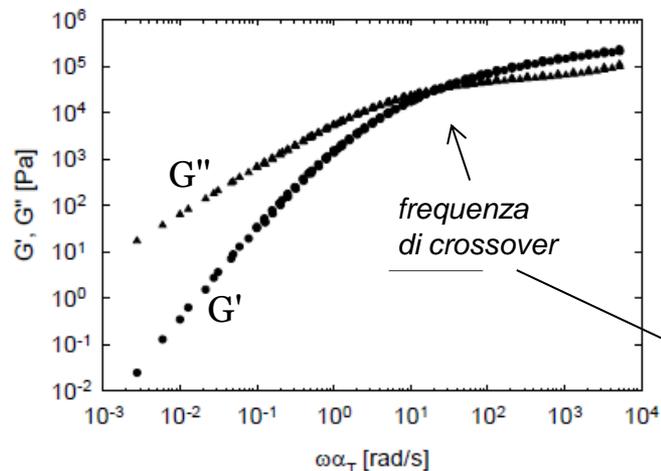


$G'(\omega)$  e  $G''(\omega)$  definiscono lo spettro meccanico di un materiale e permettono di distinguere tipi di comportamento differenti e condizioni strutturali differenti all'interno di classi di sistemi

v. sistemi polimerici: soluzioni, gel deboli, gel forti  
transizioni sol/gel

Fin quando la risposta del materiale è *lineare*, nel senso che l'ampiezza dello sforzo generato varia in maniera direttamente proporzionale all'ampiezza della deformazione,  $G'$  e  $G''$  non dipendono dall'ampiezza stessa ma sono solo funzione della frequenza.

Il caso da manuale è proprio quello relativo alla risposta viscoelastica lineare di un polimero fuso, un cui esempio è riportato in Figura



La risposta in frequenza rappresenta a tutti gli effetti una vera e propria “carta di identità” del fluido viscoelastico.

Permette di ricavare informazioni quantitative sulle due componenti (elastica e viscosa) che caratterizzano il materiale

tempo caratteristico del recupero della deformazione ( $1/\omega$ )

Figura 40: La risposta oscillatoria lineare di un polistirene a 200°C



## Quando il modulo elastico del sistema supera quello viscoso si è in presenza di gel

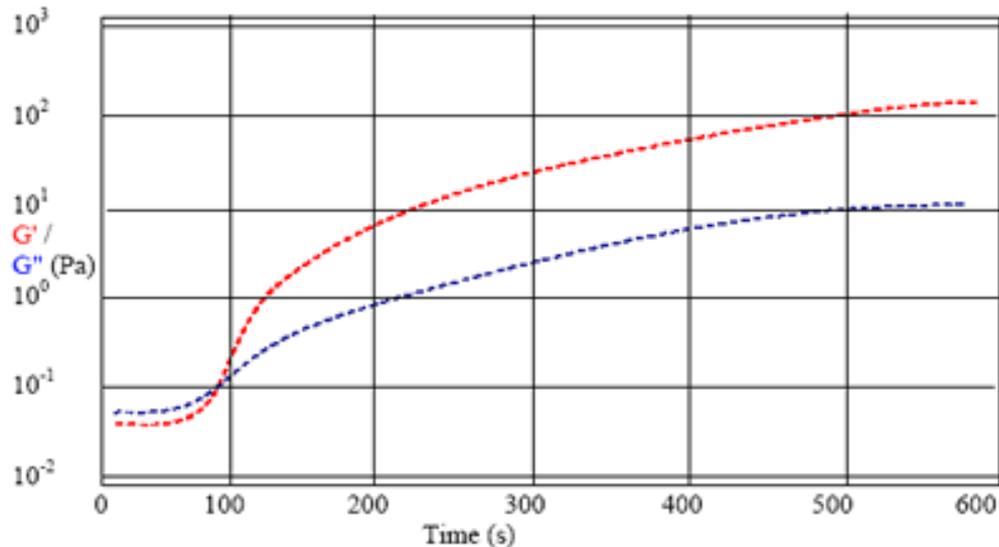


Grafico del modulo elastico e modulo viscoso in funzione del tempo di gelazione.

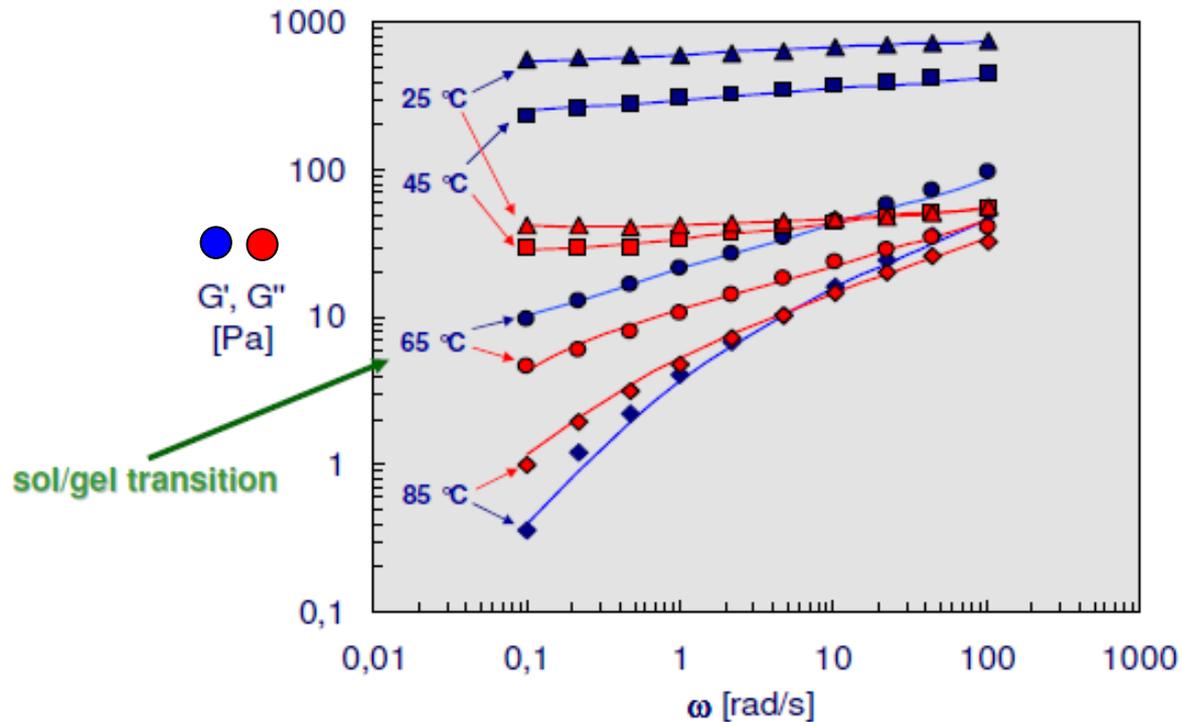
Dopo il punto di incrocio, la struttura del materiale diviene prevalentemente elastica ed il campione non fluisce più.

Osservando l'esperimento per più tempo si osserva il raggiungimento di un plateau.

Il **modulo elastico  $G'$** , fornisce informazioni sull'energia elastica accumulata durante la deformazione, mentre il modulo viscoso  $G''$  tiene conto dell'energia dissipata come calore durante la deformazione.

## Spettri meccanici di soluzioni e gel polisaccaridici

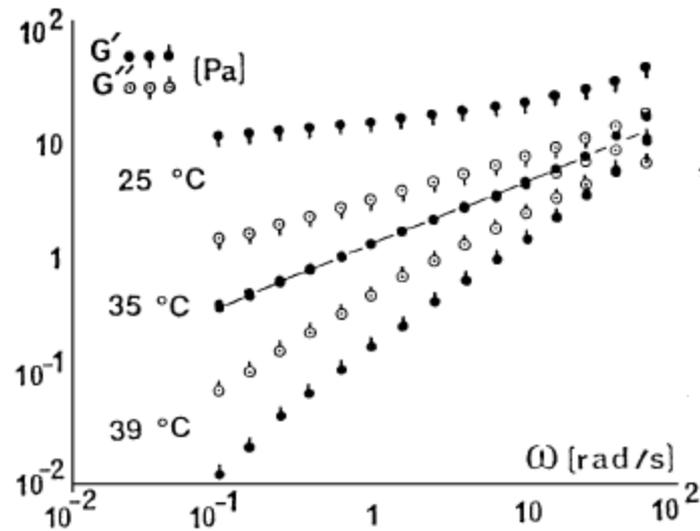
aqueous xanthan-locust bean gum blend (1:1)  
KCl 20mM, total polymer concentration 1%  
25 - 85 °C



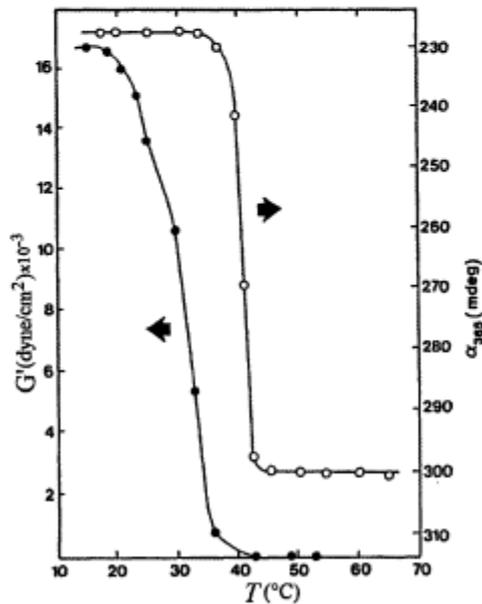
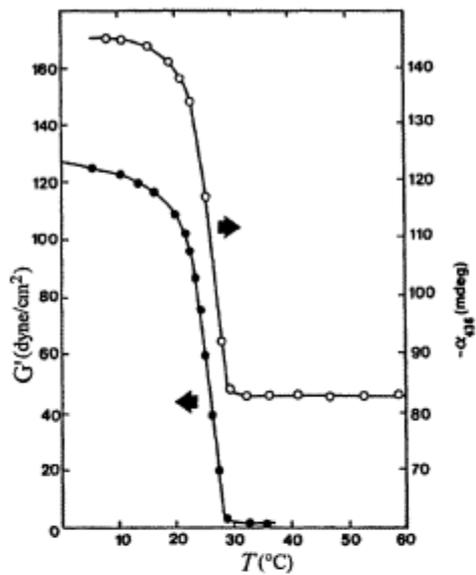
# Gel fisici

## Criterio sol-gel

applicazione alla transizione strutturale in sistemi polisaccaridici



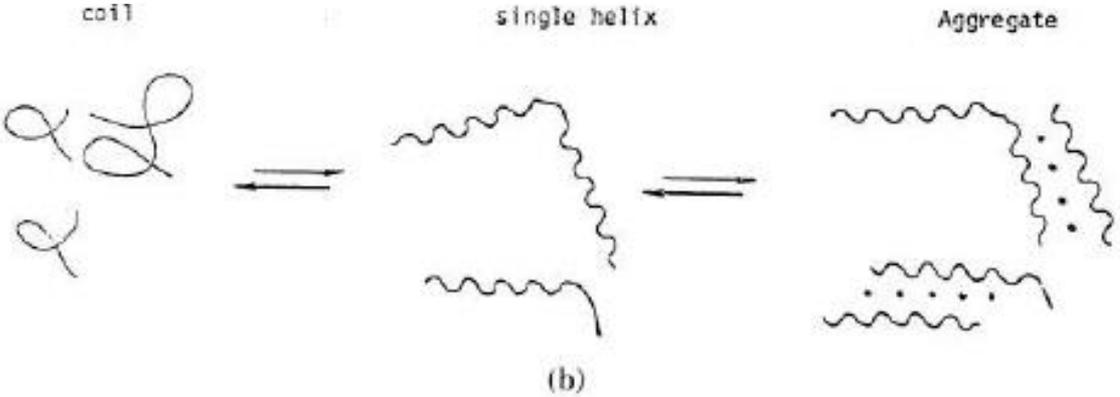
evoluzione degli spettri meccanici  
di un sistema  $\iota$ -carragenano-acqua (1% w/w)  
al variare della temperatura



rheological changes that monitor variations in molecular organization  
 Figures show the temperature course of **gel formation** for two microbial polysaccharides:  
 1) XM-6, an anionic exopolysaccharide from an *Enterobacter spp.*  
 2) a neutral capsular polysaccharide (CPS) produced by many *Rhizobium* strains

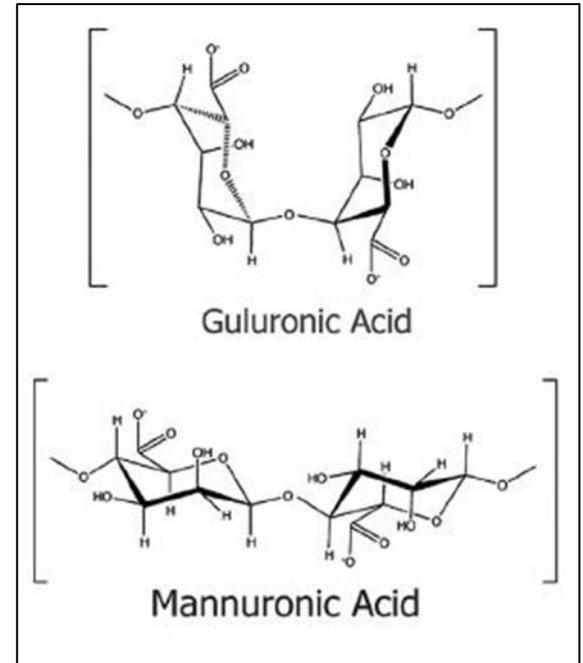
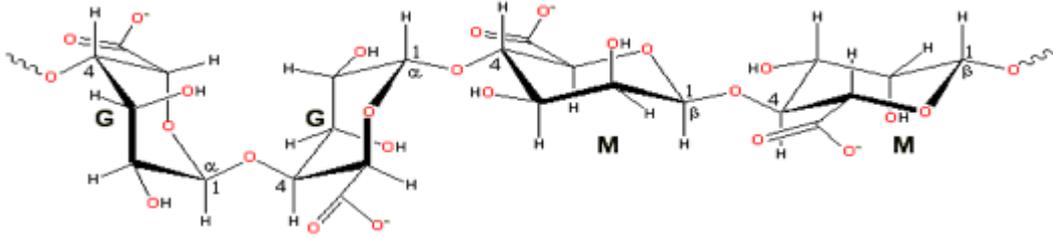
Fig. 4.69. Temperature variation of the storage modulus  $G'$  (●) and optical rotation  $\alpha$  (○) for XM-6 polysaccharide (a) (top) and *Rhizobium* capsular polysaccharide (b) (bottom). From E.R. Morris, in *Industrial Polysaccharides*, eds. S.S. Stivala, V. Crescenzi and I.C.M. Dea, Gordon & Breach, New York, 1987, pp. 431-57.

# Esempio: transizione del k-carragenano

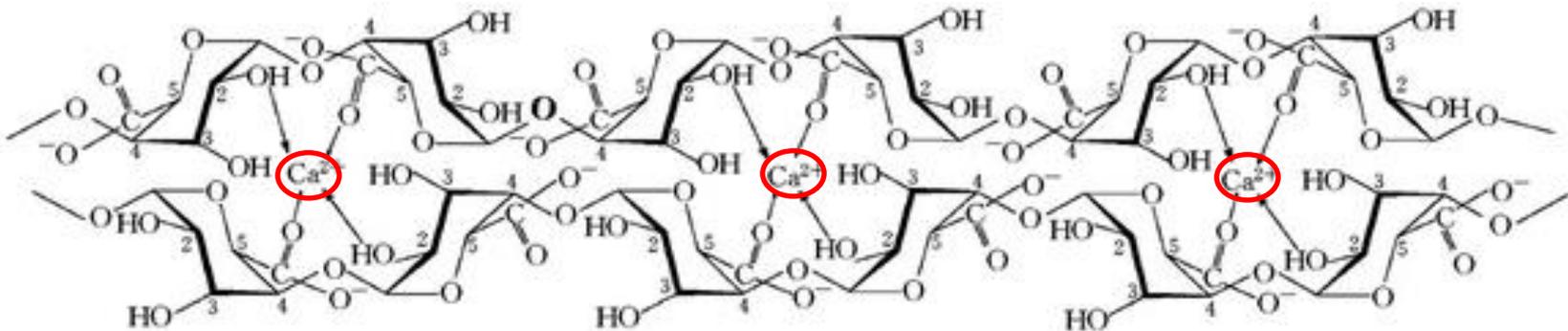


**Modello di Smidsrod**

alginate

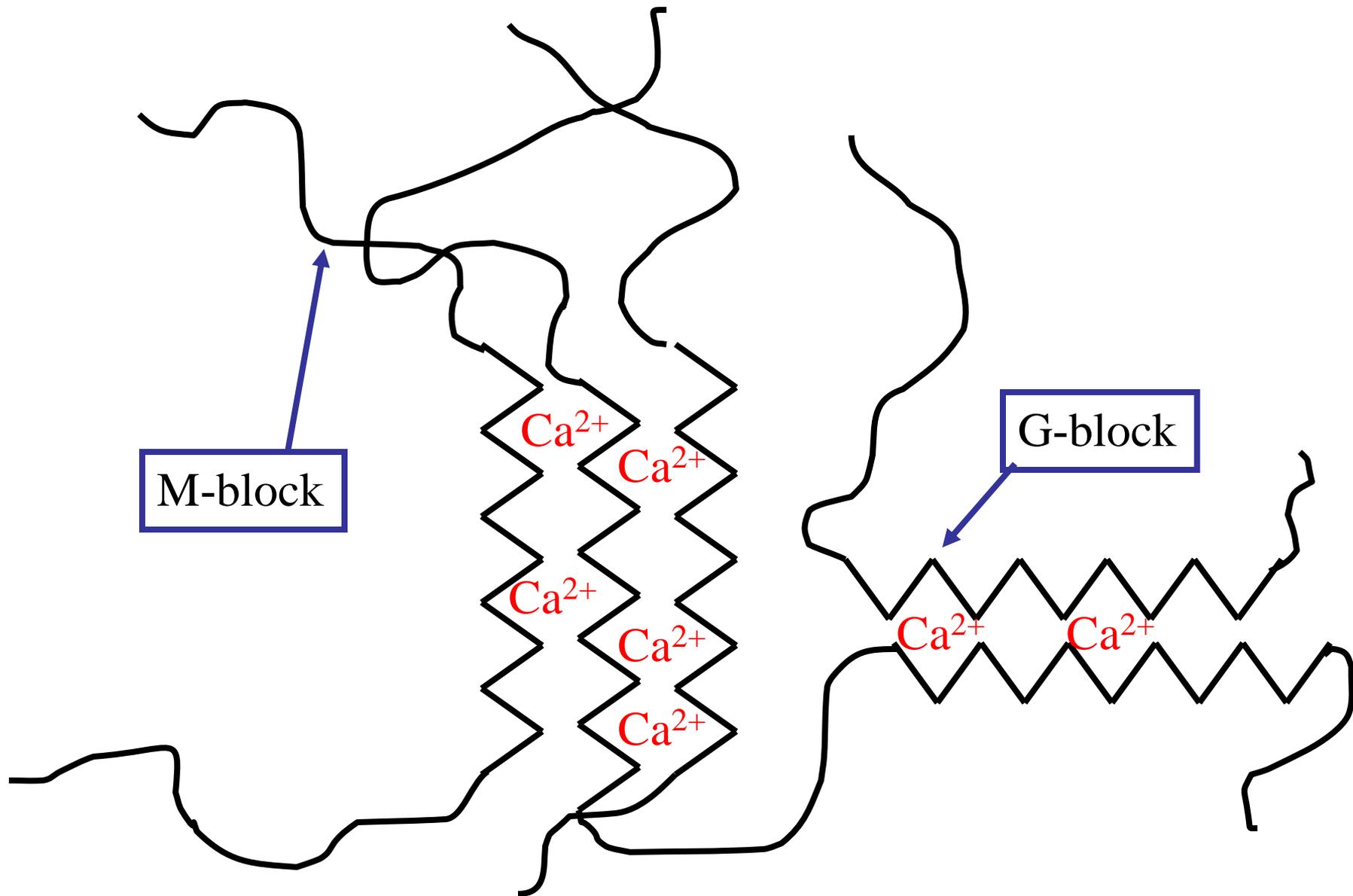


“Egg-box” structure

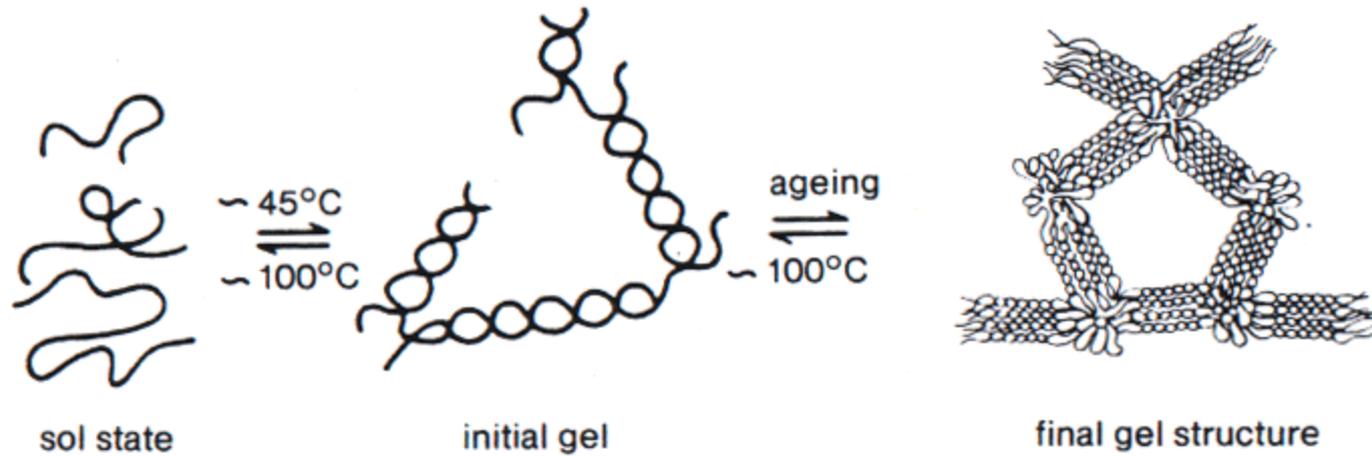


alginato

# “Egg-box” Structure



## Strutture secondarie elicoidali di agarosio



**Fig. 25.** Gel structure of agarose. (Låås, T. Doctoral thesis. Acta Universitatis Upsaliensis 1975. Reproduced by kind permission of the Author.)

Polisaccaridi che formano gel sono noti da molto tempo ed utilizzati in diverse applicazioni tecnologiche.

Molto spesso sono polisaccaridi di origine vegetale che hanno un'ottima biocompatibilità e quindi sono utilizzati per la formulazione di farmaci ed alimenti

Alcuni polisaccaridi gelificanti sono anche ottenuti da batteri

I più comuni sono:

alginato

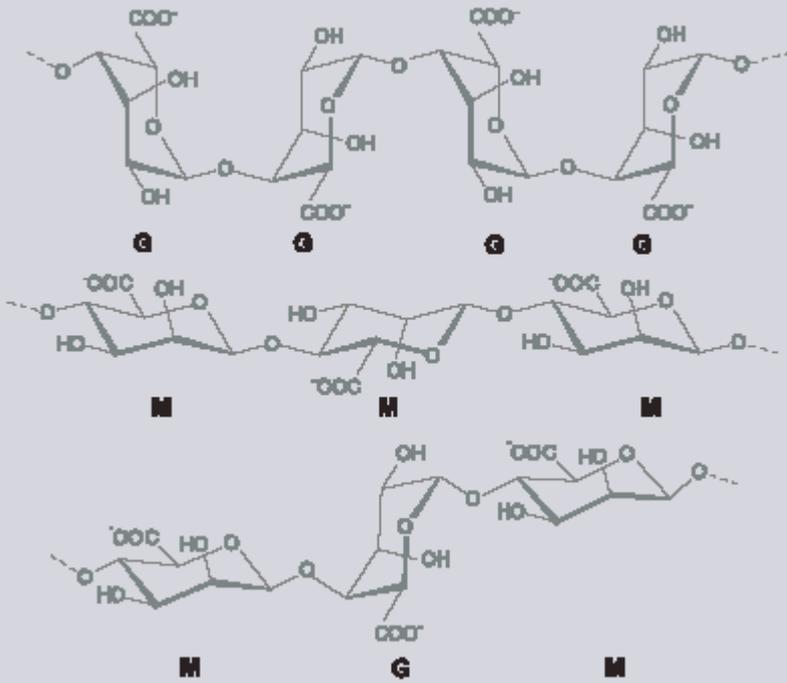
pectina

carragenano

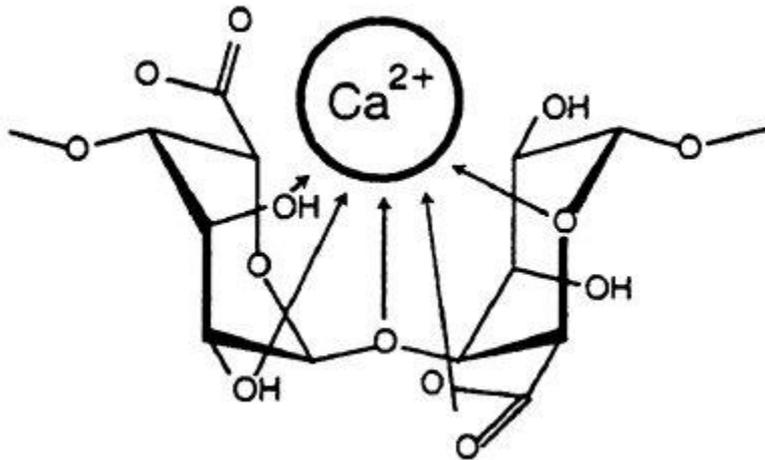
agarosio

gellano

Figure 5- Alginate block types



## Struttura dell' Alginate (E 400-401-402-403-404-405)



prodotto dall'alga bruna  
*Macrocystis pyrifera*  
e  
*Laminaria digitata*

# da alghe brune (classe *Phaeophyceae*)

SPECIE ALGHE	ALGINATO % w/W	Ac. Mann. % w/W	Ac. Gul. % w/W	M/G	M(n)	G(n)
Macrocystlis pyrifera	13-14	61	39	1.56	40.6	17.7
Ascophyllum nodosum	20-30	65	35	1.85	38.4	20.7
Laminaria digitata	15-40	59	41	1.45	—	—
Laminaria hyperborea	18-23	31	69	0.45	12.7	60.5
Ecklonia	29-38	62	38	1.60	—	—



## Utilizzi di gel polisaccaridici

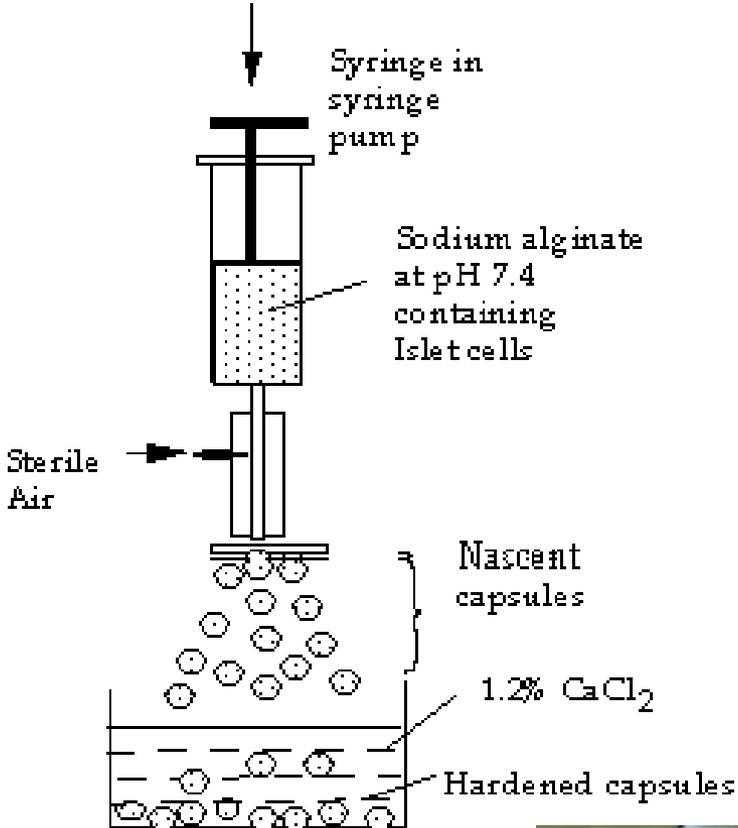
Le caratteristiche dei gel polisaccaridici li rendono adatti a numerose applicazioni tecnologiche:

- **ambiente acquoso**
- **biocompatibilità**
- **edibilità**
- **biodegradabilità**

Uso farmaceutico / fitosanitario dell'alginato di calcio

Incapsulazione di principi attivi (GEL BEADS)





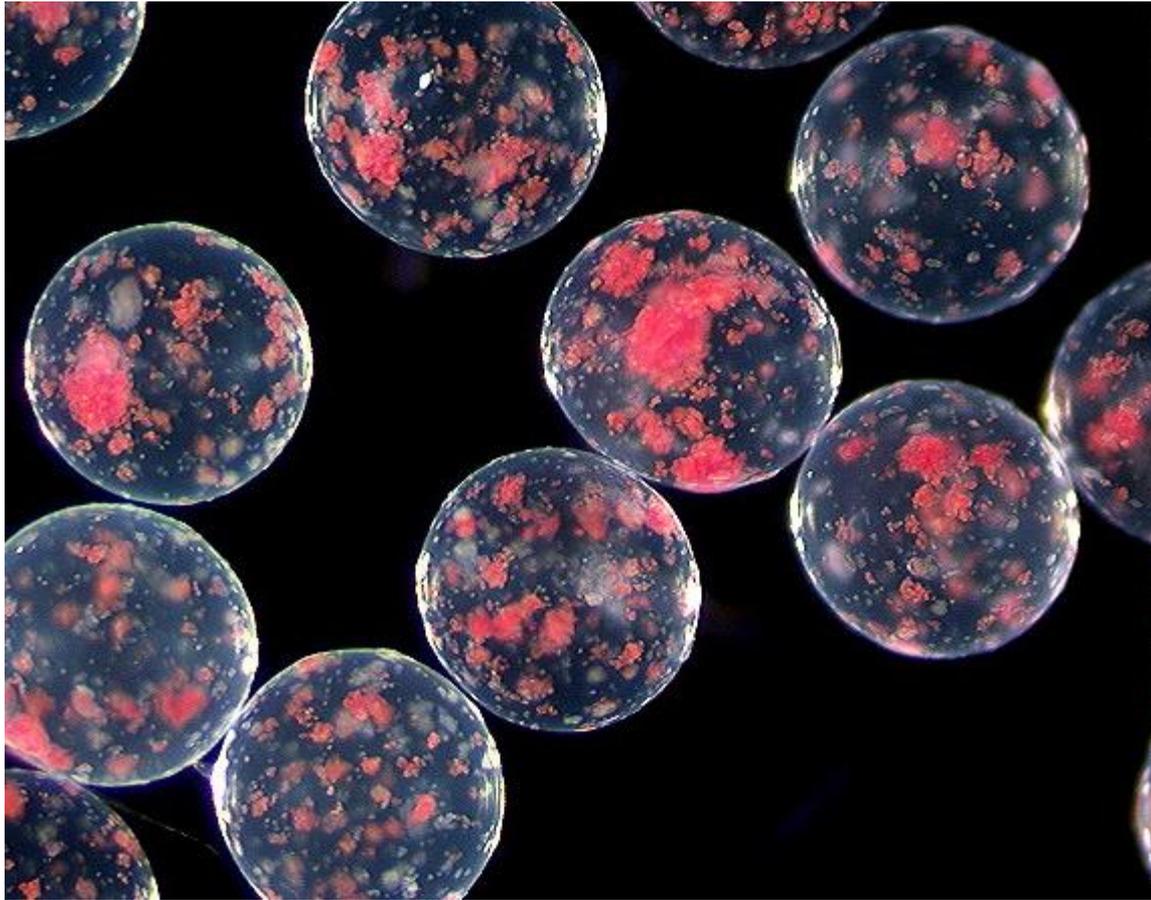


Immagine al microscopio ottico di **cellule pancreatiche** incapsulate in un gel di alginato a forma di palline. Il diametro delle palline va da 25 micrometri fino a millimetri. Le palline contengono più di una cellula pancreatica.

## USO BIOMEDICO del gel di alginato di calcio:

- ferite con essudato abbondante
- ferite superficiali o profonde
- nella fase essudativa e di granulazione, per

esempio:

ulcere da pressione

ulcere arteriose

ulcere venose del polpaccio

ulcere arteriose

siti di prelievo cutaneo

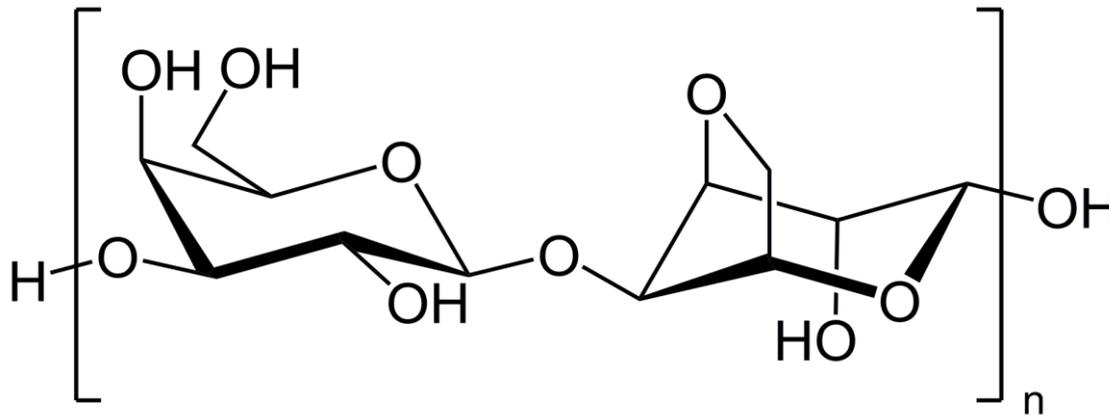
# Gel di alginato per la ricrescita dei tessuti dopo necrosi della ferita



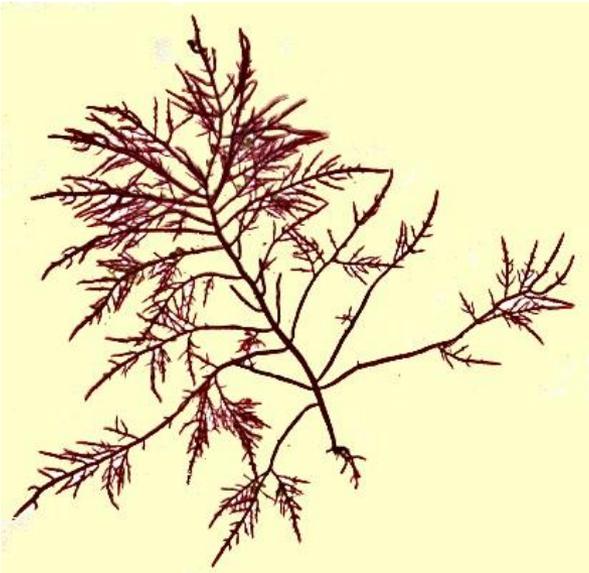
alginato



# Agarosio (agar, E 406)



(1  $\rightarrow$  4)-3,6-anidro- $\alpha$ -L-galattopiranosyl-(1  $\rightarrow$  3)- $\beta$ -D-galattopiranano



Si ottiene da alghe rosse del genere *Gelidium*

L'agar viene principalmente utilizzato come supporto per colture batteriche. Per questo deve rispondere a requisiti chimico-fisici stringenti, non deve avere sostanze litiche e agenti antibatterici.

Le proprietà dell'agar sono particolarmente interessanti:

Temperatura di gelazione 32-36°C

Temperatura di fusione 85-86 °C

Concentrazione ottimale 10-11 g di agar per litro

Assenza di sostanze antibatteriche

L'**agar** viene anche utilizzato nell'industria alimentare come additivo:

agente gelante e stabilizzante

controllo della viscosità

Il potere gelificante dell'agar è così alto che viene utilizzato in concentrazioni dell'1%.

Come additivo viene utilizzato in quantità minori e non essendo digeribile può anche essere utilizzato come additivo per cibi dietetici.

L'agarosio si estrae dalle **alghe rosse** ed in particolare da quelle appartenenti alla famiglia delle gelidiaceae



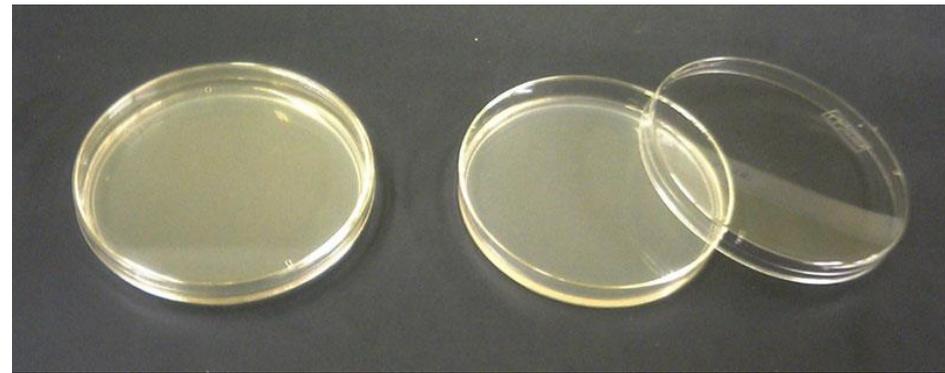
## ...alcune applicazioni

### Settore Estetica/cosmetica

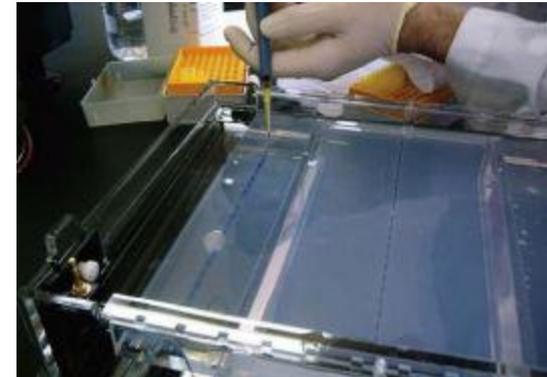


filler a base di gel di agarosio

Gastroprotettore, lassativo,  
dieta

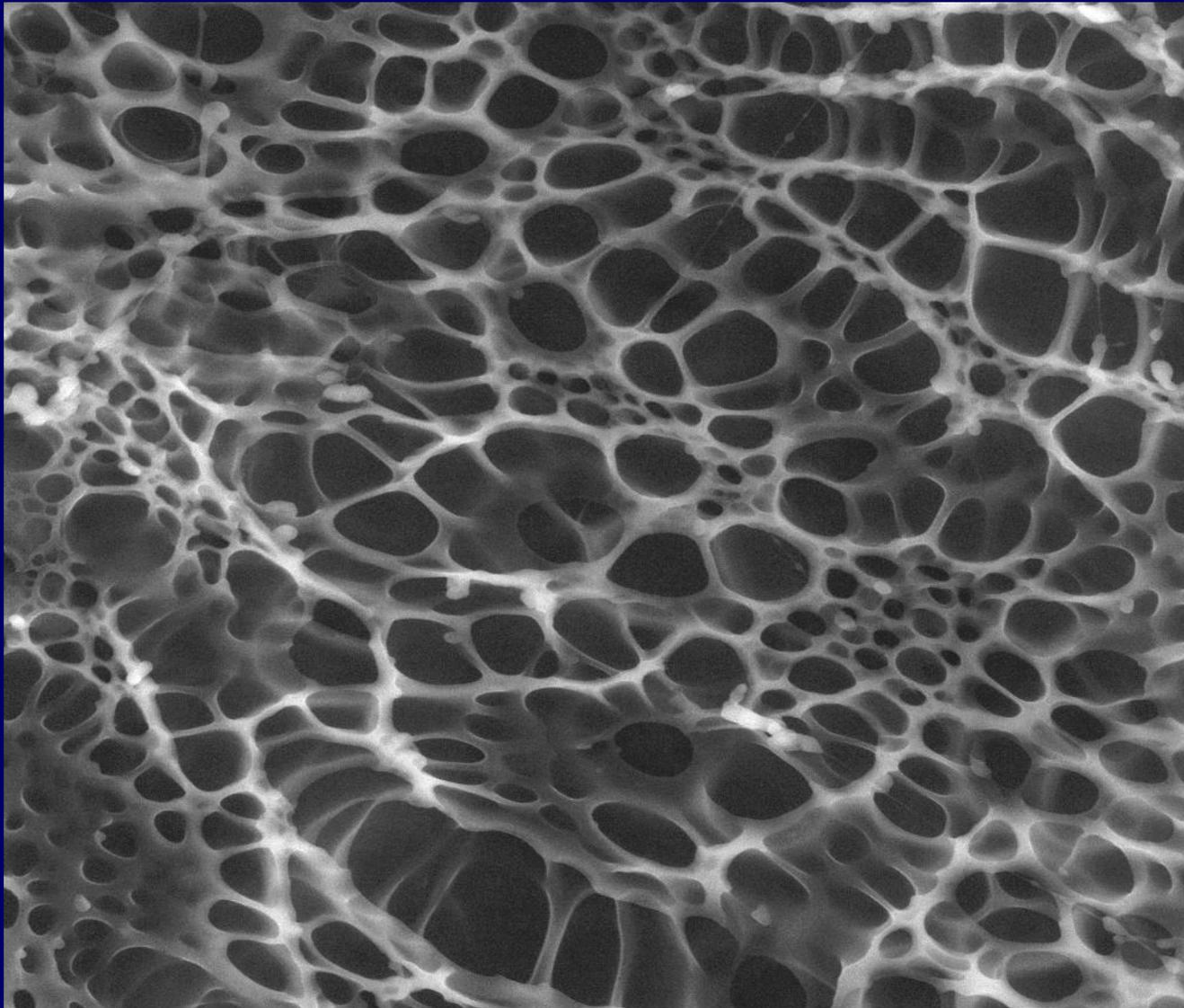


### Ricerca & Sviluppo



### Settore Alimentare: Condensante agar-agar E406

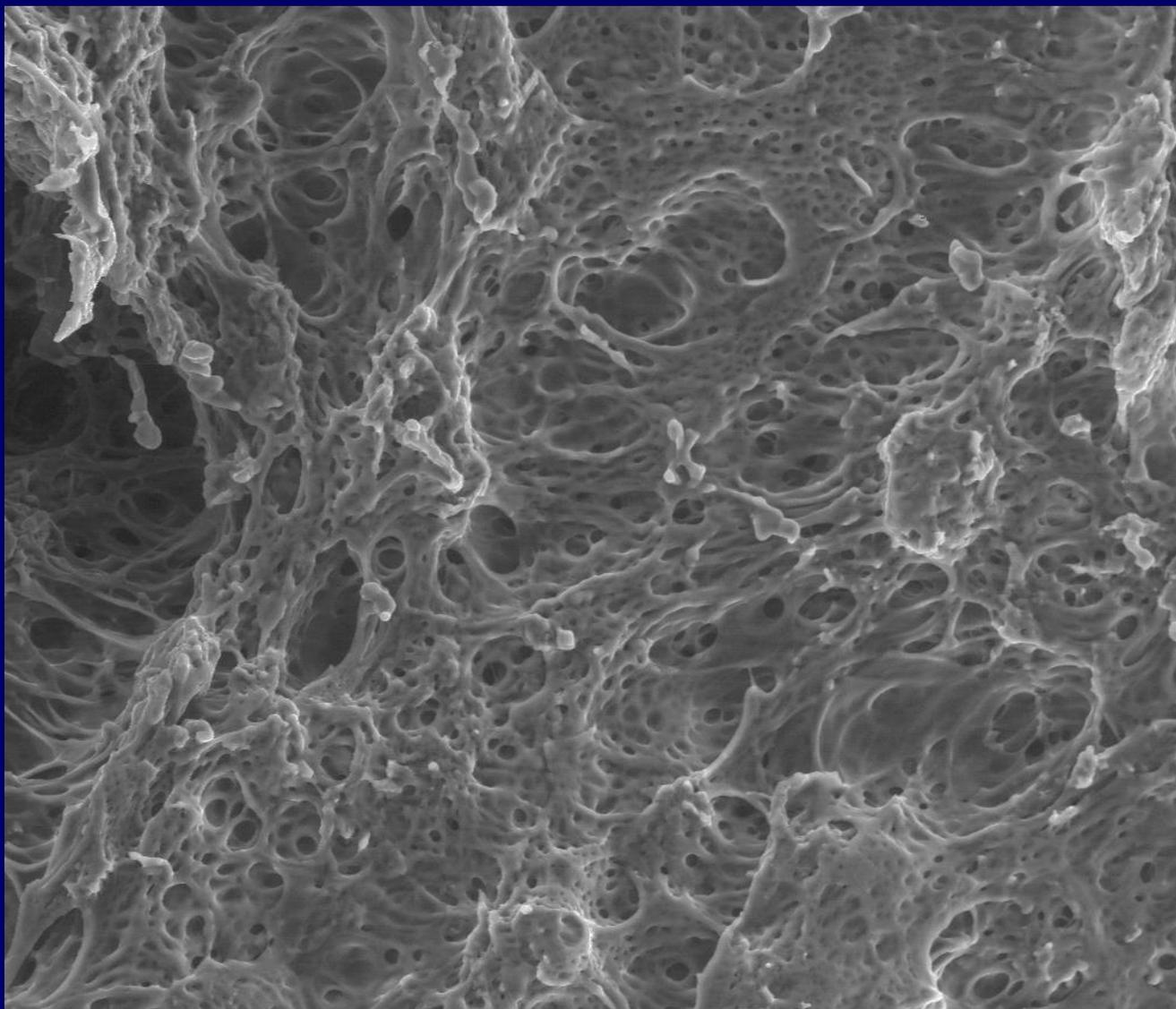




HV	Spot	Mag	Sig	VacMode
15.0 kV	4.0	6000x	SE	ESEM

—10 μm—

**Surface picture (208035) (ESEM)**

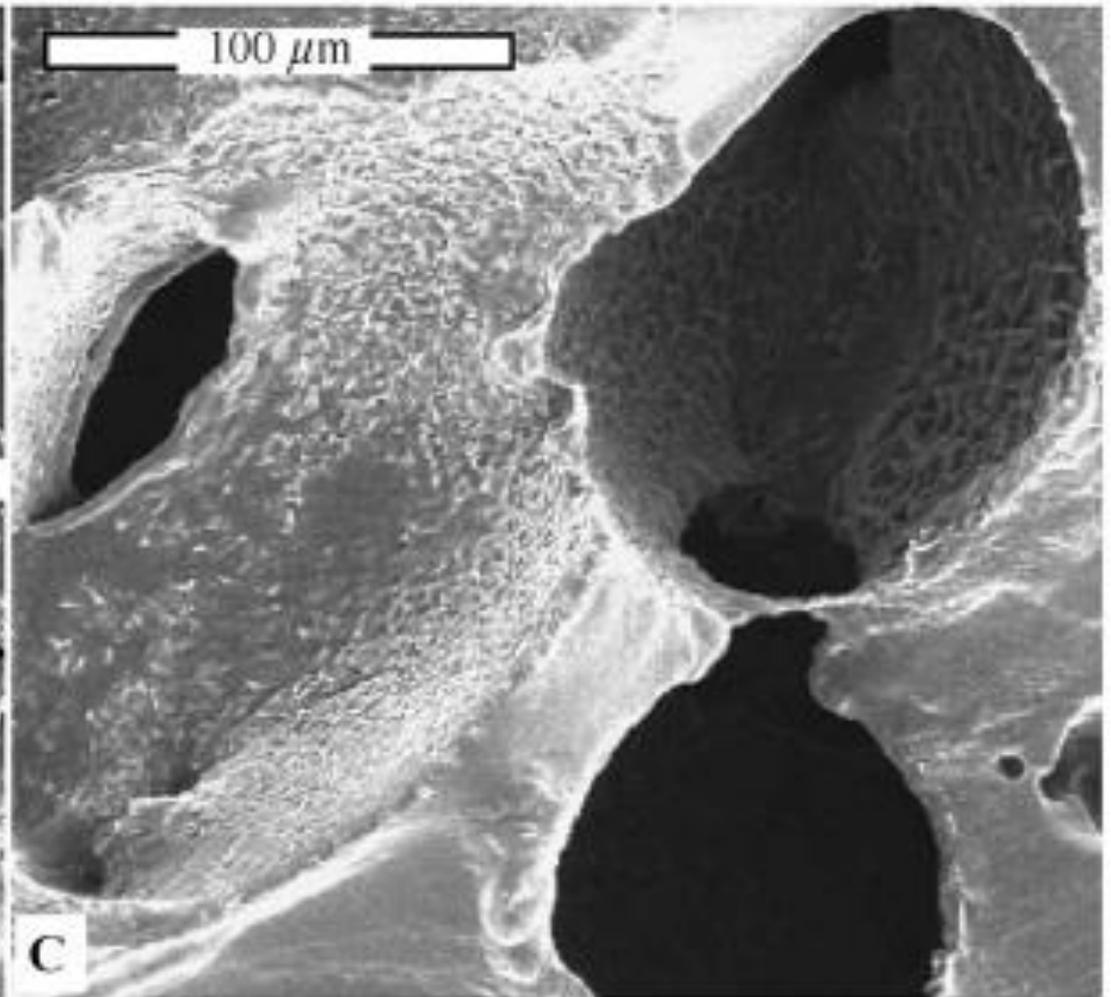
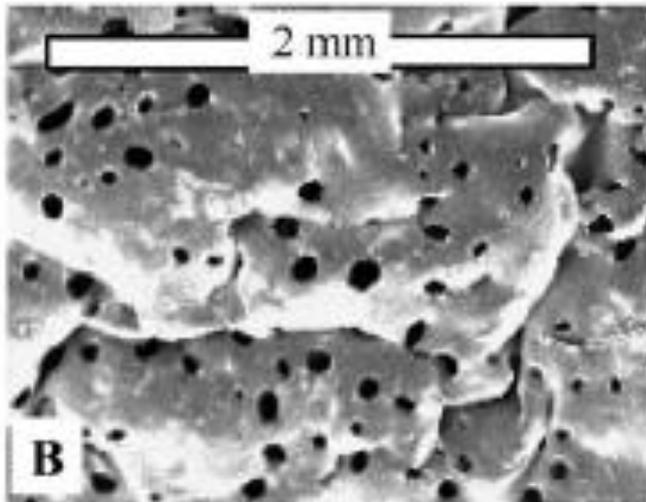
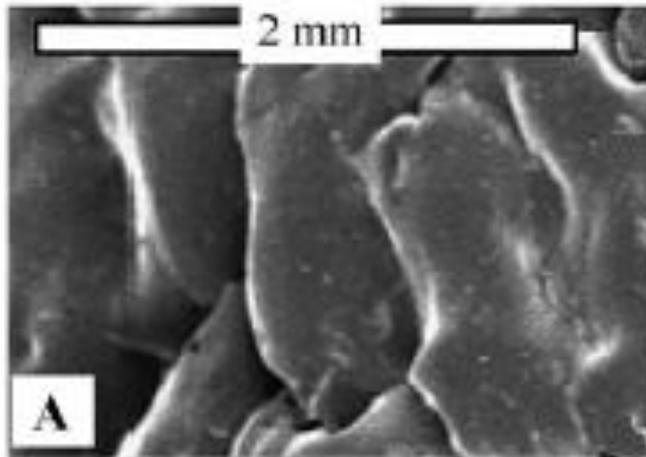


HV	Mag	Spot	VacMode	Sig
15.0 kV	600x	4.0	ESEM	SE

—100 μm—  
Gel 208035

**Cross-section picture (208035) (ESEM)**

# GEL SUPERPOROSI



# **IDROGEL**

## **Injectable, Biodegradable Hydrogels for Tissue Engineering Applications**

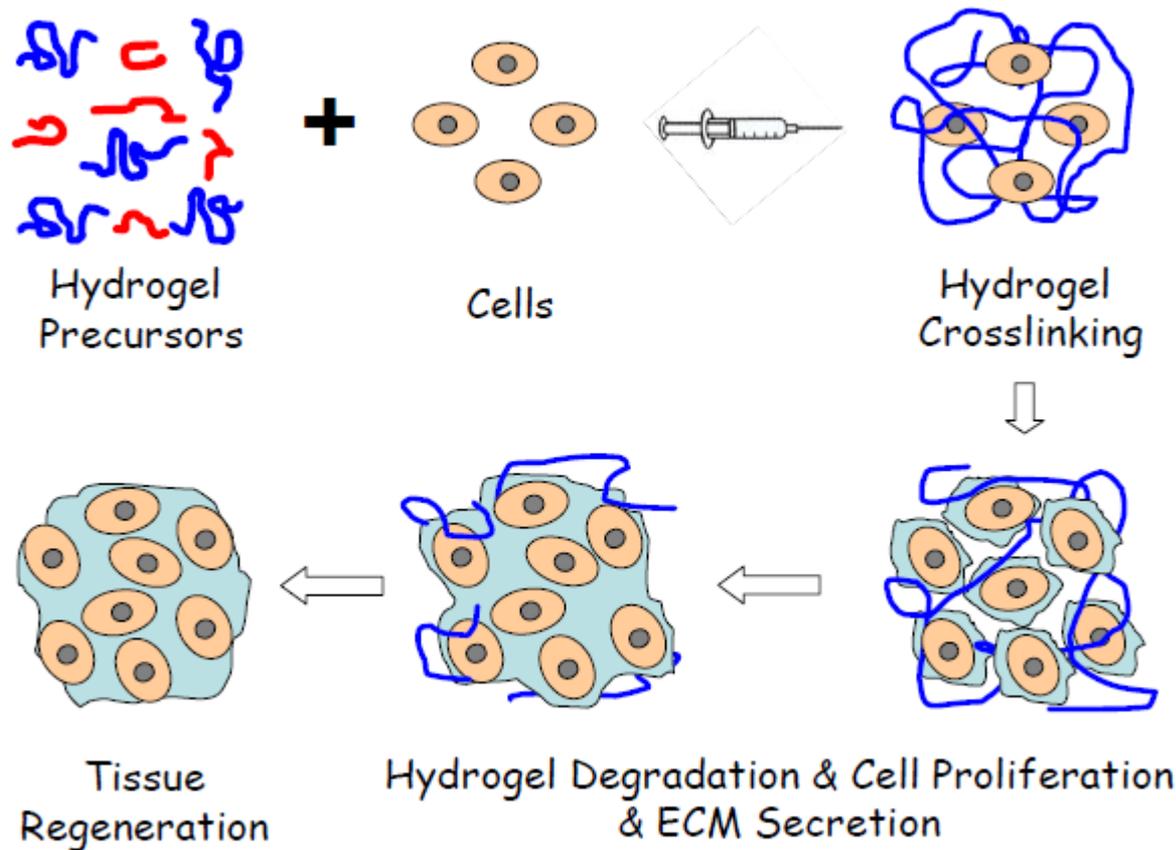
Injectable hydrogels are promising substrates for tissue engineering applications due to high tissue-like water content, ability to homogeneously encapsulate cells, efficient mass transfer, easily manipulated physical properties and minimally invasive delivery

The hydrogel precursor loaded with growth factors and/or targeted cells can be injected into the wound site and experiences a solution-to-gelation transition (sol-gel) *in situ* due to physical or chemical stimuli

Highly hydrated hydrogels can better mimic the chemical and physical environments of ECM and therefore are ideally cellular microenvironment for cell proliferation and differentiation.

Most importantly, injectable hydrogels have a similar microstructure to the extracellular matrix (ECM) and allow good physical integration into the defect, potentially avoiding an open surgery procedure and facilitating the use of minimally invasive approaches for material and cell delivery

**Figure 1.** Schematic illustration of injectable hydrogel for tissue regeneration approaches. Cells are isolated from a small biopsy, expanded *in vitro*, and encapsulated in hydrogel precursors, which are subsequently transplanted into the patient by injection using a needle. Hydrogel provide the initial structural support and retain cells in the defective area for cell growth, metabolism and new ECM synthesis. The hydrogel is readily degradable when the cells secrete ECM. This strategy enables the clinician to transplant the cell, growth factor and hydrogel combination in a minimally invasive manner.



Type of hydrogel	Monomer	Cross-linker	Specific reaction conditions	References	Applications
<b>Homopolymer</b>	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)	Polyethylene glycol dimethacrylate	Presence of benzoin isobutyl ether as the UV-sensitive initiator	[4, 5]	Drug delivery systems, contact lenses, scaffolds for protein recombination
	2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA)	TEGDMA (triethylene glycol dimethacrylate)			
	Polyethylene glycol (PEG)				Wound healing and functional tissues production
<b>Copolymer</b>	Methacrylic acid (MAA) PEG-PEGMA Carboxymethyl cellulose (CMC) Polyvinylpyrrolidone (PVP)	Tetra(ethylene glycol) dimethacrylate	Free-radical photopolymerization	[4-7]	Drug delivery, hydrogel dressing material
<b>Semi-inter penetrating network</b>	Acrylamide/acrylic acid copolymer Linear cationic polyallylammonium chloride	<i>N,N'</i> -methylene bisacrylamide	Template copolymerization	[75]	Drug delivery
<b>Self-assembling peptide systems</b>	Acrylate-modified PEG and acrylate-modified hyaluronic acid Heparin Amine end-functionalized 4-arm star-PEG	No cross-linking agent	Presence of UV light and a photo-initiator  EDC/sulfo-NHS solution and low temperature	[63, 49]	Tissue regeneration