

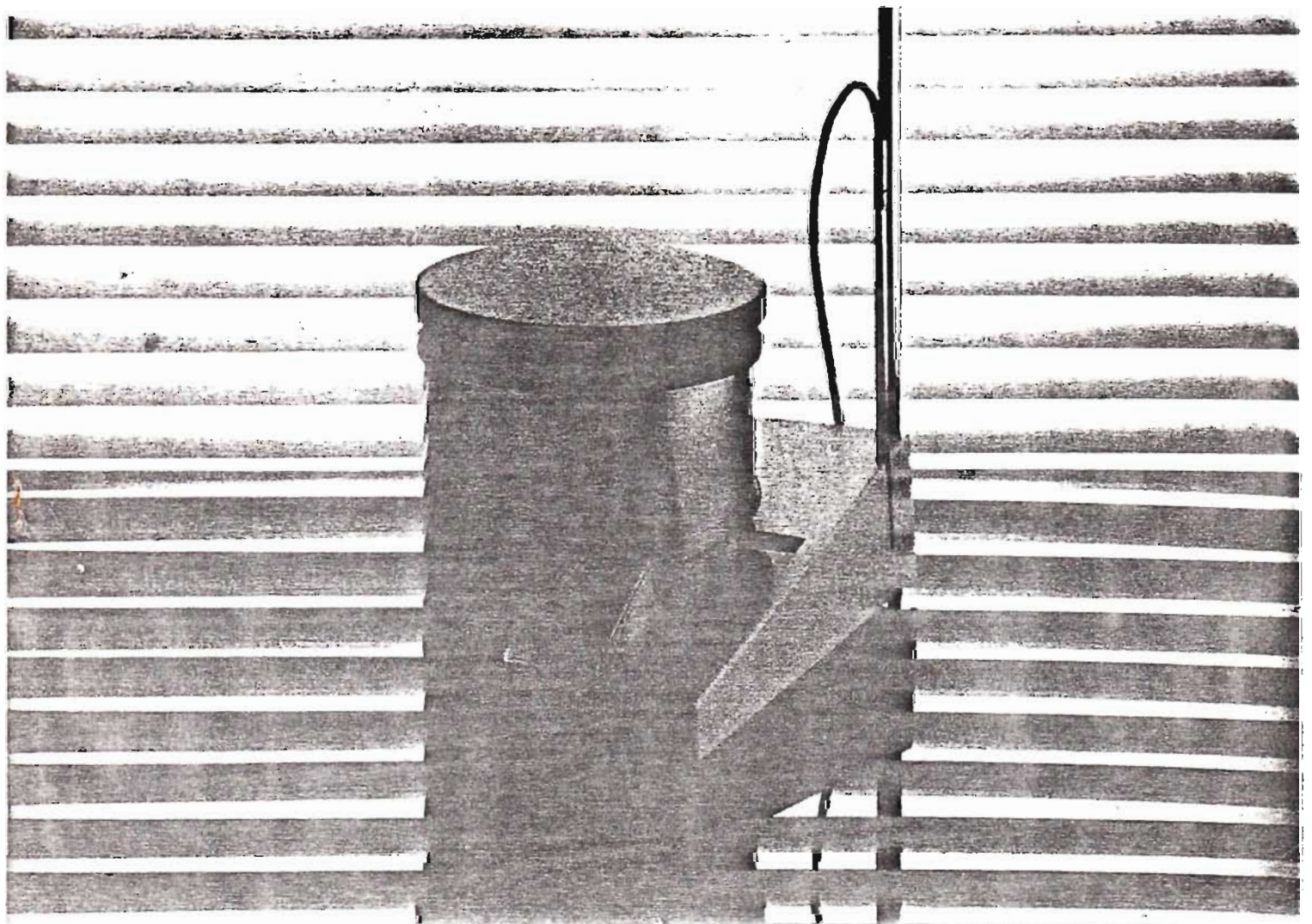
Giornale
di chimica Industriale
ed applicata
L'industria chimica

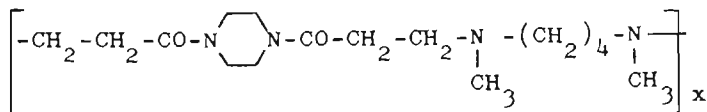
10

Vol. 66 - ottobre 1984
CINMAB 66 (10) - 589-676; P1-P96 (1984)
Contiene il supplemento:
Quaderni dell'Ingegnere Chimico Italiano

**SPECIALE
RICH-MAC '84**

LA CHIMICA E L'INDUSTRIA





Questo polimero ha dimostrato infatti una buona capacità di complessare eparina, sia in forma lineare ⁽⁵⁾ che reticolata ⁽⁶⁾.

I vari stadi relativi all'attacco chimico superficiale sono stati seguiti attraverso spettri ESCA, ATR-FT-IR, e da metodi analitici.

La stabilità dell'interazione polimero-eparina e la quantità di eparina adsorbita sulle superfici è stata studiata *in vitro*, dosando i residui di eparina nell'eluato dopo trattamento con soluzione fisiologica e NaOH 0,1 M. Dai dati ottenuti è possibile quindi osservare che l'eparina si lega stabilmente alle superfici e viene rilasciata completamente solo a pH > 10.

C.R.I.S.M.A. Università di Siena.

⁽¹⁾ D. J. LYMAN, *Biomedical Polymers, Rev. Macromol. Chem.* 1, 355 (1966).

⁽²⁾ T. AKUTSU: «Artificial heart», Igakushoin Ltd., Tokyo 1975.

⁽³⁾ P. FERRUTI, I. DOMINI, R. BARBUCCI, M. C. BENI, E. DISPENSA, S. SANCASCIANI, M. A. MARCHISIO, M. C. TANZI, *Biomaterials* 4, 218 (1983).

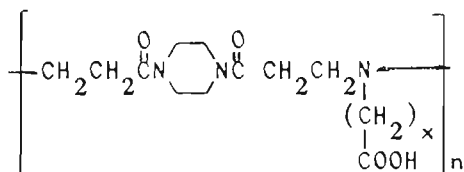
⁽⁴⁾ R. BARBUCCI, P. FERRUTI, L. PROVENZALE, F. CONTI, G. DELFINI, G. SEGRE, *brevetto n. 24638 A/78, US Patent 049067*.

⁽⁵⁾ R. BARBUCCI, P. FERRUTI, L. PROVENZALE, *brevetto n. 23610 A/80*.

⁽⁶⁾ P. FERRUTI, G. CASINI, F. TEMPESTI, R. BARBUCCI, R. MASTACCHI, M. SARRET, *Biomaterials*, in corso di stampa.

M. NOCENTINI, R. BARBUCCI, P. FERRUTI, V. BARONE, M. CASOLARO, S. COREZZI: Sintesi, protonazione e complessazione con Cu²⁺ di poliammidoammine contenenti gruppi carbossilici a pendants.

Sono stati sintetizzati alcuni amminoacidi in forma polimerica:



PAAA_x, x = 1, 2, 3, 4, 5

e si sono studiate le loro proprietà acido-base e complessanti in soluzione acquosa. Questi polimeri presentano delle costanti di basicità apparenti, mentre le entalpie di protonazione non variano con α. Questo comportamento è anomalo se confrontato con quello delle poliammidoammine precedentemente studiate ⁽¹⁾.

Studi IR in soluzione acquosa mostrano la presenza delle varie specie protonate, zwitterionica e anionica a differenti pH. Le costanti di complesso formazione ottenute con i due polimeri PAAA₁ e PAAA₂ diminuiscono con il pH, ma le misure di viscosità e gli spettri elettronici non mostrano alcuna variazione. Questo sta a indicare che non si ha un cambiamento nella struttura del complesso [Cu-PAAA_x]⁺ al variare del pH.

Dipartimento di Chimica dell'Università, Siena; Dipartimento di Ingegneria meccanica dell'Università, Brescia; Dipartimento di Chimica dell'Università, Napoli.

⁽¹⁾ R. BARBUCCI, M. CASOLARO, V. BARONE, P. FERRUTI, M. TRAMONTINI, *Macromolecules* 16, 1159 (1983).

E. BENEDETTI, M. P. PALATRESI, P. VERGAMINI, F. PAPINESCHI, G. SPREMOLLA: Caratterizzazione dei linfociti leucemici umani (B-LLC) mediante spettroscopia FT-IR.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un'indagine mediante spettroscopia infrarossa su serie di linfociti provenienti da pazienti affetti da leucemia linfatica cronica e da soggetti normali ⁽¹⁾. È stato rilevato che gli spettri dei linfociti leucemici si distinguono da quelli normali per la costante presenza di assorbimenti a 965 e 530 cm⁻¹. Inoltre i valori dei rapporti delle densità ottiche delle bande dovute alle vibrazioni di stiramento dei gruppi metilenici e metilici rispettivamente a 2925 e 2960 cm⁻¹ risultano nettamente più bassi nei linfociti leucemici che non in quelli normali e spaziano in un intervallo più ristretto. Tale aumento delle bande corrispondenti ai gruppi metilici rispetto a quelli metilenici nelle cellule leucemiche è verosimilmente da attribuire alla presenza di componenti più ramificate verosimilmente a livello delle membrane cellulari.

Oggetto della presente comunicazione è lo studio mediante spettroscopia FT-IR di una nuova serie di linfociti provenienti da pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (immunologicamente B) e da soggetti sani. La precisione del metodo e la possibilità di elaborazione dei dati hanno permesso di ottenere ulteriori informazioni circa la natura delle differenze spettrali osservate. L'esame della regione degli stiramenti C—H dei gruppi metilici e metilenici ha messo in maggior rilievo quanto precedentemente osservato. Gli spettri in assorbanza e gli spettri di diffe-

renza hanno permesso di mettere in evidenza sostanziali differenze soprattutto nelle regioni fra 1300 e 800 cm⁻¹ e a 530 cm⁻¹.

Sostanziali analogie sono state osservate fra gli spettri dei linfociti leucemici e il DNA proveniente da sperma di salmone. A un preliminare esame sembra di poter rilevare un consistente aumento delle intensità degli assorbimenti dovuti agli stiramenti asimmetrici e simmetrici dei legami fosforo-ossigeno a 1240 e 1080 cm⁻¹ nelle cellule leucemiche rispetto a quelle normali. In questa regione le vibrazioni involventi le sostanze proteiche non hanno rilevante incidenza.

Un tentativo per quantizzare le variazioni spettrali osservate è stato quello di prendere in considerazione il rapporto delle aree integrate delle bande a 1080 cm⁻¹ (punti della linea base a 1150 e 940 cm⁻¹) e a 1540 cm⁻¹ (punti della linea base a 1585 e 1475 cm⁻¹) dovute rispettivamente ai legami fosforo-ossigeno e alle sostanze proteiche. Questo rapporto di aree integrate potrebbe assumere rilevanza nel caso di pazienti con modeste linfocitosi di dubbio significato, oltre che rappresentare un valido mezzo di diagnosi precoce.

Sulla base dei risultati ottenuti le differenze spettrali osservate nei linfociti leucemici rispetto a quelli normali, consistenti in un aumento delle bande associabili ai legami fosforo-ossigeno, possono essere interpretate come dovute o a un aumento del contenuto di DNA nei linfociti leucemici o alla presenza di un DNA modificato o a un'aumentata popolazione dei precursori del DNA.

Attualmente è in corso lo studio di altri tipi di leucemia.

Istituto di Chimica organica industriale dell'Università, Pisa; 1^a Clinica Medica dell'Università, Pisa.

⁽¹⁾ E. BENEDETTI, F. PAPINESCHI, P. VERGAMINI, R. CONSOLINI, G. SPREMOLLA, in corso di stampa.

M. DI MAINA, C. NOBILI, M. PALLA, G. PIZZIRANI, G. SOLDANI: Sintesi ed emocompatibilità di alcuni nuovi elastomeri termoplastici.

La sintesi di materiali polimerici emocompatibili è uno dei problemi più importanti da risolvere se si vuole impiegare questi materiali a contatto con il sangue ed è ancora un problema aperto. Le strade seguite dai ricercatori operanti in questo settore sono state diverse: si ricorda l'uso di idrogel, di polimeri eparinizzati, di polimeri contenenti gruppi funzionali simili all'eparina, di polimeri biodegradabili, ecc. Gli AA. orientano attualmente la loro ricerca verso due modi diversi di risolvere il problema: 1) produzione, sia

diretta che attraverso processi successivi, di nuovi polimeri con gruppi funzionali che esaltino la loro emocompatibilità; 2) sviluppo di materiali intrinsecamente non trombogenici a causa della loro specifica struttura molecolare superficiale. Dal momento che è intenzione degli AA. impiegare questi nuovi polimeri per la costruzione di vasi artificiali, essi hanno focalizzato l'attenzione verso la sintesi di nuovi elastomeri termoplastici più idonei a un uso biomedico degli elastomeri tradizionali (tossici a causa di sostanze vulcanizzanti).

Sono stati sintetizzati nuovi copolimeri a innesto mediante reazione nucleofila tra copolimeri dell'anidride maleica e polianioni viventi, la sintesi è stata resa possibile in seguito a studi precedenti sull'uso di differenti catene polimeriche con estremità carbonioniche viventi come reagenti nucleofili verso i gruppi dell'anidride maleica di copolimeri etilene-anidride maleica⁽¹⁾. È inoltre allo studio la sintesi di elastomeri termoplastici con struttura a pettine, ottenuti per reazione tra catene polimeriche viventi a due blocchi stirene-butadiene con copolimeri etilene-anidride maleica. Si prevedono per questi polimeri buone proprietà termoelastomeriche e di emocompatibilità dovute alla presenza di gruppi $-COO^-$ e $-COOH$. Nuovi poliuretani sono stati preparati facendo reagire α , Ω -poliisobutilene dioli con differenti diisocianati in presenza di vari estensori. I dioli sono stati ottenuti dalla polimerizzazione dell'isobutilene con 2,5-dimetil-2,5 dicloroesano e $AlCl_3$ a bassa temperatura in soluzione di CH_2Cl_2 , o usando la tecnica «Inifer» di Kennedy⁽²⁾. L'1,4-cicloesandiolo e certi suoi derivati sostituiti nell'anello sono stati usati come estensori di catena. Anche prepolimeri ottenuti dalla polimerizzazione cationica del 7-ossabicyclo (2.2.1.) eptano e alcuni dei suoi derivati sostituiti nell'anello sono stati usati per i segmenti rigidi di questi poliuretani. Questi polimeri dovrebbero essere materiali inerentemente non trombogenici poiché la loro architettura molecolare superficiale, composta da una varietà di gruppi, stabilisce un campo di forze superficiali in cui ci si può aspettare che le proteine plasmatiche siano in uno stato energeticamente instabile che impedirebbe il loro attaccamento irreversibile. Questo impedisce l'adesione piastrinica, l'aggregazione e la reazione di rilascio, come pure l'attivazione del sistema della coagulazione⁽³⁾.

L'interazione di questi materiali con il sangue intero o con alcuni suoi componenti è stata studiata *in vitro* seguendo le tecniche descritte da una pubblicazione del National Institute of Health (NIH) Americano⁽⁴⁾. I risultati ottenuti hanno mostrato che i materiali sintetizzati dagli AA. hanno *in vitro*, proprietà di emocompatibilità spesso superiori a quelle dei

migliori materiali polimerici oggi impiegati nella costruzione di protesi del sistema cardiocircolatorio.

Istituto di Chimica generale, Facoltà di Ingegneria dell'Università, Pisa.

(¹) M. PALLA *et al.*, *J. Polymer Sci., Polym. Lett. Ed.*, 18, 477 (1980).

(²) J. P. KENNEDY *et al.*, *J. Polymer Sci., Polym. Chem. Ed.* 18, 3177 (1980).

(³) S. D. BRUCK, CRC Press, Boca Raton (1980) e riferimenti ivi citati.

(⁴) a) NIH Pub. n° 80-2186 (1980); b) NIH Pub. n° 80-2185 (1980).

P. GIUSTI, M. PALLA, G. SOLDANI: **Il ruolo delle proprietà chimico-fisiche e meccaniche di materiali per la realizzazione di protesi cardiovascolari.**

Il problema della scelta del materiale per la sostituzione di tratti di vasi naturali di diametro superiore a 7 mm è stato risolto in modo soddisfacente con l'impiego di tessuti di Dacron opportunamente disegnati. La sostituzione dei tratti di vasi danneggiati di diametro inferiore ai 7 mm rappresenta un problema ancora irrisolto. Recentemente alcuni Autori^(1, 2, 3) hanno avanzato l'ipotesi che il fallimento di protesi inelastiche di piccolo calibro possa essere dovuto all'errato accoppiamento delle proprietà meccaniche tra l'arteria sintetica e l'arteria naturale, suggerendo come soluzione al problema l'impiego di materiali elastomerici della classe dei poliuretani, progettati con lo scopo di mostrare caratteristiche simili a quelle dei vasi naturali. È stata sottolineata anche l'importanza di un certo grado di biodegradabilità della protesi, al fine di facilitare la crescita di una neointima⁽³⁾. Idealmente quindi una protesi vascolare dovrebbe avere delle caratteristiche meccaniche simili a quelle del vaso naturale, essere microporosa, non trombogenica e preferibilmente biodegradabile. Nel tentativo di raggiungere questo obiettivo la ricerca è stata rivolta alla sintesi di nuovi elastomeri termoplastici segmentati potenzialmente emocompatibili (come descritto nella precedente comunicazione) e all'impiego di tali materiali per la realizzazione di prototipi di protesi vascolari che abbiano caratteristiche simili a quelle dei vasi naturali. Con alcuni dei poliuretani citati sono state costruite protesi vascolari di diametro interno variabile da 3 a 5 mm usando tecniche differenti: a) ricopertura di un apposito stampo con una soluzione del polimero ed evaporazione del solvente; b) ricopertura dello stampo con una soluzione del polimero, seguita da immersione dello stampo in acqua ed essiccazione in forno riscaldato sotto vuoto⁽⁴⁾; c) stesso procedimento come al punto a e b con una fibra di tessuto in Dacron avvolta a elica, allo scopo di evitare lo

schacciamento della protesi; d) processo di estrusione con inversione di fase della soluzione polimerica in un bagno d'acqua; e) deposizione di polimero o di miscele di polimeri su uno stampo, mediante tecnica *spray*.

Sono state realizzate protesi artificiali con proprietà elastiche molto simili a quelle dei vasi naturali, modificando sia la natura chimica del polimero, variando opportunamente il rapporto tra la lunghezza dei segmenti rigidi e quella dei segmenti elastici presenti in catena, sia scegliendo opportunamente la tecnica di trasformazione tra quelle descritte. I risultati dell'impianto al livello dell'arteria femorale del cane sono stati soddisfacenti, alcune protesi sono rimaste pervie fino al momento dell'autopsia dell'animale (45 d).

Dal punto di vista chirurgico le protesi realizzate usando questi polimeri non hanno presentato seri problemi, ma deve essere ancora approfondito il problema della realizzazione di un processo di fabbricazione riproducibile a quello del mantenimento delle proprietà meccaniche e di biocompatibilità per lunghi periodi di impianto.

Istituto di Chimica generale, Facoltà di Ingegneria dell'Università, Pisa.

(¹) D. ANNIS *et al.*: «The design of a small diameter arterial replacement», in «Polymers in medicine», E. CHIellini, P. GIUSTI Eds., Plenum Press, New York 1983, p. 299-304.

(²) D. J. LYMAN: «The development of small diameter vascular prostheses», in «Polymers in medicine», E. CHIellini, P. GIUSTI Eds., Plenum Press, New York 1983 p. 305-7.

(³) S. GOGOLEWSKI *et al.*: «Small-caliber biodegradable vascular grafts from Groingen», *Life Support System* 1 (suppl.), 382-5 (1983).

(⁴) D. J. LYMAN *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.* 12 337 (1978).

M. F. SAETTONI (Socio), B. GIANNACCINI, G. MARCHESINI, G. GALLI (Socio), E. CHIellini (Socio): **Rilascio controllato di farmaci oftalmici da matrici polimeriche funzionali.**

La somministrazione di farmaci oftalmici mediante soluzioni acquose (colliri) presenta l'inconveniente di una scarsa biodisponibilità, in quanto la medicazione viene rapidamente diluita ed eliminata dai meccanismi fisiologici oculari. Precedenti ricerche hanno dimostrato la possibilità di aumentare notevolmente l'intensità e la durata di azione di farmaci oftalmici, somministrandoli in veicoli solidi (inserti) ottenuti da polimeri commerciali ed applicabili nel sacco congiuntivale.

In continuazione di tali ricerche⁽¹⁾ è stata presa in esame la sintesi di nuovi materiali polimerici destinati specificamente alla preparazione di inserti oftalmici. Caratteristiche desiderate in tali materiali erano: a) la presenza di gruppi