



**Università degli Studi della Calabria**

*Dipartimento Farmaco-Biologico*  
*(SSD: MED/06 ONCOLOGIA MEDICA)*

---

*Dottorato di Ricerca in “Biochimica Cellulare ed  
Attività dei Farmaci in Oncologia” (XV ciclo)*

***Preparazione di nuovi biomateriali: membrane  
zeolitiche ibride e cristalli per adsorbimento di  
farmaci di interesse oncologico***

**Docenti Tutor**

*D.ssa Adalgisa Tavolaro*

*Prof.ssa Saveria Aquila*

*D.ssa Palmira Tavolaro*

**Coordinatore**

*Prof. Diego SISCO*

**Dottoranda**

*D.ssa Ilaria Iolanda Riccio*

---

**Anno Accademico 2011-2012**

# Indice

---

## ➤ **Capitolo 1 Le Zeoliti**

- 1.1 Caratteristiche generali
- 1.2 Classificazione e struttura
- 1.3 Applicazione delle zeoliti
  - 1.3.1 Adsorbimento
  - 1.3.2 Catalisi
  - 1.3.3 Scambio ionico
- 1.4 Preparazione delle zeoliti
  - 1.4.1 Generalità
  - 1.4.2 Fattori che influenzano la sintesi
  - 1.4.3 Sintesi di zeoliti in presenza di ioni fluoruro

## ➤ **Capitolo 2 Le Membrane Zeolitiche**

- 2.1 Definizione di membrana
- 2.2 Classificazione delle membrane zeolitiche
- 2.3 Sintesi di membrane zeolitiche
  - 2.3.1 Metodi di sintesi
  - 2.3.2 Fattori che influenzano la sintesi
- 2.4 Sostituzione isomorfa nel reticolo cristallino
- 2.5 Applicazioni delle membrane zeolitiche
  - 2.5.1 Trasformazioni chimiche nei reattori
  - 2.5.2 Processi di separazione
    - 2.5.2.1 Separazione di gas

- 2.5.2.2 Pervaporazione
- 2.5.3 Applicazioni mediche
- 2.6 Metodi di caratterizzazione delle membrane

## ➤ **Capitolo 3** Le Membrane Polimeriche

- 3.1 Generalità
  - 3.1.1 Principali tecniche di preparazione delle membrane polimeriche
    - 3.1.1.1 Estrusione
    - 3.1.1.2 Polimerizzazione interfacciale
    - 3.1.1.3 Sinterizzazione
    - 3.1.1.4 Stiramento
    - 3.1.1.5 Track-etching
    - 3.1.1.6 Coating
    - 3.1.1.7 Evaporazione del solvente
    - 3.1.1.8 Precipitazione indotta da vapore
    - 3.1.1.9 Inversione di fase
  - 3.2 Acido Polilattico (PLA)
    - 3.2.1 Come si ottiene il PLA
    - 3.2.2 Proprietà meccaniche
    - 3.2.3 Proprietà termiche
    - 3.2.4 Applicazioni

## ➤ **Capitolo 4** Famotidina

- 4.1 Generalità sui farmaci antiacidi
- 4.2 Generalità sugli antagonisti H<sub>2</sub>
  - 4.2.1 Relazioni struttura-attività per gli H<sub>2</sub>

- 4.2.2 Meccanismo d'azione e proprietà farmacologiche
- 4.2.3 Proprietà farmacocinetiche
- 4.2.4 Effetti collaterali
- 4.2.5 Indicazioni terapeutiche

## ➤ **Capitolo 5** Ibuprofene

- 5.1 Generalità
- 5.2 Farmacocinetica e metabolismo
- 5.3 Effetti tossici
- Interazioni farmacologiche
- Studi sull'ibuprofene

## ➤ **Capitolo 6** Doxorubicina

- 6.1 Generalità
- 6.2 Antibiotici antraciclinici
- 6.3 Doxorubicina
  - 6.3.1 Meccanismo d'azione
  - 6.3.2 Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche
  - 6.3.3 Impieghi terapeutici
  - 6.3.4 Effetti collaterali e manifestazioni tossiche
- 6.4 Sviluppi recenti

## ➤ **Capitolo 7** Parte Sperimentale – Cristalli Zeolitici

- 7.1 Sintesi dei cristalli di Boro-Silicalite-1 (B-Sil-1)
  - 7.1.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-Sil-1
- 7.2 Sintesi dei cristalli di Boro-Silicalite-1 preparati con 4 TPABr (B-Sil-1  
4 TPABr)

- 7.2.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-Sil-1 4 TPABr
- 7.3 Sintesi dei cristalli di Boro-Vanadio-Silicalite-1 (B-V-Sil-1 4 TPABr)
  - 7.3.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-V-Sil-1 4 TPABr
- 7.4 Sintesi dei nanocristalli di Silicalite-1 (N-Sil-1)
  - 7.4.1 Caratterizzazione dei cristalli di N-Sil-1
- 7.5 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 (M-MCM-41)
  - 7.5.1 Caratterizzazione dei cristalli di M-MCM-41
- 7.6 Sintesi dei cristalli di cobalto-Silicalite-1 (Co-Sil-1)
  - 7.6.1 Caratterizzazione dei cristalli di Co-Sil-1
- 7.7 Sintesi dei cristalli di Cobalto-ZSM-5 [Co-Sil-1 Al (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]
  - 7.7.1 Caratterizzazione dei cristalli di Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
- 7.8 Sintesi dei cristalli di Ferro-Silicalite-1 (Fe-Sil-1)
  - 7.8.1 Caratterizzazione dei cristalli di Fe-Sil-1
- 7.9 Sintesi dei cristalli di Ferro-ZSM-5 [Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]
  - 7.9.1 Caratterizzazione dei cristalli di Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
- 7.10 Sintesi dei cristalli silicalite-2 (G-Sil-2)
  - 7.10.1 Caratterizzazione dei cristalli di G-Sil-2
- 7.11 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 CuCl<sub>2</sub>
  - 7.11.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 CuCl<sub>2</sub>
- 7.12 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 CuAc
  - 7.12.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 CuAc
- 7.13 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
  - 7.13.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- 7.14 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 NiAc
  - 7.14.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 NiAc

- 7.15 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
  - 7.15.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- 7.16 Sintesi dei cristalli di Boro-Silicalite-1 (B-Sil-1)\_sfere
  - 7.16.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-Sil-1
- 7.17 Sintesi dei cristalli di Zeolite L
  - 7.17.1 Caratterizzazione dei cristalli di Zeolite L

## ➤ **Capitolo 8** Parte Sperimentale-Membrane Zeolitiche

- 8.1 Preparazione di membrane zeolitiche
- 8.2 Membrana G-Silicalite-2
  - 8.2.1 Caratterizzazione delle membrane G-Silicalite-2
    - 8.2.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.2.1.2 Spessore Membrane
    - 8.2.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.2.1.4 Prove Meccaniche
    - 8.2.1.5 Spettroscopia FT-IR
    - 8.2.1.6 ATR
    - 8.2.1.7 Microscopia a forza atomica (AFM)
- 8.3 Membrana MCM-41
  - 8.3.1 Caratterizzazione delle membrane MCM-41
    - 8.3.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.3.1.2 Spessore Membrane
    - 8.3.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.3.1.4 Prove Meccaniche
    - 8.3.1.5 Spettroscopia FT-IR
    - 8.3.1.6 Microscopia a forza atomica (AFM)
    - 8.3.1.7 ATR

- 8.4 Membrana Zeolite L
  - 8.4.1 Caratterizzazione delle membrane Zeolite L
    - 8.4.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.4.1.2 Spessore Membrane
    - 8.4.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.4.1.4 Microscopia a forza atomica (AFM)
    - 8.4.1.5 ATR
- 8.5 Membrana B-Sil-1
  - 8.5.1 Caratterizzazione delle membrane B-Sil-1
    - 8.5.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.5.1.2 Spessore Membrane
    - 8.5.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.5.1.4 Prove Meccaniche
    - 8.5.1.6 Microscopia a forza atomica (AFM)
- 8.6 Membrana B-Sil-1 4TPABr
  - 8.6.1 Caratterizzazione delle membrane B-Sil-1 4 TPABr
    - 8.6.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.6.1.2 Spessore Membrane
    - 8.6.1.3 Angolo di Contatto
- 8.7 Membrana B-V-Sil-1 4TPABr
  - 8.7.1 Caratterizzazione delle membrane B-V-Sil-1 4 TPABr
    - 8.7.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.7.1.2 Spessore Membrane
    - 8.7.1.3 Angolo di Contatto
- 8.8 Membrana N-Sil-1

- 8.8.1 Caratterizzazione delle membrane N-Sil-1
  - 8.8.1.1 Analisi morfologica (SEM)
  - 8.8.1.2 Spessore Membrane
  - 8.8.1.3 Angolo di Contatto
  - 8.8.1.4 Prove Meccaniche
- 8.7 Membrana Co-Sil-1
  - 8.7.1 Caratterizzazione delle membrane Co-Sil-1
    - 8.7.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.7.1.2 Spessore Membrane
    - 8.7.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.7.1.4 Prove Meccaniche
- 8.8 Membrana Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
  - 8.8.1 Caratterizzazione delle membrane Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
    - 8.8.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.8.1.2 Spessore Membrane
    - 8.8.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.8.1.4 Prove Meccaniche
- 8.9 Membrana Fe-Sil-1
  - 8.9.1 Caratterizzazione delle membrane Fe-Sil-1
    - 8.9.1.1 Analisi morfologica (SEM)
    - 8.9.1.2 Spessore Membrane
    - 8.9.1.3 Angolo di Contatto
    - 8.9.1.4 Prove Meccaniche
    - 8.9.1.5 ATR
- 8.10 Membrana Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>



- 8.10.1 Caratterizzazione delle membrane Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>
  - 8.10.1.1 Analisi morfologica (SEM)
  - 8.10.1.2 Spessore Membrane
  - 8.10.1.3 Angolo di Contatto

## ➤ **Capitolo 9** Parte Sperimentale-Adsorbimento

- 9.1 Adsorbimento di Famotidina su materiali zeolitici
- 9.2 Costruzione della retta di taratura per l'analisi spettrofotometrica
- 9.3 Adsorbimento di Famotidina su cristalli zeolitici
- 9.4 Analisi Spettrofotometrica
- 9.5 Adsorbimento di Famotidina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici di G-Sil-2.
- 9.6 Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli zeolitici
- 9.7 Costruzione della retta di taratura per l'analisi spettrofotometrica
- 9.8 Analisi Spettrofotometrica
- 9.9 Adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici.
- 9.10 Prove di adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici di MCM-41
- 9.11 Prove di adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici G-Sil-2
- 9.12 Prove di adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli di Zeolite L
- 9.13 Adsorbimento di Ibuprofene su materiali zeolitici
- 9.14 Adsorbimento di Famotidina su cristalli zeolitici

- 9.15 Costruzione della retta di taratura per l'analisi spettrofotometrica
- 9.16 Analisi Spettrofotometrica
- 9.17 Adsorbimento di Ibuprofene al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici di G-Sil-2.
- 9.16 Analisi Spettrofotometrica

## ➤ **Capitolo 10** Strumentazione

- 10.1 Centrifugazione
  - 10.1.1 Caratteristiche e tipi di centrifughe
  - 10.1.2 Rotori
  - 10.1.3 Tecniche centrifughe
- 10.2 Diffrazione a Raggi X
  - 10.2.1 Principi del metodo diffrattometrico
- 10.3 Microscopia elettronica a scansione (SEM)
- 10.4 La microanalisi (EDX)
- 10.5 Spettrofotometria
- 10.6 Sonicazione
- 10.7 Angolo di contatto
- 10.8 Misura dello spessore delle membrane
- 10.9 Prove meccaniche

## ➤ **Conclusioni**

## ➤ **Bibliografia**

# Capitolo 1

---

## LE ZEOLITI

### 1.1 Caratteristiche generali

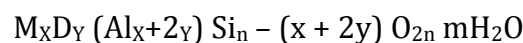
Le zeoliti naturali o sintetiche appartengono ai minerali microporosi. Esse sono state definite da Breck come allumino silicati cristallini idratati di elementi del primo e del secondo gruppo, in particolare: litio, sodio, calcio e stronzio [Breck '73].

La disposizione nello spazio degli atomi di silicio, alluminio e ossigeno determina una struttura regolare composta da una serie di canali e pori, di gabbie e cavità.

I canali microporosi contengono i cationi che equilibrano le cariche negative dell'intelaiatura cristallina dovuta alla formale sostituzione del silicio con l'alluminio nel sito tetraedrico.

Il rapporto ossigeno/(Al+Si) è sempre 2, considerando che il legame Si è più forte del legame Al, la stabilità chimica e termica aumenta all'aumentare del rapporto Si/Al.

La composizione chimica della cella unitaria di una zeolite si può esprimere mediante la formula:



dove:

- "n" rappresenta il numero di tetraedri nella cella unitaria;
- $(Al_x + 2y) Si_n - (x + 2y) O_{2n}$  rappresenta l'intelaiatura del reticolo cristallino;
- "m" rappresenta l'acqua di costituzione.

### 1.2 Classificazione e struttura

Un metodo per la classificazione delle zeoliti fu proposto da Meier [Meier '78], secondo cui le zeoliti vengono classificate in base alla tipologia della loro struttura.

Le specie che non differiscono dalla loro struttura vengono chiamate isotipiche, cioè presentano lo stesso tipo di struttura a prescindere dalla composizione, dalla distribuzione degli atomi e dalla dimensione delle celle cristalline.

In accordo alla nomenclatura IUPAC, Meier decise di adottare per le zeoliti una regola mnemonica consistente in tre lettere maiuscole per ogni tipo di struttura.

<p><u>ABW ACO AEI AEL AET AFG AFI AFN AFO AFR AFT AFX AFY AHT ANA APC APD AST ASY ATN ATO ATS ATT AWO</u> <u>AWW BCT BEA BEC BIK BOC BPN BRE CAN CAS CDO CFI CGF CGS CHA CHI CLO CON CZP DAC DDR DFO DFT DOB DON EAB</u> <u>EDI EMT EON EPI ERI ESY ETR FAU FER FRA GIS GIG GME GON GOO HEU IFA IHW ISV ITE ITH ITW IWR IWW KEL LAU LEV</u> <u>LIO LIT LOS LOV LTA LTL LTN MAR MAZ MEI MEL MEP MER MFI MFS MON MOR MOZ MSO MTF MTN MTI MTW MWW NAB</u> <u>NAT NES NON NPO NSI OBW OFE OFI OSO OWE PAR PAU PHI PON RHO RON RRO RSN RTE RTH RUT RWR RWY SAO SAS</u> <u>SAT SAY SBE SBS SBT SFE SFF SFG SFH SEN SFO SGT SOD SOS SSS STF STI STT TER THO TON TSC UEI UFI UO USI UTL VET</u> <u>VFI VNI VSY WEI WEN YUG ZON</u></p>
--

**Fig. 1.2** Classificazione

L'importanza delle zeoliti deriva dalla presenza di canali e cavità nella loro struttura, che contengono svariati tipi di specie ospiti. Inoltre il network è sufficientemente robusto da consentire alle specie ospiti di entrare ed uscire dai canali senza distruggere la struttura host. Da ciò l'uso come setacci molecolari, per separare cationi e molecole neutre sulla base di una selezione di dimensione o di assorbimento, e come siti di reazione nei canali o cavità per reazioni altamente selettive.

La chimica di inclusione delle zeoliti dipende dalla dimensione dei canali e dei pori e dalle dimensioni delle finestre d'accesso alle cavità. Le aperture dei pori o dei canali hanno un diametro che può variare da 4 a 20 Angstrom, e permette una forte azione selettiva da parte della struttura zeolitica, nell'azione assorbente, infatti le specie molecolari per poter passare nei canali interni devono avere un ingombro uguale o minore delle dimensioni dei pori. Vi sono 3 diversi tipi di sistemi di canali:

- Monodimensionali, che sono paralleli tra di loro e senza interconnessioni;
- Bidimensionali, quasi sempre perpendicolari;
- Tridimensionali, che si estendono in tutte e tre le dimensioni cristallografiche.

I canali possono essere sia circolari che ellittici, e seconda della struttura.

Ogni sistema di canali è caratterizzato da:

- direzione del canale relativa agli assi della struttura;
- numero dei gruppi atomici che formano gli anelli più piccoli;
- diametro "libero" del canale.

Le dimensioni dei pori che controllano l'accesso al volume interno dipendono dal numero di atomi T (dove T = Si o Al) negli anelli che le definiscono; si va da 4 Å per anelli a 8 atomi (come per le zeoliti A), a 5.5 Å per anelli a 8 atomi (ad esempio la zeolite ZSM-5), fino a 7,4 Å per anelli a 12 atomi (zeolite X e Y) o 20 Å per la VPI.

L'aspetto fondamentale è che, essendo la struttura cristallina, la distribuzione delle dimensioni dei pori è molto stretta e ben definita. Questo fa sì che solo molecole di dimensioni fissate (o più piccole) possano penetrare e diffondere in una determinata zeolite.

È possibile diminuire il diametro dei pori di una struttura zeolitica sintetizzata sostituendo, per scambio ionico, i cationi extra-framework con altri ioni di diversa dimensione. Ad esempio, la dimensione dei pori della zeolite NaA, che è circa 4 Å, è ridotta a circa 3 Å, quando lo ione Na<sup>+</sup> è scambiato con il K<sup>+</sup>, mentre è aumentata a circa 5 Å quando invece è sostituito con Ca<sup>2+</sup>.

Altre caratteristiche importanti dal punto di vista strutturale sono:

- la framework density (FD) definita come il numero di atomi di Si + Al per 1000 Å<sup>3</sup>;
- il valore di FD varia tra 12 e 20 ed è una misura del volume poroso che la zeolite ha a disposizione per ospitare molecole di forma e dimensione appropriata. A volte questo volume può rappresentare il 50% del volume totale del cristallo.

### 1.3 Applicazioni delle zeoliti

Le zeoliti presentano una struttura contenente vuoti e canali che ne determinano peculiari proprietà utili per numerose applicazioni.

Tra queste ricordiamo:

- Assorbimento di gas e vapori;
- Assorbimento di acqua;
- Catalisi;
- Scambio ionico.

Queste applicazioni possono essere influenzate dalle seguenti caratteristiche:

- Carattere microporoso con uniformità delle dimensioni dei pori;
- Possibilità di scambiare i cationi all'interno del sistema di canali;
- Possibile introduzione di metalli di transizione nel framework zeolitico;
- Possibilità di disperdere specie metalliche nella struttura microporosa.

### 1.3.1 Adsorbimento

I fattori che possono variare le caratteristiche adsorbenti <sup>[Klint '97]</sup> delle zeoliti possono essere suddivisi in tre gruppi:

- Natura e carica del catione scambiabile che bilancia la carica negativa dell'alluminio nel framework;
- Il rapporto Si/Al (infatti un aumento dell'Al nel cristallo ne aumenta l'idrofilicità);
- La presenza di difetti reticolari (costituiti dai gruppi ossidrili che all'interno del cristallo possono ostruire i canali).

### 1.3.2 Catalisi

L'uso delle zeoliti come catalizzatori <sup>[Barrer '82]</sup> dipende sostanzialmente dall'accessibilità per i reagenti ai siti cataliticamente attivi e quindi dalla forma e dalle dimensioni delle molecole entranti.

L'azione catalitica <sup>[Lemos '89]</sup> specifica può dipendere dalla basicità della zeolite, dalla generazione di siti acidi nei cristalli, o dall'introduzione di particolari cationi (per scambio ionico) o per sostituzione isomorfa di elementi quali Ti, Ga, V, o metalli come Platino nei cristalli.

Le zeoliti possono dare:

- Catalisi acida <sup>[Di Rienzo '98]</sup>; che coinvolge siti acidi di Brønsted o di Lewis: i siti acidi di Brønsted sono i più importanti, poiché gli ossidrili a ponte (Si-OH-Al) sono i siti acidi più comuni. Essi possono essere considerati gruppi silanolo Si-O-H resi più acidi dalla presenza di un centro di Lewis (Al<sup>3+</sup>) <sup>[Tavolaro '06]</sup>.
- Catalisi basica;
- Catalisi metallica;
- Catalisi polifunzionale.

Il processo catalitico prevede convenzionalmente un passaggio in cui l'ossidrile acido protona molecole organiche insature, oppure gruppi OH e NH<sub>2</sub>. Il destino della specie protonata dipende fortemente da altre proprietà acido - base della zeolite, quali l'acidità di Lewis e la basicità degli ossigeni del framework.

L'attività catalitica dipenda sia dal numero che dalla qualità dei siti acidi.

Il numero di tali siti dipende dal rapporto Si/Al, mentre la forza acida dipende dalla natura dell'atomo trivalente che può essere boro, ferro, oppure tetravalente (vanadio, germanio, ecc.).

La *catalisi basica* si può ottenere dopo aver neutralizzato i centri acidi di Brönsted, impregnando le zeoliti con idrossidi alcalini.

La *catalisi metallica* è dovuta alla variazione dei cationi metallici nella struttura zeolitica mediante scambio ionico o impregnazione.

Nella *catalisi polifunzionale*, oltre ai siti acidi, si introducono funzioni di idrogenazione/deidrogenazione come metalli di transizione tipo Pt o Pd, catalizzatori di ossidazione (con ioni  $\text{Cu}^{2+}$  o  $\text{Fe}^{3+}$ , o con atomi tipo Titanio incorporati in posizioni T nel framework).

In un processo catalitico i reagenti entrano nella cavità e si muovono secondo vincoli imposti dal sistema poroso. Essi possono quindi essere adsorbiti in un sito attivo ed eventualmente convertiti in prodotti che lasciano il sito attivo e diffondono all'esterno del solido.

Ognuno di questi passaggi è fortemente influenzato dalla composizione e dalla struttura del framework.

Questa capacità di regolare i processi chimici solo sulla base di vincoli geometrici è nota come shape-selectivity <sup>[Breck '74]</sup> e ne sono state individuati tre tipi:

- *Selettività nei confronti dei reagenti*: in una miscela, alcune molecole troppo grandi per penetrare nei pori e diffondersi non possono raggiungere i siti attivi posti all'interno delle cavità e reagire in zeoliti a pori piccoli;
- *Selettività nei confronti dei prodotti*: tra tutti i possibili prodotti di una reazione, solo quelli stericamente meno ingombranti possono diffondere ed allontanarsi velocemente dai siti attivi lasciando la zeolite, mentre è ostacolata la formazione di prodotti troppo ingombranti. Essi infatti si formano reversibilmente e non si allontanano abbastanza velocemente dai siti attivi, per cui danno luogo a ulteriori reazioni per formare specie a maggiore diffusività. In pratica vengono prodotte solo le specie a maggiore diffusività.
- *Selettività nei confronti dello stato di transizione*: fra tutti i prodotti possibili, vengono privilegiati quelli il cui cammino di formazione prevede uno stato di transizione e/o un intermedio stericamente compatibile con il sistema poroso.

Riassumendo, la popolarità delle zeoliti nei processi catalitici deriva principalmente dalla combinazione della shape-selectivity con la distribuzione abbastanza uniforme dei siti acidi attivi all'interno delle cavità.

### **1.3.3 Scambio ionico**

La sostituzione di atomi di silicio con atomi di alluminio nella struttura tetraedrica dei silicati ha come conseguenza la creazione di siti con la carica negativa.

Per neutralizzare tali cariche si devono inserire nella struttura delle zeoliti dei cationi detti anche contro ioni.

Tali cationi sono mobili e debolmente legati nella struttura cristallina e sono pertanto liberi di scambiarsi con altri eventuali cationi presenti in soluzione: perciò, un processo di scambio ionico avviene quando ioni della soluzione sostituiscono i contro ioni nella struttura cristallina, la capacità di scambio di uno ione non dipende soltanto dalla concentrazione dello ione competitivo nella soluzione e nella zeolite stessa, ma anche dalla selettività della zeolite per i differenti cationi.

Questa selettività della zeolite dipende dalla dimensione e dalla carica del catione, dalla distribuzione e dall'accessibilità dei siti nella zeolite stessa.

La capacità di scambio utilizzata per la rimozione di metalli pesanti da acque di scarico industriali, eliminazione di sostanze radioattive, in particolare gli isotopi del cesio e dello stronzio, che si trovano nelle acque di scarico dei sistemi di raffreddamento delle centrali nucleari, e per la rimozione dell'ammonio da acque di scarico urbane, industriali, agricole.

Altre applicazioni delle zeoliti in questo settore sono:

- Correttivi dei fertilizzanti al fine di fissare l'azoto dei componenti ammoniacali e di liberarlo alle piante lentamente evitando il dilavamento;
- Impiego nella detergenza in cui le zeoliti servono per ridurre la durezza dell'acqua ( eliminare quindi i Sali di calcio e magnesio ), in modo da migliorare l'azione detergente in fase di lavaggio e di conseguenza l'eliminazione del fosforo prima utilizzato nei detersivi per abbattere la durezza ed evitando così il problema dell'eutrofizzazione delle acque.



## 1.4 Preparazione delle Zeoliti

### 1.4.1 Generalità

Generalmente per preparare zeoliti di struttura ben definita vengono utilizzate specie templanti che determinano le dimensioni dei pori.

Si ritiene che il meccanismo di formazione delle zeoliti implichi una graduale sostituzione di acqua di idratazione attorno ai centri templanti cationici da parte di unità silicato o alluminosilicato. Perciò le dimensioni dei pori sono determinate dalle dimensioni del catione, della specie templante, ammesso che si possa formare un network metastabile.

Le zeoliti sono normalmente sintetizzate idrotermicamente partendo da un gel di base (amorfo) con temperature di reazione comprese tra i 60 e i 200° C, sotto pressione autogena ed in presenza di un gran eccesso di acqua.

Molte delle zeoliti sintetiche sono prodotte in condizioni di non equilibrio e sono considerate in senso termodinamico delle fasi metastabili. Nella sua evoluzione il sistema procede da uno stato iniziale disordinato (fase di miscelazione dei reagenti usati nella sintesi), con un'entropia molto alta, ad uno stato con ordine microscopico (formazione dei nuclei), fino allo stato finale con ordine macroscopico (formazione dei cristalli).

In accordo con la regola di Ostwald sulle successive trasformazioni, a tempi di reazione sufficientemente elevati, e sotto certe condizioni, una zeolite metastabile ricristallizza in una struttura più stabile.

Elementi isoelettrici con  $\text{Al}^{3+}$  e  $\text{Si}^{4+}$  possono entrare a far parte della struttura della zeolite durante la sintesi. Questi comprendono  $\text{B}^{3+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  che sostituiscono  $\text{Al}^{3+}$  ed inoltre  $\text{Ge}^{4+}$  e  $\text{Ti}^{4+}$  che sostituiscono  $\text{Si}^{4+}$ .

Il meccanismo di formazione delle zeoliti è molto complesso ed è dato dall'insieme delle reazioni chimiche, di equilibrio, dalle variazioni di solubilità, che avvengono nell'eterogenea miscela di sintesi durante il processo di cristallizzazione.

Due teorie sono state proposte per la sintesi delle zeoliti:

1. *Il meccanismo di cristallizzazione in soluzione:* prevede la formazione di nuclei e il loro successivo accrescimento nella fase liquida. In questo caso si ipotizza un equilibrio tra la fase solido - gel e la soluzione nella quale avviene la nucleazione. Il gel si dissolve continuamente e le specie dissolte raggiungono i nuclei di cristallizzazione nella cristallizzazione nella soluzione, accrescendoli.

2. *Il meccanismo di trasformazione in fase solida:* la cristallizzazione avviene direttamente dal gel amorfo.

La formazione della zeolite può seguire una delle due vie di sintesi, oppure entrambe possono avvenire contemporaneamente.

Nel processo di cristallizzazione è sempre possibile individuare due stadi fondamentali: la nucleazione e l'accrescimento dei cristalli.

È bene sottolineare che:

- La crescita di un allumino-silicato richiede la formazione di nuclei cristallini;
- La comparsa di nuclei capaci di crescere è il risultato di fluttuazioni del gel ossia la formazione e la dissoluzione dei diversi nuclei, fino al punto in cui si raggiunge la dimensione critica, quindi i cristalli crescono spontaneamente;
- Il meccanismo per la cristallizzazione dipende dai componenti che costituiscono la miscela di reazione e dalle condizioni della sintesi;
- La velocità di nucleazione aumenta con il grado di sovra raffreddamento ossia con la meta stabilità.

La velocità di nucleazione è influenzata da:

- Un periodo di invecchiamento durante il quale non si rileva accrescimento;
- Composizione chimica della miscela di reazione;
- Facilità di cristallizzazione, che può essere correlata alla semplicità strutturale o all'entropia.

Per tale motivo le zeoliti, nelle quali l'alluminio è tetracoordinato con l'ossigeno, cristallizzano più facilmente degli altri allumino-silicati nei quali gli ioni  $Al^{3+}$  sono posti in una struttura ordinata e comunque esacoordinata.

### **1.4.2 Fattori che influenzano la sintesi**

I fattori che influenzano la cinetica di una reazione chimica sono:

- Pressione;
- Temperatura;
- Durata del trattamento termico.

I principali parametri che influenzano la velocità di nucleazione e la crescita dei cristalli sono:

- Rapporto Si/Al;
- Rapporto  $H_2O/SiO_2$ ;

- pH della miscela di reazione.

Le sintesi delle zeoliti avvengono tradizionalmente a pH alcalino perché l' OH<sup>-</sup> favorisce la solubilizzazione della silice e dell'allumina, accresce il grado di sovrassaturazione ed accelera la formazione della struttura zeolitica.

La cristallizzazione di zeoliti ricche di silicio risulta favorita a pH circa 9-10, mentre condizioni ancora più basiche favoriscono la formazione di zeoliti ricche in alluminio.

I principali fattori fisici che influenzano la sintesi di zeoliti sono:

- tempo di cristallizzazione;
- agitazione del sistema di reazione: essa permette di annullare il gradiente di temperatura e di rendere omogenea la composizione. Inoltre l'agitazione favorisce le collisioni tra le specie in soluzione e l'instaurarsi di equilibri chimici;
- temperatura di cristallizzazione: una sua variazione può portare alla sintesi di zeoliti strutturalmente diverse;
- invecchiamento del gel di partenza;
- la natura dell'autoclave.

### **1.4.3 Sintesi di zeoliti in presenza di ioni fluoruro**

Il metodo di sintesi tradizionale presenta alcuni inconvenienti e limitazioni tra i quali:

- la metastabilità delle fasi;
- le piccole dimensioni dei cristalli;
- la difficoltà di ottenere zeoliti contenenti NH<sub>4</sub> o cationi di metalli di transizione scambiabili;
- la difficoltà di sostituire in silicio con elementi insolubili in ambiente alcalino oppure instabili.

Per evitare ciò negli anni '80 è stata proposta una metodologia per la sintesi in ambiente neutro o acido<sup>[Guth '92]</sup>.

Questo metodo può essere utilizzato per sintetizzare strutture altamente siliciche così come per la sostituzione isomorfa degli atomi di silicio ma è anche possibile sostituire il silicio con atomi di boro, gallio, ferro, germanio e titanio.

Tale sistema si svolge secondo un diverso meccanismo e la facilità della sostituzione decresce con l'aumentare della stabilità del corrispondente fluoro - complesso nella miscela di reazione concentrata.

# Capitolo 2

---

## LE MEMBRANE ZEOLITICHE

### 2.1 Definizione di membrana

Una membrana<sup>[Koros, 196]</sup> è una fase che si frappone tra due fasi ed agisce come barriera attiva o passiva capace di separare specie molecolari differenti in base alle loro proprietà fisiche e chimiche, sotto l'intervento di una forza.

Le fasi possono essere tra loro omogenee o eterogenee. Generalmente le membrane utilizzate sono: solide (non porose, microporose o macroporose), liquide o gassose.

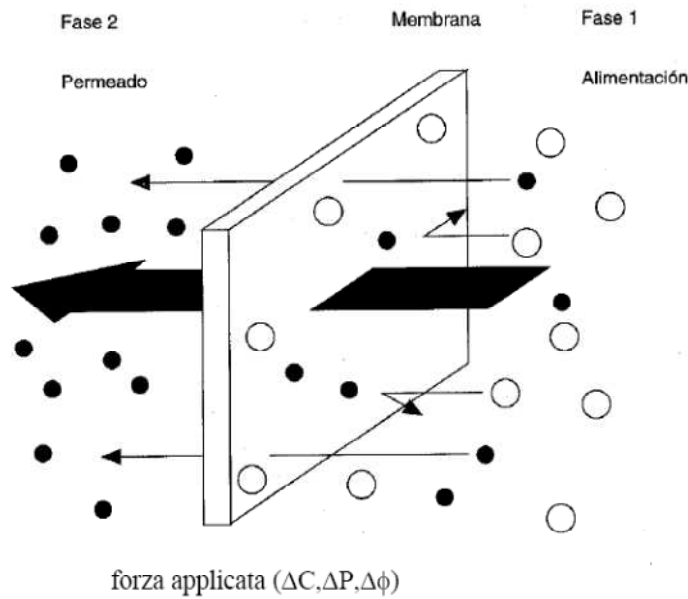
La membrana regola il passaggio delle varie specie da una fase all'altra. Questo farà sì che una fase si impoverisca di una determinata specie mentre l'altra si arricchisca. Il passaggio attraverso la membrana è dovuto ad una o più forze determinate da un gradiente. Il gradiente può essere dovuto ad un potenziale chimico o ad un potenziale elettrico. Un gradiente chimico può essere dovuto ad un gradiente di concentrazione o ad un gradiente di pressione [W.S.Winston Ho, Kamalesh K.Sirkar, 1992,]. Il gradiente elettrico si ottiene creando un campo elettrico ed inducendo così gli ioni a migrare.

Diverse membrane, ciascuna in grado di lasciar passare solo ioni positivi o solo ioni negativi, creano zone di arricchimento di ioni ed altre di impoverimento.

Questo processo è applicato nell'elettrodialisi utilizzando membrane cariche contenenti quantità apprezzabili di ioni di scambio fissi negativi o positivi come nel caso delle resine a scambio ionico.

Nel caso di gradiente di pressione, si applica una pressione o una depressione su uno dei due lati della membrana, inducendo così un passaggio della fase ed un trattenimento più o meno spinto e più o meno specifico delle sostanze in esso presenti in base al tipo di membrana utilizzata.

Le membrane zeolitiche possono essere utilizzate in condizioni di alta temperatura e di alta pressione.



**Fig. 2.1:** Membrana semipermeabile <sup>[ J.Mallevalle, P.E.Odendaal, M.R.Wiesner, '98 ]</sup>

Le membrane artificiali possono essere ulteriormente suddivise in *biologiche* e *artificiali*.

Le artificiali le possiamo ulteriormente dividere in *organiche* (fatte con polimeri) ed *inorganiche* (fatte con alluminio, metalli, etc.). <sup>[Tavolaro ,99]</sup>

Le membrane artificiali si possono distinguere in base alla dimensione dei pori in:

- *Macroporose* (più di 50 nm);
- *Mesoporose* (da 2 a 50 nm);
- *Microporose* (meno di 2 nm);

Nella classificazione di questo tipo si può fare riferimento alla *porosità effettiva* (cioè alla capacità di trattenimento caratteristica) delle membrane, determinata attraverso tecniche porometriche; si cerca cioè di determinare in termini statistici una dimensione caratteristica dei pori medi della membrana, per poi risalire alla porosità attraverso la conoscenza della densità dei pori.

## 2.2 Classificazione delle membrane zeolitiche

Generalmente le membrane hanno due dimensioni di gran lunga più grandi rispetto allo spessore.

Le membrane zeolitiche<sup>[Tavolaro ,06]</sup> fanno parte delle membrane microporose. Esse possono essere classificate seguendo vari parametri:

- la composizione;
- la struttura cristallina;
- la configurazione dei contro-cationi esistenti nei canali <sup>[Tavolaro ,99]</sup>;
- il tipo di cristallizzazione;
- la presenza di metalli di transizione.

La classificazione in base alla composizione comprende le *membrane inorganiche* e le *membrane ibride*:

- le *membrane inorganiche* comprendono le membrane zeolitiche costituite da cristalli zeolitici e materiali inorganici quali metalli, ossidi, silici amorfe e materiali ceramici. Queste membrane sono stabili e resistenti agli sforzi meccanici alle elevate temperature e a forti gradienti di pressione. Esse vengono sintetizzate con metodologie idrotermali e possono essere zeolitiche pure e composte;
- le *membrane ibride* comprendono le membrane zeolitiche costituite da strutture zeolitiche e materiali polimerici. Queste membrane sono dotate di una grande resistenza alla trazione e grande elasticità ma di una scarsa resistenza termica e meccanica oltre che di una scarsa stabilità all'invecchiamento. Esse vengono preparate facilmente e rapidamente per mezzo di inclusioni o deposizioni di cristalli.

Una seconda classificazione si basa sulla struttura cristallina della membrana zeolitica. Questa classificazione attribuisce la tipologia della membrana alla struttura dello strato zeolitico (o degli strati) che determina le proprietà della membrana.

Una terza classificazione è fatta in base alla morfologia della membrana e divide le membrane zeolitiche in simmetriche e asimmetriche (fig. 2.2):

- le *membrane simmetriche* (auto supportate) sono costituite da una pura fase zeolitica. Sono costituite da un singolo materiale e da una singola composizione chimica che permette di avere un'unica struttura morfologica e i pori hanno essenzialmente la stessa dimensione dalla superficie alla base della membrana. Esse sono infatti chiamate "isotropiche" e sono molto fragili e anche difficili da

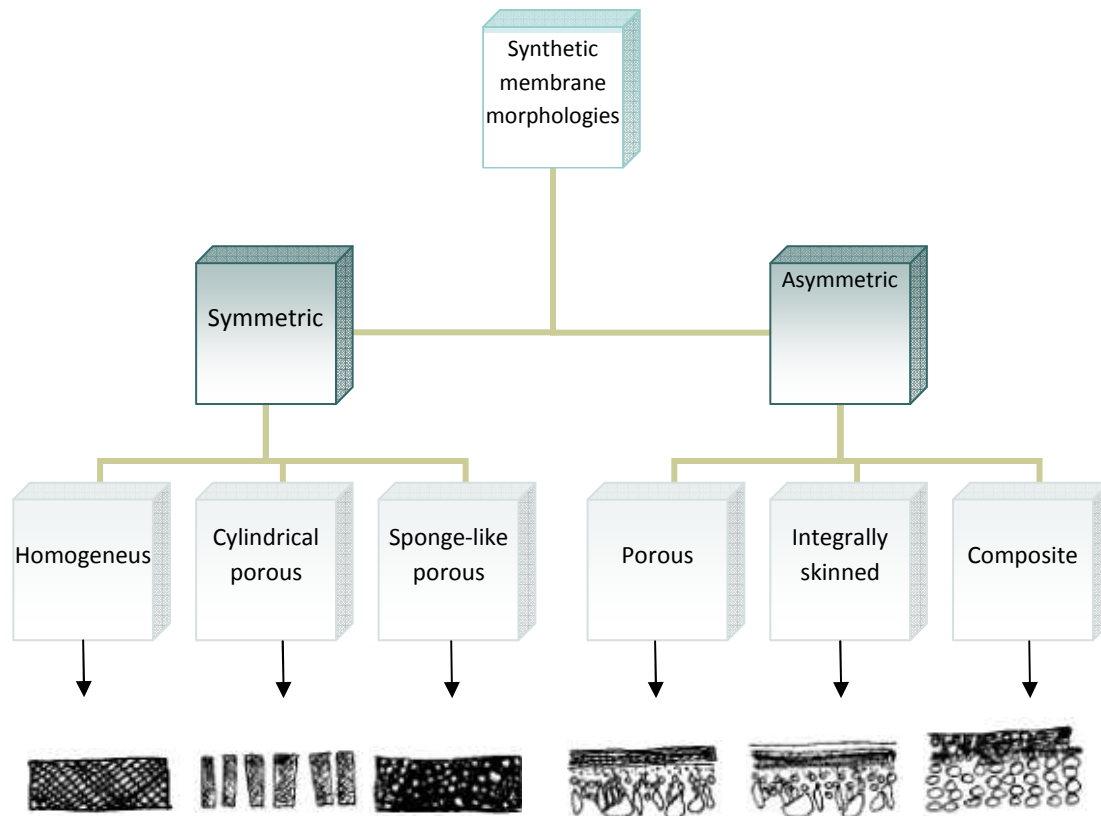
- sintetizzare, ecco perché si preferisce far crescere i cristalli di zeolite su un supporto (di alluminio o acciaio inox) che viene rimosso dopo la preparazione;
- le *membrane asimmetriche* sono costituite da due o più piani strutturali di differente morfologia e le dimensioni dei pori cambiano da una superficie all'altra della membrana, infatti i pori della membrana aumentano di diametro a partire dalla superficie verso la base della stessa. Esse sono chiamate "anisotropiche". Inoltre le membrane asimmetriche sono caratterizzate da un sottile strato superficiale e il supporto, che può essere ceramico o metallico, è permanente, cioè non viene rimosso dopo la preparazione. Il metodo di preparazione della membrana prevede che i cristalli di zeolite crescano su substrati porosi affinché possano formare dei film sottili e continui aventi pori che permettono il passaggio di gas o di molecole reattive. Nella preparazione di queste membrane può verificarsi la formazione di difetti dovuti ad una imperfetta crescita dei cristalli nella sintesi idrotermale, difetti che possono essere eliminati con cristallizzazioni successive.

Una quarta classificazione tiene conto dei contro-cationi mobili esistenti all'interno dei canali che come tali possono essere scambiati, attraverso processi termici di scambio ionico.

Una quinta classificazione è fatta in base al tipo di cristallizzazione: si distinguono tre grandi categorie a seconda della disposizione dei cristalli rispetto ai pori propri del supporto. È importante sottolineare che differenze di cristallizzazione tra le membrane provocano variazioni del comportamento dei gas usati nella permeazione al variare della temperatura [Coronas ,99].

Una sesta classificazione è quella tra:

- membrane che contengono metalli di transizione all'interno dei canali zeolitici (oppure coordinati su difetti strutturali della membrana);
- membrane che presentano sostituzione isomorfa, cioè contenenti atomi metallici nel frame work cristallino, con disposizione regolare ed omogenea degli eteroatomi che, occupando siti cristallini specifici, conferiscono caratteristiche elettroniche ben definite e costanti sull'intera area della membrana.



**Fig. 2.2** Classificazione delle membrane sintetiche

### 2.3 Sintesi delle membrane zeolitiche

La sintesi di membrane zeolitiche è un processo complesso che richiede una serie di stadi:

- pretrattamento del supporto (che può essere trattamento termale, chimico o meccanico);
- sintesi idrotermale;
- impregnazione del supporto (stabile o temporanea), che può essere verticale o orizzontale;
- trattamenti post-sintetici (generalmente termici).



### 2.3.1 Metodi di sintesi

I metodi<sup>[Jiang, 04]</sup> comunemente usati per sintetizzare le membrane zeolitiche sono numerosi e complessi. Essi includono:

- metodo di incorporazione di cristalli;
- sintesi idrotermale *in situ*;
- cristallizzazione secondaria;
- microonde;
- layer-by-layer;

*Metodo di incorporazione di cristalli:* il primo tentativo che utilizzò questo metodo prevedeva che cristalli di zeolite venissero inglobati in membrane polimeriche, ma questo non si rivelò un metodo soddisfacente. Tale metodo si basa sull'utilizzo di cristalli zeolitici, uniformi per morfologia e taglia, precedentemente sintetizzati con metodo idrotermale ed usati poi nella miscela polimerica. I parametri che influiscono sulla qualità della membrana sono numerosi quali, ad esempio, le caratteristiche di idrofilicità/idrofilità del polimero e delle zeoliti, la fluidità del polimero, ecc.

*Sintesi idrotermale in situ:* questo metodo è quello più comunemente usato per la preparazione di membrane composite inorganiche. La procedura di base prevede che la soluzione sintetizzata o il gel vengano messi in contatto con un supporto poroso. Successivamente bisogna lasciar crescere il film di zeolite sul supporto poroso in condizioni idrotermali. Questo metodo prevede sintesi cicliche.

*Cristallizzazione secondaria:* in questo metodo viene preparata per prima una sospensione di zeolite colloidale (generalmente si usano nanocristalli che viene usata per "inseminare" il supporto). Successivamente, tale supporto è sottoposto a sintesi idrotermale.

*Microonde:* questo metodo avviene in condizioni simili a quelle del convenzionale metodo idrotermale utilizzando, però una sorgente di microonde per il riscaldamento. La sintesi della soluzione può avvenire a partire da una temperatura ambiente fino a 100°C in un paio di minuti e l'uniformità della grandezza dei cristalli sulla superficie si ha dopo alcuni minuti. Il tempo di sintesi è quindi enormemente ridotto.

*Layer-by-layer:* differenti tecniche sono state sviluppate per sintetizzare le membrane zeolitiche multi-layer che sono caratterizzate dalla sovrapposizione successiva di film di diversa composizione e/o struttura. Tali procedure, di recente ottimizzazione, permettono di ottenere:

- maggiori selettività di separazione (attraverso ripetute cristallizzazioni di uno più la stesso tipo di zeolite);
- proprietà peculiari (dovute alla presenza di film tra loro differenti);
- nuove applicazioni<sup>[Caro ,08]</sup> .

### 2.3.2 Fattori che influenzano la sintesi

Numerosi fattori possono influenzare la sintesi di membrane zeolitiche<sup>[Tavolaro ,99]</sup> e i principali possono essere riassunti in due grandi gruppi:

- fattori correlati alla reazione;
- fattori correlati alla metodologia di sintesi.

Tra i fattori correlati alla reazione sono degni di nota invece:

- natura dei reagenti;
- natura dei supporti;
- alcalinità ( $[\text{OH}^+]/[\text{H}_2\text{O}]$ );
- diluizione;
- SAR ( $[\text{SiO}_2]/[\text{Al}_2\text{O}_3]$ );
- ( $[\text{R}_2\text{O}]/[\text{Al}_2\text{O}_3]$ ),  $\text{R}_2\text{O}$  è il templante organico;
- ( $[\text{OH}^-]/[\text{Al}_2\text{O}_3]$ );
- ( $[\text{M}^{++}\text{R}^+]/[\text{M}^+]$ ) dove  $\text{R}^+$  = catione organico e  $\text{M}^+$  = catione inorganico.

Tra i fattori correlati alla sintesi ricordiamo invece:

- temperatura di reazione;
- tempo di cristallizzazione;
- sol-gel, trasporto in fase vapore, ecc.;
- invecchiamento;
- agitazione;
- miscela di reagenti;
- insemminazione;
- pressione;
- natura dell'autoclave.

## 2.4 Sostituzione isomorfa nel reticolo cristallino

Barrer (1983-'84) definì quattro tipi di sostituzione isomorfa nelle zeoliti:

- la sostituzione di un elemento con uno dei suoi isotopi;
- la sostituzione di un catione con un altro (scambio ionico);
- la sostituzione di un elemento del reticolo cristallino con un altro (introduzione di un eteroatomo nelle cellule unitarie);
- la sostituzione di una molecola ospite con un'altra.

Il primo tipo di sostituzione è utilizzato nello studio della sintesi e della caratterizzazione delle zeoliti<sup>[Tavolaro ,02]</sup> . .

Il secondo tipo di sostituzione è utilizzato per l'ottenimento di materiali adatti ad eliminare alcuni cationi dall'acqua e dalle soluzioni<sup>[Tavolaro ,02]</sup> .

Possiamo prendere come esempio la silicalite-1: essa può essere considerata come una struttura regolare dove gli atomi di metallo (differenti da Si e Al) sopra una certa concentrazione possono essere introdotti in ordine per modificare le proprietà catalitiche. Il metallo introdotto può essere fortemente o debolmente legato alla struttura, può rimanere stabile (sostituzione isomorfa) o può dare un aumento delle particelle di ossidi metallici intrappolate nelle cavità.

Differenti tipi di sostituzione sono state fatte con metalli di transizione simili a titanio, gallio e germanio. <sup>[Tavolaro ,02]</sup>

## 2.5 Applicazioni delle membrane zeolitiche

Le membrane zeolitiche sono impiegate in numerosi campi<sup>[Tosheva ,05]</sup> come:

- catalisi;
- scambio ionico;
- sensori;
- trasformazioni chimiche nei reattori;
- processi di separazione (per vaporazione, separazione di gas);
- applicazioni mediche.

L'uso di membrane zeolitiche, in alcune applicazioni, è risultato più vantaggioso rispetto all'uso di membrane polimeriche. Questo è dovuto ad importanti proprietà delle membrane zeolitiche come: una vasta area superficiale, la resistenza meccanica, la resistenza termica (770 K), la stabilità in ambienti chimici e fisici aggressivi (ambienti a pH acido).

La struttura chimica delle zeoliti può essere modificata per migliorarne le proprietà catalitiche, per variare la dimensione dei pori, per cambiare le caratteristiche di idrofilicità/idrofobicità.

### **2.5.1 Trasformazioni chimiche nei reattori**

Nelle trasformazioni chimiche che si realizzano nei reattori le membrane zeolitiche possono agire da membrana attiva o passiva, sfruttando la capacità di rimuovere uno dei prodotti della reazione aumentando così la resa della reazione<sup>[Casanave ,97]</sup>.

Le membrane zeolitiche rendono anche possibile la coesistenza di due reazioni nello stesso reattore in quanto, separando le due reazioni, solo un componente può passare attraverso la membrana e fungere da reagente per la seconda reazione.

### **2.5.2 Processi di separazione**

#### **2.5.2.1 Separazione di gas**

Determinare la permeabilità ai gas da parte delle membrane è un processo importante perché questa analisi permette di verificare la compattezza e la selettività delle membrane<sup>[Tavolaro ,99]</sup>.

In generale, le membrane zeolitiche sintetizzate in presenza di un agente template sono impermeabili ai gas poiché i canali sono completamente ostruiti.

Questa analisi permette di determinare la formazione di films discontinui o la presenza di cracks (pori tra i cristalli dell'ordine dei 5-100 nm) e crack pori ( che hanno un'apertura dell'ordine dei 300-500 nm)<sup>[Geus '89- Geus ,95]</sup>.

Le membrane zeolitiche calcinate sono in genere caratterizzate attraverso la permeazione di gas inerti puri come N<sub>2</sub> o di piccoli idrocarburi come n-butano o isobutano.

Il flusso dei gas nelle membrane è proporzionale alla concentrazione di molecole assorbite nei pori delle zeoliti e alla loro costante di diffusione.

A basse temperature ed ad alte pressioni, in presenza di molecole adsorbite, i pori delle zeoliti sono interamente riempiti da specie fluide.

Aumentando la temperatura, la costante di diffusione aumenta ma la concentrazione di molecole adsorbite diminuisce, questo provoca un aumento del flusso attraverso la membrana.

La temperatura, alla quale si può avere il massimo flusso attraverso la membrana, dipende dalla pressione parziale e dalle proprietà di diffusione e di assorbimento della molecola di gas.

L'assorbimento di n-idrocarburi aumenta con l'aumentare del numero di atomi di carbonio, e il flusso massimo si ottiene a temperature più elevate per molecole più pesanti [Tavolaro ,99].

Le membrane zeolitiche risultano migliori per la separazione di gas rispetto alle membrane polimeriche, essendo queste ultime inadeguate per solventi organici e per gli idrocarburi [Koreish ,83].

### **2.5.2.2 Pervaporazione**

La pervaporazione è un processo a membrana a bassa pressione e temperatura che permette la separazione di miscele liquide tramite una parziale vaporizzazione attraverso una membrana non porosa e selettivamente permeabile.

Nei processi di pervaporazione, l'alimentazione (fase I), in fase liquida, viene portata a contatto con un lato della membrana ed il permeato (fase II), in fase vapore, viene rimosso dall'altro lato della membrana mediante una pompa da vuoto, una corrente di gas inerte o una corrente di liquido inerte che può assorbire il permeato.

Nella pervaporazione con membrane polimeriche, il trasferimento di massa dei permeati si realizza in tre fasi successive secondo il modello soluzione-diffusione:

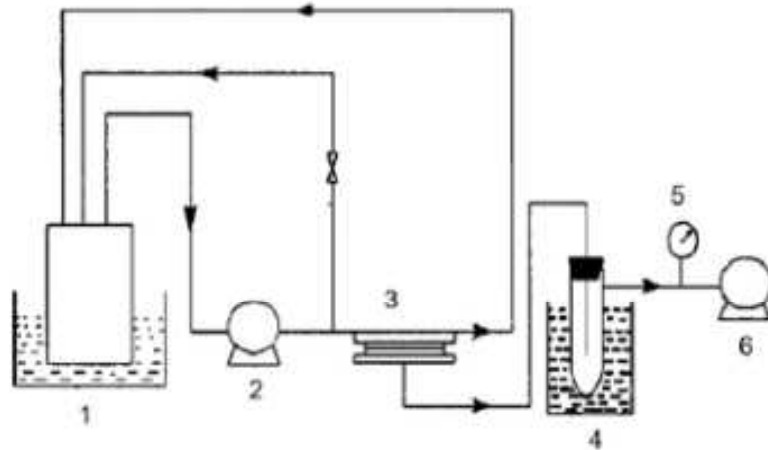
- adsorbimento delle molecole sulla superficie della membrana dal lato dell'alimentazione;
- diffusione dei permeati attraverso la membrana;
- desorbimento dei permeati in fase vapore dal lato di permeazione della membrana.

La pervaporazione è un processo chiave per ridurre drasticamente i costi per la separazione di miscele azeotropiche, di isomeri strutturali, di composti organici (benzene/etanolo).

I vantaggi del processo di pervaporazione sono:

- il solvente può essere disidratato fino ad un contenuto di acqua inferiore allo 0,1%;
- superamento dei limiti fissati dalla presenza di azeotropi;

- le membrane sono altamente selettive ed offrono un elevato flusso anche ad elevate temperature e a temperatura ambiente;
- l'acqua prodotta è caratterizzata da un elevato grado di purezza;
- è un processo a bassa energia.



**Fig. 2.5.2.2** Schema pervaporazione <sup>[Liu ,08]</sup>: (1) Feed flask, (2) transporting pump, (3) pervaporation pool, (4) cold trap, (5) vacuum meter, (6) vacuum pump

Membrane zeolitiche di NaY sono state utilizzate per rimuovere liquidi organici dall'acqua in particolare nella separazione di acqua/metanolo (metanolo-t-butil-etero) o di acqua/etanolo <sup>[Kita ,96]</sup>.

Membrane zeolitiche ZSM-5 sono state utilizzate nella separazione di acqua/isopropil alcol (IPA) <sup>[Kittur ,04]</sup>.

### 2.5.3 Applicazioni mediche

Le membrane zeolitiche negli ultimi anni sono state oggetto di studio come nuovi biomateriali utilizzati per applicazioni mediche.

Queste membrane, infatti, sono considerate come un supporto ideale per l'immobilizzazione di molecole biologiche e non hanno le limitazioni associate alle tradizionali membrane polimeriche <sup>[Tavolaro ,06]</sup>.

Un'importante caratteristica delle membrane zeolitiche è che la natura basica/acida del materiale può essere modificata variando il rapporto Si/Al o introducendo metalli differenti (Me) nella struttura cristallina e cambiando il rapporto Si/Me <sup>[P. e</sup>

A.Tavolaro-Drioli ,07]

Numerose molecole biologiche vengono adsorbite e immobilizzate dalle membrane zeolitiche. Tra queste ricordiamo: citocromo c, BSA (bovine serum albumin), glucosio, tossine uremiche, nitrosammine e altri numerosi enzimi e proteine.

Il *citocromo c* è un carrier di elettroni solubile in acqua. Esso è immobilizzato in modo efficiente dalle membrane zeolitiche. Questa efficienza, però, dipende dalle caratteristiche proprie della membrana.

Sebbene l'interazioni del citocromo c con il supporto, probabilmente, avvenga solo sulla superficie esterna, la composizione della membrana è un importante fattore che influenza la performance di immobilizzazione. Considerando quindi che il citocromo c mostra una buona stabilità con il supporto, l'applicazione di membrane zeolitiche come supporti in applicazioni biotecnologiche sembra un'ipotesi promettente<sup>[Tavolaro ,06]</sup>.

La BSA viene adsorbita in cristalli di zeolite sintetizzati in condizioni idrotermali. Alcuni esempi di strutture zeolitiche utilizzate per l'adsorbimento sono FAU, BEA e MFI. Inoltre, è stata modulata l'acidità di superficie della struttura MFI, dove gli atomi di alluminio e vanadio sono stati incorporati nella struttura cristallina e i rapporti Si/Al, Si/V e Al/V sono stati variati per cambiare la composizione chimica dei gel precursori della reazione.

Questi studi hanno rivelato che la composizione chimica e la struttura delle membrane zeolitiche influenza la cinetica di adsorbimento delle proteine.

La superficie della zeolite Y assorbe grandi quantità di BSA. Questa percentuale di adsorbimento aumenta con la temperatura e dipende dal pH della soluzione, essendo massimo al pI della proteina.

La differenza di adsorbimento tra i vari tipi di zeolite dipende anche dal tipo di cristallizzazione idrotermale all'interno del supporto inorganico<sup>[P. e A.Tavolaro-Drioli ,07]</sup>.

Per quanto riguarda il *glucosio* è stato osservato che una nuova zeolite, detta Fz, particolarmente attiva nell'adsorbimento di glucosio in vitro.

FZ è stata ottenuta in seguito a trasformazioni idrotermali usando soluzioni di USP XIII Solfato di Ferro ( $\text{FeSO}_4$ ) con controlli di T, concentrazione e PH.

Questa forma di zeolite è caratterizzata dalla presenza del ferro con n° di ossidazione +2 e questo è molto importante per l'adsorbimento del Glucosio.

Infatti il  $\text{Fe}^{3+}$  che si forma in seguito a lavaggi con acidi o basi forti (NaOH, HCl e OPAZ), porta ad una diminuzione dell'adsorbimento di glucosio

Questa scoperta è molto importante per ulteriori studi rivolti alla cura del diabete mellito, cioè al controllo dei livelli di glucosio nel sangue<sup>[Rosabal ,97]</sup>.

Vi sono poi alcuni studi rivolti a rimuovere il p-cresolo dalle soluzioni acquose a 37° C con l'obiettivo di trovare un metodo alternativo di dialisi per rimuovere le tossine uremiche dal sangue nei casi di uremia. Questa è una sindrome in cui il rene umano non riesce più a purificare il sangue dai prodotti del metabolismo.

Tra i differenti tipi di membrane zeolitiche la MFI è quella che ha una maggiore affinità con il p-cresolo<sup>[Bergè-Lefranc ,08]</sup>.

## 2.6 Metodi di caratterizzazione delle membrane

Numerose tecniche sono utilizzate per la caratterizzazione di membrane zeolitiche<sup>[Coronas ,99]</sup>. Tra le più comunemente usate la diffrazione ai raggi X (XRD) è indispensabile per identificare il tipo di zeolite formata nella sintesi, la cristallinità percentuale e per l'eventuale formazione di miscele cristalline; l'analisi XRD pole-figure permette di determinare l'orientamento dei cristalli di zeolite nella membrana.

Un'altra tecnica è il microscopia elettronica a scansione (SEM). Essa può essere usata per analizzare la forma, la dimensione dei cristalli e la loro distribuzione sul supporto. Essa può anche permettere di misurare lo spessore della membrana e di evidenziare le eventuali fessurazioni presenti tra i cristalli.

Tecniche di analisi di superficie come la microanalisi sonda-elettrone (EDX) o spettroscopia fotoelettronica a raggi-X (XPS) possono essere usate per misurare la concentrazione di Si e di Al all'interno della membrana.

Specifiche misurazioni di permeazioni, o di singoli gas o di miscele multicomponenti, danno utili informazioni sull'effettiva struttura dei pori della membrana e sull'esistenza di difetti tra i cristalli. Una serie di esperimenti di permeazione con singoli gas, usando molecole con differenti cinetiche, possono essere usati per determinare l'effettiva dimensione dei pori nelle membrane prive di difetti. In alternativa, la selettività dei pori, combinata alle misurazioni di permeazione, può essere usata per valutare i difetti.

Vi sono poi altre tecniche come ICP, microscopia elettronica a trasmissione (TEM), spettroscopia infrarossa (IR):

- ICP è una tecnica di analisi ad alta risoluzione che serve ad identificare la composizione chimica dei materiali;



- Microscopio elettronico a trasmissione (TEM) è una tecnica che serve per evidenziare la presenza di nanocristalli;
- Spettroscopia Infrarossi (IR) è una tecnica spettroscopica che utilizza raggi infrarossi e serve per evidenziare i gruppi funzionali delle molecole di cui è composta la membrana per determinare così la composizione chimica. Ogni gruppo funzionale può essere evidenziato ad una precisa lunghezza d'onda.

# Capitolo 3

## LE MEMBRANE POLIMERICHE

### 3.1 Generalità

Le membrane organiche possono essere classificate secondo diversi criteri, come la natura del materiale polimerico (naturale o sintetico), la struttura (simmetrica, asimmetrica, porosa, densa, ecc.), la configurazione (piana o tubolare), il meccanismo attraverso il quale avviene la separazione (carica, dimensione e forma delle specie permeanti) o le loro proprietà chimico-fisiche. In particolare, le proprietà di una membrana sono legate alla natura chimica del polimero costituente ed alla sua struttura. In generale, per le membrane porose ha meno importanza la scelta del materiale polimerico riveste una minore importanza poiché le caratteristiche di separazione dipendono dalla dimensione e dalla distribuzione dei pori. Al contrario, per le membrane dense la scelta del polimero è determinante per l'ottenimento di specifiche proprietà termiche e chimiche che ne influenzano performance e selettività del flusso.

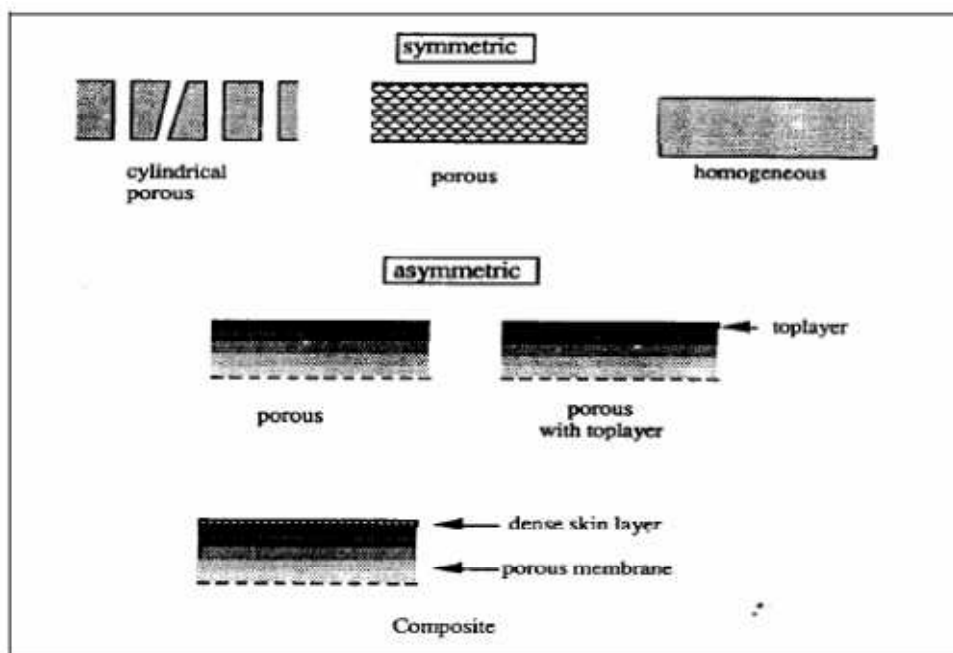
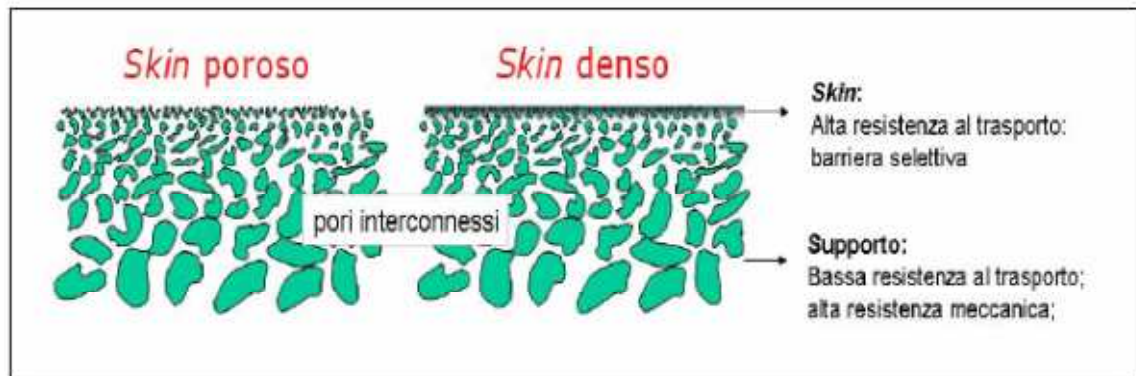


Figura 3.1 a

Tra le membrane è possibile distinguere quelle simmetriche o isotropiche da quelle asimmetriche o anisotropiche. Sono usualmente definite simmetriche le membrane che presentano una struttura interna omogenea in tutte le sue parti che si ripete lungo lo spessore della membrana stessa. Un esempio di questa struttura è dato dalle membrane utilizzate per la dialisi o per la microfiltrazione. In questo caso la loro selettività dipende dal diametro medio dei pori.

Le membrane asimmetriche sono, invece, formate da uno strato più denso e più sottile (0,1-2,0  $\mu\text{m}$ ) supportato da una parte, porosa che può essere spessa anche 200  $\mu\text{m}$ . Lo strato sottile rappresenta la vera membrana le cui proprietà sono determinate dalla natura del polimero e dalle condizioni di preparazione della membrana. Il trasporto di materia è inversamente proporzionale allo spessore di tale strato. Il sottostrato poroso ha soprattutto una funzione di sostegno meccanico per la sottile barriera polimerica ed influenza poco o per nulla la selettività della membrana ed il trasporto di materia.



**Figura 3.1 b**

### **3.1.1 Principali tecniche di preparazione delle membrane polimeriche**

La struttura di una membrana polimerica è fortemente legata alle sue modalità di preparazione. Sono, infatti, numerose le tecniche utilizzate per la preparazione di membrane sintetiche che vengono qui di seguito descritte.

### 3.1.1.1 Estrusione

L'estrusione è la tecnica più semplice e veloce per preparare membrane polimeriche dense. Il polimero viene riscaldato in un estrusore e poi ad alta pressione estruso in forma di un film piano (attraverso una scanalatura sottile) o di una fibra cava (attraverso un'apertura anulare).

Lo spessore dello strato polimerico dipende dalla configurazione della testa di estrusione.

Nel caso delle fibre cave l'immissione di aria impedisce il collasso o aumenta il diametro delle fibre.

Non è facile ottenere film con uno spessore inferiore a qualche decina di micron.

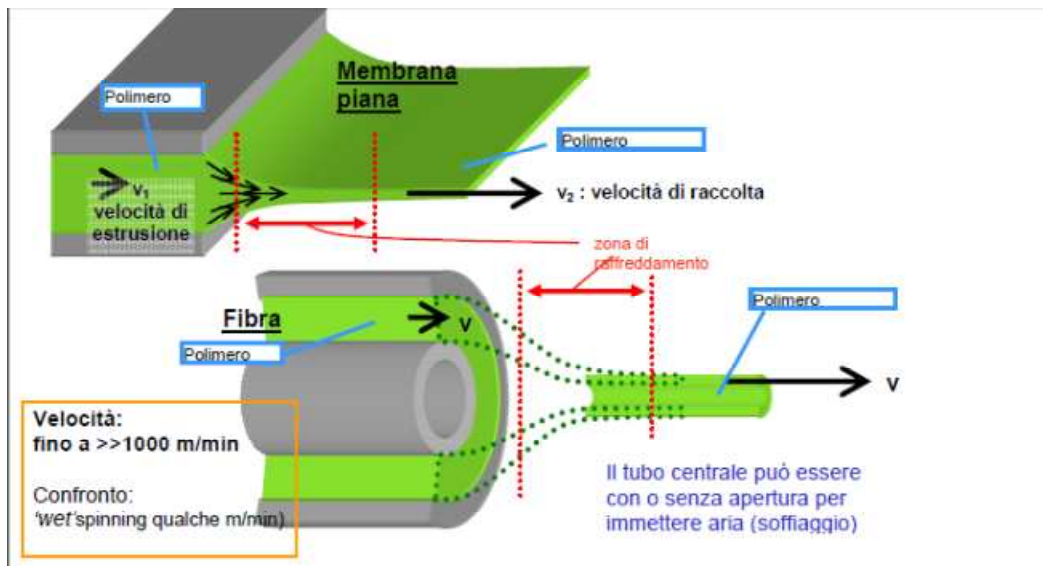


Fig. 3.1.1.1a

Durante l'estrusione si può verificare una notevole orientazione delle catene polimeriche a causa della forte *elongational shear* (Figura 3.1.1.1b). In membrane amorfe questa orientazione generalmente aumenta la selettività delle membrane. In membrane semicristalline l'effetto viene offuscato dalla cristallizzazione.

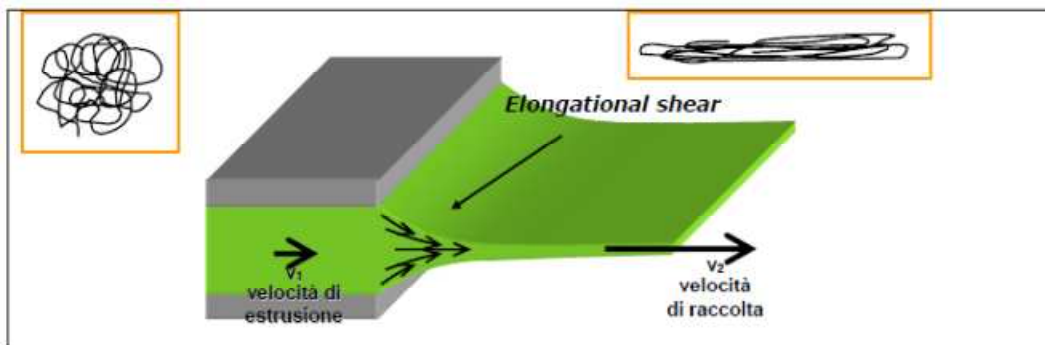


Figura 3.1.1.1b

### 3.1.1.2 Polimerizzazione interfacciale

Questo metodo permette di creare uno strato sottile su un supporto poroso. Con questa tecnica si ottiene di solito una reazione di polimerizzazione tra due monomeri, particolarmente reattivi, all'interfaccia di due solventi immiscibili. Il supporto poroso viene prima immerso in una soluzione acquosa, contenente di solito un'ammina, per poi essere successivamente immerso in un bagno di un solvente immiscibile con l'acqua, contenente spesso un cloruro acido. I due monomeri reagendo tra di loro formano lo strato superficiale denso. Si arriva così alla formazione di una membrana composta, formata dallo strato denso e dal supporto poroso. Il meccanismo di formazione è schematizzato nella Figura 3.1.1.2a.

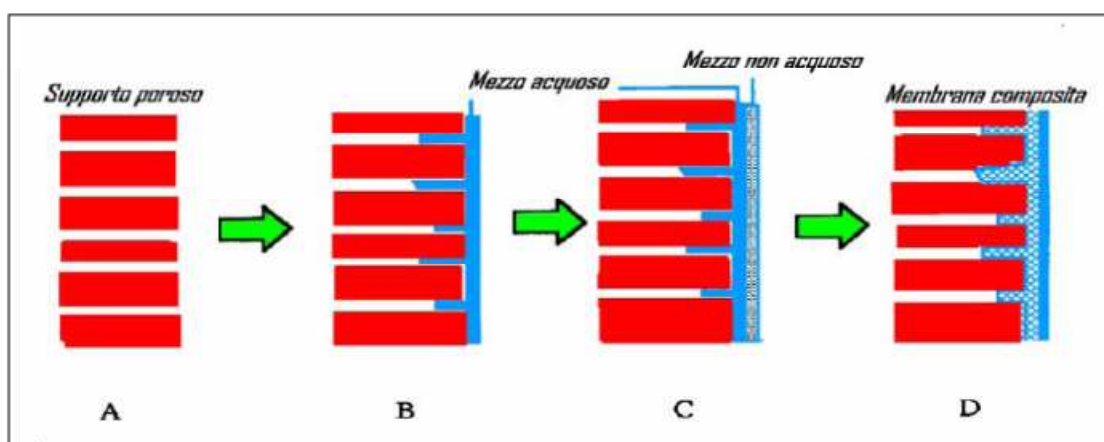


Figura 3.1.1.2 a

### **3.1.1.3 Sinterizzazione**

La tecnica di sinterizzazione permette di ottenere membrane porose sia da polveri organiche che inorganiche. Per quanto concerne la preparazione delle matrici polimeriche, una polvere del materiale scelto (polietilene, polipropilene, teflon - PTFE - ecc.) con particelle di adatte dimensioni, viene pressata e sinterizzata ad alta temperatura. Questa tecnica consiste, pertanto, nel compattare ad elevate temperature i granuli costituenti il materiale in modo da saldarli gli uni agli altri formando così la membrana. Il valore della temperatura varia a secondo del materiale utilizzato. La porosità è determinata dal diametro delle particelle e dalla distribuzione delle loro dimensioni. Con questo metodo si ottengono generalmente dei pori delle dimensioni comprese tra 0,01 e 10  $\mu\text{m}$ .

### **3.1.1.4 Stiramento**

Un metodo semplice per la preparazione di membrane microporose è quello per stiramento di un film polimerico. Il materiale polimerico viene stirato perpendicolarmente alla direzione di estrusione, in modo da orientare le regioni cristalline parallelamente alla direzione di estrusione. In seguito all'applicazione di una forza meccanica si ha la formazione di microcavità, caratterizzate da un diametro di 0,1-0,5  $\mu\text{m}$  a seconda del materiale utilizzato. Questa tecnica permette il raggiungimento di elevati gradi di porosità (addirittura del 90%).

### **3.1.1.5 Track-etching**

Il track-etching permette di ottenere membrane con una distribuzione di pori molto regolare, paralleli tra di loro e aventi una forma cilindrica. I pori sono uniformi ed attraversano da un lato all'altro l'intero spessore della membrana. Il metodo di preparazione consiste nell'irraggiamento di un film polimerico con radiazioni corpuscolari ad alta energia (ad esempio particelle  $\alpha$ ). Le particelle danneggiano la matrice polimerica in seguito alla rottura di legami chimici creando delle incisioni. Il film viene successivamente immerso in un bagno acido o alcalino. Si rimuove così il materiale polimerico danneggiato e si ha la formazione dei pori cilindrici uniformi con un diametro compreso tra 0,02-10

$\mu\text{m}$ . Il grado di porosità con questa procedura è estremamente basso (non superiore al 10%) e viene influenzata principalmente dal tempo di irraggiamento.

### 3.1.1.6 Coating

Il coating è il principale metodo utilizzato per la preparazione di membrane composite.

Attraverso le membrane dense il trasporto avviene con un flusso molto lento. Per alcune è necessario ridurre il più possibile il passaggio di sostanze attraverso il loro spessore. Questo scopo può essere conseguito con la preparazione di matrici composite. Tali membrane sono formate da due differenti materiali, di cui uno molto selettivo depositato sulla superficie esterna, mentre l'altro non selettivo viene generalmente impiegato come supporto poroso. *Le membrane preparate con questa tecnica* vengono utilizzate, ad esempio, nell'osmosi inversa, per la separazione dei gas, nella pervaporazione e per il rilascio controllato.

Nella Figura 3.1.1.6 è riportato il procedimento del **dip-coating**. La membrana viene prima immersa nella soluzione di coating contenente il polimero, a bassa concentrazione, di solito intorno all'1-2%. Successivamente viene tenuta nel bagno polimerico per alcuni secondi per poi essere allontanata. Durante il suo allontanamento si ha il drenaggio della soluzione di coating e, in seguito, la successiva evaporazione del solvente.

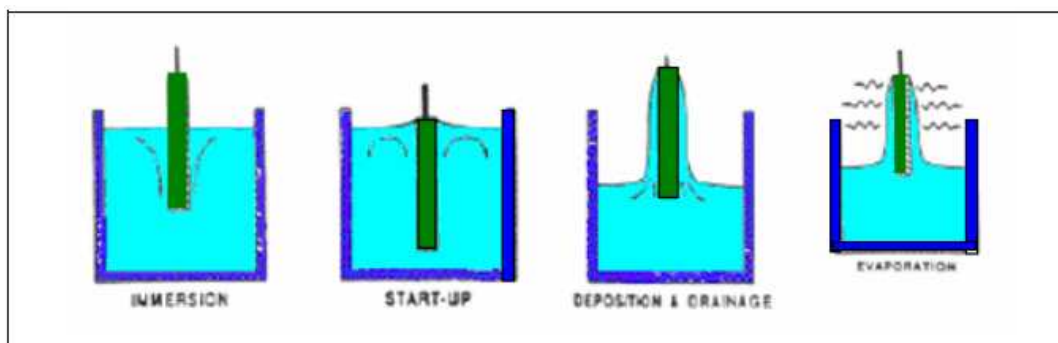


Figura 3.1.1.6

Lo spessore della membrana formatasi dipende da diversi fattori, tra cui:

- 1) viscosità e concentrazione della soluzione di coating;
- 2) velocità di prelevamento del supporto (che a sua volta determina il tempo a disposizione del sol di fluire);
- 3) velocità di evaporazione del solvente.

Fin qui sono state esaminate le tecniche di preparazione che portano alla formazione di un solo tipo di membrane porose con la sinterizzazione, lo stiramento ed il track-etching e dense in superficie con il dip-coated. Saranno ora osservati i procedimenti utilizzati nell'inversione di fase, metodologia che permette di ottenere sia membrane porose che dense.

### 3.1.1.7 Evaporazione del solvente

Questa è la tecnica più semplice per la preparazione di membrane tramite l'inversione di fase. Con questo metodo il polimero viene dissolto in un opportuno solvente e, dopo l'ottenimento di una soluzione omogenea, la miscela viene spalmata su un apposito supporto, come per esempio una lastra di vetro. Il solvente viene poi lasciato evaporare in un'atmosfera inerte, tenendo lontana la soluzione spalmata da vapori che potrebbero indurre la precipitazione del polimero, e si ottiene così una membrana densa ed omogenea (Figura 3.1.1.7).

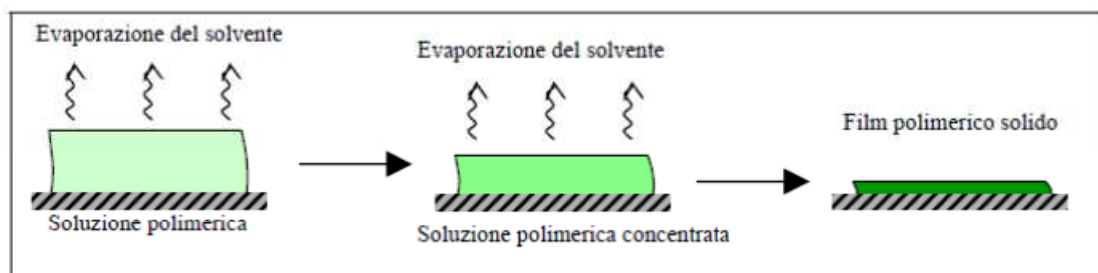
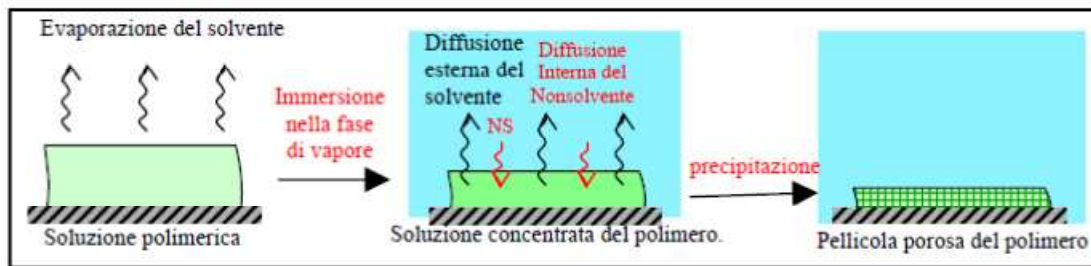


Figura 3.1.1.7

### 3.1.1.8 Precipitazione indotta da vapore

La soluzione di casting, dopo essere spalmata su un opportuno supporto, viene messa in un'atmosfera di vapore di un opportuno nonsolvente per il polimero, spesso l'acqua, e miscibile con il solvente usato.



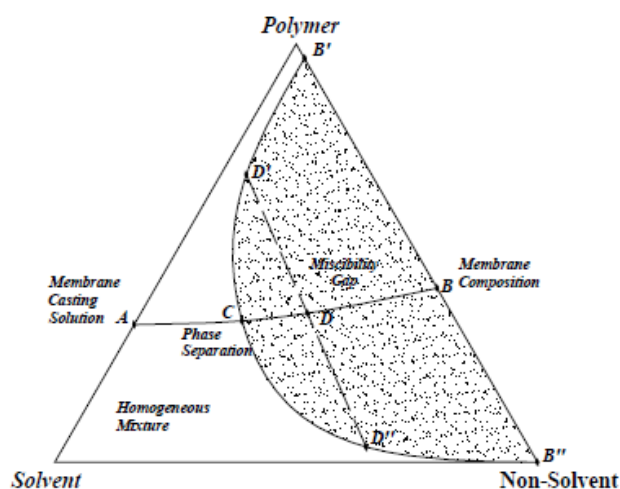


**Figura 3.1.1.8**

Un'elevata concentrazione di solvente nella fase di vapore potrebbe prevenire l'evaporazione del solvente stesso dalla soluzione spalmata. La membrana si forma grazie alla penetrazione del nonsolvente nel film polimerico (Figura 1.8). Lo scambio tra solvente e nonsolvente determina la precipitazione del polimero e la formazione della membrana. Si ottengono così membrane porose simmetriche (Figura 3.1.1.8).

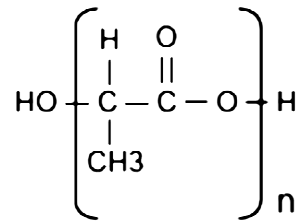
### 3.1.1.9 Inversione di fase

L'inversione di fase è un processo attraverso il quale il polimero viene trasformato da una forma liquida ad una forma solida. Il processo di transizione inizia da uno stato liquido e procede con un equilibrio, tra la precedente fase liquida ed il liquido detto di smiscelamento, per concludersi con una fase solida: la membrana.



**Figura 3.1.1.9.a** Schema rappresentativo dell'inversione di fase

### 3.2 L'Acido polilattico (PLA)



**Fig. 3.2** Struttura del PLA

Il PLA è oggi considerato il biomateriale polimerico per eccellenza oltre ad essere il miglior candidato per la sostituzione di polimeri termoplastici da fonte petrolchimica (per alcune applicazioni).

Per anni l'elevato prezzo di produzione ha lungamente limitato l'uso di questo materiale ad applicazioni di nicchia o medicali ,ma le recenti innovazioni nella tecnologia di fermentazione dell'acido lattico permettono di ottenere grandi quantità di PLA a minore costo.

Importante notare che questo materiale non è biodegradabile come gli altri biopolimeri, ma è necessario che la biodegradazione venga innestata attraverso il fenomeno dell'idrolisi.

Il peso molecolare, la struttura macromolecolare ed il grado di cristallizzazione del PLA variano sostanzialmente a seconda della reazione insita nel metodo di polimerizzazione.

Delle tre forme isomeriche possibili, il poli(acido L-lattico) e poli (acido D-lattico) sono entrambe semi-cristalline in natura, mentre il poli (acido D,L- lattico) è amorfo.

Con l'aumento del peso molecolare del PLA (come in generale per i polimeri), si ha una diminuzione dell'elasticità dovuta alla diminuzione del movimento relativo delle catene che diventano più lunghe. In più, aumenta la resistenza ai solventi, il punto di fusione ( $T_m$ ) e la temperatura di transizione vetrosa ( $T_g$ ).

La viscosità del fuso aumenta, di conseguenza diminuisce la facilità di lavorazione (stampaggio, estrusione, ecc...).

La densità del PLA ( $1.25 \text{ g/cm}^3$ ) è più bassa di quella del PET ( $1.34 \text{ g/cm}^3$ ), ma superiore a quella dell'HIPS ( $1.05 \text{ g/cm}^3$ ) e ad altri polimeri convenzionali che hanno

densità compresa tra 0.8 - 1.1 (es. PP 0,9 g/cm<sup>3</sup> o PE 0,93 g/cm<sup>3</sup>). Il PLA è trasparente ed ha elevata lucentezza e bassa opacità. Le proprietà ottiche del PLA sono sensibili agli additivi aggiunti ed agli effetti della lavorazione.

Il PLA può essere facilmente trasformato in prodotti utili per mediante termoformatura, stampaggio ad iniezione, soffiaggio, estrusione film. Film o contenitori rigidi termoformati sono le applicazioni di grosso volume più promettenti. Una parte viene anche utilizzata nel settore del tessile.

### **3.2.1 Preparazione del PLA**

Il primo stadio nel processo di preparazione consiste nell'estrazione dell'amido dalla biomassa. Esso inizia tipicamente dalla macinazione del mais. L'amido viene quindi convertito in zucchero tramite idrolisi enzimatica o acida. Dopo aver ottenuto lo zucchero, questo viene fatto fermentare per mezzo di batteri. Attraverso un processo continuo o discontinuo. L'acido lattico deve essere separato dalla miscela che si è formata durante la fermentazione e nella maggior parte dei casi deve essere purificato prima di essere polimerizzato.

### **3.2.2 Proprietà meccaniche**

Il PLA ha buone proprietà meccaniche, rispetto a quelle dei materiali che sono termoplastici standard. Esso ha bassa resistenza all'urto, paragonabile al PVC non-plastificato, mentre durezza, rigidità, resistenza all'urto ed elasticità del PLA, che sono riportate nella tabella 3.2.2, sono importanti per le applicazioni quali i contenitori per bevande, sono simili a quelli del PET. Il film orientato di PLA (piegato o ripiegato), ha buona resistenza alla torsione, proprietà appartenente, generalmente, alla carta e alla stagnola e che solitamente nei film in materiale plastico. Queste proprietà, l'alto modulo a flessione e l'elevata trasparenza, fanno del film di PLA un materiale paragonabile al film di cellofane.

	<b>Materiale da estrusione</b>	<b>Materiale da iniezione</b>
<b>Proprietà Meccaniche</b>		
Resistenza a trazione, snervamento (MPa)	53 - 54	48 - 50
Allungamento a trazione, snervamento (%)	6	2 - 3
Modulo E (MPa)	3400 - 3500	3800
<b>Proprietà Termiche</b>		
Punto di fusione (°C)	160 - 170	160 - 170
Temperatura di rammollimento Vicat (°C)		55
<b>Proprietà fisico - chimiche</b>		
Densità	1,2 - 1,3	1,2 - 1,3

**Tabella 3.2.2** Proprietà meccaniche PLA

### 3.2.3 Proprietà termiche

Il PLA ha una temperatura di transizione vetrosa relativamente bassa (~ 60 °C) e degrada rapidamente al di sopra questa temperatura in condizioni di umidità elevata. A causa della bassa temperatura di rammollimento Vicat, il PLA, a differenza del PET, non è adatto a contenere liquidi (o altro) caldi. D'altra parte, la bassa temperatura di inflessione sotto carico (HDT) del PLA e la buona resistenza alla saldatura a caldo forniscono buone prestazioni per la giunzione tra pellicola e vaschetta.

### 3.1.4 Applicazioni

Oggi il 70% di PLA viene utilizzato nel settore dell'imballaggio (packaging). Di seguito sono descritte le principali applicazioni e problematiche limitanti il suo utilizzo.

- *Biomateriali*: Un'applicazione di rilevante importanza sono i biopolimeri utilizzati in campo biomedicale, in quanto hanno il pregio di essere bioassorbibili e anche biodegradabili. E' però necessario chiarire cosa si intende con questi due termini:
  - *Polimero bioassorbibile*: polimero che può essere assorbito da un sistema biologico;
  - *Polimero biodegradabile*: polimero la cui degradazione è indotta da un sistema biologico.

Il termine polimero bioassorbibile è stato introdotto per qualificare i composti dei quali si sono provate la degradazione e l'eliminazione naturale (la metabolizzazione

e l'eliminazione). Il bioassorbimento implica perciò un'eliminazione totale del materiale senza alcun effetto secondario. Polimeri che possono essere più utilizzati per uso biomedicale sono i derivati dell'acido lattico e dell'acido glicolico e i relativi copolimeri. Primi esempi della sua applicazione sono fili di sutura assorbibili (chirurgia oculistica, toracica-addominale), gli impianti intra-ossei o tessuti molli (traumatologia facciale, chirurgia ortopedica, odontoiatria, implantologia locale per liberazione di agenti antitumorali).

- *Cibi e pane:* molte possibilità per l'imballaggio di cibi e pane grazie alla sua trasparenza, alle buone proprietà meccaniche e ad un'idonea permeabilità all'umidità. Infatti, rispetto all'amido il PLA ha una migliore barriera all'umidità.
- *Succhi o latte:* non è idoneo per la bassa barriera all'umidità, anche se si sta cercando di migliorare questa proprietà con processi di deposizione ossido di alluminio (con conseguente aumento dei costi).
- *Acqua:* adatto per le bottiglie contenenti acqua non gassata.
- *Grassi ed oli:* idoneo per imballaggio per le sue proprietà di resistenza chimica a questi prodotti.
- *Packaging non-cibi:* la Panasonic ha usato questo materiale per l'imballaggio rigido di batterie.
- *Profumi:* questa applicazione potrebbe essere sviluppata per la resistenza del PLA all'alcool.
- *Detergenti:* si dovrebbe superare il problema della bassa fessurazione sotto sforzo attraverso l'uso di PLA modificati con agenti antiurto.
- *Agricoltura:* le potenziali applicazioni riguardano l'uso di foglie o parti stampate per fertilizzanti a lento rilascio. Il PLA è considerato troppo caro per film per pacciamatura. Inoltre dal punto di vista tecnico i film per pacciamatura dovrebbero degradare a 25°C, mentre il PLA richiede una temperatura di compostaggio di 60°C.

# Capitolo 4

---

## FAMOTIDINA

### 4.1 Generalità sui farmaci antiacidi

Gli antiacidi sono farmaci che vengono usati per neutralizzare l'acidità gastrica nelle dispepsie ipercloridriche, nell'ulcera gastrica e nelle altre condizioni morbose che spostano il pH del succo gastrico a valori  $< 1,2-1,6$ . Tra gli antiacidi più comuni ricordiamo la cimetidina, la famotidina, la ranitidina.

L'antiacido in realtà ha solo un effetto sintomatico, nel senso che elimina gli effetti prodotti dall'incontrollato aumento di acidità senza eliminarne la causa.

Tra gli effetti indesiderati presentati da questi farmaci sono da mettere in risalto i seguenti :

- possibilità di provocare alcalosi sistemica (spostamento del pH del sangue verso valori più basici del normale) allorquando la loro azione non è localizzata al tratto gastroenterico soltanto;
- azione sulla peristalsi intestinale con possibilità di provocare stipsi ovvero diarrea;
- formazione da parte di alcuni antiacidi di anidride carbonica con conseguente dilatazione della parete gastrica e notevoli eruttazioni gassose;
- il "ritorno acido" dovuto ad una iperneutralizzazione della acidità gastrica con conseguente ripresa dell'attività secretoria da parte della mucosa gastrica (cosa che può portare il pH nello stomaco a valori anche più bassi di quello di partenza).

Un antiacido ideale dovrebbe:

- elevare il pH gastrico nell'intervallo ottimale compreso tra 3,5 e 4,4. Infatti, mentre al di sopra del valore di 4,5 si possono avere fenomeni

fermentativi dovuti ad un accrescimento della flora batterica e ad un aumento della secrezione gastrica dovuto ad un incremento di istamina favorito dall'elevato pH. Superando il valore di pH 7 si ha il cosiddetto "ritorno acido";

- avere azione inattivante sulla pepsina (attiva al pH ottimale di 1.6) al fine di ridurre la proteolisi.

In base all'azione esercitata sull'organismo gli antiacidi si possono suddividere in sistemici e non sistemici. I primi vengono assorbiti a livello dell'intestino e passando in circolo possono provocare alcalosi sistemica mentre i secondi non vengono assorbiti, agiscono solo a livello del tratto gastroenterico.

Attualmente i farmaci più usati nel trattamento delle patologie peptiche acido-correlate sono:

- gli inibitori della pompa protonica
- gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell' Istamina

La Famotidina appartiene a questa seconda categoria.

## 4.2 Generalità sugli Antagonisti H<sub>2</sub>

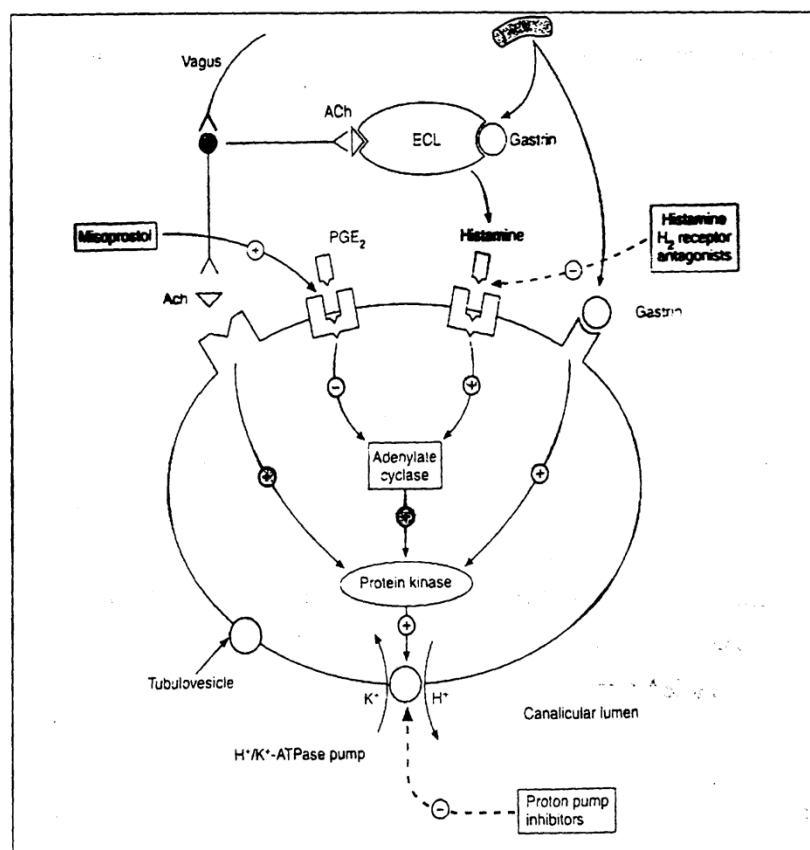
I recettori H<sub>2</sub> si trovano principalmente nelle cellule parietali, che sono localizzate nella mucosa del fondo e del corpo dello stomaco. I recettori H<sub>2</sub> controllano la secrezione acida gastrica in risposta all'agonista endogeno, l'istamina. Si tratta di recettori accoppiati ad una proteina G (GPCRs), il che significa che il messaggio dell'Istamina è comunicato tramite livelli elevati di cAMP.

Infatti quando i recettori H<sub>2</sub> sono stimolati, gli aumentati livelli di cAMP stimolano l'enzima H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi ( la pompa protonica) contenente un gruppo tiolico (SH) che secerne attivamente acido cloridrico, come mostrato in Figura 4.2.

I recettori H<sub>2</sub> si trovano anche nella muscolatura liscia vascolare e bronchiale, ma gli H<sub>2</sub> antagonisti hanno effetti molto limitati in questi distretti.

Oltre all'istamina, anche la gastrina e l' acetilcolina (ACh) possono stimolare la secrezione gastrica delle cellule parietali: mentre l'azione dell'ACh è mediata dal sistema del vago, la gastrina è un ormone rilasciato dalle cellule gastriche antrali G.

L'istamina invece è rilasciata dalle cellule enterocromaffino-simili presenti nella mucosa gastrica. Sia la gastrina che l'ACh possono stimolare le cellule enterocromaffino-simili a rilasciare istamina, che a sua volta stimola la secrezione gastrica interagendo con i recettori H<sub>2</sub> delle cellule parietali.

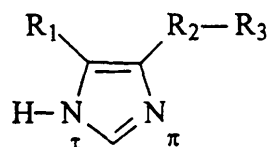


**Figura 4.2 :** Controllo della secrezione acida gastrica

### 4.2.1 Relazioni Struttura-Attività per gli antagonisti H<sub>2</sub>



Un anello aromatico (imidazolo nell'agonista istamina e in uno dei farmaci anti-H<sub>2</sub> in commercio) è fondamentale per il legame di questi ligandi con il recettore, probabilmente perché consente interazioni di Van der Waals ( $\pi$  stacking).

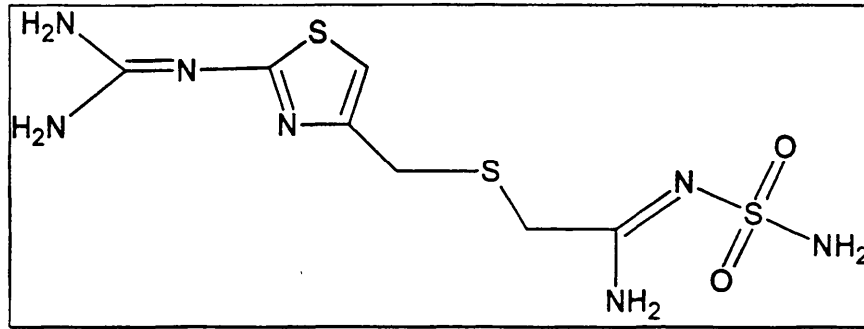


**Figura 4.2.1 a:** Struttura generica degli antagonisti H<sub>2</sub>

L'azoto basico  $\pi$  del trattamento N $\tau$ H dell'istamina (che è il tautomero che viene riconosciuto per primo dai recettori) è inizialmente coinvolto in un'importante interazione ione-dipolo con il residuo anionico ASP 186 del recettore H<sub>2</sub>. Anche la presenza di un gruppo funzionale basico associato con l'anello aromatico è un aspetto molto importante della struttura di un H<sub>2</sub> antagonista. Un gruppo basico è necessario per generare un catione che possa poi ancorarsi al recettore H<sub>2</sub> mediante un legame ione-ione con il residuo ASP 98 lo stesso che lega l'azoto carico positivamente della catena laterale dell'istamina.

L'anello imidazolico, presente nell'istamina e nella cimetidina, non è essenziale in sé e per sé, ma lo sono le sue caratteristiche chimiche (aromaticità, azoto basico). Il gruppo basico è essenziale perché si pensa che si protoni a pH 7,4 ed ancori l'antagonista al sito anionico ASP 98 sul recettore H<sub>2</sub>.

In altre parole, il sistema aromatico degli H<sub>2</sub>, antagonisti deve essere isosterico con l'anello imidazolico basico per avere un'efficace azione antagonista.



**Figura 4.2.1b:** Formula di struttura della Famotidina

Note SAR relative alla Famotidina ( Figura 4.2.1b) :

- Il gruppo guanidinico sull'anello tiazolico fornisce il centro basico necessario in questi composti;
- Non ha il gruppo metilico sull'azoto terminale;
- La potenza è 40-60X quella della Cimetidina e 9-15X quella della Ranitidina;
- La Famotidina ha un indice terapeutico analogo a quello della Ranitidina;
- Non ha l'imidazolo, quindi non inibisce il CYP 450;
- Ha minori interazioni farmaco-farmaco rispetto alla Cimetidina.

#### **4.2.2 Meccanismo d'azione e proprietà farmacologiche**

I principali effetti degli antagonisti H<sub>2</sub> si manifestano a carico della secrezione acida basale. Meno importante, ma ben significativa, è la soppressione della secrezione acida stimolata (cibo, gastrina, ipoglicemia o stimolazione vagale).

Questi farmaci sono particolarmente efficaci nell'inibizione della secrezione acida notturna, che riflette principalmente l'attività basale della cellula parietale.

Questo fatto ha una rilevanza clinica in quanto il più importante fattore che determina la cicatrizzazione dell'ulcera duodenale è il livello dell'acidità notturna.

Per tale motivo, la guarigione delle ulcere duodenali può essere ottenuta con una singola dose di antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> tra la cena e prima di andare a letto.

### **4.2.3 Proprietà farmacocinetiche**

Gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 1-3 ore.

Diversamente dagli inibitori della pompa protonica, solo una loro piccola percentuale si lega alle proteine. Piccole quantità (dal 10 al 35%) di questi farmaci vengono metabolizzate a livello epatico. I prodotti, metabolizzati o non metabolizzati, vengono escreti attraverso il rene, mediante un meccanismo di filtrazione e di secrezione tubulare. Tutti i quattro antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> sono disponibili in preparazioni orali. Cimetidina, ranitidina e famotidina sono disponibili anche per via endovenosa e intramuscolare.

### **4.2.4 Effetti collaterali**

Di seguito sono stati elencati alcuni degli effetti collaterali degli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>.

- Diarrea
- Mal di testa
- La cimetidina può indurre ginecomastia per gli effetti antiandrogeni ed inibizione di isoenzimi CYP450

#### **4.2.5 Indicazioni terapeutiche**

Le principali indicazioni terapeutiche degli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> sono la cicatrizzazione delle ulcere gastriche e duodenali , il trattamento della MRGE (malattia da reflusso gastroesofageo) non complicata e la profilassi della ulcere da stress.

In particolare la famotidina è largamente usata per il trattamento dell'ulcera duodenale , dell'ulcera gastrica benigna e nelle condizioni di ipersecrezione acida come la sindrome di Zollinger-Ellison .

I processi terapeutici hanno dimostrato che la famotidina è 20 volte più efficace della cimetidina nell'inibizione della secrezione acida gastrica nell'uomo.

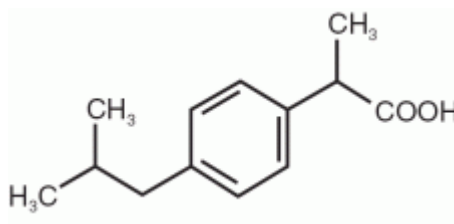
# Capitolo 5

---

## IBUPROFENE

### 5.1 Generalità

L'ibuprofene (figura 5.1.a) è un derivato dell'acido arilpropionico ad attività analgesica, antipiretica e antiinfiammatoria appartenente al gruppo dei FANS. Condivide, pertanto, il meccanismo d'azione dell'intera classe offrendo notevoli vantaggi rispetto ad altri antinfiammatori poiché è solitamente meglio tollerato.



**Figura 5.1.a:** Struttura Ibuprofene

L'ibuprofene inibisce la produzione di prostaglandine attraverso il blocco reversibile delle due forme di isoenzimi COX-1 e COX-2: la prima costitutiva, la seconda indotta nel contesto dell'infiammazione. Se l'inibizione della COX-2 sembra mediare, almeno in parte, l'azione analgesica, antipiretica e antiinfiammatoria, la simultanea inibizione della COX-1 è responsabile della comparsa degli effetti collaterali, in modo particolare quelli relativi alle ulcere gastriche. Viene, inoltre, modificata la funzionalità delle piastrine e prolungato il tempo di emorragia. Le indicazioni per tale farmaco includono la terapia sintomatica di artrite reumatoide, osteoartrosi, spondilite anchilosante e artrite gottosa acuta. Può essere anche utilizzato come analgesico nella tendinite e nelle borsite acute e nella dismenorrea primaria.

## **5.2 Farmacocinetica e metabolismo**

Dopo somministrazione per via orale, l'ibuprofene viene rapidamente assorbito con le massime concentrazioni plasmatiche osservate in 15-30 minuti con emivita plasmatica di circa 2 ore. Si lega ampiamente alle proteine plasmatiche ma, alle concentrazioni usuali, occupa soltanto una frazione della totalità dei siti di legame per il farmaco. L'escrezione è rapida e completa. Più del 90% di una dose assunta è escreto nelle urine sotto forma di metaboliti o loro coniugati. I principali metaboliti sono un composto idrossilato e uno carbossilato.

## **5.3 Effetti tossici**

L'ibuprofene è stato utilizzato in pazienti con anamnesi di intolleranza per altri FANS. Ciononostante si sono verificati casi in cui la sospensione al farmaco si è resa necessaria per intolleranza al farmaco. Possono verificarsi effetti collaterali gastrointestinali; i più frequenti sono dolore epigastrico, nausea, pirosi, e senso di "pienezza" del tratto gastrointestinale. Tuttavia, l'incidenza di questi effetti collaterali è inferiore rispetto ad altri membri della stessa famiglia. Altri effetti collaterali meno frequenti comprendono trombocitopenia, esantema cutaneo, cefalea, visione confusa e, in alcuni rari casi ambliopia tossica, ritenzione dei liquidi ed edema. L'ibuprofene non è consigliato in gravidanza o allattamento.

## **5.4 Interazioni farmacologiche**

Le potenziali interazioni farmacologiche svantaggiose derivano dall'elevato grado di legame con le albumine plasmatiche. Le attenzioni maggiori riguardano il warfarin a causa della compromissione della funzionalità delle piastrine e può provocare lesioni gastrointestinali da parte dell'ibuprofene. Tuttavia non modifica gli effetti del warfarin o degli ipoglicemizzanti orali.

## 5.5 Studi sull'Ibuprofene

In letteratura vi sono numerosi studi sull'adsorbimento e il rilascio di ibuprofene da sistemi polimerici e strutture zeolitiche.

In alcuni studi di Simo et al. (2002) due derivati metacrilici di ibuprofene ( $N$  - {4 - [2 - (4-isobutilfenil) propionilossi] fenil} metacrilammide (MAI) e 2 - [(4-isobutilfenil) propionilossi] etil metacrilato (MEI)) sono stati usati insieme con 2 - idrossietil metacrilato (HEMA) per sintetizzare quattro materiali polimerici: due omopolimeri idrofobi, e PMAI PMEI, e due copolimeri idrofilici contenenti 70% (w / w) HEMA, MAI-HEMA 30 e MEI-HEMA 30. Attraverso questi studi è stato appurato che la velocità di rilascio dei copolimeri è molto superiore degli omopolimeri come conseguenza del carattere idrofilo maggiore.

Mentre gli studi fatti da Horcajada et al. (2004) si sono basati sulla somministrazione dell'ibuprofene attraverso su substrati zeolitici. In particolare gli studi hanno approfondito le interazioni possibili tra l'ibuprofene e l'MCM-41. Dai risultati si evince che la dimensione dei pori di MCM-41 influenza molto l'adsorbimento di ibuprofene..L'analgeseico ibuprofene è stato introdotto nei canali della MCM-41 ottenuto da tensioattivi di 12 e 16 atomi di carbonio. Questo studio ha rivelato che il rilascio di ibuprofene nei fluidi corporei, secondo test in vitro, decresce el diminuire della dimensione dei pori nell'intervallo di 3,6-2,5 nm.

# Capitolo 6

---

## DOXORUBICINA

### 6.1 Generalità

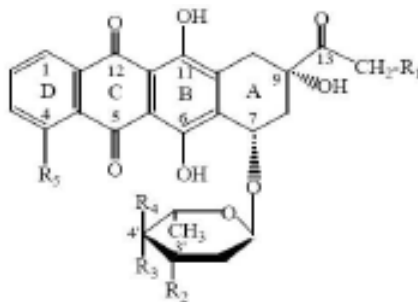
I farmaci antitumorali, antineoplastici o antiblastici sono medicinali che inibiscono e combattono lo sviluppo dei tumori. A differenza dei trattamenti di radioterapia e degli interventi chirurgici, intervengono su tutto il corpo del paziente colpito da neoplasia, per cercare di eliminare tutte le cellule tumorali che possano aver raggiunto altri organi oppure per completare l'efficacia della chirurgia, uccidendo eventuali residui cancerosi rimasti dopo l'operazione. Questi farmaci vengono efficacemente utilizzati anche per cercare di diminuire la massa tumorale e di conseguenza migliorare notevolmente le condizioni del paziente. La funzione della chemioterapia è quella di bloccare la duplicazione delle cellule malate, interferendo nel fenomeno della mitosi, impedendo così l'originarsi di nuove cellule tumorali e interrompendo di conseguenza la crescita del tumore stesso, portando alla sua eliminazione. Il trattamento chemioterapico prende di mira le cellule con una maggiore frequenza di divisione, risultato dall'alterata funzionalità di un determinato prodotto genico aberrante; essendo però poco selettiva nei confronti del tipo di cellula attaccata, i tessuti che presentano naturalmente un alta frequenza di turnover cellulare possono divenire bersaglio indesiderato della terapia. Ne sono esempi il midollo osseo, la membrana interna dell'intestino, i follicoli piliferi. I farmaci utilizzati in terapia sono di genere diverso e seguono meccanismi d'azione a volte totalmente differenti; data la complessità di evoluzione di uno stato canceroso essi sono spesso sfruttati in terapie combinate al fine di bloccare l'evoluzione neoplastica in diversi punti chiave e raggiungere la massima efficacia terapeutica; infatti, ove un determinato farmaco agisce seguendo un meccanismo definito si potrebbero presentare cellule resistenti al suo effetto, mentre l'adozione di una multiterapia garantisce una miglior efficacia e, talvolta, il limitarsi di sgradevoli effetti collaterali. L'effetto di una associazione di farmaci è in genere superiore



(*sinergismo*) alla somma degli effetti dei singoli agenti utilizzati in monoterapia: questo consente di ottenere gli stessi risultati con un dosaggio più basso e conseguentemente con minori effetti tossici per l'organismo. Questo è particolarmente importante per farmaci che hanno, come gli antineoplastici, un basso indice terapeutico.

## 6.2 Antibiotici antraciclinici

Gli antibiotici antraciclinici sono ad oggi una delle classi più importanti di antitumorali. Essi sono di origine naturale e trovano impiego per via della loro caratteristica di agenti intercalanti. Fanno parte di questa classe idarubicina, epirubicina, daunorubicina, doxorubicina. Derivano dal fungo *Streptococcus peucetius* varietà *caesius*. Gli antibiotici antraciclinici hanno una peculiare struttura costituita da anelli tetraciclici legati ad uno zucchero, la daunosamina (Figura 6.2.a). Tutti i composti citotossici di questa classe presentano gruppi chinonici e idrochinonici sugli anelli adiacenti che consentono la perdita e l'acquisizione di elettroni (generando coppie redox).



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Daunorubicina (DRB)	H	NH <sub>2</sub>	OH	H	OCH <sub>3</sub>
Idarubicina (IDA)	H	NH <sub>2</sub>	OH	H	H
Doksorubicina (DOX)	OH	NH <sub>2</sub>	OH	H	OCH <sub>3</sub>
Epidoksorubicina (EDOX)	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH	OCH <sub>3</sub>

**Figura 6.2.a:** Formula generale e gruppi sostituenti degli antibiotici antraciclinici

## 6.3 Doxorubicina

La doxorubicina fa parte degli antibiotici antraciclinici utilizzati per il trattamento delle neoplasie.

Come è possibile notare in Figura 6.3.a, la Doxorubicina è costituita da due parti fondamentali: una porzione glucidica costituita dallo zucchero esaatomico denominato daunosamina, ed una parte agliconica a sua volta costituita da uno scheletro carbonioso di quattro anelli condensati, detto tetracene. L'anello A reca sul C-7 il legame con la daunosamina, mentre sul C-9 si trovano un gruppo ossidrilico ed un gruppo idrossiacetile. L'anello B ha una struttura idrochinonica ed è legato all'anello C che ha invece una struttura chinonica. L'anello D reca sul C-4 un gruppo metossile.

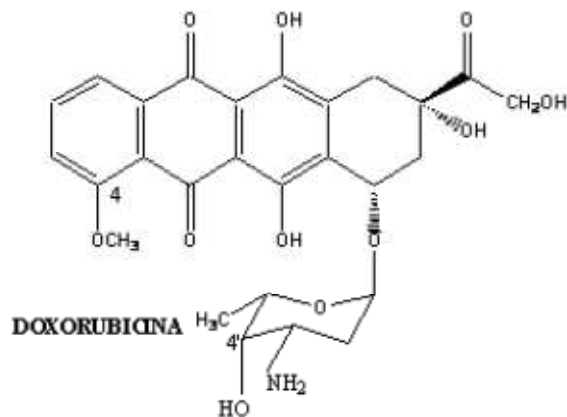


Figura 6.3.a: Struttura chimica della Doxorubicina

La daunosamina forma, come accennato in precedenza, un legame O-Glicosidico con il C-7 dell'anello A ed è costituito da una porzione 3-ammino-2,3,6-trideossi-L-fucosidica.

La caratteristica strutturale che differenzia la Doxorubicina dalla Daunorubicina risiede nella catena nel gruppo carbonilico legato sul C-9 del tetracene che nel caso della Doxorubicina presenta una porzione terminale alcolica (gruppo idrossiacetile), mentre per la Daunorubicina è costituito da un semplice gruppo acetile. Questa piccola differenza determina importanti ripercussioni sullo spettro d'azione e sulla potenza relativa dei due antibiotici antraciclinici.

Il gruppo carbonilico in posizione 14 dell'anello antracenicico risulta essere importante sia dal punto di vista farmacodinamico, sia da quello tossicologico. La

sua trasformazione metabolica a gruppo alcolico secondario, operata da alcune reduttasi citosoliche, riduce in maniera significativa l'attività del farmaco, mentre la formazione di questi derivati alcolici secondari risulta essere alla base della cardiotossicità cronica che si manifesta in seguito a somministrazioni di dosi cumulative maggiori di 450-600 mg/m<sup>2</sup>.

### **6.3.1 Meccanismo d'azione**

Diversi e importanti sono gli effetti delle antracicline a livello biochimico che ne determinano l'azione terapeutica e tossica nel contempo. E' stata suggerita una loro azione come agenti intercalanti del DNA, influenzando a tal modo direttamente la trascrizione e la replicazione, mentre risulta chiara l'importanza della formazione di un complesso a tre, i cui attori risultano essere il farmaco, il DNA e le topoisomerasi di tipo II. Il ruolo svolto dalle topoisomerasi II è di cruciale importanza nella replicazione e nella riparazione dell'acido desossiribonucleico: esse infatti sono degli enzimi ATP-dipendenti in grado di legare il DNA attraverso un ponte fosfodiesterico tra l'OH della tirosina dell'enzima (Tyr805 nella topoisomerasi umana) e di tagliare la doppia catena a livello di un gruppo 3'-fosfato consentendo il passaggio di un frammento di doppia catena attraverso un'apertura transitoria nella sequenza di un'altra e il bilanciamento del DNA superavvolto, per poi richiudere il taglio e ripristinare la continuità dell'elica. La formazione del complesso ternario, nel quale la doxorubicina si pone tra il sito attivo della topoisomerasi e il sito di cleavage del DNA interagendo con una regione di quattro paia di basi che vanno dalla posizione -2 alla posizione +2 rispetto al sito di taglio, blocca dunque quest'ultimo passaggio, impedendo il ricongiungersi del DNA e portando la cellula verso il processo di morte cellulare noto con il nome di apoptosi.

Le antracicline, inoltre, generano radicali liberi sia in tessuti sani che in tessuti neoplastici in quanto sarebbero in grado di interagire grazie ai loro gruppi chinonici con la Cyt P450 reduttasi in presenza di NADPH. La formazione di radicali intermedi semichinonici e la contemporanea presenza di ossigeno può portare alla genesi di radicali anione superossido e ossidrilici in grado di ossidare le basi stesse del DNA, mentre le antracicline stesse sono libere di reagire con le membrane cellulari alterandone le funzioni e generando così effetti indesiderati o possibili effetti terapeutici.

Dati i siti bersaglio per l'azione di questi antineoplastici si possono osservare i seguenti meccanismi di resistenza, che possono anche essere dovuti a fenomeni di cross-resistance:

- Aumento dell'efflusso del farmaco tramite una pompa specifica;
- Aumento della glutatione reduttasi;
- Diminuzione della topoisomerasi II.

### **6.3.2 Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche**

La via di somministrazione utilizzata per la terapia con questa classe di farmaci è quella endovenosa con singola infusione rapida in dosi di 50-70 mg/m<sup>2</sup> ripetuta dopo 21 giorni, vengono eliminate rapidamente dal plasma e la principale via di escrezione è biliare, dopo un complesso sistema di metabolismo epatico. Bisogna essere particolarmente attenti al momento della somministrazione nel prevenire lo stravasamento, in quanto potrebbe verificarsi un'azione vescicante a livello locale accompagnata da necrosi tissutale.

Esistono diverse specialità contenenti doxorubicina, e alcune presentano sistemi particolari come ad esempio formulazioni liposomiali PEGilate che consentono un rilascio graduale e costante, di fondamentale importanza dato che questo principio attivo ha un basso indice terapeutico.

Tutte le antracicline sono convertite in un alcol intermedio attivo che svolge un ruolo variabile dal punto di vista terapeutico, la doxorubicina viene infatti convertita a doxorubicinolo. Per la doxorubicina la curva di eliminazione è multifasica, con emivita di eliminazione di 3 ore e circa 30 ore. Daunorubicina e doxorubicina sono eliminate per conversione metabolica a formare una serie di agliconi e di altri prodotti inattivi. Per tutti esiste una rapida captazione nel cuore, nei reni, nei polmoni, nel fegato e nella milza, mentre è escluso che possano attraversare la barriera emato-encefalica. L'eliminazione di questi farmaci dipende in gran parte dal fegato e resta spiegata la ridotta e ritardata clearance epatica in pazienti che presentano disfunzioni e insufficienze a livello di tale organo, tanto che in pazienti con alterati livelli sierici di bilirubina è opportuno riconsiderare la dose iniziale del 50%.

### 6.3.3 Impieghi terapeutici

La doxorubicina cloridrato è disponibile per la somministrazione endovenosa. La dose raccomandata è di 60/75 mg/m<sup>2</sup> somministrati come dose singola che è ripetuta dopo 21 giorni. La doxorubicina è efficace nel trattamento delle leucemie acute e del linfoma maligno; tuttavia, al contrario dei suoi congeneri è efficace anche su numerosi tumori solidi, in particolare sul tumore alla mammella. Viene spesso impiegata in terapie multifarmaco verso i linfomi, in special modo con alcaloidi della vinca, come la vincristina, e ciclofosfamide, ma anche nel carcinoma della mammella, nel carcinoma a piccole cellule del polmone. Insieme alla fosfamide e al cisplatino è molto attiva nel tumore all'ovaio. Il farmaco è efficace anche in numerosi sarcomi pediatrici e in età adulta come l'osteosarcoma, il sarcoma di Ewing e i sarcomi dei tessuti molli. Esso è il miglior farmaco disponibile nelle metastasi dei carcinomi tiroidei. Inoltre ha mostrato efficacia anche nei carcinomi dell'endometrio, dei testicoli, della prostata, della cervice (testa e collo), e nelle mielosi (Calabresi e Schein, '93).

### 6.3.4 Effetti collaterali e manifestazioni tossiche

Le manifestazioni tossiche della doxorubicina sono molteplici. La principale complicanza che comporta una riduzione della dose è la mielodepressione, con un picco massimo della leucopenia alla seconda settimana e recupero alla quarta; la trombocitopenia e l'anemia seguono un andamento simile ma comunque meno pronunciato come effetto collaterale. Stomatite, alopecia e disturbi gastrointestinali sono comuni ma reversibili, mentre la cardiomiopatia è un effetto caratteristico dovuto a questo farmaco.

Si possono distinguere due forme di cardiomiopatia:

- *Forma acuta* caratterizzata da alterazione dell'elettrocardiogramma, incluse alterazioni del tratto ST-T e aritmie;
- *Forma cronica* dovuta alla dose totale del farmaco. Dosi totali inferiori a 450 mg/m<sup>2</sup> hanno come frequenza di cardiomiopatia dall' 1% al 10%, mentre con dosi superiori a 550 mg/m<sup>2</sup> si arriva al 20%.

Le antracicline sono risultate agenti cancerogeni, mutageni, teratogeni e genotossici nei ratti e nell'uomo.

## **6.4 Sviluppi recenti**

La pratica medica e le metodiche d'intervento chirurgico procedono con straordinaria celerità, muovendo passi piccoli ma importanti ogni giorno. Il trattamento dei tumori in sede di prevenzione e di terapia ha subito negli anni diversi cambiamenti, dovuti in gran parte all'efficacia delle scoperte fatte e delle ricerche effettuate in tale fondamentale campo. La chemioterapia può oggi avvalersi di strumenti efficaci ed innovativi, come dimostra la pratica della chemoembolizzazione. E' una metodica oramai in uso da almeno due decenni ed è riconosciuta come trattamento curativo dei tumori primitivi del fegato e delle metastasi epatiche, nei pazienti che non possono sottoporsi all'intervento chirurgico tradizionale per l'inoperabilità del tumore o per le scarse condizioni generali del paziente che non è in grado di sostenere l'anestesia generale. Gli epatocarcinomi, così come anche alcune metastasi, sono caratterizzati da una spiccata vascolarizzazione, che li rende facilmente distinguibili dal restante tessuto sano del fegato. La chemoembolizzazione sfrutta proprio questa peculiare ipervascolarizzazione per poter aggredire tali tumori ed è per questo che può essere efficacemente usata nel trattamento di altri tipi di tumori che presentano questa caratteristica. In anestesia locale si inserisce nell'arteria femorale un catetere che, con opportune manovre, viene fatto avanzare attraverso l'arteria epatica e dei suoi rami che nutrono il tumore. Successivamente attraverso il catetere viene rilasciato un farmaco chemioterapico ad alto dosaggio insieme a delle particelle embolizzanti (cioè in grado di creare coaguli nelle arterie e impedire l'irrorazione del tumore). Poiché l'iniezione del farmaco avviene in modo molto selettivo è possibile usare una dose molto elevata capace di distruggere le cellule tumorali. La chemoembolizzazione consente di rilasciare alte dosi di farmaco tumoricida direttamente sulla zona dell'organo interessata e contemporaneamente consente di occludere (embolizzare) i vasi che portano nutrimento al tumore. La somministrazione intrarteriosa di particelle embolizzanti contenenti il chemioterapico direttamente nell'arteriola afferente, ha un doppio effetto: riduce l'apporto ematico al tumore, provocando l'ischemia del tessuto tumorale, e rilascia il

chemioterapico solo nel tumore (effetto chemioterapico) così da ridurre le dimensioni. Resta spiegato perciò che non occorre che i vasi angiogenetici tumorali siano di grosso calibro: l'unico fattore limitante potrebbe essere la dimensione del catetere utilizzato.

Le particelle utilizzate per caricare il farmaco possono essere di varia natura come riportato in numerosi studi e in vari brevetti a titolarità americana (come ad esempio le DC-Beads®): di natura polimerica, di natura silicea, particelle core-shell variamente funzionalizzate al fine di evitare processi di interferenza con cellule e tessuti sani, SPION (particelle superparamagnetiche contenenti Ferro, le quali possono essere guidate presso la loro sede d'azione e di rilascio da campi magnetici applicati dall'esterno).

Oltre alla chemoembolizzazione sono stati studiati altri tipi di rilascio controllato di doxorubicina da parte di stent opportunamente preparati. I test sono però effettuati in vitro e mostrano un rilascio bifasico con un rapido rilascio iniziale seguito da una fase lenta (Neubert A. et al; Journal of Controlled Release 130 (2008) 2-8).

In un altro studio del 2009, Sivak e colleghi hanno investigato il rilascio da matrici poliuretaniche a diverse temperature e per un tempo molto lungo, riscontrando una cinetica temperatura dipendente con picco massimo a 70°C e minore alle temperature più basse in esame (4°C; 22°C; 37°C).

Nuove linee di ricerca stanno sviluppando innovative forme di drug delivery: Zhang et All. in uno studio del 2006 hanno scoperto che aumenta la sensibilità alla doxorubicina verso il recettore del folato quando viene somministrata sotto forma di profarmaco N-fenilacetil doxorubicina in combinazione col complesso folato-PGA. Il recettore folato (FR) è stato proposto, quindi, come un bersaglio promettente per targeting di farmaci antitumorali.

# Capitolo 7

---

## PARTE SPERIMENTALE

### *-CRISTALLI ZEOLITICI-*

#### 7.1 Sintesi dei cristalli di Boro-Silicalite-1 (B-Sil-1- forma prismatica)

I cristalli di B-Sil-1, sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 170°C per 7 giorni. I cristalli ottenuti sono omogenei e hanno una forma prismatica.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	CARLO ERBA, 99,5%, FW:61,84
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27

**Tabella 7.1.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:





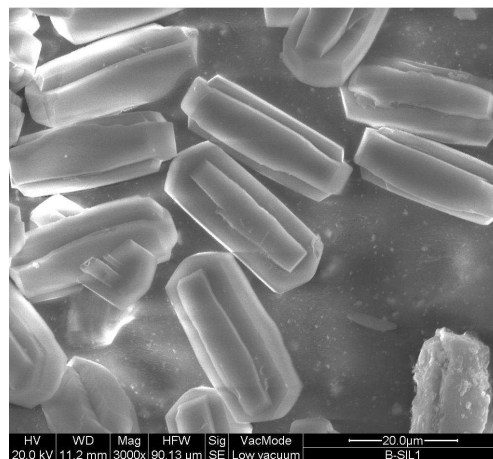
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.1.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ )		
		a	b	c
B-Sil-1	Prismatica	37 $\mu\text{m}$	15 $\mu\text{m}$	7 $\mu\text{m}$

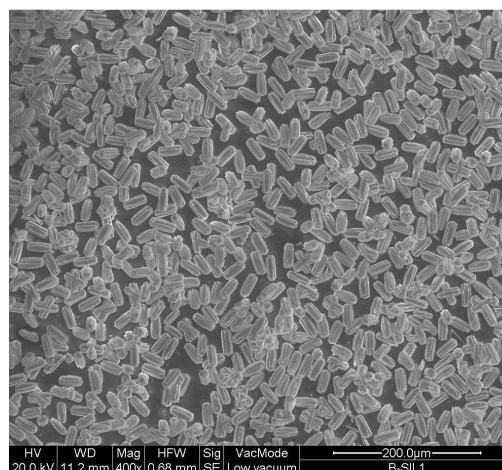
**Tabella 7.1.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.1.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-Sil-1

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.1.1a, 7.1.1b ed evidenziano una cristallizzazione eterogenea con formazione di cristalli prismatici.

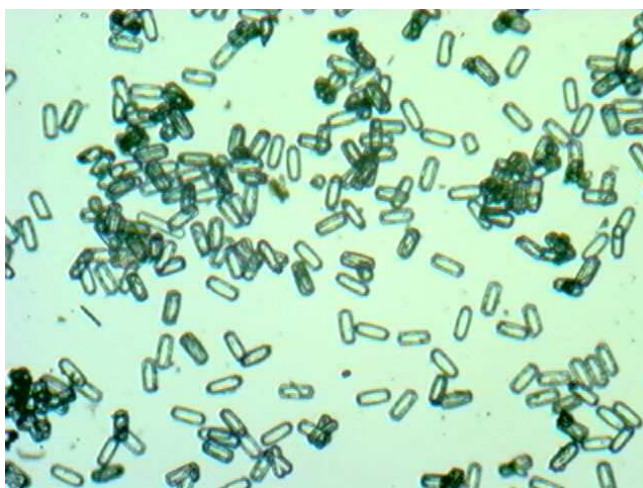


**Figura 7.1.1.a:** Cristalli di B-Sil-1



**Figura 7.1.1.b:** Cristalli di B-Sil-1

L'immagine dei cristalli visti al microscopio ottico è mostrata nella figura 7.1.1.c



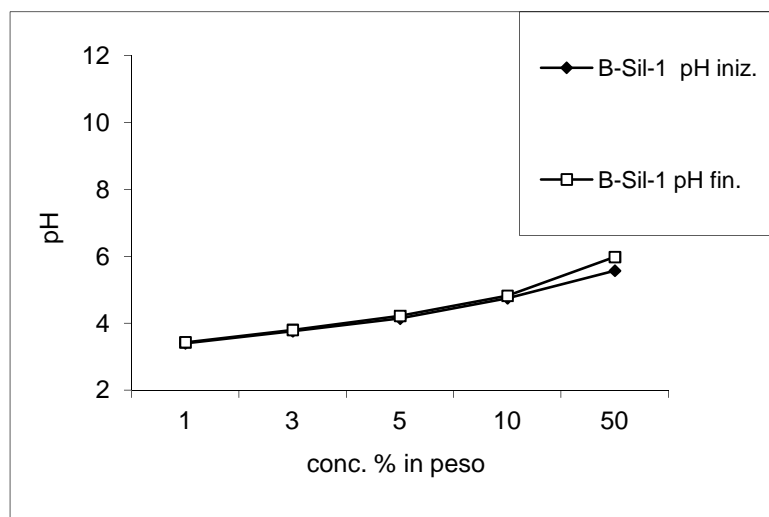
**Figura 7.1.1.c:** Cristalli di B-Sil-1

La tabella 7.1.1d, mostra le variazioni di PZC del campione B-Sil-1 al variare del tempo e della concentrazione.

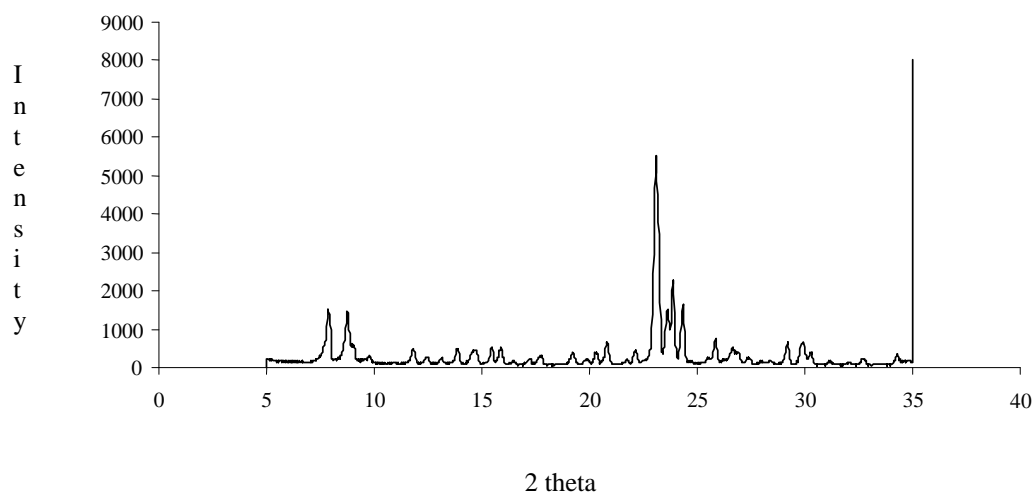
Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc % in peso	pH iniziale	pH finale
B-Sil-1	1	3,40	3,43
	3	3,76	3,80
	5	4,14	4,22
	10	4,75	4,82
	50	5,57	5,98

**Tabella 7.1.1d:** PZC del campione B-Sil-1 calcinato

La figura 7.1.1g indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.1.1g:** PZC dei cristalli di B-Sil-1 calcinati



**Figure 7.1.1h:** Diffratogramma a raggi X dei cristalli di B-Sil-1 sintetizzati

## 7.2 Sintesi dei cristalli di B-Sil-1 preparati con 4 TPABr (B-Sil-1 4TPABr)

I cristalli B-Sil-1 4 TPABr sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 170°C per 7 giorni. Sono stati sintetizzati come la B-Sil-1 variando la concentrazione del TPABr.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	CARLO ERBA, 99,5%, FW:61,84
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27

**Tabella 7.2a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



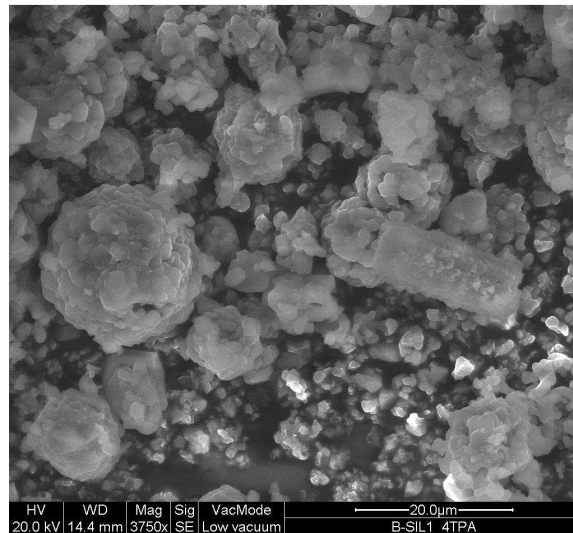
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.1.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE (µm)		
		a	b	c
B-Sil-1 4 TPABr	Prismatica	18 µm	5 µm	3 µm

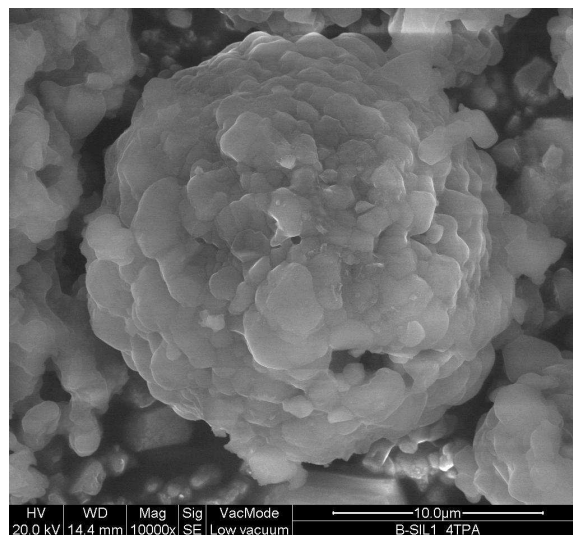
**Tabella 7.2.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

## 7.2.1 Caratterizzazione dei cristalli B-Sil-1 4TPABr

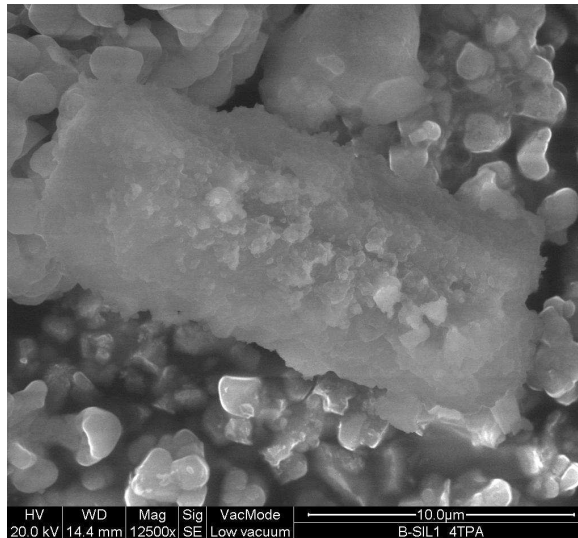
Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.2.1a, 7.2.1b, 7.2.1.c



**Figura 7.2.1.a:** Cristalli di B-Sil-1 4 TPABr



**Figura 7.2.1.b:** Cristalli di B-Sil-1 4 TPABr



**Figura 7.2.1.c:** Cristalli di B-Sil-1 4 TPABr

L'immagine dei cristalli visti al microscopio ottico è mostrata nella figura 7.2.1.d



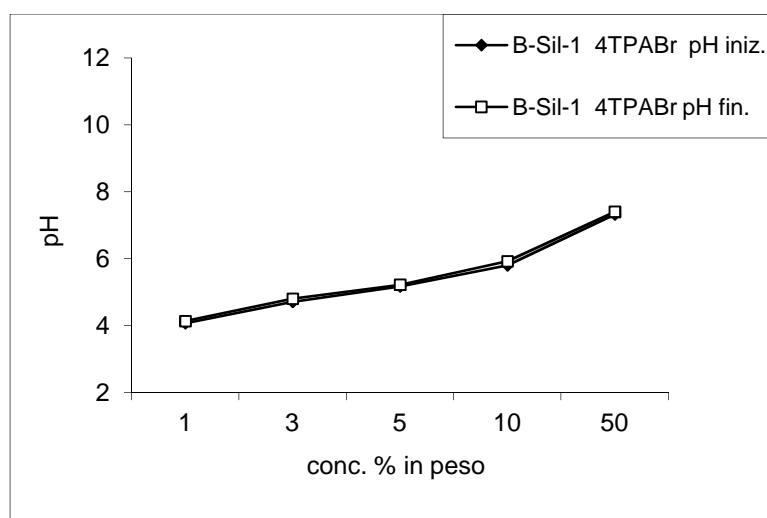
**Figura 7.2.1.d:** Cristalli di B-Sil-1-4TPABr

La tabella 7.2.1. c, mostra le variazioni del PZC relative al campione B-Sil-1 4 TPABr al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
B-Sil-1 4TPABr	1	4,07	4,13
	3	4,71	4,80
	5	5,17	5,22
	10	5,80	5,92
	50	7,32	7,40

**Tabella 7.2.1.c:** PZC del campione B-Sil-1 4 TPABr calcinato

La figura 7.2.1e indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.2.1.e:** PZC dei cristalli di B-Sil-1 4TPABr calcinati

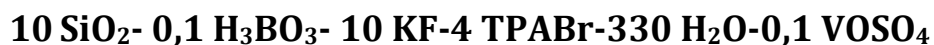
### 7.3 Sintesi dei cristalli di Boro-Vanadio-Silicalite-1 (B-V-Sil-1 4 TPABr)

I cristalli B-V-Sil-1 4 TPABr sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 170°C per 7 giorni.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	CARLO ERBA, 99,5%, FW:61,84
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27
VOSO <sub>4</sub>	ALDRICH, solido, FW:163,00

**Tabella 7.3.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.3.b

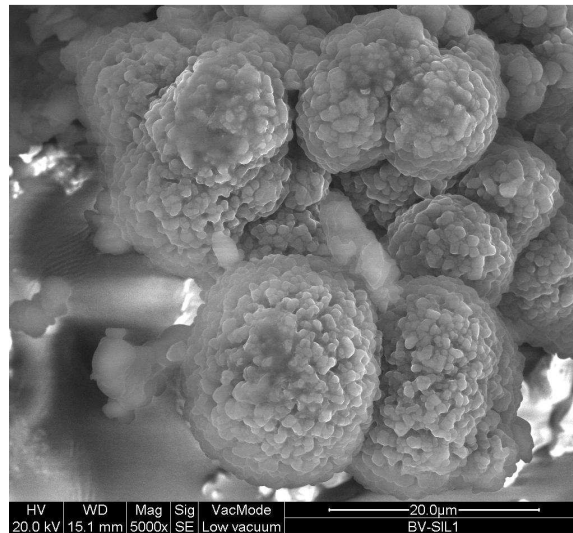
ZEOLITE	MORFOLOGIA
B-V-Sil-1 4 TPABr	Nanocristalli intercresciuti

**Tabella 7.3.b:** morfologia dei cristalli sintetizzati

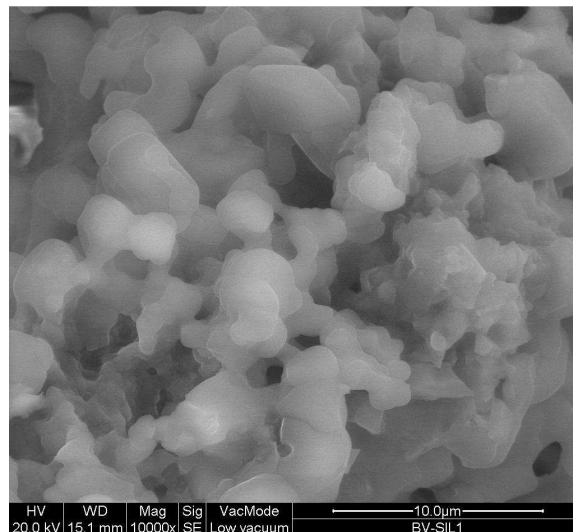


### 7.3.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-V-Sil-1 4TPABr

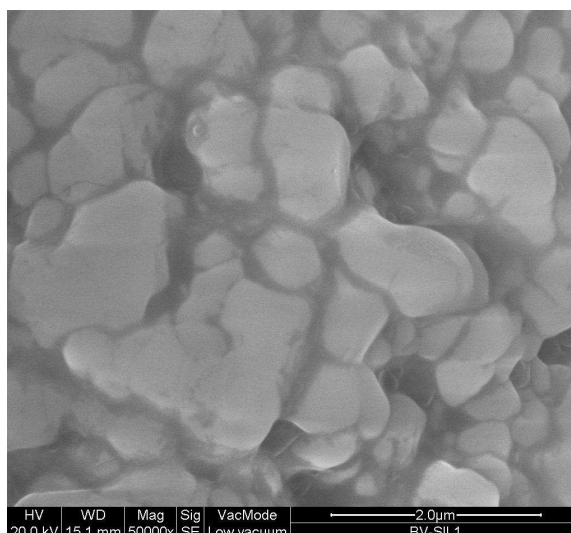
Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.3.1a, 7.3.1b, 7.3.1.c



**Figura 7.3.1.a:** Cristalli B-V-Sil-1 4 TPABr

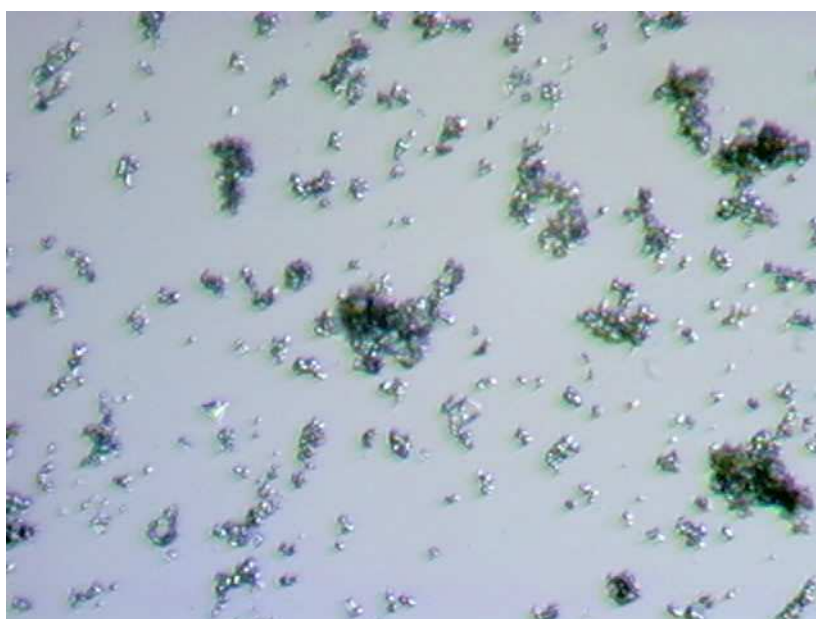


**Figura 7.3.1.b:** Cristalli B-V-Sil-1 4 TPABr



**Figura 7.3.1.c:** Cristalli B-V-Sil-1 4 TPABr

L'immagine dei cristalli visti al microscopio ottico è mostrata nella figura 7.3.1.d



**Figura 7.3.1.d:** Cristalli di B-V-Sil-1 4TPABr

La tabella 7.3.1.d, mostra le variazioni di PZC del campione B-V-Sil-1 4 TPABr al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	pH calcinato		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
B-V-Sil-1 4TPABr	1	4,40	4,55
	3	4,97	5,12
	5	5,00	5,20
	10	5,38	5,52
	50	6,80	7,04

Tabella 7.2.1.d: PZC del campione B-V-Sil-1 4 TPABr calcinato

La figura 7.3.1e indica le variazioni del PZC:

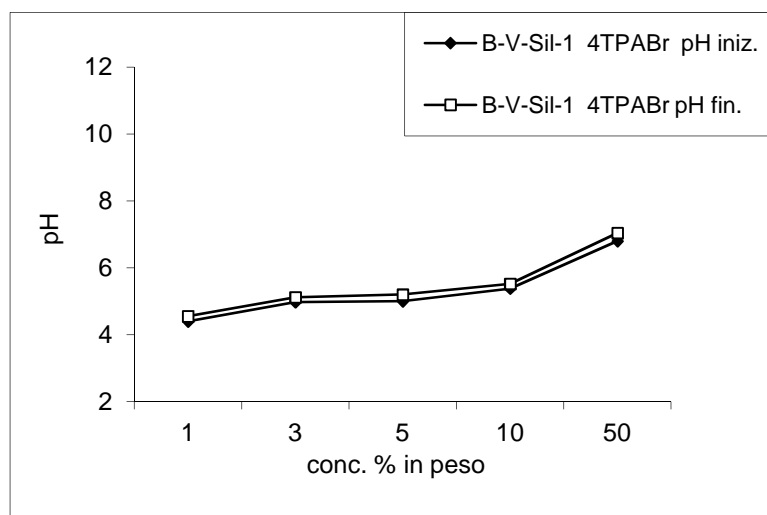


Figure 7.3.1.e: PZC dei cristalli di B-V-Sil-1 4TPABr calcinati

## 7.4 Sintesi dei nanocristalli di Silicalite-1 (N-Sil-1)

I cristalli di N-Sil-1 sono stati sintetizzati secondo la ricetta tratta dall'articolo di Naik and all (2003). In particolare, è stata preparata una soluzione contenente TPAOH, TEOS e H<sub>2</sub>O distillata che viene invecchiata a 80° per 19 ore, dopo esser stata sottoposta ad agitazione magnetica per 45 minuti a T ambiente. Successivamente, alla soluzione lasciata sotto agitazione magnetica per 3 ore, si aggiungono il CTAMeBr e l'EtOH. La sospensione formata viene filtrata ed il solido viene lavato con etanolo.

I cristalli, dopo esser stati asciugati a 70°, sono stati sottoposti a cristallizzazione per trasferimento in fase vapore (VPT).

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
TPAOH	ALDRICH, soluzione, FW:203,37
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46
EtOH	CARLO ERBA, liquido, FW:46,07

**Tabella 7.4.a:** Reattivi usati nella sintesi

La soluzione di reazione è stata preparata in base alla seguente composizione molare:

**0,06 TEOS- 0,07 TPAOH- 4 H<sub>2</sub>O-0,003 CTAMeBr-2,4 EtOH**

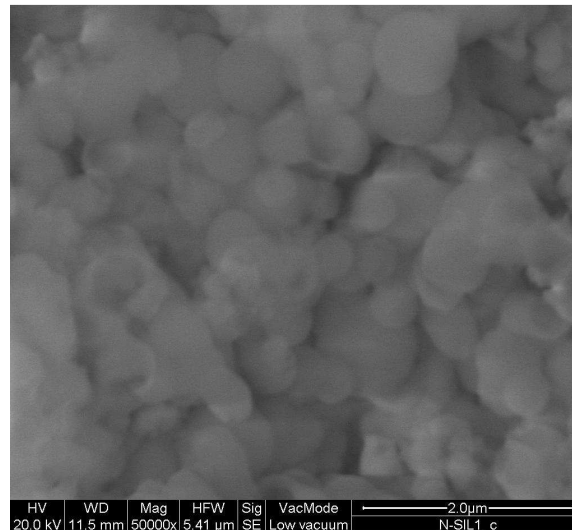
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.4.b

<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONI</b>
N-Sil-1	Sfere	725 nm
N-Sil-1	Quadrati	2 µm

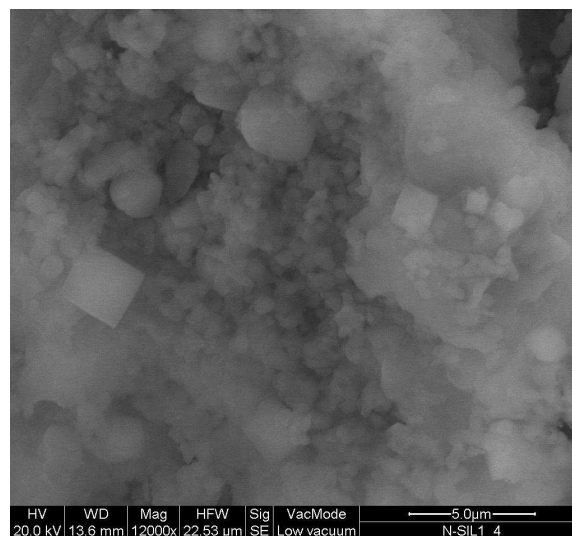
**Tabella 7.4.b:** morfologia dei cristalli sintetizzati

## 7.4.1 Caratterizzazione dei cristalli di N-Sil-1

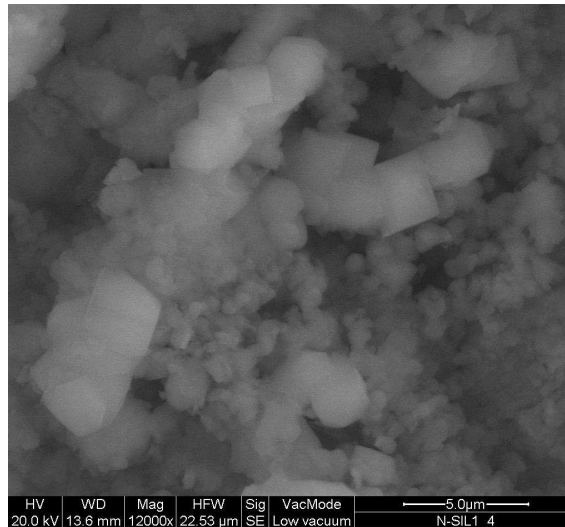
Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.4.1a, 7.4.1b, 7.4.1.c



**Figura 7.4.1.a:** Cristalli N-Sil-1

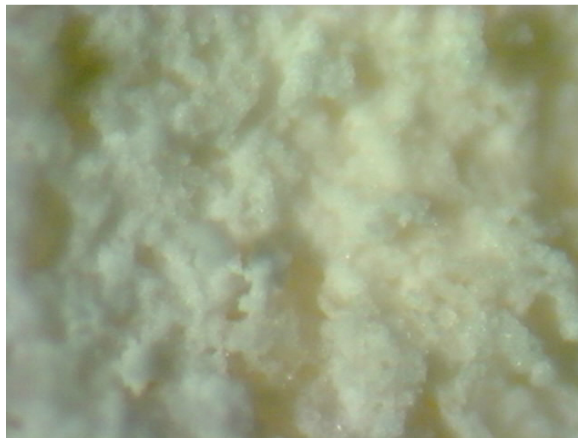


**Figura 7.4.1.b:** Cristalli N-Sil-1



**Figura 7.4.1.c:** Cristalli N-Sil-1

L'immagine dei cristalli visti al microscopio ottico è mostrata nella figura 7.4.1.d



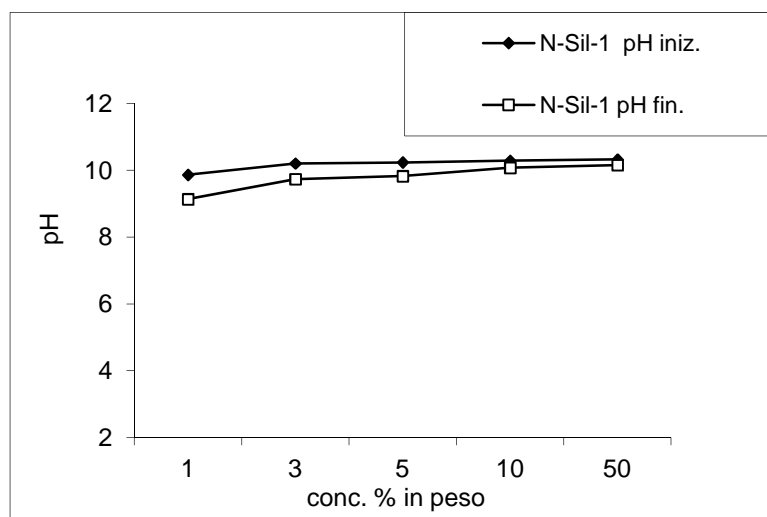
**Figura 7.4.1.d:** Cristalli di N-Sil-1

La tabella 7.4.1.d, mostra le variazioni di PZC del campione N-Sil-1 al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
N-Sil-1	1	9.86	9.13
	3	10.20	9.73
	5	10.23	9.82
	10	10.28	10.07
	50	10.32	10.15

**Tabella 7.4.1.d:** PZC del campione N-Sil-1 calcinato

La figura 7.4.1e indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.4.1.e:** PZC dei cristalli di N-Sil-1 calcinati

## 7.5 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41

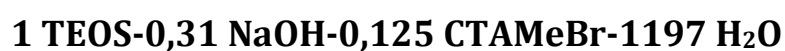
I cristalli di MCM-41, sono stati sintetizzati in gel acquoso basico sotto agitazione magnetica alla temperatura di 80° C per 2 ore.

Questa sintesi è tratta dall'articolo di Cai and al. (2001).

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
NaOH	CARLO ERBA, 97%, pellets, FW: 39,997
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46

**Tabella 7.5.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.5b

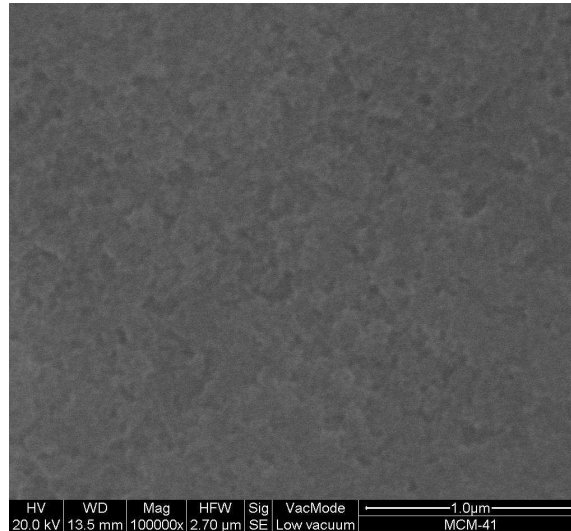
<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONE (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
M-MCM-41	nanocristallina	$\ll 1\mu\text{m}$

**Tabella 7.5.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

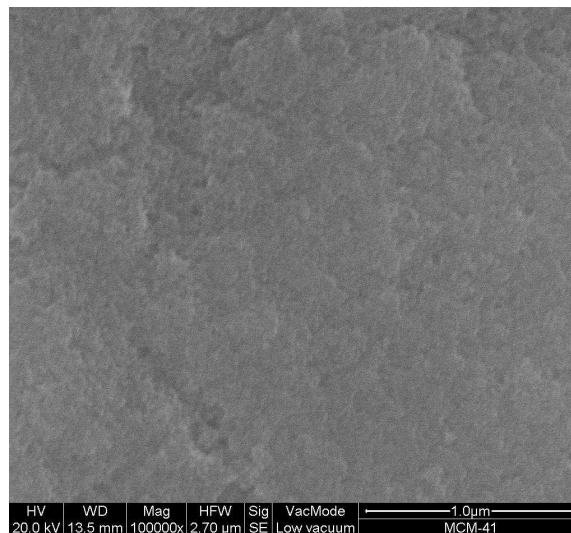


## 7.5.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.5.1a, 7.5.1b

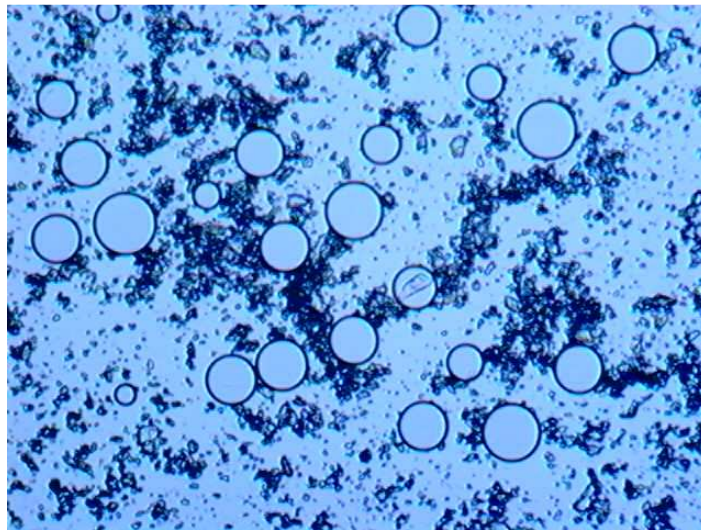


**Figura 7.5.1.a:** Cristalli MCM-41



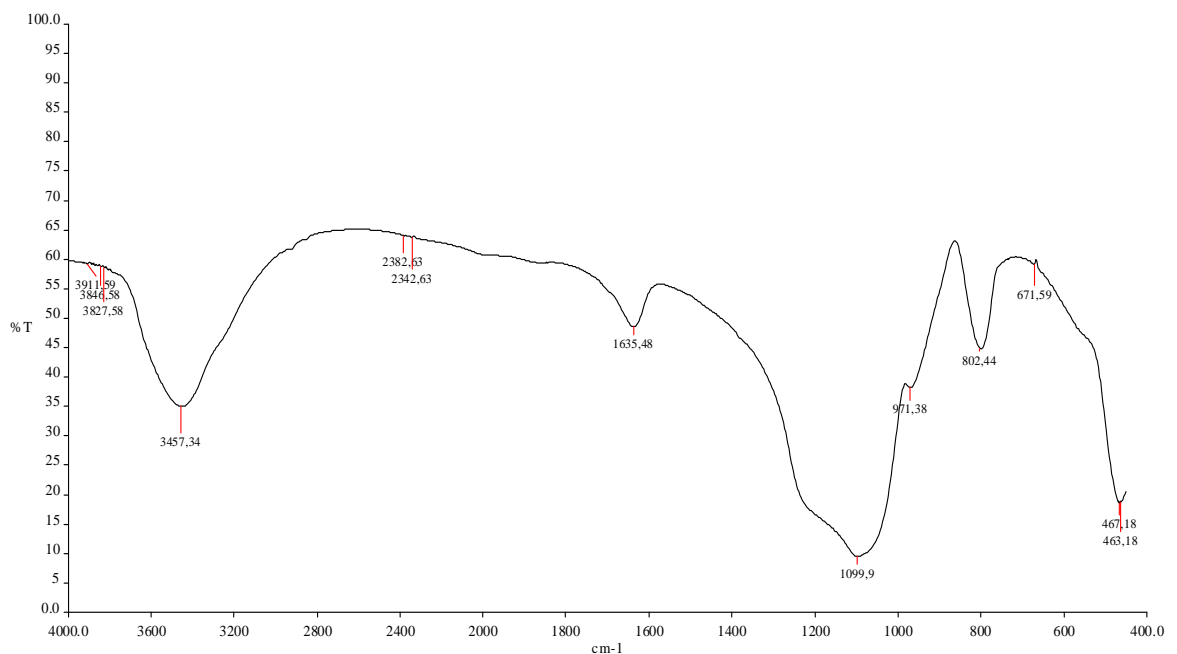
**Figura 7.5.1.b:** Cristalli MCM-41

L'immagine dei cristalli visti al microscopio ottico è mostrata nella figura 7.5.1.c



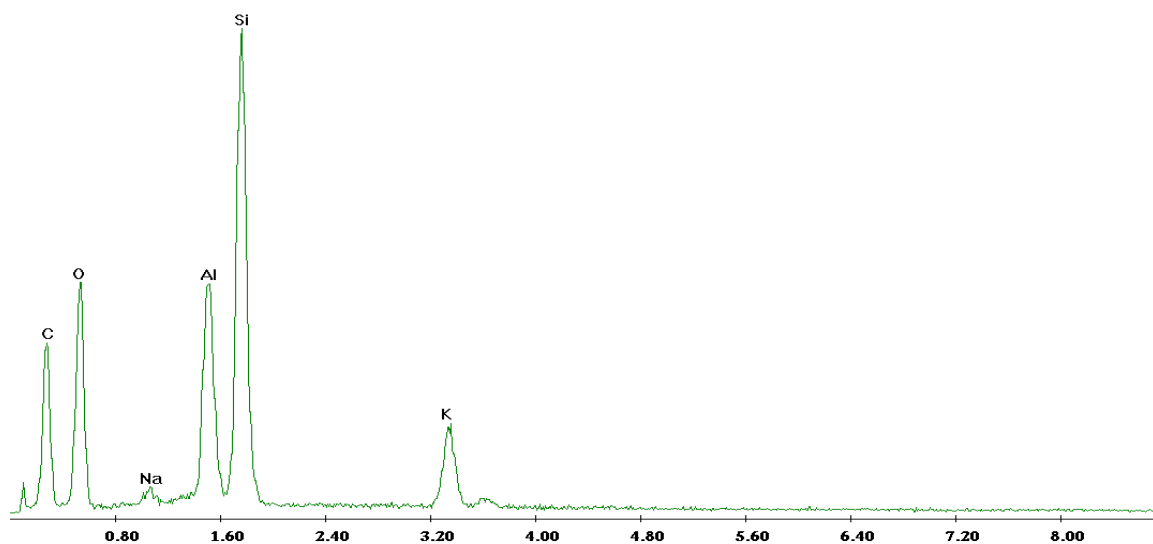
**Figura 7.5.1.c:** Cristalli di MCM-41

Nella figura 7.5.1.d è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di MCM-41 miscelati ad una quantità ben definita di KBr.



**Figura 7.5.1.d:** Spettro FT-IR dei cristalli di MCM-41

Nella figura 7.5.1.e è mostrato il grafico dell'analisi EDX effettuata sul campione di MCM-41.



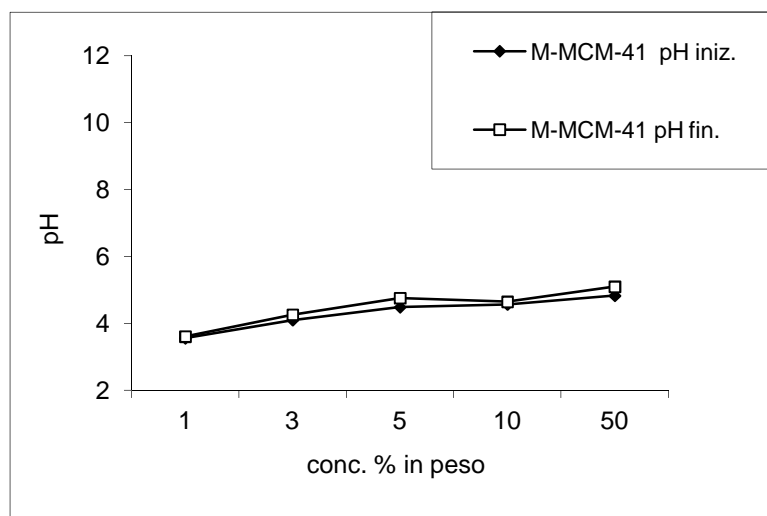
**Figura 7.5.1.e** Grafico dell'analisi EDX sul campione di MCM-41

La tabella 7.5.1.d, mostra le variazioni di PZC del campione MCM-41 al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
MCM-41	1	3,56	3,61
	3	4,10	4,26
	5	4,49	4,76
	10	4,57	4,65
	50	4,83	5,10

**Tabella 7.5.1a:** PZC del campione MCM-41 calcinato

La figura 7.5.1.f indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.5.1.f:** PZC dei cristalli di MCM-41 calcinati

## 7.6 Sintesi dei cristalli di Cobalto-Silicalite-1 (Co-Sil-1)

I cristalli di Co-Sil-1, sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 200°C per 3 un tempo di reazione pari a tre giorni. I cristalli ottenuti hanno una forma prismatica.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27
CoSO <sub>4</sub>	J.T. BAKER CHEMICAL, solido. FW: 281,10

**Tabella 7.6.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



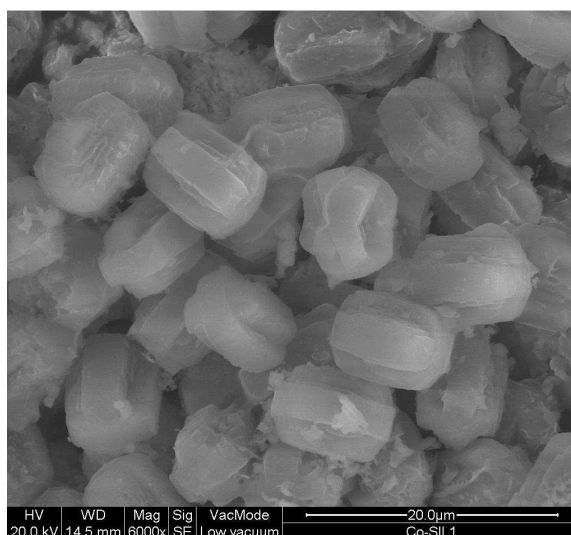
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.6.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ )		
		a	b	c
Co-Sil-1	Prismatica	8,11 $\mu\text{m}$	9,52 $\mu\text{m}$	6,28 $\mu\text{m}$

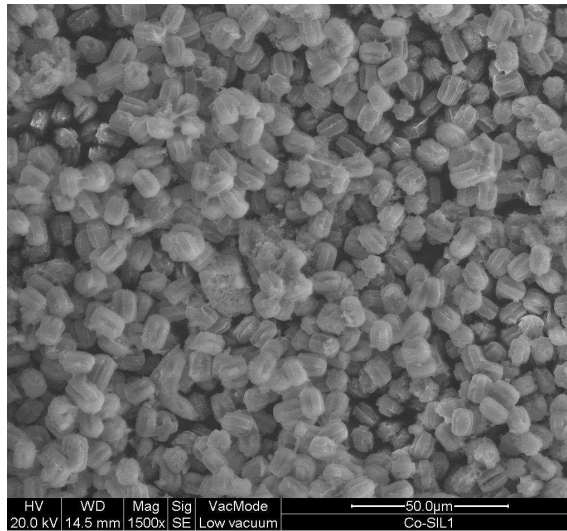
**Tabella 7.6.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.6.1 Caratterizzazione dei cristalli di Co-Sil-1

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.6.1a, 7.6.1b



**Figura 7.6.1.a:** Cristalli Co-Sil-1



**Figura 7.6.1.b:** Cristalli Co-Sil-1

Le immagini dei cristalli visti al microscopio ottico sono mostrate nelle figura 7.6.1.c e 7.6.1.d



**Figura 7.6.1.c:** Cristalli di Co-Sil-1



**Figura 7.6.1.d:** Cristalli di Co-Sil-1

La tabella 7.6.1c, mostra le variazioni di PZC del campione Co-Sil-1 al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
Co-Sil-1	1	3,69	3,82
	3	4,50	4,54
	5	4,86	4,96
	10	5,35	5,46
	50	5,88	6,02

**Tabella 7.6.1c:** PZC del campione Co-Sil-1 calcinato

La figura 7.6.1e indica le variazioni del PZC:

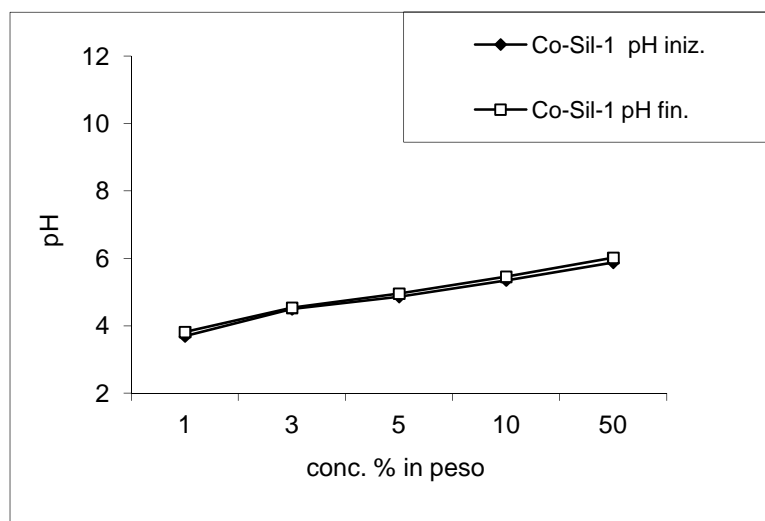


Figure 7.6.1e: PZC dei cristalli di Co-Sil-1 calcinati

## 7.7 Sintesi dei cristalli di Cobalto-ZSM-5 [Co-Sil-1 Al (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]

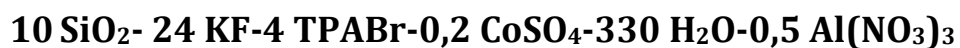
I cristalli di Co-Sil-1Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 200°C per 3 giorni. I cristalli ottenuti sono misti: alcuni hanno una forma prismatica altri una forma sferica.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27
CoSO <sub>4</sub>	J.T. BAKER CHEMICAL, solido. FW: 281,10
Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ALDRICH, 98%, solido,FW: 375,13

Tabella 7.7.a: Reattivi usati nella sintesi



Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



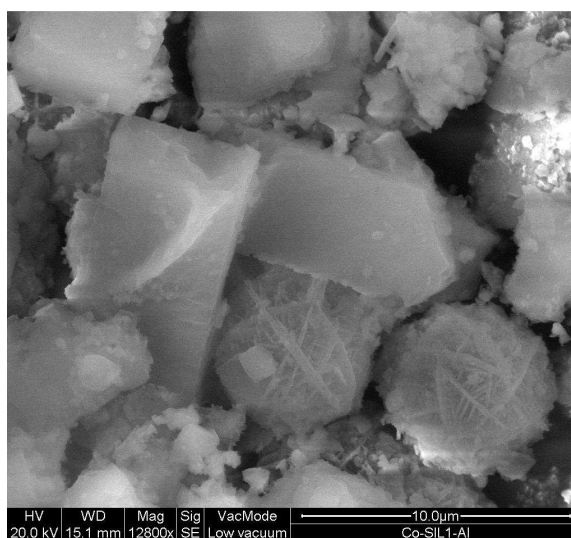
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.7.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ )		
		a	b	c
Co-Sil-1 $\text{Al(NO}_3)_3$	Prismatica	4,30 $\mu\text{m}$	10,20 $\mu\text{m}$	1.55 $\mu\text{m}$
	Sferica	6 $\mu\text{m}$		

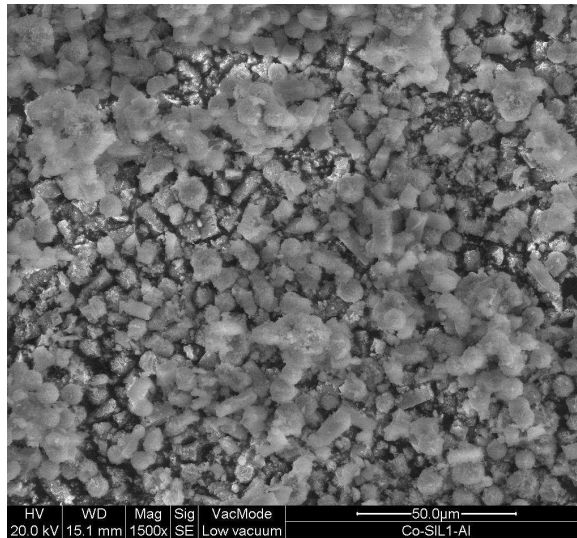
**Tabella 7.7.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.7.1 Caratterizzazione dei cristalli di Co-Sil-1 $\text{Al(NO}_3)_3$

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.7.1a, 7.7.1b



**Figura 7.7.1.a:** Cristalli Co-Sil-1  $\text{Al(NO}_3)_3$



**Figura 7.7.1.b:** Cristalli Co-Sil-1  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$

Le immagini dei cristalli visti al microscopio ottico sono mostrate nelle figura 7.7.1.c e 7.7.1.d



**Figura 7.7.1.c:** Cristalli di Co-Sil-1  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$



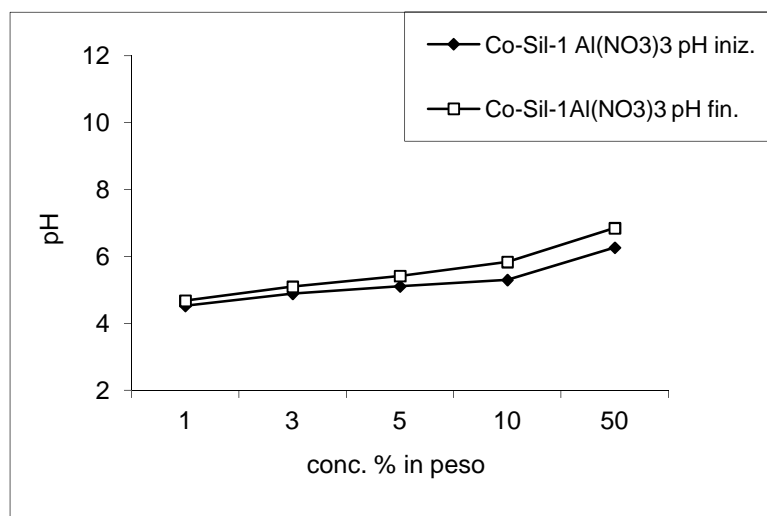
**Figura 7.7.1.d:** cristalli di Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

La tabella 7.7.1c, mostra le variazioni di PZC del campione Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
Co-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	4,53	4,68
	3	4,89	5,10
	5	5,11	5,42
	10	5,30	5,84
	50	6,27	6,85

**Tabella 7.7.1c:** PZC del campione Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> calcinato

La figura 7.7.1e indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.7.1e:** PZC dei cristalli di Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> calcinati

## 7.8 Sintesi dei cristalli di Ferro-Silicalite-1 (Fe-Sil-1)

I cristalli di Fe-Sil-1 sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 200°C per 3 giorni. I cristalli ottenuti sono omogenei ed hanno forma sferica.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27
Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ALDRICH, 98%, solido,FW: 404

**Tabella 7.8.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



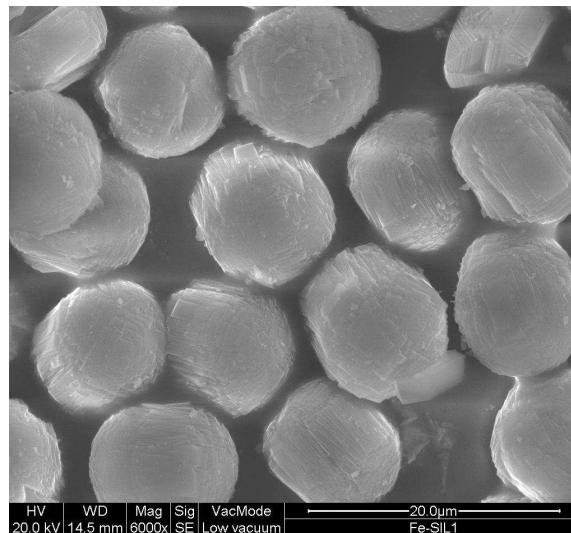
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.8.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ )
Fe-Sil-1	Sferica	11,30 $\mu\text{m}$

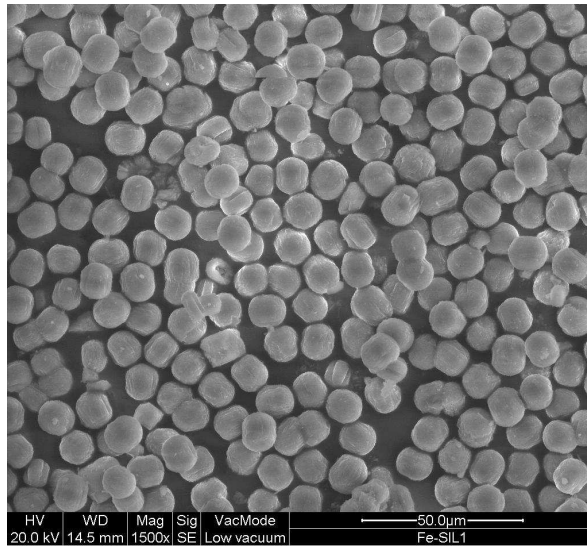
**Tabella 7.8.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.8.1 Caratterizzazione dei cristalli di Fe-Sil-1

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.8.1a, 7.8.1b

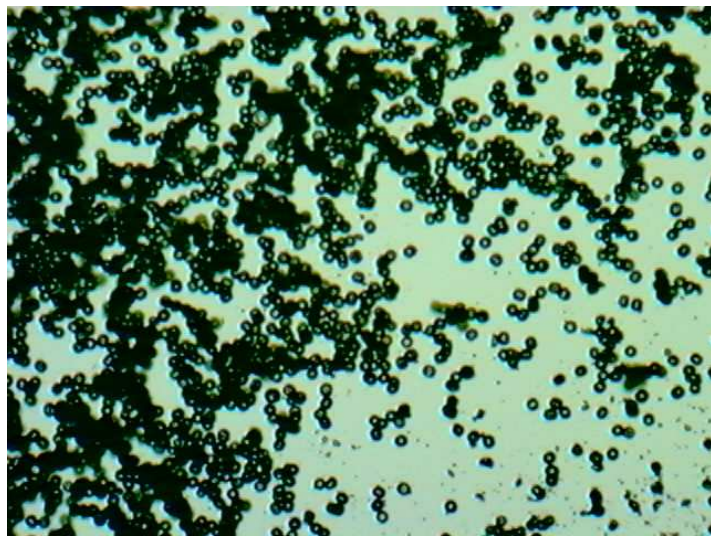


**Figura 7.8.1.a:** Cristalli di Fe-Sil-1

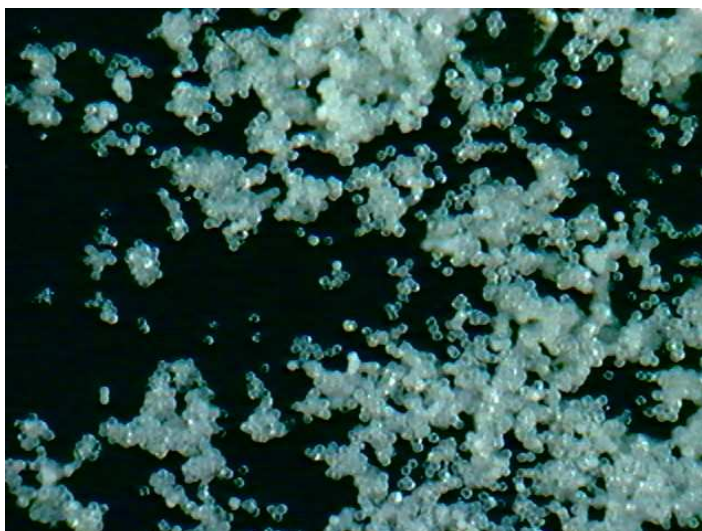


**Figura 7.8.1.b:** Cristalli Fe-Sil-1

Le immagini dei cristalli visti al microscopio ottico sono mostrate nelle figura 7.8.1.c e 7.8.1.d



**Figura 7.8.1.c:** Cristalli di Fe-Sil-1



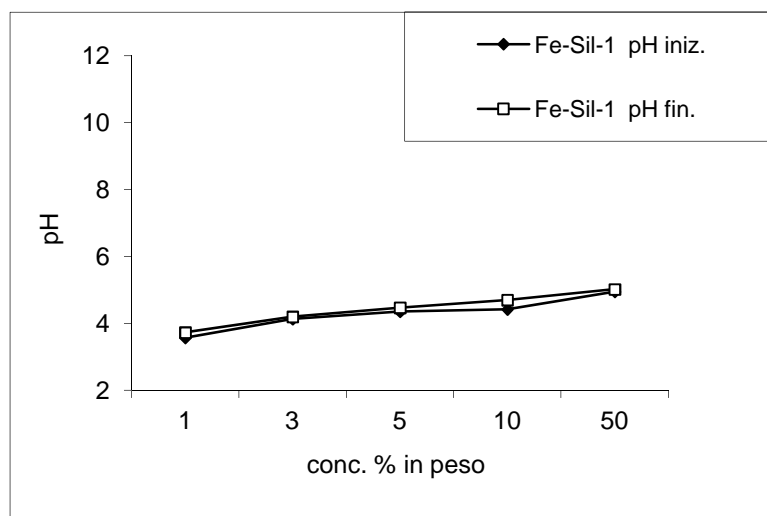
**Figura 7.8.1.d:** Cristalli di Fe-Sil-1

La tabella 7.8.1c, mostra le variazioni di PZC del campione Fe-Sil-1 al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
Fe-Sil-1	1	3,57	3,73
	3	4,13	4,20
	5	4,35	4,47
	10	4,42	4,70
	50	4,95	5,02

**Tabella 7.8.1c:** PZC del campione Fe-Sil-1 calcinato

La figura 7.8.1e indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.8.1e:** PZC dei cristalli di Fe-Sil-1 calcinati

## 7.9 Sintesi dei cristalli di Ferro-ZSM-5 [Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]

I cristalli di Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 200°C per 3 giorni. I cristalli ottenuti sono prismatici.

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27
Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ALDRICH, 98%, solido,FW: 404
Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	ALDRICH, 98%, solido,FW: 375,13

**Tabella 7.9.a:** Reattivi usati nella sintesi



Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



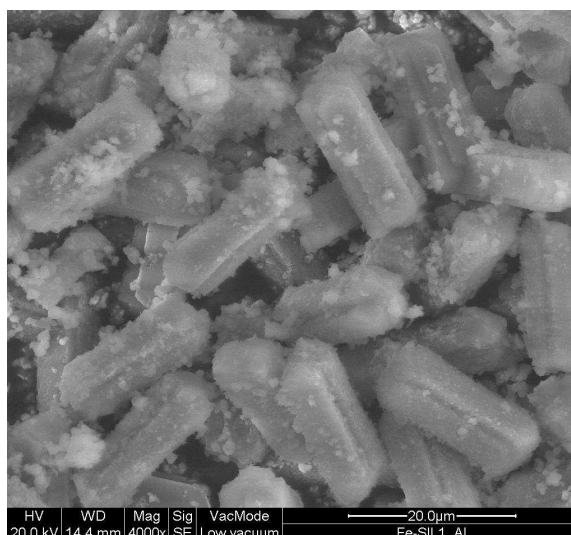
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.9.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ )		
		a	b	c
Fe-Sil-1 $\text{Al(NO}_3)_3$	Prismatica	18,43 $\mu\text{m}$	6,93 $\mu\text{m}$	6,36 $\mu\text{m}$

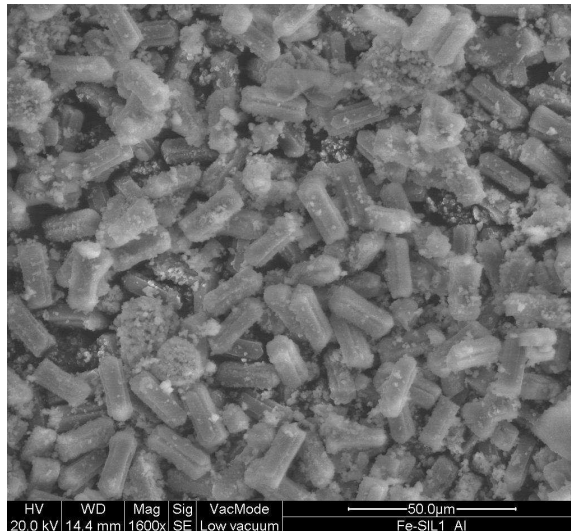
**Tabella 7.9.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.9.1 Caratterizzazione dei cristalli Fe-Sil-1 $\text{Al(NO}_3)_3$

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.9.1a, 7.9.1b

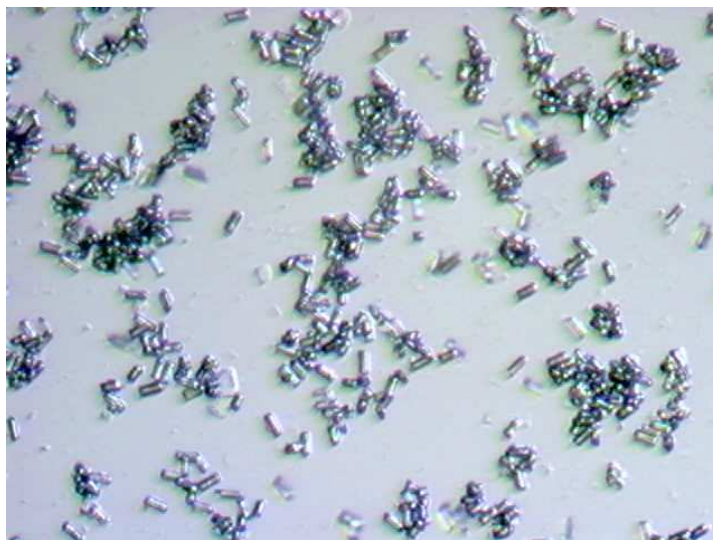


**Figura 7.9.1.a:** Cristalli Fe-Sil-1  $\text{Al(NO}_3)_3$



**Figura 7.9.1.b:** Cristalli Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Le immagini dei cristalli visti al microscopio ottico sono mostrate nelle figura 7.9.1.c e 7.9.1.d



**Figura 7.9.1.c:** Cristalli di Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>



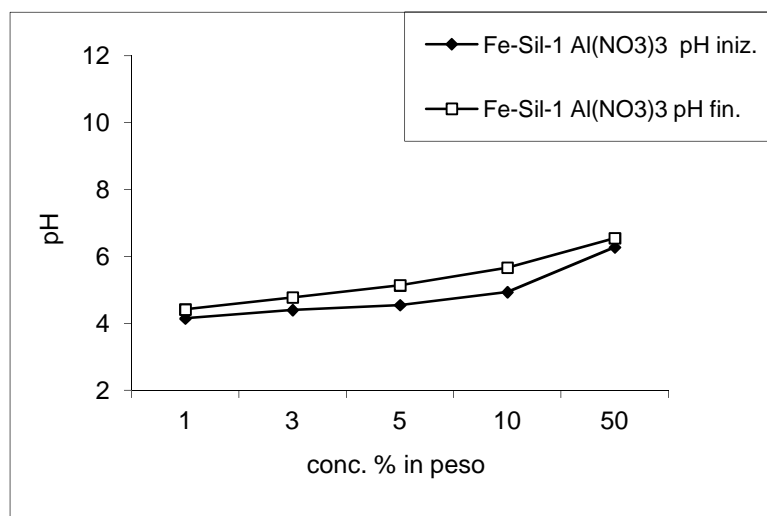
**Figura 7.9.1.d:** Cristalli di Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

La tabella 7.9.1c, mostra le variazioni di PZC del campione Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
Fe-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	4,15	4,42
	3	4,40	4,78
	5	4,55	5,14
	10	4,94	5,67
	50	6,28	6,55

**Tabella 7.9.1c:** PZC del campione Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> calcinato

La figura 7.9.1e indica le variazioni del PZC:



**Figure 7.9.1e:** PZC dei cristalli di Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> calcinati

## 7.10 Sintesi dei cristalli Silicalite-2 (G-Sil-2)

I cristalli di G-Sil-2 sono stati sintetizzati in gel acquoso. La miscela di reazione è lasciata sotto agitazione magnetica per 24 ore quindi è utilizzata per la sintesi idrotermale a 120° per 7 giorni.

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
TBAOH	ALDRICH, 40%, soluzione, FW: 259,47

**Tabella 7.10.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



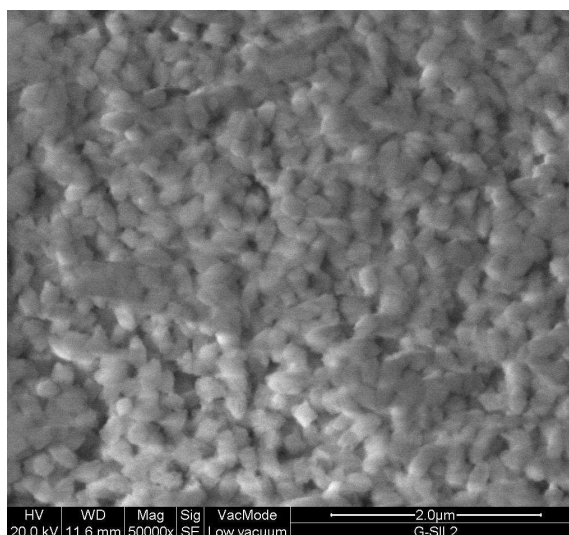
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.10.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE (nm)
G-Sil-2	Sferica	220 nm

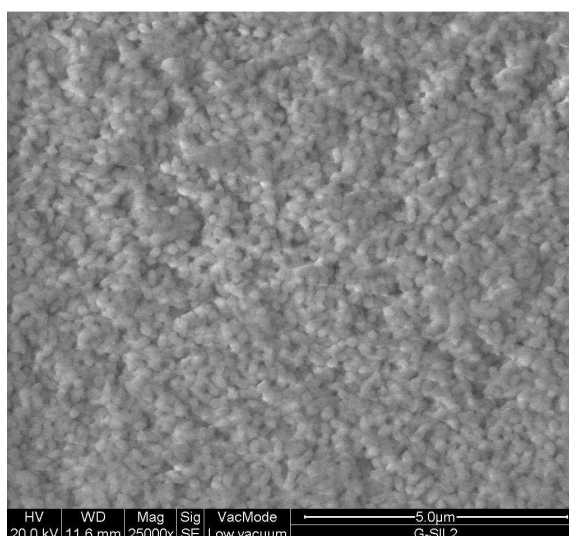
**Tabella 7.10.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.10.1 Caratterizzazione dei cristalli di G-Sil-2

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.10.1a, 7.10.1b



**Figura 7.10.1.a:** Cristalli di G-Sil-2

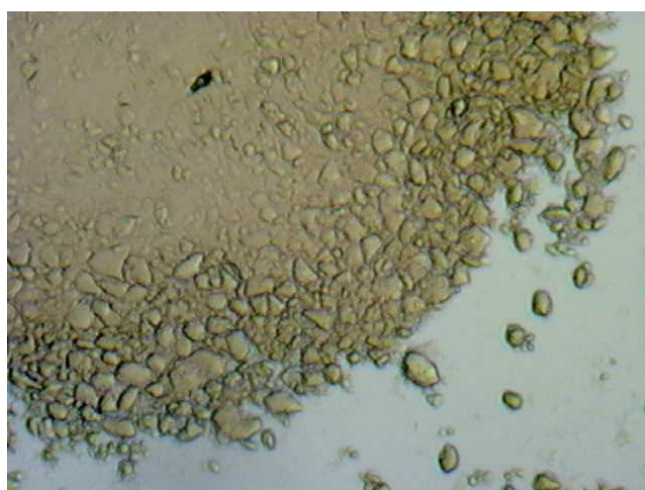


**Figura 7.10.1.b:** Cristalli di G-Sil-2

Le immagini dei cristalli visti al microscopio ottico sono mostrate nelle figura 7.10.1.c e 7.10.1.d



**Figura 7.10.1.c:** Cristalli di G-Sil-2



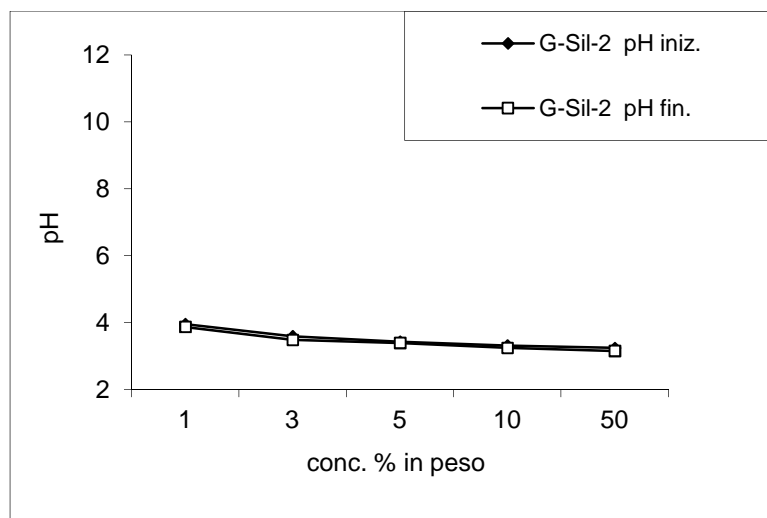
**Figura 7.10.1.d:** Cristalli di G-Sil-2

La tabella 7.10.1c, mostra le variazioni di PZC del campione G-Sil-2 al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc %	pH iniziale	pH finale
G-Sil-2	1	3,95	3,87
	3	3,59	3,48
	5	3,43	3,39
	10	3,31	3,24
	50	3,24	3,15

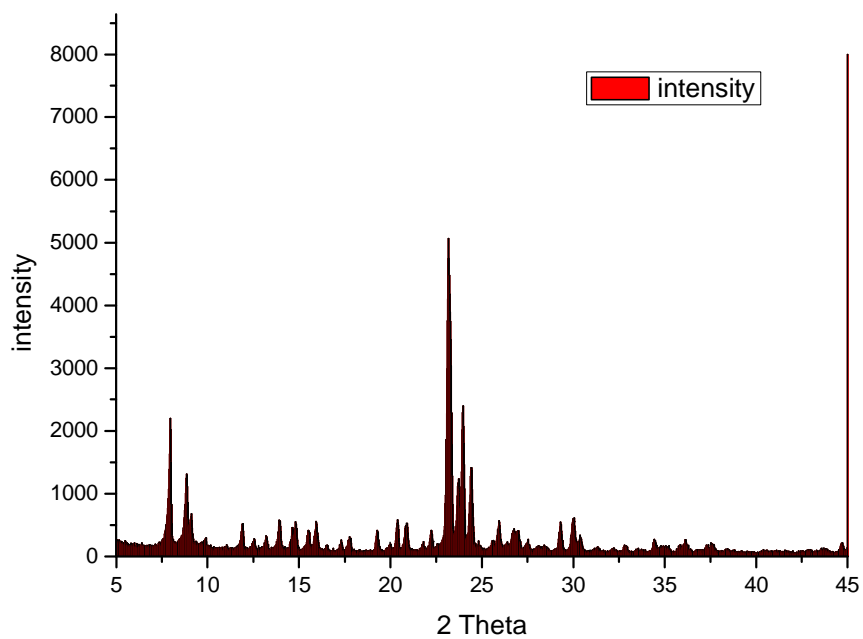
**Tabella 7.10.1c:** PZC del campione G-Sil-2 calcinato

La figura 7.10.1e indica le variazioni del PZC:



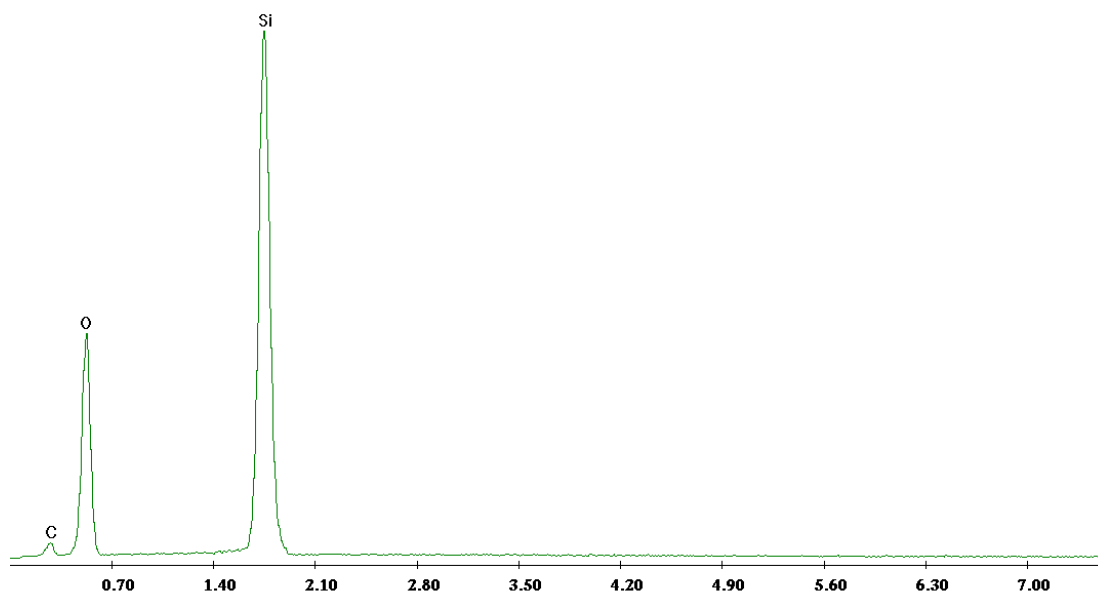
**Figura 7.10.1.e:** PZC dei cristalli di G-Sil-2 calcinati

Nella figura 7.10.1.f è mostrato il grafico dell'analisi diffrattometrica cui sono stati sottoposti i cristalli di G-Sil-2 sintetizzati.



**Figura 7.10.1f:** Diffrattogramma a raggi X dei cristalli di G-Sil-2 sintetizzati

Nella figura 7.10.1.g è mostrato il grafico dell'analisi EDX effettuata sul campione di G-Sil-2.



**Figura 7.10.1.g** Grafico dell'analisi EDX sul campione di G-Sil-2



## 7.11 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 CuCl<sub>2</sub>

I cristalli di MCM-41CuCl<sub>2</sub>, sono stati sintetizzati in gel acquoso basico sotto agitazione magnetica alla temperatura di 80° C per 2 ore.

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
NaOH	CARLO ERBA, 97%, pellets, FW: 39,997
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46
CuCl <sub>2</sub>	

**Tabella 7.11.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



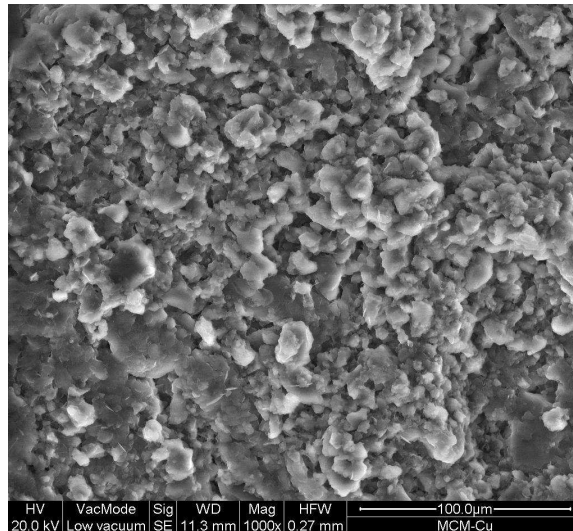
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.11.b

<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONE (µm)</b>
MCM-41 CuCl <sub>2</sub>	nanocristallina	<< 1µm

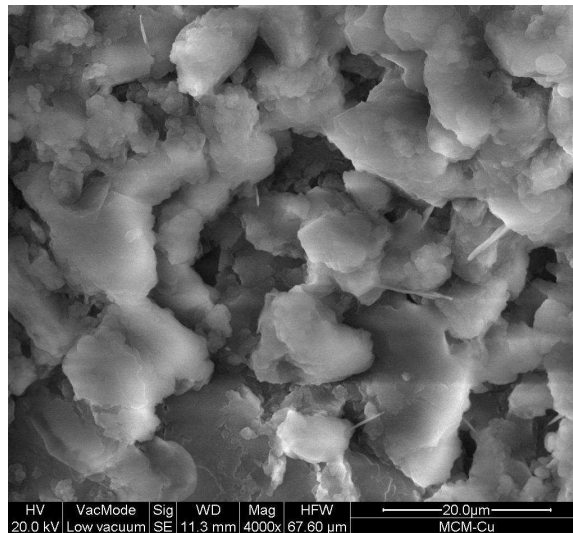
**Tabella 7.11.b:** Morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.11.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 CuCl<sub>2</sub>

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.11.1.a, 7.11.1.b

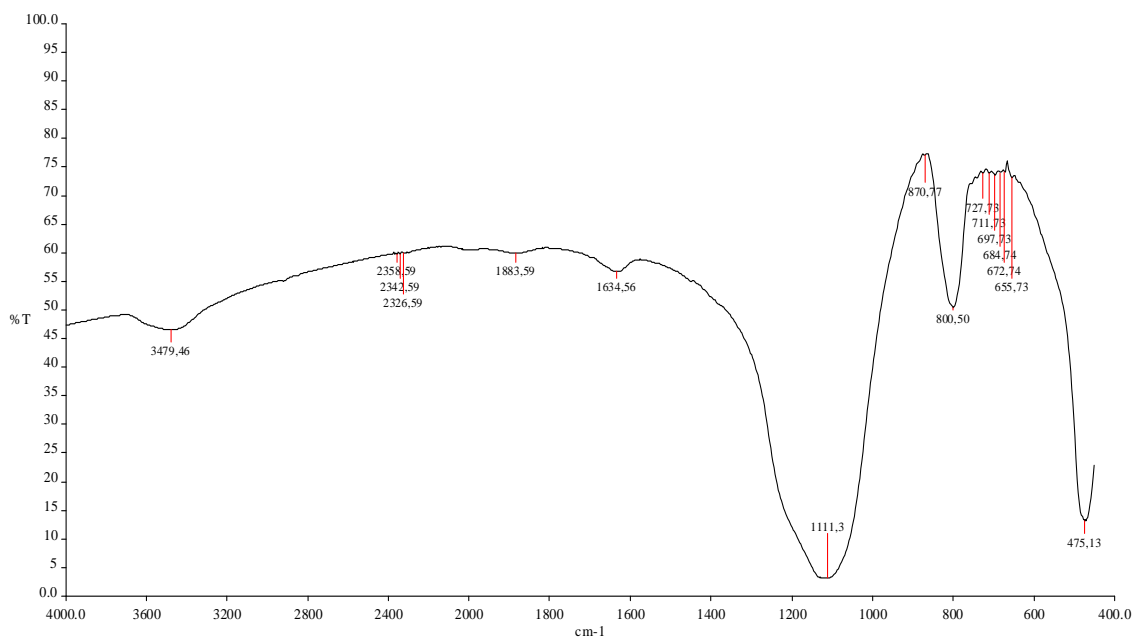


**Figura 7.11.1.a:** Cristalli MCM-41 CuCl<sub>2</sub>



**Figura 7.11.1.b:** Cristalli MCM-41CuCl<sub>2</sub>

Nella figura 7.11.1.c è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di MCM-41CuCl<sub>2</sub> miscelati ad una quantità ben definita di KBr.



**Figura 7.11.1.c:** Spettro FT-IR dei cristalli di MCM-41 CuCl<sub>2</sub>

## 7.12 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 CuAc

I cristalli di MCM-41CuAc, sono stati sintetizzati in gel acquoso basico sotto agitazione magnetica alla temperatura di 80° C per 2 ore.

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
NaOH	CARLO ERBA, 97%, pellets, FW: 39,997
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46
CuAc	

**Tabella 7.12.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:

**1 TEOS-0,31 NaOH-0,125 CTAMeBr-1197 H<sub>2</sub>O-0,01-CuAc**

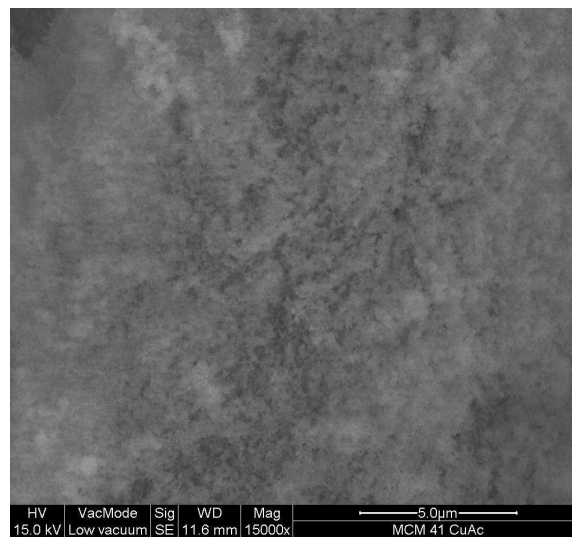
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.12.b

<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONE (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
MCM-41 CuAc	nanocristallina	$\ll 1\mu\text{m}$

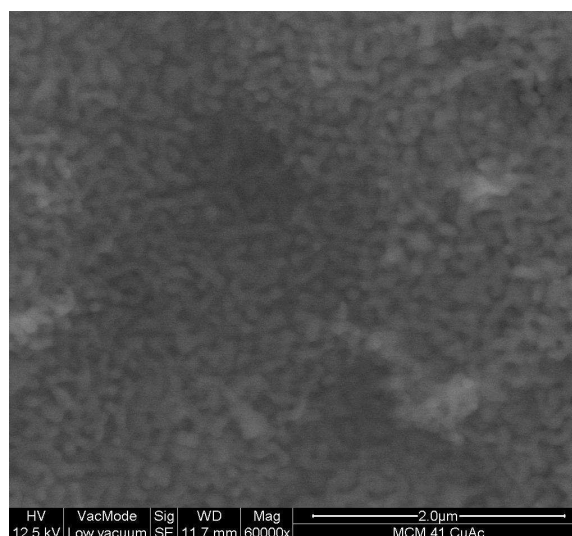
**Tabella 7.12.b:** Morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.12.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 CuAc

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.12.1.a, 7.12.1.b

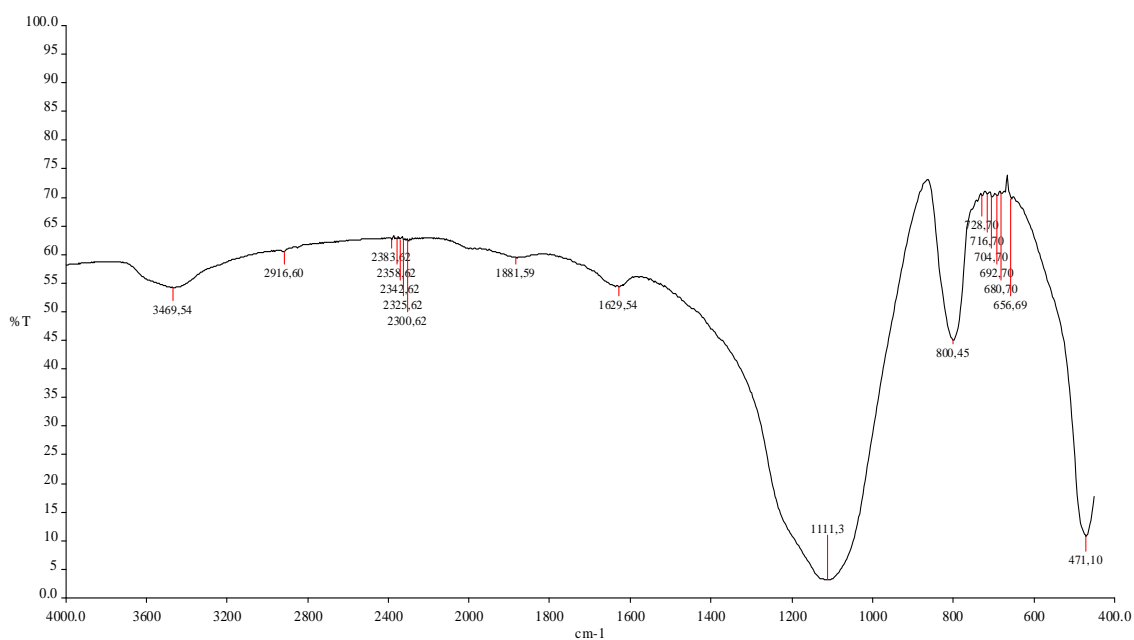


**Figura 7.12.1.a:** Cristalli MCM-41 CuAc



**Figura 7.12.1.b:** Cristalli MCM-41 CuAc

Nella figura 7.12.1.c è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di MCM-41CuAc miscelati ad una quantità ben definita di KBr.



**Figura 7.12.1.c:** Spettro FT-IR dei cristalli di MCM-41 CuAc

### 7.13 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

I cristalli di MCM-41Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, sono stati sintetizzati in gel acquoso basico sotto agitazione magnetica alla temperatura di 80° C per 2 ore.

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
NaOH	CARLO ERBA, 97%, pellets, FW: 39,997
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46
Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

**Tabella 7.13.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



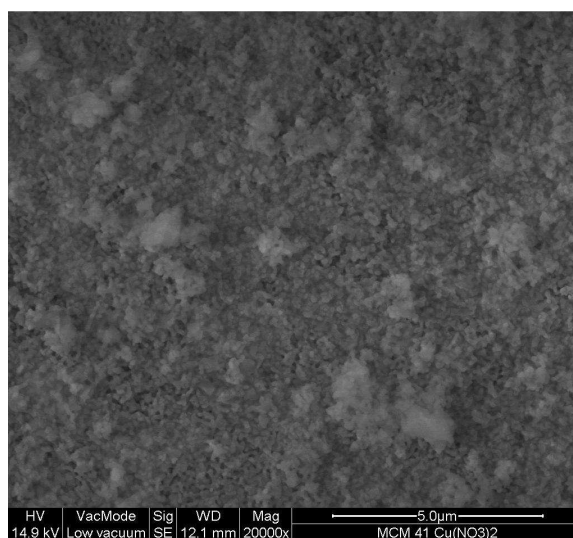
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.13.b

<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONE (μm)</b>
MCM-41 Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	nanocristallina	<< 1μm

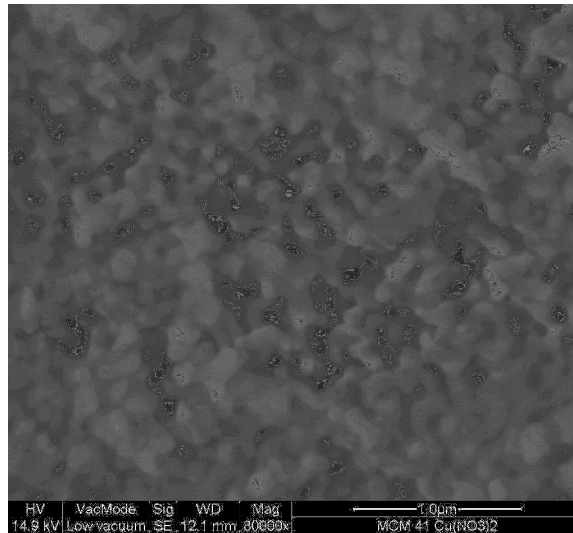
**Tabella 7.13.1.b:** Morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### **7.13.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.13.1.a, 7.13.1.b

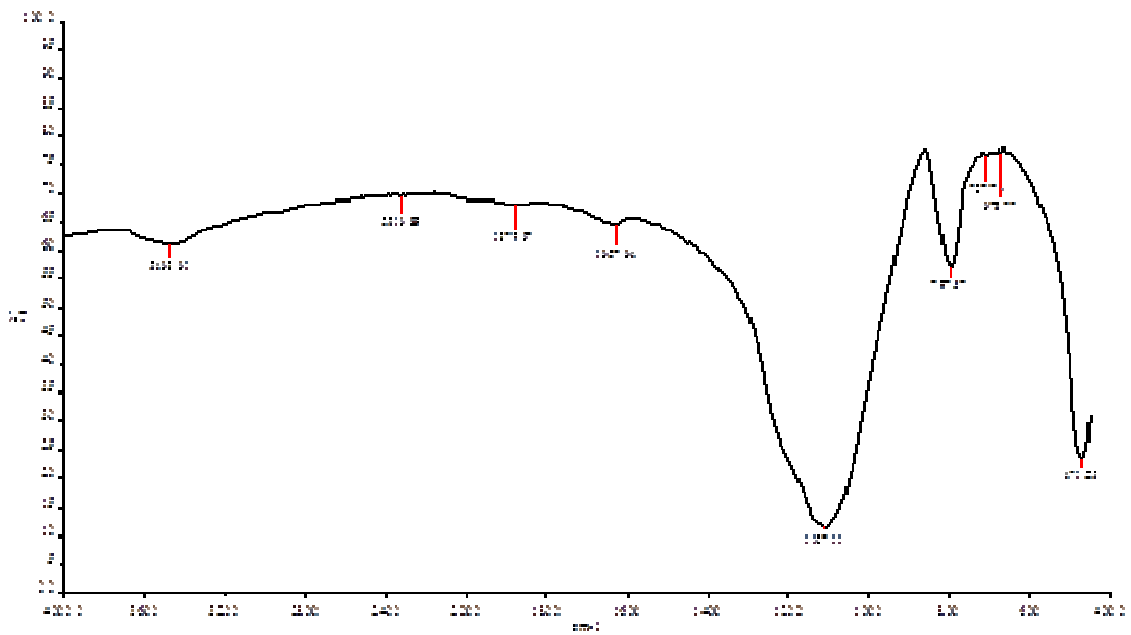


**Figura 7.13.1.a:** Cristalli MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



**Figura 7.13.1.b:** Cristalli MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Nella figura 7.13.1.c è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di MCM-41Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> miscelati ad una quantità ben definita di KBr.



**Figura 7.13.1.c:** Spettro FT-IR dei cristalli di MCM-41 Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

## 7.14 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 NiAc

I cristalli di MCM-41NiAc, sono stati sintetizzati in gel acquoso basico sotto agitazione magnetica alla temperatura di 80° C per 2 ore.

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
NaOH	CARLO ERBA, 97%, pellets, FW: 39,997
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46
NiAc	

**Tabella 7.14.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.14.b

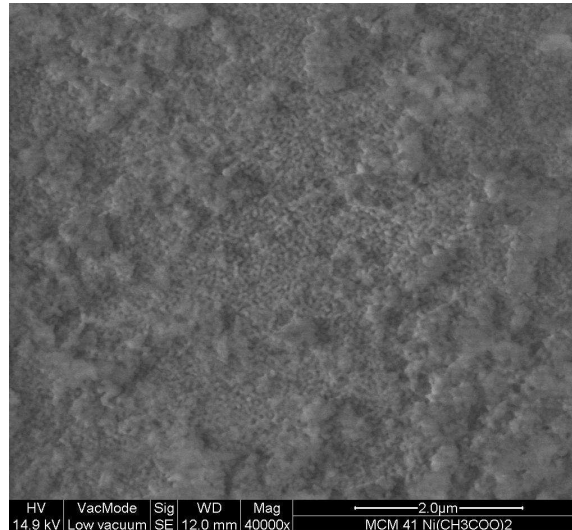
<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONE (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
MCM-41 NiAc	nanocristallina	$\ll 1\mu\text{m}$

**Tabella 7.14.1.b:** Morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

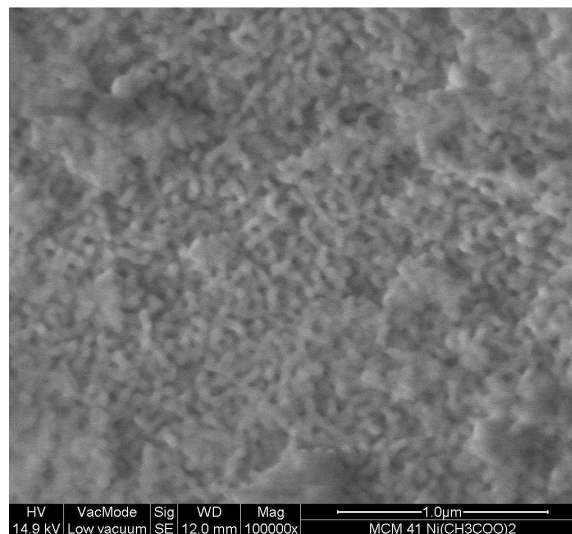


### 7.14.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 NiAc

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.14.1.a, 7.14.1.b

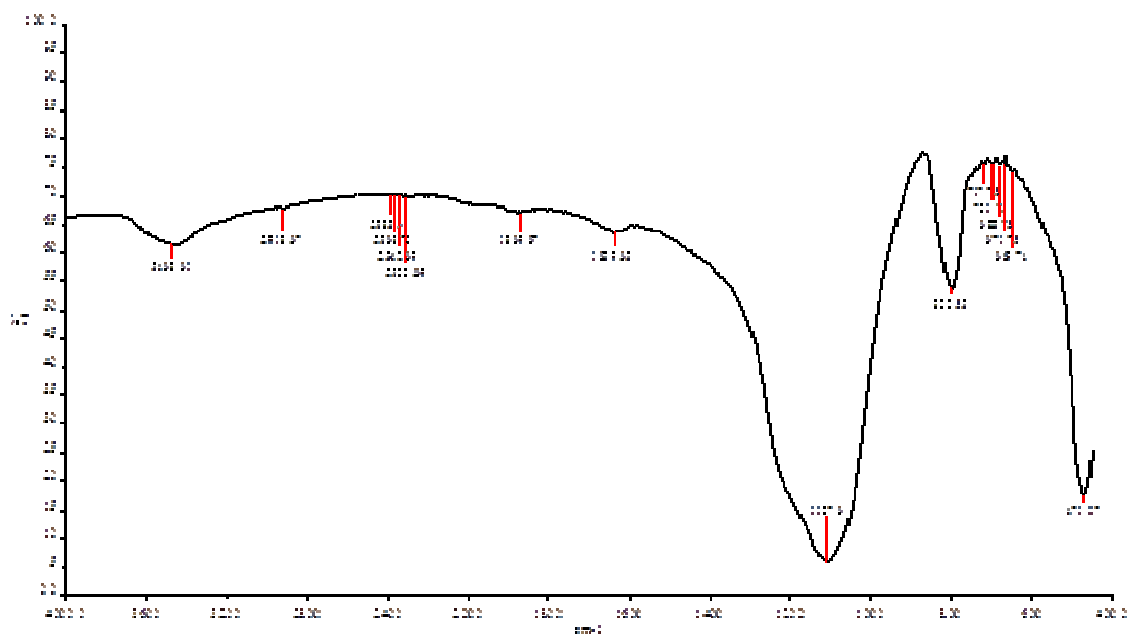


**Figura 7.14.1.a:** Cristalli MCM-41 NiAc



**Figura 7.14.1.b:** Cristalli MCM-41 NiAc

Nella figura 7.14.1.c è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di MCM-41NiAc miscelati ad una quantità ben definita di KBr.



**Figura 7.14.1.c:** Spettro FT-IR dei cristalli di MCM-41 NiAc

## 7.15 Sintesi dei cristalli mesoporosi di MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

I cristalli di MCM-41NiAc, sono stati sintetizzati in gel acquoso basico sotto agitazione magnetica alla temperatura di 80° C per 2 ore.

TEOS	JANSEN, 98%, liquido, FW:208,33
NaOH	CARLO ERBA, 97%, pellets, FW: 39,997
CTAMeBr	ALDRICH, solido, FW:364,46
Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

**Tabella 7.15.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:

**1 TEOS-0,31 NaOH-0,125 CTAMeBr-1197 H<sub>2</sub>O-0,01-0,01 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**

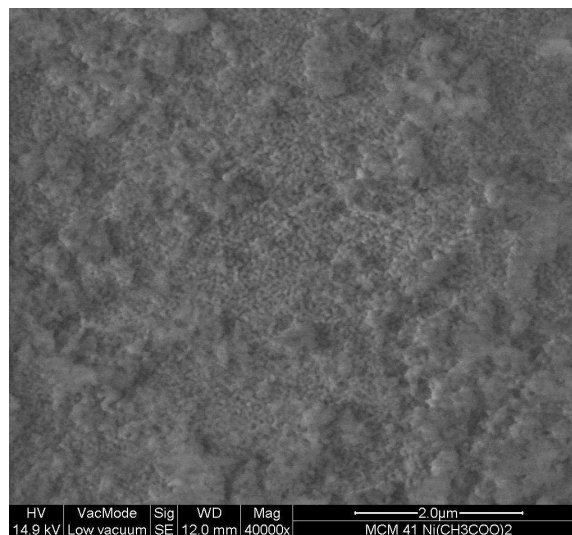
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.15.b

<b>ZEOLITE</b>	<b>MORFOLOGIA</b>	<b>DIMENSIONE (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
MCM-41 Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	nanocristallina	$\ll 1\mu\text{m}$

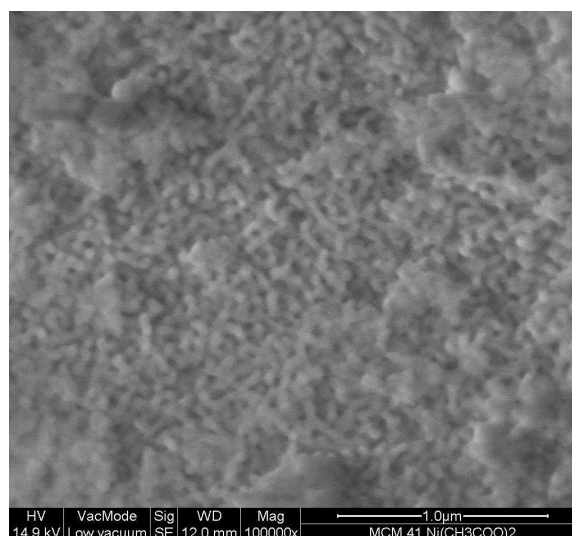
**Tabella 7.14.1.b:** Morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.15.1 Caratterizzazione dei cristalli di MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.15.1.a, 7.15.1.b



**Figura 7.15.1.a:** Cristalli MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



**Figura 7.15.1.b:** Cristalli MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Nella figura 7.15.1.c è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di MCM-41Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> miscelati ad una quantità ben definita di KBr.

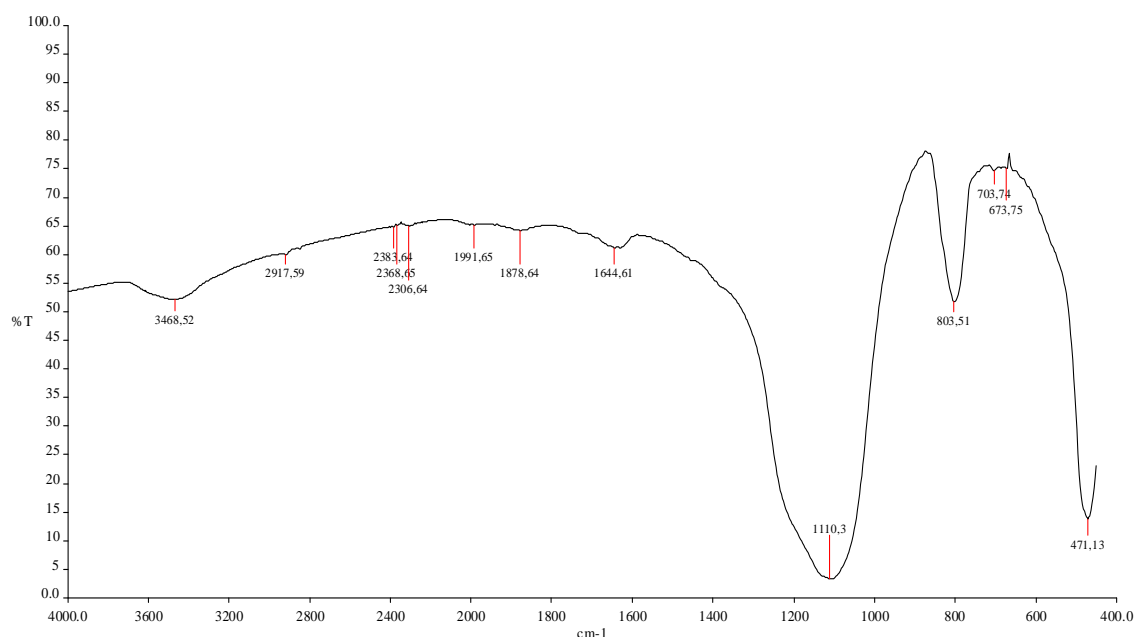


Figura 7.15.1.c: Spettro FT-IR dei cristalli di MCM-41 Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

## 7.16 Sintesi dei cristalli di Boro-Silicalite-1 (B-Sil-1)\_sfere

I cristalli di B-Sil-1 sfere, sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 170°C per 7 giorni. I cristalli ottenuti sono omogenei

SiO <sub>2</sub> fumed	SIGMA- ALDRICH, 99.8%,solido, FW:60.9
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	CARLO ERBA, 99,5%, FW:61,84
KF	SIGMA -ALDRICH, 99%, solido,FW:58,10
TPABr	ALDRICH, 98%, solido,FW:266.27

Tabella 7.16.a: Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



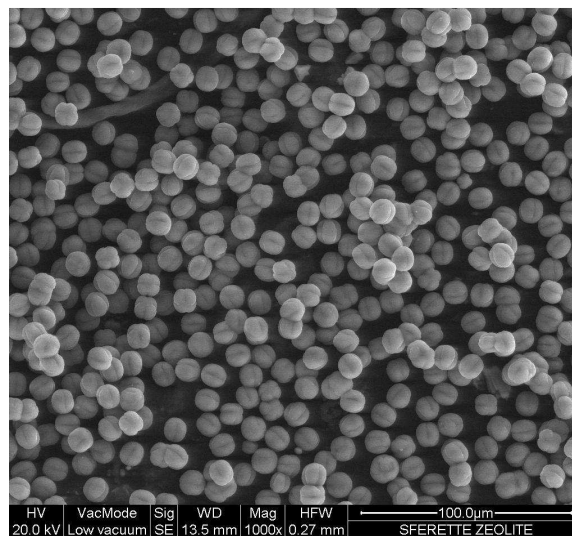
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.16.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ ) <b>a</b>
B-Sil-1	Sferica	12 $\mu\text{m}$

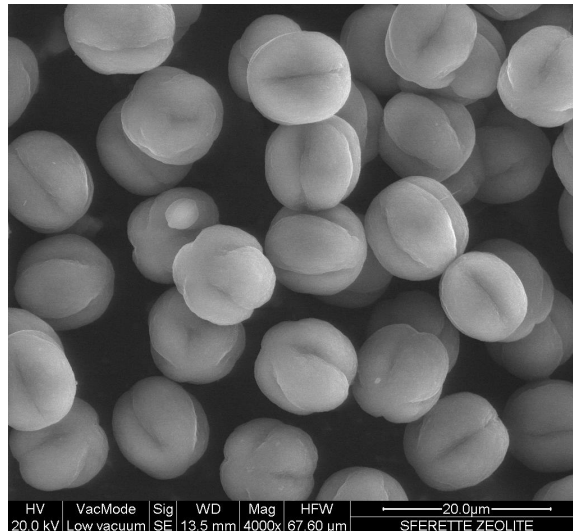
**Tabella 7.16.b:** morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

### 7.16.1 Caratterizzazione dei cristalli di B-Sil-1

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.16.1a, 7.16.1b

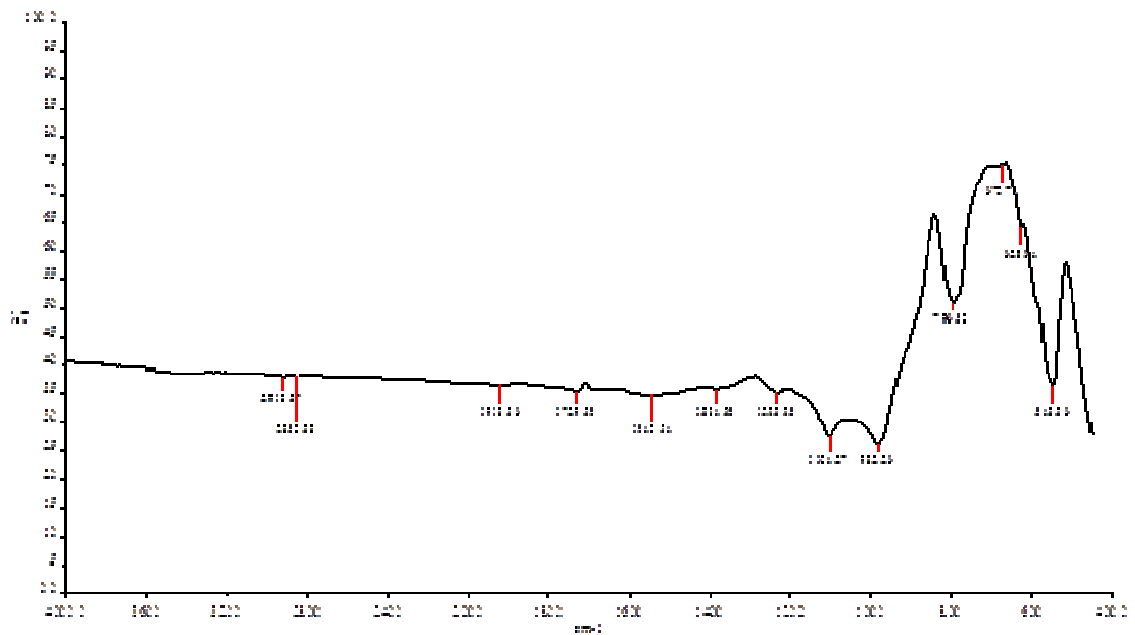


**Figura 7.16.1.a:** Cristalli di B-Sil-1



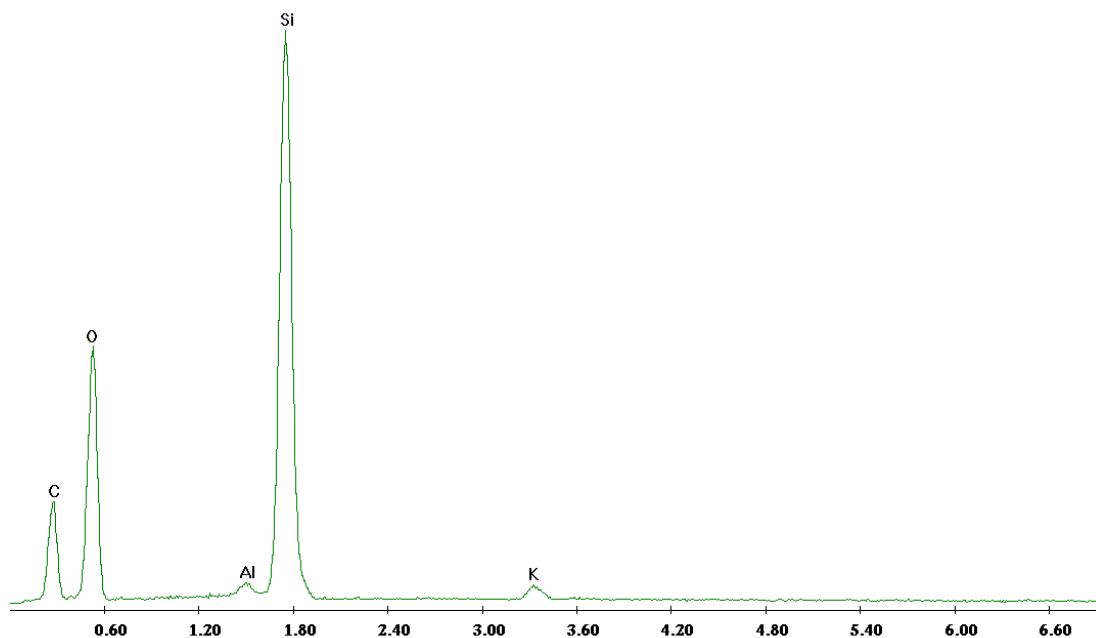
**Figura 7.16.1.b:** Cristalli di B-Sil-1

Nella figura 7.16.1.c è mostrato lo spettro FT-IR dei cristalli zeolitici di B-Sil-1 miscelati ad una quantità ben definita di KBr.



**Figura 7.16.1.c:** Spettro FT-IR dei cristalli di B-Sil-1

Nella figura 7.16.1.d è mostrato il grafico dell'analisi EDX effettuata sul campione di B-Sil-1.



**Figura 7.16.1.d** Grafico dell'analisi EDX sul campione di B-Sil-1(Sfere)

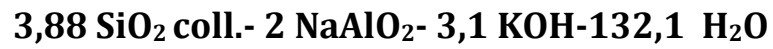
## 7.17 Sintesi dei cristalli di Zeolite L

I cristalli di zeolite L sono stati sintetizzati in gel acquoso acido alla temperatura di 170°C per 2 giorni. I cristalli ottenuti sono omogenei e sono di forma cubica.

SiO <sub>2</sub> colloidale	SIGMA- ALDRICH, Colloidale al 40%, F.W. 60,09 produttore Ludox
NaAlO <sub>2</sub>	Solido; F.W. 81,97; produttore Carlo Erba
KOH	Solido; F.W. 56,109; produttore Carlo Erba

**Tabella 7.17.a:** Reattivi usati nella sintesi

Il gel di reazione è stato preparato in base alla seguente composizione molare:



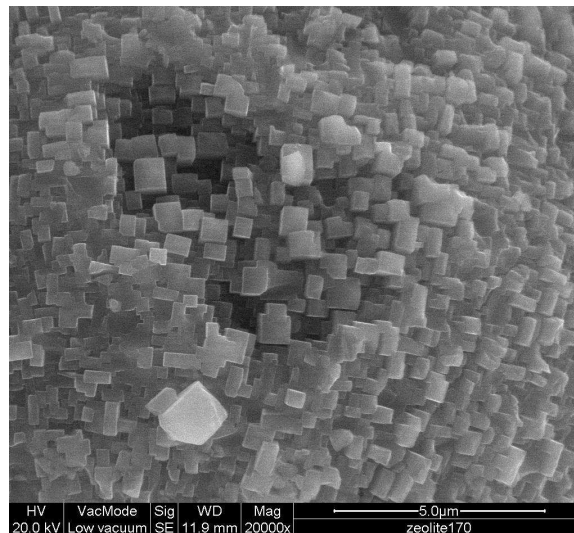
I cristalli ottenuti e le loro caratteristiche morfologiche sono evidenziate in tabella 7.17.b

ZEOLITE	MORFOLOGIA	DIMENSIONE ( $\mu\text{m}$ )	
		a	b
Zeolite L	Cubica	0,52 $\mu\text{m}$	0,6 $\mu\text{m}$

**Tabella 7.17.b:** Morfologia e dimensione dei cristalli sintetizzati

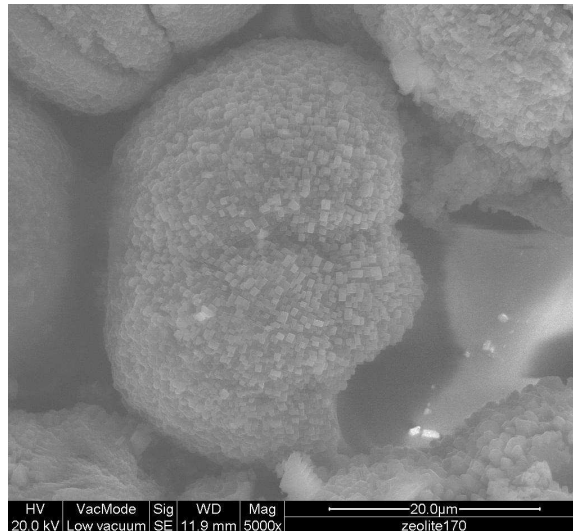
### 7.17.1 Caratterizzazione dei cristalli di Zeolite L

Le immagini SEM del campione analizzato sono mostrate nelle figure 7.17.1a, 7.17.1b



**Figura 7.17.1.a:** Cristalli di Zeolite L





**Figura 7.17.1.b:** Cristalli di Zeolite L

La tabella 7.17.1c, mostra le variazioni di PZC del campione Zeolite L al variare del tempo e della concentrazione.

Reazione	<i>pH calcinato</i>		
	Conc % in peso	pH iniziale	pH finale
Zeolite L	1	10,60	10,31
	5	10,73	10,45
	10	10,81	10,65
	20	10,87	10,69
	50	11,20	11,90

**Tabella 7.17.1c:** PZC del campione Zeolite L calcinato

La figura 7.17.1.c indica le variazioni del PZC:

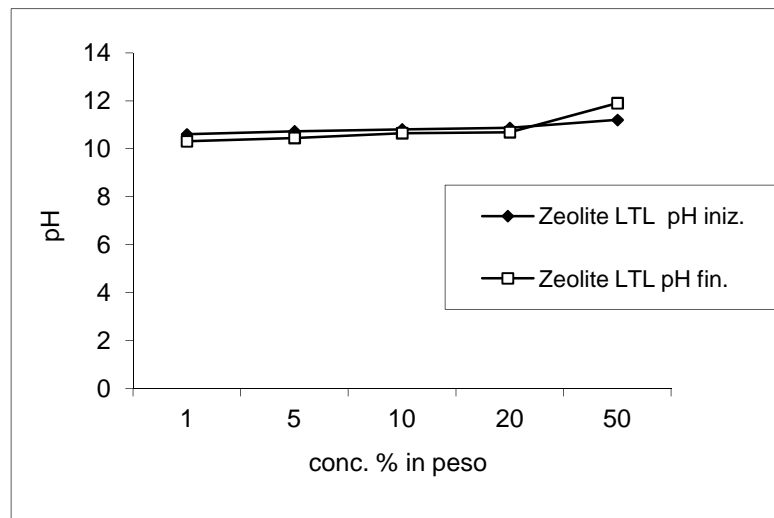


Figura 7.17.1.c: PZC dei cristalli di Zeolite L calcinati

La figura 7.17.d mostra il diffrattogramma a raggi x della Zeolite L.

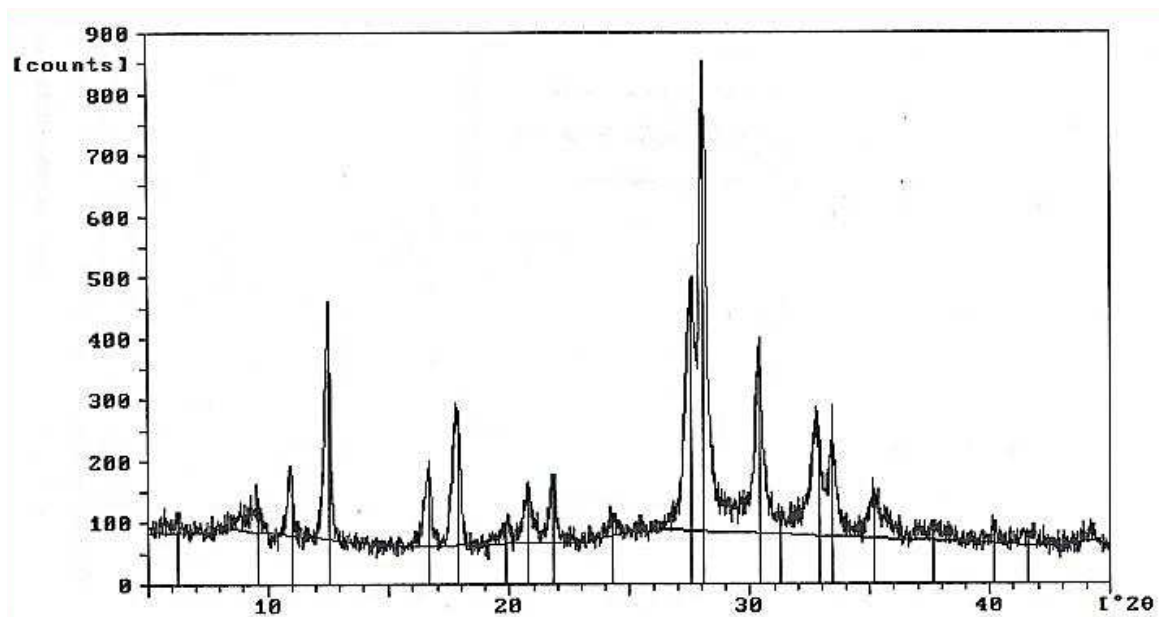


Figure 7.17.1d: Diffrattogramma a raggi X dei cristalli della Zeolite L

# Capitolo 8

---

## ***PARTE SPERIMENTALE***

### ***-Membrane Zeolitiche-***

#### **8.1 Preparazione di membrane zeolitiche**

In questo lavoro di ricerca sono state preparate numerose membrane zeolitiche ibride a differente percentuale in peso di zeolite. Il polimero utilizzato è stato l'acido polilattico (PLA).

La metodologia utilizzata per la preparazione delle membrane ibride di zeolite e PLA è stata la seguente:

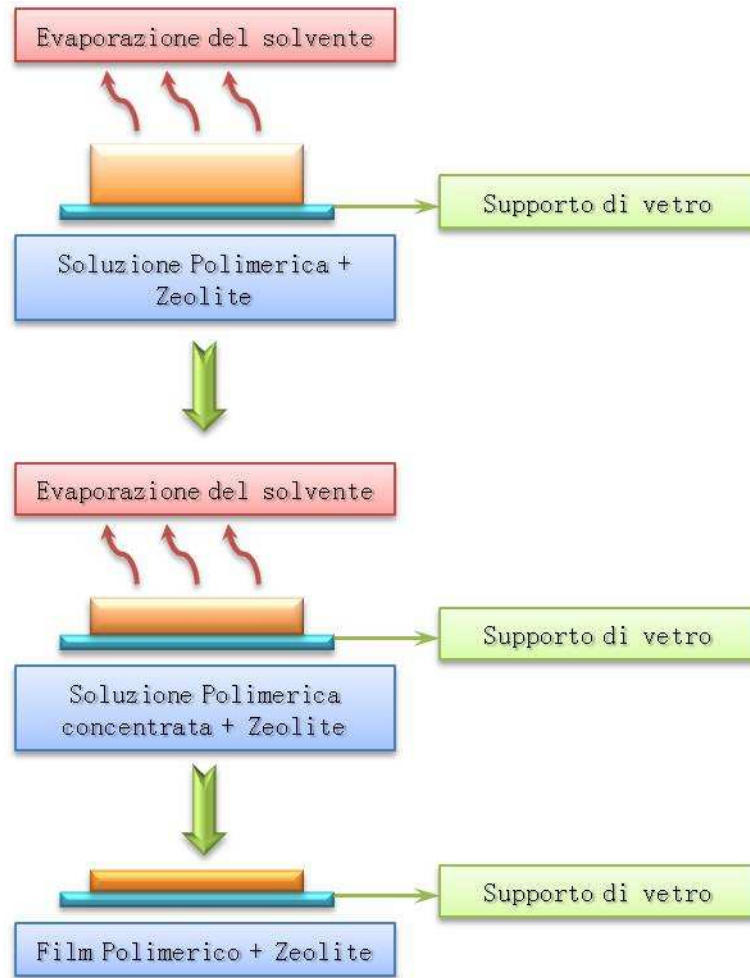
- Una quantità ben definita di cristalli è stata sospesa, sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente, nel cloroformio per impedire la formazione di aggregati cristallini zeolitici nella membrana.
- Una quantità ben definita di PLA è stata aggiunta alla sospensione in agitazione.
- La miscela è lasciata per 2 ore sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente allo scopo di meglio solubilizzare il PLA.
- La miscela è stata utilizzata per formare una membrana.
- La membrana è stata immersa in un bagno di coagulo etanolic.

Le membrane sono state realizzate per mezzo di stesura su supporti di vetro e il loro spessore è stato calibrato attraverso un apposito coltello, chiamato Doctor blade. Lo spessore delle membrane è stato compreso tra 220 nm (membrane sottili) e 1 mm (membrane spesse). Tale spessore è naturalmente quello utilizzato al momento della stesura della miscela polimerica e non necessariamente della membrana ibrida finale. Infatti, nel caso di elevate percentuali di zeolite, è stato osservato che lo spessore della membrana è stato maggiore di quello definito nell'operazione di stesura. Lo spessore di 1 mm è stato il massimo spessore utilizzato al fine di inglobare il più possibile i cristalli all'interno della matrice polimerica.

Dopo la stesura del film polimerico, unito alla zeolite, sul supporto di vetro le membrane hanno subito due possibili trattamenti: alcune state immerse subito dopo la stesura in un bagno di coagulo a base di etanolo, mentre altre state immerse nel bagno di coagulo quando la membrana si è completamente asciugata in seguito all'evaporazione del solvente.

Questa metodica ha portato significativi cambiamenti strutturali nella matrice della membrana. Le differenze strutturali verranno mostrate nelle pagine successive del capitolo attraverso le immagini ottenute mediante la microscopia elettronica a scansione (SEM).

Nella figura 8.1 vengono riportate, in modo schematico, gli stadi successivi che hanno portato alla formazione delle membrane zeolitiche ibride.



**Figura 8.1** Fasi di formazione delle membrane zeolitiche ibride

Sono state sintetizzate membrane ibride di:

- G-Silicalite-2 (MEL)
- Zeolite L (LTL)
- MCM-41
- Boro-Silicalite-1 (Prismi) (MFI)

- Boro-Silicalite-1(Sferette) (MFI)
- Boro-Silicalite-1 4TPABr (MFI)
- Boro-Vanadio-Sil-1 4TPABr (MFI)
- Nano-Silicalite-1 (MFI)
- Cobalto-Silicalite-1 (MFI)
- Cobalto-Silicalite-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (MFI)
- Ferro-Silicalite-1 (MFI)
- Ferro-Silicalite-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (MFI)

## 8.2 Membrana G-Silicalite-2

Sono state preparate membrane di G-Silicalite-2 a tre diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- G-Sil-2- 5% g/g
- G-Sil-2- 35% g/g
- G-Sil-2- 80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.2a** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni preparazione vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

Per la preparazione di:

- G-Sil-2- 5% g/g sono stati inglobati 0,075 g di cristalli calcinati
- G-Sil-2- 35% g/g sono stati inglobati 0,525 g di cristalli calcinati
- G-Sil-2- 80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.2.1 Caratterizzazione delle membrane G-Silicalite-2

Di seguito vengono descritte le apparecchiature utilizzate e le procedure seguite per la caratterizzazione delle membrane zeolitiche ibride.

### 8.2.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Il microscopio elettronico a scansione fornisce informazioni sulla morfologia delle superfici cristalline sintetizzate.

L'immagine fornita dal SEM viene formata in un tubo a raggi catodici sincronizzato con un fascio di particelle cariche, soprattutto elettroni che operano una scansione sulla superficie dell'oggetto.

L'analisi ha permesso di avere informazioni sulla disposizione dei cristalli nel film della membrana polimerica.

Le figure 8.2.1.1 a) e b) mostrano le immagini ottenute al microscopio elettronico a scansione (SEM) relative alla sezione ed alla superficie della membrana G-Sil-2- 5% g/g.

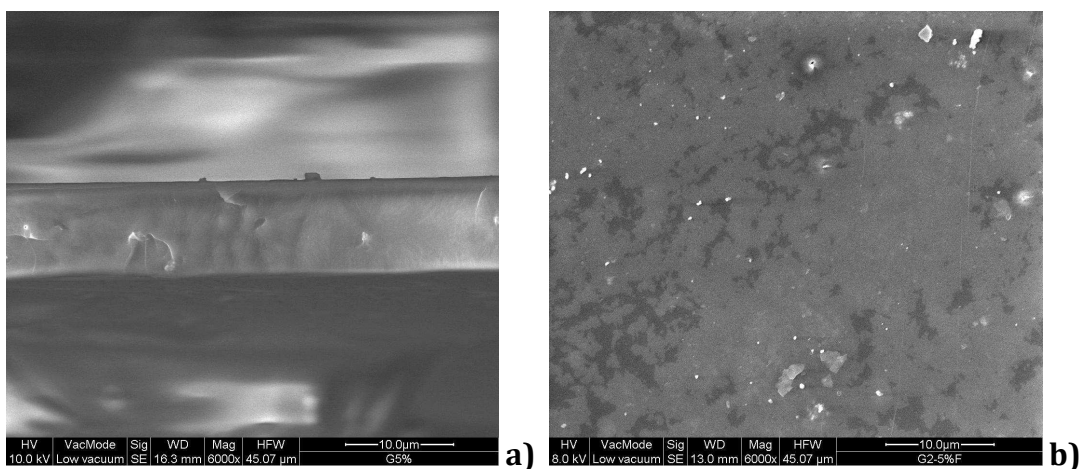
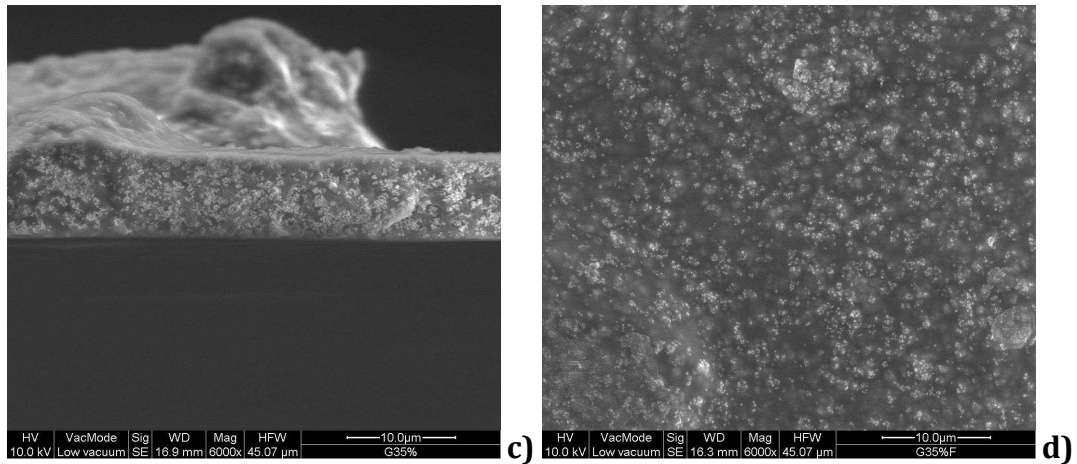


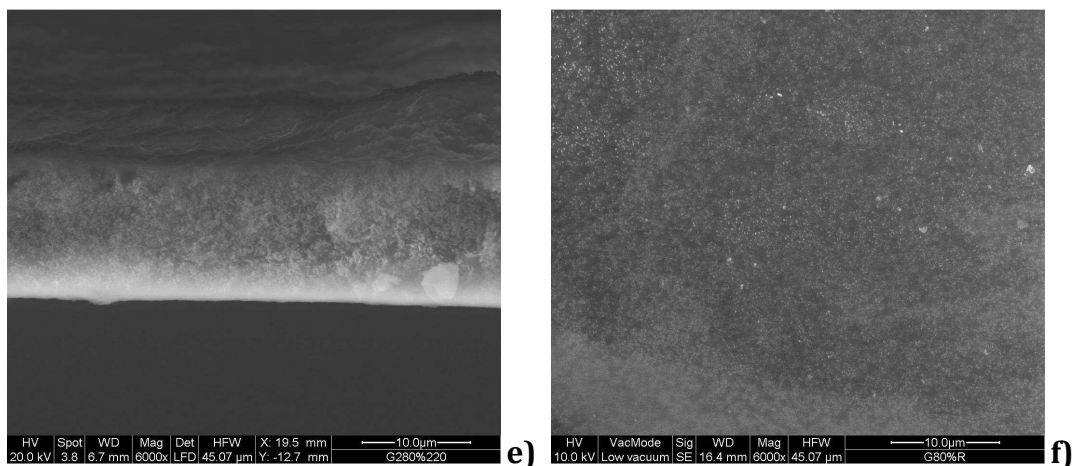
Figura 8.2.1.1 a) Sezione della G-Sil-2- 5% g/g (6000X), b) Superficie della G-Sil-2- 5% g/g (6000X)

Le figure 8.2.1.1 c) ed d) mostrano le immagini ottenute al microscopio elettronico a scansione (SEM) relative alla sezione ed alla superficie della membrana G-Sil-2- 35% g/g.



**Figura 8.2.1.1 c)** Sezione della G-Sil-2- 35% g/g (6000X), **d)** Superficie della G-Sil-2- 35% g/g (6000X)

Le figure 8.2.1.1 e) ed f) mostrano le immagini ottenute al microscopio elettronico a scansione (SEM) relative alla sezione ed alla superficie della membrana G-Sil-2- 80% g/g.



**Figura 8.2.1.1 e)** Sezione della G-Sil-2- 80% g/g (6000X), **f)** Superficie della G-Sil-2- 80% g/g (6000X)

### 8.2.1.2 Spessore Membrane

Lo spessore delle membrane aumenta all'aumentare della concentrazione di cristalli nel film polimerico.

MEMBRANA	SPESSORE
G-Sil-2- 5% g/g	0,020 mm
G-Sil-2- 35% g/g	0,025 mm
G-Sil-2- 80% g/g	0,056 mm

Tabella 8.2.b Spessori membrane

### 8.2.1.3 Angolo di Contatto

L'angolo di contatto permette di misurare l'idrofobicità o l'idrofilicità di una membrana.

Valori  $\geq 90^\circ$  indicano che la membrana è idrofilia, mentre valori  $< 90^\circ$  indicano che la membrana è idrofobica.

MEMBRANA	ANGOLO DI CONTATTO
G-Sil-2- 5% g/g	73° (lato area) 71° (lato vetro)
G-Sil-2- 35% g/g	75° (lato area) 72° (lato vetro)
G-Sil-2- 80% g/g	83° (lato area) 75° (lato vetro)

Tabella 8.2.c : Angolo di Contatto membrane



### 8.2.1.4 Prove Meccaniche

Le prove meccaniche di resistenza alla trazione rappresentano una caratteristica importante per valutare l'applicabilità delle membrane preparate. Un importante parametro è rappresentato dal *modulo di Young*:

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon}$$

dove  $\sigma$  = forza applicata / area di applicazione (misurata in pascal)  
e  $\epsilon$  = allungamento relativo (adimensionale)

G-Sil-2- 35% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,25	801,26	5,86	1,46	0,66	
	2	0,52	463,02	7,3	3,79	1,69	
	3	0,25	835,78	11,95	2,99	1,37	
			<b>700,020</b>	<b>8,370</b>	<b>2,747</b>	<b>1,240</b>	<b>Media</b>
			<b>168,176</b>	<b>2,599</b>	<b>0,967</b>	<b>0,430</b>	<b>Std. Dev</b>

**Tabella 6.2d:** Prove meccaniche G-Sil-2- 35% g/g

G-Sil-2- 80% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,56	772,19	9,76	5,47	1,43	
	2	0,56	754,48	7,75	4,34	1,06	
	3	0,56	877	8,65	4,84	0,98	
			<b>801,223</b>	<b>8,720</b>	<b>4,883</b>	<b>1,157</b>	<b>Media</b>
			<b>54,068</b>	<b>0,822</b>	<b>0,462</b>	<b>0,196</b>	<b>Std. Dev</b>

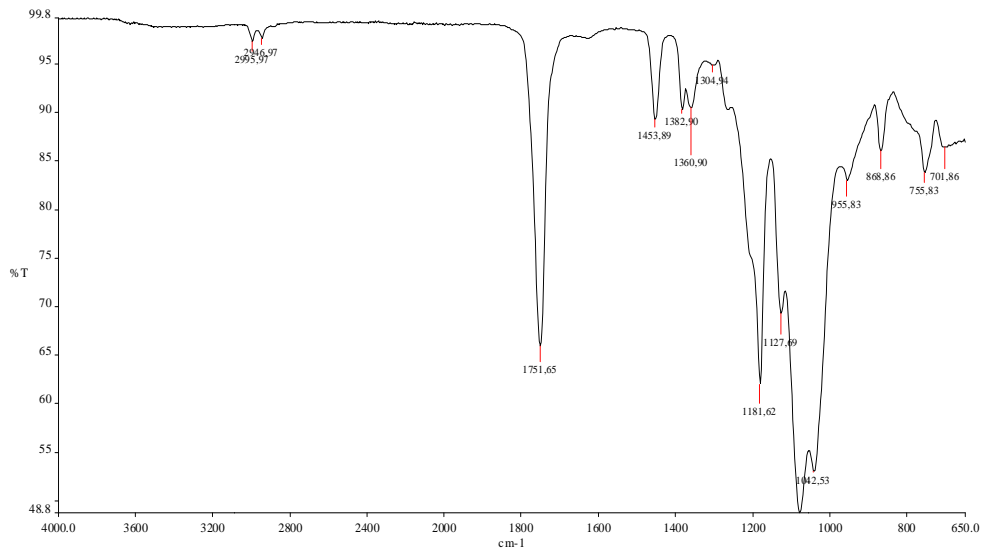
**Tabella 8.2e:** Prove meccaniche G-Sil-2- 80% g/g

### 8.2.1.5 Spettroscopia FT-IR

La spettroscopia FT-IR permette di ottenere informazioni sull'interazione tra la fase polimerica e quella zeolitica.

Poichè lo spettro IR di una determinata molecola è essenzialmente dato dalla sovrapposizione di bande di assorbimento di specifici gruppi funzionali della molecola stessa, è possibile riconoscere i vari frammenti molecolari, che una volta assemblati, permettono di conoscere la struttura totale.

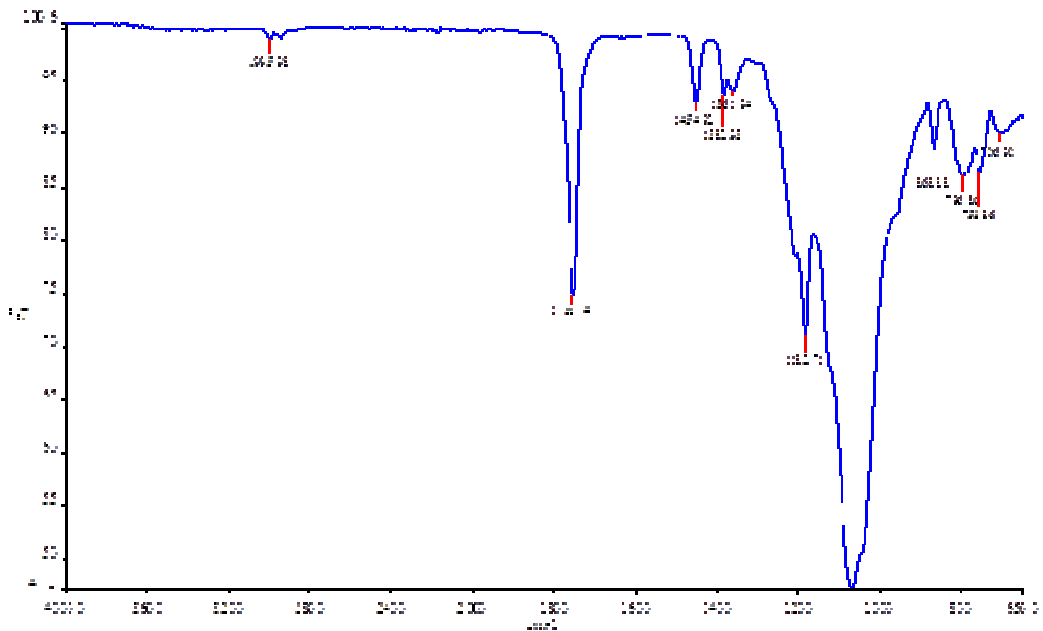
La figura 8.2.1.5a mostra l'immagine relativa allo spettro FT-IR della membrana G-Sil-2-80% g/g.



**Figura 8.2.1.5a** Spettro FT-IR della membrana G-Sil-2- 80% g/g

### 8.2.1.6 ATR

La figura 8.2.1.6. a mostra l'immagine relativa all'analisi ATR della membrana di G-Sil-2- 80% g/g.

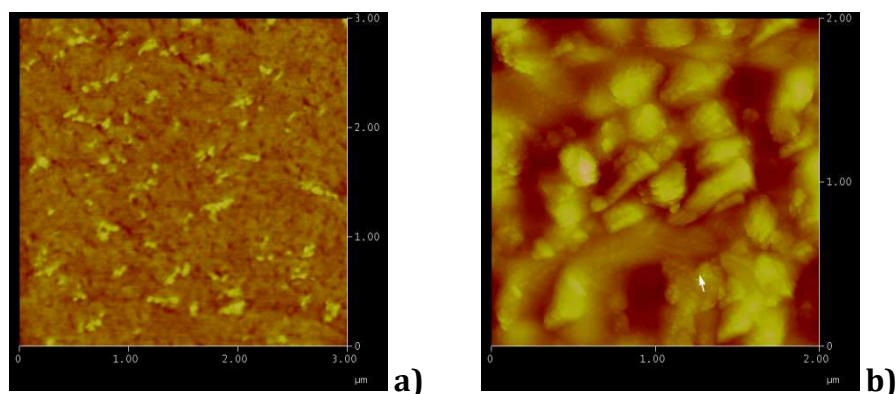


**Figura 8.2.1.6.a:** Immagine ATR della G-Sil-2- 80% g/g

### 8.2.1.7 Microscopia a forza atomica (AFM)

La microscopia a forza atomica (AFM) è una tecnica estremamente accurata che mi è stata utile per misurare la topografia della superficie delle membrane e la forza d'interazione tra la membrana e delle molecole biologiche che sono state messe in contatto con essa. Una punta molto sottile, montata alla fine di una piccola molla, o cantilever, viene portata in contatto con la superficie del campione che si vuole studiare. La punta viene mossa lungo numerose linee di scansione, producendo un'immagine tridimensionale con risoluzione ultra-alta.

Le figure 8.2.1.7 a) e b) mostrano le immagini relative all'analisi AFM delle membrane G-Sil-2- 5% g/g e 80% g/g.



**Figura 8.7.1.6** Immagini AFM **a)** Membrana di G-Sil-2- 5% g/g, **b)** Membrana di G-Sil-2- 80% g/g

Nella tabella 8.7.f sono riportati i valori di rugosità delle membrane G-Sil-2- 5% g/g e G-Sil-2- 80% g/g ottenuti attraverso l'analisi di microscopia a forza atomica (AFM).

Rugosità superficie membrana al 5% g/g	Rugosità superficie membrana al 80% g/g
- 4,215	- 36,852
- 6,246	- 40,211
- 5,108	- 55,592
- 3,214	- 52,400

**Tabella 8.7.f** Valori di rugosità ottenuti mediante AFM

### 8.3 Membrana MCM-41

Sono state preparate membrane di MCM-41 a tre differenti percentuali in peso di cristalli zeolitici:

- MCM-41- 5% g/g
- MCM-41- 35% g/g
- MCM-41- 80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38 g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.3a** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana sono stati utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

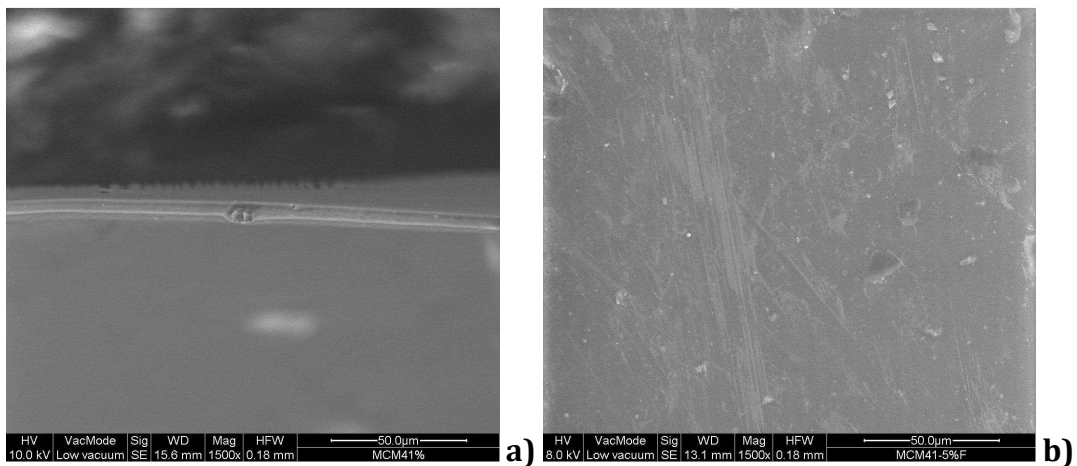
Per la sintesi di:

- MCM-41- 5% g/g sono stati inglobati 0,075 g di cristalli calcinati
- MCM-41- 35% g/g sono stati inglobati 0,525 g di cristalli calcinati
- MCM-41- 80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

### 8.3.1 Caratterizzazione delle membrane MCM-41

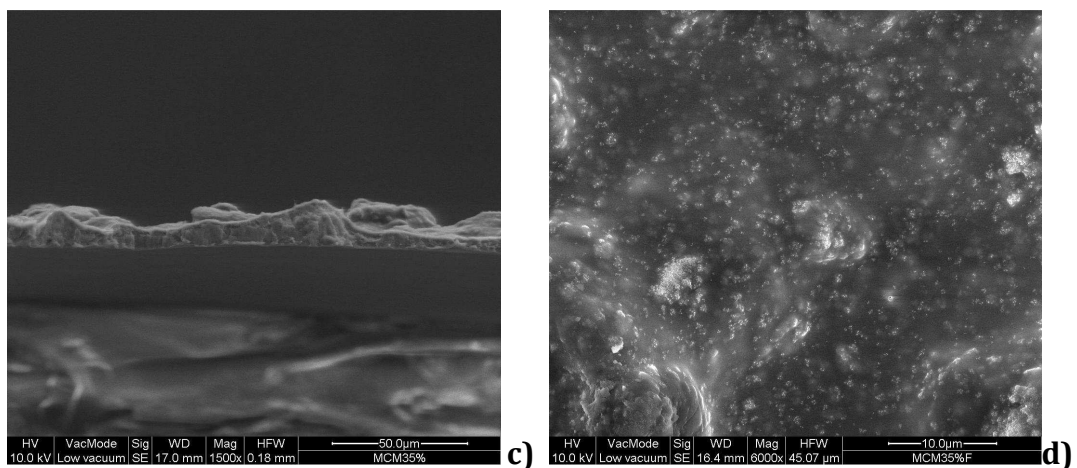
#### 8.3.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.3.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana MCM-41- 5% g/g.



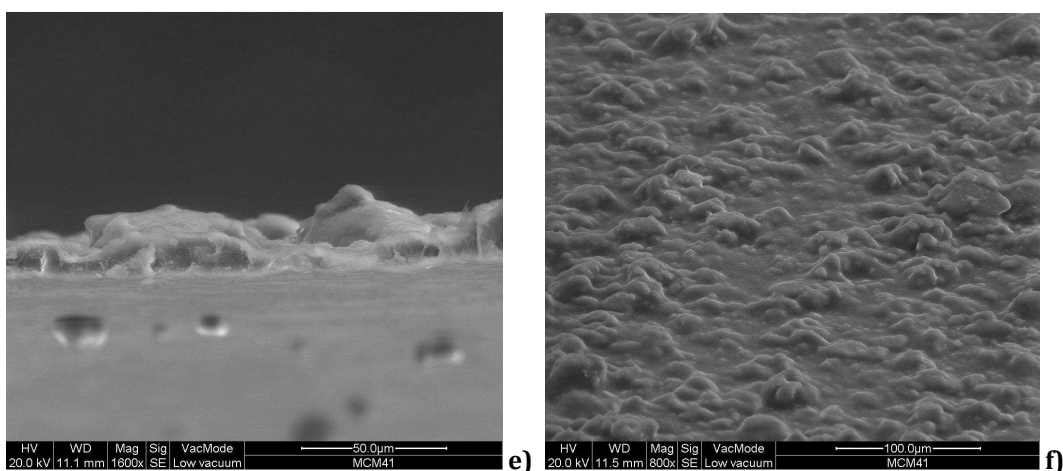
**Figura 8.3.1.1 a)** Sezione della MCM-41- 5% g/g (1500X), **b)** Superficie della MCM-41- 5% g/g (1500X)

Le figure 8.3.1.1 c) e d) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana MCM-41- 35% g/g.



**Figura 8.3.1.1 c)** Sezione della MCM-41- 35% g/g (1500X), **d)** Superficie della MCM-41- 35% g/g (6000X)

Le figure 8.3.1.1 e) ed f) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana MCM-41- 80% g/g.



**Figura 8.3.1.1 e)** Sezione della MCM-41- 80% g/g (1600X), **f)** Superficie della MCM-41- 80% g/g (800X)

### 8.3.1.2 Spessore Membrane

MEMBRANA	SPESSORE
MCM-41- 5% g/g	0,021 mm
MCM-41 35% g/g	0,026 mm
MCM-41 80% g/g	0,048 mm

**Tabella 8.3b** Spessori membrane

### 8.3.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	ANGOLO DI CONTATTO
MCM-41 5% g/g	79° (lato area)
	70° (lato vetro)
MCM-41 -35% g/g	84° (lato area)
	73° (lato vetro)
MCM-41 -80% g/g	86° (lato area)
	72° (lato vetro)

**Tabella 8.3c :** Angolo di Contatto membrane

### 8.3.1.4 Prove Meccaniche

MCM-41 -35% g/g							
Legends	Nr	S0 mm <sup>2</sup>	EMod N/mm <sup>2</sup>	Rm N/mm <sup>2</sup>	Rm 2 N	{epsilon} Break %	Break
	1	0,26	1240,06	21,25	5,52	1,74	
	2	0,26	1832,2	31,27	8,13	1,92	
	4	0,26	1631,88	26,87	6,99	1,72	
			<b>1568,047</b>	<b>26,463</b>	<b>6,880</b>	<b>1,793</b>	<b>Media</b>
			<b>245,918</b>	<b>4,101</b>	<b>1,068</b>	<b>0,090</b>	<b>Std. Dev</b>

Tabella 8.3d: Prove meccaniche MCM-41 - 35% g/g

### 8.3.1.5 Spettroscopia FT-IR

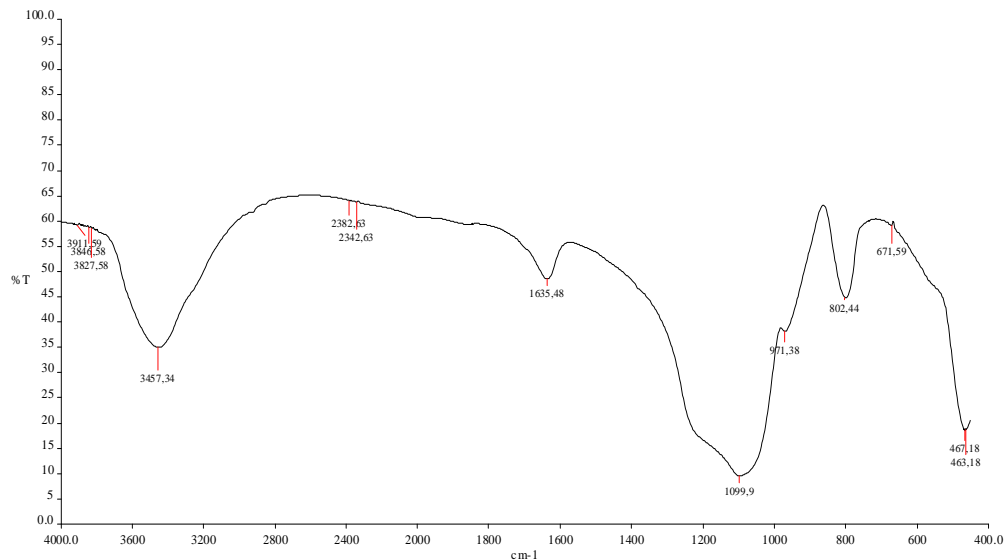
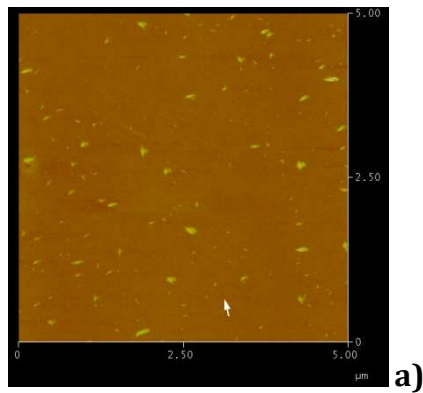


Figura 8.3.1.5a Spettro FT-IR della membrana MCM-41 -80% g/g

### 8.3.1.6 Microscopia a forza atomica (AFM)

La figura 8.3.1.6 a) mostrano le immagini relative all'analisi AFM delle membrane MCM-41 -5% g/g.



**Figura 8.3.1.6 a)** Immagini AFM della Membrana di MCM-41 -5% g/g

Nella tabella 8.3e sono riportati i valori di rugosità delle membrane MCM 41 5% g/g ottenuti attraverso l'analisi di microscopia a forza atomica (AFM).

<b>Rugosità superficie membrana al 5% g/g</b>	
-	2,050
-	2,211
-	2,306
-	2,069

**Tabella 8.3e** Valori di rugosità ottenuti mediante AFM



### 8.3.1.7 ATR

La figura 8.3.1.7. a mostra l'immagine relativa all'analisi ATR della membrana di MCM-41 -80% g/g.

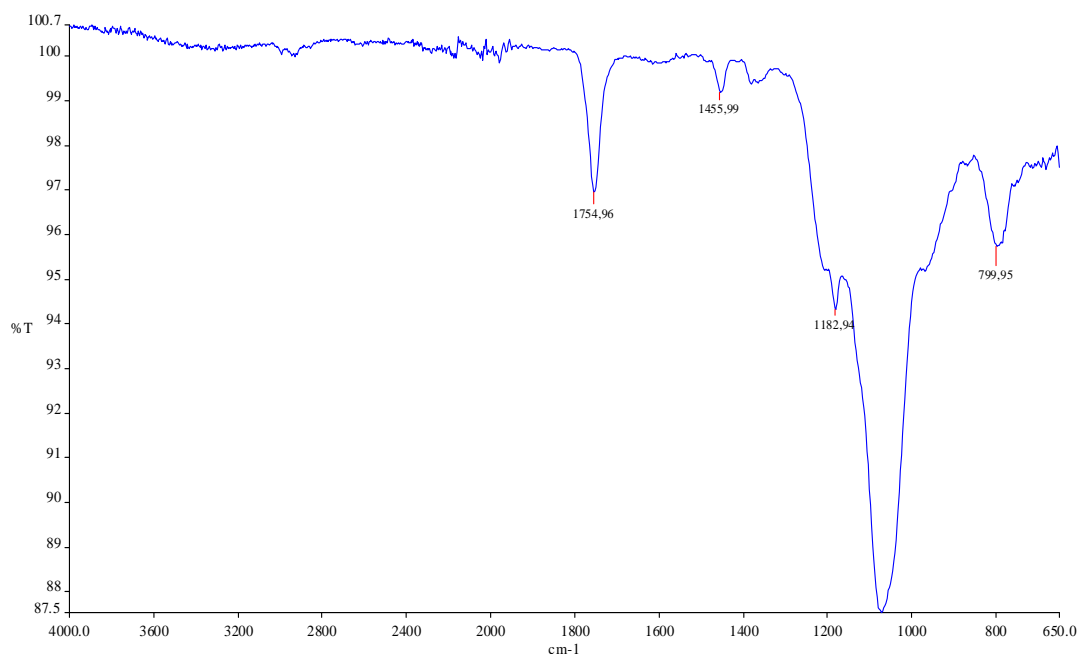


Figura 8.3.1.7.a: Immagine ATR della MCM-41- 80% g/g

## 8.4 Membrana Zeolite L

Sono state preparate membrane di Zeolite L a tre diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- Zeolite L -5% g/g
- Zeolite L -35% g/g
- Zeolite L -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

Tabella 8.4 Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

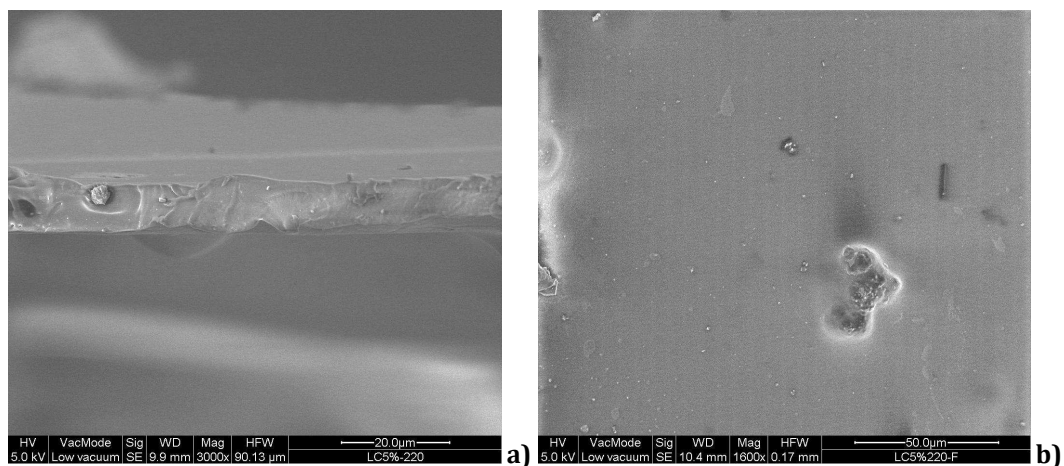
Per la sintesi di:

- Zeolite L -5% g/g sono stati inglobati 0,075 g di cristalli calcinati
- Zeolite L -35% g/g sono stati inglobati 0,525 g di cristalli calcinati
- Zeolite L -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.4.1 Caratterizzazione delle membrane Zeolite L

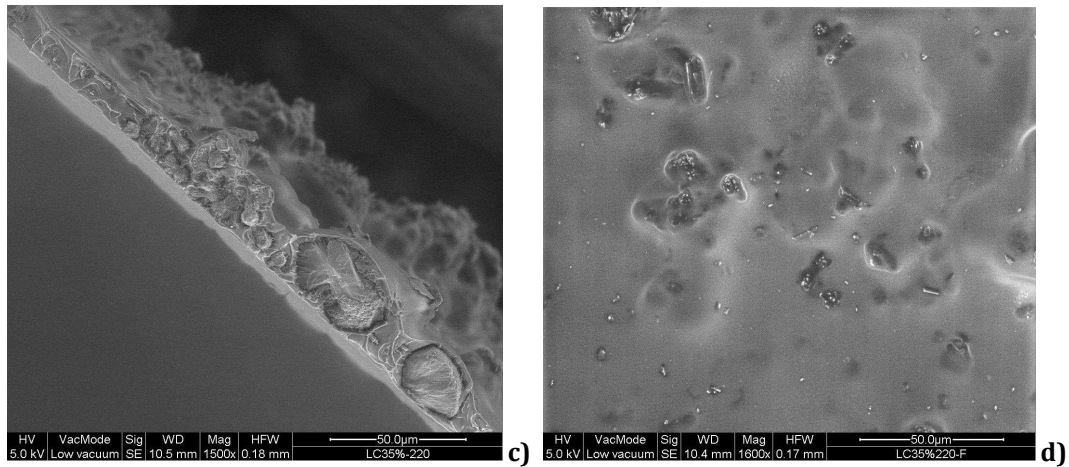
### 8.4.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.4.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Zeolite L -5% g/g.



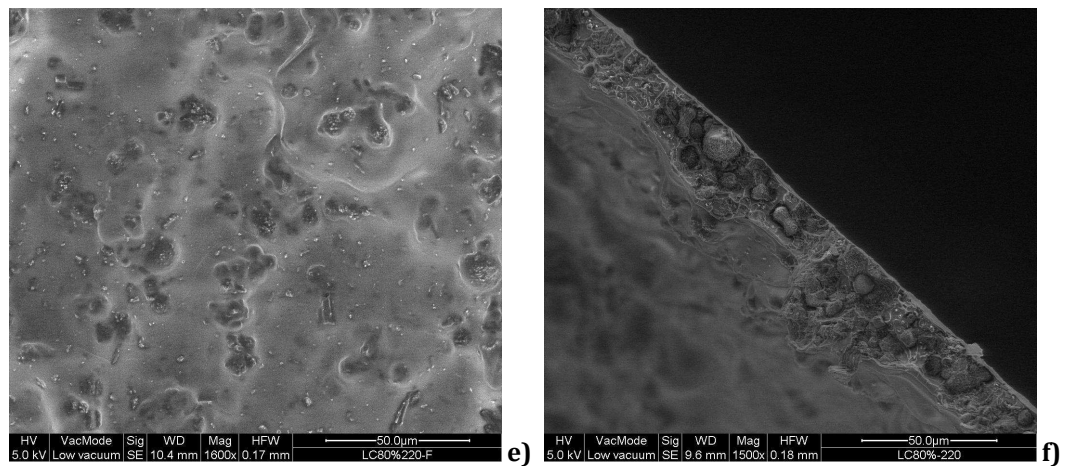
**Figura 8.4.1.1 a)** Sezione della Zeolite L- 5% g/g (3000X), **b)** Superficie della Zeolite L- 5% g/g (1600X)

Le figure 8.4.1.1 c) e d) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Zeolite L -35% g/g.



**Figura 8.4.1.1 c)** Sezione della Zeolite L -35% g/g (1500X), **d)** Superficie della Zeolite L -35% g/g (1600X)

Le figure 8.4.1.1 e) e f) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Zeolite L -80% g/g.



**Figura 8.4.1.1 e)** Sezione della Zeolite L -80% g/g (1600X), **f)** Superficie della Zeolite L -80% g/g (1500X)

### 8.4.1.2 Spessore Membrane

Lo spessore delle membrane aumenta all'aumentare della concentrazione di cristalli nel film polimerico.

MEMBRANA	SPESSORE
Zeolite L- 5% g/g	0,027 mm
Zeolite L -35% g/g	0,032 mm
Zeolite L -80% g/g	0,054 mm

**Tabella 8.4b** Spessori membrane

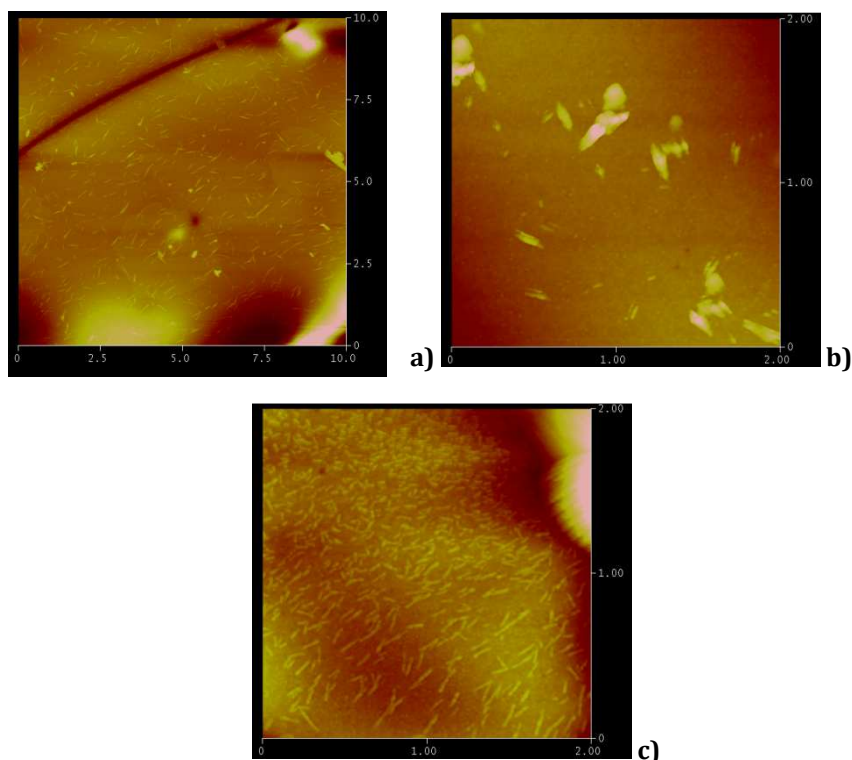
### 8.4.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
Zeolite L -5% g/g	77° (lato area)
	73° (lato vetro)
Zeolite L -35% g/g	80° (lato area)
	75° (lato vetro)
Zeolite L -80% g/g	82° (lato area)
	77° (lato vetro)

**Tabella 8.4c** : Angolo di Contatto membrane

### 8.4.1.4 Microscopia a forza atomica (AFM)

Le figure 8.4.1.4 a), b) e c) mostrano le immagini relative all'analisi AFM delle membrane Zeolite L -5% g/g, 35% g/g e 80% g/g.



**Figura 8.4.1.5** Immagini AFM **a)** Membrana di Zeolite L -5% g/g, **b)** Membrana di Zeolite L -35% g/g **c)** Membrana di Zeolite L -80% g/g

Nella tabella 8.4e sono riportati i valori di rugosità delle membrane Zeolite L- 5% g/g, Zeolite L- 35% g/g e Zeolite L -80% g/g ottenuti attraverso l'analisi di microscopia a forza atomica (AFM).

Rugosità superficie membrana al 5% g/g	Rugosità superficie membrana al 35% g/g	Rugosità superficie membrana al 80% g/g
- 2,831	- 3,199	- 3,7
- 2,724	- 3,018	- 7,5
- 2,399	- 3,173	- 10,8
- 3,532	- 2,678	- 43,5

**Tabella 8.4e** Valori di rugosità ottenuti mediante AFM

### 8.4.1.5 ATR

La figura 8.4.1.5. a mostra l'immagine relativa all'analisi ATR della membrana di Zeolite L -80% g/g.

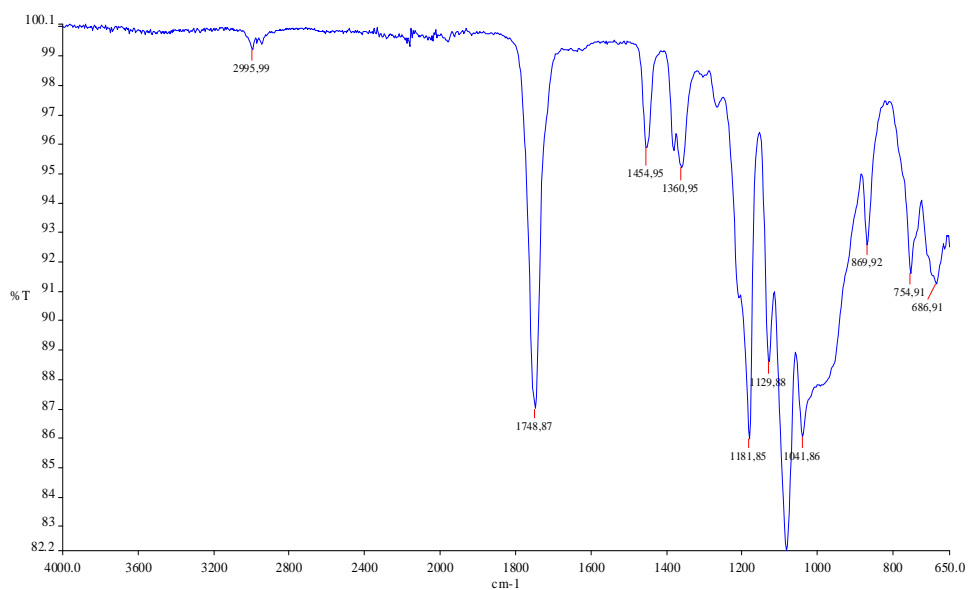


Figura 8.4.1.5.a: Immagine ATR della Zeolite L- 80% g/g

## 8.5 Membrana B-Sil-1

Sono state preparate membrane di B-Sil-1 a tre diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- B-Sil-1 -5% g/g
- B-Sil-1 -35% g/g
- B-Sil-1 -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

Tabella 8.5 Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

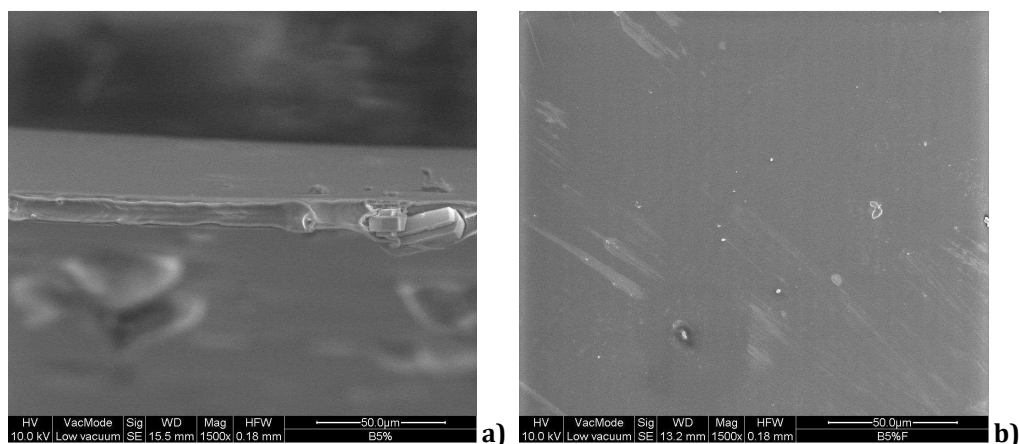
Per la sintesi di:

- B-Sil-1 -5% g/g sono stati inglobati 0,075 g di cristalli calcinati
- B-Sil-1 -35% g/g sono stati inglobati 0,525 g di cristalli calcinati
- B-Sil-1 -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.5.1 Caratterizzazione delle membrane B-Sil-1

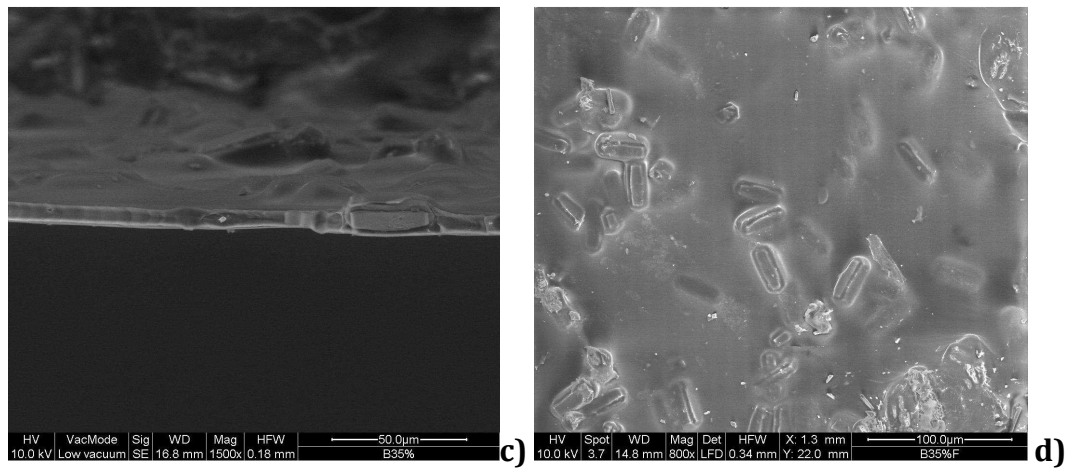
### 8.5.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.5.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana B-Sil-1 -5% g/g.



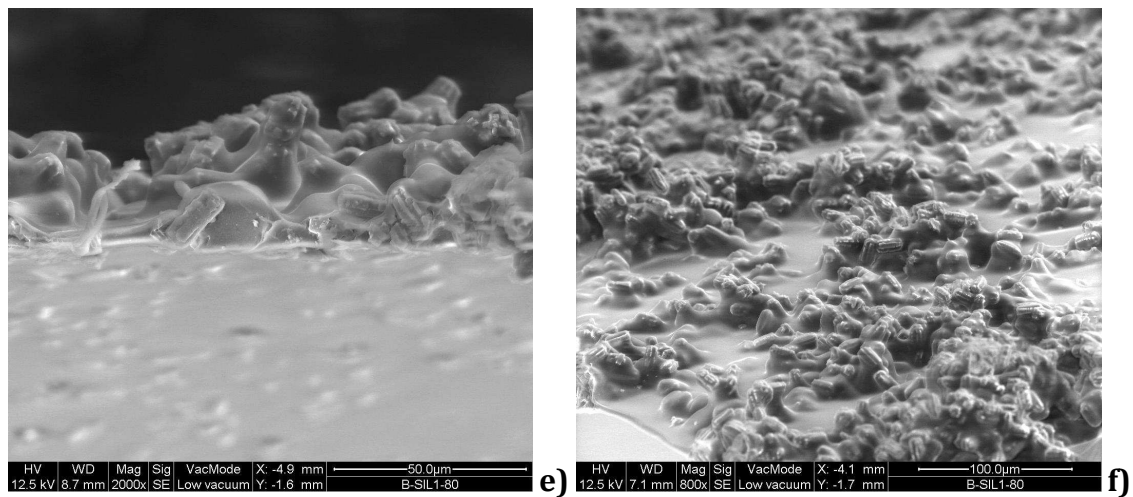
**Figura 8.5.1.1 a)** Sezione della B-Sil-1 -5% g/g (1500X), **b)** Superficie della B-Sil-1 -5% g/g (1500X)

Le figure 8.5.1.1 c) e d) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana B-Sil-1 -35% g/g.



**Figura 8.5.1.1 c)** Sezione della B-Sil-1 -35% g/g (1500X), **d)** Superficie della B-Sil-1 -35% g/g (800X)

Le figure 8.5.1.1 e) e f) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana B-Sil-1- 80% g/g.



**Figura 8.5.1.1 e)** Sezione della B-Sil-1- 80% g/g (2000X), **f)** Superficie della B-Sil-1- 80% g/g (800X)



### 8.5.1.2 Spessore Membrane

Lo spessore delle membrane aumenta all'aumentare della concentrazione di cristalli nel film polimerico.

MEMBRANA	SPESSORE
B-Sil-1 -5% g/g	0,028 mm
B-Sil-1 -35% g/g	0,029 mm
B-Sil-1 -80% g/g	0,051 mm

Tabella 8.5b Spessori membrane

### 8.5.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
B-Sil-1 -5% g/g	76° (lato area) 75° (lato vetro)
B-Sil-1 -35% g/g	73° (lato area) 70° (lato vetro)
B-Sil-1 -80% g/g	75° (lato area) 77° (lato vetro)

Tabella 8.5c : Angolo di Contatto membrane

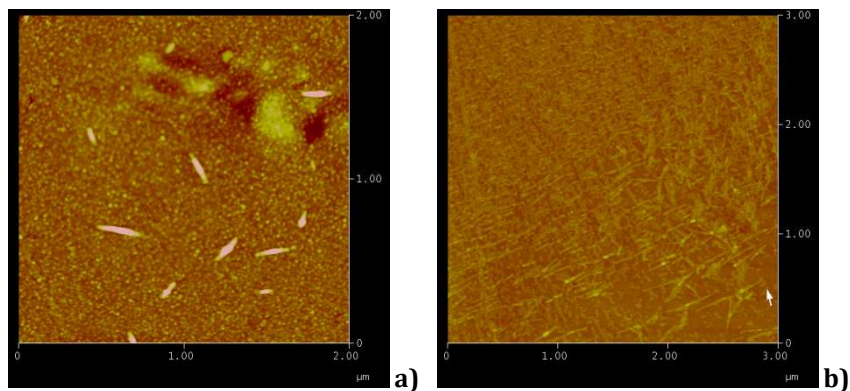
### 8.5.1.4 Prove Meccaniche

B-Sil-1 -80% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,5	225,28	4,87	2,43	4,8	
	2	0,5	196,93	4,37	2,18	3,86	
	3	0,5	229,81	4,78	2,39	4,21	
			<b>217,340</b>	<b>4,673</b>	<b>2,333</b>	<b>4,290</b>	<b>Media</b>
			<b>14,550</b>	<b>0,218</b>	<b>0,110</b>	<b>0,388</b>	<b>Std. Dev</b>

Tabella 8.5d: Prove meccaniche B-Sil-1- 80% g/g

### 8.5.1.6 Microscopia a forza atomica (AFM)

Le figure 8.5.1.5 a) e b) mostrano le immagini relative all'analisi AFM delle membrane B-Sil-1 -5% g/g e 80% g/g.



**Figura 8.5.1.5** Immagini AFM **a)** Membrana di B-Sil-1- 5% g/g, **b)** Membrana di B-Sil-1- 80% g/g

Nella tabella 8.5e sono riportati i valori di rugosità delle membrane B-Sil-1- 5% g/g e B-Sil-1- 80% g/g ottenuti attraverso l'analisi di microscopia a forza atomica (AFM).

Rugosità superficie membrana al 5% g/g	Rugosità superficie membrana al 80% g/g
- 1,669	- 2,617
- 1,503	- 2,027
- 1,878	- 2,427
- 1,550	- 2,521

**Tabella 8.5e** Valori di rugosità ottenuti mediante AFM

### 8.6 Membrana B-Sil-1 4TPABr

Sono state preparate membrane di B-Sil-1 4TPABr a due diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- B-Sil-1 4 TPABr -70% g/g
- B-Sil-1 4TPABr -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.6a:** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

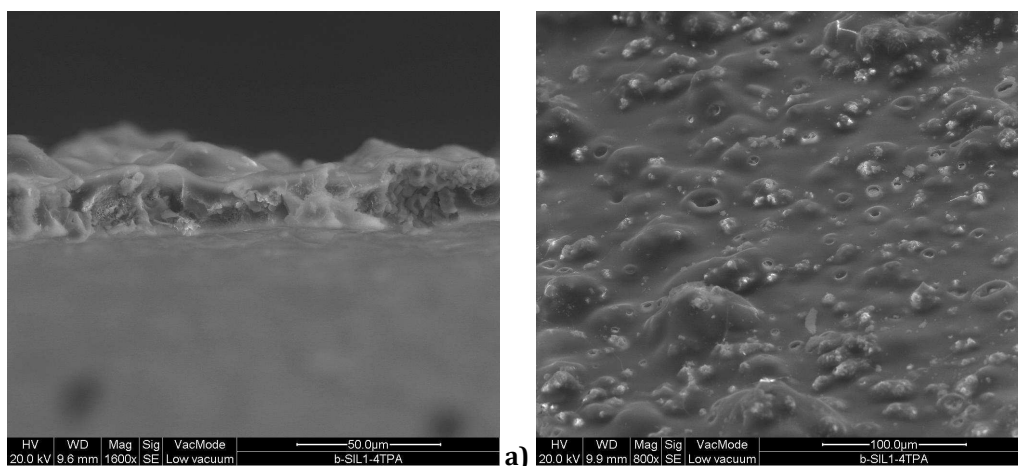
Per la sintesi di:

- B-Sil-1 4 TPABr -70% g/g sono stati inglobati 1,05 g di cristalli calcinati
- B-Sil-1 4TPABr -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.6.1 Caratterizzazione delle membrane B-Sil-1 4 TPABr

### 8.6.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.6.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana B-Sil-1 4TPABr -80% g/g.



**Figura 8.6.1.1 a)** Sezione della B-Sil-1 4TPABr -80% g/g (1600X) **b)** Superficie della B-Sil-1 4TPABr- 80% g/g (800X)

### 8.6.1.2 Spessore Membrane

Lo spessore delle membrane aumenta all'aumentare della concentrazione di cristalli nel film polimerico.

MEMBRANA	SPESSORE
B-Sil-1 4 TPABr -70% g/g	0,037 mm
B-Sil-1 4 TPABr -80% g/g	0,055 mm

**Tabella 8.6b:** Spessori Membrane

### 8.6.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
B-Sil-1 4TPABr -70% g/g	82° (lato area) 74° (lato vetro)
B-Sil-1 4TPABr -80% g/g	79° (lato area) 77° (lato vetro)

**Tabella 8.6c:** Angolo di contatto Membrane

## 8.7 Membrana B-V-Sil-1 4TPABr

Sono state preparate membrane di B-V-Sil-1 4TPABr a due diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- B-V-Sil-1 4 TPABr -70% g/g
- B-V-Sil-1 4TPABr -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.7a:** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

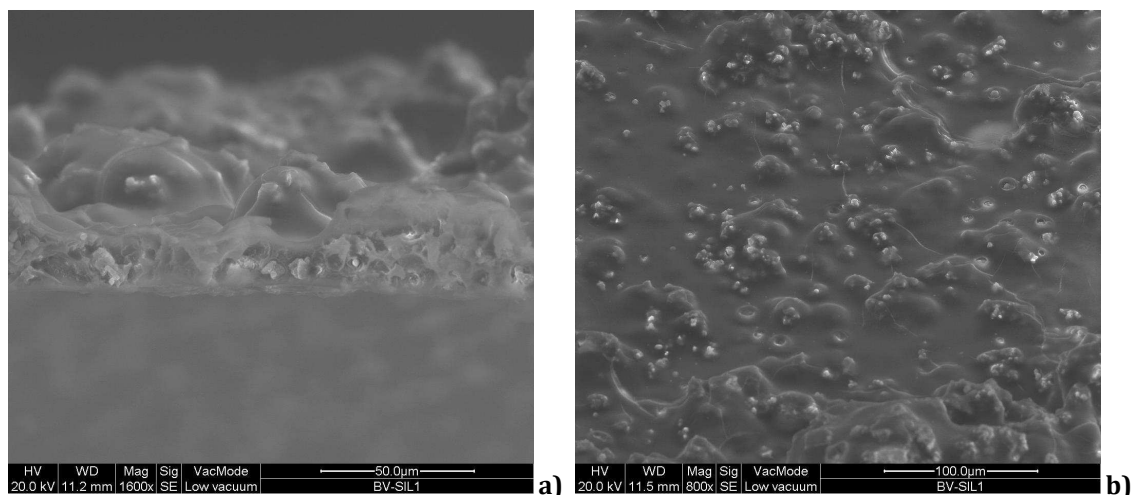
Per la sintesi di:

- B-V-Sil-1 4 TPABr -70% g/g sono stati inglobati 1,05 g di cristalli calcinati
- B-V-Sil-1 4TPABr -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.7.1 Caratterizzazione delle membrane B-V-Sil-1 4 TPABr

### 8.7.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.7.1.1 a) e b) e mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana B-V-Sil-1 4TPABr- 80% g/g.



**Figura 8.7.1.1 a)** Sezione della B-V-Sil-1 4TPABr -80% g/g (1600X), **b)** Superficie della B-V-Sil-1 4TPABr -80% g/g (800X)

### 8.7.1.2 Spessore Membrane

Lo spessore delle membrane aumenta all'aumentare della concentrazione di cristalli nel film polimerico.

MEMBRANA	SPESSORE
B-V-Sil-1 4 TPABr -70% g/g	0,039 mm
B-V-Sil-1 4 TPABr -80% g/g	0,054 mm

**Tabella 8.7b:** Spessori Membrane

### 8.7.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
B-V-Sil-1 4TPABr -70% g/g	80° (lato area) 72° (lato vetro)
B-V-Sil-1 4TPABr -80% g/g	78° (lato area) 75° (lato vetro)

**Tabella 8.7c:** Angolo di contatto Membrane

### 8.8 Membrana N-Sil-1

Sono state preparate membrane di N-Sil-1 a tre diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- N-Sil-1 -5% g/g
- N-Sil-1 -35% g/g
- N-Sil-1 -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.8a:** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

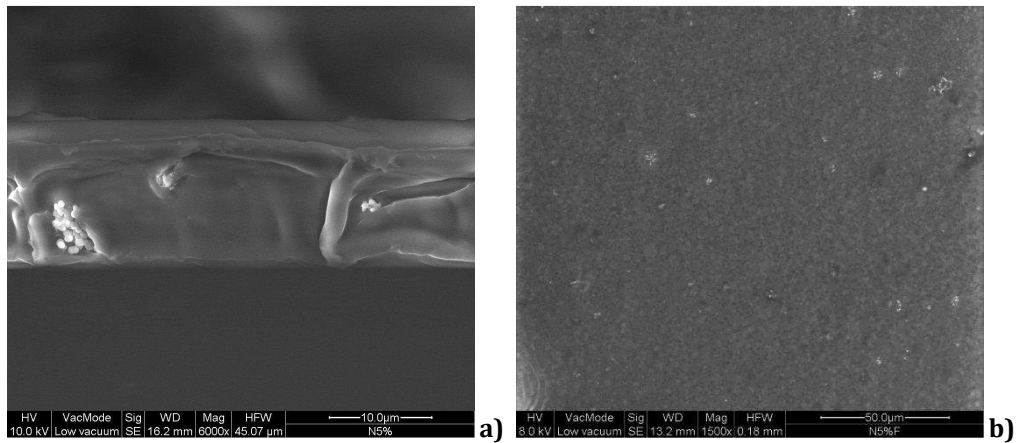
Per la sintesi di:

- N-Sil-1 -5% g/g sono stati inglobati 0,075 g di cristalli calcinati
- N-Sil-1 -35% g/g sono stati inglobati 0,525 g di cristalli calcinati
- N-Sil-1 -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.8.1 Caratterizzazione delle membrane N-Sil-1

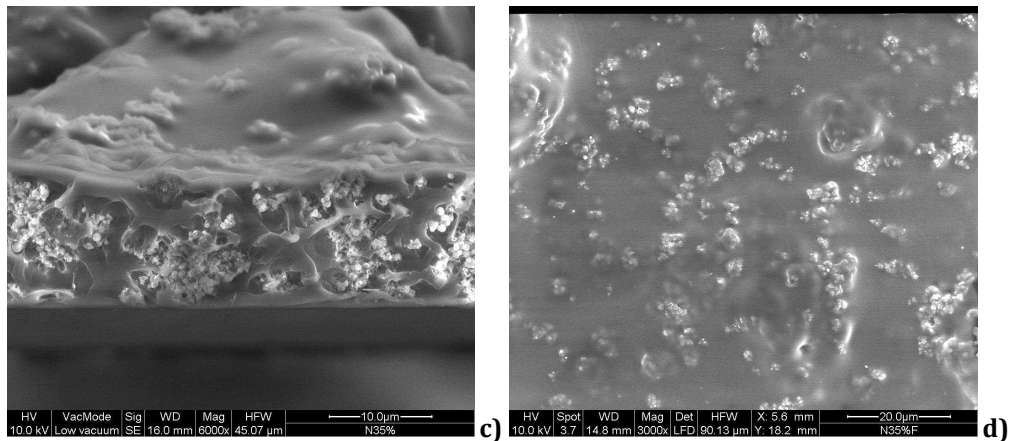
### 8.8.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.8.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana N-Sil-1 5% g/g.



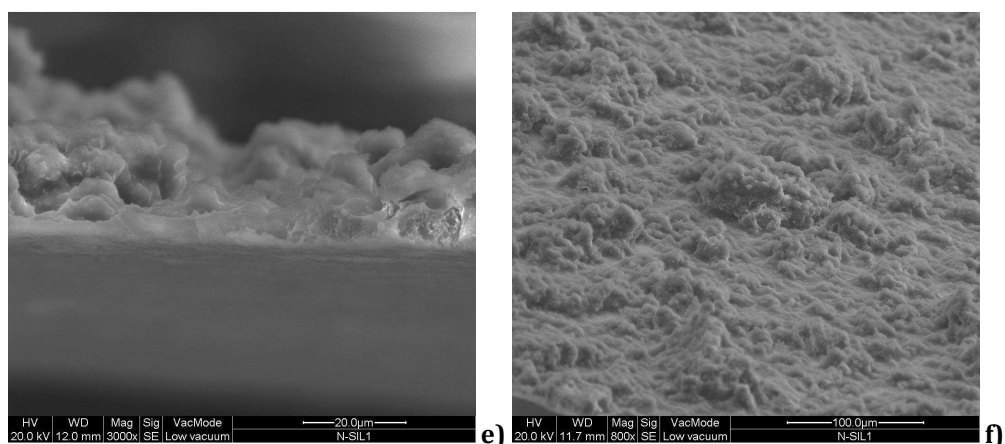
**Figura 8.8.1.1 a)** Sezione della N-Sil-1 -5% g/g (6000X), **b)** Superficie della N-Sil-1 -5% g/g (1500X)

Le figure 8.8.1.1 c) e d) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana N-Sil-1 -35% g/g.



**Figura 8.8.1.1 c)** Sezione della N-Sil-1 -35% g/g (6000X), **d)** Superficie della N-Sil-1 -35% g/g (3000X)

Le figure 8.8.1.1 e) e f) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana N-Sil-1 -80% g/g.



**Figura 8.8.1.1 e)** Sezione della N-Sil-1 -80% g/g (3000X), **f)** Superficie della N-Sil-1 -80% g/g (800X)

### 8.8.1.2 Spessore Membrane

MEMBRANA	SPESSORE
N-Sil-1 -5% g/g	0,030 mm
N-Sil-1 -35% g/g	0,042 mm
N-Sil-1 -80% g/g	0,050 mm

**Tabella 8.8b** Spessori membrane

### 8.8.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
N-Sil-1 -5% g/g	73° (lato area)
	78° (lato vetro)
N-Sil-1 -35% g/g	80° (lato area)
	77° (lato vetro)
N-Sil-1 -80% g/g	80° (lato area)
	77° (lato vetro)

**Tabella 8.8c :** Angolo di Contatto membrane



### 8.8.1.4 Prove Meccaniche

N-Sil-1 -80% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,27	451,85	5,09	1,37	2,22	
	2	0,27	589,54	6,19	1,67	1,83	
	3	0,27	504,17	5,44	1,47	2,1	
			<b>515,187</b>	<b>5,573</b>	<b>1,503</b>	<b>2,050</b>	<b>Media</b>
			<b>56,749</b>	<b>0,459</b>	<b>0,125</b>	<b>0,163</b>	<b>Std. Dev</b>

**Tabella 8.8d:** Prove meccaniche N-Sil-1 -80% g/g

## 8.7 Membrana Co-Sil-1

Sono state preparate membrane di Co-Sil-1 a 2 diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- Co-Sil-1 -70% g/g
- Co-Sil-1 -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.7a** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

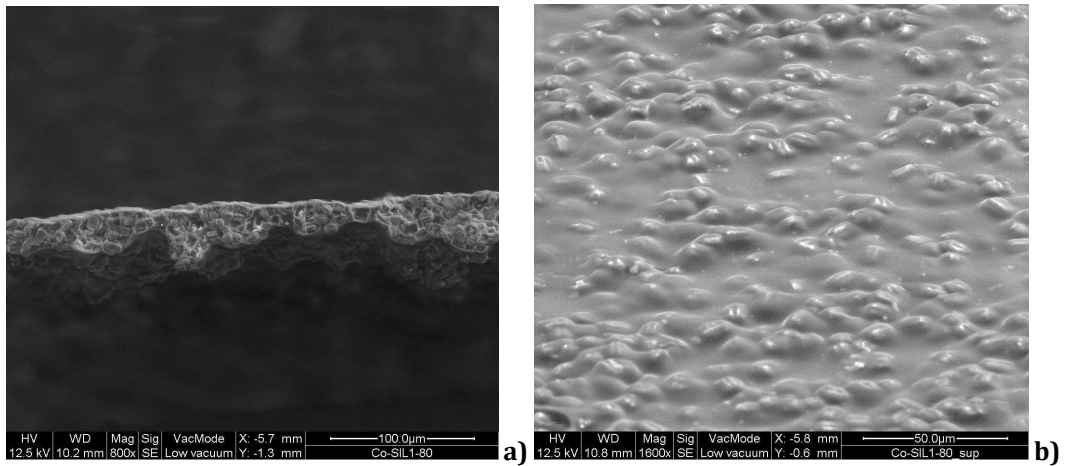
Per la sintesi di:

- Co-Sil-1 -70% g/g sono stati inglobati 1,05 g di cristalli calcinati
- Co-Sil-1 -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

### 8.7.1 Caratterizzazione delle membrane Co-Sil-1

#### 8.7.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.7.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Co-Sil-1 -80% g/g.



**Figura 8.7.1.1 a)** Sezione della Co-Sil-1 -80% g/g (800X), **b)** Superficie della Co-Sil-1 -80% g/g (1600X)

### 8.7.1.2 Spessore Membrane

MEMBRANA	SPESSORE
Co-Sil-1 -70% g/g	0,051 mm
Co-Sil-1 -80% g/g	0,066 mm

**Tabella 8.7b** Spessori membrane

### 8.7.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	ANGOLO DI CONTATTO
Co-Sil-1 -70% g/g	66° (lato area)
	77° (lato vetro)
Co-Sil-1 -80% g/g	68° (lato area)
	67° (lato vetro)

**Tabella 8.7c :** Angolo di Contatto membrane

### 8.7.1.4 Prove Meccaniche

Co-Sil-1 -70% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,51	526,83	9,69	4,94	3,43	
	2	0,51	659,52	11,54	5,89	3,18	
	3	0,51	500,24	9,08	4,63	3,23	
			<b>562,197</b>	<b>10,103</b>	<b>5,153</b>	<b>3,280</b>	<b>Media</b>
			<b>69,669</b>	<b>1,046</b>	<b>0,536</b>	<b>0,108</b>	<b>Std. Dev</b>

Tabella 8.7d: Prove meccaniche Co-Sil-1 -70% g/g

Co-Sil-1 -80% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,66	312,42	7,08	4,67	3,27	
	2	0,66	232,85	4,41	2,91	1,92	Scartata; pre-load troppo alto
	3	0,66	332,83	6,8	4,49	4,45	
			<b>322,625</b>	<b>6,940</b>	<b>4,580</b>	<b>3,860</b>	<b>Media</b>
			<b>10,205</b>	<b>0,140</b>	<b>0,090</b>	<b>0,590</b>	<b>Std. Dev</b>

Tabella 8.7e: Prove meccaniche Co-Sil-1 -80% g/g

## 8.8 Membrana Co-Sil-1 Al(NO3)3

Sono state preparate membrane di Co-Sil-1 Al(NO3)3 a 2 diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- Co-Sil-1 Al(NO3)3 -70% g/g
- Co-Sil-1 Al(NO3)3 -80% g/g

Cloroformio	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
PLA	

Tabella 8.8a Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

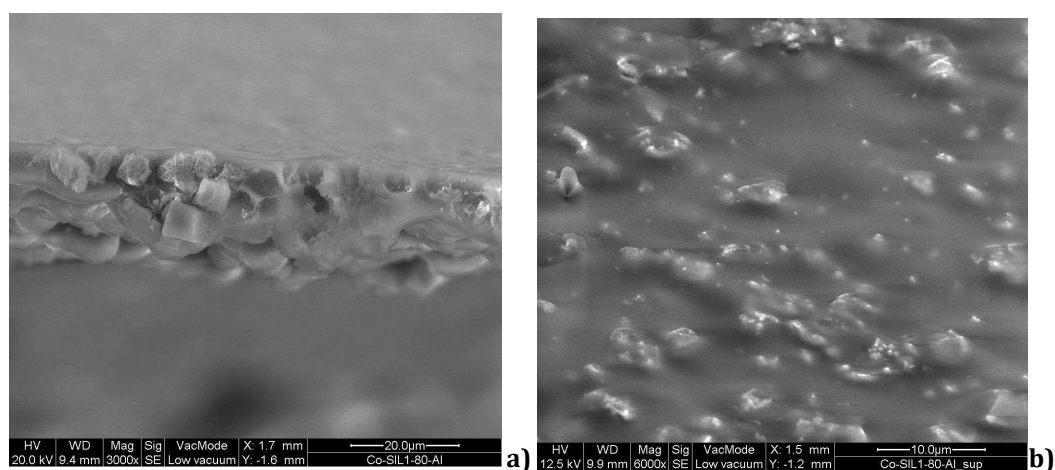
Per la sintesi di:

- Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -70% g/g sono stati inglobati 1,05 g di cristalli calcinati
- Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.8.1 Caratterizzazione delle membrane Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

### 8.8.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.8.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g.



**Figura 8.8.1.1 a)** Sezione della Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g (3000X), **b)** Superficie della Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g (6000X)

### 8.8.1.2 Spessore Membrane

MEMBRANA	SPESSORE
Co-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -70% g/g	0,090 mm
Co-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -80% g/g	0,039 mm

**Tabella 8.8b** Spessori membrane

### 8.8.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
Co-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -70% g/g	80° (lato area) 71° (lato vetro)
Co-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -80% g/g	81° (lato area) 71° (lato vetro)

Tabella 8.8c : Angolo di Contatto membrane

### 8.8.1.4 Prove Meccaniche

Co-Sil-1 (Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) - 70% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,9	320,39	5,57	5,01	2,16	
	2	0,9	306,55	5,15	4,63	1,83	
	3	0,9	305,05	5,41	4,87	2,47	
	4	0,9	317,92	5,48	4,93	2,13	
			<b>312,478</b>	<b>5,403</b>	<b>4,860</b>	<b>2,148</b>	<b>Media</b>
			<b>6,755</b>	<b>0,156</b>	<b>0,142</b>	<b>0,227</b>	<b>Std. Dev</b>

Tabella 8.8d: Prove meccaniche Co Sil 1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -70% g/g

Co-Sil-1 (Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) - 80% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,39	411,32	6,73	2,63	2,17	
	2	0,39	416,67	7,15	2,79	2,81	
	3	0,39	412,09	6,74	2,63	2,26	
			<b>413,360</b>	<b>6,873</b>	<b>2,683</b>	<b>2,413</b>	<b>Media</b>
			<b>2,362</b>	<b>0,196</b>	<b>0,075</b>	<b>0,283</b>	<b>Std. Dev</b>

Tabella 8.8e: Prove meccaniche Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g

## 8.9 Membrana Fe-Sil-1

Sono state preparate membrane di Fe-Sil-1 a 3 diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- Fe-Sil-1 -35% g/g
- Fe-Sil-1 -70% g/g
- Fe-Sil-1 -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

**Tabella 8.9a** Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

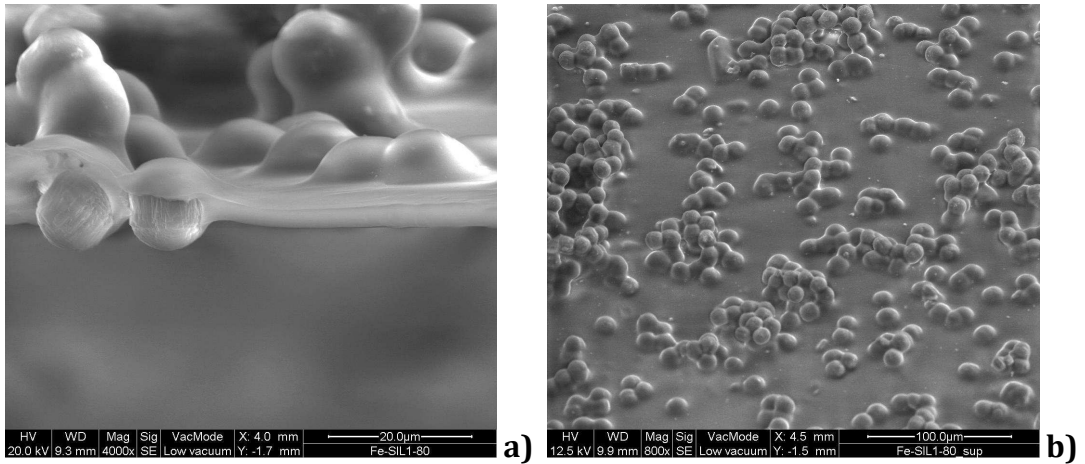
Per la sintesi di:

- Fe-Sil-1 -35% g/g sono stati inglobati 0,525 g di cristalli calcinati
- Fe-Sil-1 -70% g/g sono stati inglobati 1,05 g di cristalli calcinati
- Fe-Sil-1 -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

### 8.9.1 Caratterizzazione delle membrane Fe-Sil-1

#### 8.9.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.9.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Fe-Sil-1 -80% g/g.



**Figura 8.9.1.1 a)** Sezione della Fe-Sil-1 -80% g/g (4000X) e **b)** Superficie della Fe-Sil-1 -80% g/g (800X)

### 8.9.1.2 Spessore Membrane

MEMBRANA	SPESSORE
Fe-Sil-1 -35% g/g	0,020
Fe-Sil-1 -70% g/g	0,042 mm
Fe-Sil-1 -80% g/g	0,041 mm

**Tabella 8.9b** Spessori membrane

### 8.9.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	Angolo di contatto
Fe-Sil-1 -35% g/g	71° (lato area)
	55° (lato vetro)
Fe-Sil-1 -70% g/g	81° (lato area)
	68° (lato vetro)
Fe-Sil-1 -80% g/g	80° (lato area)
	72° (lato vetro)

**Tabella 8.9c** : Angolo di Contatto membrane

### 8.9.1.4 Prove Meccaniche

Fe-Sil-1 -35% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,2	905,22	16,16	3,23	2,32	
	3	0,2	543,28	8,78	1,76	1,84	
	4	0,2	805,91	15,26	3,05	2,46	
			<b>751,470</b>	<b>13,400</b>	<b>2,680</b>	<b>2,207</b>	<b>Media</b>
			<b>152,693</b>	<b>3,287</b>	<b>0,655</b>	<b>0,265</b>	<b>Std. Dev</b>

**Tabella 8.9d:** Prove meccaniche Fe-Sil-1 -35% g/g

Fe-Sil-1 -70% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,42	209,61	3,22	1,35	1,51	
	2	0,42	213,76	3,32	1,4	1,59	
	3	0,42	256,12	3,04	1,27	1,03	
			<b>226,497</b>	<b>3,193</b>	<b>1,340</b>	<b>1,377</b>	<b>Media</b>
			<b>21,015</b>	<b>0,116</b>	<b>0,054</b>	<b>0,247</b>	<b>Std. Dev</b>

**Tabella 8.9d:** Prove meccaniche Fe-Sil-1 -70% g/g

Fe-Sil-1- 80% g/g		S0	EMod	Rm	Rm 2	{epsilon} Break	
Legends	Nr	mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N/mm <sup>2</sup>	N	%	
	1	0,41	484,37	6,37	2,61	1,97	
	2	0,41	540,14	7,33	3	2,45	
	3	0,41	437,12	5,91	2,42	2,08	
	4	0,41	358,15	4,26	1,75	1,21	
			<b>454,945</b>	<b>5,968</b>	<b>2,445</b>	<b>1,928</b>	<b>Media</b>
			<b>66,729</b>	<b>1,111</b>	<b>0,452</b>	<b>0,451</b>	<b>Std. Dev</b>

**Tabella 8.9e:** Prove meccaniche Fe-Sil-1- 80% g/g



### 8.9.1.5 ATR

La figura 8.9.1.5. a mostra l'immagine relativa all'analisi ATR della membrana di MCM-41 -80% g/g.

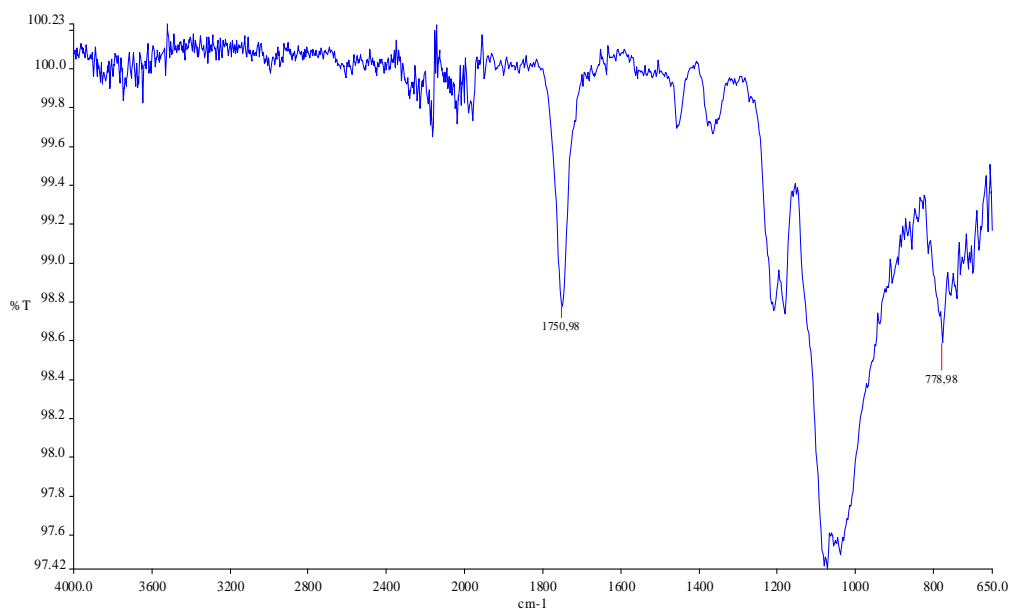


Figura 8.9.1.5.a: Immagine ATR della Fe-Sil-1 -80% g/g

## 8.10 Membrana Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Sono state preparate membrane di Co-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> a 2 diverse percentuali di concentrazione di cristalli zeolitici:

- Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -70% g/g
- Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g

<b>Cloroformio</b>	CARLO ERBA, 99,5%, FW: 119.38g/mol
<b>PLA</b>	

Tabella 8.10a Elenco dei reattivi utilizzati

Per ogni membrana vengono utilizzati 12,5 ml di cloroformio e 1,5 g di PLA, per un totale di 20 g.

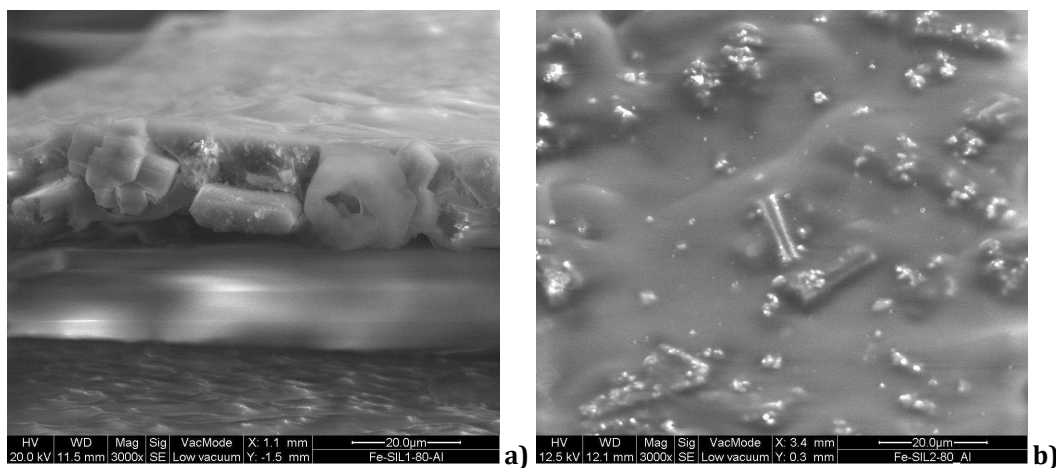
Per la sintesi di:

- Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -70% g/g sono stati inglobati 1,05 g di cristalli calcinati
- Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g sono stati inglobati 1,20 g di cristalli calcinati

## 8.10.1 Caratterizzazione delle membrane Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

### 8.10.1.1 Analisi morfologica (SEM)

Le figure 8.10.1.1 a) e b) mostrano le immagini relative alla sezione ed alla superficie della membrana Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g.



**Figura 8.10.1.1 a)** Sezione della Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g (3000X) **b)** Superficie della Fe-Sil-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> -80% g/g (3000X)

### 8.10.1.2 Spessore Membrane

MEMBRANA	SPESSORE
Fe-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -70% g/g	0,045 mm
Fe-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -80% g/g	0,047 mm

**Tabella 8.10b** Spessori membrane

### 8.10.1.3 Angolo di Contatto

MEMBRANA	ANGOLO DI CONTATTO
Fe-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -70% g/g	80° (lato area) 69° (lato vetro)
Fe-Sil-1 Al(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -80% g/g	83° (lato area) 67° (lato vetro)

**Tabella 8.10c** : Angolo di Contatto membrane

# Capitolo 9

---

## PARTE SPERIMENTALE

### ***-ADSORBIMENTO-***

#### **9.1 Adsorbimento di Famotidina su materiali zeolitici**

Le membrane e i cristalli zeolitici, sintetizzati e caratterizzati, sono stati utilizzati per le misure di adsorbimento di Famotidina. In particolare, in questo lavoro di tesi, sono stati riportati i dati più significativi relativi all'adsorbimento sulla G-Sil-2.

La Famotidina risulta stabile in soluzione di metanolo e di etanolo.

Essa può essere determinata spettrofotometricamente in maniera quantitativa in tali soluzioni dall'analisi della banda a 297 nm.

Infatti, nell'intervallo di concentrazione compreso tra 5 e 15 µg/mL esiste una relazione lineare tra l'adsorbanza e la concentrazione del farmaco.

Questa analisi, quindi, è molto utile perché, per soluzioni molto diluite, essa è direttamente proporzionale alla concentrazione della soluzione incognita e l'equazione che regola questa proporzionalità è la legge di Lambert-Beer.

E' possibile rilevare e quantificare, pertanto, il grado di adsorbimento del farmaco sulle diverse strutture zeolitiche, sfruttando questo tipo di analisi.

La determinazione del farmaco adsorbito è determinato sottraendo dal farmaco totale quello in forma libera:

$$\text{Farmaco}_{\text{adsorbito}} = \text{Farmaco}_{\text{totale}} - \text{Farmaco}_{\text{libero}}$$

## 9.2 Costruzione della retta di taratura per l'analisi spettrofotometrica

L'analisi è effettuata utilizzando uno spettrofotometro Shimadzu UV-160-A.

La determinazione quantitativa viene condotta per confronto, costruendo una retta di taratura, con soluzioni a concentrazioni note, e registrando l'assorbanza dei campioni incogniti.

Per costruire la retta di taratura si preparano degli standards a diversa concentrazione, solubilizzando x g di Famotidina in metanolo.

Nella Tabella 9.2.a è riportato l'elenco dei reattivi usati per le prove di adsorbimento di Famotidina sulle zeoliti.

<b>FAMOTIDINA</b>	SIGMA, SOLIDO, FW=337,48
<b>METANOLO</b>	Carlo Erba, 99,9%, liquido, FW=32,042

**Tabella 9.2.a:** Elenco dei reattivi

Gli standards preparati sono i seguenti:

- 5 µg/mL
- 8 µg/mL
- 10 µg/mL
- 15 µg/mL

Si prelevano da ciascuno standard circa 1300 µL che vengono messi nelle cuvettes. Si preparano altre due cuvettes contenenti metanolo, ossia il "bianco". A questo punto si procede con la costruzione della retta di taratura. Prima si fa la linea di base utilizzando le due cuvettes contenenti il "bianco" e poi si inseriscono le concentrazioni degli standards, partendo dal più diluito al più concentrato, quindi dalle concentrazioni note e dall'assorbanza si costruisce la retta di taratura.

### **9.3 Adsorbimento di Famotidina su cristalli zeolitici**

Le prove di adsorbimento sono state condotte su zeoliti con diversa composizione chimica, struttura e morfologia.

Zeolite utilizzata per l'adsorbimento:

- G-Sil-2

10 mg di zeolite vengono messi a contatto con 10 mg di soluzione di Famotidina (150 µg/mL).

Per l'analisi spettrofotometrica viene prelevato il surnatante contenente il farmaco in forma libera, non adsorbito sulla zeolite.

Al termine del tempo stabilito, si effettua una centrifugazione a 6000 rpm per la durata di 30 minuti e si prelevano, successivamente, 1300 µL della soluzione surnatante e contenente il farmaco libero in soluzione che viene, poi, posto nella cuvette ed analizzato allo spettrofotometro.

### **9.4 Analisi Spettrofotometrica**

Si preparano le seguenti cuvettes:

- 2 cuvettes contenenti 1300 µL di metanolo(bianco);
- 5 cuvettes contenenti gli standards (5-8-10-15-150 µg/mL);
- Cuvettes contenenti il farmaco libero(1300 µL di surnatante prelevati dai vari campioni a diversi tempi e temperature diverse).

Dopo aver costruito la retta di taratura, le cuvettes vengono inserite una alla volta nella cella di lettura spettrofotometrica. Dalla concentrazione ottenuta si risale alla concentrazione di farmaco adsorbito, quindi alla percentuale di adsorbimento di farmaco sulla zeolite.

### **9.5 Adsorbimento di Famotidina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici di G-Sil-2.**

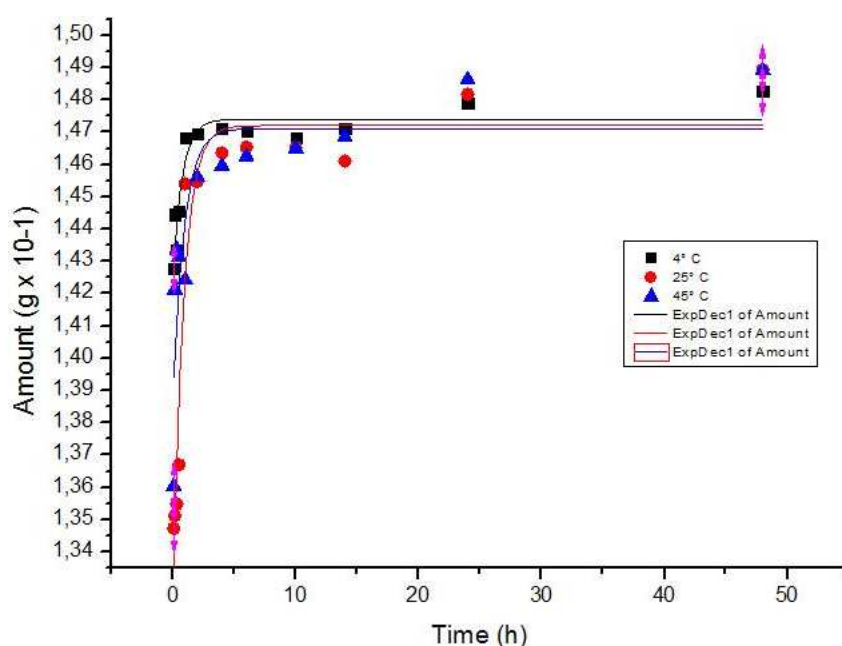
Allo scopo di valutare la modalità di adsorbimento della Famotidina sulla G-Sil-2, sono state effettuate delle prove al variare del tempo di incubazione e della temperatura.

Tali prove sono state condotte prelevando il surnatante dopo 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 1 h, 2h, 4h, 6h, 10h, 14h, 24h, 48h di incubazione a tre diverse temperature, rispettivamente 4°C, 25°C e 45°C.

10 mg di G-Sil-2 sono stati messi a contatto con una soluzione di Famotidina 15µg/ml.

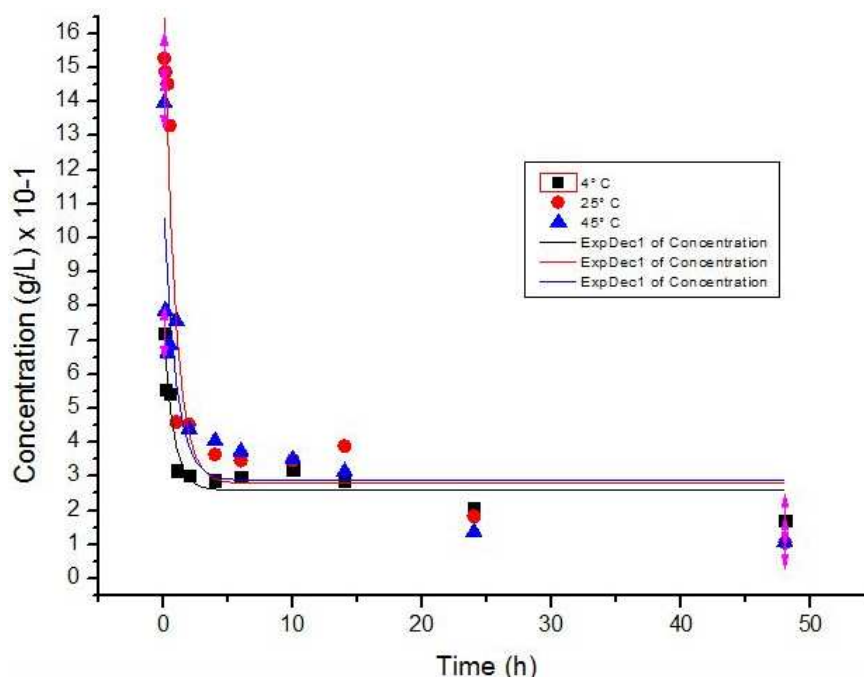
I grafici che mostrano l'adsorbimento sono stati elaborati con ORIGIN Pro 8.1.

La figura 9.5.a mostra il grafico della cinetica di adsorbimento di Famotidina su G-Sil-2 alle tre diverse temperature in funzione della quantità adsorbita.



**Figura 9.5.a:** Cinetica adsorbimento di Famotidina su G-Sil-2 a tre diverse T in funzione della quantità adsorbita

La figura 9.5.b mostra il grafico della cinetica di adsorbimento di Famotidina su G-Sil-2 alle tre diverse temperature in funzione della concentrazione.



**Figura 9.5.b:** Cinetica adsorbimento di Famotidina su G-Sil-2 a tre diverse T in funzione della concentrazione

## 9.6 Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli zeolitici

I cristalli zeolitici sintetizzati e caratterizzati sono stati utilizzati per effettuare le prove di adsorbimento con il farmaco antitumorale Doxorubicina. In particolare verranno riportati i dati più significativi relativi all'adsorbimento su G-Sil-2, MCM-41 e Zeolite L. La Doxorubicina è stata utilizzata sotto forma di soluzione acquosa acida (pH=3). Tale soluzione risulta, infatti, stabile a temperatura ambiente e l'analisi spettrofotometrica UV-vis di soluzioni diluite, effettuata alla lunghezza d'onda di 480 nm, permette l'analisi quantitativa del farmaco. Difatti, nell'intervallo di concentrazione compreso tra i 20 e i 300 µg/ml esiste una relazione lineare tra l'assorbanza e la concentrazione della Doxorubicina (legge di Lambert-Beer) al fine di valutarne l'adsorbimento.

## 9.7 Costruzione della retta di taratura per l'analisi spettrofotometrica

L'analisi è stata effettuata utilizzando uno spettrofotometro Shimadzu UV-160-A. La determinazione quantitativa è stata condotta costruendo una retta di taratura con soluzioni a concentrazioni note e registrando l'assorbanza dei campioni incogniti. Nella Tabella 9.7 è riportato l'elenco dei reattivi usati per le prove di adsorbimento di Doxorubicina sulle zeoliti.



<b>Doxorubicina cloridrato</b>	Pfizer; soluzione 50mg/25ml
<b>NaCl</b>	CARLO ERBA, solido
<b>HCl</b>	CARLO ERBA, soluzione al 33%
<b>H<sub>2</sub>O dist.</b>	

**Tabella 9.7.a:** Elenco dei reattivi

Gli standards preparati sono i seguenti:

- 1 µg/ml
- 2 µg/ml
- 5 µg/ml
- 10 µg/ml
- 20 µg/ml
- 50 µg/ml
- 100 µg/ml
- 200 µg/ml
- 300 µg/ml

Dapprima sono state preparate due cuvettes, contenenti una soluzione acquosa salina di NaCl, le quali costituiranno il “bianco” e saranno utilizzate per tracciare la linea di base. Successivamente, sono state analizzate le cuvettes contenenti gli standards di Doxorubicina preparati, partendo dal più diluito per arrivare a quello più concentrato. Dai valori sperimentali ottenuti per l’assorbanza degli standard a concentrazione nota, è possibile ricavare la retta di taratura.

## 9.8 Analisi Spettrofotometrica

Si preparano le seguenti cuvettes:

- 2 cuvettes contenenti 1300 µL di soluzione acquosa di NaCl(bianco);
- 9 cuvettes contenenti gli standards (1-2-5-10-20-50-100-200-300 µg/mL);

- Cuvettes contenenti il farmaco libero(1300 µL di surnatante prelevati dai vari campioni a diversi tempi e temperature diverse).

Dopo aver costruito la retta di taratura, le cuvettes vengono inserite una alla volta nella cella di lettura spettrofotometrica. Dalla concentrazione ottenuta si risale alla concentrazione di farmaco adsorbito, quindi alla percentuale di adsorbimento di farmaco sulla zeolite.

## **9.9 Adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici.**

Allo scopo di valutare la modalità di adsorbimento della Doxorubicina sui cristalli zeolitici, sono state effettuate delle prove al variare del tempo di incubazione e della temperatura.

Le prove di adsorbimento sono state effettuate su zeoliti a differente composizione chimica, struttura e morfologia in modo da valutare le differenze nell'adsorbimento nei confronti dello stesso farmaco, ossia la Doxorubicina.

Le zeoliti utilizzate per condurre gli adsorbimenti sono:

- MCM-41
- G-Sil-2
- Zeolite L

Tali prove sono state condotte prelevando il surnatante dopo 0,2, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48 e 72 ore di incubazione a tre diverse temperature, rispettivamente 4°C, 23°C e 30°C.

La metodologia utilizzata consiste nel mettere a contatto una quantità nota di zeolite con una quantità nota di Doxorubicina, prelevata dallo standard da 300 µg/ml per i tempi prefissati.

Al termine del tempo stabilito, si effettua una centrifugazione a 6000 rpm per la durata di 30 minuti e si prelevano, successivamente, 1300 µl della soluzione surnatante e

contenente il farmaco libero in soluzione che viene, poi, posto nella cuvette ed analizzato allo spettrofotometro.

### 9.10 Prove di adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici di MCM-41

Le prove di adsorbimento di Doxorubicina sui cristalli zeolitici di MCM-41 sono state condotte prelevando il surnatante dopo 0,25h, 0,5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h,10h,12h,18h, 24h, 48, 72h a diverse temperature, 4°C, 23°C e 30°C.

I grafici elaborati su ORIGIN 8.1 Pro mostrano l'adsorbimento di Doxorubicina sui cristalli zeolitici di MCM-41 alle temperature di 4°C, 23°C e 30 °C, rispettivamente riportati in figura 9.10.a, figura 9.10.b e figura 9.10.c.

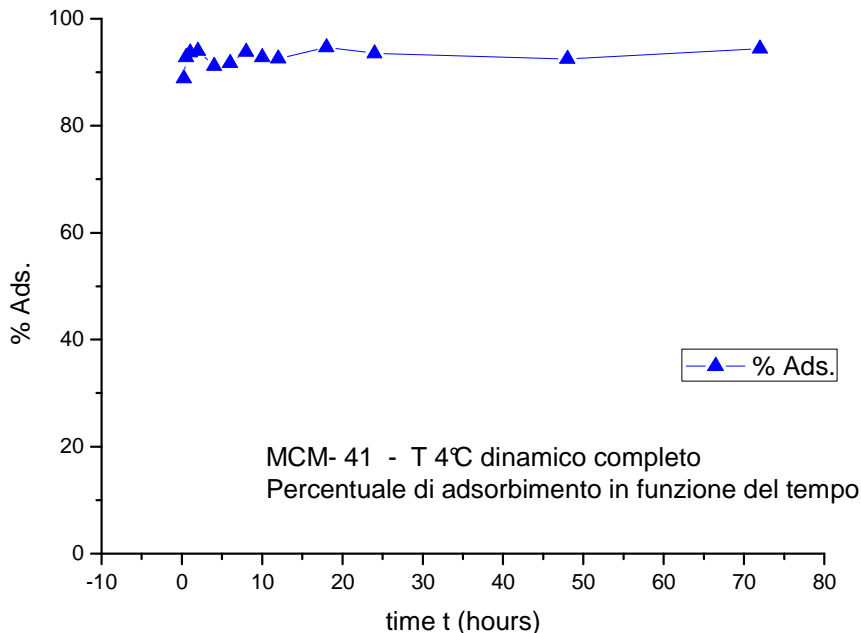
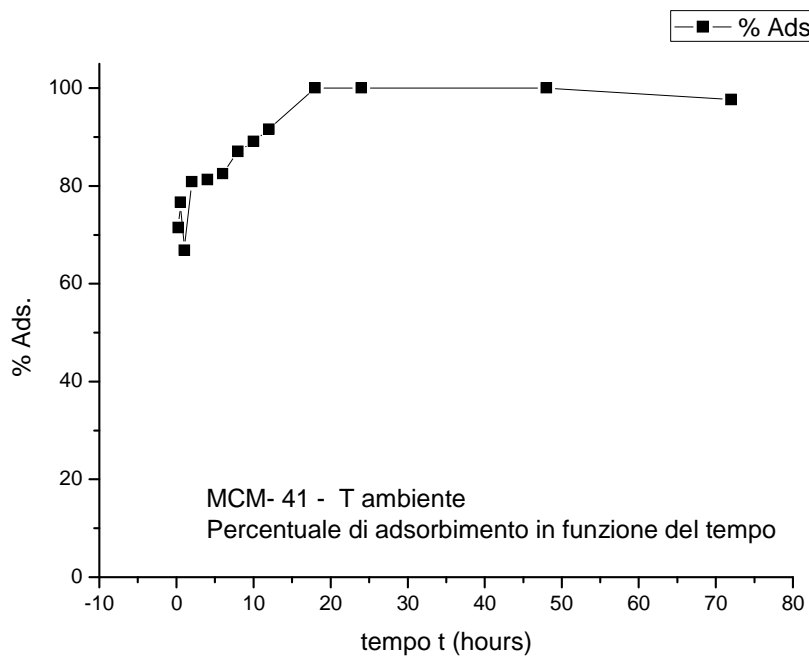
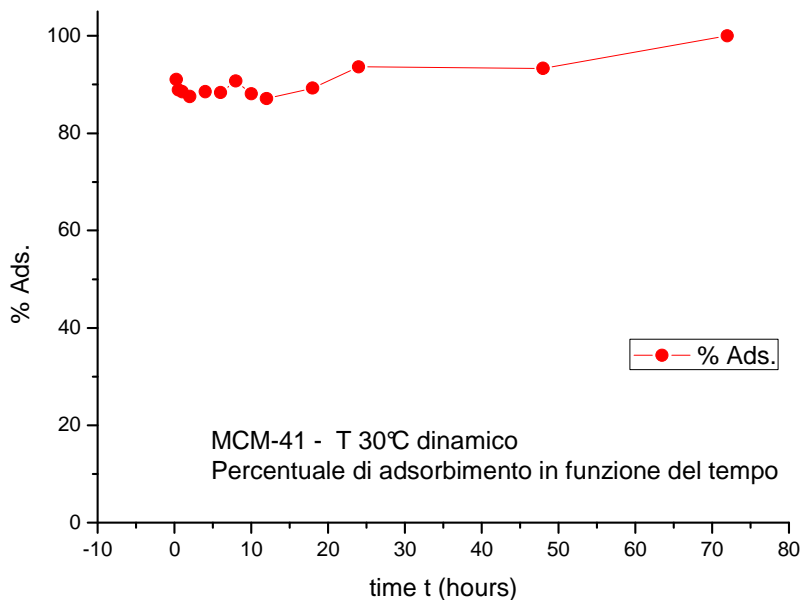


Figura 9.10.a: Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di MCM-41 alla temperatura di 4°C

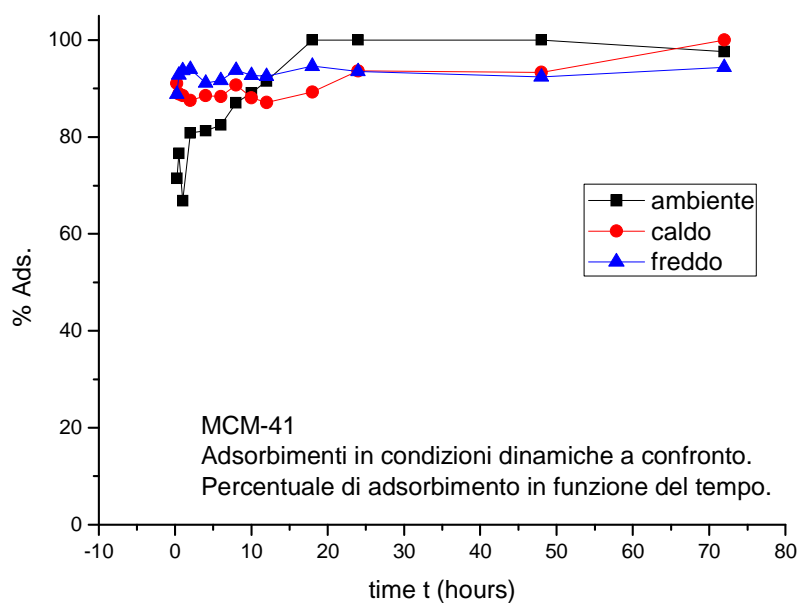


**Figura 9.10.b:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di MCM-41 alla temperatura 23°C



**Figura 9.10.c:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di MCM-41 alla temperatura 30°C

Nella figura 9.10.d è mostrato in grafico un confronto tra gli adsorbimenti che sono stati fatti sulla zeolite MCM-41 alle diverse temperature.

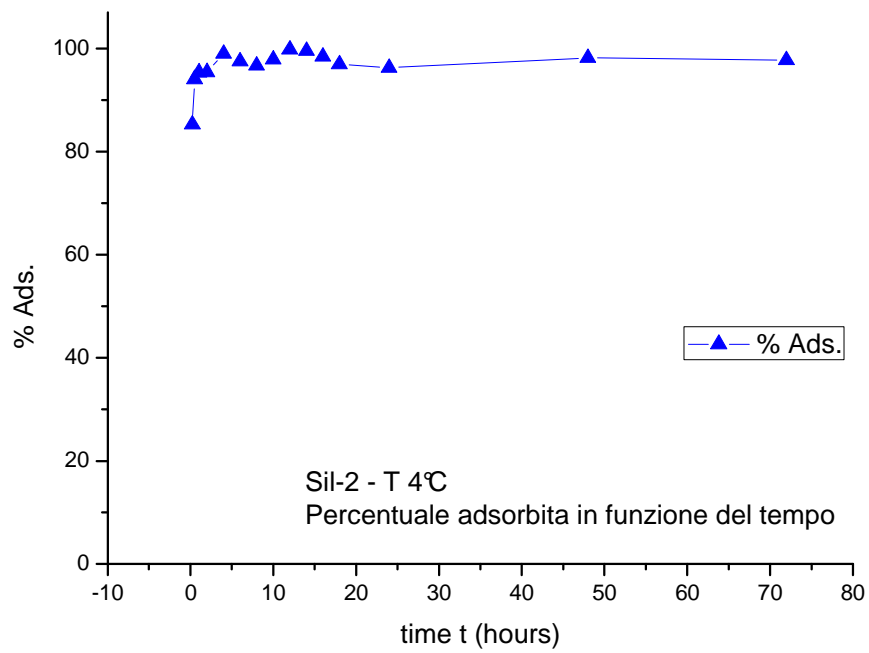


**Figura 9.10.d:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di MCM 41 alle temperature di 4°C, 23°C e 30°C

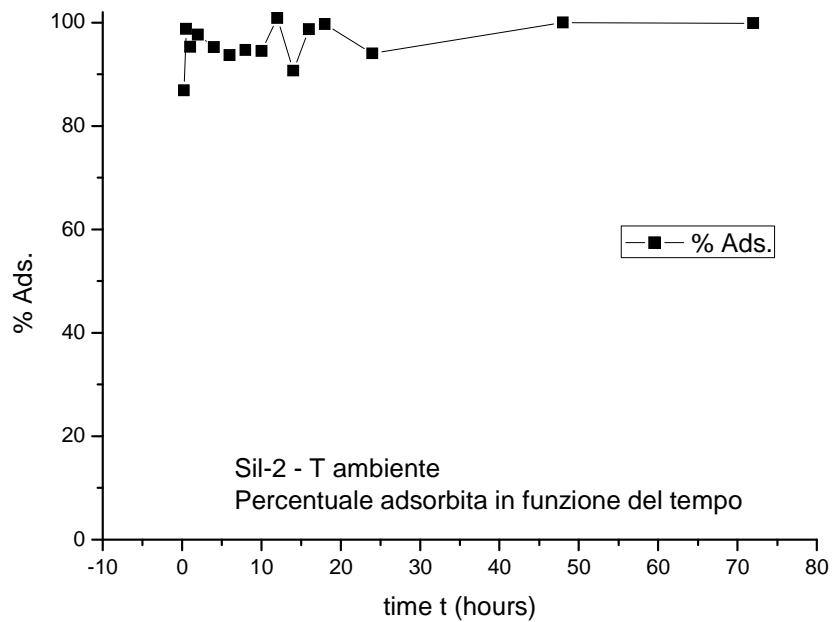
### 9.11 Prove di adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici G-Sil-2

Le prove di adsorbimento di Doxorubicina sui cristalli di G-Sil-2 sono state condotte prelevando il surnatante dopo 0,25h, 0,5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h, 18h, 24h, 48, 72h a diverse temperature, 4°C, 23°C e 30°C.

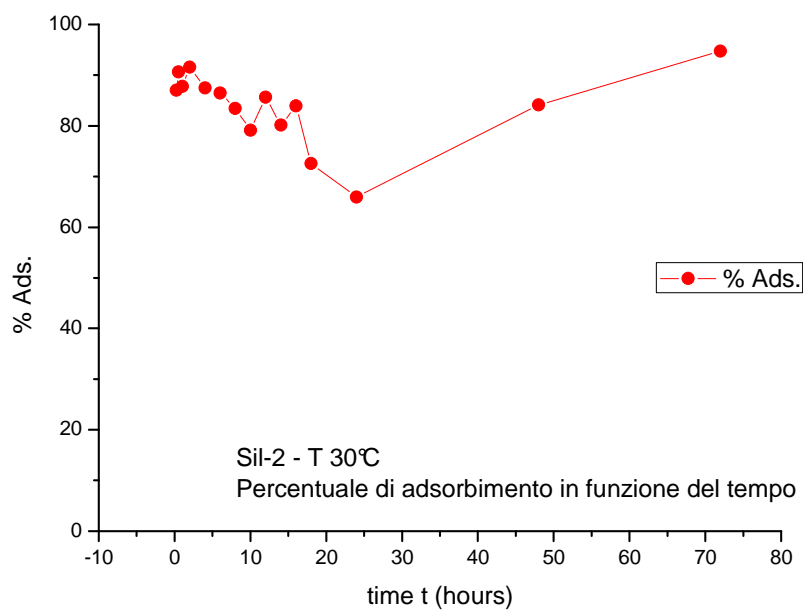
I grafici elaborati su ORIGIN 8.1 Pro mostrano l'adsorbimento di Doxorubicina sui cristalli di G-Sil-2 alle temperature di 4°C, 23°C e 30 °C, rispettivamente riportati in figura 9.11.a, figura 9.11.b e figura 9.11.c.



**Figura 9.11.a:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di G-Sil-2 alla temperatura di 4°C

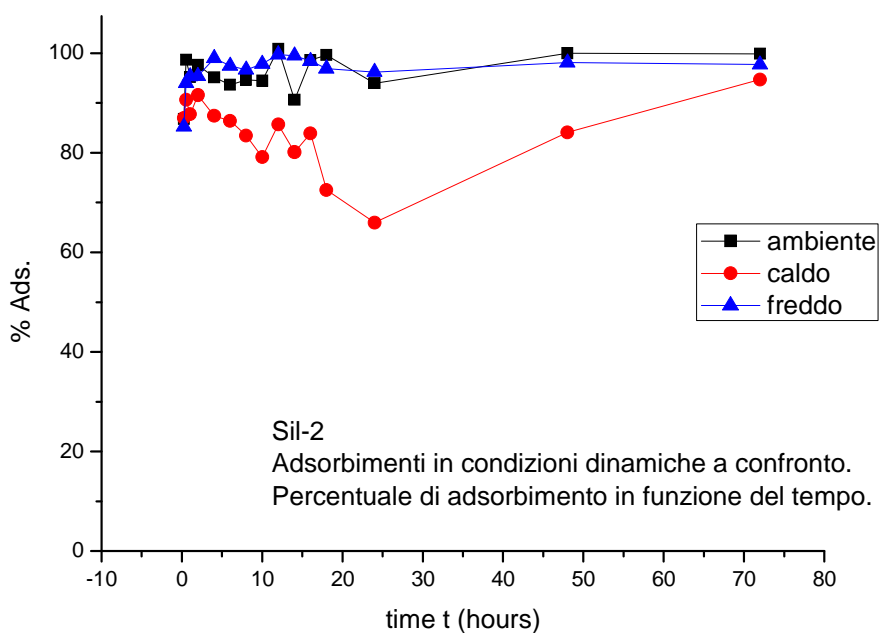


**Figura 9.11.b:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di G-Sil-2 alla temperatura 23°C



**Figura 9.11.c:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di G-Sil-2 alla temperatura 30°C

Nella figura 9.11.d è mostrato in grafico un confronto tra gli adsorbimenti che sono stati fatti sulla zeolite G-Sil-2 alle diverse temperature.

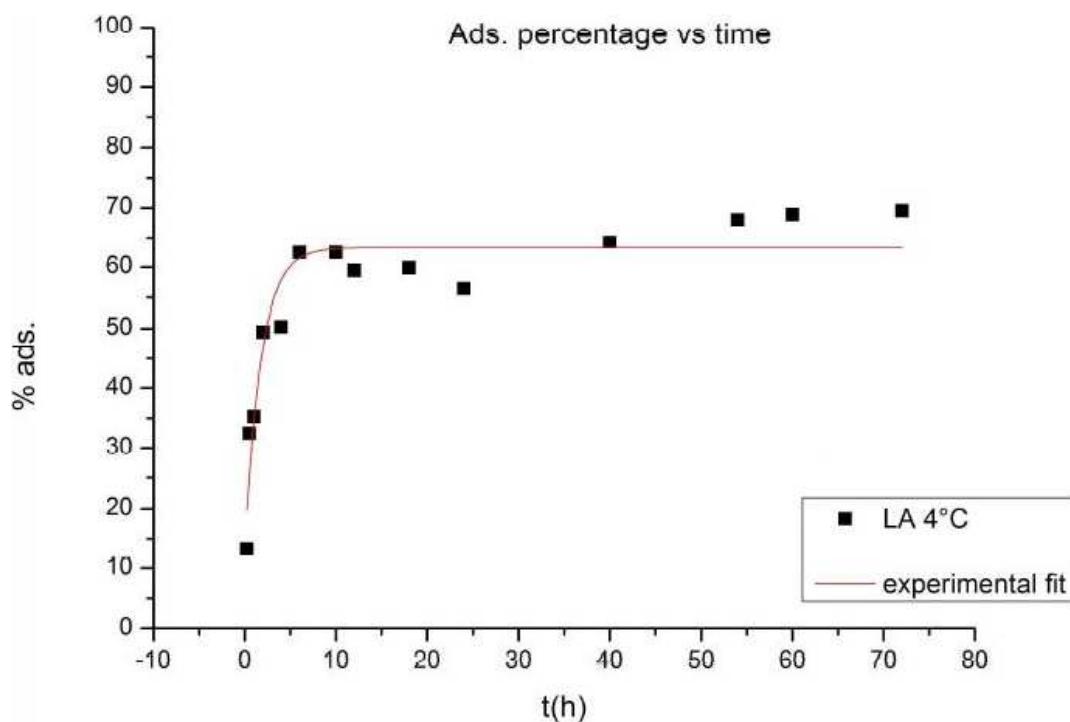


**Figura 9.11.d:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli G-Sil-2 alle temperature di 4°C, 23°C e 30°C

## 9.12 Prove di adsorbimento di Doxorubicina al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli di Zeolite L

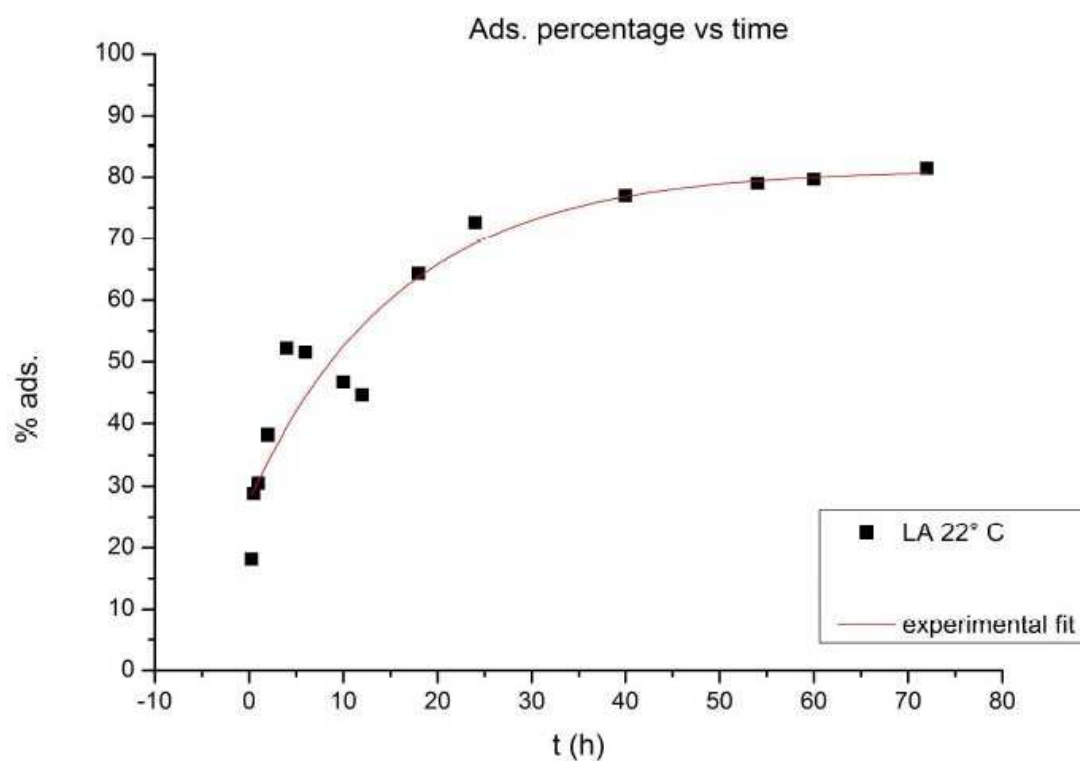
Le prove di adsorbimento di Doxorubicina sui cristalli di Zeolite L sono state condotte prelevando il surnatante dopo 0,25h, 0,5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h,10h,12h,18h, 24h, 48, 72h a diverse temperature, 4°C, 23°C e 30°C.

I grafici elaborati su ORIGIN 8.1 Pro mostrano l'adsorbimento di Doxorubicina sui cristalli di Zeolite L alle temperature di 4°C, 22°C e 30 °C, rispettivamente riportati in figura 9.12.a, figura 9.12.b e figura 9.12.c.

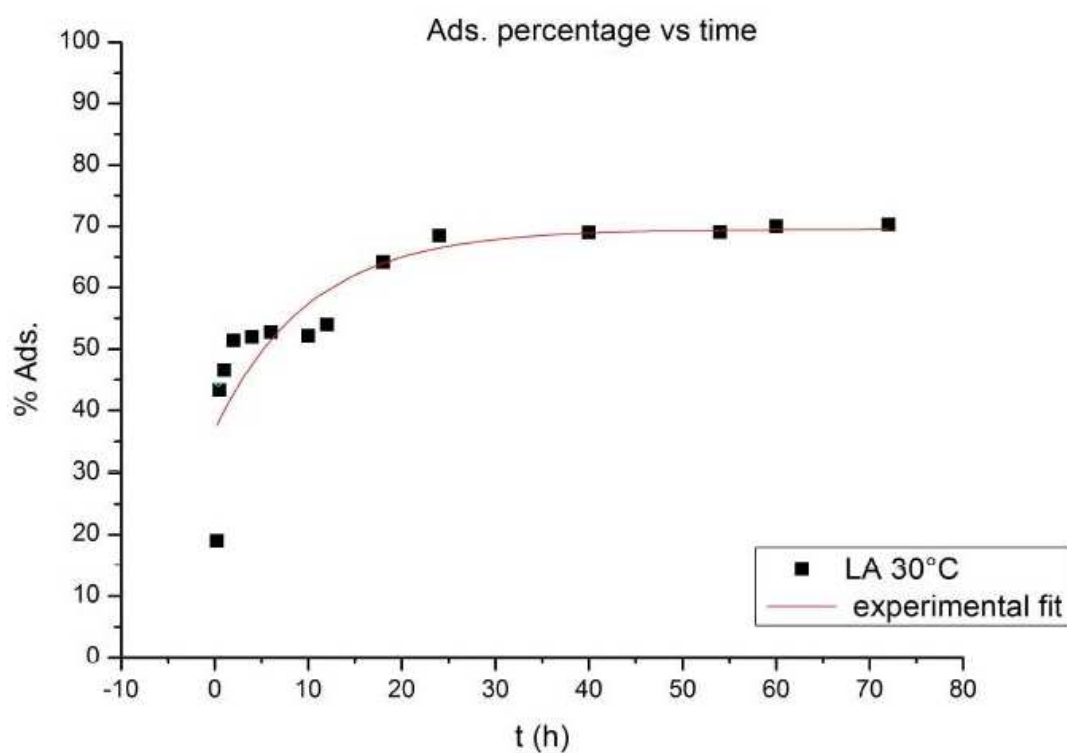


**Figura 9.12.a:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di Zeolite L alla temperatura di 4°C



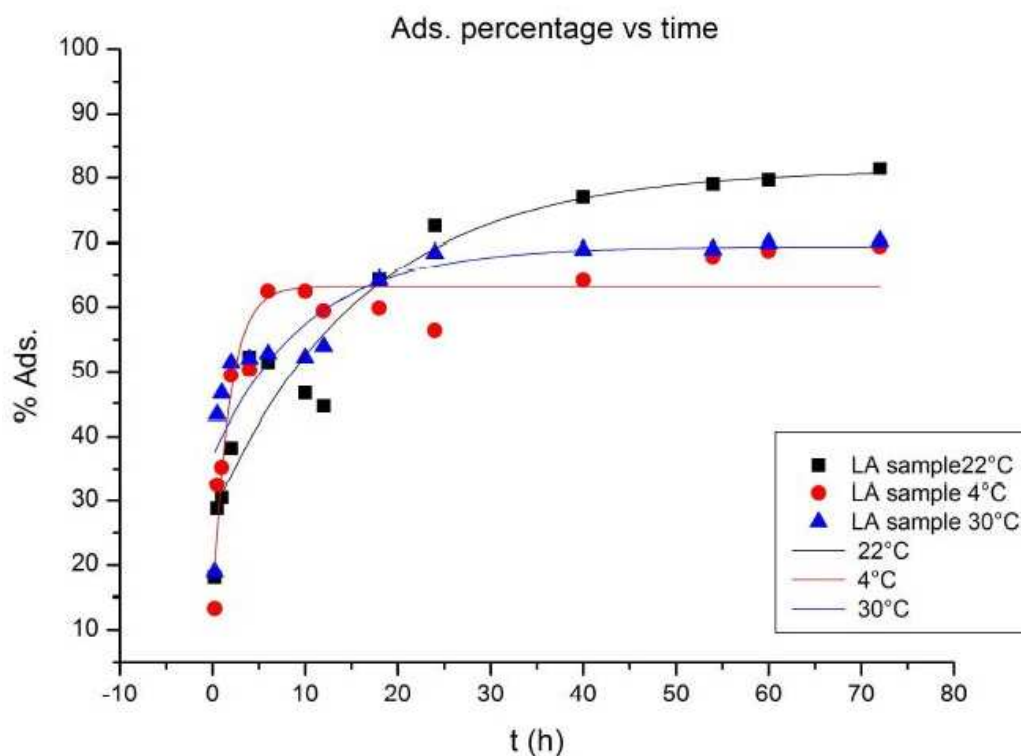


**Figura 9.12.b:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di Zeolite L alla temperatura 22°C



**Figura 9.12.c:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di Zeolite L alla temperatura 30°C

Nella figura 9.12.d è mostrato in grafico un confronto tra gli adsorbimenti che sono stati fatti sulla Zeolite L alle diverse temperature.



**Figura 9.12.d:** Adsorbimento di Doxorubicina su cristalli di Zeolite L alle temperature di 4°C, 23°C e 30°C

### 9.13 Adsorbimento di Ibuprofene su materiali zeolitici

I cristalli zeolitici, sintetizzati e caratterizzati, sono stati utilizzati per le misure di adsorbimento di Ibuprofene. In particolare, in questo lavoro di tesi, sono stati riportati i dati più significativi relativi all'adsorbimento sulla G-Sil-2.

L'Ibuprofene risulta stabile in acqua distillata.

Esso può essere determinato spettrofotometricamente in maniera quantitativa in soluzioni dall'analisi della banda a 263 nm.

Infatti, nell'intervallo di concentrazione compreso tra 0,005 e 1 µg/mL esiste una relazione lineare tra l'adsorbimento e la concentrazione del farmaco; l'equazione che regola questa proporzionalità è la legge di Lambert-Beer.

E' possibile rilevare e quantificare, pertanto, il grado di adsorbimento del farmaco sulla G-Sil-2 sfruttando questo tipo di analisi.

La determinazione del farmaco adsorbito è determinato sottraendo dal farmaco totale quello in forma libera:

$$\text{Farmaco}_{\text{adsorbito}} = \text{Farmaco}_{\text{totale}} - \text{Farmaco}_{\text{libero}}$$

## 9.14 Costruzione della retta di taratura per l'analisi spettrofotometrica

L'analisi è effettuata utilizzando uno spettrofotometro Shimadzu UV-160-A.

La determinazione quantitativa viene condotta per confronto, costruendo una retta di taratura, con soluzioni a concentrazioni note, e registrando l'assorbanza dei campioni incogniti.

Per costruire la retta di taratura si preparano degli standards a diversa concentrazione, solubilizzando x g di Ibuprofene in acqua distillata.

Gli standards preparati sono i seguenti:

- 0,005 µg/mL
- 0,04 µg/mL
- 0,10 µg/mL
- 0,40 µg/mL
- 1 µg/mL

Si prelevano da ciascuno standard circa 1300 µL che vengono messi nelle cuvettes. Si preparano altre due cuvettes contenenti acqua distillata, ossia il "bianco". A questo punto si procede con la costruzione della retta di taratura. Prima si fa la linea di base utilizzando le due cuvettes contenenti il "bianco" e poi si inseriscono le concentrazioni degli standards, partendo dal più diluito al più concentrato, quindi dalle concentrazioni note e dall'assorbanza si costruisce la retta di taratura.

## 9.15 Adsorbimento di Famotidina su cristalli zeolitici

Le prove di adsorbimento sono state condotte su una zeolite nanocristallina con una struttura MEL.

Zeolite utilizzata per l'adsorbimento:

- G-Sil-2

10 mg di zeolite vengono messi a contatto con 10 mg di soluzione di Ibuprofene (1 µg/mL).

Per l'analisi spettrofotometrica viene prelevato il surnatante contenente il farmaco in forma libera, non adsorbito sulla zeolite.

Al termine del tempo stabilito, si effettua una centrifugazione a 6000 rpm per la durata di 30 minuti e si prelevano, successivamente, 1300 µl della soluzione surnatante e contenente il farmaco libero in soluzione che viene, poi, posto nella cuvette ed analizzato allo spettrofotometro.

### **9.16 Analisi Spettrofotometrica**

Si preparano le seguenti cuvettes:

- 2 cuvettes contenenti 1300 µL di metanolo(bianco);
- 5 cuvettes contenenti gli standards (0,005 - 0,04 - 0,10 - 0,4 - 1 µg/mL);
- Cuvettes contenenti il farmaco libero (1300 µL di surnatante prelevati dal campione a diversi tempi e temperature diverse).

Dopo aver costruito la retta di taratura, le cuvettes vengono inserite una alla volta nella cella di lettura spettrofotometrica. Dalla concentrazione ottenuta si risale alla concentrazione di farmaco adsorbito, quindi alla percentuale di adsorbimento di farmaco sulla zeolite.

### **9.17 Adsorbimento di Ibuprofene al variare del tempo di incubazione e della temperatura sui cristalli zeolitici di G-Sil-2.**

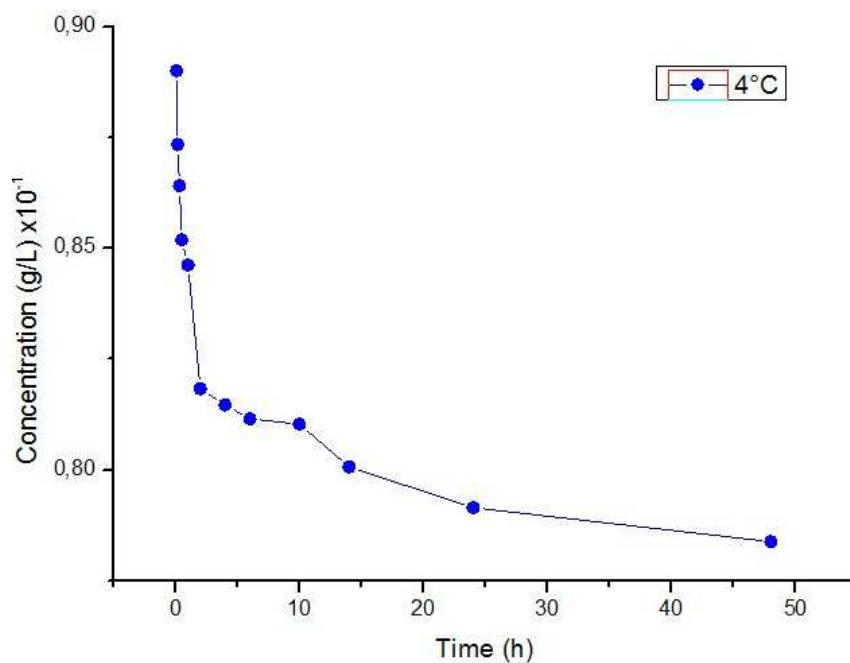
Allo scopo di valutare la modalità di adsorbimento dell'Ibuprofene sulla G-Sil-2, sono state effettuate delle prove al variare del tempo di incubazione e della temperatura.

Tali prove sono state condotte prelevando il surnatante dopo 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 1 h, 2h, 4h, 6h, 10h, 14h, 24h, 48h di incubazione a tre diverse temperature, rispettivamente 4°C, 25°C e 45°C.

10 mg di G-Sil-2 sono stati messi a contatto con una soluzione di Ibuprofene 1 µg/ml.

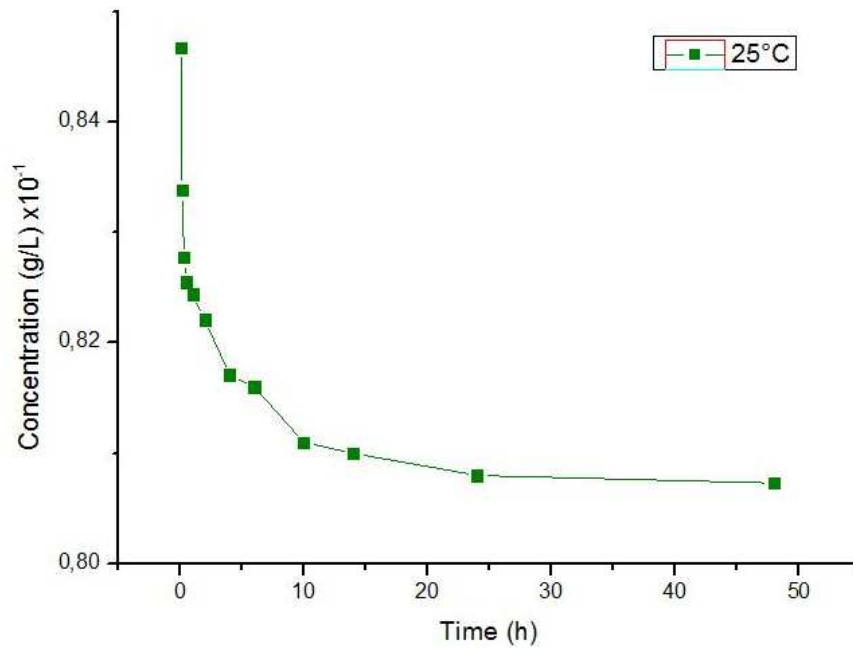
I grafici che mostrano l'adsorbimento sono stati elaborati con ORIGIN Pro 8.1.

La figura 9.17.a mostra il grafico dell' adsorbimento di Ibuprofene su G-Sil-2 a 4°C in funzione della concentrazione.



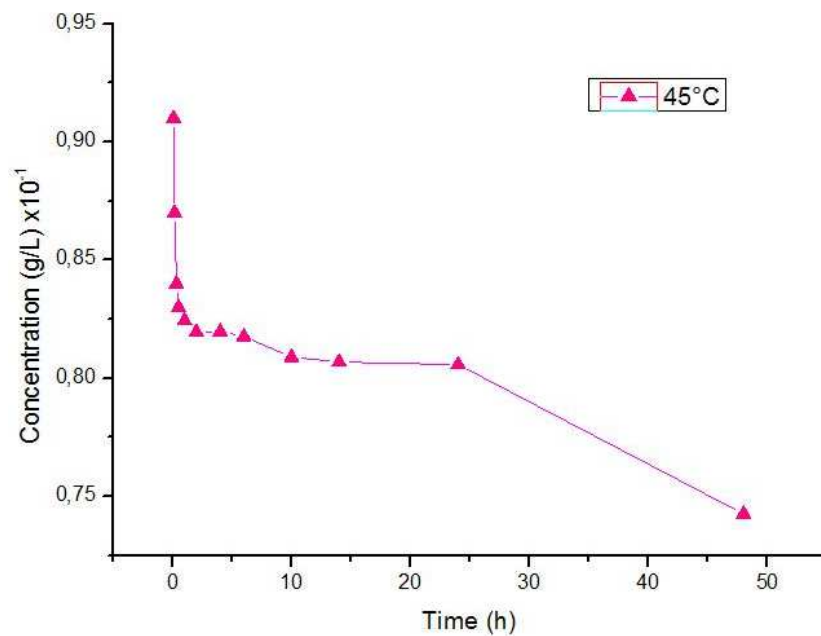
**Figura 9.17.a:** Adsorbimento di Ibuprofene su G-Sil-2 a 4°C in funzione della concentrazione

La figura 9.17.b mostra il grafico dell' adsorbimento di Ibuprofene su G-Sil-2 a 25°C in funzione della concentrazione.



**Figura 9.17.b:** Adsorbimento di Ibuprofene su G-Sil-2 a 25°C in funzione della concentrazione

La figura 9.17.c mostra il grafico dell' adsorbimento di Ibuprofene su G-Sil-2 a 45°C in funzione della concentrazione.



**Figura 9.17.c:** Adsorbimento di Ibuprofene su G-Sil-2 a 45°C in funzione della concentrazione

# Capitolo 10

---

## STRUMENTAZIONE

### 10.1 Centrifugazione

La centrifugazione è una tecnica separativa basata sulle differenze di densità e dimensioni tra le particelle presenti in una miscela.

L'equazione fondamentale che descrive la velocità di sedimentazione di una particella in sospensione, sottoposta ad un'accelerazione è la seguente:

$$v = \frac{2 r_p^2 (\rho_p - \rho_m) \omega^2 r}{9 \eta (f / f_0)}$$

dove

V= velocità terminale della particella;

$r_p$ = raggio della particella;

$(\rho_p - \rho_m)$ = differenza tra la densità della particella ( $\rho_p$ ) e quella del mezzo in cui è sospesa;

$\omega$  = velocità angolare della centrifuga (in radianti/secondo);

$r$ = distanza tra la particella e l'asse di rotazione;

$\eta$ = coefficiente di viscosità del mezzo;

$(f / f_0)$  = rapporto di attrito, cioè il rapporto tra il coefficiente di attrito  $f$  della particella 'reale' ed il coefficiente di attrito per una particella perfettamente

sferica e non idrata,  $f_0$ . (in pratica, si tratta di un fattore di correzione che tiene conto della diversa forma e delle diverse caratteristiche superficiali delle particelle).

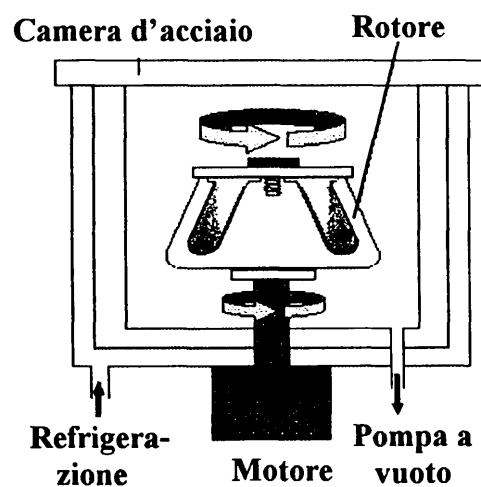
Dall'equazione risulta evidente che la velocità della particella dipende:

- Densità e dimensione della particella;
- Densità e viscosità del mezzo in cui avviene la sedimentazione;
- Forma della particella (più o meno sferica).

Le particelle più grandi e più dense si muovono più rapidamente e raggiungono prima il fondo di un tubo da centrifuga.

I costituenti della centrifuga mostrati in figura 10.1 sono:

- L'asse centrale (motore per il movimento);
- La pompa da vuoto;
- Il rotore contenente gli alloggiamenti per i campioni;
- I contenitori per i campioni (provette o bottiglie con le pareti resistenti);
- Il controllo temperatura.



**Fig. 10.1:** Schema di funzionamento di una centrifuga



### 10.1.1 Caratteristiche e tipi di centrifughe

In una centrifuga, la miscela da separare (l'omogenato) contenuto in appositi tubi o provette, è posto entro un rotore e fatto ruotare ad una certa velocità. A causa della rotazione, le particelle nella miscela sono sottoposte ad una intensa accelerazione centrifuga, che può equivalere anche a molte migliaia di volte l'accelerazione di gravità.

Le centrifughe si dividono in:

- Centrifughe da pavimento, più grandi e veloci;
- Centrifughe da banco come le micro centrifughe;

Un altro importante criterio di classificazione delle centrifughe si basa, sul campo centrifugo generato, cioè sulla velocità: infatti esistono centrifughe a bassa, media, alta velocità ed ultracentrifughe.

Le centrifughe tradizionali ad alta velocità possono raggiungere le 18.000 – 25.000rpm, corrispondenti ad un'accelerazione centrifuga massima di 40.000 – 60.000 g.

Le ultracentrifughe più moderne raggiungono velocità ancora più superiori, fino a 100.000 rpm, sfiorando i 600.000 g.

Date queste velocità la camera entro cui il rotore si muove deve essere svuotata dall'aria e refrigerata per evitare che l'attrito dovuto alla rotazione riscaldi eccessivamente l'omogenato.

La camera di centrifugazione è anche pesantemente corazzata, con lastre d'acciaio spesse 5 cm ed oltre, perché un rotore non perfettamente bilanciato potrebbe spezzarsi con conseguenze disastrose.

## 10.1.2 Rotori

Esistono due tipi di rotor:

➤ Rotori oscillanti o ad angolo mobile :

I tubi sono alloggiati entro speciali porta-tubi in metallo, agganciati al corpo del rotore tramite due perni. A riposo, i porta-tubi rimangono in posizione verticale, ma quando il rotore inizia a girare, per effetto della accelerazione centrifuga, i porta-tubi ruotano sui perni verso l'esterno, disponendosi orizzontalmente. I rotor oscillanti consentono una formazione di bande di sedimento ben differenziate di pellets più uniformi (perché le particelle non finiscono per 'strisciare' lungo la parete), ma hanno una inferiore capacità di carico ed una maggiore delicatezza rispetto ai rotor ad angolo fisso utilizzati per lo più per centrifugazione zonale in gradiente.

➤ Rotori ad angolo fisso:

Essi hanno gli alloggiamenti per i tubi disposti circolarmente attorno all'asse di rotazione ad un certo angolo prefissato che varia in genere tra 20° - 40°.

I rotor sono una variante della disposizione ad angolo fisso con gli alloggiamenti disposti in verticale parallelamente all'asse di rotazione (angolo 0°).

Questi rotor sono i più adatti per la separazione frazionata perché, essendo la forza applicata obliquamente, quando le particelle sono proiettate contro le pareti scivolano verso il fondo con la formazione del pellet .

La distanza delle particelle dell'asse di rotazione (quindi l'accelerazione centrifuga cui sono sottoposte) varia a seconda della posizione all'interno del tubo, tra  $r_{min}$  e  $r_{max}$ .

L'accelerazione centrifuga effettiva può variare di un fattore 2 tra cima e fondo del tubo, e quindi, ad esempio, la velocità di sedimentazione di un mitocondrio che si trovi nella parte alta della provetta.

### 10.1.3 Tecniche centrifughe

➤ *Centrifugazione differenziale, detta anche sedimentazione frazionata:*

Il materiale sul quale viene condotto il frazionamento viene separato in un certo numero di frazioni mediante successive centrifugazioni, in cui aumenta di volta in volta il campo centrifugo e il tempo di centrifugazione.

Alla fine di ogni centrifugazione si separa il pellets dal surnatante, pellets viene "lavato" più volte, rispondendo nel medium di omogeneizzazione e ricentrifugandolo nelle stesse condizioni.

Dall'equazione vista in precedenza, si capisce che la velocità di sedimentazione delle particelle in sospensione dipende dalla loro dimensione e densità.

In altre parole se le particelle in una sospensione sono di forma simile, ma di dimensioni e/o di densità sensibilmente differenti, si muoveranno con velocità diverse ed impiegheranno quindi tempi diversi per raggiungere il fondo di un tubo da centrifuga e per formare il sedimento o pellet. Applicando l'accelerazione centrifuga per un tempo predeterminato, quindi, è in teoria possibile ottenere un pellet contenente solo le particelle più grosse e dense, ma non le altre, che invece rimarranno in sospensione formando il surnatante.

La centrifugazione differenziale è la tecnica più usata per il frazionamento cellulare, cioè per l'ottenimento di preparazione quasi pure di organelli da sottoporre poi a studio.

➤ *Centrifugazione in gradiente di densità:*

E' basata sul principio di separare le particelle senza depositarle sul fondo del tubo, così da eliminare i fenomeni di cosedimentazione riscontrati nella centrifugazione diretta.

Il campione viene depositato sopra un gradiente di densità, ossia una colonna di liquido la cui densità cresce man mano che si raggiunge il fondo della provetta da centrifuga. Tale gradiente:

- stabilizza la colonna di liquido all'interno della provetta
- previene il rimescolamento per moti convettivi
- migliora la risoluzione di separazione
- permette la separazione della maggior parte o, talora, di tutti i componenti della miscela.

Le tecniche di centrifugazione in gradiente di densità sono due:

- *centrifugazione zonale di velocità*: essa sfrutta le differenze di velocità di sedimentazione delle particelle e le differenze di dimensione e forma delle stesse.
- *Centrifugazione isopicnica*: viene sfruttata la densità idrostatica delle particelle e non la forma o la dimensione; la separazione risulta quindi indipendente dal tempo.

## **10.2 Diffrattometria a Raggi X**

La diffrazione ai Raggi X (XRD) è una tecnica non distruttiva utilizzata per l'analisi qualitativa e quantitativa dei materiali cristallini, in polvere o in cristallo singolo.

### **10.2.1 Principi del metodo diffrattometrico**

Il metodo si basa sull'utilizzo di una radiazione X che incide la superficie di un campione e la cui interazione, con il reticolo cristallino, viene raccolta da una sonda opportunamente orientata che registra l'energia di rilascio degli elettroni dallo stato eccitato a quello di riposo in un orbitale più interno.

Tale processo quantistico di rilascio, per il principio di conservazione dell'energia, è accompagnato da emissione di radiazioni da parte del reticolo, per effetto della radiazione catodica incidente, essenzialmente nella banda delle frequenze dei raggi X.

I raggi X si possono suddividere in due gruppi a seconda dei processi che li originano:

- *Raggi X di frenamento*: emessi da fasci di elettroni con energie maggiori di 100eV, quando vengono bruscamente frenati dall'urto con gli atomi dell'anticatodo;
- *Raggi X caratteristici degli atomi*: derivanti dall'esercitazione degli elettroni interni degli atomi dell'anticatodo per bombardamento di elettroni.

Il primo gruppo è quello utilizzato in radiografia, il secondo nella diffrazione.

Mentre nel primo gruppo la lunghezza d'onde generata è distribuita lungo uno spettro continuo (radiazione bianca), nel secondo presenta picchi di intensità in corrispondenza di lunghezze d'onde ben definite e dipendente dagli atomi dell'anticatodo.

Il processo di interazione tra il fascio incidente opportunamente collimato, e la struttura reticolare del campione si verifica a qualche micron di profondità della superficie esterna del campione.

Nel caso delle polveri il processo di interazione interessa un maggior volume di campione e l'acquisizione del segnale necessita qualche piccolo accorgimento per migliorare l'efficienza di acquisizione.

I campioni cristallini vengono finemente macinati in un mortaio di agata allo scopo di evitare l'orientazione preferenziale dei cristalli che formano la polvere e in seguito sottoposti ad un fascio monocromatico di Raggi X.

Il processo di interazione è regolato dalla legge di Bragg (Fig. 10.2.1)

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

$\lambda$  = è la lunghezza d'onda della radiazione incidente;

$d$  = è la distanza reticolare tra i piani paralleli e favorevolmente disposti nei confronti della radiazione incidente;

$\theta$  = è l'angolo di diffrazione.

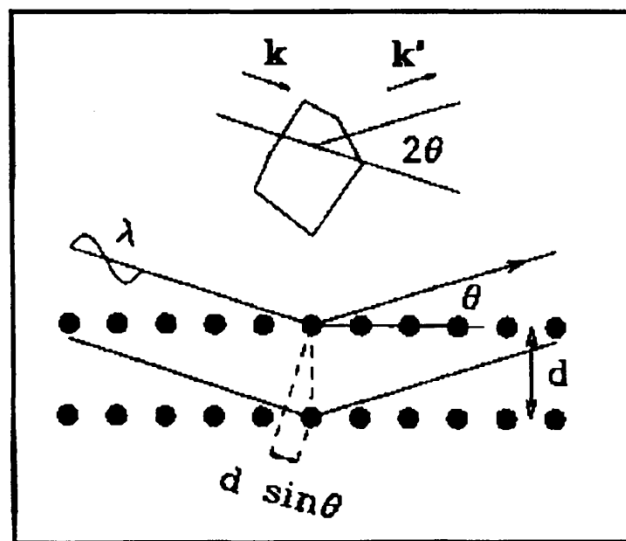


Fig. 10.2.1: legge di Bragg

Lo strumento utilizzato è Pw 3830 X-ray, generator, Philips

### 10.3 Microscopia elettronica a scansione (SEM)

L'immagine fornita da un microscopio elettronico viene formata in un tubo a raggi catodici sincronizzato con un fascio di particelle cariche, soprattutto elettroni, che operano una scansione sulla superficie dell'oggetto.

Lo schema dell'apparato è rappresentato in fig. 10.3:

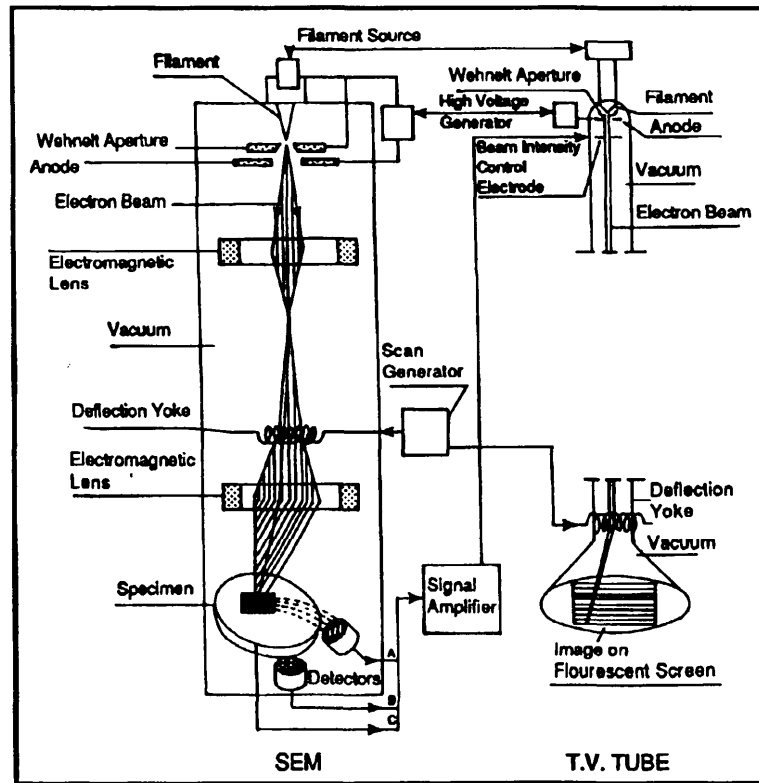


Fig. 10.3: Rappresentazione schematica di un SEM in un schermo televisivo

Gli elettroni vengono generati da una sorgente che emette particelle cariche per effetto termico e che è costituita, in generale da un filamento di W o esaboruro tra 0.3 e 30 KV.

Quindi un sistema di lenti elettromagnetiche fornisce nel piano del campione dove sono deflessi da campi magnetici che permettono una scansione della superficie del campione.

Il fascio di elettroni che incide sul campione ha un movimento sincronizzato con il fascio di elettroni che eccita gli elementi fluorescenti dello schermo permettendo così di visualizzare l'immagine.

Gli elettroni del fascio incidente, primari, danno luogo a vari effetti, quali l'emissione di elettroni secondari e retrodiffusi, che costituiscono due dei segnali più comunemente usati, raggi X e radiazione nelle regioni UV, visibile e IR.

Per l'osservazione di un campione, è necessario creare il vuoto all'interno del microscopio ( $P = 10^{-4} / 10^{-5}$  mbar) in modo da ridurre le interazioni tra elettroni e molecole di gas.

La risoluzione spaziale ottenibile in immagini da elettroni retrodiffusi è inferiore a quella ottenibile con gli elettroni secondari.

Tuttavia le immagini da elettroni retrodiffusi consentono di ottenere il cosiddetto contrasto di fase, cioè la distribuzione spaziale delle varie fasi presenti nel campione.

La forma del volume di emissione degli elettroni backscatterati dipende a parità di energia degli elettroni incidenti, dal numero atomico medio del campione.

Questo fatto viene impiegato soprattutto nell'analisi di materiali compositi dove la diversità di numero atomico viene visualizzata con diverse tonalità di grigio: i campioni e le regioni dei campioni emettono tanto maggiormente elettroni retrodiffusi quanto maggiore è il loro numero atomico medio e perciò appaiono più chiare nelle immagini.

L'ingrandimento prodotto dal microscopio a scansione è il rapporto tra le dimensioni tra l'immagine finale prodotta e il campo esplorato dal fascio elettronico sul campione. L'ingrandimento può andare da 10 a 200.000 x ed il potere risolutivo può spingersi fino a 4 nm.



## **10.4 La microanalisi (EDX)**

L'analisi chimica (micro analisi) nel microscopio elettronico SEM a scansione realizzata misurando l'energia e la distribuzione dell'intensità dei raggi X generati dal fascio elettronico sul campione usando un rivelatore a dispersione di energia EDS( spettrometria per dispersione di energia).L'analisi che viene prodotta può essere sia nell'aria che in quel momento viene ingrandita oppure, fermando la scansione del fascio elettronico di un punto di interesse sulla superficie del campione ( per esempio sparando un singolo cristallo di zeolite ).

Dato che porzione di spazio citata dal fascio elettronico, che produce lo spettro X, è un intorno del punto di pochi micron, il SEM più EDS è un potente mezzo di indagine su solidi chimicamente disomogenei a scala microscopica.

Lo strumento utilizzato in questo lavoro di tesi è un FESEM, FEI- Philips, Quanta 200.

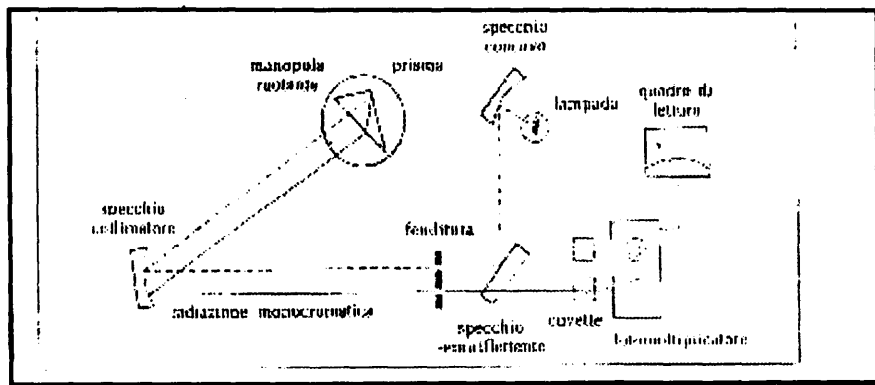
## **10.5 Spettrofotometria**

La spettrofotometria è una tecnica analitica, qualitativa e quantitativa che avvalendosi dell'uso dello spettrofotometro permette il riconoscimento e la quantizzazione di una sostanza in base al suo spettro di assorbimento della luce.

E' noto che molte sostanze naturali ed artificiali si presentano al nostro occhio colorate. Questo fenomeno è dovuto al fatto che le sostanze illuminate da una luce policromatica ( luce bianca) assorbono selettivamente i raggi di talune lunghezze d'onda e la luce riflessa si presenta quindi colorata del colore complementare a quello assorbito.

Lo spettrofotometro è costituito dai seguenti componenti:

- una sorgente luminosa che da origine ad una radiazione policromatica in un certo intervallo di lunghezze d'onda (lampada a filamento di tungsteno per la luce visibile)
- un selezionatore di lunghezza d'onda o monocromatore che risolve il fascio policromatico in radiazioni a lunghezza d'onda determinata
- un pozzetto per l'introduzione delle cuvette
- una cellula fotoelettrica sulla quale incide il raggio emergente dalla soluzione in esame
- un sistema di amplificazione della corrente emessa dalla foto cella
- un galvanometro per la misura di tale corrente elettrica.



**Fig. 10.5:** Funzionamento Spettrofotometro

L'analisi spettrofotometrica è applicabile con determinati accorgimenti a tutte le sostanze ; se la sostanza in esame è di per sé fotoassorbente alla lunghezza d'onda scelta è possibile una misura diretta, se non lo è allora si può farla partecipare ad una reazione chimica nella quale la sostanza stessa o un suo derivato reagisce con un colorante dando un prodotto finale colorato.

Condizione essenziale è che esista un rapporto stechiometrico tra il composto colorato e la sostanza in esame ed inoltre la reazione deve essere specifica per

la sostanza in questione onde evitare reazioni collaterali con le altre sostanze presenti in soluzione.

Quando si esamina un soluto in soluzione, sia direttamente che dopo determinate reazioni chimiche, è molto probabile che le altre sostanze presenti nella soluzione possano assorbire alla lunghezza d'onda scelta per l'analisi.

L'eliminazione di questo sovrappiù di assorbimento si ottiene allestendo un bianco che contiene tutti i reagenti usati per la prova in questione, tranne il soluto che interessa per l'analisi fotometrica .

La differenza di assorbimento fra la prova ed il bianco è quindi il vero valore D.O. che corrisponde al soluto in esame. In pratica, questo si ottiene azzerando lo spettrofotometro ad un valore 100% Ts ( oppure 0 D.O.) quando viene inserito nel pozzetto il bianco.

Quando si inserisce il campione, si ottiene quindi l'assorbimento del soluto.

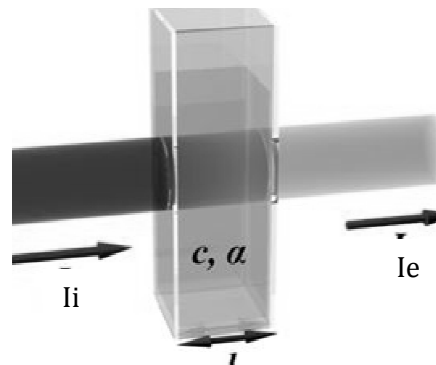
La spettrofotometria nel campo del visibile (350-750 nm) e dell'ultravioletto vicino (190-350 nm) (range comunemente esplorato da uno spettrofotometro convenzionale UV- visibile) ha una vastissima serie di applicazioni sia per quel che riguarda la determinazione e l'identificazione della struttura di molecole sia per quel che riguarda problemi analitici ( determinazioni quantitative).

La spettrofotometria UV- Visibile, infatti, rappresenta un metodo molto potente per l'analisi quantitativa di soluzioni diluite ( $10^{-3}$  - $10^{-5}$  M).

Il metodo analitico si basa sulla *Legge di Lambert-Beer*, che esprime la relazione lineare tra concentrazione ed assorbimento misurato ad una definita lunghezza d'onda.

- **Legge di Lambert-Beer** :Si consideri una soluzione di una sostanza colorata. Un raggio luminoso passando attraverso la soluzione può essere assorbito in maniera diversa, a seconda della sua lunghezza d'onda.

Se  $I_i$  è l'intensità del **raggio incidente**, l'intensità  $I_e$  del raggio emergente o trasmesso sarà tanto minore rispetto  $I_i$  quanto maggiore è stato l'assorbimento.



Si definisce *trasmissione* ( $T$ ) della soluzione colorata il rapporto  $T = I_e/I_i$ .

L'*assorbimento* è la grandezza inversa della trasmissione.

La *trasmittanza* di una soluzione contenente un soluto colorato dipende dai seguenti fattori:

- dalla lunghezza d'onda
- dalla natura chimico-fisica del soluto in esame
- dalla concentrazione del soluto nella soluzione
- dalla lunghezza (cammino ottico) che il raggio incidente percorre attraverso la soluzione.

## 10.6 Sonicazione

Un sonicatore consiste in un generatore di corrente, di un convertitore, per trasformare l'energia elettrica in energia meccanica e di sonde che amplificano la vibrazione prodotta.

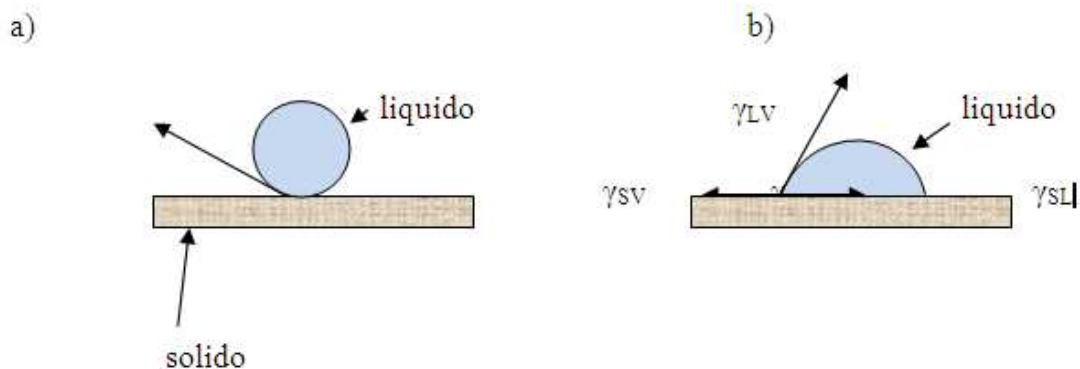
L'azione controllata di onde ultrasoniche (sonicazione) nei liquidi consiste nella produzione del fenomeno della cavitazione, ossia la formazione durante la fase di pressione negativa di milioni di piccole bolle che, in una delle

successive fasi di compressione, implodono con un drastico e improvviso cambiamento della temperatura e della pressione nella zona interessata.

L'entità della cavitazione, e non la potenza totale applicata al sistema è responsabile della rottura delle cellule e della miscelazione dei liquidi immiscibili.

## 10.7 Angolo di contatto

E' definito angolo di contatto quell'angolo che si forma tra la superficie di una goccia di liquido e la superficie del solido su cui esso poggia. La misura dell'angolo di contatto è il metodo tradizionalmente impiegato per descrivere l'idrofobicità di un materiale. In generale, se l'angolo di contatto è maggiore di  $90^\circ$  la membrana non è affine al liquido ed è detta idrofobica; viceversa, se è minore di  $90^\circ$  la membrana è bagnabile dal liquido in esame e ha caratteristiche idrofili che (fig. 10.8a, b)



**Fig. 10.7:** Angolo di contatto fra una superficie solida e la goccia allo stato liquido.

Caso a)  $\theta > 90^\circ$ , idrofobico; b)  $\theta < 90^\circ$ , idrofilico

Nel punto triplo, dove sono presenti tre fasi e tre interfacce, l'equilibrio termodinamico può essere espresso dalla equazione di Young:

$$\gamma_{LV} \cos\theta = \gamma_{SV} - \gamma_{SL}$$

Dove  $\gamma_{LV}$ ,  $\gamma_{SV}$  e  $\gamma_{SL}$  rappresentano, rispettivamente, la tensione liquido-vapore, tensione solido-vapore e la tensione solido-liquido.

Lo strumento per la misura dell'angolo di contatto è il CAM200 . Esso è dotato di una siringa di erogazione dei volumi del liquido desiderato, e di un microscopio a bassa potenza che produce un'immagine della goccia sulla superficie delle fibre. Nel nostro caso il liquido è rappresentato da una gocciolina d'acqua, mentre la superficie solida è quella della membrana in PVDF; gli angoli di contatto statici vengono misurati (sia a destra della goccia che a sinistra) con un goniometro manuale. Ovviamente, è necessario ripetere la misura più volte, in modo da calcolare la media e la deviazione standard per ciascuna fibra. E' importante sottolineare che in questo tipo di esperimento è stato valutato l'angolo di contatto statico e non dinamico, vale a dire che la lettura dell'angolo di contatto viene fatta nel momento in cui la goccia di liquido, posizionata su una superficie solida non assorbente, raggiunge la condizione di equilibrio senza un suo ulteriore allargamento.

## **10.8 Misura dello spessore delle membrane**

Gli spessori delle membrane ibride sono stati misurati mediante un micrometro digitale del tipo Carl Mahr D 7300 Esslingen®. Le superficie esterne vengono poste tra il mandrino e l'incudine; un adattatore manuale scorre e il mandrino si dirige verso l'incudine mentre la membrana viene delicatamente afferrata. È necessario azzerare lo strumento prima di effettuare le misurazioni, in modo tale da avere dei valori più precisi. Durante la calibrazione l'anello di selezione viene posizionato su "0" e lo strumento viene azzerato premendo il tasto "9", l'anello di selezione viene girato su "N".

A questo punto lo strumento è pronto per la misurazione dello spessore delle membrane.

Gli spessori vengono letti su un display incorporato nel micrometro. L'unità di misura è il millimetro (mm) o il micron metro ( $\mu\text{m}$ ). I diametri interni, invece, sono stati misurati utilizzando degli aghi calibrati.



**Fig.10.8:** Immagine di un micrometro digitale

## 10.9 Prove meccaniche

Per valutare la resistenza delle membrane alla rottura sono state eseguite delle prove meccaniche mediante un dinamometro Zwick/Roell Z 2.5. Tale strumento consente di calcolare il modulo di Young delle membrane e di misurare il carico di rottura.

Il modulo di Young (o modulo di elasticità) è definito come il rapporto tra la tensione ( $\sigma$ ), applicata ad un materiale lungo l'asse X, e l'allungamento  $\epsilon$  che il materiale subisce lungo lo stesso asse.

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon}$$

Nel sistema S.I. si misura in  $\text{N}/\text{m}^2$ .

In questo esperimento, le membrane che devono essere testate con il dinamometro (fig 10.9), vengono tagliate in più campioni (almeno 3), e

successivamente, vengono fissate sullo strumento mediante due morsetti, posti ad una distanza iniziale di 50 mm. La fibra in esame viene progressivamente allungata fino alla sua rottura. Il risultante grafico mostra il modulo di Young che indica la rigidità del materiale e la capacità di allungamento; più alto è il modulo, maggiore è l'elasticità del materiale. Lo strumento di misura è collegato ad un computer che consente di impostare i parametri, calcolare le grandezze di interesse e conservare i dati.



**Fig. 10.9:** Dinamometro Zwick/Roell Z 2.5



# Conclusioni

Il lavoro di ricerca sviluppato durante il dottorato si proponeva l'obiettivo di studiare la preparazione di nuove membrane zeolitiche, pure o ibride e di valutarne l'applicabilità quali nuovi biomateriali.

L'ipotesi di partenza supposeva che le cellule possano aderire e crescere su membrane zeolitiche e costituire così un substrato utile per applicazioni tecnologiche d'avanguardia.

Le zeoliti sono, infatti, materiali inorganici microporosi costituiti essenzialmente da tetraedri di silicio ed alluminio a ponti di ossigeno, caratterizzati da gruppi terminali silanolici. Essi contengono pertanto siti acidi di Lewis e di Brönsted, la cui acidità può essere modulata chimicamente variandone la composizione chimica e la struttura zeolitica al momento della sintesi idrotermale. In particolare, durante questo lavoro di dottorato sono state realizzate le seguenti strutture zeolitiche pure: Silicalite-1 (in forma nanocristallina), Silicalite-2 (in forma nanocristallina), B-Silicalite-1 (in forma prismatica e sferica micrometrica), Zeolite L. Inoltre, sono state sintetizzate le strutture zeolitiche contenenti sostituzione isomorfa: B-Silicalite-1, Fe-Silicalite-1, Co-Silicalite-1, B-ZSM-5, Fe-ZSM-5, Co-ZSM-5, e la struttura mista B-V-Silicalite-1, oltre alle strutture mesoporose nanocristalline MCM-41 pure e nanocristalline MCM-41 contenenti sostituzione isomorfa con nichel e rame a partire da differenti fonti chimiche saline quali il cloruro, l'acetilacetato ed il nitrato.

L'ipotesi di partenza supposeva che le superfici zeolitiche aventi differenti caratteristiche chimico-fisiche quali composizione chimica, struttura zeolitica, gruppi funzionali terminali, morfologia e dimensioni cristalline, acidità di Brönsted, numero e distribuzione di difetti cristallini, presenza di differenti metalli nel framework o nei canali ed ambiente di sintesi fossero in grado di interagire diversamente sia con i farmaci che con le membrane cellulari

permettendo così l'auspicabile preparazione di nuovi materiali per drug delivery in vivo per il rilascio di farmaci pre-adsorbiti su biomateriali inorganici a membrana interagenti con cellule ad essi adese. Questa ipotesi è in accordo con l'influenza delle differenti morfologie superficiali inorganiche sull'adesione cellulare riportata in letteratura e suggerita nel patent europeo di Tavolaro et al. (2012).

Allo scopo di preparare nuove membrane, da usare per test in vitro e quali nuovi biomateriali, tutti i cristalli zeolitici e mesoporosi ottenuti sono stati calcinati quindi utilizzati per ottenere nuove membrane ibride, a base di acido polilattico. Sono state preparate membrane piane contenenti le sottoelencate differenti strutture zeolitiche, preparate tutte con percentuali in peso comprese tra l'uno e l'ottanta per cento:

- G-Silicalite-2 (MEL)
- Zeolite L (LTL)
- MCM-41
- Boro-Silicalite-1 (Prismi) (MFI)
- Boro-Silicalite-1 (Sferette) (MFI)
- Boro-Silicalite-1 4TPABr (MFI)
- Boro-Vanadio-Sil-1 4TPABr (MFI)
- Nano-Silicalite-1 (MFI)
- Cobalto-Silicalite-1 (MFI)
- Cobalto-Silicalite-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (MFI)
- Ferro-Silicalite-1 (MFI)
- Ferro-Silicalite-1 Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (MFI)

L'analisi della caratterizzazione chimico-fisica ha permesso di evidenziare come morfologie zeolitiche nanocristalline permettano la preparazione di membrane ibride ad alto tenore di

cristalli (fino all'80%). Allo scopo di valutarne, poi, la resistenza meccanica alla trazione, tutte le membrane preparate sono state caratterizzate evidenziando che l'aumento della percentuale di cristalli zeolitici nella membrana provoca un aumento della rigidità del materiale ibrido in accordo agli studi, riportati in letteratura, su membrane ibride a differente base polimerica.

La preparazione e la successiva caratterizzazione chimico-fisica mostra chiaramente come la sintesi di zeoliti aventi differenti composizioni, struttura, morfologia e dimensioni, nonché ambienti di sintesi e composizione dei geli precursori influenzino le strutture cristalline e i PZC delle strutture sintetizzate, le loro proprietà adsorbenti per farmaci quali famotidina, ibuprofene, doxorubicina e la loro applicabilità per la preparazione di membrane ibride di acido polilattico sotto forma di film polimerico o cristallino.

Questi dati sono in accordo con gli studi sperimentali sugli adsorbimenti di ibuprofene in materiali mesoporosi o zeolitici riportati in letteratura e, al tempo stesso, sono assolutamente innovativi per l'analisi di doxorubicina e famotidina e, pertanto, sono stati oggetto di pubblicazioni internazionali.

I risultati ottenuti appaiono di particolare rilievo in virtù delle possibili applicazioni dei materiali preparati utili nella somministrazione di farmaci o in altri campi quali quello, per esempio, dei nuovi biomateriali.

# Riferimenti bibliografici

---

- (1) Naik, S. P.; Chiang, A. S. T.; Thompson, R. W.; Huang, F. C. *Chem. Mater.*, *Formation of Silicalite-1 Hollow Spheres by the Self-assembly of Nanocrystals* (2003), 15, 787-792
- (2) Tosheva, L.; Valtchev, V. P. *Nanozeolites: Synthesis, Crystallization Mechanism, and Applications* *Chem. Mater.* (2005), 17, 2494-2513
- (3) Fan, W.; Ogura, M.; Sankar, G.; Okubo T, *In situ Small-Angle and Wide-Angle X-ray Scattering Investigation on Nucleation and Crystal Growth of Nanosized Zeolite A* . *Chem. Mater.* (2007), 19, 1906-1917
- (4) *Zeolite Growth in Nonionic Microemulsions: Synthesis of Hierarchically Structured Zeolite Particles*  
Lee, S.; Shantz, D. F. *Chem. Mater.* (2005), 17, 409-417
- (5) *Colloidal Nanocrystals of Zeolite  $\beta$  Stabilized in Alumina Matrix*  
Landau, M. V.; Tavor, D.; Regev, O.; Kaliya, M. L.; Herskowitz M. *Chem. Mater.* (1999), 11, 2030-2037
- (6) Breck D. W., *Molecular Sieves Zeolites*, John Wiley & Sons: New York (1973)
- (7) Breck D. W., *Molecular Sieves Zeolites*, John Wiley & Sons: New York (1974)

- (8) Barrer, R.M., *Hidrothermal chemistry of zeolites*; Academic Press: London **(1982)**
- (9) Klint D. and Eriksson H., *Protein Expression and purification*, **(1997)**, 10, 247
- (10) Guth J.L., Delmotte L., Soueald H., Brunard N., Joly J.F., Espinat D., *Zeolites*, **(1992)**, 12, 929
- (11) Koros J.E., Shimidzu T., *Pure Appl. Chem.*(S.M. Csicsery, ACS) **(1996)**
- (12) Meyer W.M. & Olsen D.H., *Atlas Structure Type*, International Zeolites association, Pittsburgh **(1978)**
- (13) Geus E. R., Van Bekkum, *Proc 9<sup>th</sup> Int Zeolite Conf.*, Amsterdam **(1989)**
- (14) Koresh J. E., Soffer A., *Sep Sci. Technol.*, **(1983)**
- (15) Tavolaro A., Drioli E., *Zeolite membranes, Advanced Materials*, **(1999)**, 12, 975-996
- (16) Caro J., Noack M., *Zeolite membranes – Recent developments and progress*, *Microporous and Mesoporous Materials* **(2008)** 115 , 215–233
- (17) Tavolaro A., Tavolaro P., *Zeolitic inorganic supports for the cytochrome c immobilization: comparative study of several zeolite membranes*, *Desalination*, **(2006)**, 200, 516–517

(18) D. Bergé-Lefranc · H. Pizzala · J.L. Paillaud · O. Schäf · C. Vagner · P. Boulet · B. Kuchta · R. Denoyel, *Adsorption of small uremic toxin molecules on MFI type zeolites from aqueous solution*, *Adsorption* (2008) 14: 377–387

(19) C. Simóa, A Gallardob, C Parejob, J San Románb, C Barbasc, A Cifuentesa, *Monitoring ibuprofen enantiomers released from polymeric systems*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 16, Issues 1–2, Pages 75–82, **(2002)**

(20) P. Horcajada, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, *Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate*, *Microporous and Mesoporous Materials* Volume 68, Issues 1–3, Pages 105–109 **(2004)**

(21) Qi Zhang, Guangya Xiang<sup>1</sup>, Youjiu Zhang, Keya Yang<sup>2</sup>, Wo Fan, Jialiang Lin, Fanbo Zeng<sup>1</sup>, Jizhou Wu, *Increase of doxorubicin sensitivity for folate receptor positive cells when given as the prodrug N-(phenylacetyl) doxorubicin in combination with folate-conjugated PGA*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 95, Issue 10, pages 2266–2275, **(2006)**