

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
CHIMICA INDUSTRIALE

Ciclo XXIII

Settore/i scientifico-disciplinare/i di afferenza: CHIM04

TITOLO TESI

SISTEMI ADESIVI CON APPLICAZIONI IN CAMPO
BIOMEDICALE

Presentata da: Dott. FABRIZIO CORDISCHI

Coordinatore Dottorato

Prof. FABRIZIO CAVANI

Relatore

Prof. DANIELE CARETTI

Esame finale anno 2011

INDICE

INTRODUZIONE	4
1 ADESIVI DENTINALI	6
1.1 <i>Monomeri utilizzabili come adesivi dentinali: aspetti generali</i>	9
1.2 <i>POLIMERIZZAZIONE RADICALICA</i>	12
1.2.1 Inizio per via fotochimica	14
1.2.2 Sistema fotoiniziante canforchinone/ammina	14
1.3 <i>MORFOLOGIA DEL DENTE</i>	16
1.3.1 Composizione e caratteristiche di permeabilità della dentina	17
1.4 <i>POLIMERI IDROFILICI</i>	22
1.4.1 Applicazioni dei polimeri idrofilici	23
1.5 <i>FATTORI INFLUENZANTI LA DEGRADAZIONE DEI POLIMERI ADESIVI AD USO DENTINALE</i>	24
1.5.1 Parametri di solubilità	24
1.5.2 Lo “stadio gel”	26
1.5.3 Idrolisi	27
1.5.4 Grado di conversione del monomero	28
1.6 <i>COMPOSIZIONE GENERALE DELLE FORMULAZIONI AD USO ADESIVO ATTUALMENTE IN COMMERCIO</i>	30
1.7 <i>CLASSIFICAZIONE DEI SISTEMI ADESIVI ATTUALMENTE IN COMMERCIO</i>	32
1.7.1 Adesivi total - etch	34
1.7.2 Adesivi self - etch	34
1.7.3 Vantaggi e svantaggi degli adesivi self-etch	37
1.7.4 Errori principali nell’uso degli adesivi e variabile operatore	37
2 SCOPO	40
3 RISULTATI E DISCUSSIONE	42
3.1 <i>MISURE DELLA FORZA DI ADESIONE - MICROTENSILE BOND STRENGTH TEST</i>	42
3.2 <i>PROVE DI ADESIONE</i>	45
3.2.1 Prove di adesione su sistemi adesivi attualmente disponibili in commercio	45
3.2.2 Prove di adesione effettuate su monomeri disponibili in commercio	47

3.3	<i>SINTESI E PROVE DI ADESIVITA' DI NUOVI MONOMERI</i>	58
3.3.1	Prove di adesione su alcuni dei monomeri sintetizzati	66
4	CONCLUSIONI	69
5	ADESIVI CIANOACRILICI PER EMBOLIZZAZIONE ARTERIOSA	72
5.1.1	Tipologie di Embolizzazione.	74
5.2	<i>MONOMERI USATI PER EMBOLIZZAZIONE</i>	74
5.2.1	Isobutil-2-cianoacrilato (IBCA)	75
5.2.2	n-Butil-2-cianoacrilato (NBCA) e i-stearil-2-cianoacrilato	76
5.3	<i>MONOMERI USATI PER SUTURA</i>	80
5.3.1	DERMABOND™ (2-octilcianoacrilato)	81
5.3.2	GLUBRAN™ e GLUBRAN2™	82
5.3.3	Additivi della miscela monomerica	83
5.4	<i>POLIMERIZZAZIONE</i>	84
5.4.1	Considerazioni generali	84
5.4.2	Polimerizzazione Anionica	85
5.4.3	Polimerizzazione Zwitterionica.	87
5.5	<i>DEGRADAZIONE DEI CIANOACRILATI</i>	89
6	SCOPO	91
7	RISULTATI E DISCUSSIONE	94
7.1	<i>SINTESI DEI MONOMERI CIANOACRILICI</i>	94
7.1.1	Sintesi del ciano acetato	95
7.1.2	Sintesi del monomero cianoacrilico	100
7.2	<i>MISURA DEI TEMPI DI POLIMERIZZAZIONE</i>	103
7.3	<i>MISURE DI ADESIONE</i>	107
8	CONCLUSIONI	112
9	PARTE SPERIMENTALE	115
9.1	<i>CARATTERIZZAZIONE DEI PRODOTTI</i>	115
9.2	<i>UTILIZZO SPERIMENTALE DEL MICROTENSILE BOND STRENGTH TESTER</i>	116

INTRODUZIONE

L'impegno sempre crescente della ricerca nel campo dei materiali polimerici per uso biomedico, ha reso disponibile sul mercato un'ampia varietà di prodotti con applicazioni e caratteristiche differenti. Questi prodotti vengono attualmente utilizzati per la sostituzione o l'integrazione di tessuti o organi compromessi da un punto di vista della funzionalità, ma anche come farmaci polimerici o carriers di farmaci. Nel corso degli anni, insieme alla scoperta di nuovi materiali è cresciuto rapidamente anche il numero delle loro applicazioni e questo ha permesso il trattamento di disfunzioni che una volta risultava difficile se non impossibile. Inoltre, se fino agli anni '60 il lavoro delle grandi case farmaceutiche è stato mirato alla scoperta e alla sintesi di nuovi prodotti chimici con qualità farmaceutiche sempre più efficaci, nella seconda metà del secolo l'attenzione si è spostata verso un uso più accurato e selettivo del farmaco già esistente.

Proprio per la severità dell'ambiente in cui questi materiali vengono utilizzati, devono rispondere a una serie di esigenze quali: elevata purezza, bassa tossicità e citotossicità, biocompatibilità, in alcuni casi biorisorbibilità. L'uso di questi materiali all'interno del corpo umano, come prevedibile, comporta dei vantaggi e degli svantaggi. I materiali polimerici, hanno una maggiore biocompatibilità, maggiore facilità di processabilità e la possibilità di modificarne le caratteristiche chimico-fisiche e meccaniche con relativa facilità rispetto ad altri materiali. Inoltre questi materiali permettono di modificarne la superficie sia fisicamente che chimicamente. Tuttavia bisogna tener conto della possibilità che i materiali polimerici degradino rilasciando all'interno dell'organismo sostanze nocive come: monomeri, catalizzatori, additivi etc.. Tra questi materiali, gli adesivi, i farmaci polimerici, o polimeri trasportatori del farmaco (idrogel) sono ormai da diversi anni utilizzati in ambito biomedico. I materiali polimerici con impieghi farmaceutici, vengono utilizzati per un uso più mirato verso gli organi bersaglio oltre che per un possibile controllo del loro tempo di azione. Generalmente, infatti, un farmaco si distribuisce abbastanza uniformemente all'interno del corpo umano, grazie alla circolazione sanguigna, ed inoltre la sua concentrazione è funzione del tempo. In concomitanza con l'assunzione del medicinale, la concentrazione di quest'ultimo risulterà massima e decrescente con il passare del tempo. Questi polimeri quindi, hanno

lo scopo di recare il farmaco su un bersaglio preciso e inoltre di rilasciarlo ad una velocità controllata. Possono, inoltre, proteggere il farmaco da attacchi dell'organismo (es. succhi gastrici) finchè esso non sia arrivato a destinazione, oppure essere usati come semplici eccipienti in sistemi di distribuzione di farmaci. Per quanto riguarda i materiali adesivi, questi vengono utilizzati sia per applicazioni di tipo odontoiatrico, sia come adesivi per sutura o embolizzanti in casi in cui i metodi chirurgici classici non siano utilizzabili o non risultino efficaci. Questi materiali devono avere un tempo di vita che sia funzione del loro utilizzo. L'utilizzo di questi materiali come adesivi dentali (primer e resine) richiede un tempo di vita che sia il più lungo possibile, mentre adesivi per sutura o embolizzazione devono possedere tempi di vita relativamente brevi, che diano il tempo al nostro organismo di suturare o embolizzare la parte richiesta, ma che poi degradino a composti non tossici per il corpo umano. Per tutti questi motivi la conoscenza dei meccanismi di degradazione che accorrono a questi materiali all'interno del corpo umano è di fondamentale importanza.

Questo lavoro è stato suddiviso in due differenti parti. Nella prima si è sviluppata la sintesi di nuovi adesivi dentali con prestazioni paragonabili o migliori di quelli già in commercio. La ricerca ha previsto la sintesi di opportuni monomeri insaturi contenenti uno o più gruppi fotopolimerizzabili per via radicalica. I prodotti sintetizzati e quelli commercialmente disponibili ritenuti idonei per il suddetto utilizzo, sono stati caratterizzati mediante il *microtensile bond strength test*, necessario per valutare la forza di adesione tra due materiali.

Nella seconda parte è stato riportato lo studio riguardante la sintesi e la caratterizzazione di nuovi adesivi cianoacrilici fluorurati per embolizzazione arteriosa. I monomeri cianoacrilici ottenuti sono stati testati effettuando alcune prove messe a punto per sistemi adesivi utilizzabili per embolizzazione arteriosa, per la determinazione della loro forza adesiva e dei loro tempi di polimerizzazione.

PARTE 1

1 ADESIVI DENTINALI

Attualmente l'utilizzo di materiali adesivi in odontoiatria, come nelle pratiche di embolizzazione, sta rapidamente crescendo. Per quanto riguarda l'utilizzo di questi materiali in ambito odontoiatrico, l'utilizzo degli adesivi dentinali rappresenta una delle tecniche basilari di ogni sezione specialistica nel campo della moderna odontoiatria. In particolare, per quanto riguarda l'odontoiatria restaurativa, l'uso di materiali adesivi garantisce una migliore conservazione del rifacimento dentale oltre a un migliore risultato estetico. Questi sistemi adesivi, inoltre, tendono a minimizzare o annullare la presenza di micro cavità tra restauro e substrato dentale, migliorando le proprietà di adesione delle resine e permettendo la realizzazione di restauri non necessariamente basati su un'adesione di tipo meccanico. Non meno importante risulta essere il contenuto effetto tossico che molti materiali adesivi manifestano sugli odontoblasti che costituiscono i tessuti cellulari interni al dente. Ciò ha permesso la sostituzione delle amalgame di mercurio, potenzialmente citotossiche e ritenute quindi pericolose per la salute del paziente.

Di estremo interesse nel campo dei materiali dentali è la classe degli adesivi impiegati sulla dentina e perciò comunemente detti adesivi dentinali. Lo studio sia di tipo sintetico (strettamente chimico) che di tipo medico-clinico sugli adesivi dentinali risale agli anni '50, periodo in cui vennero messe in commercio le prime formulazioni pronte all'impiego. Durante questi anni, Buonocore introdusse l'acidificazione dello smalto con l'utilizzo di un acido forte. Ciò venne provato anche sulla dentina e la diversa risposta dei materiali all'acido mostrò le differenze che sussistevano tra i due.

Importante ai fini dell'evoluzione di questi materiali dentali è stato il contributo della chimica macromolecolare. L'utilizzo di monomeri insaturi, spesso fotopolimerizzabili per via radicalica (acrilati e derivati) ha permesso sia di preparare e quindi studiare una vasta gamma di prodotti, sia di migliorarne le proprietà. Negli anni successivi sono stati sviluppati adesivi sempre più efficaci e di semplice utilizzo, tanto che oggi è possibile suddividere le varie classi di sistemi adesivi in vere e proprie generazioni. Nell'evoluzione dei cosiddetti "*bonding systems*", nome dovuto alla loro tendenza a

formare un vero e proprio legame con la superficie del dente (dentina e smalto), si possono contare ben sei generazioni. Attualmente le tipologie più diffuse e studiate al fine di migliorarne le proprietà sono quelle che vanno dalla quarta alla sesta generazione. In particolare i cosiddetti sistemi adesivi *total-etch* ed i recenti *self-etch* sono attualmente i più diffusi. Questi sistemi adesivi possono essere classificati tra i composti ibridi, nei quali oltre all'adesivo vero e proprio (di origine monomeric), giocano un ruolo fondamentale sia il solvente, sia il sistema fotoiniziatore impiegato. Negli ultimi 30 anni si è assistito ad un continuo avvicinarsi di studi nel campo dei sistemi adesivi: a partire dagli anni '60 con l'introduzione della prima resina adesiva, poi negli anni '70 l'introduzione della tecnica di mordenzatura (*total-etch*, 1977) nella pratica clinica, fino ai giorni nostri, in cui le procedure adesive sono state consolidate (*self-etch*). Il sistema *total-etch* introdotto alla fine degli anni '70 (adesivi della 4° generazione) consiste nel trattare e "preparare" la superficie dentinale con un acido forte, comunemente ortofosforico o solfonico e solo in seguito nell'applicazione dell'adesivo, assieme al sistema fotoiniziatore. Oggi questo metodo viene utilizzato dalla maggioranza dei clinici e dei ricercatori, rappresentando generalmente la formulazione standard nella pratica contemporanea di applicazione degli adesivi dentali. La tecnica *self-etch*, di ancora più recente ideazione, prevede, invece, l'applicazione sulla superficie da restaurare, di un monomero adesivo recante funzionalità acide. In questo modo è possibile, in un solo passaggio avere sia un condizionamento della dentina sia proprietà adesive. Ciò si traduce in una maggiore facilità di utilizzo ed in una conseguente maggiore efficacia dell'adesivo. Tuttavia la durezza di questi sistemi non è attualmente ben documentata e sicuramente può essere migliorata. I monomeri attualmente utilizzati nelle tecniche *self-etch* e *total-etch* sono in genere di natura metacrilica, in particolare a base di idrossi-etil-metacrilato, (HEMA) e del corrispondente acido fosforico (MEP) o di oligo-etilen-glicoli-dimetacrilati, quali dietilenglicole dimetacrilato (DEGDMA) e trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA)¹.

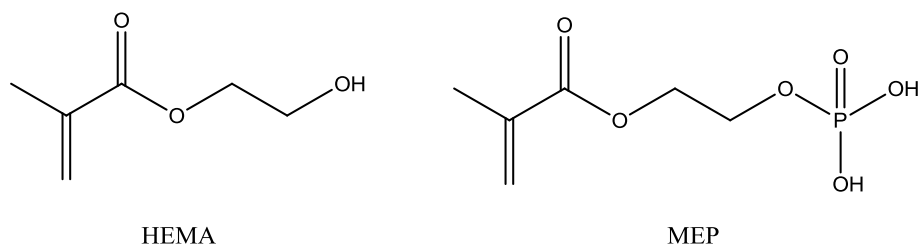


Figura 1.1 - Monomeri idrossi-etil metacrilato (HEMA) e metacrilolossi-etil diidrogeno fosfato (MEP o HEMA fosfato)

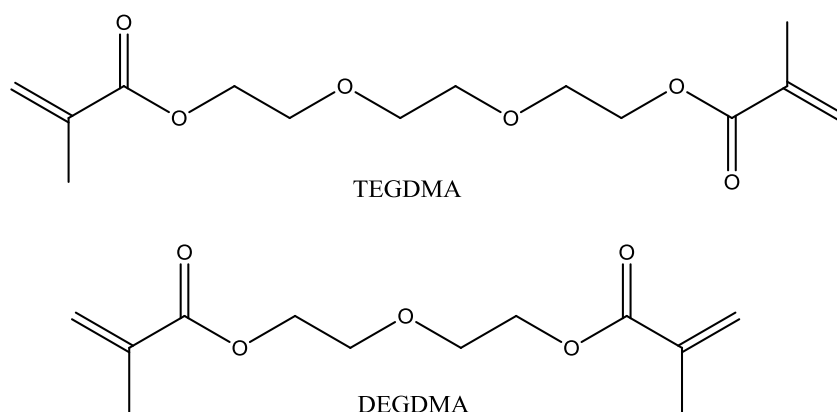


Figura 1.2 - Monomeri trietilenglicole e dietilenglicole dimetacrilato

Questi composti presentano diverse ed importanti problematiche e recentemente è stata proposta la sostituzione di monomeri a base di HEMA con altri più stabili alle condizioni particolarmente critiche della dentina. È il caso del 4-META (anidride dell'acido 4-metacrilolossi-etil trimellitico), un derivato metacrilico aromatico, che è stato il primo monomero di tipo acido ad essere sviluppato e successivamente impiegato nei sistemi adesivi commerciali. Recentemente la ricerca si è pertanto orientata sulla sintesi di nuovi monomeri a funzionalità acida e non, in grado di resistere alle degradazioni di tipo chimico ed anche fisico caratteristiche dell'ambiente dentale. In particolare l'attività di ricerca mira allo sviluppo di un sistema adesivo più resistente privo di HEMA (i cosiddetti adesivi *HEMA free*).

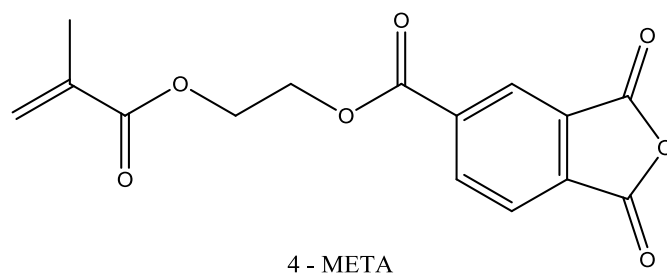


Figura 1.3 - Monomero 4-META (anidride 4-metacrililossietil trimellitica)

1.1 Monomeri utilizzabili come adesivi dentali: aspetti generali

I monomeri contenuti nelle miscele adesive self-etching attualmente in commercio, possono essere divisi in tre gruppi principali.

- Monomeri adesivi self-etching
- Monomeri cross-linking
- Co-monomeri monofunzionali

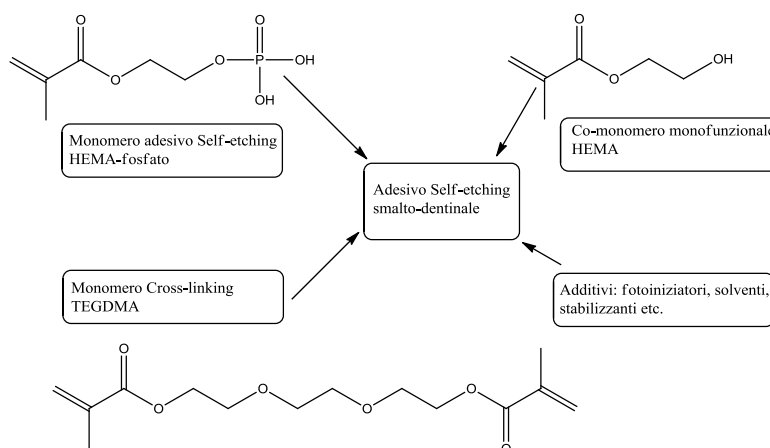


Figura 1.4: Composizione di primers/adesivi attualmente disponibili

Tutti i monomeri utilizzabili nella preparazione di un sistema adesivo di tipo dentinale debbono presentare i seguenti requisiti di carattere generale¹:

- Elevata velocità di polimerizzazione o co-polimerizzazione con altri monomeri presenti nel sistema adesivo mediante un meccanismo di polimerizzazione radicalica fotoindotta;
- Ottima solubilità nei confronti dei componenti del sistema adesivo anche se realizzabile solamente attraverso l'utilizzo di miscele solventi;
- Sufficiente stabilità alle condizioni d'utilizzo e applicazione, del monomero, dei co-monomeri e del polimero che conseguentemente viene formato;
- Minima capacità di richiamare acqua per osmosi e basso grado di rigonfiamento da parte sia del monomero che del polimero, allo scopo di conferire all'adesivo sufficienti proprietà meccaniche e minime possibilità di degradazione idrolitica;
- Bassa tossicità e citotossicità orale dei monomeri. Prerequisito fondamentale è che i nuovi sistemi adesivi non presentino effetti mutageni o carcinogenici che siano essi attivati metabolicamente o meno.

Questi requisiti generali possono essere preservati sintetizzando appositi monomeri contenenti uno o più gruppi polimerizzabili, uno specifico gruppo funzionale ed eventualmente uno spaziatore, in modo da poter essere in grado di modulare le proprietà dell'adesivo. In quest'ottica i *metacrilati* sono i monomeri che posseggono una maggiore reattività. Purtroppo il loro utilizzo nella fotopolimerizzazione aumenta di gran lunga il rischio tossicologico dell'adesivo in quanto i monomeri acrilici possono indurre reazioni parassite come l'addizione di Michael di composti nucleofili e conseguentemente portare alla formazione di specie tossiche per l'organismo.

La sostituzione dei suddetti monomeri con altri di tipo *vinilico* o *stirilico* se da un lato comporta una riduzione di tossicità e citotossicità, dall'altro, oltre ad una loro minore reattività nei confronti della polimerizzazione radicalica, prevede spesso sintesi difficoltose e complesse, con conseguente aumento del loro costo.

Monomeri derivati da *metacrilammidi* funzionalizzate permettono invece un più favorevole accesso alla sintesi oltre che ad essere caratterizzati da una maggiore stabilità alle condizioni acide.

Tra i vari gruppi che potrebbero essere utilizzati come monomeri adesivi vanno citati anche gli *allili*, che però oltre ad esibire una bassa tendenza all'omopolimerizzazione, se miscelati ad altri monomeri mostrano processi degradativi dovuti a trasferimenti radicalici inter- ed intracatena.

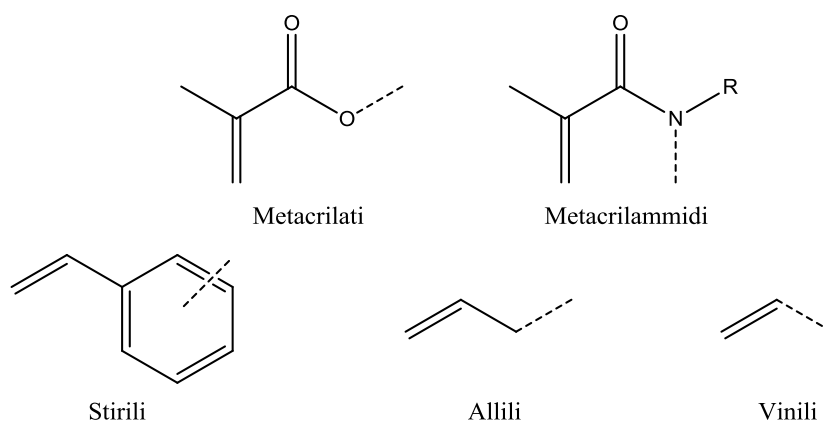


Figura 1.5: Gruppi funzionali polimerizzabili di adesivi dentinali

La presenza e la natura del gruppo spaziatore all'interno del monomero adesivo è di notevole importanza e pertanto influenza in maniera particolare le proprietà del monomero stesso. Volatilità, viscosità, solubilità, oltre a bagnabilità e capacità di penetrazione sono solo alcune tra le proprietà rese modulabili dall'inserzione di una catena spaziatrice generalmente di natura polieterea. Questa influenza sulle proprietà del monomero si riflette anche sul polimero e quindi sull'adesivo vero e proprio. Particolarmente legate alla struttura del gruppo spaziatore risultano essere anche altri parametri, quali idrofilicità, proprietà di rigonfiamento (*swelling*), flessibilità e rigidità. Ad es. la sostituzione di due atomi di carbonio con atomi di ossigeno in una lunga catena alchilica, provoca un netto incremento nel valore della sua solubilità in acqua e quindi una conseguente migliore bagnabilità del corrispondente monomero¹. Parallelamente questa maggiore idrofilicità promuove un richiamo di acqua verso lo strato ibrido che porta una riduzione della durata dell'effetto adesivo del polimero.

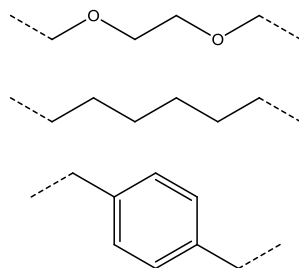


Figura 1.6: Possibili gruppi spaziatori di adesivi dentinali

1.2 POLIMERIZZAZIONE RADICALICA

Tra i procedimenti di polimerizzazione maggiormente utilizzati a livello industriale per i monomeri insaturi (ad es. vinilici, acrilici o metacrilici) vi sono quelli che presentano un meccanismo radicalico. Una polimerizzazione a catena viene definita radicalica quando i portatori della catena cinetica (specie propaganti) sono radicali liberi. Dato che tali specie presentano un elettrone spaiato, sono estremamente reattive nei confronti dei monomeri insaturi. Questo tipo di polimerizzazione richiede, quindi, un iniziale processo di formazione di radicali primari, i quali si possono ottenere per rottura termica o fotochimica di un legame covalente, relativamente debole, in una opportuna molecola detta *iniziatore*; quest'ultimo è generalmente un perossido organico od un azocomposto².

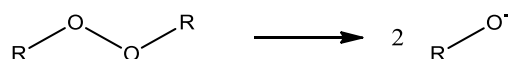


Figura 1.7: Iniziatore radicalico di tipo perossidico

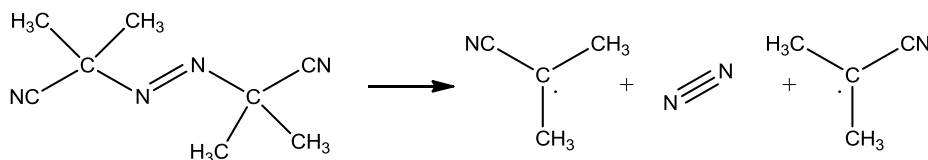


Figura 1.8: Formazione di specie radicaliche da azocomposti (AIBN)

Il radicale primario così formato è in grado di reagire rapidamente con un monomero insaturo, addizionandosi ad esso e formando un nuovo radicale, centro attivo per la polimerizzazione.

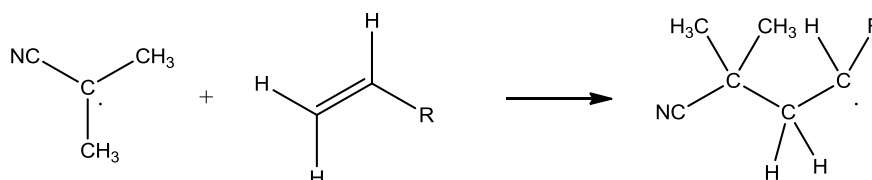


Figura 1.9: Formazione di un centro attivo per la polimerizzazione

Questo processo rappresenta l'*inizio* della catena. L'ulteriore aggiungersi di un monomero a questo radicale contraddistingue invece lo stadio di *propagazione* della catena, ovvero la crescita della stessa.

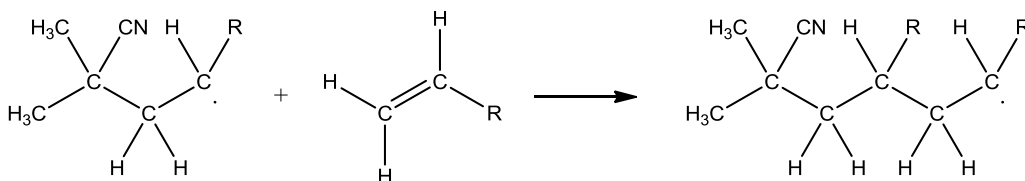


Figura 1.10: Propagazione della catena

Tale stadio termina quando il polimero viene disattivato per scomparsa del centro radicalico, la *terminazione* può avvenire per accoppiamento di due radicali o per disproporzionamento.

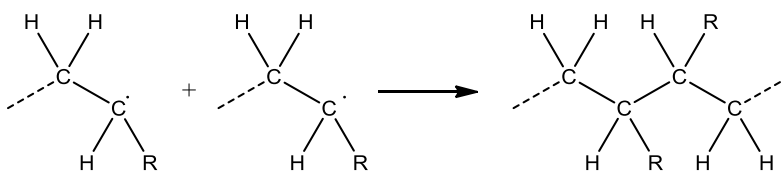


Figura 1.11: Terminazione per accoppiamento di due radicali

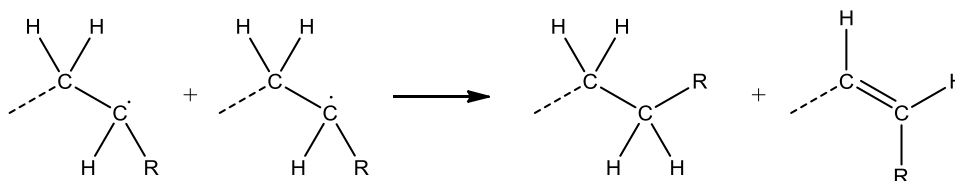


Figura 1.12: Terminazione per disproporzionamento

Nel caso dei sistemi adesivi dentinali, la polimerizzazione di tipo radicalico sui monomeri vinilici, metacrilici o acrilici è indotta da un sistema fotoiniziante costituito generalmente da un derivato ciclico di un chetone e da un ammina.

1.2.1 Inizio per via fotochimica

Questo metodo è di fondamentale importanza se si vuole eseguire la polimerizzazione a basse temperature, un requisito non trascurabile se si vuole effettuare la polimerizzazione a contatto con i tessuti organici. A basse temperature la formazione dei radicali per via termica è pressoché trascurabile per la maggior parte dei comuni iniziatori. L'inizio fotochimico ha il vantaggio di non essere praticamente influenzato dalla temperatura, dato che l'energia di attivazione della reazione di inizio per via fotochimica è praticamente nulla. La polimerizzazione fotoiniziata può avvenire con diversi meccanismi che possono comportare il trasferimento dell'energia raggianti assorbita da una molecola di una sostanza appositamente aggiunta al sistema (il fotosensibilizzatore) ad un'altra molecola con formazione di radicali primari, oppure da un'eccitazione diretta di una molecola con rottura omolitica di un suo legame.

Radiazioni con lunghezza d'onda opportuna, generano radicali anche a basse temperature da perossidi e azocomposti, oltre che da sostanze contenenti gruppi carbonilici, come canforchinone (**Figura 1.13**) e benzoino, troppo stabili altrimenti per agire da fotoiniziatori termici.

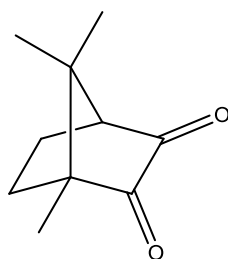


Figura 1.13: Canforchinone

1.2.2 Sistema fotoiniziante canforchinone/ammina

L'inizio delle reazioni radicaliche fotoindotte da parte di chetoni è il risultato dell'estrazione di un atomo di idrogeno dal monomero da parte di un chetone in uno stato eccitato per fotoinduzione (stato di ecciplesso), seguito dal trasferimento di un protone.

I sistemi fotoinizianti attualmente utilizzati nei materiali restaurativi dentali ed adottati anche nel presente lavoro sono costituiti da canforchinone (CQ, 1,7,7-trimetil-

biciclo[2,2,1]-eptan-2,3-dione) in associazione ad un coinziatore amminico recante un protone mobile sul carbonio in posizione α , tipo dimetil-ammino-etil-metacrilato (DMAEM)^{3,4} (**Figura 1.14**).

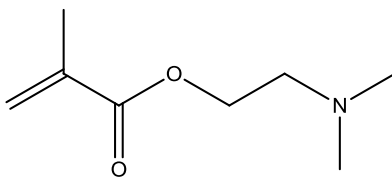


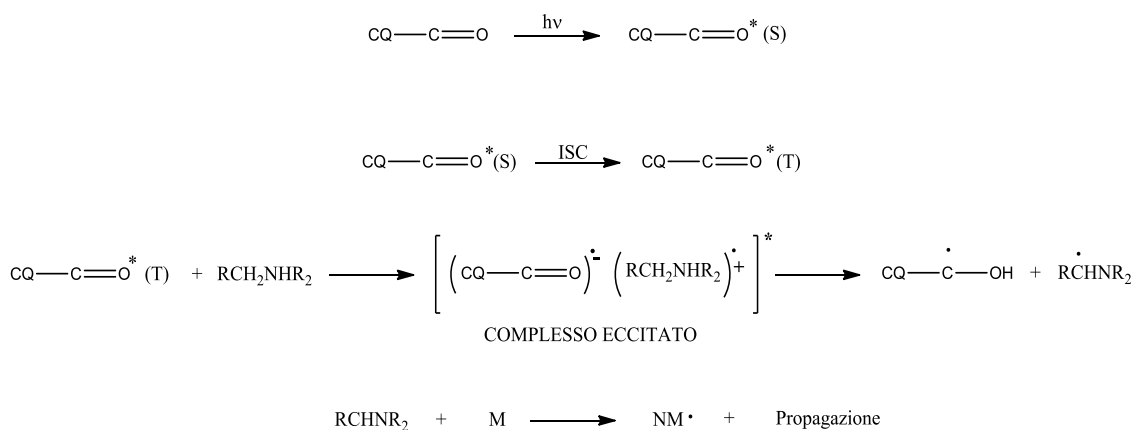
Figura 1.14: DMAEM

L'importanza della presenza della funzione metacrilica sull'ammina deriva dal fatto che questa specie venga a far parte della struttura polimerica che si forma nel corso del processo e ne limiti gli effetti citotossici.

Il canforchinone presenta due diversi assorbimenti nella regione del visibile: uno tra 200-300 nm dovuto ad una transizione $\pi \rightarrow \pi^*$ e l'altro tra 400-550 nm, dovuto alla transizione $n \rightarrow \pi^*$ del gruppo dicarbonilico (assorbimento responsabile del suo colore giallo). Le due bande di assorbimento presentano una diversa intensità: per quanto riguarda la transizione $\pi \rightarrow \pi^*$, il suo coefficiente di estinzione molare, $\epsilon_{\lambda_{\max}}$, è circa 250 volte più grande dello stesso coefficiente riferito alla transizione $n \rightarrow \pi^*$. Ciò riflette il fatto che la transizione $n \rightarrow \pi^*$ è proibita per simmetria, a differenza della transizione $\pi \rightarrow \pi^*$. L'esposizione del canforchinone ad una radiazione blu, di intensità compresa tra i 420 ed i 500 nm, in presenza di DMAEM, promuove la formazione di un complesso eccitonico in grado di liberare radicali e dar luogo a reazioni di polimerizzazione⁵.

La sorgente luminosa utilizzata nelle fotopolimerizzazioni di monomeri adesivi ad uso dentale deve quindi emettere nella zona dello spettro elettromagnetico compresa tra i 450 ed i 500 nm, poichè all'interno di tale range il sistema fotoiniziante presenta un massimo di assorbimento.

Una luce di colore blu irraggiata sull'adesivo dentinale in cui è contenuto il sistema fotoiniziante, promuove l'immediata eccitazione del fotoiniziante, il trasferimento del centro radicalico da esso al monomero e quindi la polimerizzazione del materiale secondo il meccanismo descritto^{6 7} (**Schema 1**).



Schema 1.1: Meccanismo di foto polimerizzazione di una miscela di canforchinone (CQ) / ammina

Il grado di conversione del monomero in materiali adesivi dentinali dipende da fattori riguardanti le loro composizioni chimiche oltre che dall'intensità della radiazione luminosa utilizzata per l'irraggiamento.

Per il maggiore valore del coefficiente di assorbimento nell'intervallo 200 – 300 nm, una radiazione di tipo UV sarebbe più efficiente, nell'attivazione della fotopolimerizzazione che nella conversione stessa dei monomeri ma non trova applicazioni in campo odontoiatrico in quanto la frequenza piuttosto elevata di tali radiazioni rappresenta, un fattore di rischio per la salute.

1.3 MORFOLOGIA DEL DENTE

Anatomicamente (*Figura 1.15*), il dente consiste in una corona ed una radice⁸; il punto di unione fra le due è detto margine cervicale. La corona è ricoperta da un tessuto duro, acellulare, inerte e fortemente mineralizzato, detto smalto. Esso consiste al 96% di materiali inorganici e, siccome le cellule responsabili della sua formazione scompaiono non appena il dente emerge nella cavità orale, lo smalto non può essere rigenerato o sostituito. La dentina è invece uno speciale tessuto connettivo che costituisce la massa del dente; è molto resistente e fa da supporto allo smalto per permettere anche grandi sforzi di masticazione. È un tessuto duro ed elastico, avascolare, che include la polpa nella camera centrale. Quest'ultima contiene estensioni citoplasmatiche delle cellule

che formano la dentina, cosa che rende possibile la sua autoriparazione. La polpa è un tessuto connettivo molle, vascolarizzato, deputato a molte funzioni: produce la dentina, la nutre, e conduce i nervi che permettono ad essa di essere sensibile. Le carie dentali non sono altro che demineralizzazioni dei tessuti dentali duri, dovute ad acidità dell'ambiente orale causata dalla fermentazione batterica dei carboidrati.

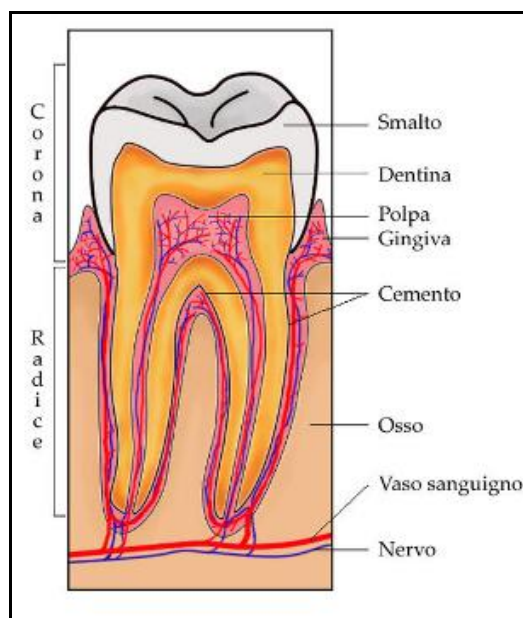


Figura 1.15: Sezione dentale umana

1.3.1 Composizione e caratteristiche di permeabilità della dentina

La matrice dentinale costituisce la parte più grande della massa del dente. La dentina è composta per circa il 70% da materiale inorganico, per il 18% da materiale organico e per il 12% da acqua.

La componente inorganica della dentina è rappresentata in particolar modo da cristalli di idrossiapatite, cui si aggiungono fosfati (amorfi) di calcio e altri sali inorganici, come carbonati e solfati.

La componente organica è costituita essenzialmente da fibre di collagene (principale proteina del tessuto connettivo negli animali), che rappresentano circa il 17% del tessuto complessivo e circa il 93% dell'intera quota di materiale organico. Sono poi presenti lipidi, mucopolisaccaridi e composti proteici di varia origine.

I principali componenti strutturali della dentina sono i *tubuli*, strutture canalicolari di diametro tra 1 e 3 μm , (che tendono a restringersi nella parte più esterna) piene di fluido che costituiscono lo strato interno del tessuto e lo attraversano dallo smalto sino alla polpa. L'importanza della struttura dei tubuli, risiede nel fatto che essi conferiscono un certo grado di permeabilità alla dentina.

La permeabilità del tessuto dentinale, può essere modellata attraverso la *legge di Fick* adattata al caso della diffusione attraverso membrane, nel seguente modo:

$$JM = -D a (AC / AX)$$

Dove:

JM = flusso di soluto attraverso la dentina

D = coefficiente di diffusione attraverso la dentina (che dipende in particolare dalla temperatura e dalle caratteristiche fisico-chimiche del solvente e del soluto)

a = area della sezione interessata dal processo diffusivo

AC = differenza di concentrazione

AX = spessore della membrana.

Il fattore $D \cdot a$ dipende dal numero e dal diametro dei tubuli dentinali rispetto alla superficie dentinale totale.

Occorre tuttavia considerare la presenza della polpa, che è in grado di esercitare una contro-pressione tale da limitare la diffusione di soluti o altre sostanze dall'ambiente esterno verso l'interno.

Questi parametri sommati alle sollecitazioni che la dentina subisce nella pratica odontoiatrica rappresentano punti di criticità per la permeabilità della stessa e quindi per l'adesione dei sistemi adesivi sui suoi tessuti.

Nell'immagine al SEM (ingrandimento 1000 X) sotto riportata (*Figura 1.16*) è possibile notare la struttura ibrida della dentina: vi è la concomitanza di zone ricche di cavità generate dai tubuli, nei quali è presente l'idrossiapatite, e zone piane costituite essenzialmente da fibre di collagene. È inoltre possibile osservare la disposizione e la struttura dei tubuli simile a quella di una spugna tanto che il richiamo di acqua alla superficie è da imputare in grossa parte proprio a tale morfologia.

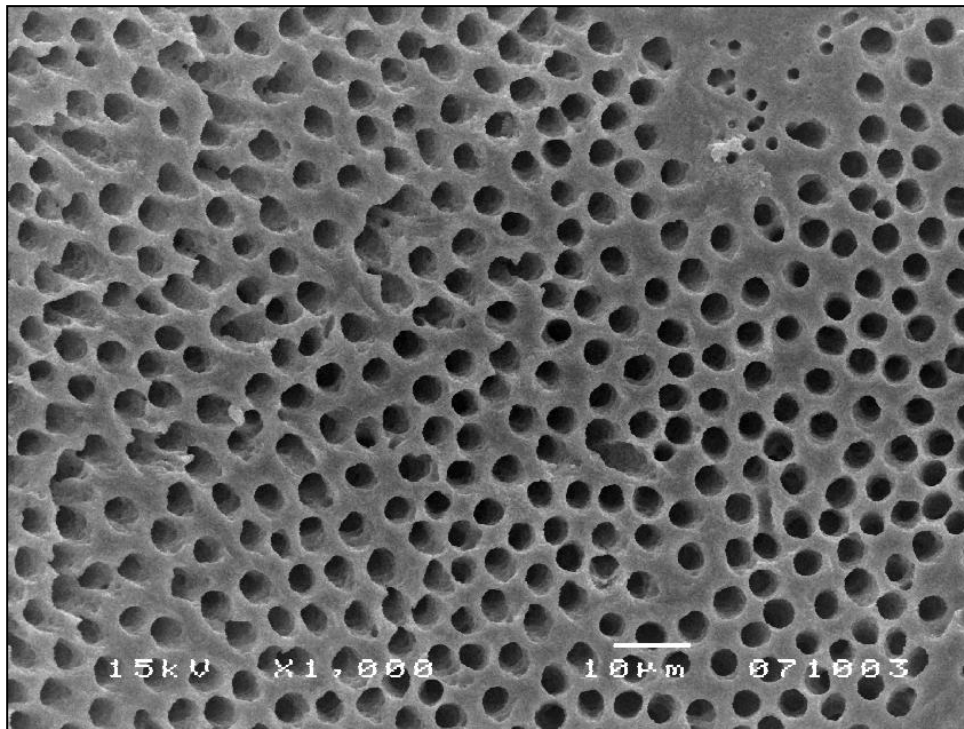


Figura 1.16: Struttura dentinale ingrandita al SEM: le cavità contengono idrossiapatite mentre le zone piane sono costituite da collagene

Data l'importanza e l'attualità dell'argomento nell'ambito dei materiali odontoiatrici a contatto con la dentina, abbiamo voluto trattare questo tema in maniera approfondita, anche perché sempre più spesso in conservativa e, conseguentemente in endodonzia, i problemi legati all'adesione tra materiale ricostruttivo e pareti cavitare costituisce il problema e il fine clinico pressoché quotidiano di tutti gli interventi odontoiatrici.

Bisogna, infatti, considerare che è ormai accertato che le reazioni pulpari sfavorevoli sono da relazionare non tanto alla limitata biocompatibilità di questi prodotti, ma all'azione dei batteri e dei loro sottoprodotti (tossine e residui cellulari) che, a causa della formazione di fessure marginali, originate dalla contrazione a cui sono soggetti nel tempo i suddetti materiali, attraversano i tubuli dentinali e raggiungono la polpa. Si è notato, infatti, che quando la formazione di "*marginal gap*" e la conseguente superinfezione batterica sono scongiurate, cementi al fosfato di Zn, poliacrilati, vetronomeri, silicati amalgami, compositi, bonding agents e mordenzanti, inducono sperimentalmente risposte pulpari favorevoli.

L'adesione allo smalto è oggi considerata una procedura realmente standardizzata, mentre quella alla dentina appare nettamente più complessa. Lo smalto è infatti un cristallo di idrossiapatite $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})]$ pressoché puro che, in seguito alla mordenzatura, permette la formazione di microcavità entro cui il sistema adesivo può facilmente penetrare. Per quanto riguarda la dentina, invece, l'ambiente appare nettamente più complesso e caratterizzato da una notevole umidità, data dalla presenza dei tubuli e del fluido dentinale al loro interno. Generalmente una efficiente adesione alla dentina è resa possibile dal suo pre-trattamento e dalla fitta trama di fibre di collagene di cui essa è essenzialmente costituita. Il pre-trattamento è detto *mordenzatura*. I mordenzanti dal punto di vista chimico sono acidi forti in forma liquida o di semigel rappresentati dal loro capostipite, l'acido orto fosforico, e dalle formulazioni alternative contenenti: acido maleico, piruvico, ossalico, nitrico e acido citrico con cloruro ferrico o calcio; questi vengono utilizzati in concentrazioni e tempi di applicazione molto differenti a seconda della forma commerciale, ma tutti hanno valori di pH estremamente bassi e compresi tra 0,24 e 1,15. L'adesione allo smalto è abbastanza facile da ottenere, in quanto dopo il condizionamento acido si assiste ad un aumento dell'area disponibile al legame, che risulta quindi molto reattiva per la numerosa presenza di gruppi -OH dell'idrossiapatite. Queste condizioni aumentano la bagnabilità e di conseguenza la successiva propagazione dell'adesivo negli anfratti dei tessuti duri. Molto diversa è la situazione che si ottiene quando si procede alla mordenzatura della dentina, tessuto che contiene più materiale organico e soprattutto più acqua. Dato che i legami elettrostatici non hanno una resistenza sufficiente nei confronti dell'azione dell'acqua, è più difficile ottenere una reazione chimica all'interfaccia che risulti essere stabile e duratura nel tempo, tanto più se si considera che è praticamente impossibile mantenere asciutta la superficie della dentina per il continuo richiamo di fluido dai tubuli dentinali, che determina una leggera ma continua pressione idrostatica. Nel 1979, fu Fusayama⁹ che per primo propose di mordenzare la dentina ed intuì che nell'adesione alla dentina era più conveniente l'ottenimento di un legame di tipo micromeccanico, piuttosto che un più debole legame chimico. Tuttavia, questa intuizione, non fu perseguita dai ricercatori dell'epoca, che ritennero questo trattamento troppo lesivo dell'organo pulpodentinale. Fusayama aveva inoltre dimostrato che la mordenzatura è in grado di rimuovere il fango dentinale dissolvendo il calcio della dentina infra e peritubulare, facendo così collassare le fibre di collagene.

Benchè nella letteratura meno recente gran parte dei ricercatori avesse disapprovato l'utilizzo dei mordenzanti, ritenendoli troppo pulpolesivi e consigliando sempre un prerivestimento protettivo, con l'intensificarsi delle ricerche e l'uso di metodi analitici sempre più precisi si è avuto un netto capovolgimento di vedute, per cui oggi si sostiene in maniera diffusa la totale compatibilità della "total etch technique" e la bassa pulpolesività diretta dei condizionatori. Si è in primo luogo chiarito che i pareri estremamente negativi dati in passato erano causati da reazioni pulpari provocate da errori clinici, con conseguente formazione di "marginal gap" e contaminazione batterica; l'utilizzo dei mordenzanti determina reazioni pulpari trascurabili che, se contenute negli stadi iniziali, portano ad una loro veloce e progressiva riduzione associata ad un'incrementata produzione di dentina terziaria. Ne deriva che il condizionamento dei tessuti dentari duri può portare al massimo ad una leggera e momentanea irritazione, senza modificare i processi di guarigione della polpa, a patto che l'otturazione sovrastante sia capace di fornire una perfetta chiusura marginale ed un adeguato adattamento alle pareti della cavità.

Con ogni probabilità, inoltre, le irritazioni iniziali possono essere dovute all'effettivo aumento della permeabilità della dentina indotte dai mordenzanti nel rimuovere il fango dentinale e dilatare gli osti tubulari. A ciò fa seguito un'irritazione indiretta, dovuta a fattori riconducibili ipoteticamente a due meccanismi legati ai mordenzanti: da un lato la loro elevata osmosità potrebbe provocare la rapida fuoriuscita del fluido dentinale con conseguente stimolazione delle terminazioni nervose e delle cellule intrapulpari, dall'altro il loro basso pH potrebbe esercitare un'azione citotossica nei confronti delle cellule particolarmente sensibili alle variazioni anche minime di acidità. A questo proposito, va ricordato che l'acidità delle soluzioni utilizzate non è in grado di provocare danni alla polpa, in quanto viene neutralizzata parzialmente dalla presenza di ioni calcio e fosfato dell'idrossiapatite, che interagendo con gli ioni acidi, ne riduce la loro penetrazione in profondità.

In conclusione, l'utilizzo dei mordenzanti consente il raggiungimento di quattro risultati di fondamentale importanza nell'ottica di un successivo utilizzo di adeguati sistemi adesivi; in primo luogo i condizionatori consentono la completa rimozione del fango dentinale e degli *smear plug* (tappi intratubulari di fango dentinale) dilatando i tubuli dentinali: l'uso di questo tipo di trattamento è in netta discordanza con la preservazione del fango dentinale riportata dalla letteratura meno recente, ma in realtà è fondamentale poiché il fango dentinale non solo impedisce l'adesione delle resine, ma è anche un

substrato ottimale per la proliferazione batterica. Inoltre la mordenzatura assicura la demineralizzazione della dentina fino ad una profondità di 1-7 micron dovuta alla disgregazione dei cristalli di idrossiapatite depositati sulla componente collagena della dentina; quindi si assiste ad un allargamento dell'ingresso dei tubuli dentinali, fino al raggiungimento di una forma ad imbuto. Infine l'utilizzo dei condizionatori determina una pulizia della superficie mediante la rimozione del fango dentinale, ma anche con la rimozione degli strati costituiti da proteine plasmatiche e dall'emoglobina, causate da una possibile contaminazione ematica e successivamente denaturate dal basso pH degli acidi applicati.

Il problema può consistere nel fatto che le fibre di collagene, non più sostenute dall'idrossiapatite a seguito della mordenzatura, possono disidratarsi e collapsare molto facilmente, rendendo così impossibile la penetrazione della resina e la formazione dello strato ibrido. Per tale motivo si è resa necessaria l'applicazione di una miscela (*primer*) contenente monomeri di una certa idrofilicità (ad es. HEMA) e bassa viscosità in grado di sostenere il collagene e penetrare nelle porosità polari della dentina.

Ciò costituisce però un rilevante problema perché le resine adesive, di successiva applicazione al primer, oltre che ad essere molto viscosi, sono fondamentalmente idrofobiche e quindi risulta molto difficile farle compenetrare tra le fibre collagene. A questo va aggiunta l'ulteriore complicazione dovuta al notevole contenuto di materiale organico e alla presenza dei tubuli dentinali.

L'utilizzo di sistemi adesivi a base di polimeri idrofilici, o ad idrofilia opportunamente modulata, è in grado di controbilanciare gli effetti di degradazione generati dalle condizioni critiche presenti in dentina.

1.4 POLIMERI IDROFILICI

I polimeri idrofilici sono una classe di macromolecole contenenti gruppi funzionali che li rendono solubili oppure rigonfiabili in acqua. L'idrofilicità è dovuta alla presenza di gruppi polari (*Figura 1.17*), legati alla catena principale, capaci di formare legami idrogeno con l'acqua.

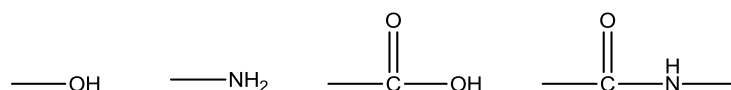


Figura 1.17: Principali gruppi funzionali presenti in polimeri idrofili

L'idrofilicità è correlabile alle caratteristiche strutturali: aumenta all'aumentare della concentrazione dei gruppi polari e della loro polarità. Diminuisce all'aumentare della lunghezza delle catene alchiliche e dell'eventuale grado di reticolazione. La solubilità di un polimero in acqua è il risultato di un bilancio tra l'effetto della parte idrofilica (costituita da gruppi idrofilici) e quello della parte idrofobica (costituita dalle catene alifatiche), perciò la presenza di gruppi polari è condizione necessaria, ma non sufficiente, per solubilizzare un polimero in acqua.

1.4.1 Applicazioni dei polimeri idrofilici

Le applicazioni dei polimeri idrofilici sono innumerevoli e collegate all'utilizzo di acqua come mezzo solvente o di applicazione. Le principali sono:

- ❖ manifattura della carta: polimeri che entrano direttamente nella composizione della carta, come leganti della cellulosa o come additivi per imprimere specifiche caratteristiche;
- ❖ industria tessile;
- ❖ purificazione delle acque e trattamento degli effluenti: nei processi di flocculazione, per la precipitazione di particelle sospese e dei sali;
- ❖ **adesivi**: nella formulazione e nella produzione di fluidi con caratteristiche specifiche, ove è necessario controllare la viscosità e le proprietà di flusso ed adesione;
- ❖ campo medico e farmaceutico: come veicolanti di farmaci;
- ❖ cosmetica e prodotti di uso domestico: basi di gel e creme.

1.5 FATTORI INFLUENZANTI LA DEGRADAZIONE DEI POLIMERI ADESIVI AD USO DENTINALE

1.5.1 Parametri di solubilità

In questo lavoro sono stati studiati monomeri adesivi idrofilici in grado di resistere alle condizioni particolarmente umide della dentina. Come riportato in precedenza, la superficie dentinale è ricca di acqua e molto spesso monomeri idrofobici come quelli utilizzati nelle resine (ad es. Bis-GMA), una volta polimerizzati, possono rigonfiare, provocando degradazione dell'adesione alla dentina ed il fallimento dell'adesivo. La causa principale è la non solubilità di questi monomeri che una volta a contatto con la superficie dentinale ricca di acqua, provocano il distacco dell'adesivo.

È stato sperimentalmente provato che, aumentando la concentrazione e quindi la percentuale di monomeri contenenti gruppi polari nelle classiche formulazioni adesive, i parametri di solubilità in acqua subiscono un incremento di alcuni ordini di grandezza (**Tabella 1.2**). Generalmente, introducendo dell'HEMA si ha un incremento di tali parametri, così come un incremento ancora maggiore si ha per sostituzione di parte del comonomero idrofobico (Bis-GMA) con un comonomero funzionalizzato con un gruppo fosfato (Bis-MP) e quindi più polare¹⁰.

La solubilità viene generalmente espressa per valutazione di parametri chimico-fisici detti di *Hoy* e calcolata attraverso l'uso di software disponibili commercialmente. I parametri di *Hoy* considerati per lo studio dei sistemi adesivi fanno riferimento alle forze attrattive relative al sistema di adesione e sono espressi in $(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}$ ¹⁰.

Essi sono i seguenti:

- δ_d o parametro per le forze dispersive;
- δ_p o parametro per le forze di tipo polare;
- δ_h o parametro per le forze di legame a idrogeno;
- $\delta_t = (\delta_d + \delta_p + \delta_h)^{1/2}$ o parametro per le forze attrattive totali;

Di seguito sono riportati i parametri di solubilità di *Hoy* per miscele adesive a diversa composizione.

Tabella 1.1: Composizione di resine sperimentali a contenuto variabile di comonomeri idrofilici e corrispondenti parametri di solubilità di Hoy

Resina	Composizione % in w/w	Parametri di solubilità (J/cm ³) ^{1/2}			
		δ_d	δ_p	δ_h	δ_t
1	35 Bis- GMA 14,4 TEGMDA 0,5 EDMAB ^a 0,13 CQ 50 ETANOLO	14,3	11,8	13,3	22,8
2	35 Bis- GMA 14,4 HEMA 0,5 EDMAB ^a 0,13 CQ 50 ETANOLO	14,1	12,1	14,3	23,5
3	20 Bis- GMA 15 Bis.MP ^b 14,4 HEMA 0,5 EDMAB ^a 0,13 CQ 50 ETANOLO	13,9	12,3	15,5	24,2
Etanolo		12,6	11,2	20,0	26,1
Acqua		12,2	22,8	40,4	48,0

Abbreviazioni: a. 2-etil-4-amminobenzoato; b. Bis[2-(metacriloilossi)etil]fosfato

Gli studi effettuati hanno inoltre confermato una relazione tra solubilità e stabilità del legame dentina-adesivo. All'aumento della solubilità (cioè del valore dei parametri sopra citati) del sistema adesivo corrisponde infatti, il conseguente incremento del valore di resistenza meccanica della adesione (espressa in MPa). Tra i monomeri idrofilici l'HEMA, (idrossi-etil metacrilato) è un *primer* largamente utilizzato e contenente una funzionalità idrofilica OH, in grado di legarsi alla dentina e fungere da solubilizzante ed un doppio legame metacrilico che consente invece la copolimerizzazione fotoindotta con la resina (componente il sistema adesivo) di successiva applicazione.

1.5.2 Lo “stadio gel”

Monomeri idrofilici di questo tipo si comportano anche da idrogel quando formano macromolecole ad alto peso molecolare. Il gel polimerico è costituito generalmente da due componenti: un reticolo polimerico elastico, idrofilo e costituito da catene alifatiche debolmente reticolate, e da un fluido (acqua nel caso specifico) che riempie gli spazi interstiziali del reticolo.

La formazione dello “stadio gel” riguarda la cinetica di polimerizzazione fotoindotta dei monomeri adesivi e viene confermato da evidenze sperimentali già nel corso della conversione del monomero.

Nel caso del metil metacrilato, per molti versi chimicamente simile all’HEMA, si possono distinguere diverse fasi di polimerizzazione in funzione della conversione del monomero e del tempo di irraggiamento.

Dai risultati ottenuti per il monomero metilmetacrilato in condizioni di polimerizzazione radicalica fotoindotta, si possono distinguere tre fasi:

- ❖ periodo di induzione iniziale e consumo degli inibitori presenti;
- ❖ periodo con velocità di reazione costante e conversione di circa il 20%, in cui si formano macromolecole a basso peso molecolare;
- ❖ periodo con elevata velocità di polimerizzazione, detto *stadio gel*, in cui si formano macromolecole ad alto peso molecolare.

Per interazione del polimero formatosi, con l’acqua avviene la formazione dell’idrogel. La proprietà più importante di questi materiali è la capacità di assoggettarsi a grandi cambiamenti di volume attraverso l’assorbimento di fluido per via osmotica. La quantità di acqua che essi riescono in tal modo a trattenere influenza l’adesione che viene a stabilirsi tra i due substrati e quindi più in generale, le proprietà meccaniche del sistema adesivo.

1.5.3 Idrolisi

Nel caso degli adesivi dentinali vi è il problema che essi, per l'idrofilicità del loro *primer*, richiamano per osmosi un'elevata quantità di acqua dai tubuli dentinali, pieni di fluido, determinando fenomeni di degradazione dell'adesivo che consistono molto spesso nell'idrolisi dei gruppi polari sui co-monomeri presenti.

Numerosi studi *in vivo* ed *in vitro* hanno infatti dimostrato, che in sistemi adesivi di elevata idrofilicità (anche contenenti HEMA), vi è l'insorgere di degradazione idrolitica sul gruppo estereo (**Figura 1.18**). Tali fenomeni promuovono la permeabilizzazione dello strato adesivo ed il successivo fallimento dello stesso.

Se l'adesivo non è perfettamente polimerizzato il passaggio di acqua è molto rapido e la degradazione del sistema adesivo può avvenire in tempi piuttosto brevi¹¹. In questo caso la scelta del monomero adesivo risulta essere critica per quanto riguarda la stabilità del legame adesivo-dentina.

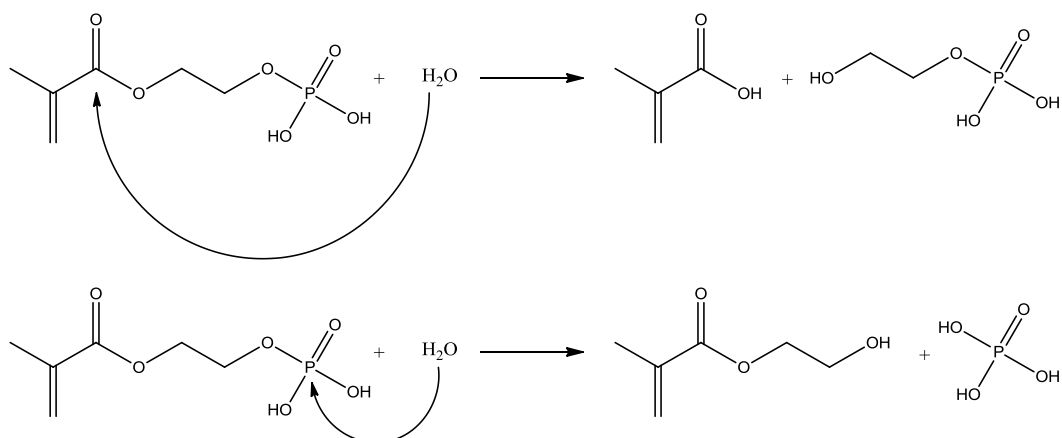


Figura 1.18: Reazioni di idrolisi del 2-(fosfonossi)etil-metacrilato

1.5.4 Grado di conversione del monomero

Se si desidera avere la completa conversione dei monomeri adesivi il tempo di irraggiamento dovrà essere conseguentemente piuttosto lungo (dell'ordine delle centinaia di secondi, generalmente 200-250 sec.). Generalmente maggiore è il tempo di irraggiamento, maggiore è la conversione del monomero adesivo.

Il grado di conversione di monomeri fotopolimerizzabili è generalmente studiato, a temperatura ambiente, attraverso spettroscopia FT-IR (mediante valutazione del grado di conversione dei doppi legami C=C) e mediante misure di fotocalorimetria differenziale a scansione (foto-DSC). Esso non dipende soltanto dal tempo di irraggiamento ma anche dalla struttura chimica dei comonomeri utilizzati.

La mobilità del sistema di polimerizzazione, funzione della temperatura di transizione vetrosa (T_g) del sistema polimerico e della presenza del monomero non reagito, influenza particolarmente il grado di conversione¹².

Monomeri rigidi contenenti gruppi aromatici in catena principale e aventi perciò T_g dei corrispondenti polimeri piuttosto elevate, sono tra quelli a più basso grado di conversione (es. Bis-GMA). Di contro monomeri contenenti una lunga catena spaziatrice di tipo alchilico presentano un grado di conversione più elevato. Per questi ultimi occorrerà quindi un minore tempo di irraggiamento rispetto ai primi.

Studi di conversione effettuati tramite FT-IR su tre diversi comonomeri, Bis-GMA, UDMA, TEGDMA (*Figura 1.19*) hanno, ad esempio, confermato la correlazione tra mobilità della catena e grado di conversione (*Tabella 1.3*)¹.

Tabella 1.2: Dipendenza del grado di conversione limite dalla T_g per monomeri adesivi dimetacrilici

Monomero	Grado di conversione limite in %	T_g del monomero in °C
Bis-GMA	39.0	-7
TEGDMA	75.7	-83
UDMA	69.6	-35

Essendo questi monomeri bifunzionali, un grado di conversione del monomero piuttosto elevato, porta alla formazione di sistemi polimerici molto reticolati ed alla conseguente diluizione dei gruppi idrofili e polari presenti. Ciò si riflette in una minore

solubilità del network polimerico e del sistema adesivo, che, in tali condizioni, rigonfia, rendendo permeabile lo strato da esso rivestito.

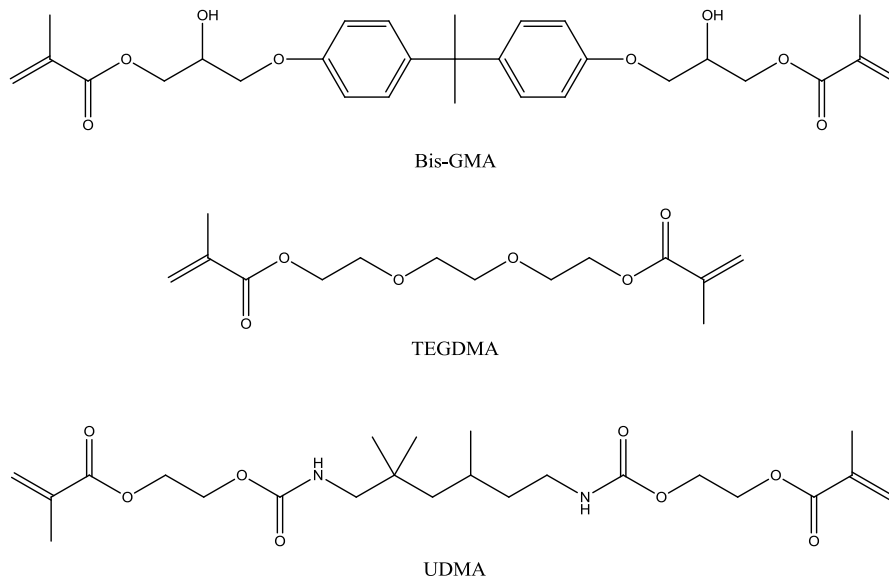


Figura 1.19: Esempi di strutture di monomeri dimetacrilici aventi diverse Tg, impiegati in tabella 1.3.

Da analisi al SEM si può notare come la permeabilizzazione dell'adesivo produca una superficie d'adesione molto irregolare e tale, da alterare negativamente la forza di adesione.

Lungo la linea diagonale, nella **Figura 1.20**, è possibile osservare come lo strato adesivo già polimerizzato con la resina (parte superiore della figura), mostri alla interfaccia con la dentina (parte inferiore della figura) una serie di bollicine d'acqua che hanno un effetto negativo sulla forza di adesione.

La presenza di *blisters* e piccole goccioline di acqua all'interfaccia adesivo-dentina, rappresentano la prova di una compromissione dello strato adesivo e quindi del fallimento clinico del trattamento odontoiatrico.

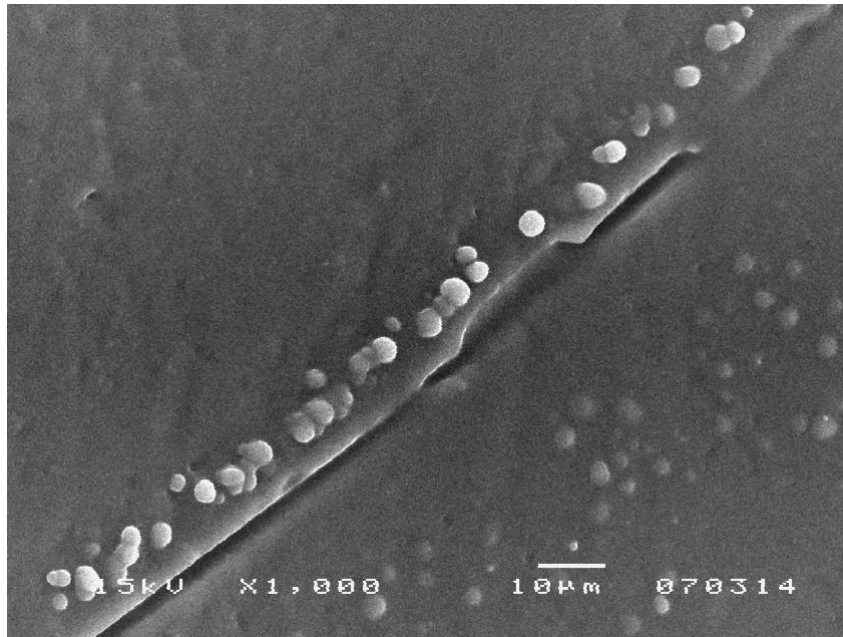


Figura 1.20: Immagine al SEM che mostra la formazione di goccioline e blisters con degradazione dello strato adesivo (linea diagonale) per effetto dell'acqua

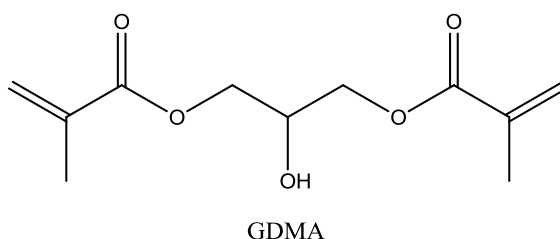
1.6 COMPOSIZIONE GENERALE DELLE FORMULAZIONI AD USO ADESIVO ATTUALMENTE IN COMMERCIO

Molte tipologie di sistemi adesivi oggi in commercio presentano la stessa composizione base ma differiscono per alcune importanti proprietà quali ad es. la viscosità della formulazione e la solubilità dei singoli componenti.

In generale, i componenti del sistema adesivo sono:

- *PRIMER*: costituito da monomeri che stabiliscono il legame tra la superficie dentinale e l'adesivo di successiva applicazione. Molto spesso sono di natura metacrilica e monofunzionale oppure bifunzionale se si considera l'ancoraggio che essi sono in grado di stabilire con la dentina. In genere posseggono un gruppo acrilico copolimerizzabile con l'adesivo vero e proprio ed un gruppo polare che può legarsi alla superficie del dente (molto spesso un gruppo ossidrilico). Il primer più comunemente utilizzato risulta essere l'idrossietil metacrilato (HEMA).

o **ADESIVO:** costituito da monomeri che possono essere di- o trifunzionali e solitamente di tipo metacrilico¹³. Si legano, fotopolimerizzando per via radicalica, sia al primer sia alla resina di successiva applicazione. Attualmente tra i più utilizzati sono il Bis-GMA (derivato del bisfenolo A) il tri- ed il dietilenglicole dimetacrilato TEGDMA, DEGDMA o il glicerolo dimetacrilato GDMA.



o **SOLVENTI:** abbattano la viscosità del sistema permettendo una maggiore versatilità nell'utilizzo. Sono spesso costituiti da miscele caratterizzate da un'elevata volatilità, etanolo-acetone o etanolo-acqua. Dopo l'applicazione dell'adesivo vengono rimossi mediante un leggero flusso di aria.

o **FOTOINIZIATORI:** molecole che promuovono la formazione di radicali attraverso i già citati meccanismi di fotolisi e successiva reazione con ammine.

Poiché numerose ammine sono tossiche¹⁴ o mutagene¹⁵, esse vengono rimpiazzate da monomeri contenenti gruppi amminici, come ad es. 2-N,N'-dimetilammino etilmetacrilato (DMAEM). Come precedentemente evidenziato, i sistemi fotoinizianti compresi nella formulazione commerciale sono spesso costituiti da canforchinone CQ (che presenta un massimo di assorbimento a 468 nm) e DMAEM in percentuali che vanno dallo 0,5 al 2% w/w.

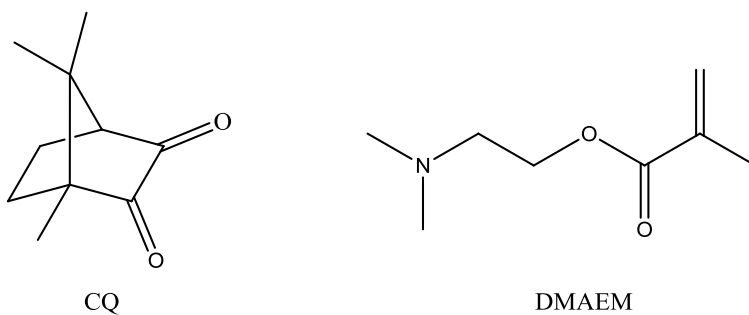


Figura 1.21: Sistema fotoiniziante: Canforchinone (CQ) e dimetilammino etilmetacrilato (DMAEM)

- **INIBITORI:** vengono aggiunti alla formulazione dell'adesivo per impedire la fotopolimerizzazione promossa dalla luce ambientale durante l'applicazione odontoiatrica. Sono in genere fenoli sostituiti, principalmente 2,6-di-terbutil-4-metilfenolo (**Figura 1.22**). Vengono aggiunti in quantità che vanno dai 500 ai 1000 ppm.

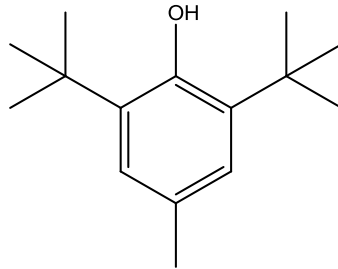


Figura 1.22: Inibitore di polimerizzazione: 2,6 diterbutil-4-metilfenolo

- **STABILIZZANTI-PIGMENTI-RIEMPITIVI:** vengono aggiunti per preservare il colore e le proprietà sia del dente che dell'adesivo. Sono quasi sempre di origine inorganica e debbono presentare stabilità cromatica all'azione ossidante o riducente della luce e del calore. La scelta è dettata molto spesso dalla loro granulometria e indice di rifrazione.

1.7 CLASSIFICAZIONE DEI SISTEMI ADESIVI ATTUALMENTE IN COMMERCIO

I sistemi adesivi ad uso dentale attualmente in commercio possono essere suddivisi in due categorie distinte: gli adesivi *total-etch* e gli adesivi *self-etch*. In particolare queste due tipologie si distinguono per la diversa composizione della formulazione e per la diversa modalità di applicazione. In entrambi i casi, il pre-trattamento della superficie dentinale è lo stesso¹⁶.

In base alla tipologia ed alla sequenza di applicazione si distinguono in:

- **adesivi *total etch*:**

- 3 passaggi: *mordenzante + primer + adesivo*

Tre steps classici contraddistinti da mordenzante, primer, bonding da applicare separatamente.

- 2 passaggi: mordenzante + (primer-adesivo)

Comunemente detti self-priming adhesive, sono contraddistinti da una fase di mordenzatura uguale a quella degli adesivi 3 step, seguita da un composto che riunisce primer e bonding in un unico prodotto.

○ **adesivi self etch:**

Conosciuti anche come **etch and dry** in quanto contraddistinti da un'asciugatura dell'etching piuttosto che da un lavaggio; riuniscono gli adesivi che disgregano il fango dentinale e nello stesso tempo penetrano nella dentina.

Tali sistemi adesivi possono essere suddivisi in:

- 2 passaggi: (mordenzante – primer) + adesivo

Caratterizzati dal mordenzante e dal primer che riuniti in un singolo prodotto non devono essere risciacquati, così da non rimuovere il primer, ma solamente asciugati. Successivamente si effettua l'applicazione del bonding e la polimerizzazione.

- 1 passaggio: (mordenzante-primer-adesivo)

In questi sistemi, etching, primer e bonding sono riuniti insieme in un unico prodotto e quindi applicabili in un unico passaggio.

La struttura generale di questo tipo di composti può essere ricondotta alla **Figura 1.23**.

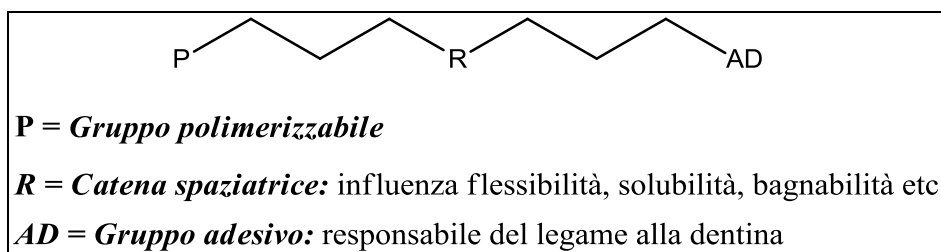


Figura 1.23: Struttura generale di un monomero utilizzato come primer (AD = gruppo idrofilo) o di un monomero self-etch (AD = gruppo acido)

1.7.1 Adesivi total - etch

L'utilizzo di adesivi total-etch prevede una mordenzatura totale e simultanea sia dello smalto che della dentina, con un acido forte (solitamente ortofosforico al 35-37%) ed un susseguente lavaggio con acqua per una rimozione completa dell'acido dalla superficie dentale. L'effetto dell'acido si esercita:

- Sullo smalto per esporre le tipiche strutture cristalline dello smalto e per rimuovere lo strato di “fango dentinale” (*smear layer*), prodotto della lavorazione del dente mediante apparecchiatura manuale o rotante.
- Sulla dentina per eliminare lo *smear layer* e gli *smear plugs* (detriti che otturano i tuboli dentinali), in modo da demineralizzare la superficie della dentina allargando l'ingresso dei tubuli ed esponendo il collagene intertubulare.

1.7.2 Adesivi self - etch

Sono sistemi adesivi in cui il gruppo con capacità mordenzante ed il primer sono presenti nella stessa molecola. Questi adesivi che uniscono insieme i tre steps in un unico passaggio (*self-etch 1 step*) e proprio per questo motivo, questi sistemi, non devono essere risciacquati dopo la loro applicazione per non rimuovere il primer. A seconda della loro acidità; debole, intermedia o forte, disgregano il fango dentinale, lo penetrano ma solitamente non lo rimuovono completamente.

I sistemi self-etch provocano nello smalto trasformazioni differenti a seconda del loro pH.

- Con pH superiore a 4: non si osserva nessuna o limitata trasformazione dello smalto.
- Con pH compreso fra 2 e 4: composizione mista di aree mordenzate e non.

- Con pH minore di 2: la composizione della superficie dello smalto ha caratteristiche morfologiche paragonabili a quelle create dall'acido ortofosforico.

Pur essendo vero che gli adesivi self-etch con pH minore di 2 sono in grado di condizionare lo smalto in maniera simile all'acido ortofosforico, non è dimostrato che la loro efficacia sia paragonabile alla tecnica total-etch. Numerosi studi infatti¹⁶, hanno dimostrato che per quanto riguarda la demineralizzazione dello smalto non strumentato, è da preferire un trattamento con dell'acido ortofosforico al 35%. Il meccanismo di adesione alla dentina dei prodotti definiti "*mild*", ovvero con pH non particolarmente basso, è basato sull'ibridizzazione, con la conseguenza che le fibre collagene non sono completamente liberate dall'idrossiapatite. Questo tessuto mineralizzato residuo potrebbe fungere da recettore per ulteriori interazioni intermolecolari mediate dai gruppi fosfato o carbonato; il risultato potrebbe essere una maggiore durata dell'otturazione. L'interazione supplementare tra il monomero resinoso e l'idrossiapatite che circonda le fibre di collagene si manifesta con una maggiore resistenza alla degradazione idrolitica dello strato ibrido. Tale proprietà non è presente negli adesivi *total etch* perché in questo caso il collagene viene quasi totalmente privato del rivestimento di idrossiapatite.

Nonostante lo spessore ridotto, è stata documentata una forza di legame e di chiusura marginale comparabile a quella ottenuta con gli adesivi *total etch*. Questo sembra suggerire che uno strato ibrido contenente idrossiapatite dia buoni risultati in termine di legame e che lo spessore dello strato ibrido sia probabilmente di minore importanza.

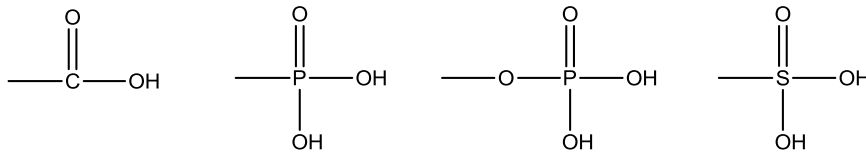
Per quanto riguarda invece i sistemi *self etch* cosiddetti "*strong*", con pH inferiore a 2, è documentato che formino, all'interfaccia con la dentina, una morfologia simile a quella ottenuta con i prodotti *total etch*; presentano dunque un meccanismo di legame simile. Ciò significa che tutta l'idrossiapatite è rimossa dal collagene e che ogni tipo di interazione chimica tra idrossiapatite e monomero è esclusa.

I monomeri adesivi *self-etching* sono di recente concezione e presentano varie strutture. Generalmente si tratta di molecole funzionalizzate con gruppi carbossilici o fosforici, le cui proprietà sono opportunamente modulate da catene spaziatrici alchiliche o gruppi aromatici in grado di aumentare rispettivamente la mobilità (abbassamento T_g) e la resistenza all'idrolisi del polimero.

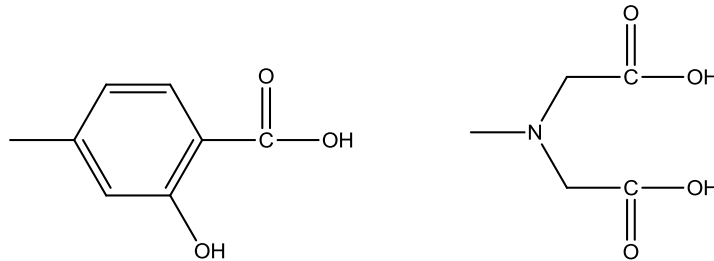
Molto comuni sono anche i monomeri contenenti gruppi chelanti o gruppi polari. La capacità di effettuare un attacco sulla superficie dentinale da parte di tali monomeri dipende dal gruppo funzionale presente su di essi e conseguentemente dal pH^1 . L'ordine di acidità dei monomeri acidi funzionalizzati è il seguente:

monomeri acidi carbossilici < monomeri acidi fosfonici < monomeri acidi solfonici.

Gruppi acidi



Gruppi chelanti



Gruppi covalenti

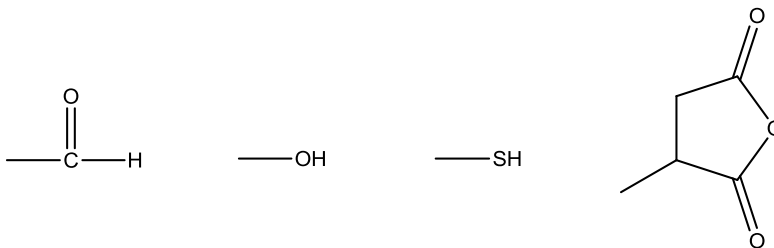


Figura 1.24: Gruppi adesivi (AD) che permettono adesione alla dentina

L'adesione chimica del monomero sul tessuto duro del dente si realizza generalmente per formazione di legami chimici primari, quali legami covalenti e ionici, generati dalla reazione del gruppo adesivo con l'idrossiapatite componente la superficie dentinale.

Gruppi funzionali chelanti, invece, promuovono la formazione di legami di tipo coordinativo con gli ioni calcio della dentina.

Inoltre, poiché il collagene dentinale contiene diversi gruppi reattivi e più specificamente, gruppi amminici e gruppi idrossido, la reazione di questi ultimi con

gruppi anidridici o aldeidici può dare origine a legami di tipo covalente necessari a realizzare adesione chimica al dente.

Forze di valenza secondarie come le forze di attrazione molecolare di Van der Waals, forze dipolo-dipolo, forze dipolo-dipolo indotto, legami ad idrogeno o interazioni per trasferimento di carica contribuiscono all'adesione di tipo fisico.

1.7.3 *Vantaggi e svantaggi degli adesivi self-etch*

Gli adesivi *self-etch* riescono contemporaneamente a condizionare e impregnare la dentina; questo semplifica molto la procedura clinica minimizzando in questo modo gli errori dovuti alla manualità dell'operatore, ma soprattutto limitando la sensibilità post-operatoria.

L'adesione degli adesivi *self-etch* allo smalto però, non è così efficiente come quella dei sistemi che utilizzano l'acido orto fosforico. Questo rappresenta lo svantaggio maggiore di questi sistemi, che può però essere arginato mordenzando selettivamente lo smalto con acido orto fosforico al 35%, come per la tecnica *total-etch*, e successivamente applicando l'adesivo sullo smalto pre-mordenzato e sulla dentina non condizionata.

Va inoltre preso in considerazione il fatto che i sistemi adesivi *total-etch* presentano un'adesione alla dentina di natura unicamente micromeccanica mentre i sistemi *self-etch 2 step* hanno una componente aggiuntiva di natura chimica dovuta a un legame tra l'idrossiapatite residua sulle fibrille collagene e i specifici gruppi funzionali presenti nei monomeri adesivi.

Questa componente chimica dell'adesione gioca un ruolo fondamentale nella stabilità e nella durata del legame adesivo.

1.7.4 *Errori principali nell'uso degli adesivi e variabile operatore*¹⁶

Total-etch

- ✓ *Condizionamento prolungato della dentina.* Un condizionamento della dentina per un tempo di durata superiore ai 15 secondi determina un'eccessiva rimozione di materiale inorganico ed espone troppe fibre di collagene rispetto alle potenzialità di

impregnazione dell'adesivo. Questo problema comporta la riduzione della forza adesiva del sistema a causa della presenza, all'interno dello strato ibrido, di fibrille collagene che rimangono esposte per la mancata penetrazione dei monomeri resinosi oltre ad un considerevole aumento della sensibilità post-intervento.

- ✓ *Eccessiva asciugatura della dentina.* L'utilizzo del sistema adesivo sulle fibre di collagene eccessivamente asciugate può provocare una penetrazione insufficiente e quindi la creazione di uno strato ibrido "permeabile", non adatto alla formazione di un legame a lunga durata. E' stato evidenziato da molteplici studi che maggiore è lo spazio interfibrillare e più grande è la forza di adesione¹⁶.
- ✓ *Immediata asciugatura del primer.* E' di fondamentale importanza che sia lasciato al primer il tempo per penetrare le fibre collagene efficacemente e creare una situazione ideale per la successiva applicazione della resina. E' sempre raccomandabile applicare il primer abbondantemente e a più riprese con il fine di assicurare una miglior impregnazione possibile della dentina condizionata.
- ✓ *Eccessiva asciugatura del primer.* L'eccessivo essiccamento del primer ha un effetto fortemente negativo sulle fibre collagene. Quest'ultime devono necessariamente rimanere umide altrimenti potrebbero collassare ed impedire ogni forma di adesione da parte del primer.
- ✓ *Scarsa evaporazione del solvente.* L'abbondante applicazione del bonding, deve essere seguita da un'asciugatura della superficie per garantire un'adeguata rimozione del solvente.

Self-etch

- ✓ *Eccessivo o insufficiente condizionamento dello smalto.* Risulta evidente da numerosi studi, che non tutti gli adesivi *self-etch* sono in grado di mordenzare lo smalto in maniera efficace. E' pertanto consigliato condizionare lo smalto selettivamente con acido fosforico prima dell'applicazione di un adesivo *self-etch* per ottenere un'adesione più stabile nel tempo.

- ✓ *Insufficiente evaporazione del solvente.* Per migliorare le qualità meccaniche degli adesivi *self-etch* e limitare la degradazione dell'interfaccia adesiva, è indispensabile evaporare la maggior quantità di solvente possibile così da asciugare il sistema *self-etch*.

2 SCOPO

Durante questo lavoro sono state affrontate le problematiche relative al funzionamento ed al comportamento dei sistemi adesivi dentinali allo scopo di sintetizzarne o testarne dei nuovi con prestazioni paragonabili o migliori. I sistemi attuali sono in molti casi fallibili e non assicurano un'efficace adesione a causa delle condizioni particolarmente critiche alle quali sono sottoposti a seguito dell'applicazione. Lo studio si è rivolto inizialmente allo screening delle formulazioni in commercio al fine di cercare razionalizzare l'intero problema. In particolare si è cercato di sfruttare la diversa affinità dei monomeri adesivi nei confronti dell'acqua. Il problema dei sistemi adesivi dentinali sta infatti nel mezzo acquoso che può irrimediabilmente compromettere l'interfaccia adesivo-dente e portare di conseguenza all'assoluta inefficacia del restauro dentale. L'idrofilicità è in grado di influenzare in maniera importante l'adesione al dente tanto che da essa ne dipende la resistenza sia a lungo che breve termine. Studi già effettuati, *in vivo* ed *in vitro*, hanno infatti confermato l'insorgenza di fenomeni degradativi dovuti all'utilizzo di monomeri eccessivamente idrofili. Tuttavia, molecole ad idrofilicità molto ridotta tendono, in acqua, a rigonfiare comportando l'immediata non adesione al dente ed il conseguente fallimento dell'adesivo. Creando dei monomeri ad idrofilicità controllata e cercando il giusto bilancio tra parte idrofilica e parte idrofobica è possibile ottenere sistemi adesivi con migliori prestazioni. Le problematiche derivanti dall'elevata idrofilicità dell'idrossi-etil metacrilato (HEMA), utilizzato nella quasi totalità dei sistemi adesivi, associata alla sensibilizzazione che può indurre, hanno spinto alla ricerca ed alla sintesi di monomeri più performanti.

Le formulazioni adesive in commercio comprendono HEMA sia come primer sia come diluente nel monomero adesivo vero e proprio (molto spesso Bis-GMA). La presenza in grandi quantità di questo monomero all'interno della formulazione, induce ad affermare che il peso con cui esso influisce sull'efficacia dell'adesione, sia piuttosto elevato. L'idrofilicità di questo acrilato è essenzialmente dovuta al gruppo terminale ossidrilico che funge da richiamo per le molecole di acqua e permette al monomero di rendersi parzialmente solubile nell'acqua stessa. In tal modo vengono a crearsi delle forze di legame (molto spesso legami ad idrogeno) che garantiscono l'adesione ai tessuti dentinali.

La dentina presenta, soprattutto a seguito della mordenzatura acida (prima dell'applicazione dell'adesivo), una struttura piuttosto irregolare e la sua superficie appare al microscopio elettronico come rivestita da una specie di fanghiglia (strato ibrido). Questo strato è essenzialmente costituito da fibre di collagene, acqua e residui di idrossiapatite. Inoltre la dentina è attraversata per l'intera sezione da una fitta trama di canali microscopici chiamati tubuli, i quali, essendo ricchi di acqua, possono trasportarla per osmosi fino all'interfaccia tra l'adesivo e la dentina.

La presenza di una pressione positiva localizzata al di sotto della dentina, nella regione pulpare e quindi centrale del dente, costituisce un ulteriore elemento di sbilancio osmotico e permette ai tubuli un più veloce richiamo di acqua nella direzione dello strato adesivo.

In condizioni tali, un adesivo a base HEMA degrada molto facilmente. Le cause sono essenzialmente due: l'idrolisi e lo scarso legame con le fibre di collagene. L'idrolisi induce la rottura del gruppo estereo (soprattutto in un ambiente acido come quello dentale) mentre il solo gruppo ossidrilico non è sufficiente a garantire un legame stabile con la superficie polare del collagene. Il fallimento dell'adesione risulta visibile al SEM per formazione di piccole goccioline di acqua sulla superficie dell'adesivo (**Figura 1.19**); ciò è indice che lo strato, a seguito del suo rigonfiamento, si è reso permeabile.

L'assorbimento di acqua causa un fenomeno denominato plastificazione, correlato essenzialmente con la perdita di legami intermolecolari all'interno della matrice polimerica.

Polimeri idrofilici a base HEMA sono inoltre responsabili di un rapido rilascio del monomero residuo attraverso le nano-porosità del materiale. Conseguentemente per contatto con l'acqua, si osserva l'indebolimento della massa polimerica in tempi piuttosto brevi.

Per i vari motivi citati, sistemi adesivi noti come *HEMA free*, cioè privi totalmente dello stesso, dovrebbero portare ad un aumento dell'efficacia dell'adesione ed allo stesso tempo ad un incremento della resistenza del restauro dentale.

Da quanto finora evidenziato un buon adesivo dentinale dovrebbe presentare al tempo stesso sia buone caratteristiche lipofile che altrettanto buone caratteristiche idrofile.

Un efficace compromesso può essere raggiunto inserendo segmenti alchilici nella catena del monomero avente la funzione di *primer*, i quali da un lato permettono una solubilizzazione solo parziale del monomero e dall'altro ne aumentano la flessibilità e la mobilità (agendo da plastificanti interni). L'aumento della mobilità derivante dalla

bassa viscosità dei monomeri comporta inoltre un maggiore grado di conversione dei doppi legami ed un miglioramento del processo di polimerizzazione.

3 RISULTATI E DISCUSSIONE

3.1 MISURE DELLA FORZA DI ADESIONE - MICROTENSILE BOND STRENGTH TEST

Il *microtensile bond strength* è un test ampiamente utilizzato in diverse discipline: meccanica, ingegneria, ortopedia e odontoiatria, in cui viene applicato per valutare la forza di adesione tra due materiali.

Nel campo degli adesivi dentinali tale test è stato introdotto per risolvere alcune delle limitazioni dei test di taglio e tensili in cui, applicando il carico, si generano degli stress compressivi non uniformi lungo l'interfaccia adesivo-dentina.

Nel test di taglio, infatti, quando il carico è applicato parallelamente all'interfaccia, si genera un momento di forza che è tanto maggiore quanto maggiore è la distanza tra il punto di applicazione del carico e il substrato.

Il test microtensile produce fallimenti adesivi testando aree di adesione inferiori a 2 mm², ed è attualmente considerato il test più affidabile per la valutazione delle forze di legame che si stabiliscono tra adesivo e superficie dentinale.

Uno dei principali obiettivi di questo metodo è quello di distribuire più uniformemente gli sforzi lungo l'interfaccia, riducendo così il rischio e la frequenza di fratture della dentina durante la fase di carico.

Un ulteriore vantaggio di questa tecnica risiede nella maggiore uniformità strutturale in substrati di diametro limitato, oltre che l'ottenimento di un elevato numero di campioni da pochi denti, rendendo più semplice e rapida l'analisi statistica. Questo tipo di test necessita, tuttavia, di un'elevata precisione nella preparazione dei campioni, in particolare per le piccole dimensioni degli stessi.

E' molto dibattuto se i campioni fratturati precocemente (definiti *zero-bond* e caratterizzati dal fallimento totale dell'adesione alla dentina) debbano essere considerati nell'analisi statistica: il loro inserimento o la loro esclusione influenza notevolmente la

media e la deviazione standard, modificando la curva Gaussiana di distribuzione. Tuttavia un'alta frequenza di fallimenti suggerisce una grande fragilità dell'adesione e la loro esclusione porterebbe quindi portare a sovrastimare il potenziale adesivo del prodotto in esame.

Bisogna però anche considerare il fatto che un campione fratturato precocemente ha un valore superiore a zero perché è richiesta una certa entità di stress per portarlo a fallimento. Alcuni autori hanno ipotizzato che gli *zero-bond* che si ottengono in un esperimento di microtrazione siano più il risultato di un'errata procedura sperimentale che di una vera e propria inefficacia del legame adesivo.

Da ciò deriva la conclusione che il test deve essere effettuato in modo da avere un'elevata riproducibilità. D'altra parte non è possibile l'esecuzione di un numero maggiore di campioni a causa della scarsa disponibilità di denti estratti sani.

La riproducibilità è limitata ancor di più dalle differenze nei valori di adesione che caratterizzano le prove su denti diversi e che possono provenire da pazienti giovani o anziani o eventualmente caratterizzati da diverse patologie.

Tuttavia non è ancora stato studiato un metodo preciso per aumentare la riproducibilità dei dati in casi del genere e questo, come è anche osservabile dalle tabelle, si traduce in una deviazione standard che in alcuni casi può superare numericamente il valore del dato medio.

Le prove di microtrazione o prove di adesione, illustrate di seguito, sono state effettuate utilizzando un *microtensile bond strength tester* seguendo la procedura illustrata nella parte sperimentale.

Tutti i provini di dentina (*stick*) sono stati preparati da denti molari umani estratti e quindi montati sul *microtensile tester* applicando una forza di tensione pura ad una velocità di 0.9 mm/min fino a fallimento dell'adesione e rottura del provino.

L'esatta dimensione di ogni provino (circa 1 mm²) è stata misurata con un calibro digitale e la forza di adesione calcolata, dividendo la forza che ha portato a fallimento, espressa in MPa, per l'area di ogni singolo provino, espressa in mm².

I risultati di tutte le prove di adesione sono stati ottenuti per ciascun tipo di materiale adesivo mediando i valori di adesione ottenuti sia sul numero di provini di dentina ottenuti sezionando ogni dente che sul numero di denti impiegati.

Nelle tabelle illustrate di seguito sono fornite per ogni materiale le medie dei valori di adesione (il primo valore numerico) ottenuti per ogni provino, espresse in MPa/mm² e complete di deviazione standard (il secondo valore numerico).

L'efficacia degli adesivi è stata testata ulteriormente suddividendo i vari provini in *interni* ed *esterni*. Per interni si intendono i provini di dentina prelevati dalla zona centrale del dente (a circa 1.5 mm dalla regione pulpare) mentre per esterni si intendono i provini prelevati dalla zona periferica, superficiale e vicina allo smalto, della dentina.

Tale suddivisione viene effettuata poiché considerare la parte interna ed esterna della dentina vuole dire considerare due substrati diversi, sottoposti a condizioni diverse. La parte interna e più profonda della dentina è infatti caratterizzata da un numero molto elevato di sottili microcavità (tubuli), piene di fluido e per altro perpendicolari alla superficie di adesione. Nella parte più esterna (periferica) i tubuli sono presenti in minore quantità e si diradano verso la superficie di adesione, risultando avere una direzione quasi parallela ad essa.

Per queste motivazioni strutturali è possibile asserire che la permeabilità di un adesivo è maggiore sulla parte interna della dentina piuttosto che su quella esterna e che le due zone, in quanto tali, non possono essere trattate alla stessa stregua.

I valori di adesione saranno quindi maggiori nelle zone esterne e minori in quelle interne tanto che entrambe si comportano in maniera statisticamente differente e questo proprio a causa delle differenze strutturali del substrato.

Le prove vengono ulteriormente divise in prove a tempo zero e prove eseguite dopo trenta giorni dall'applicazione dell'adesivo sui provini (*sticks*) mantenuti in soluzione fisiologica a 37°C, oltre che in assenza ed in presenza di pressione pulpare simulata.

Questa pressione corrispondente a circa 20 cm di acqua, viene applicata al fine di simulare al meglio le condizioni del dente vivo ed in particolare la pressione esercitata dalla polpa sulla dentina (la quale agisce sfavorevolmente sulla permeabilità dello strato adesivo).

In ogni tabella, affianco alla lettera n, vengono indicati il numero di denti impiegati nei test.

3.2 PROVE DI ADESIONE

3.2.1 Prove di adesione su sistemi adesivi attualmente disponibili in commercio

Prima di effettuare delle prove di adesione sia utilizzando monomeri commerciali che sintetizzati in laboratorio o comunque su monomeri mai utilizzati per questi scopi, sono state testate tramite il *microtensile bond strength* diverse formulazioni adesive già presenti sul mercato.

Gli adesivi testati fanno riferimento a diverse case di produzione ed i valori che sono stati ottenuti serviranno per capire esattamente quanto possa essere la forza di adesione media di un sistema adesivo comunemente utilizzato e quale sia numericamente il valore di adesione massimo raggiungibile.

In questo modo, confrontando i valori ottenuti dagli adesivi da noi sintetizzati o dai monomeri commerciali utilizzabili come adesivi dentinali, con le formulazioni presenti sul mercato, si potranno valutare la bontà e le prestazioni dei nuovi sistemi.

In **Tabella 3.1** sono riportati i dati di forza di adesione (espressi in MPa/mm²), ottenuti al *microtensile bond tester*, per sette diverse formulazioni adesive commerciali.

Riferendosi alla tabella è possibile notare come i dati siano molto vari e diversi a seconda dell'adesivo testato e come vi siano in commercio sia sistemi qualitativamente molto scarsi, sia sistemi ottimizzati molto validi.

Lo STAE® ad esempio, presenta valori di adesione già molto bassi in assenza di pressione pulpale simulata. Per questo motivo si è evitato di testarlo in presenza di pressione in quanto avrebbe sicuramente presentato, in quelle condizioni, dei valori di adesione prossimi allo zero e perciò molto scarsi e poco significativi. Inoltre si è deciso di utilizzare il poco materiale biologico a disposizione (denti estratti integri) per testare sistemi adesivi che ritenevamo potessero essere più promettenti.

I risultati ottenuti per il G-Bond® sono invece molto importanti se si confrontano i valori di adesione in assenza ed in presenza di pressione simulata.

Mentre qualsiasi altro sistema adesivo presenta una netta flessione nella forza di adesione all'applicazione della pressione (20 cm H₂O), il G-Bond® fornisce nelle due condizioni, dei valori addirittura simili.

Tabella 3.1: Risultati delle prove di adesione su sistemi adesivi commerciali attualmente presenti sul mercato (dati espressi in MPa/mm²)

Materiale	Senza Pressione Pulpare		Con Pressione Pulpare	
	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>
STAE	1.4 ± 3.6 n = 1	4.2 ± 8.3 n = 1	-	-
FROG	8.5 ± 4.2 n = 2	11.7 ± 5.5 n = 2	-	-
G-Bond	19.1 ± 7.1 n = 5	22.6 ± 5.5 n = 5	16.9 ± 5.2 n = 5	21.7 ± 7.2 n = 5
S3	24.2 ± 9.7 n = 5	27.1 ± 6.0 n = 5	11.2 ± 3.9 n = 5	15.4 ± 6.9 n = 5
Futura Bond	25.0 ± 4.1 n = 1	34.8 ± 4.0 n = 1	-	-
Protect Bond	28.5 ± 12.0 n = 5	30.1 ± 12.3 n = 5	19.3 ± 6.9 n = 5	21.7 ± 5.5 n = 5
SB1	31.0 ± 13.4 n = 5	26.7 ± 8.3 n = 5	11.2 ± 8.5 n = 5	14.9 ± 7.3 n = 5
SE Bond	45.8 ± 8.1 n = 2	53.1 ± 1.3 n = 2	23.8 ± 11.8 n = 3	29.6 ± 8.6 n = 3

Il G-Bond® è un sistema *HEMA-free* in cui l'idrossietilmetacrilato è stato sostituito con un derivato metacrilico dell'anidride trimellitica (4-META), una molecola ad idrofilicità minore e perciò meno suscettibile alle degradazioni che insorgono per effetto dell'acqua.

La formulazione del G-Bond® è ottimizzata dalla presenza di trietilenglicole dimetacrilato (TEGDMA), il quale, per via della sua struttura chimica, presenta una minore capacità di penetrazione nei tubuli dentinali ma una volta polimerizzato, per la sua natura bifunzionale, reticola, richiamando una quantità di acqua minore dall'ambiente circostante.

Questo potrebbe spiegare perché la forza di adesione ottenuta è risultata inferiore rispetto a quella degli altri prodotti e perché, tuttavia, essa si mantiene pressoché costante anche in presenza di pressione pulpale.

I restanti adesivi testati presentano valori di adesione piuttosto elevati se confrontati con lo stesso G-Bond®.

Tuttavia pur presentando valori simili o superiori al G-Bond® in assenza di pressione, questi sono notevolmente minori dei valori ottenuti in presenza della pressione.

Ciò vuol dire che pur presentando una forza di adesione molto elevata a pressione pulpale nulla, risentono dell'elevata idrofilicità al momento dell'applicazione e per tale motivo si degradano provocando una diminuzione critica della forza di adesione.

Per quanto riguarda il SE-Bond®¹⁷ (di recente concezione e contenente in prevalenza HEMA e Bis-GMA), questo presenta valori davvero eccezionali di adesione se confrontati con la totalità dei dati ottenuti per gli adesivi testati. Va però sottolineato il significativo calo della forza di adesione, che scende ad un valore che è la metà di quello in assenza di pressione pulpale. Tuttavia i valori misurati risultano comunque estremamente elevati.

3.2.2 Prove di adesione effettuate su monomeri disponibili in commercio

Con l'intento di capire quali siano i parametri strutturali dei monomeri che influenzano il funzionamento di un sistema adesivo dentinale, si sono preparate diverse formulazioni contenenti come primer monomeri commerciali. È stata quindi compiuta una ricerca per conoscere quali molecole sono disponibili in commercio e ad un prezzo ragionevole. Sono state prese in considerazione molecole contenenti un gruppo metacrilico polimerizzabile per via radicalica fotoindotta e gruppi ossidrilici od eteri in grado di conferire al monomero una buona idrofilicità.

Nel contempo si sono considerate soltanto molecole di peso molecolare relativamente basso in modo da avere sistemi poco viscosi ed in grado di penetrare con efficacia la struttura dentinale.

Oltre che la reattività di monomeri metacrilici si è testata anche quella di monomeri vinileterei, i quali presentando una minore tossicità rispetto ai precedenti e una più lenta degradazione dovuta a reazioni di idrolisi, potrebbero essere impiegati con maggiore sicurezza ed efficacia. Il problema di sistemi a *primer* viniletereo come si vedrà in seguito riguarda piuttosto la sintesi dei corrispondenti derivati acidi. Difatti, mentre essi possono essere utilizzati in adesivi *total-etch*, al momento, non risultano applicabili nei sistemi *self-etch*. La causa di questo fatto è da ricercarsi nella eccessiva labilità della

funzione enol-etera. L'ambiente acido necessario all'idrolisi dei derivati esterei dei vinileteri sembrerebbe non permettere infatti la sintesi di derivati acidi ed indurre, anzi, la rottura del doppio legame polimerizzabile¹⁸. Tuttavia in letteratura sono presenti alcuni lavori che riportano la sintesi di monomeri vinilieterei con funzionalità acida che noi cercheremo di riprodurre.

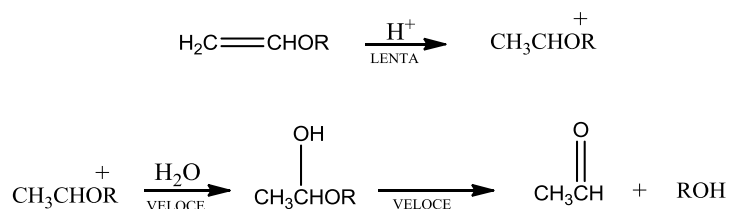
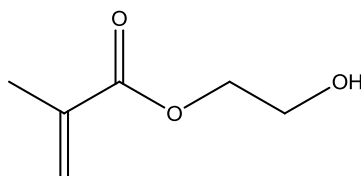


Figura 3.1: Idrolisi di un vinil etere acido catalizzata

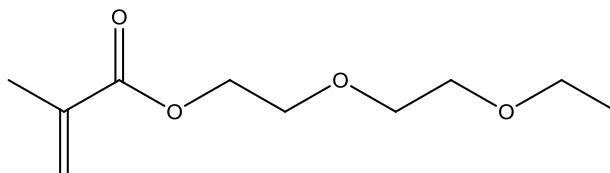
Comunque, l'idrofilicità modulata da ossigeni eteri in catene alchiliche anche piuttosto lunghe dovrebbe permettere, non solo una buona adesione alla superficie dentinale ma soprattutto una buona affinità per le fibre di collagene.

Sulla base delle considerazioni precedenti, si è deciso di utilizzare i monomeri che seguono e comprendenti anche l'HEMA che costituisce la base di quasi tutte le formulazioni adesive.

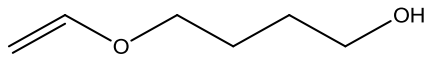
- Idrossi etil metilmetacrilato (**HEMA**):



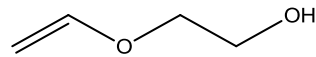
- Di(etilenglicole) etil estere metacrilato (**DEMA**):



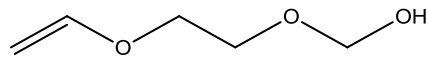
- Butandiolo-viniletere (**BUVE**):



- Etilenglicole-viniletere (**EGVE**):



- Dietilenglicole-viniletere (**DEVE**):



Tutti i prodotti sopra citati sono stati addizionati di un sistema fotoiniziatore costituito da canforchinone (1% w/w) e dimetilammino etil metacrilato (1% w/w).

I *primer* sono stati applicati sulla superficie dentinale e polimerizzati secondo il procedimento standard descritto nella parte sperimentale con il monomero adesivo presente nella formulazione commerciale del prodotto SE Bond.

Secondo quanto dichiarato dal produttore, tale adesivo è costituito, da Bis-GMA diluito con HEMA allo scopo di abbassarne l'elevatissima viscosità e permetterne un più versatile utilizzo nella pratica.

Si deve comunque osservare che tale adesivo se polimerizzato in assenza del *primer* non presenta alcuna adesività, in quanto, sebbene diluito con HEMA, non possiede caratteristiche di fluidità ed idrofilicità tali da riuscire a stabilire legami con la superficie dentinale.

Questa è un'importante evidenza sperimentale, poiché permette di attribuire l'eventuale effetto adesivo soltanto alla molecola utilizzata come primer e non all'HEMA quale diluente nel monomero adesivo.

Oltre alla prova immediata di resistenza alla trazione ne è stata effettuata un'altra su denti conservati per trenta giorni in acqua, alla temperatura di 37°C dopo l'applicazione

del sistema adesivo. Attraverso questa pratica è possibile valutare l'intensità della forza di adesione (dopo trenta giorni) in condizioni più simili a quelle reali.

I risultati delle prove di microresistenza meccanica alla trazione sui monomeri commerciali utilizzati tal quali sono riportati nella **Tabella 3.2**.

In essa sono riportati i valori medi compresi di deviazione standard ed espressi in MPa/mm². Con la lettera n vengono indicate il numero di prove effettuate.

Tabella 3.2: Risultati delle prove di adesione su monomeri commerciali tal quali utilizzati come primer (dati espressi in MPa/mm²)

Materiale	Senza Pressione Pulpare				Con Pressione Pulpare	
	<i>Tempo 0</i>		<i>Tempo 30 giorni</i>		<i>Tempo 0</i>	
	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>
HEMA	21.4 ± 9.1 n = 3	27.1 ± 11.2 n = 3	9.4 ± 2.1 n = 1	15.6 ± 2.5 n = 1	-	-
DEMA	24.7 ± 5.3 n = 2	29.7 ± 6.4 n = 2	21.6 ± 8.7 n = 1	15.6 ± 5.2 n = 1	5.4 ± 6.3 n = 3	8.2 ± 7.9 n = 3
BUVE	17.5 ± 4.7 n = 2	21.7 ± 6.6 n = 2	7.1 ± 4.9 n = 1	7.5 ± 7.0 n = 1	8.1 ± 8.3 n = 3	8.8 ± 6.6 n = 3
EGVE	33.1 ± 5.9 n = 2	23.0 ± 5.0 n = 2	32.4 ± 9.5 n = 2	29.1 ± 10.7 n = 2	1.7 ± 4.2 n = 4	4.6 ± 7.4 n = 4
EGVE + etanolo	23.5 ± 7.7 n = 2	21.8 ± 4.8 n = 2	13.5 ± 2.6 n = 2	15.8 ± 2.3 n = 2	14.6 ± 14.7 n = 3	7.4 ± 8.0 n = 3
EGVE +enolo+ acido itaconico	23.2 ± 6.0 n = 2	10.7 ± 3.2 n = 2	-	-	9.4 ± 7.6 n = 3	8.8 ± 8.7 n = 3
EGVE disidratato	13.7 ± 9.1 n = 2	9.3 ± 7.0 n = 2	-	-	-	-
DEVE	12.2 ± 5.0 n = 2	21.5 ± 3.8 n = 2	-	-	7.7 ± 9.3 n = 2	3.8 ± 7.0 n = 2

Analizzando i dati presentati nella tabella si può vedere come l'etilenglicole viniletere (EGVE) sia stato utilizzato oltre che tal quale anche diluito in etanolo ed in miscela con acido itaconico (rapporto etanolo/acido itaconico 50:50 w/w).

Osservando la tabella è possibile affermare che adesivi a base di vinileteri si comportano generalmente meglio di quelli a base HEMA, fornendo un'adesione maggiore.

Il *primer* migliore, in base ai valori ottenuti è risultato essere l'EGVE, che oltre a presentare i valori di adesione più elevati sui denti comunemente trattati, è risultato

avere un buon comportamento anche su denti in cui il collagene è stato completamente disidratato e conseguentemente collassato.

Nella pratica, una situazione di questo genere ha luogo, nel caso in cui, a causa della scarsa manualità dell'operatore sia stata rimossa irreversibilmente tutta l'acqua presente nella dentina.

Questo dato è molto importante se si considera che l'HEMA, utilizzato nelle formulazioni adesive commerciali, fornisce in queste condizioni un valore di adesione pari a zero.

Valori di forza di adesione elevati su denti disidratati vogliono significare un'affinità molto grande tra la molecola del *primer* e le fibre del collagene.

L'elevato valore della forza di adesione dell'EGVE è da imputare molto probabilmente alla presenza di una catena alchilica corta ed alla contemporanea presenza del gruppo ossidrilico terminante.

Oltre a creare legami ad idrogeno con l'acqua e formare ponti dello stesso tipo con il collagene, l'EGVE riesce a penetrare interamente nei tubuli anche grazie alla sua bassa viscosità, ed a formare uno strato impermeabile e resistente alla degradazione.

Nella scansione al SEM riportata a pagina seguente (**Figura 3.2**) è stata ingrandita la superficie (in sezione) di adesivo sottoposta, nel test di microtrazione, a distacco dalla dentina e quindi a rottura nel caso di utilizzo di EGVE.

È possibile notare come il distacco dell'adesivo penetrato nei tubuli della dentina sia stato di scarsa entità in quanto la lunghezza delle "code" visibili sulla superficie risulta essere trascurabili se confrontate con la lunghezza dei tubuli stessi.

Sulla base di tali considerazioni l'adesivo EGVE sarebbe riuscito ad infiltrare la dentina in maniera efficace e a realizzare una buona adesione su di essa.

Se ciò non si fosse verificato, le "code" presenti sulla superficie sarebbero state di lunghezza maggiore, in quanto l'adesivo pur penetrando all'interno dei tubuli non si sarebbe legato alla struttura idrossiapatitica e al momento del distacco avrebbe dato luogo a "code" di forma maggiormente allungata.

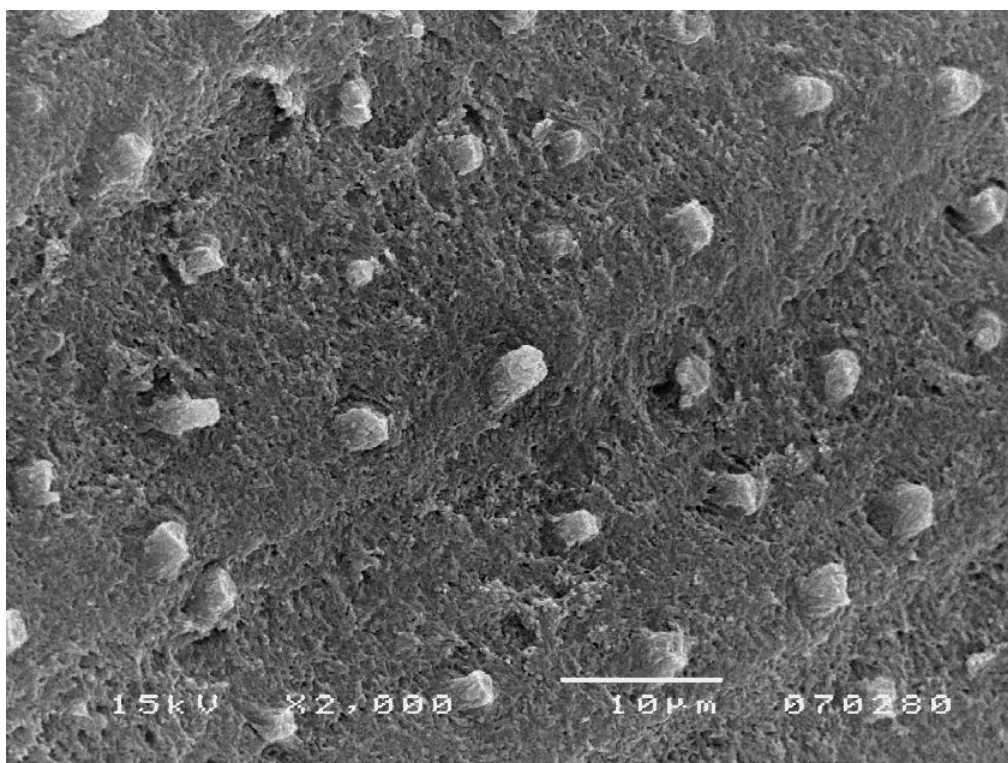


Figura 3.2: Immagine al SEM della sezione di superficie adesiva sottoposta a rottura (all'interfaccia) nel test di microtrazione con adesivo EGVE

Lo strato così ben infiltrato dall'adesivo ha creato una sorta di barriera per l'acqua ed ha permesso un buon mantenimento dell'integrità dell'applicazione.

Come è possibile notare dal successivo ingrandimento al SEM (*Figura 3.3*), le goccioline di acqua sulla superficie dell'adesivo (nell'immagine simili a piccole macchie nere) sono presenti in quantità piuttosto esigua rispetto al caso di utilizzo di HEMA (*Figura 1.19*).

Tale comportamento è indice della non troppo elevata affinità per l'acqua dello strato adesivo superficiale dell'EGVE e quindi di una minore degradabilità dello stesso.

Dati molto buoni sono stati forniti anche dalla miscela EGVE/etanolo assoluto che ha mostrato un buon comportamento nei denti sottoposti a pressione pulpare simulata. In tali condizioni, particolarmente critiche, questa miscela ha fornito i valori di adesione più elevati.

Valori minori di quelli attesi, si sono invece ottenuti testando la miscela EGVE/etanolo/acido itaconico.

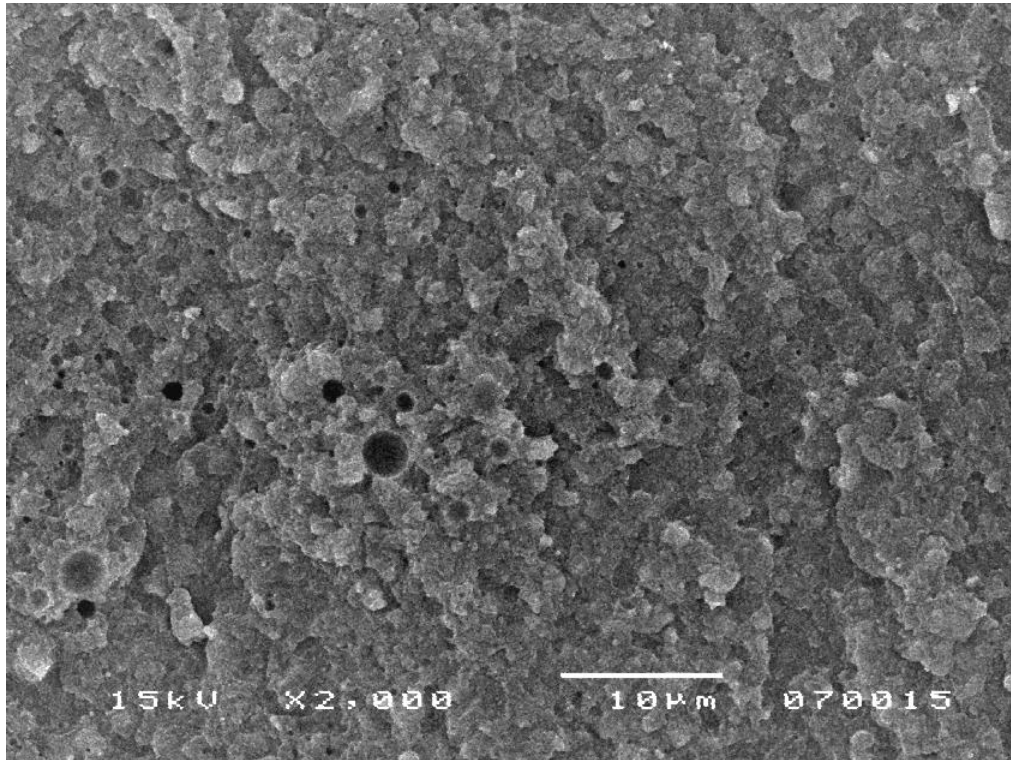


Figura 3.3: Immagine al SEM della superficie adesiva dell'EGVE in cui si evidenziano microbolle di acqua

Attraverso l'inserimento dell'acido itaconico (contenente un doppio legame) si è pensato che, durante la polimerizzazione, esso sarebbe potuto entrare a far parte della struttura del *primer* e ne avrebbe contemporaneamente modificato il pH.

In questo modo si sarebbe potuta avere una superficie dentinale più uniformemente mordenzata per via dell'utilizzo di un *primer* acido oltre che fibre di collagene più esposte e maggiormente in grado di potersi legare al *primer* in modo da poter realizzare l'adesione.

Tuttavia i risultati, seppur globalmente buoni, risultano inferiori all'EGVE tal quale o in miscela con etanolo assoluto.

Da notare è il fatto che tutti i monomeri testati presentano un decadimento critico nei valori di adesione in condizioni di pressione pulpale simulata. La pressione applicata sul dente in questo tipo di test è di 20 cm di acqua, valore difficilmente raggiungibile nel dente vivo, per cui è altamente giustificabile un netto peggioramento nei valori di adesione.

Si deve osservare che, interpretando i dati medi ottenuti in funzione della loro deviazione standard, questi non risultano essere particolarmente riproducibili (a causa della presenza dei cosiddetti *zero-bond*).

D'altra parte non è stata possibile l'esecuzione delle prove su un numero maggiore di campioni soprattutto a causa della scarsa disponibilità di denti estratti sani.

I restanti vinileteri, DEVE e BUVE testati, presentano valori medi di adesione inferiori anche se i dati a tempo zero dei provini esterni sono ampiamente paragonabili e vicini a quelli dell'EGVE.

Il BUVE presenta una struttura molto simile a quella dell'EGVE da cui si differenzia per una maggiore lunghezza della catena alchilica. Da ciò ne consegue una minore adesione per l'intrinseca maggiore idrofobicità rispetto all'EGVE.

Il DEVE presenta valori ancora minori del BUVE molto probabilmente per la catena ricca di atomi di ossigeno che lo rendono più solubile e permeabile all'acqua.

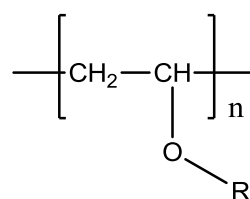
L'unico metacrilato testato oltre all'HEMA è stato il DEMA che ha denotato un comportamento migliore rispetto al primo sia a tempo zero che nelle prove a trenta giorni. Il DEMA si differenzia dall'HEMA per la catena alchilica derivata del glicole legata al doppio legame metacrilico e terminante non più con la funzione ossidrilica bensì con un gruppo metossi.

Gli ossigeni sulla catena alchilica dovrebbero garantire un buon legame al collagene e legarsi all'acqua mentre il gruppo metossi dovrebbe modulare questa idrofilicità.

Poiché i risultati per il DEMA sono superiori sia al DEVE ma soprattutto al BUVE, che presenta una struttura simile, si pensa ci possano essere dei fenomeni degradativi, o di scarsa conversione, che interessano la polimerizzazione dei monomeri vinileterei.

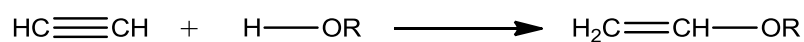
Monomeri vinileterei

Polimeri e copolimeri di vinileteri vengono utilizzati per varie applicazioni. Omopolimeri con formula generale:



in cui R può essere un metile, un etile o un isobutile, e i corrispondenti copolimeri con acrilati, come ad esempio l'HEMA, sono impiegati nella produzione di composti adesivi sensibili alla pressione. Polimeri di questo genere hanno generalmente una consistenza che va da quella di un olio a quella di una gomma.

Industrialmente i vinileteri vengono esclusivamente prodotti per addizione di alcoli all'acetilene mediante una reazione scoperta e studiata da Reppe:



Tale reazione è altamente esotermica e viene condotta a 120-180°C alla pressione di 5-20 bar e, dipendentemente dal tipo di alcol usato, in presenza di alcali o metossidi come catalizzatori¹⁹.

L'omopolimerizzazione di monomeri vinileteri non avviene per via radicalica ma soltanto per via cationica²⁰ e presenta diverse problematiche²¹. La loro copolimerizzazione con monomeri acrilici, avviene, invece, generalmente per polimerizzazione radicalica in emulsione in presenza di persolfato di potassio quale iniziatore²². Questo comportamento deriva dal fatto che, generalmente, la copolimerizzazione di un monomero contenente un sostituente elettron-donatore (viniletere) con uno avente un sostituente elettron attrattore (metacrilato) avviene non a partire dai monomeri stessi ma da un addotto dei due, in tale modo si ha la formazione di copolimeri alternati. La copolimerizzazione di due monomeri di questo tipo è infatti comunemente caratterizzata da rapporti di reattività di entrambi prossimi allo zero²³. Tali valori sono però fortemente dipendenti dalla natura chimica di entrambi i monomeri.

Sulla base di questo non è quindi possibile stabilire con certezza e a priori se si possa avere copolimerizzazione in massa di questi due monomeri iniziando la reazione per via fotochimica.

A questo scopo sono state effettuate delle polimerizzazioni di prova tra un monomero metacrilico e due differenti monomeri vinil eterei. Il monomero metacrilico utilizzato è stato il bis-GMA (comunemente impiegato negli adesivi dentali come *bonding*) mentre i monomeri vinil eterei usati sono stati il butil viniletere (BUVE) e l'etilenglicole vinil etere (EGVE).

Le polimerizzazioni radicaliche sono state condotte in fiala chiusa su miscele equiponderali dei due monomeri, iniziate termicamente alla temperatura di 60°C con α - α' azobisisobutirronitrile (AIBN) all'1% in peso rispetto ai monomeri e THF come solvente.

I polimeri ottenuti dal bis-GMA (monomero avente una doppia funzionalità metacrilica) sono prodotti reticolati quindi non analizzabili mediante tecniche NMR in soluzione. L'analisi IR, purtroppo, non mostra chiaramente bande attribuibili univocamente ai monomeri vinileteri e l'analisi elementare condotta sui polimeri, non mostra inequivocabili evidenze dell'ottenimento di un copolimero piuttosto che del solo omopolimero del bis-GMA. Inoltre le rese in prodotto di polimerizzazione non sono mai superiori alla quantità utilizzata di bis-GMA. Per questi motivi è impossibile asserire con certezza che una polimerizzazione tra uno dei nostri vinileteri ed il Bis-GMA porti alla formazione di un copolimero come da noi desiderato.

Per semplificare il problema si è quindi pensato che, polimerizzando butil vinil etere con metilmetacrilato per via radicalica, sia possibile ottenere un copolimero solubile contenente al suo interno entrambi i monomeri la cui composizione possa essere verificata mediante analisi NMR.

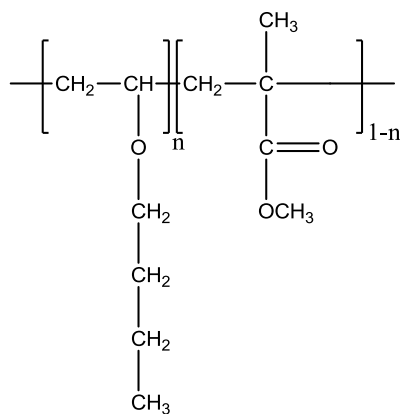


Figura 3.4: Copolimero Butilvinil etero (BVE) - Metilmetacrilato (MMA)

Eseguendo lo spettro ^{13}C -NMR del polimero si è confermato che i due monomeri sono entrambi presenti nella catena macromolecolare. In conclusione, è possibile ottenere il copolimero di nostro interesse, composto da monomeri vinilici e metacrilici anche per

polimerizzazione radicalica condotta con un procedimento non in emulsione. A rigori, le condizioni della polimerizzazione in soluzione non sono le stesse della polimerizzazione radicalica fotoiniziata in massa, in cui avviene la polimerizzazione degli adesivi dentinali ma per questo studio di tipo preliminare abbiamo ritenuto sufficienti le evidenze sopra descritte.

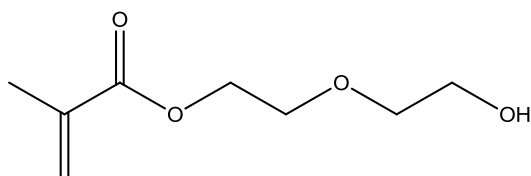
3.3 SINTESI E PROVE DI ADESIVITA' DI NUOVI MONOMERI

Sulla base dei risultati ottenuti testando le capacità adesive di formulazioni commerciali e di monomeri disponibili commercialmente utilizzati come *primer*, si è pensato di sintetizzare nuovi prodotti e di testarne il comportamento.

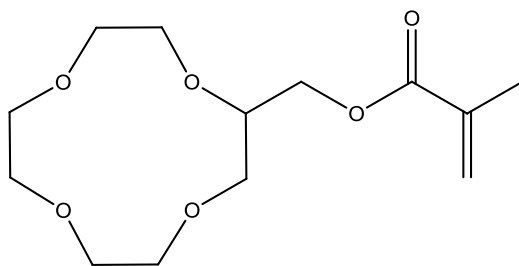
In particolare si sono preparati alcuni monomeri di tipo metacrilico e viniletereo che presentino una struttura caratterizzata da basso peso molecolare e dalla presenza di atomi di ossigeno ed eventualmente di gruppi ossidrilici allo scopo di bilanciare nella maniera migliore l'idrofilicità del prodotto finale.

A tale scopo sono stati sintetizzati, come riportato nella parte sperimentale, due metacrilati e quattro vinileteri aventi le seguenti strutture:

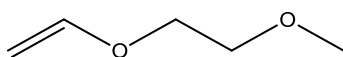
- dietilenglicole metacrilato (DEGMA)



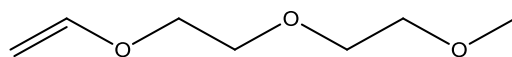
- metacrilato del 2-idrossietil(12-corona-4) (MM12)



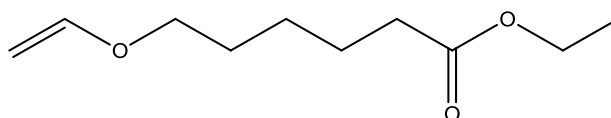
- (2-metossietossi)etilene (MM3)



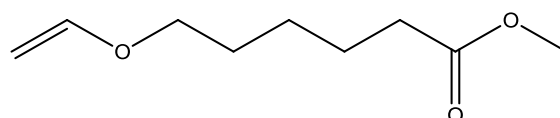
- [2-(2-metossietossi)-etossi]etilene (MM9)



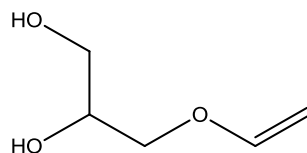
- 6-vinilossi-esanoato di etile (MM8)



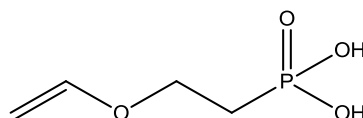
- 6-vinilossi-esanoato di metile (MM10)



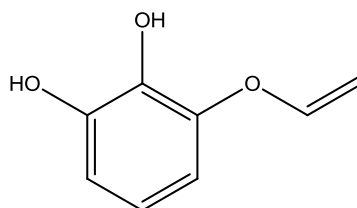
3-(Vinilossi)propano 1,2-diolo



Acido (2-(vinilossi)etil)fosfonico

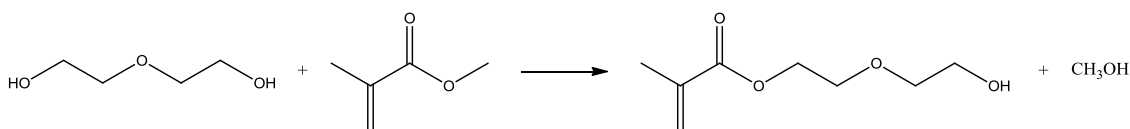


3-(Vinilossi)benzene-1,2-diolo



Dietilenglicole metacrilato (DEGMA)

Il metacrilato **DEGMA** è stato sintetizzato mediante una reazione di transesterificazione a partire da metilmetacrilato e dietilenglicole come riportato nello schema seguente



La reazione è stata condotta utilizzando un eccesso di dietilenglicole per evitare la doppia metacrilazione della funzionalità alcolica ed in presenza di un inibitore di polimerizzazione, necessario per evitare una parallela polimerizzazione radicalica durante la reazione.

In tali condizioni la miscela prodotta contiene dietilenglicole, il monoestere desiderato, ed inevitabilmente il diestere sottoprodotto²⁴, per tale motivo deve essere frazionata utilizzando una colonna di rettifica limitando il recupero soltanto alle frazioni aventi un intervallo di ebollizione non troppo allargato con conseguente abbassamento della resa.

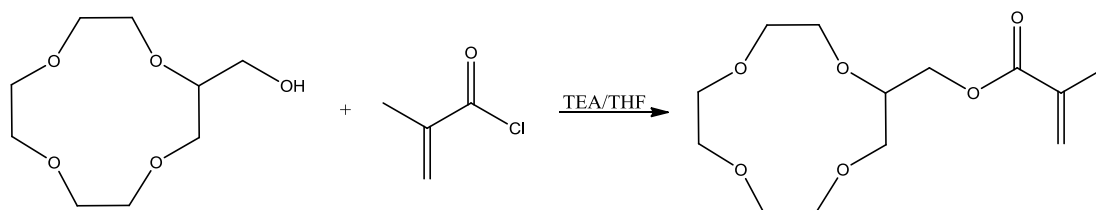
La caratterizzazione del prodotto sintetizzato e dei successivi è stata compiuta mediante tecniche IR ed NMR ricorrendo alla spettroscopia NMR bidimensionale nel caso di incertezze relative alle attribuzioni dei vari segnali dello spettro.

Metacrilato del 2-idrossietil(12-corona-4) (MM12)

Considerando che gli eteri corona sono in grado di chelare efficacemente gli ioni dei metalli del primo e del secondo gruppo, si è focalizzata l'attenzione su un derivato di questo tipo, ritenendo che la forte interazione esistente tra la struttura eterea e lo ione calcio dell'idrossiapatite, potesse avere un'influenza sulla forza di adesione di un monomero che contenesse una struttura ciclica di questo tipo.

A tale scopo è però necessario avere a disposizione un etere corona contenente gruppi che possano essere fatti reagire per sintetizzare un derivato metacrilico. Da una ricerca compiuta su diversi cataloghi è risultato possibile acquistare soltanto il 2-idrossimetil-12-corona-4 la cui metacrilazione ha portato ad ottenere il corrispondente monomero

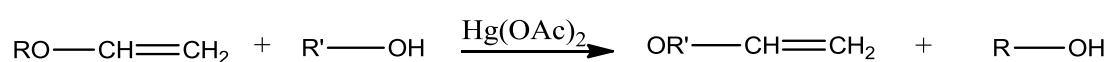
utilizzabile come *primer*. La reazione è stata condotta in presenza di una base (TEA) per catturare l'acido cloridrico che si forma durante la reazione:



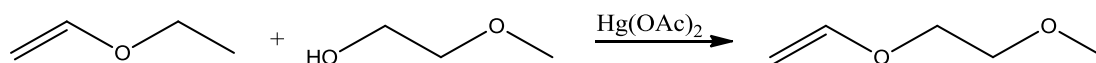
Anche questo prodotto ha presentato notevoli problemi durante la sua purificazione ed è stato ottenuto in bassa resa, mediante un colonna cromatografica di gel di silice utilizzando etere etilico come fase mobile.

(2-metossietossi)etilene (MM3)

Oltre che con la sintesi di Reppe, citata in precedenza e inapplicabile nel nostro laboratorio, i vinileteri possono essere preparati per trattamento di un alcool con un enolestere o con un differente enoletere, utilizzando mercurio acetato o trifluoroacetato come catalizzatore di transvinilazione¹⁹. In reazioni di questo tipo una funzione olefinica legata ad un ossigeno, in un estere o in un etere, è trasferita ad un altro atomo di ossigeno di un alcool:

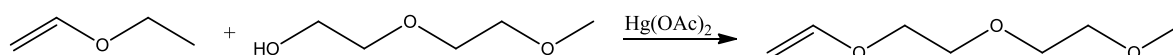


Il (2-metossietossi)etilene è stato sintetizzato in queste condizioni utilizzando 2-metossietanolo come alcool ed etilviniletere come enol-etero di partenza. Il catalizzatore utilizzato è stato mercurio(II)acetato.



[2-(2-metossietossi)-etossi]etilene (MM9)

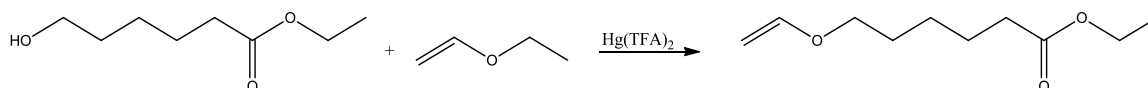
Con una procedura analoga alla precedente ma utilizzando dietilenglicolemonometilere come substrato alcolico è stato preparato il [2-(2-metossietossi)-etossi]etilene:



Anche in questo caso le difficoltà incontrate nella purificazione dei prodotti di reazione, tra cui la formazione di emulsioni persistenti, ha portato ad ottenere il prodotto desiderato in bassa resa (circa 20%).

6-Vinilossi-esanoato di etile (MM8)

Questo viniletere recante una funzionalità esterea è stato sintetizzato²⁵, come i precedenti, mediante una reazione di transvinilazione partendo da etil-viniletere ed etile-6-idrossiesanoato in presenza di trifluoroacetato di mercurio.



La scelta di questo viniletere deriva dal fatto che la presenza di un gruppo estereo, in grado di formare legami a idrogeno con l'acqua, dovrebbe conferire alla molecolare un certo grado di idrofilicità.

Inoltre, si sperava, mediante un processo di idrolisi, di liberare la funzione acida per avere a disposizione un monomero polimerizzabile recante un gruppo debolmente acido che dovrebbe, in via di principio, conferire al monomero delle caratteristiche tali da potere impiegarlo come *self-etching*.

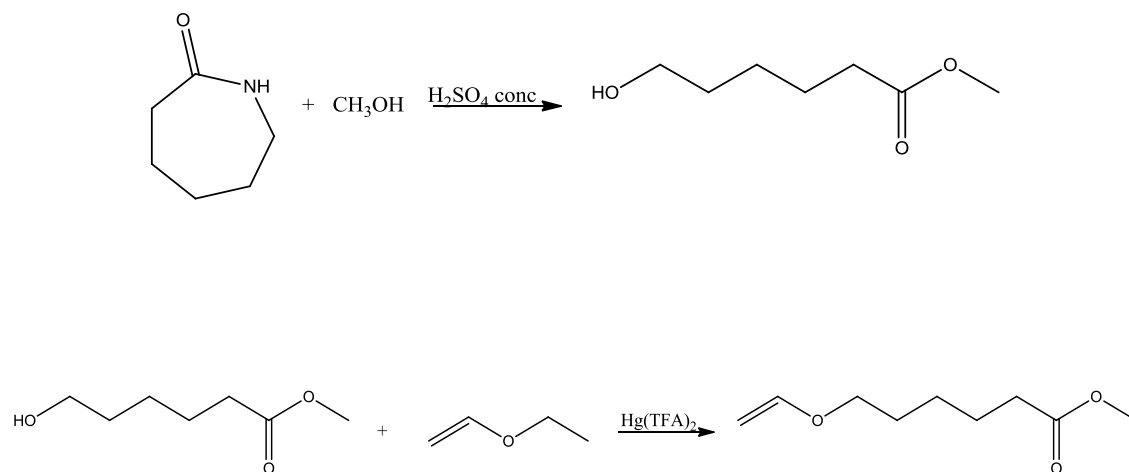
Purtroppo, i tentativi di idrolizzare il 6-vinilossi-esanoato di etile non hanno dato i risultati desiderati perché i vinileteri sono stabili in ambiente basico ma si

decompongono rapidamente nell'ambiente acido necessario per ricreare la funzionalità carbossilica dopo l'idrolisi di norma compiuta in ambiente alcalino.

6-Vinilossi-esanoato di metile (MM10)

Per evitare di incorrere nei problemi di decomposizione sopra elencati abbiamo pensato di compiere la trasformazione del gruppo estereo in gruppo acido oltre che previa protezione con tributilstagno ossido²⁶ anche mediante un processo di tipo enzimatico.

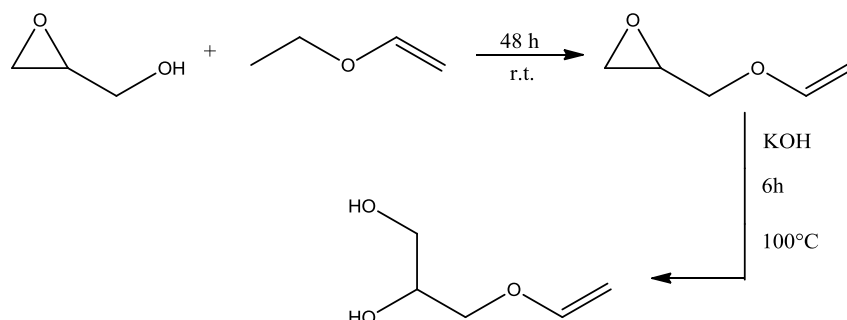
A tale scopo è stato però necessario operare su di un substrato contenente un gruppo metil-estereo che è stato preparato per apertura dell'anello del caprolattame con metanolo e successiva reazione di transvinilazione.



Anche in questo caso la reazione di deprotezione del gruppo metilestereo condotta sul derivato stannilato e in condizioni neutre o utilizzando lipasi da *Candida Cilyndracea* e da fegato di maiale^{27,28} come enzimi di esterasi non ha fornito i risultati desiderati. Gli spettri NMR indicano che si è avuta una rottura della funzione vinileterea derivante probabilmente dalla presenza del gruppo carbossilico che intramolecolarmente può causare la frammentazione. Nel caso di monomeri vinileterei quindi, potrebbe dover essere abbandonata l'idea di ottenere un derivato polimerizzabile recante una funzione che si comporti da mordenzante (*self etching*).

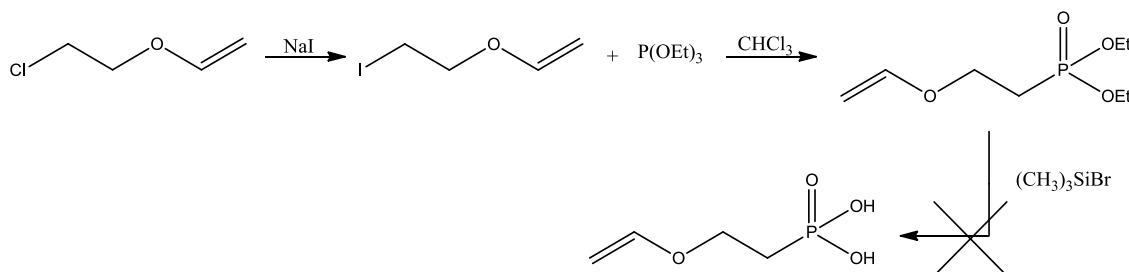
3-(Vinilossi)propano 1,2-diolo²⁹

Questo prodotto è stato sintetizzato a partire dal glicidolo per reazione con il etilvinil etero con formazione del prodotto intermedio e successiva apertura dell'anello epossidico con KOH a 100°C per 6h.



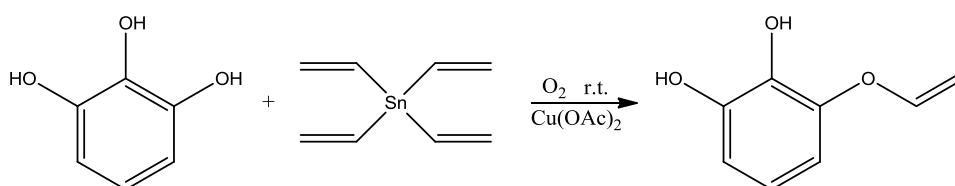
Acido (2-(vinilossi)etil)fosfonico^{30,31}

E' stato effettuato un ulteriore tentativo di sintesi di un monomero vinilietereo con funzionalità acida seguendo una via sintetica riportata in letteratura. La sintesi dell'acido (2-(vinilossi)etil)fosfonico parte dalla reazione fra il cloroetil-vinil etero e il sodio ioduro che porta alla formazione dello iodioetil-vinil etero. Quest'ultimo reagisce facilmente con il trietilfosfito in CHCl₃ alla temperatura di riflusso, per dare il dietil(2-(vinilossi)etil)fosfonato che reagendo con il trimetilbromo silano in acetonitrile non ha però portato alla formazione del prodotto desiderato.



3-(Vinilossi)benzene-1,2-diolo³²

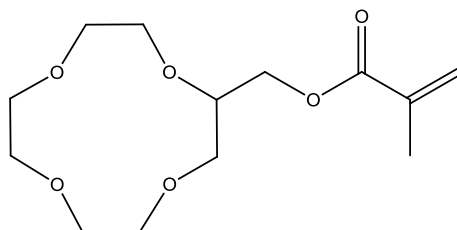
La reazione per la sintesi del 3-(vinilossi)benzene-1,2-diolo viene effettuata facendo gorgogliare ossigeno nella miscela di reazione per 6h sotto agitazione. La soluzione è stata mantenuta, sempre sotto agitazione, per successive 18h, senza flusso di ossigeno a temperatura ambiente. La miscela di reazione viene quindi filtrata, estratta con etilacetato ed il prodotto ottenuto purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice.



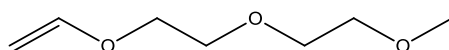
3.3.1 Prove di adesione su alcuni dei monomeri sintetizzati

Purtroppo per problemi di disponibilità di denti estratti, sono stati finora testati al *microtensile bond strength tester*, solo tre dei monomeri adesivi sintetizzati per verificarne la forza di adesione sulla dentina.

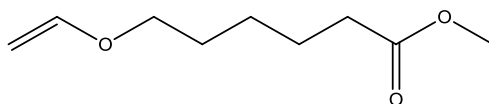
- metacrilato del 2-idrossietil(12-corona-4), identificato con la sigla MM12



- [2-(2-metossietossi)-etossi]etilene, identificato con la sigla MM9



- 6-vinilossi-esanoato di metile, identificato con la sigla MM10



Come fatto in precedenza tutti i prodotti sopra citati sono stati addizionati di un sistema fotoiniziante costituito da canforchinone (1% w/w) e dimetilammino-etil-metacrilato (1% w/w).

I risultati delle prove di adesione per i monomeri sopra citati sono riportati in **tabella 3.4**.

Tabella 3.4: Risultati delle prove di adesione su monomeri sintetizzati (dati espressi in MPa/mm²)

Materiale	Senza Pressione Pulpare	
	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>

MM12	0.1 ± 0.4 n = 4	3.3 ± 4.1 n = 2
MM9	11.8 ± 8.1 n = 2	17.6 ± 8.9 n = 2
MM10	0 ± 0 n = 2	2.0 ± 3.3 n = 2

Il monomero MM12 è il derivato metacrilico di un etere corona. Come detto in precedenza si è scelto di sintetizzare questa molecola poiché in virtù della sua struttura si pensava avrebbe potuto avere effetto sul calcio presente nella dentina, fungendo da agente chelante.

In tal modo si sarebbe potuto avere un buon legame ai tessuti dentali. Purtroppo, osservando i dati medi di adesione espressi in tabella (sempre in MPa/mm²) esso non ha fornito i dati attesi ed anzi si è dimostrato uno dei monomeri con la forza di adesione minore.

È comunque vero che un etere corona 12-4 presenta un buon effetto chelante su cationi di piccole dimensioni quali il litio (caratterizzato da un raggio ionico di 0.75 Å). Per cationi di dimensioni maggiori quali potassio (raggio ionico 1.38 Å) e sodio (raggio ionico 1.02 Å) gli eteri corona più indicati sono rispettivamente il 18-6 ed il 15-5.

Lo ione calcio possiede un raggio ionico pari a 0.99 Å quindi dovrebbe essere chelato efficacemente dall'etere corona 15-5 ma purtroppo commercialmente è disponibile soltanto un derivato funzionalizzato dell'etere 12-4, per tale motivo abbiamo dovuto limitare la nostra scelta a questo derivato, consapevoli del fatto che poteva non essere la scelta migliore. D'altra parte la sintesi di un etere corona funzionalizzato avrebbe comportato una procedura abbastanza lunga ed una difficile separazione che non abbiamo ritenuto opportuno intraprendere.

Il prodotto MM9 è un viniletere che presenta una struttura moderatamente idrofila se si fa riferimento agli atomi di ossigeno che intervallano la catena alchilica. Gruppo vinilico a parte è possibile confrontare questa molecola con il DEMA testato in precedenza poiché entrambi presentano lo stesso tipo di catena legata al doppio legame polimerizzabile.

Tabella 3.5: Confronto tra la forza di adesione del DEMA e dell'MM9 in assenza di pressione (dati espressi in MPa/mm²)

Materiale	Senza Pressione Pulpale
------------------	--------------------------------

	<i>Interno</i>	<i>Esterno</i>
DEMA	24.7 ± 5.3 n = 2	29.7 ± 6.4 n = 2
MM9	11.8 ± 8.1 n = 2	17.6 ± 8.9 n = 2

I dati sono molto differenti tanto che il DEMA risulta avere valori di adesione doppi rispetto al viniletere MM9. Poiché la catena legata alla funzionalità polimerizzabile è la stessa, la scarsa adesione dell'MM9 può essere solamente imputata ad una degradazione del gruppo vinilico, in questo caso meno resistente del gruppo metacrilico del DEMA. Ciò però non spiega come l'EGVE possa invece presentare valori di gran lunga superiori pur essendo un viniletere simile all'MM9.

Il viniletere MM10 pur essendo costituito da una catena diversa di quella del DEMA e dell'MM9 presenta il dato di adesione minore con un valore addirittura zero nella parte interna della dentina, il che vuol dire fallimento totale dell'adesione. Valori molto bassi anche per la parte esterna inducono a pensare che il viniletere MM10, in virtù della catena idrocarburica molto lunga e della non eccessiva polarità del gruppo estereo, non abbia quelle caratteristiche di idrofilicità necessarie per aderire alla superficie della dentina.

4 CONCLUSIONI

Gli adesivi dentinali sono sistemi piuttosto complessi e la loro efficacia dipende da diversi parametri chimico-fisici quali: idrofilicità, solubilità e viscosità, oltre che dalla resistenza all'idrolisi e dal grado di polimerizzazione dei monomeri utilizzati.

Durante questo lavoro sono state studiate due classi di monomeri (*primer*) dalle caratteristiche diverse con lo scopo di modularne le proprietà e di migliorarne le prestazioni anche ricorrendo alla sintesi di nuovi prodotti.

Sono state inoltre effettuate prove di microtrazione, mediante l'utilizzo del *microtensile bond strength tester*, su diversi monomeri di tipo viniletereo e metacrilico sia commerciali che non, e su sistemi disponibili sul mercato a base di idrossietilmetacrilato (HEMA) e non. Le prove sono state suddivise per sistemi adesivi commerciali, monomeri commerciali e monomeri sintetizzati in laboratorio.

I sistemi commerciali testati hanno mostrato valori di adesione molto differenti, non solo in funzione della loro composizione, ma anche della casa produttrice. In particolare si sono ottenuti dei valori medi di adesione che vanno da quello minimo dello STAE® (a base HEMA) a quello medio del G-Bond® (privo di HEMA) fino a quello massimo del sistema di più recente concezione denominato SE-Bond® (a base di HEMA). Confrontando i dati ottenuti in assenza ed in presenza di pressione simulata è possibile concludere che la forza adesiva del G-Bond® in particolare, non risulta fortemente condizionata da tale pressione. Inoltre, tale adesivo, essendo privo di HEMA, sembra in grado di poter impedire il rapido assorbimento di acqua che ha luogo durante le fasi che precedono la fotopolimerizzazione del *primer* e del monomero adesivo.

In base ai risultati ottenuti si è deciso di focalizzare l'attenzione su sistemi che non contengano HEMA, evidentemente troppo idrofilico e quindi facilmente degradabile ed inoltre di moderata tossicità.

I monomeri commerciali utilizzati e testati tal quali sono stati di tipo metacrilico e viniletereo e scelti al fine di poter correlare la struttura di tipo più o meno idrofilica con la forza di adesione esercitata. L'etilenglicole viniletere (EGVE) ha fornito risultati molto importanti su denti completamente disidratati e, visto che nessun *primer* metacrilico ha fornito significativi risultati di adesione in tali condizioni (l'HEMA fornisce un valore di adesione nullo), i valori ottenuti dall'EGVE suggeriscono un suo

potenziale utilizzo come *primer* nei sistemi adesivi commerciali. Tuttavia se da un lato tale monomero, utilizzato tal quale, presenta valori di adesione maggiori rispetto all'HEMA sia a breve che a medio termine, dall'altro il suo utilizzo con solvente (etanolo) provoca una diminuzione nella forza di adesione. Il *primer* metacrilico DEMA pur essendo costituito dalla stessa catena del corrispondente viniletereo DEVE fornisce valori di adesione più elevati. In questo caso la funzione metacrilica è risultata possedere, a parità di struttura della catena principale, caratteristiche di maggiore resistenza ai fenomeni degradativi. Tuttavia questa evidenza non trova conferma dal confronto HEMA-EGVE.

Monomeri opportunamente sintetizzati hanno fornito valori di adesione piuttosto bassi se confrontati sia con i sistemi adesivi disponibili in commercio che con i monomeri commerciali. In particolare non si nota alcun effetto chelante nel monomero metacrilico dell'etere corona 12-4 probabilmente perché le dimensioni della cavità non risultano adatte a coordinare lo ione Ca^{2+} . Il valore zero nell'adesione del viniletereo 6-vinilossisanoato di metile (MM10) è da imputare alla scarsa idrofilicità del gruppo estereo ed all'eccessiva lunghezza della catena alifatica. Va considerato che la sintesi di questo monomero era stata intrapresa con l'idea di ottenere una funzionalità acida al posto di quella esterea, ma purtroppo la scarsa stabilità del gruppo viniletereo non ha reso possibile la suddetta sintesi. La buona forza di adesione del [2-(2-metossietossi)-etossi]etilene (MM9) è dovuta alla catena contenente gli atomi di ossigeno che rendono il *primer* più solubile e libero di legarsi e penetrare nella superficie polare della dentina. I valori di adesione riportati da MM9 sono superiori ad alcuni dei sistemi presenti in commercio. Questa evidenza è molto importante se si considera che le formulazioni dei sistemi commerciali sono perfettamente ottimizzate (buon effetto solvente, aggiunta di inibitori, fillers ed altri additivi) rispetto a quelle sintetizzate in laboratorio ed addizionate del solo sistema fotoiniziatore (canforchinone/ammina). In via di principio è possibile quindi, attraverso un'ottimizzazione della composizione della miscela, migliorare ulteriormente le prestazioni dei monomeri utilizzati come *primer*.

A causa dei lunghi tempi necessari per la determinazione della forza di adesione e in primo luogo della disponibilità di denti umani estratti, i restanti monomeri sintetizzati con il procedimento riportato nella parte sperimentale devono ancora essere testati.

La valutazione statistica dei dati è purtroppo affetta da errori di riproducibilità dovuti a variabilità nelle condizioni di misura quali età e condizioni del dente, manualità dell'operatore, variazioni degli effetti della pressione pulpale. Poiché le medie di forza

di adesione riportate nelle tabelle vengono calcolate utilizzando i valori ottenuti per i vari provini ed il numero di campioni impiegati (numero dei denti indicati con n), la deviazione standard risulta particolarmente influenzata dai valori zero (detti *zero-bond*) che costituiscono il totale fallimento dell'adesione. Ciò è particolarmente vero per le prove effettuate in presenza di pressione pulpale in cui, in alcuni casi, la deviazione standard supera numericamente il valore medio rendendo difficile l'interpretazione dei dati.

In questo lavoro si sono ottenuti dei risultati che devono essere considerati preliminari e che non sono facilmente razionalizzabili, ma che confermano che vi è la possibilità di sostituire HEMA con altri monomeri di tipo metacrilico e viniletereo aventi una struttura relativamente semplice. Come evidenziato, gli effetti che incidono sulla efficacia di un adesivo utilizzato in questo tipo di applicazione sono molti e, per potere avere a disposizione una correlazione tra struttura molecolare e efficacia dell'adesivo, sarà necessario preparare ancora nuovi prodotti e testarli nelle diverse condizioni.

PARTE 2

5 ADESIVI CIANOACRILICI PER EMBOLIZZAZIONE ARTERIOSA

Gli adesivi cianoacrilici sono sempre più comunemente utilizzati in campo medico, come adesivi per sutura, per il fissaggio e la protezione della cute lesa ma anche come agenti embolizzanti nel trattamento di tumori o malformazioni artero venose (AVM). Fin dal 1980 era stato provato che l'embolizzazione delle arterie ipogastriche rappresenta il migliore trattamento delle emorragie irrefrenabili del secondamento (ultime fasi del parto); in seguito tale trattamento chirurgico è stato utilizzato prima delle miomectomie complesse con lo scopo di ridurre il sanguinamento e di facilitare l'intervento chirurgico.

L'embolizzazione arteriosa è inoltre una possibile alternativa mini-invasiva all'isterectomia o alla miomectomia soprattutto nella cura del fibroma uterino sintomatico. L'embolizzazione consente il trattamento simultaneo di tutti i fibromi, compresi quelli in via di sviluppo e difficilmente diagnosticabili e viene anche utilizzata come trattamento pre-chirurgico di alcuni tumori benigni o maligni³³. Inoltre, diversi studi condotti durante gli ultimi anni, hanno mostrato il notevole gradimento dei pazienti verso il trattamento embolizzante per la cura di fibromi uterini, soprattutto da parte delle pazienti più giovani, in quanto oltre che mantenere la loro fertilità invariata, scongiura un intervento chirurgico di maggiore entità.

L'embolizzazione arteriosa è una pratica che consente di arrestare il flusso sanguigno in maniera controllata, ad esempio l'occlusione dei vasi arteriosi afferenti ad una neoformazione (embolizzazione selettiva) ne provoca la necrosi per riduzione del suo volume, trasformandola in una cicatrice fibrosa, con conseguente risoluzione della sintomatologia.

L'occlusione vascolare è causata da un materiale embolizzante, di diversa natura, che arresta il flusso ematico facilitando la necrosi della malformazione; tale materiale viene introdotto nelle arterie tramite cateterismo, con un accesso arterioso periferico, il più

distalmente possibile (inserendolo cioè in arteriole terminali sprovviste di collaterali, unico apporto ematico alla zona da ischemizzare)³⁴ (**Figura 5.1**).

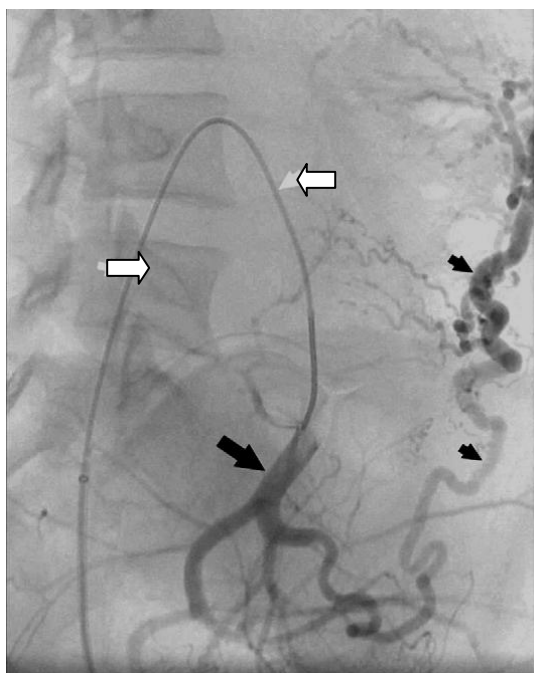


Figura 5.1: Cateterizzazione selettiva dell'arteria uterina (freccie bianche) per l'embolizzazione di un'arteria uterina ipertrofica (freccie nere).

L'embolizzazione viene solitamente preceduta da un esame diagnostico pre-operatorio di tipo angiografico, che consiste nell'introduzione, tramite l'estremità distale del catetere, precedentemente posizionato nel tratto di arteria interessato, di un mezzo di contrasto che permette una mappatura completa della vascolarizzazione della zona in esame e accerta la possibilità di procedere; successivamente dopo opportuno posizionamento del catetere viene introdotto, attraverso di esso, il materiale embolizzante in modo selettivo. La procedura viene considerata ultimata quando la vascolarizzazione è completamente occlusa. Il trombo provoca l'arresto del flusso a valle della punta del catetere e un reflusso del mezzo di contrasto lungo il tratto prossimo all'arteria stessa. I cateteri più comunemente utilizzati in queste procedure sono cateteri 5F con micro cateteri coassiali 2F-3F, ma sono descritti anche trattamenti embolizzanti con uso diretto di cateteri angiografici 4F (1F = 0,34 mm).

I materiali embolizzanti differiscono per caratteristiche chimico-fisiche (liquidi o solidi) e per tipo di occlusione (permanente o temporanea), e vengono scelti in funzione della procedura che si deve adottare.

5.1.1 Tipologie di Embolizzazione³⁵.

Dal punto di vista terapeutico esistono diverse tipologie di embolizzazione.

1. **Embolizzazione curativa:** viene utilizzata nel trattamento di lesioni benigne, tumorali e a bassa malignità, formazioni aneurismatiche e angiomi, con l'obiettivo di guarire le suddette lesioni.
2. **Embolizzazione adiuvante:** è utilizzata per facilitare il trattamento chirurgico di lesioni, sia benigne che maligne, localmente aggressive come metastasi tumorali. In fase preoperatoria l'embolizzazione consente una diminuzione del sanguinamento durante l'intervento chirurgico e la riduzione delle dimensioni della lesione facilitandone l'asportazione. In fase post-operatoria questa procedura è utile per controllare eventuali emorragie, al fine di completare i risultati della chirurgia;
3. **Embolizzazione palliativa:** particolarmente adatta nel trattamento delle lesioni tumorali che per sede, dimensioni o diffusione non siano suscettibili di un trattamento chirurgico oncologicamente adeguato. La finalità consiste nel controllo locale della aggressività e del dolore.

I materiali tradizionalmente utilizzati nell'embolizzazione, possono essere impiegati anche per sutura in sostituzione della comune saturazione in quanto l'utilizzo di questi materiali è più rapido ed economico dei metodi tradizionali.

5.2 MONOMERI USATI PER EMBOLIZZAZIONE

L'embolizzazione arteriosa è sempre più utilizzata come metodica alternativa al trattamento dei fibromi sintomatici, di malformazioni artero-venose e cerebro spinali, è quindi necessaria un'attenta selezione degli agenti embolizzanti in relazione alla procedura clinica e alla patologia della lesione. Tali agenti si possono classificare in base alle loro proprietà fisiche, chimico-fisiche e biologiche, che influenzano il livello

di occlusione e la risposta dei diversi tessuti³⁶. Gli alchil-cianoacrilati sono largamente usati come materiale embolizzante, anche in sostituzione alle soluzioni polimeriche precedentemente impiegate come materiali liquidi embolizzanti, quali poli (etilene-co-vinil-alcool) e poli (vinil-acetato). Queste soluzioni contenendo solventi come etanolo e dimetilsolfossido, quando inserite tramite catetere all'interno dei vasi sanguigni, precipitano per la presenza di un non solvente, creando così il trombo ed occludendo l'arteria. Proprio per la presenza di solventi come $(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$ però, questi materiali hanno effetti nocivi nei tessuti circostanti³⁷.

Vengono di seguito descritti brevemente i monomeri cianoacrilici più utilizzati.

5.2.1 Isobutil-2-cianoacrilato (IBCA)

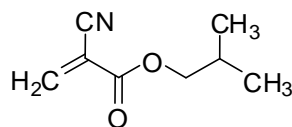


Figura 5.2: Struttura chimica dell' IBCA

L'isobutil-2-cianoacrilato IBCA (**Figura 5.2**) appartiene alla classe di adesivi nota come alchil-2-cianoacrilati, ed è stato uno dei primi monomeri cianoacrilici ad essere utilizzato come materiale embolizzante e adesivo per tessuti.

L'IBCA, risulta essere liquido e poco viscoso, ed è quindi ideale per l'embolizzazione selettiva tramite cateterismo. Quando questo monomero entra in contatto con le proteine presenti nel sangue, polimerizza istantaneamente e porta ad una occlusione vascolare permanente. L'IBCA non ha carattere cancerogenico, ma studi condotti su animali hanno fatto emergere la presenza di reazioni infiammatorie in concomitanza all'iniezione dell'IBCA³⁸.

5.2.2 *n*-Butil-2-cianoacrilato (NBCA) e *i*-stearil-2-cianoacrilato

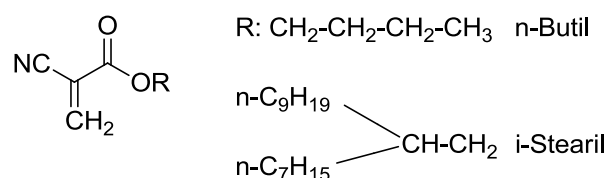


Figura 5.3: Struttura chimica di NBCA e ISCA

L'*n*-butil-2-cianoacrilato (**Figura 5.3**) presenta caratteristiche simili all'IBCA ed è il monomero attualmente più utilizzato nella pratica di embolizzazione per il trattamento di malformazioni artero-venose e tumori ipervascolarizzati. L'NBCA si presenta come adesivo fluido e possiede una modesta velocità di polimerizzazione quando viene a contatto con il sangue. Un'unica potenziale complicanza deriva dall'elevata forza adesiva dell'NBCA che può portare al fissaggio permanente della punta del catetere all'arteria. Per ovviare a questi problemi di adesione, gli studi recenti vedono la sintesi di nuovi monomeri cianoacrilici che presentano una buona velocità di polimerizzazione ma anche una minore adesione al catetere³⁹.

L'isostearil-2-cianoacrilato (ISCA) è un cianoacrilato con bassa reattività e bassa forza adesiva, ma mescolando quest'ultimo con l'NBCA si assiste ad un miglioramento delle sue caratteristiche di adesione oltre che della velocità di polimerizzazione.

Poiché sia ISCA che l'NBCA non sono radiopachi, essi vengono miscelati con un mezzo di contrasto per osservare la loro posizione e il loro flusso durante l'intervento di embolizzazione solitamente seguito mediante angiografia. Il mezzo di contrasto più largamente utilizzato è il LipiodolTM, olio iodato derivante dai semi di papavero, che avendo caratteristiche idrofobiche rende difficile l'interazione delle specie idrofiliche in soluzione con il monomero NBCA, prolungandone il tempo di polimerizzazione. La polimerizzazione inizia infatti soltanto quando le specie ioniche presenti nel plasma giungono all'interfaccia tra la miscela di monomero e il plasma oppure diffondono all'interno della miscela stessa.

La figura 5.4 mostra il tempo di polimerizzazione di NBCA e ISCA e di una miscela dei due monomeri in presenza di LipiodolTM, quando posti in contatto con il plasma. Si osservi che il tempo richiesto per la polimerizzazione aumenta con il contenuto di

ISCA, questo comportamento è attribuibile alla lunghezza della sua catena laterale idrofobica.

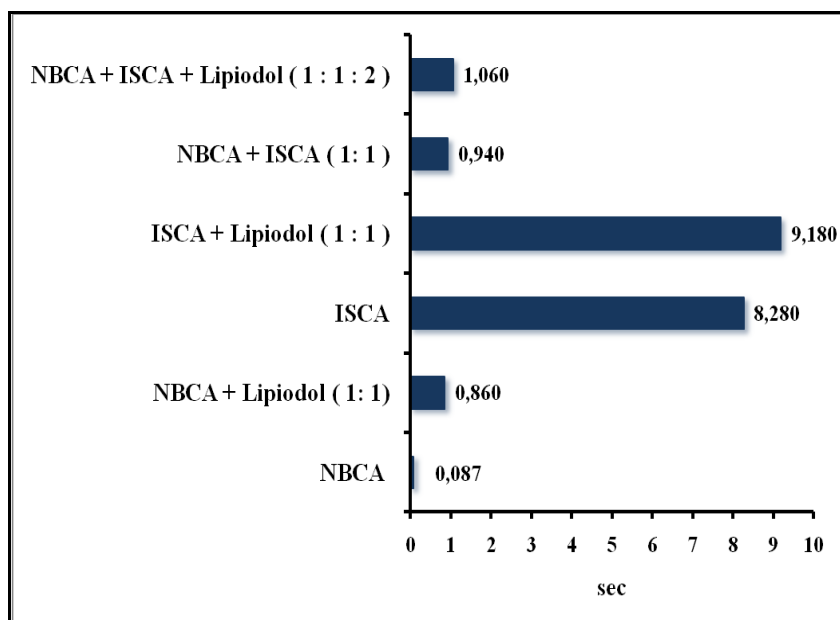


Figura 5.4: Tempo richiesto per cianoacrilati e loro miscele con Lipiodol™ per polimerizzare a contatto con il plasma

Per quanto riguarda l'embolizzazione di malformazioni artero-venose (AVM), dove il flusso sanguigno risulta molto alto, è necessaria una polimerizzazione del monomero istantanea, per evitare il trasporto di materiale embolizzante nei vasi sanguigni e quindi l'embolizzazione di una zona non interessata dalla malformazione. A tale scopo è possibile diminuire il tempo di polimerizzazione miscelando nei giusti rapporti l'NBCA e l'ISCA.

Dal grafico riportato in figura 5.4 si nota come una miscela 1:1 dei due monomeri porti ad un tempo di polimerizzazione minore di un secondo; anche la miscela di NBCA, ISCA e Lipiodol (1:1:2) richiede circa un secondo per polimerizzare ed è quindi accettabile per le applicazioni cliniche, ma presenta ancora un ampio margine di miglioramento.

La caratteristica degli adesivi cianoacrilici di avere un basso tempo di polimerizzazione, deve comunque correlarsi alla necessità di avere una forza adesiva non troppo alta per

evitare l'adesione del catetere al vaso sanguigno e la possibile rottura di quest'ultimo nel momento dell'estrazione.

La figura 5.5 mostra la forza adesiva tra due strati di pelle e miscele dei diversi monomeri.

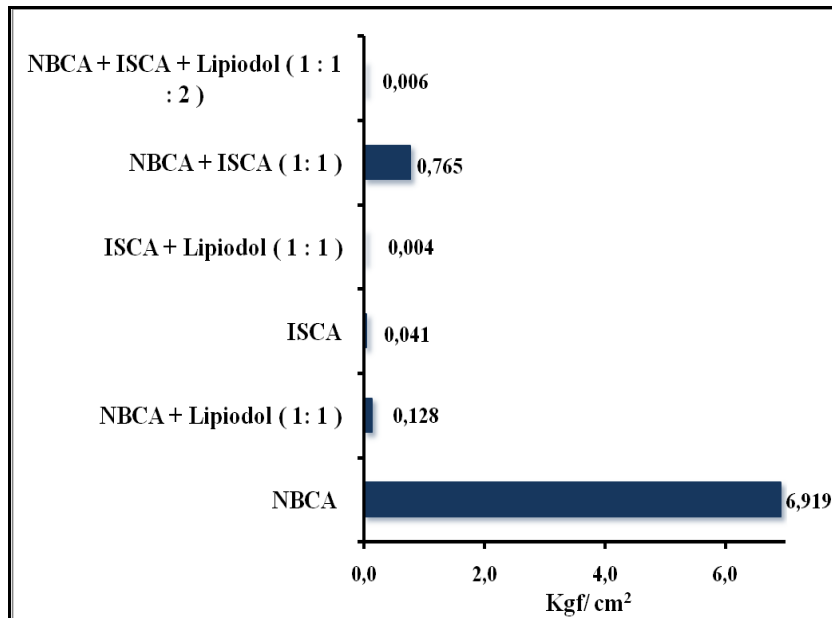


Figura 5.5: Forza di legame tra due strisce di pelle incollate con cianoacrilati

Si può notare che NBCA non additivato, mostra una elevata forza adesiva (circa 7 Kgf/cm²), mentre la forza adesiva dell'ISCA è di circa due ordini di grandezza minore rispetto a quella dell' NBCA. La miscela 1:1 di NBCA e ISCA possiede invece una forza adesiva pari a 1/10 di quella del singolo NBCA, ed inoltre, in seguito ad un' aggiunta di LipiodolTM tale forza decresce ulteriormente di due ordini di grandezza rispetto a quella della miscela.

La figura 5.6 mostra la forza adesiva tra il catetere e un' arteria carotidea incollati con adesivi cianoacrilici.

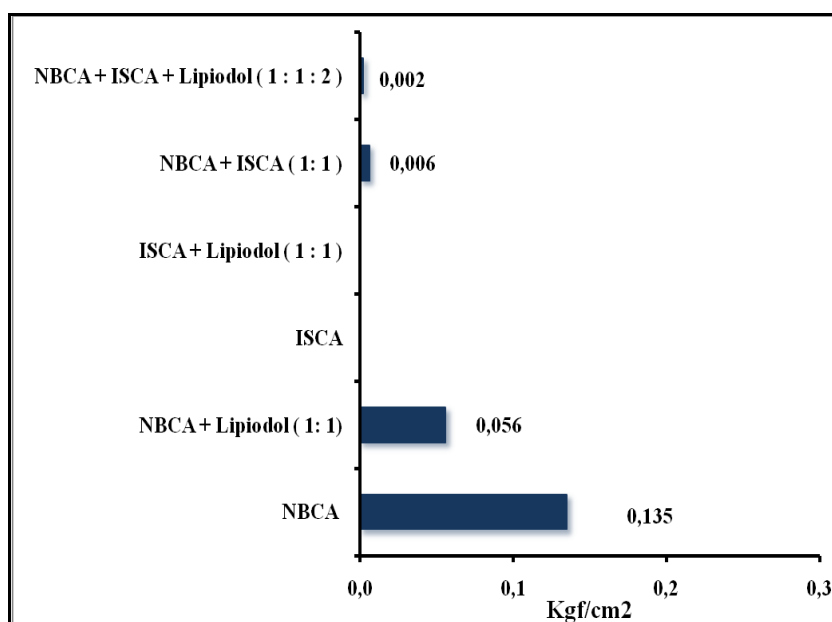


Figura 5.6: Forza di legame tra un micro catetere per embolizzazione ed un'arteria carotidea incollati con cianoacrilati

Per valutare l'effetto embolizzante e la forza adesiva tra catetere e arteria, viene adottato il metodo denominato a "sandwich", che consiste nel riempire sequenzialmente l'estremità del catetere con una soluzione di glucosio al 5%, 0,5 ml di adesivo cianoacrilico, e di nuovo una soluzione di glucosio al 5%. Le prove sono state effettuate iniettando le miscele in arterie carotidiche di conigli. È stato verificato che l'arteria carotidea veniva completamente occlusa da tutte le miscele polimeriche utilizzate.

Analogamente a quanto osservato nella Figura 5.5 la forza adesiva per l'NBCA senza aggiunta di additivi, risulta essere di 0,135 Kgf/cm², mentre quella del ISCA risulta troppo bassa per essere valutata. La miscela stechiometrica di NBCA, ISCA e Lipiodol presenta una forza adesiva di 0,002 Kgf/cm², equivalente ad 1/20 di quella della miscela di NBCA e Lipiodol (1:1), (**Figura 5.6**).

Dagli studi condotti sul tempo di polimerizzazione e sulla forza adesiva dei diversi adesivi cianoacrilici emerge una relazione inversa tra la lunghezza della catena alchilica e il tempo di polimerizzazione del monomero. Infatti si nota che cianoacrilati con una lunga catena alchilica più stericamente ingombrante presentano tempi di polimerizzazione maggiore ma una minore forza adesiva al catetere; al contrario

cianoacrilati con catena alchilica meno ingombrante polimerizzano in tempi molto più brevi mostrando però una maggiore adesività al catetere. Si ricorda inoltre che un buon controllo del tempo di polimerizzazione intravascolare dell'adesivo è di vitale importanza poiché determina, sia la posizione di adesione sia l'efficacia della procedura di embolizzazione. Studi in vivo dimostrano che, al fine di prevenire la rapida polimerizzazione di NBCA, oltre all'impiego di comonomeri come ISCA e l'aggiunta di LipiodolTM, possono essere utilizzate altre sostanze quali acido acetico glaciale. L'aggiunta di piccole quantità di acido acetico a soluzioni di LipiodolTM e NBCA provoca infatti un notevole aumento del tempo di polimerizzazione; poiché l'acidità dell'acido neutralizza in parte la basicità delle sostanze presenti nel sangue, inibendo la polimerizzazione del monomero⁴⁰.

5.3 MONOMERI USATI PER SUTURA

Il gruppo di adesivi conosciuti come cianoacrilati è stato descritto per la prima volta nel 1949. Mentre i poli alchilcianoacrilati non sono stati utilizzati fino agli anni '80, i corrispondenti monomeri, gli alchilcianoacrilati, sono utilizzati sin dal 1966 grazie alle loro eccellenti proprietà come adesivi, risultanti dai forti legami che essi formano con i substrati più polari, come i tessuti e la pelle. I monomeri cianoacrilici trovano anche largo impiego come adesivi tissutali, nella chiusura di ferite, e come adesivi chirurgici. I derivati alchilici a catena corta (metile ed etile) sono più nocivi per i tessuti e possono causare reazioni infiammatorie, sono stati perciò limitati all'utilizzo in applicazioni non medicali. Negli anni '70 invece, gli alchil cianoacrilati a lunga catena, come l'n-butilcianoacrilato e l'ottil-cianoacrilato sono stati approvati dalla Food and Drug Administration, e vengono tuttora utilizzati nella chiusura delle ferite della pelle dopo lacerazioni o incisioni. Essendo questi adesivi per sutura, necessitano di alcune caratteristiche fondamentali diverse dagli adesivi per embolizzazione. Gli adesivi per sutura non necessitano infatti di tempi di polimerizzazione estremamente brevi, anzi reazioni di polimerizzazione più lente sviluppano un calore più limitato riducendo così la sensazione di bruciore e di dolore del paziente, al contrario la loro forza adesiva deve necessariamente essere alta per garantire la tenuta dei due strati di pelle incollati.

5.3.1 DERMABOND™ (2-ottilcianoacrilato)

L'adesivo cutaneo DERMABOND™ è un liquido adesivo contenente 2-ottilcianoacrilato (**Figura**) e un colorante.

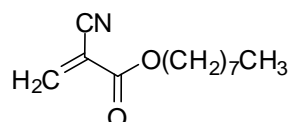


Figura 5.7: Struttura chimica del 2-ottil-cianoacrilato

Questo adesivo è stato approvato dalla Food and Drug Administration nel 1998, e costituisce il primo adesivo per sutura cianoacrilico disponibile sul mercato⁴¹. Applicato sulla cute risulta più viscoso dell'acqua e possiede la caratteristica di polimerizzare molto velocemente quando in contatto con soluzioni anche debolmente basiche, come sangue ed acqua. E' importante che un adesivo per sutura possieda una viscosità maggiore di quella dell'acqua; questo per evitare che possa sgocciolare se utilizzato in zone particolari come per esempio il naso. Il 2-ottil-cianoacrilato, possiede alcuni vantaggi rispetto ai cianoacrilati a catena corta⁴²; come la durezza e la flessibilità del polimero finale, risulta infatti 4 volte più flessibile dei poli-cianoacrilati a catena corta. La capacità suturante del 2-ottil-cianoacrilato è stata testata sia su piccole ferite che su lacerazioni di maggiore entità, e si è dimostrato che questo adesivo forma legami forti fra le estremità opposte della ferita, fornendo un rivestimento protettivo flessibile e resistente all'acqua ed eliminando il rischio di infezioni causate da una crescita batterica.

Il 2-ottil-cianoacrilato è un adesivo ad azione rapida capace di aderire alla maggior parte dei tessuti umani ed altri materiali, conseguentemente la sua manipolazione ed applicazione deve essere condotta con particolare cautela; una buona abilità manuale e la pratica possono risultare utili nel controllo dell'applicatore. La polimerizzazione, accelerata dall'acqua, è esotermica e può quindi originare sensazioni di bruciore sull'epidermide.

Questo materiale è stato approvato dalla FDA solo per l'applicazione esterna sulla superficie della ferita e vicino ai bordi; questo costituisce uno degli svantaggi relativi a questo materiale, che non può essere utilizzato internamente, poiché il prodotto polimerizzato non venendo adsorbito dai tessuti può generare una reazione da corpo estraneo. È inoltre importante non somministrare questo tipo di adesivo a pazienti ipersensibili al cianoacrilato e alla formaldeide (suo prodotto di degradazione come in seguito evidenziato) in quanto si potrebbero generare reazioni infiammatorie⁴³.

5.3.2 GLUBRANTM e GLUBRAN2TM

GLUBRANTM e GLUBRAN2TM (**Figura 5.8**) sono due colle chirurgiche sintetiche prodotte a GEM srl, approvate con marchio CE per utilizzo chirurgico interno (utilizzate in neuroradiologia endovascolare e per embolizzazione).

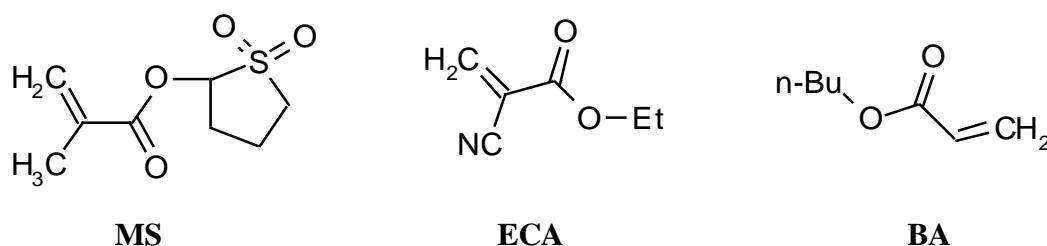


Figura 5.8: Componenti del GLUBRANTM: a) metacrilossisolfolano; b) etil-2-cianoacrilato; c) n-butilacrilato

GLUBRANTM è una miscela di etil-2-cianoacrilato, butilacrilato e metacrilossisolfolano (inserito per ridurre l'adesività); mentre il GLUBRAN2TM è composto da n-butil-2-cianoacrilato e metacrilossisolfolano (MS). L'aggiunta di MS all'n-butil-2-cianoacrilato, rende la polimerizzazione poco più lenta ma ad una temperatura più bassa (circa 45°C) rispetto a quella degli altri adesivi cianoacrilici, questo riduce la nocività associata al NBCA oltre a minimizzare l'effetto infiammatorio⁴⁴.

Questi prodotti, utilizzati sia per embolizzazione che per sutura, offrono elevate proprietà adesive e coagulanti, formano un film sottile ed elastico che aderisce al tessuto e possiede una elevata resistenza a trazione; inoltre l'adesivo in seguito al trattamento chirurgico, viene eliminato dall'organismo stesso grazie ai processi di degradazione idrolitica.

Il tempo di polimerizzazione varia in funzione del tipo di tessuto, della natura dei liquidi presenti e della quantità di prodotto applicato. In condizioni di corretta applicazione la colla inizia a solidificare dopo circa 1-2 secondi, completando la sua reazione intorno a 60-90 secondi. Al termine di tale reazione, l'adesivo raggiunge la sua massima resistenza meccanica, originando un film protettivo che funge da barriera antisettica contro gli agenti infettivi e patogeni associati agli interventi chirurgici.

È stato dimostrato inoltre che il polimero che si forma dal GLUBRAN2 è stabile dai 30 ai 60 giorni, caratteristica importante per quanto riguarda l'embolizzazione sia di tumori che di malformazioni vascolari⁴⁵.

Benché questi adesivi abbiano tanti vantaggi, essi possiedono anche svantaggi notevoli quando comparati con altri metodi per sutura.

Ad esempio la loro tenuta non è così forte; e quindi quando usati da soli possono causare la riapertura della ferite⁴⁶.

5.3.3 Additivi della miscela monomerica

Nella miscela monomerica a base di adesivi cianoacrilici, vengono inseriti una serie di additivi utili ad ottimizzare e rendere più biocompatibile la colla⁴⁷.

Stabilizzanti: mantengono i monomeri stabili, impedendo la loro polimerizzazione prima dei tempi richiesti. Possono essere idrochinone, acido benzoico, benzil alcol, fenolo. I suddetti monomeri infatti, polimerizzano per via anionica o zwitterionica, quindi la presenza di stabilizzanti con funzionalità acide, diminuendo la concentrazione degli iniziatori per la polimerizzazione, fa aumentare la loro stabilità.

Plasticizzanti: conferiscono flessibilità al polimero finale, ma non hanno effetti sulla stabilità e sulla polimerizzazione del monomero. Esempi di plasticizzanti sono trietilfosfato e dimetilsebacato.

Riduttori di tossicità: la tossicità dei cianoacrilati è dovuta alla produzione di formaldeide durante il processo di degradazione che segue un meccanismo contrario alla loro reazione di sintesi. I riduttori di tossicità contribuiscono quindi alla riduzione della concentrazione di formaldeide rendendo il polimero maggiormente

biocompatibile; si utilizzano più frequentemente solfati, in particolar modo d'ammonio, ammine, ammidi, immine e alcoli.

Agenti terapeutici: si possono occasionalmente inserire alla miscela disinfettanti, antibatterici, agenti antivirali o analgesici, onde evitare l'insorgere di infezioni o complicazioni terapeutiche post operatorie.

5.4 POLIMERIZZAZIONE

5.4.1 Considerazioni generali

I cianoacrilati in forma monomericata si presentano come liquidi trasparenti ed incolore, con bassa viscosità e sono composti estremamente reattivi e difficili da maneggiare nella loro forma pura; in quanto manifestano una notevole tendenza a polimerizzare. Il meccanismo di polimerizzazione di un monomero cianoacrilico è un meccanismo a catena. Si distinguono all'interno di questa polimerizzazione tre diverse fasi quali: una o più reazioni di iniziazione, un numero in genere molto alto di reazioni di propagazione e infine le reazioni di terminazione. La reazione di iniziazione ha luogo grazie alla formazione di una specie chimica instabile con successivo trasferimento dell'instabilità da una molecola all'altra (propagazione) con reazioni che sono solitamente molto veloci. Nella terminazione si ha la formazione di una specie nuovamente stabile. Nel caso della polimerizzazione a catena, la specie instabile può essere un radicale, un carbocatione o carboanione e allora si parlerà rispettivamente di polimerizzazione radicalica, polimerizzazione cationica o di polimerizzazione anionica⁴⁸. La polimerizzazione di un cianoacrilato può avvenire anche per la presenza di una specie zwitterionica.

I cianoacrilati seguono prevalentemente una polimerizzazione di tipo anionico, poiché nel caso di polimerizzazione di tipo radicalico, la catena polimerica in propagazione risulta stabilizzata dall'azione elettrone attrattrice del gruppo ciano, e in percentuale minore del gruppo estereo, questo fenomeno rende la polimerizzazione più lenta e porta alla sintesi di polimeri a più basso peso molecolare, favorendo le terminazioni di catena.

Le polimerizzazioni di tipo anionico e zwitterionico (**Figura 5.9**) sono invece più favorite poiché vengono iniziate a temperatura ambiente e la propagazione della catena non viene inibita con il risultato di un polimero a più alto peso molecolare.

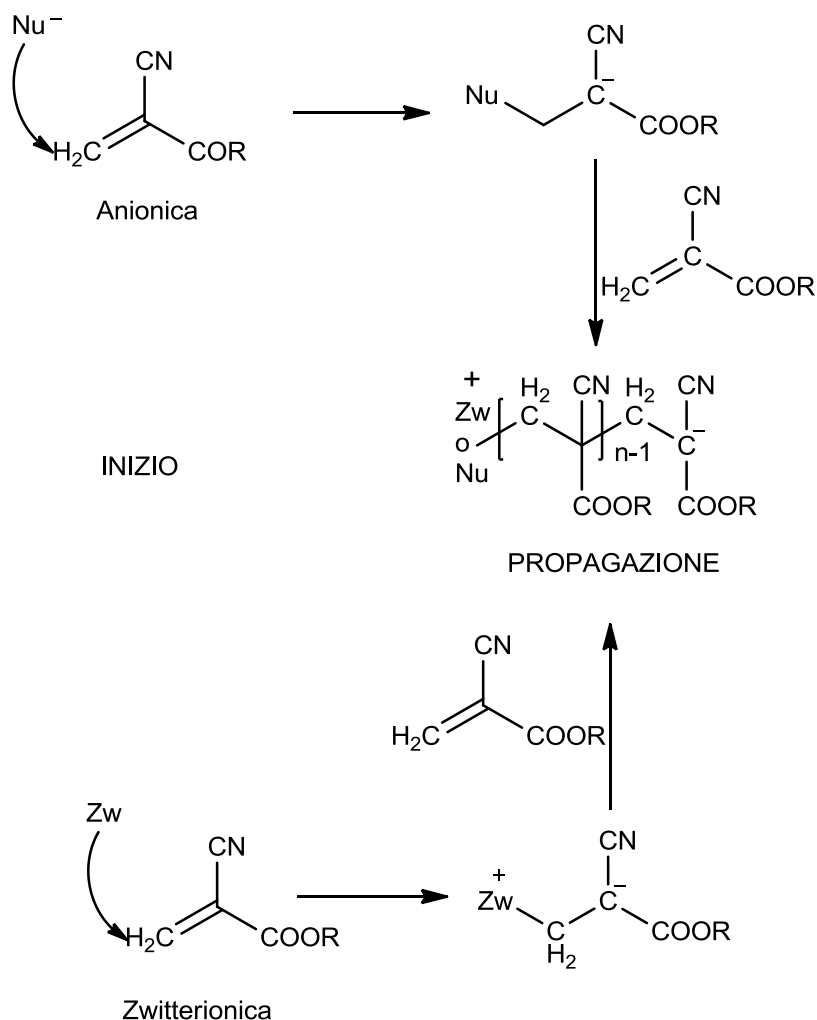
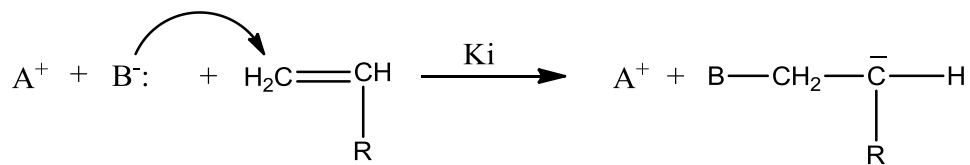


Figura 5.9: Polimerizzazione anionica e zwitterionica di alchilcianoacrilati

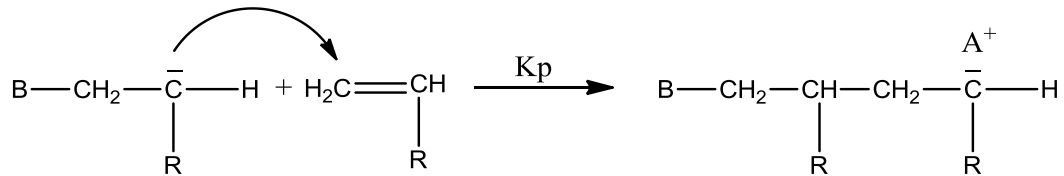
5.4.2 Polimerizzazione Anionica

La polimerizzazione anionica si distingue in 2 fasi principali:

Reazione di iniziazione: Attacco da parte dell'iniziatore al monomero, con conseguente formazione di un carboanione sullo stesso.



Reazione di propagazione: il carboanione formatosi sul monomero prosegue la reazione con conseguente formazione della catena polimerica⁴⁹.



Se $k_p < k_i$ l'iniziazione prevale sulla propagazione, generando in questo modo catene più corte.

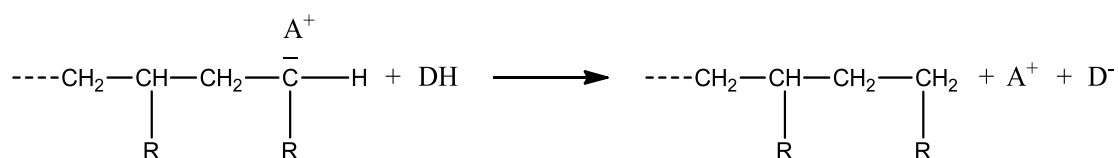
In una polimerizzazione anionica la lunghezza della catena può essere controllata. Il grado di polimerizzazione è funzione della concentrazione di monomero e di iniziatore:

$$X_n = [M] / [I]$$

Per quanto riguarda la polimerizzazione anionica i classici iniziatori sono anioni quali I^- , CH_3COO^- , Br^- , OH^- , basi deboli come gli alcoli e l'acqua presente nei tessuti corporei, amminoacidi e ammine danno invece inizio a polimerizzazione di tipo zwitterionico. Quando si comprime o si distribuisce tra due superfici una goccia di adesivo cianoacrilico, la sottile pellicola risultante entra in intimo contatto con le tracce d'umidità adsorbite dai substrati, dando origine ad una rapida polimerizzazione. La velocità di indurimento aumenta con il diminuire dello spessore del film adesivo. Questa caratteristica comporta che la quantità di adesivo necessaria sarà molto modesta. Una diretta conseguenza del meccanismo di polimerizzazione dei monomeri cianoacrilici è la loro instabilità in presenza dell'umidità relativa dell'aria, pertanto i tempi di manipolazione e di polimerizzazione totali diminuiranno all'aumentare dell'umidità relativa mentre saranno più lunghi lavorando in ambienti particolarmente secchi.

I monomeri cianoacrilici non polimerizzano velocemente se le distanze tra le superfici da incollare sono elevate anche se vengono utilizzati attivatori. Le formulazioni adesive senza attivatore sono efficaci soltanto per distanze fino a circa 0,1 mm. Gli attivatori in

ogni caso non sono richiesti per la maggior parte dei substrati, poiché gli adesivi cianoacrilici offrono velocità di polimerizzazione sufficientemente elevate per la maggior parte delle applicazioni. La terminazione avviene spesso per un trasferimento di catena che coinvolge una molecola di solvente oppure qualche additivo aggiunto per controllare il peso molecolare. Gli attivatori non producono comunque giunzioni più resistenti, ma semplicemente riducono i tempi di polimerizzazione⁵⁰. Indicando con DH una molecola che partecipa al trasferimento di catena, la reazione avviene attraverso il seguente schema:



Nel caso in cui non vi sia solvente, oppure non sia reattivo, e non vi siano altri additivi o molecole estranee, può accadere che non vi sia terminazione di catena e che l'estremità del polimero resti in condizioni di potenziale accrescimento. Si parlerà allora di polimero vivente, ovvero senza terminazione. Questa caratteristica, molto frequente nelle polimerizzazioni anioniche, viene solitamente sfruttata per preparare copolimeri a blocchi, ottenuti inserendo nel reattore il secondo monomero dopo che il primo abbia reagito completamente.

5.4.3 Polimerizzazione Zwitterionica⁵¹.

Lo zwitterione (**Figura 5.10**) è una molecola elettronicamente neutra che possiede però a suo interno una carica positiva ed una negativa.

Gli amminoacidi che costituiscono le proteine possiedono gruppi amminici e carbossilici ionizzabili. Il gruppo carbossilico (con un pKa di circa 3) è deprotonato al pH fisiologico, mentre il gruppo amminico (pKa di circa 9) è protonato, cosicché in queste condizioni gli amminoacidi esistono in forma zwitterionica:

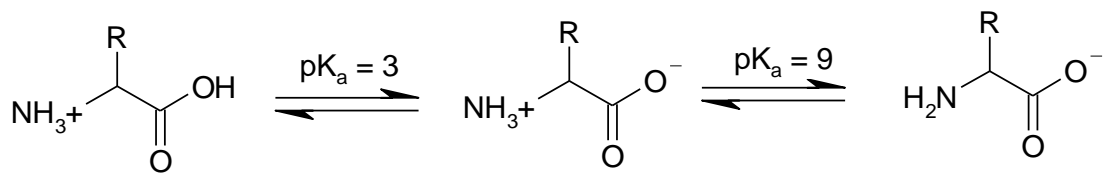


Figura 5.10: Ionizzazione di un amminoacido

Sono proprio gli ioni formati sul gruppo carbossilico delle proteine che fungono, all'interno del vaso sanguigno, da iniziatori alla polimerizzazione dei cianoacrilati.

5.5 DEGRADAZIONE DEI CIANOACRILATI

Fino ad ora sono stati proposti due possibili meccanismi di degradazione per i polimeri cianoacrilici in ambiente acquoso⁵²:

- Reazione di Knoevenagel inversa, con produzione di formaldeide e cianoacetato;

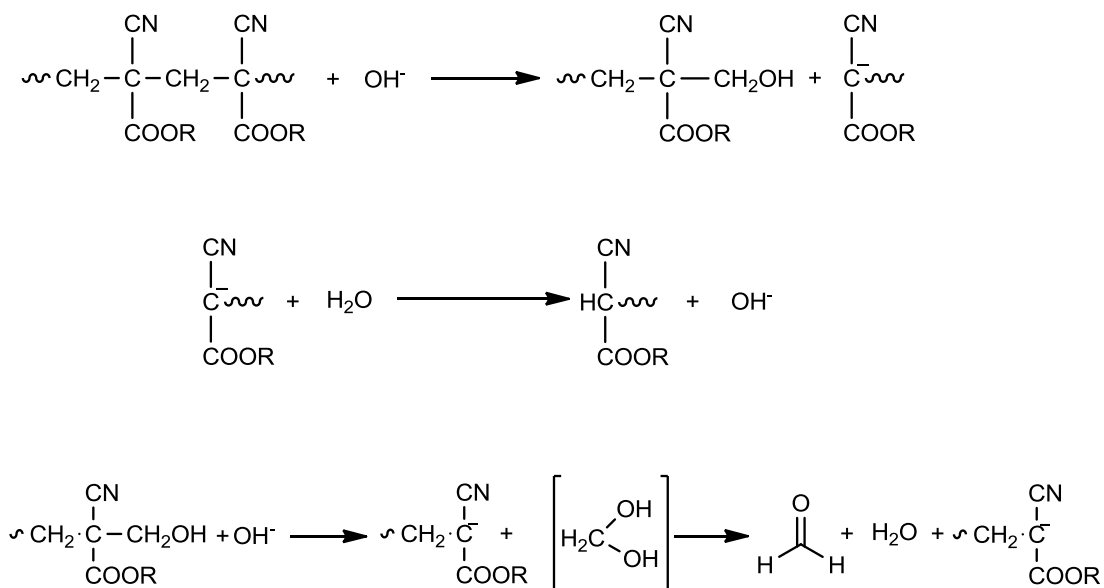


Figura 5.11: Degradazione di polialchil-cianoacrilati tramite reazione di Knoevenagel inversa

- Reazione di idrolisi del gruppo estereo, con produzione di poli (acido cianoacrilico) e alcol.

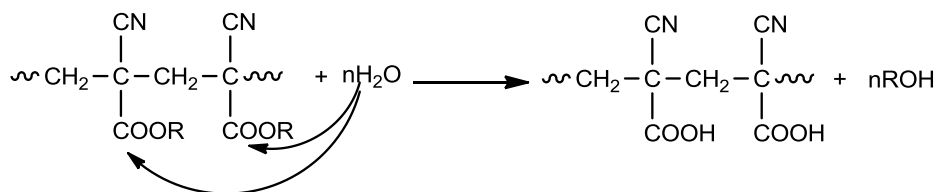


Figura 5.12: Degradazione di polialchil-cianoacrilati tramite idrolisi del gruppo estereo

Entrambi i processi di degradazione sono favoriti in ambiente basico. Nel caso della reazione di retro-Knoevenagel il meccanismo di degradazione (*Figura 5.11*) prevede l'attacco di uno ione idrossido al gruppo metilenico della catena polimerica⁵³.

Per quanto riguarda gli utilizzi in campo medicale, la degradazione dei cianoacrilati deve essere ridotta al minimo, in modo da ridurre conseguentemente la produzione di formaldeide, che non essendo smaltita dai tessuti provoca reazioni infiammatorie oltre che ad essere potenzialmente cancerogena.

La citotossicità dei poli cianoacrilati varia con la lunghezza della catena alchilica, metil ed etil cianoacrilati, sono stati proibiti a causa della loro tossicità; mentre poli cianoacrilati a catena lunga esibiscono una tossicità minore dovuta ad una velocità di degradazione minore. La riduzione della velocità di degradazione è probabilmente dovuta all'ingombro sterico dato dalla presenza di una catena esterea più lunga che impedisce l'ingresso degli ioni idrossido sulla catena polimerica.

In alternativa, si può intervenire con l'aggiunta di agenti riduttori di tossicità che eliminano la formaldeide generata dalla degradazione.

6 SCOPO

Come precedentemente descritto, l'embolizzazione arteriosa è una pratica molto utilizzata in chirurgia, specialmente nella cura dei fibromi uterini; essa consiste nell'introduzione di un materiale embolizzante all'interno dei vasi sanguigni afferenti al fibroma in modo da eliminare l'apporto ematico e causarne la riduzione e successiva scomparsa.

Tale procedura sebbene ormai diffusa non è esente da rischi, è necessaria infatti una buona manualità da parte del medico chirurgo operante soprattutto quando viene inserito all'interno del vaso sanguigno il materiale embolizzante, che potrebbe aderire troppo al catetere impedendone la corretta estrazione, o in casi più gravi la rottura dell'arteria stessa.

Gli adesivi cianoacrilici precedentemente descritti, quali NBCA e ISCA, essendo tra i primi sintetizzati ed utilizzati, risultano sì utili nella procedura di embolizzazione arteriosa ma presentano ancora numerosi difetti che ne causano la scarsa efficienza. Sia questi monomeri che le loro miscele, esibiscono un comportamento non ottimale, in quanto ad una forza adesiva bassa è spesso associato un tempo di polimerizzazione troppo elevato, o viceversa.

Uno degli svantaggi maggiori associati a tali adesivi è sicuramente una forza adesiva tra il catetere e il vaso sanguigno troppo elevata, che impedisce la corretta fuoriuscita di quest'ultimo dal vaso.

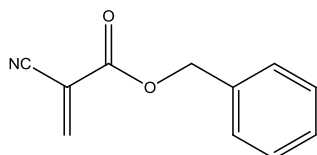
Si è resa quindi necessaria la sintesi di altri adesivi cianoacrilici che possano essere utilizzati nella pratica di embolizzazione arteriosa, e che presentino una efficienza maggiore associata a caratteristiche migliori di adesione e polimerizzazione.

Lo scopo di questo lavoro è stato la sintesi e la caratterizzazione di nuovi monomeri cianoacrilici fluorurati, mai sintetizzati in precedenza; che possiedano un basso tempo di polimerizzazione a contatto con le proteine presenti nel sangue e allo stesso tempo una forza adesiva più moderata.

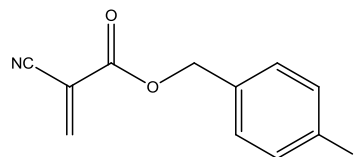
I monomeri in questione sono cianoacrilati con catena esterea aromatica, variamente sostituita da atomi di fluoro. È stato infatti ipotizzato che il fluoro (prendendo come esempio il poli-tetrafluoro etilene) potesse conferire proprietà antiaderenti all'adesivo nei confronti del catetere, lasciando tuttavia inalterate le sue proprietà coesive da cui

dipende la formazione dell'embolo; inoltre i sostituenti presenti sull'anello aromatico, avendo un potere elettron-attrattore dovrebbero permettere di modulare il tempo di polimerizzazione in funzione della loro differente natura e posizione sull'anello.

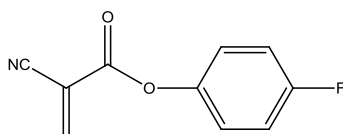
I diversi prodotti sintetizzati sono i seguenti:



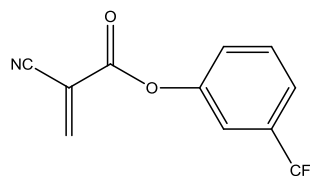
Benzil-2-cianoacrilato (MG 54)



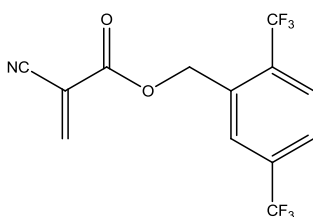
**4-Fluorobenzil-2-cianoacrilato
(MG 78)**



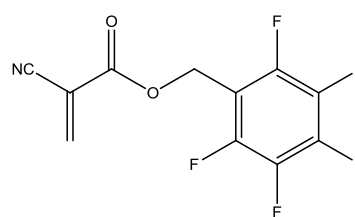
4-Fluorofenil-2-cianoacrilato (MG 94)



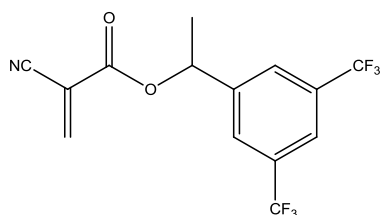
**3-(Trifluorometil)fenil-2-
cianoacrilato (MG 107)**



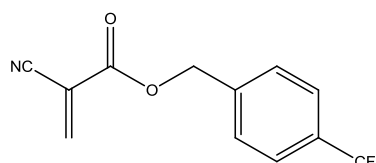
**2,5-[Bis(trifluorometil)benzil]-2-
cianoacrilato (MG 133)**



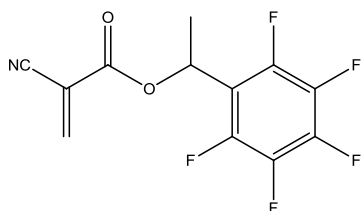
**Perfluorobenzil-2-cianoacrilato
(MG 108)**



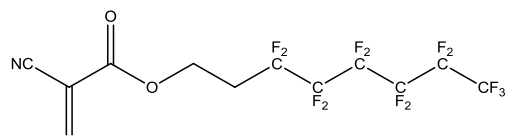
**1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etil-2-
cianoacrilato (MG 156)**



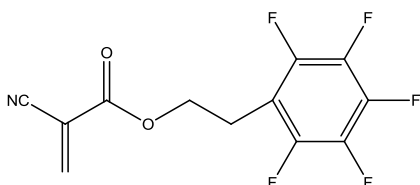
**4-(Trifluorometil)benzil-2-
cianoacrilato (MG 98)**



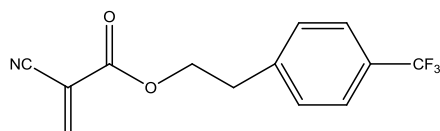
**1-(Perfluorofenil)etil-2-cianoacrilato
(MG 170)**



**3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-
Tridecafluorooctil-2-cianoacrilato
(MG 34)**



**2-(Perfluorofenil)etil-2-cianoacrilato
(MG217)**



**4-(Trifluorometil)fenetil-2-
cianoacrilato (MG 205)**

7 RISULTATI E DISCUSSIONE

7.1 SINTESI DEI MONOMERI CIANOACRILICI

La sintesi generale dei monomeri cianoacrilici segue lo schema di reazione riportato in Figura 7.1. Il primo stadio di reazione vede la formazione del cloruro dell'acido cianoacetico utilizzando l'ossalil cloruro. È necessaria la clorurazione dell'acido per la successiva esterificazione con l'alcol fluorurato, in quanto il cloro essendo un migliore gruppo uscente rispetto al gruppo ossidrilico, oltre a possedere un effetto elettron attrattore, facilita l'attacco dell'ossigeno alcolico al carbonile.

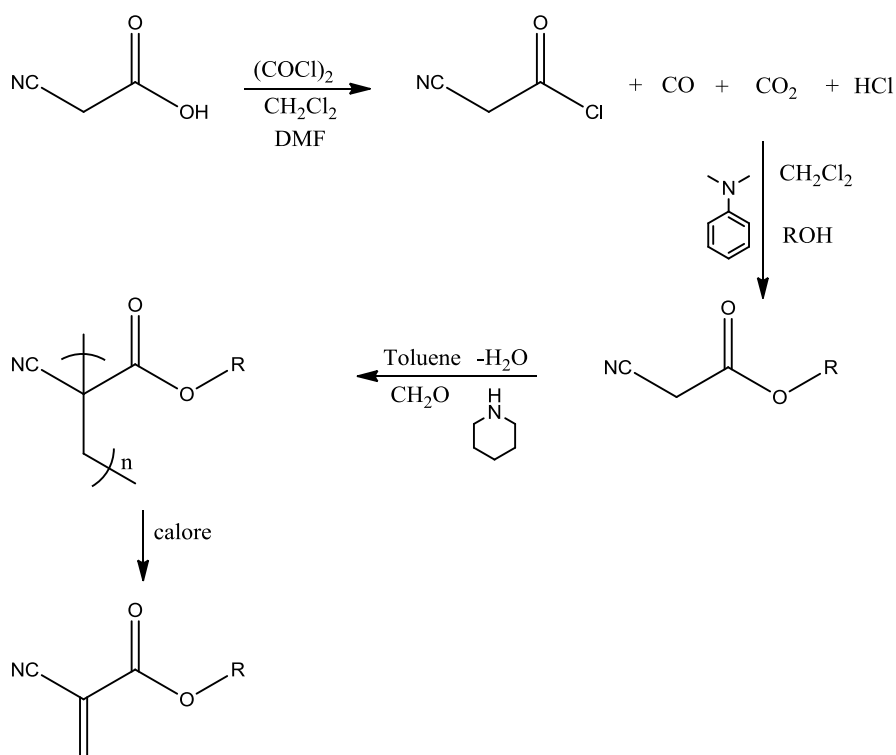


Figura 7.1: Schema di sintesi di monomeri cianoacrilici

Il passaggio successivo alla formazione dell'estere prevede la sintesi del monomero, passando dalla formazione dell'oligomero tramite reazione dell'estere stesso con paraformaldeide; il prodotto di reazione, oligomerico, depolimerizza ad alta temperatura, tra i 150° e 300°C , sotto vuoto e in ambiente acido per dare il monomero puro che viene distillato.

In seguito vengono descritti i passaggi di sintesi più dettagliatamente.

7.1.1 Sintesi del ciano acetato

La sintesi del cianoacetato viene condotta in diclorometano, sotto atmosfera inerte in presenza di N,N-dimetilanilina, catalizzatore basico. L'ossigeno alcolico, nucleofilo, attacca il carbonio carbonilico polarizzato positivamente, quindi la N,N-dimetilanilina strappa l'idrogeno del gruppo ossidrilico, e previa eliminazione di uno ione cloruro che forma un sale con la base protonata, si ha la formazione dell'estere cianoacetico. (**Figura 7.2**) Il prodotto di reazione deve essere purificato tramite distillazione sotto vuoto.

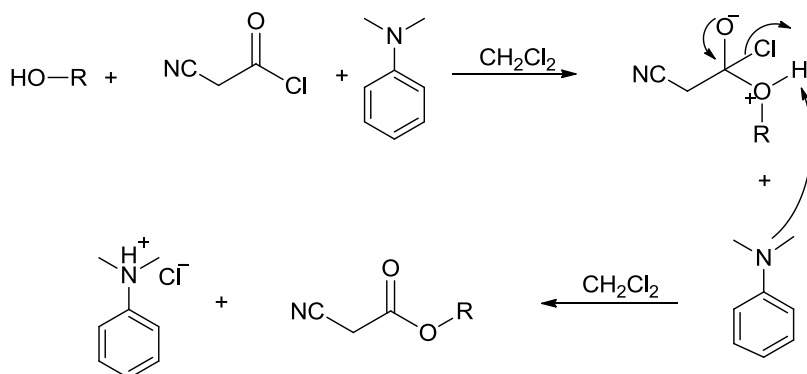


Figura 7.2: Schema di sintesi del ciano acetato

Solitamente viene utilizzata una distillazione classica (3 mm Hg), ad alta temperatura (circa 200°C) per purificare il cianoacetato; a volte la purificazione mediante tale procedura è risultata però difficile o ha portato a rese basse, probabilmente a causa di una relativamente bassa temperatura di decomposizione dei ciano acetati; in questi casi si è scelto di utilizzare la distillazione in bolla, che consente di effettuare la distillazione con un cammino minore dei vapori, evitando il raggiungimento delle condizioni di decomposizione.

Nel corso del lavoro ci si è resi conto di alcune caratteristiche dei cianoacrilati che influenzano notevolmente le proprietà di adesione e di polimerizzazione, quali la lunghezza e la natura della catena esterea e la natura e la posizione dei sostituenti

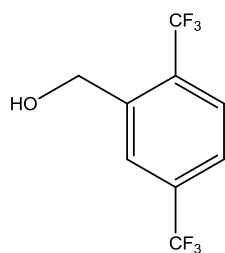
sull'anello aromatico; i cianoacrilati sono stati quindi sintetizzati a partire da alcoli diversi per ottenere monomeri che possiedano le caratteristiche desiderate.

È stato dimostrato che la reazione di condensazione di Knoevenagel risulta impossibile con alcoli aventi il primo atomo di carbonio adiacente alla funzionalità ossidrilica ed il successivo fluorurati; questo potrebbe essere dovuto al forte effetto elettron attrattore del fluoro che rende il carbonile estereo molto attivo favorendo reazioni di addizione nucleofila.

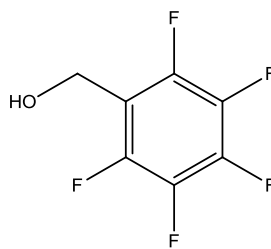
Gli alcoli fluorurati usati in questo lavoro sono stati selezionati per ottenere cianoacrilati mai utilizzati prima nella formulazione di adesivi per embolizzazione; inoltre la selezione è stata effettuata anche in base al costo e alle caratteristiche che tali alcoli possono apportare al monomero cianoacrilico, come un tempo di polimerizzazione sufficientemente basso e una scarsa adesione al catetere.

Gli atomi di fluoro presenti sull'anello aromatico o sulla catena alifatica del cianoacrilato, con il loro carattere elettron-accettore, modulano l'attività della catena esterea sul carbonile andando ad attivare maggiormente anche il doppio legame acrilico, rendendo quindi la polimerizzazione più veloce.

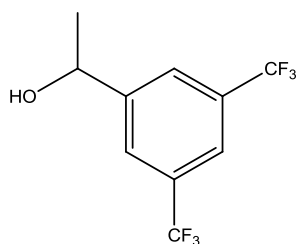
Gli alcoli scelti di seguito riportati, sono generalmente alcol benzilici sostituiti con atomi di fluoro, ma si è tentata la sintesi anche con alcoli aventi una catena etilenica legata all'anello aromatico fluorurato come il 2-4-(trifluorometil)fenil-etanolo; con questo tipo di alcoli si hanno però difficoltà nella depolimerizzazione dell'oligomero, forse dovute ad una troppo alta temperatura di depolimerizzazione, associata ad una sua minore temperatura di decomposizione.



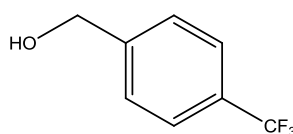
[2,5 Bis(trifluorometil)fenil]metanolo



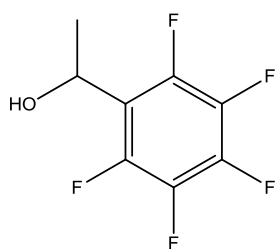
(Perfluorofenil)-metanolo



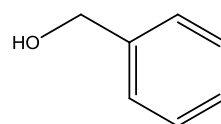
1-[3,5 Bis(trifluorometil)fenil]-etanolo



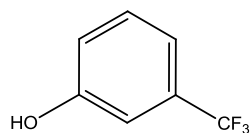
[4-(Trifluorometil)fenil]-metanolo



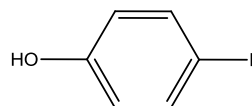
1-(Perfluorofenil)-etanolo



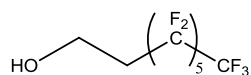
Fenilmetanolo



3-(Trifluorometil)-fenolo

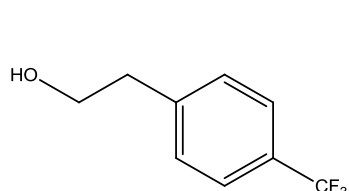


4-Fluorofenolo

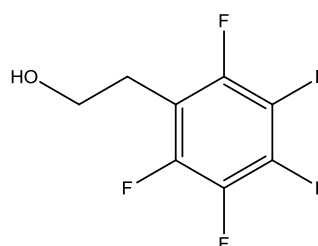


**3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-
Tridecafluorooctan-1-olo**

Inoltre per meglio comprendere la correlazione tra la struttura chimica dei monomeri e i parametri quali adesione al catetere e velocità di polimerizzazione, si è deciso di sintetizzare alcuni alcol fluorurati non commercialmente disponibili aventi due gruppi metilenici fra l'anello aromatico e il gruppo ossidrilico. Questo dovrebbe portare ad un lieve aumento del tempo di polimerizzazione dei monomeri, dato la minor influenza dell'elettronegatività del gruppo CF_3 e degli atomi di fluoro sul doppio legame cianoacrilico, ma anche a una diminuzione della forza adesiva.



2-[4-(trifluorometil)fenil]-etanolo



2-(Perfluoro)-feniletanolo

Gli alcoli sono stati sintetizzati seguendo la procedura riportata in letteratura secondo gli schemi di reazione riportati di seguito^{54,55}.

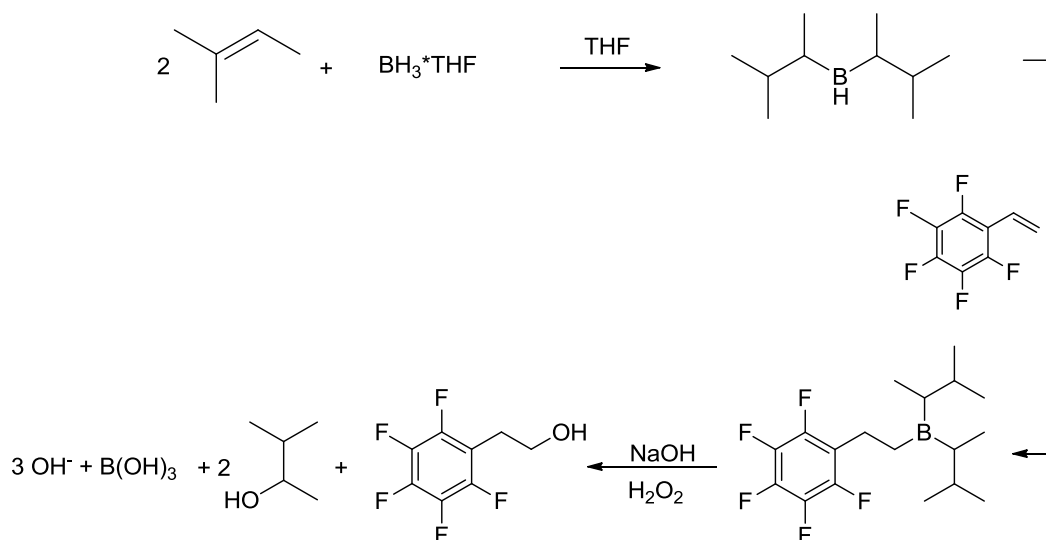


Figura 7.3: Schema di reazione per la sintesi del 2-(Perfluoro)fenil-etanolo

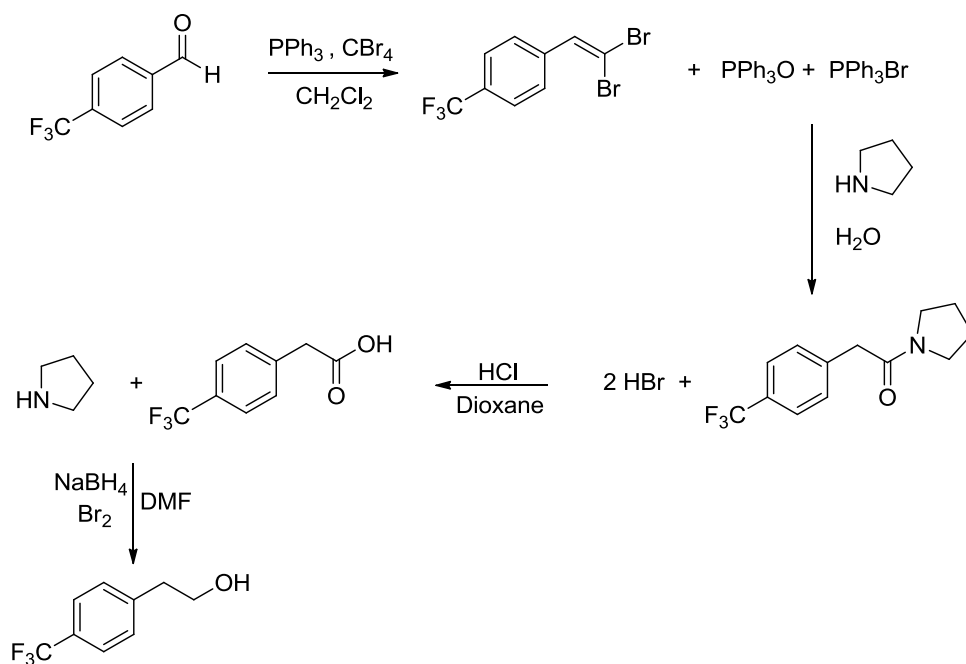


Figura 7.4: Schema di reazione per la sintesi del 2-[4-(Trifluorometil)fenil]-etanolo

I cianoacetati ottenuti tramite la procedura di sintesi precedentemente descritta, sono stati caratterizzati mediante analisi $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ e $^{19}\text{F-NMR}$.

Si nota che gli atomi di carbonio della molecola risentono della presenza di atomi di fluoro presenti sull'anello aromatico in quanto i segnali accoppiano tra loro. Si è notato inoltre che i segnali corrispondenti ai carboni quaternari sostituiti con atomi di fluoro (ad esempio quelli appartenenti al gruppo fenilico o benzilico) non sono sempre facilmente visibili a causa del loro accoppiamento con gli atomi di fluoro e degli alti tempi di rilassamento. A ciò va aggiunta la bassa concentrazione dei campioni utilizzati per il $^{13}\text{C-NMR}$ a causa delle basse rese con cui i monomeri sono stati ottenuti. Per tutte queste ragioni, nella parte sperimentale di questo lavoro, non siamo riusciti a descrivere dettagliatamente tutti i segnali corrispondenti agli atomi di carbonio dei campioni sintetizzati.

I cianoacetati benzilici e fenilici possiedono comunque alcuni picchi significativi; per quanto riguarda gli idrogeni della catena alchilica si hanno due singoletti per i cianoacetati benzilici, uno a circa 5,00 ppm corrispondente agli idrogeni benzilici e l'altro a circa 3,00 ppm corrispondente agli idrogeni alchilici adiacenti al carbonio carbonilico; invece per i cianoacetati fenilici si ha solo il singoletto a 3,00 ppm.

Gli idrogeni aromatici risuonano a circa 7,00 ppm e i loro segnali sono dei multipletti, complicati dall'accoppiamento con gli atomi di fluoro.

7.1.2 Sintesi del monomero cianoacrilico

La reazione di sintesi dei cianoacrilati viene condotta in toluene e catalizzata da piperidina, che essendo una base mediamente forte, strappa gli idrogeni acidi dal carbonio in α al carbonile, generando un carboanione secondario. Questo gruppo carico negativamente, può quindi attaccare il carbonile elettrofilo della formaldeide, producendo un metilol derivato 2-sostituito. Successivamente si innalza la temperatura (T_{cb} Toluene), in modo da disidratare il metilol derivato, per formare il monomero cianoacrilico che in presenza di basi, quali la piperidina, polimerizza rapidamente e si trasforma nell'oligomero. La depolimerizzazione viene condotta in presenza di acidi come P_2O_5 , H_3PO_4 , e di stabilizzanti, come idrochinone e acido para-toluensolfonico; questi quattro componenti esercitano un forte effetto stabilizzante, neutralizzando gli anioni presenti, ed eliminano la possibilità di una ripolimerizzazione del monomero cianoacrilico durante la distillazione.

La depolimerizzazione costituisce lo stadio sintetico in cui si sono riscontrate le maggiori difficoltà. Inizialmente, conducendo la reazione solamente con l'utilizzo di idrochinone come stabilizzante di radicali e P_2O_5 come agente disidratante, non siamo riusciti ad ottenere il monomero desiderato per varie ragioni. Uno dei problemi principali era che il monomero formatosi, ripolimerizzava all'interno del distillatore di Claisen o della colonna di Vigreux prima di poter essere raccolto. Per questo motivo abbiamo aggiunto all'interno del distillatore due differenti acidi, l'acido fosforico e l'acido p-toluensolfonico, capaci di mantenere l'ambiente di distillazione privo di qualunque specie basica o nucleofila in grado di far polimerizzare il monomero. Siamo in questo modo riusciti ad ottenere i prodotti desiderati, ma anche con l'aggiunta degli acidi e degli stabilizzanti suddetti, che facilitano il processo, quest'ultimo è risultato comunque caratterizzato da rese basse ($\sim 20\%$) (**Figura 7.5**).

Questo è probabilmente dovuto alla temperatura a cui viene effettuata la depolimerizzazione, circa $200^\circ C$. A questa temperatura, la reazione di degradazione dell'oligomero è infatti in competizione con la reazione di depolimerizzazione.

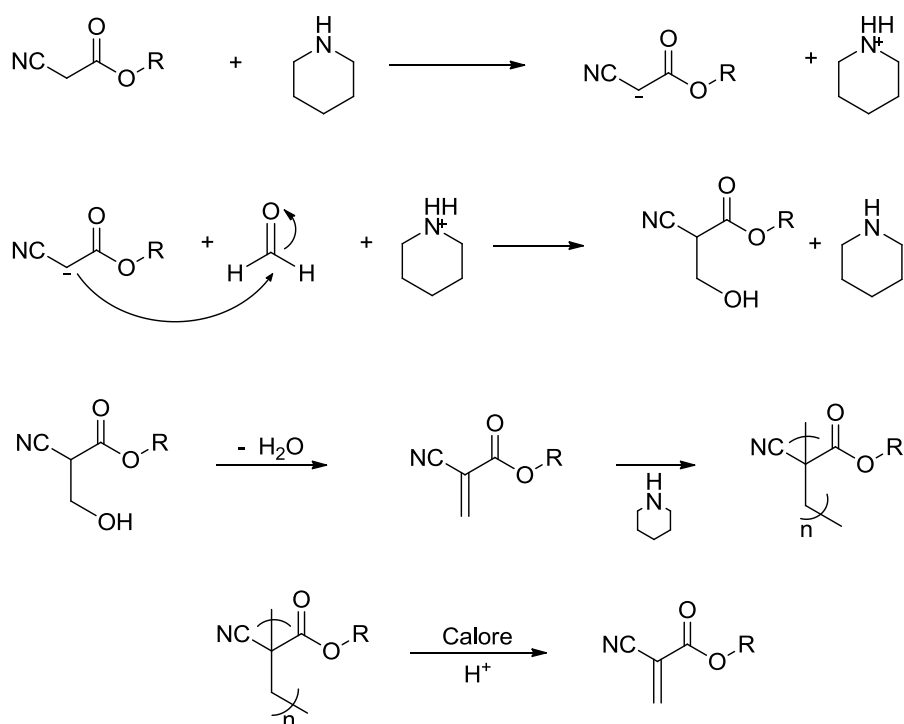


Figura 7.5: Sintesi del monomero cianoacrilico

I monomeri cianoacrilici sintetizzati sono stati caratterizzati tramite tecniche $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ e $^{19}\text{F-NMR}$. Anche in questo caso negli spettri al carbonio la rilevazione dei carboni quaternari legati al fluoro, è difficile, a causa degli alti tempi di rilassamento e dei loro accoppiamenti. I picchi che caratterizzano il sistema cianoacrilico sono due singoletti che cadono a circa 7,00 ppm; in realtà questi due segnali, appartenenti agli idrogeni del doppio legame, dovrebbero accoppiare e quindi risultare come doppietti; questi non vengono però rilevati a causa della bassa costante di accoppiamento.

Sono riportati come esempio gli spettri $^1\text{H-NMR}$ relativi all'estere **MG 104** e al corrispondente monomero cianoacrilico **MG 108** (*Figura 7.6*); questo monomero presenta l'anello aromatico totalmente fluorurato, nel suo spettro non sono quindi presenti i segnali relativi agli idrogeni aromatici che compaiono a circa 7.00 ppm, sono perciò ben visualizzabili i segnali relativi al legame acrilico.

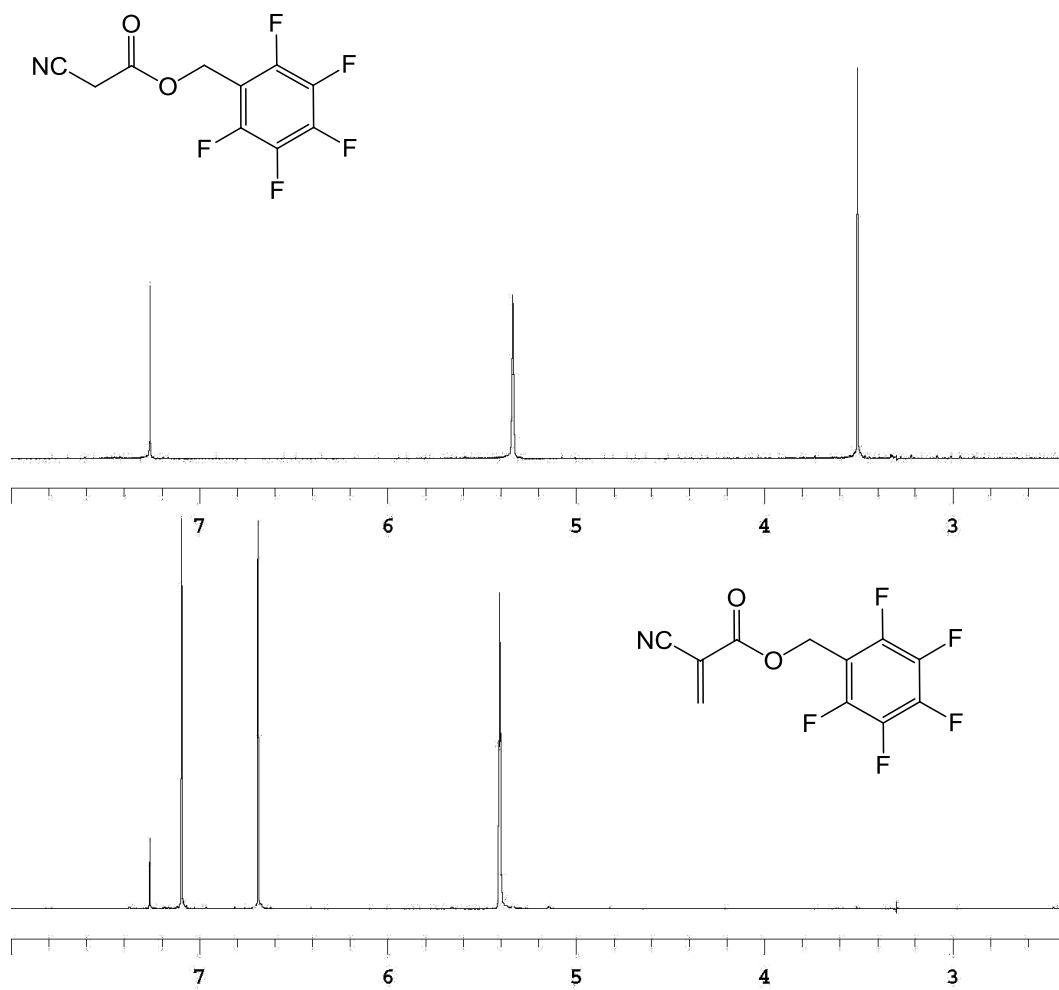


Figura 7.6: Spettri ¹H-NMR relativi all'estere MG 104 e al monomero MG 108

7.2 MISURA DEI TEMPI DI POLIMERIZZAZIONE

Al fine di poter occludere velocemente un'arteria, i derivati cianoacrilici sintetizzati devono possedere tempi di polimerizzazione bassi, poichè la pressione del flusso sanguigno (~ 120 mmHg) e la sua velocità, potrebbero fare polimerizzare il monomero lontano dalla zona da embolizzare.

Gli adesivi cianoacrilici tutt'ora in commercio sono affetti da questo problema e risultano quindi, molto spesso, non sufficientemente efficienti nella pratica di embolizzazione. Inoltre la richiesta di un tempo di polimerizzazione il più possibilmente basso ha influito negativamente sulla forza adesiva delle colle cianoacriliche commerciali, che ha subito un aumento, portando ai problemi precedentemente descritti riguardanti l'estrazione del catetere.

L'ottenimento di un monomero che possieda un basso tempo di polimerizzazione contemporaneamente ad una moderata adesività con il catetere, è di fondamentale importanza e come precedentemente evidenziato costituisce lo scopo di questo lavoro.

Le prove che seguono e che vedono l'utilizzo di materiale biologico, sono state svolte in collaborazione con il dipartimento di "Scienze chirurgiche e anesthesiologiche" del Policlinico Sant'Orsola di Bologna.

I tempi di polimerizzazione sono stati misurati seguendo la procedura riportata in letteratura³⁷. Consapevolmente al fatto che tale procedura risulta critica relativamente ad alcuni aspetti, come per esempio la scarsa accuratezza, viene comunque seguita poiché fornisce risultati accettabili e confrontabili con i dati presenti in letteratura nel caso in cui si possa attuare un numero abbastanza elevato di prove. D'altronde, lo scopo di questo lavoro è la sintesi di monomeri aventi tempi di polimerizzazione ed adesione inferiori rispetto ai monomeri commerciali, non risulta quindi di fondamentale importanza misurare tali caratteristiche con elevata accuratezza, ma soltanto valutare che entrambe siano numericamente inferiori a quelle dei monomeri commerciali.

Per tale misura dei tempi di polimerizzazione, vengono inseriti circa 300 µl di plasma in ciascuno dei 24 pozzetti da 2 cm² di una piastra in plastica trasparente, che viene poi posizionata su un foglio di giornale (*Figura 7.7*). Viene quindi aggiunta, utilizzando una siringa Gilson da 200 µl, una goccia del cianoacrilato in esame (~ 10 µl).

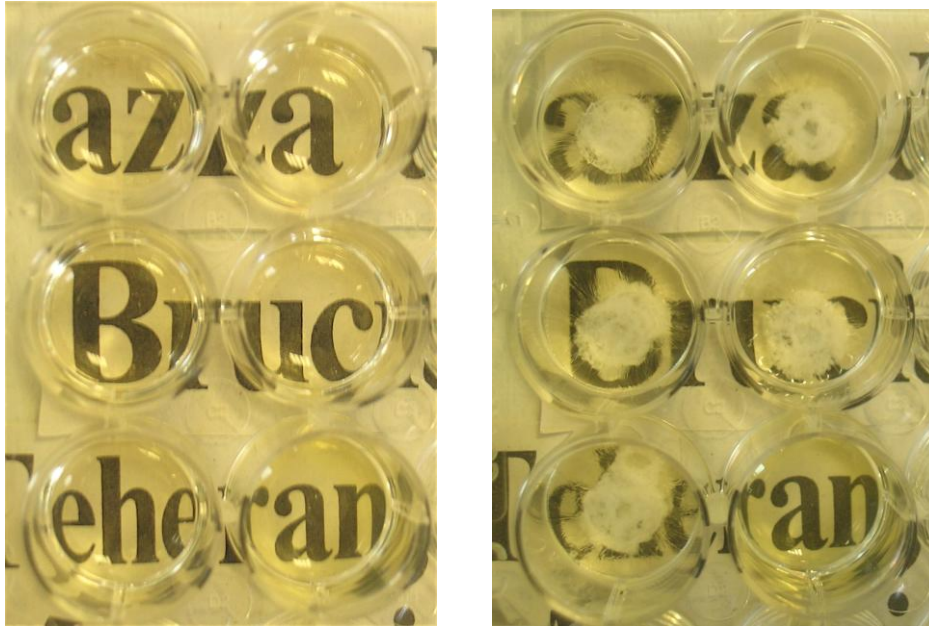


Figura 7.7: Pozzetti utilizzati per la misura dei tempi di polimerizzazione prima e dopo la solidificazione del monomero

Il tempo di polimerizzazione del monomero, viene misurato come il tempo necessario per opacizzare e rendere quindi illeggibili le lettere della stampa sottostante.

Questo tempo viene ottenuto, in seguito a rielaborazione dei dati, come media di 10 prove effettuate. Considerando l'elevata velocità di polimerizzazione dei monomeri cianoacrilici la misura dei tempi di polimerizzazione e l'identificazione dell'opacizzazione del monomero non sono operazioni semplici; per individuare il momento esatto di scomparsa della lettera del giornale, indice del tempo di polimerizzazione, si utilizza un cronometro e una telecamera digitale; il filmato viene quindi riprodotto analizzando un'immagine dopo l'altra per individuare il momento esatto di polimerizzazione del monomero.

Precedentemente si sono verificati casi in cui il momento di solidificazione del monomero, e quindi il suo tempo di polimerizzazione, non siano identificabili precisamente, a causa di un'opacizzazione solo parziale del testo di giornale; in questi casi il tempo di polimerizzazione viene identificato come il momento in cui non si riscontra più variazione dell'aspetto del sistema.

Tempi di polimerizzazione dei cianoacrilati (sec)

Prova	MG78	MG 98	MG 108	MG 133	MG 156	Glubran2
1	3,7	0,6	0,6	0,8	1,1	3,3
2	3,4	0,3	0,4	1,1	1,4	3,9
3	3,1	0,5	0,5	0,9	1,2	3,5
4	3,3	0,4	0,6	1,2	1,3	4,4
5	3,9	0,4	0,4	0,9	1,6	4,2
6	2,8	0,5	0,5	1,1	1,3	
7	2,9	0,4	0,3	0,9	1,0	
8	2,9	0,5	0,5	0,8	1,4	
9	3,3	0,4	0,4	0,9	1,4	
10	3,3	0,4	0,6	0,9	1,2	
Media	3,2	0,4	0,5	0,9	1,3	3,9
Dev.Standard	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2	0,5

Tabella 7.1: Tempi di polimerizzazione di monomeri cianoacrilici

In Tabella 7.1 sono riportati tutti i tempi di polimerizzazione misurati, con le relative medie e deviazioni standard. Per quanto riguarda i monomeri MG 170, MG 205 e MG217, sono stati sintetizzati ma ancora non testati.

Nella Figura 7.8 i tempi di polimerizzazione dei monomeri sintetizzati, vengono messi a confronto con il Glubran 2, adesivo commerciale attualmente utilizzato.

Si può notare da questo, che tutti i monomeri cianoacrilici da noi sintetizzati possiedono un tempo di polimerizzazione decisamente inferiore a quello dell'adesivo commerciale Glubran 2; questo risultato potrebbe essere dovuto alla presenza di atomi di fluoro o gruppi CF₃ sull'anello aromatico, che con il loro carattere elettron-attrattore attivano

ulteriormente il doppio legame acrilico verso la polimerizzazione con un meccanismo anionico o zwitterionico.

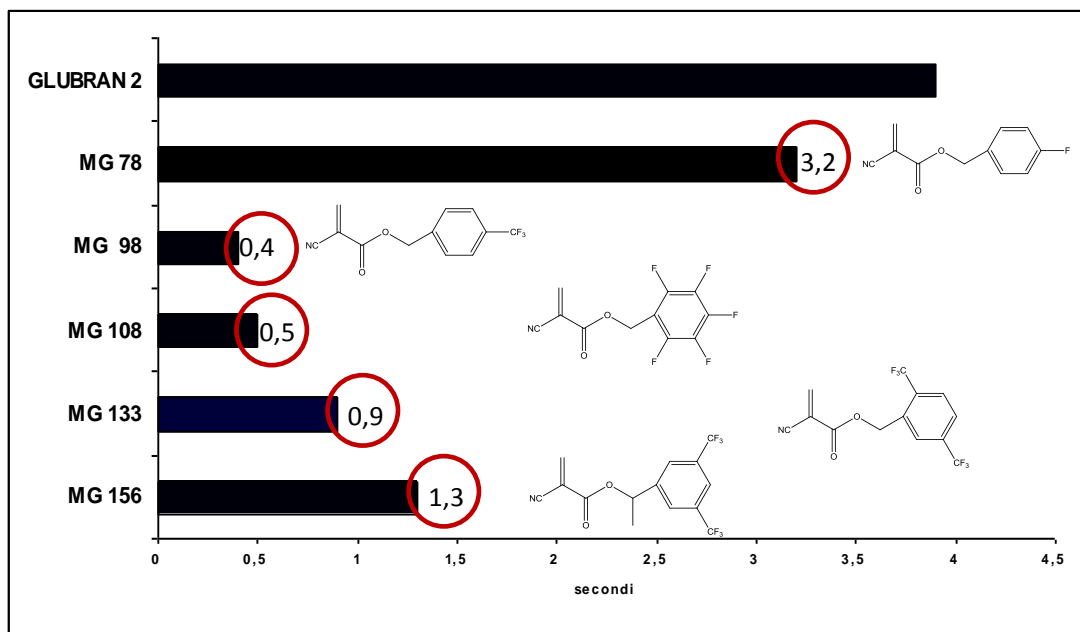


Figura 7.8: Tempi di polimerizzazione di adesivi cianoacrilici

7.3 MISURE DI ADESIONE

Le prove di adesione sono necessarie per verificare l'adesione tra il poli-cianoacrilato e il catetere; la diminuzione del tempo di polimerizzazione porta infatti generalmente ad un aumento della forza adesiva del poli-cianoacrilato, non solo all'arteria, ma anche al micro-catetere con il quale viene applicato. Rendere minima tale forza adesiva migliora l'efficienza del prodotto utilizzato nella pratica di embolizzazione oltre a comportare un minor rischio per il paziente.

Le misure di adesione tra il cianoacrilato e la vena, venivano inizialmente svolte utilizzando vene safene umane e micro-cateteri per embolizzazione con diametro di 6,5 Fr (2,2 mm). Causa disponibilità, venivano utilizzate vene invece di arterie, che possedendo la stessa parete cellulare, non apportavano cambiamenti ai fini delle nostre analisi; queste vene, chiuse ad una estremità, venivano riempite con 100 µl di plasma, e in seguito con una siringa venivano introdotti 50 µl di cianoacrilato attraverso il catetere.

Nella seconda parte del lavoro, le prove sono state condotte utilizzando micro provette Eppendorf da 200 µl in polipropilene, poiché, l'utilizzo di un campione di vena, a parte problematiche legate alla reperibilità, portava a risultati non sempre riproducibili a causa della difficoltà nella maneggiabilità e nelle caratteristiche della vena stessa; venivano infatti utilizzate vene estratte a causa di diverse patologie, differenti tra loro per diametro ed elasticità, caratteristiche fondamentali in questo tipo di misura. Il procedimento rimane comunque fondamentalmente invariato e vede in primo luogo, la chiusura del tappo e la foratura dell'estremità inferiore della provetta, quindi l'introduzione di 100 µl di plasma umano e successivamente di 50 µl di cianoacrilato attraverso il catetere. A contatto con il plasma già presente in provetta, il cianoacrilato polimerizza aderendo sia al plasma che allo stesso catetere; la forza di adesione tra quest'ultimo e la colla cianoacrilica viene misurata, in entrambe i casi, con uno strumento per misure di trazione (**Figura 7.9**). Si inseriscono in due appositi morsetti, il catetere e a seconda del tipo di prova, la provetta Eppendorf oppure un supporto di plastica incollato alla vena con Attak; quindi si applica un carico unidirezionale fino allo sfilamento del catetere dalla provetta o della vena.

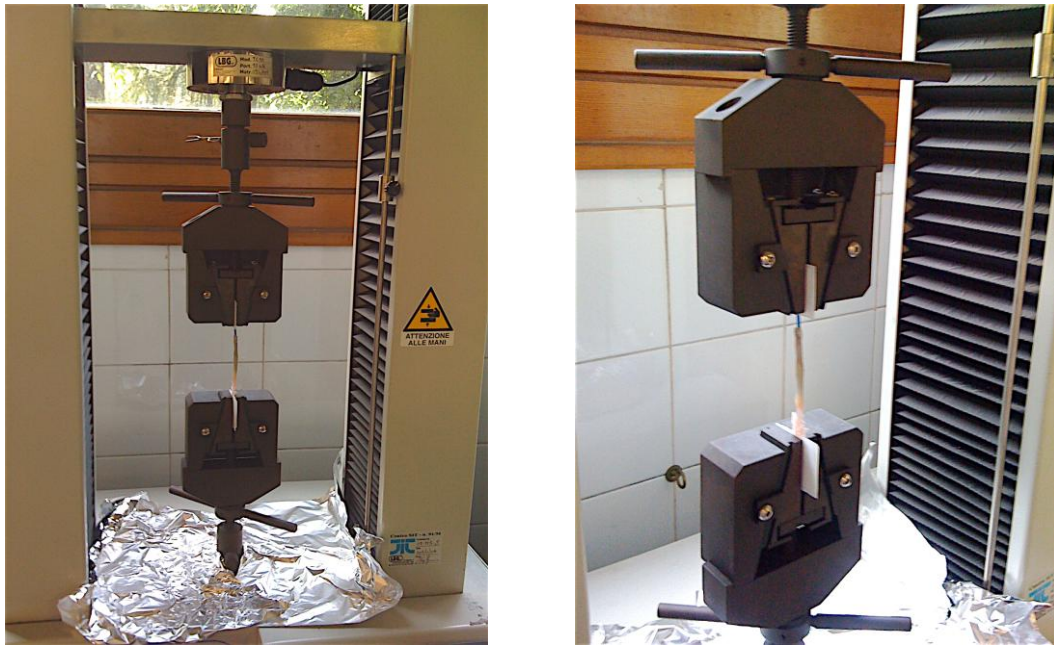


Figura 7.9: Strumento per misure di trazione

La velocità di trazione a cui sono state effettuate le prove è di 5 mm/min, e la forza applicata viene misurata in KN. Il carico applicato per ogni misura viene trasformato in Kgf (1 Kgf = 0,0098 KN); in seguito viene trasformato in Kgf/cm² dividendolo per la sezione del catetere utilizzato.

I valori sono stati calcolati come media di 3 prove, il numero ridotto di prove è dovuto alla scarsa disponibilità di monomero sintetizzato; in futuro si dovrà comunque provvedere ad effettuare un numero maggiore di prove per avere risultati più significativi.

Sono di seguito riportati i risultati ottenuti con entrambe i metodi (*Figura 7.10 e Figura 7.11*).

Da questo confronto si può notare che i risultati differiscono sostanzialmente tra le due diverse prove. Tale comportamento deriva dalla notevole differenza tra i due metodi. Partendo dal presupposto che sebbene sarebbe auspicabile avere a disposizione un metodo di riferimento, è importante conoscere la differenza di comportamento relativa ai diversi sistemi.

Da entrambe le prove emerge che gli adesivi cianoacrilici da noi sintetizzati, presentano forze di adesione inferiori a quella dell'adesivo commerciale Glubran 2; in particolare dalla Figura 7.10 emerge che l'adesivo MG 98, che presenta un gruppo CF₃ posizionato in para dell'anello aromatico, riporta la minore forza adesiva in concomitanza con il

minore tempo di polimerizzazione (**Figura 7.8**). A differenza degli altri, tale prodotto polimerizza non formando un grumo solido, ma rimanendo viscoso, per questo motivo è indispensabile testare la sua efficacia per la pratica di embolizzazione arteriosa, nella quale l'adesivo cianoacrilico deve riuscire a bloccare il flusso ematico completamente e in maniera permanente anche per effetto dell'aggregazione piastrinica.

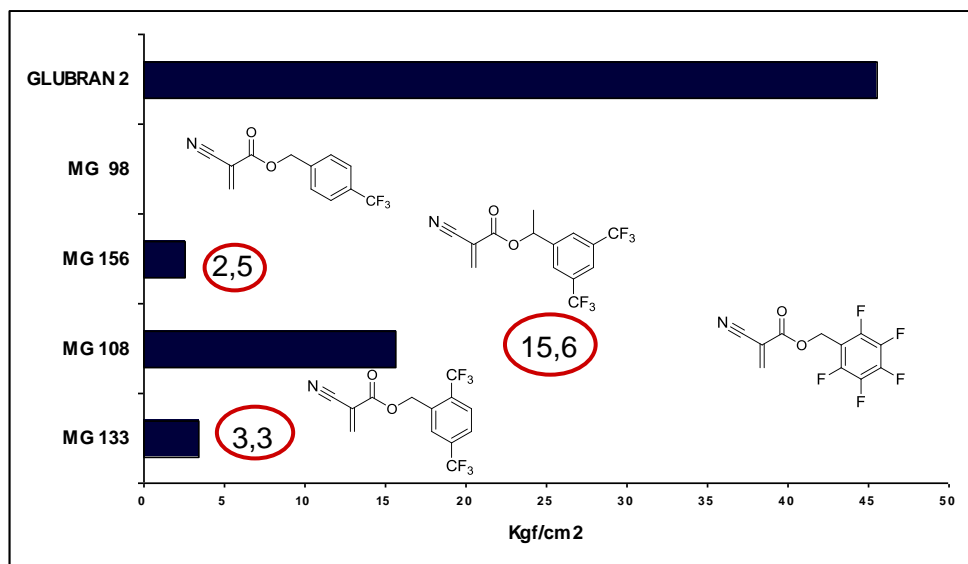


Figura 7.10: Risultati prove di adesione effettuate con provetta Eppendorf

Dalla Figura 7.10 risulta inoltre evidente, come gli adesivi MG 156 e MG 133 abbiamo una forza adesiva molto ridotta se paragonata con quella dell'adesivo commerciale o dell'MG 108. Questi due monomeri, sintetizzati durante la seconda parte di questo lavoro, non sono stati testati solamente mediante le prove con provetta Eppendorf.

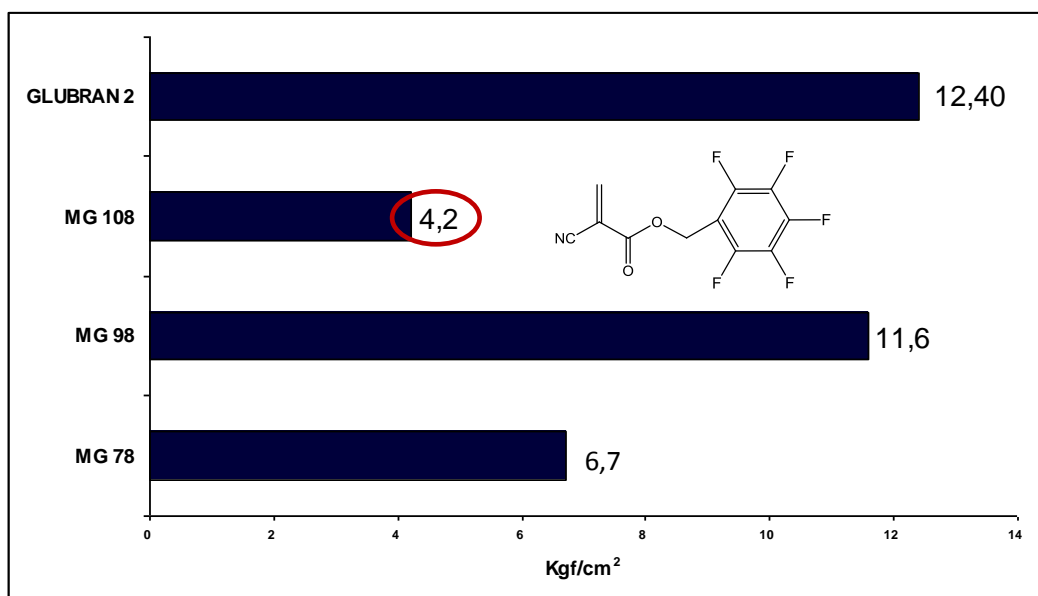


Figura 7.11: Risultati prove di adesione effettuate con vena

Sono state effettuate anche prove di adesione tra strati di pelle per testare l'utilizzo del cianoacrilato come adesivo per sutura. A tale scopo si utilizzano due strati di pelle di ratto riportando i risultati in Figura 7.12. I due lembi, di circa 1 cm², vengono incollati con 50 µl di monomero cianoacrilico, e successivamente pressati con un peso di 50 g per 10 minuti. Viene quindi misurata la forza di adesione tra i due strati con uno strumento per misure di trazione. Si inseriscono in due morsetti, collegati allo strumento, due supporti di plastica incollati con un forte adesivo ai due strati di pelle, viene quindi applicato un carico unidirezionale fino allo scollamento dei due lembi. La velocità di trazione a cui sono state effettuate le prove è di 5mm/min e la forza di adesione viene registrata in KN.

I valori sono stati calcolati come media di 2 prove, e anche in questo caso il numero ridotto di prove è dovuto alla difficoltà di reperire il materiale necessario.

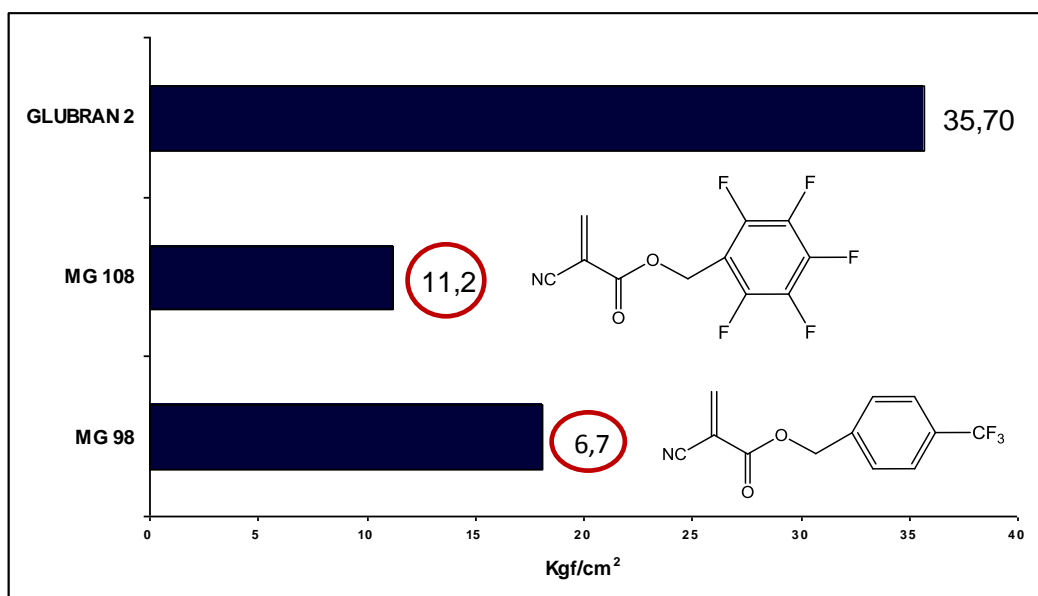


Figura 7.12: Forza di adesione tra strati di pelle

Si deve osservare che la media delle due prove effettuate sull'adesivo commerciale Glubran 2 non è propriamente quella graficata, poiché durante le prove si è avuta la rottura della pelle e non lo scollamento dell'adesivo. In concomitanza a tale rottura lo strumento registrava un valore pari a 35,7 Kgf/cm². Per tale motivo si può ragionevolmente supporre che la reale forza adesiva del Glubran 2 sia superiore a quella registrata dallo strumento.

8 CONCLUSIONI

Durante questo lavoro sono stati sintetizzati monomeri cianoacrilici fluorurati per utilizzo nella pratica di embolizzazione arteriosa. I cianoacrilati sono già largamente utilizzati in chirurgia per l'embolizzazione di malformazioni artero-venose, fibromi uterini, o più semplicemente, come adesivi suturanti superficiali.

Le miscele di monomeri cianoacrilici attualmente in commercio per la pratica di embolizzazione (NBCA-ISCA, e Glubran 2), presentano ancora caratteristiche non del tutto soddisfacenti dal punto di vista operativo. Tali prodotti se utilizzati per l'embolizzazione devono infatti possedere un tempo di polimerizzazione molto breve e una bassa adesività al catetere con il quale vengono iniettati; i monomeri tutt'ora utilizzati sono ancora in fase di sviluppo e tali caratteristiche possono essere notevolmente migliorate.

Per iniziare questo lavoro, è stato sviluppato un metodo di sintesi che permettesse l'ottenimento dei monomeri cianoacrilici. La sintesi dei monomeri non risulta particolarmente complessa a parte lo stadio relativo alla depolimerizzazione dell'oligomero formato con la condensazione di Knoevenagel. Molto spesso, infatti, questo degradava mentre il monomero formatosi ri-polimerizzava all'interno del distillatore. Questo problema è stato parzialmente risolto aggiungendo alla miscela acidi e inibitori di polimerizzazione, per evitare la formazione di polimeri.

I monomeri sintetizzati e riportati in questa tesi, sono benzil-2-cianoacrilati e fenil-cianoacrilati, con l'anello aromatico diversamente sostituito con atomi di fluoro o gruppi CF_3 . Dopo l'ottenimento di questi monomeri è stato possibile effettuare su di essi, prove del tempo di polimerizzazione e della forza adesiva confrontando i risultati con quelli ottenuti con la miscela monomerica commerciale Glubran 2, che possiede un tempo di polimerizzazione medio di 3,9 secondi. Questo valore del tempo di polimerizzazione risulta essere troppo elevato per un monomero cianoacrilico che deve essere utilizzato nella pratica di embolizzazione, poiché il monomero stesso potrebbe essere trasportato dal flusso sanguigno all'interno del vaso, lontano dalla zona da embolizzare, prima della sua polimerizzazione.

Come si può invece osservare dai dati ottenuti dalla stessa Figura 8.1, i monomeri cianoacrilici da noi sintetizzati, come MG 98 e MG 108 possiedono tempi di

polimerizzazione quasi di un ordine di grandezza inferiore a quello del Glubran 2, il che li renderebbe molto più efficienti nel bloccare il flusso sanguigno all'interno di un vaso.

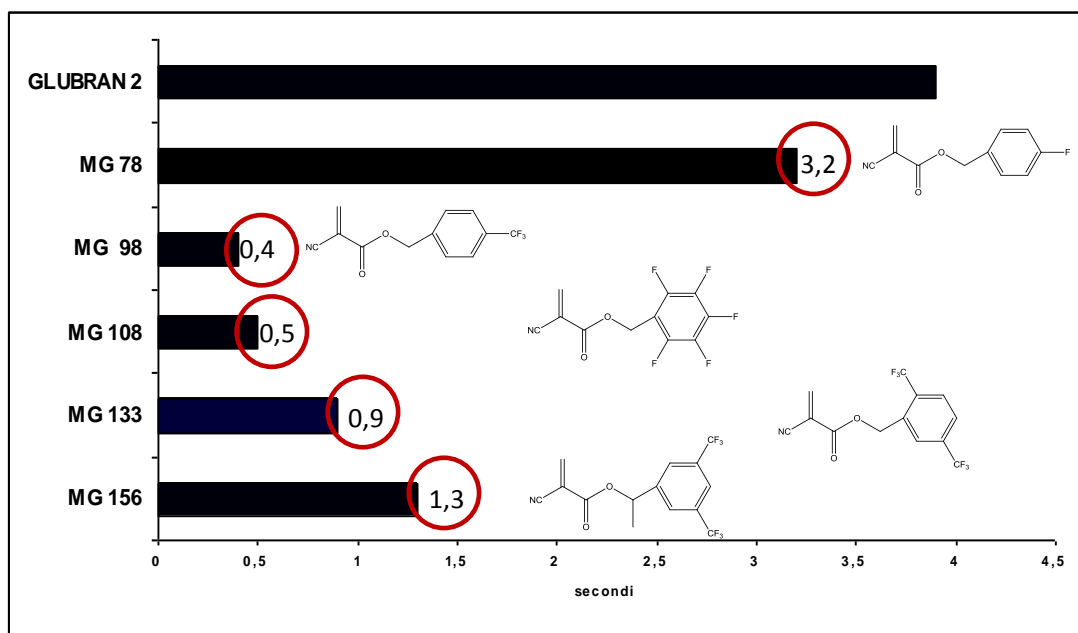


Figura 8.1: Tempi di polimerizzazione di adesivi cinaoacrilici

In precedenti lavori è stata osservata una relazione inversa tra il breve tempo di polimerizzazione e la forza adesiva dei monomeri cianoacrilici; prove svolte mostravano come monomeri con bassi tempi di polimerizzazione possedevano una maggiore adesività nei confronti del catetere. In questo lavoro, sono state effettuate anche prove di adesione tra un micro-catetere e il cianoacrilato posto in una micro-provetta Eppendorf. Anche in questo caso è emerso che il Glubran 2 è l'adesivo che possiede la maggiore forza adesiva ($45,5 \text{ Kgf/cm}^2$) come si può notare in Figura 8.2. Il prodotto MG 108 presenta una forza adesiva 3 volte inferiore a quella dell'adesivo commerciale ($15,6 \text{ Kgf/cm}^2$), mentre il polimero MG 98 è invece caratterizzato da una forza adesiva praticamente nulla, dovuta però ad una solo parziale solidificazione del polimero.

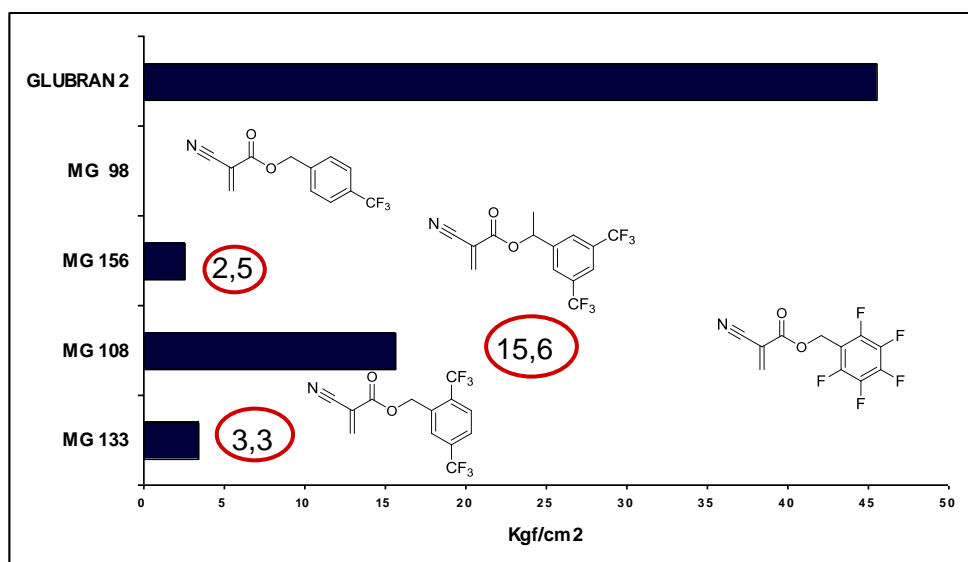


Figura 8.2: Risultati prove di adesione effettuata con provetta Eppendorf

Per testare la forza adesiva dei monomeri sono state condotte prove di adesione anche fra strati di pelle di topo. Anche in questo caso il Glubran 2 ha mostrato una forza adesiva nettamente superiore a quella dei prodotti da noi sintetizzati.

Questi risultati confermano le nostre ipotesi iniziali e avvalorano lo scopo di questo lavoro, l'ottenimento di monomeri cianoacrilici che mostrassero una bassa aderenza al catetere e che polimerizzassero in tempi brevi. Tutte le prove da noi condotte sono di tipo preliminare, e con lo scopo di fornire un'idea generale delle proprietà dei cianoacrilati sintetizzati; in futuro si provvederà a fornire risultati più dettagliati sui monomeri sintetizzati e, se necessario, si sintetizzeranno altri monomeri fluorurati di diversa struttura. Durante questo lavoro si sono comunque raggiunti risultati soddisfacenti, verificando che tutti i prodotti da noi sintetizzati, MG 78, MG 98, MG 108, MG 133 e MG 156, possiedono tempi di polimerizzazione e valori di forza adesiva inferiori a quelli dell'adesivo commerciale Glubran 2, come previsto. Ovviamente resta da verificare l'effettiva efficacia di questi prodotti nella pratica di embolizzazione arteriosa; ad esempio attraverso una prova di polimerizzazione in flusso sanguigno artificiale per testare che questa avvenga nella precisa zona della malformazione e non perifericamente ad essa. Questa insieme ai test di tossicità e citotossicità, che verranno effettuati in seguito solo sui monomeri più promettenti, costituiscono le prove fondamentali per attestare il possibile utilizzo di questi monomeri nella pratica di embolizzazione.

9 PARTE SPERIMENTALE

9.1 CARATTERIZZAZIONE DEI PRODOTTI

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ e $^{19}\text{F-NMR}$ sono stati registrati con spettrometri Varian Gemini 300 e Mercury 400, operanti rispettivamente a 300 e 400 MHz per il protone, preparando le soluzioni in CDCl_3 , con TMS come riferimento interno.

Gli spettri infrarossi sono stati registrati utilizzando spettrofotometri FT-IR Perkin Elmer 1750 e Spectrum One interfacciati con un elaboratore dati, utilizzando per l'analisi allo stato solido dischetti di NaCl o la tecnica in riflettanza diffusa (ATR).

Le misure di microtensile bond strenght sono state effettuate presso il Dipartimento di Scienze Odontoiatriche dell'Università di Bologna utilizzando un *microtensile bond strength tester* Bisco Inc. (Schaumburg, IL, USA). I provini (stick) sono stati preparati da denti molari umani estratti utilizzando una mola diamantata della ditta Remet (Bologna, Italia). Per il condizionamento della dentina è stata utilizzata una soluzione di acido ortofosforico al 35% w/w quale mordenzante e carta abrasiva al carburo di silicio di granulosità 320 (320 grit).

9.2 UTILIZZO SPERIMENTALE DEL MICROTENSILE BOND STRENGTH TESTER

Denti molari umani estratti, utilizzabili per il test, vengono conservati in acqua alla temperatura di 4°C per un periodo di tempo non inferiore ad un mese.

Da ogni dente viene generato un segmento di corona sezionando la radice ed utilizzando una mola diamantata a bassa velocità sotto abbondante getto d'acqua (**Figura 9.1**).

Lo smalto appartenente ad ogni corona viene successivamente rimosso attraverso taglio e la dentina così esposta, viene trattata con carta abrasiva in carburo di silicio (granulosità 320), al fine di creare una substrato di legame standard sia sul tessuto dentinale che al suo interno. Quindi il dente viene privato della polpa attraverso rimozione meccanica manuale. Ogni campione, così preparato, viene fissato ad una piastrina di Plexiglas (2 x 2 x 0.5 cm) con un adesivo cianoacrilico (ROCKET™ Heavy DVA, USA) e reso permeabile mediante l'applicazione di mordenzante (generalmente gel di acido fosforico o solforico al 30% w/w) mentre lo *smear layer* viene ricreato trattando la superficie mordenzata con carta abrasiva (granulosità 320).

Successivamente i campioni vengono collegati ad un sistema idraulico capace di sviluppare una pressione di 20 cm di acqua e quindi di simulare la pressione generata *in vivo* dalla polpa dentale.

L'adesivo viene applicato sulla superficie dei campioni ed in seguito polimerizzato per irraggiamento con una lampada a luce blu ed a potenza d'uscita di intensità pari a 600 mW/cm². La pressione (20 cm di acqua) viene mantenuta per venti minuti, durante i quali viene applicato il composito (con incrementi di 1.5 mm per volta fotopolimerizzando ogni strato) e realizzato il vero e proprio restauro.

Terminata questa fase, i provini vengono sezionati perpendicolarmente all'interfaccia adesiva con una fresa diamantata sotto costante getto d'acqua ed in modo da ottenere *stick* con area di adesione di circa 1.0 mm².

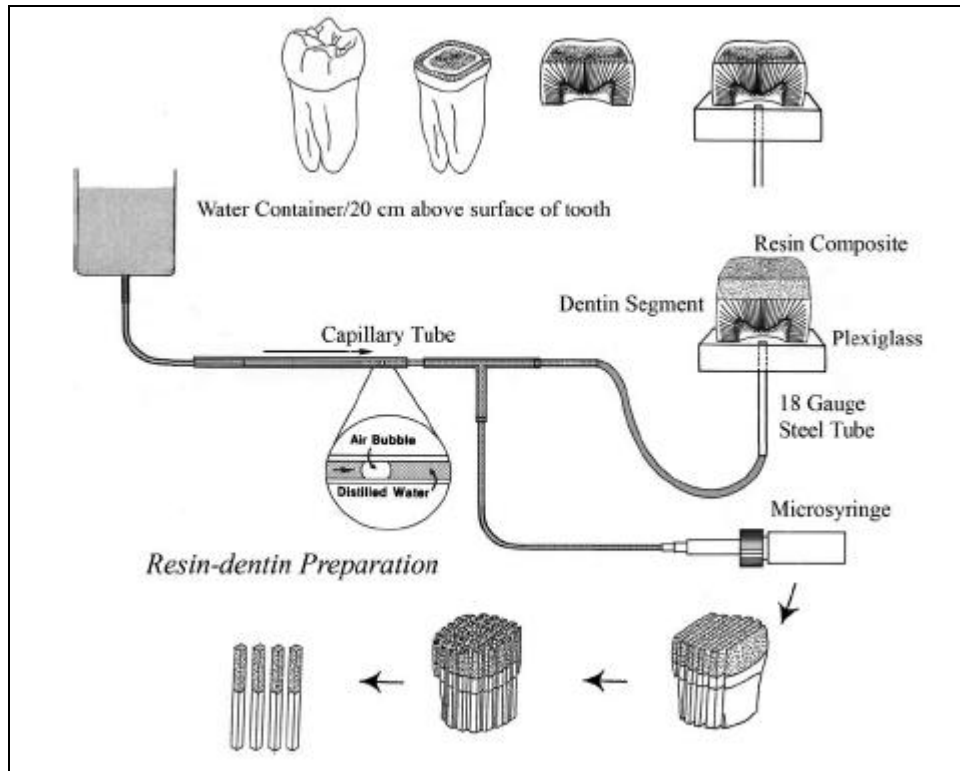


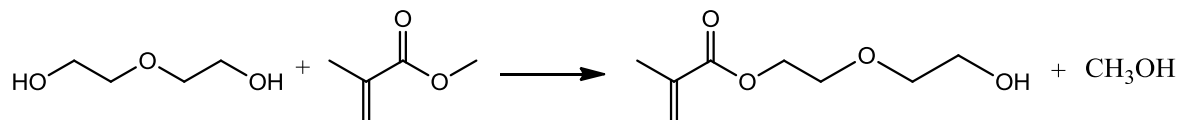
Figura 9.1: Preparazione di campioni per microtensile test sotto condizioni di pressione simulata (20 cm H₂O).

Ogni stick viene montato sul *microtensile tester* e su di esso applicata una forza di tensione pura ad una velocità di 0.9 mm/min fino a fallimento dell'adesione e rottura del provino.

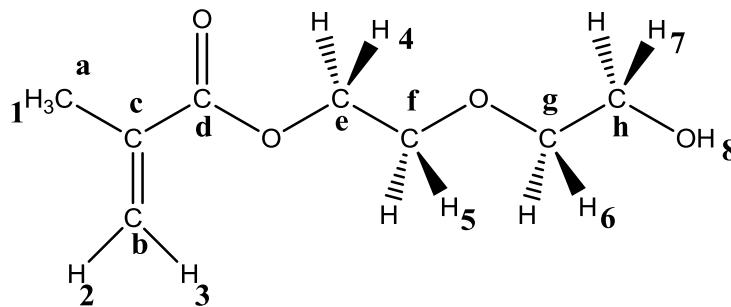
L'esatta dimensione di ogni stick viene misurata con un calibro digitale e la forza di adesione calcolata, dividendo la forza che ha portato a fallimento per l'area dello *stick* in mm².

9.3 SINTESI E CARATTERIZZAZIONE DEI MONOMERI UTILIZZABILI COME ADESIVI DENTINALI

9.3.1 Sintesi di dietilenglicole monometacrilato



In un pallone da 500 ml, munito di agitatore magnetico e riscaldato su piastra elettrica, vengono introdotti 106,1 g di dietilenglicole (1 mol, 95 ml), un eccesso del 25% in moli di metilmetacrilato (125 g, 132 ml), 9,2 g di K₂CO₃ (circa il 4% w/w sulla somma dei reagenti), precedentemente anidrificato in stufa per 24 h e 109 g di toluene anidro (circa il 47% w/w rispetto alla somma dei reagenti). Successivamente nel pallone sono stati introdotti circa 5 ppm di fenotiazina come inibitore. La miscela è stata portata a riflusso per 4 ore ed al termine è stata fatta raffreddare fino a temperatura ambiente, filtrata su imbuto buchner e il solvente è stato eliminato in evaporatore rotante. Si è lavato il residuo con acqua distillata e la fase acquosa risultante è stata estratta in imbuto separatore con tre porzioni da 15 ml di CHCl₃ unendo gli estratti alla fase organica. Dopo anidificazione su sodio solfato anidro condotta per una notte, il solvente organico è stato eliminato all'evaporatore rotante. Il prodotto grezzo ottenuto è stato purificato per distillazione in Claisen (p.e = 100-117°C, P = 2 mmHg) e quindi caratterizzato per verificarne la purezza via ¹H-NMR, ¹³C-NMR ed FT-IR. Resa: 27,8 g; 16 %.

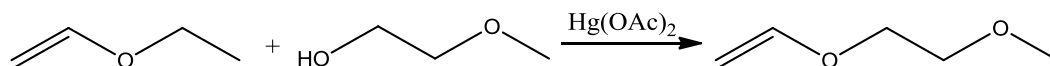


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (in ppm riferiti al TMS): 7,20 (bs, 1H, **H8**), 6,10 (m, 1H, **H3**), 5,50 (m, 1H, **H2**), 4,30 (t, 2H, **H4**), 3,80 (t, 2H, **H7**), 3,70 (t, 2H, **H6**), 3,60 (t, 2H, **H5**), 1,90 (m, 3H, **H1**).

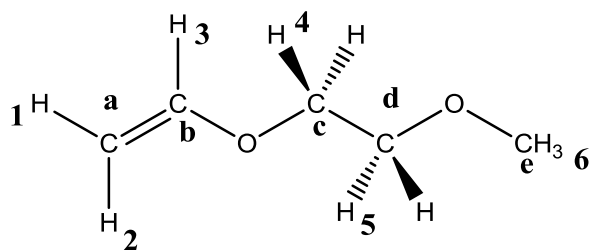
¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 167,6 (**C_d**), 136,3 (**C_e**), 125,9 (**C_b**), 72,5 (**C_g**), 70,7 (**C_f**), 69,3 (**C_e**), 61,9 (**C_h**), 18,5 (**C_a**).

FT-IR (ν in cm⁻¹ su dischetto di NaCl): 3430 (ν_{OH}), 2954-2876 (ν_{C-H}), 1716 (ν_{C=O} stretching), 1637 (ν_{C=C}).

9.3.2 Sintesi di (2-metossietossi)etilene



In un pallone da 150 ml vengono introdotti, sotto agitazione magnetica e riscaldamento su piastra elettrica, 4,2 g di acetato di mercurio Hg(OAc)₂ (13 mmol) e di seguito 21 ml (0,263 mol) di 2-metossietanolo. A questa sospensione vengono aggiunti 76 ml (0,788 mol) di etil-vinil etere. La miscela viene lasciata a riflusso per circa 18 ore. La reazione è stata fermata per aggiunta di 5,0 g di K₂CO₃ e fatta raffreddare fino a temperatura ambiente. Il prodotto d'interesse è stato separato e purificato per distillazione sotto vuoto in Claisen mantenuto sotto flusso di azoto. La distillazione ha portato al recupero di due diverse frazioni: la prima contenente l'eccesso di etil-vinil etere (p.e.= 35-40°C, P= 760 mmHg) e la seconda contenente il prodotto di transvinilazione ed il 2-metossietanolo di partenza (p.e. = 150-170°C, P = 760 mmHg). Quest'ultima è stata lavata con una soluzione satura di NaCl (3 x 15 ml) al fine di rimuovere il 2-metossietanolo ancora presente. La fase organica è stata recuperata, anidrificata su sodio solfato anidro ed infine filtrata su imbuto buchner. Il prodotto ottenuto (3,7 ml) è stato caratterizzato via ¹H-NMR, ¹³C-NMR ed FT-IR per verificarne la purezza. Resa: 3,2 g; 12 %.

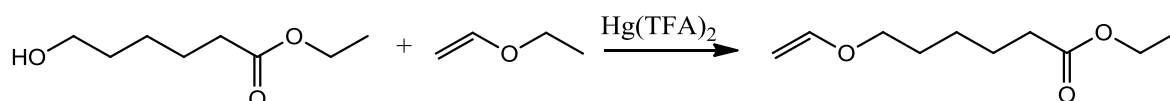


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,50 (m, 1H, **H3), 4,20 (m, 1H, **H2**), 4,00 (m, 1H, **H1**), 3,80 (t, 2H, **H4**), 3,70 (t, 2H, **H5**), 3,40 (s, 3H, **H6**).**

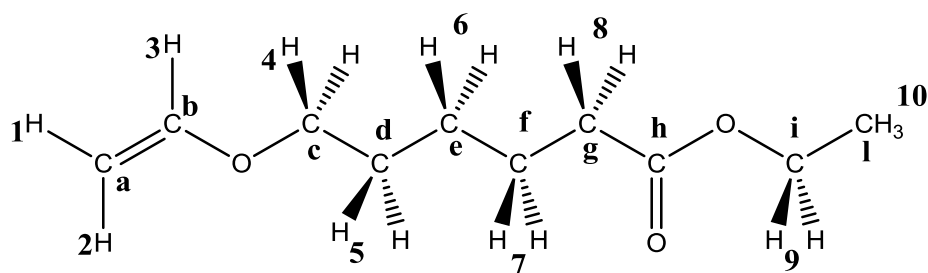
$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 150,8 (C_b**), 86,8 (**C_a**), 71,0 (**C_d**), 67,2 (**C_c**), 59,2 (**C_e**).**

FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl): 2954-2876 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1635 ($\nu_{\text{C=C}}$, stretching).

9.3.3 Sintesi di 6-vinilossi-esanoato di etile



In un pallone da 100 ml munito di agitazione magnetica, vengono introdotti 20,3 ml (0,125 mol) di etil-6-idrossiesanoato e 47,8 ml (0,5 mol) di etil-vinil etere. A questa miscela vengono aggiunti 0,054 g di trifluoroacetato di mercurio $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (0,125 mmol). La miscela viene lasciata in agitazione a temperatura ambiente per circa 60 minuti ed in seguito diluita con 200 ml di etile acetato. Si passa il tutto in un imbuto separatore, si aggiungono 2x100 ml di una soluzione satura di NaHCO_3 e si recupera la fase organica sovrastante. Quest'ultima viene lavata con 2x100 ml di una soluzione satura di NaCl , anidrificata su sodio solfato anidro ed infine filtrata su imbuto buchner. Il prodotto d'interesse, previa eliminazione di gran parte dell'etile acetato all'evaporatore rotante, è stato separato e purificato per distillazione sotto vuoto in Claisen mantenuto sotto flusso di azoto. La distillazione ha portato al recupero di due diverse frazioni: la prima contenente il prodotto di transvinilazione (p.e. = 128-130°C, P = 5 mmHg) e la seconda contenente l'etil-6-idrossiesanoato di partenza (p.e. = 125-135°C, P = 12 mmHg). Il prodotto della prima frazione è stato caratterizzato via $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ed FT-IR per verificarne la purezza. Resa: 5,9 g; 25 %.

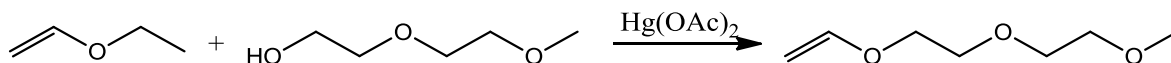


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,46 (dd, 1H, **H3**), 4,17 (dd, 1H, **H2**), 3,97 (dd, 1H, **H1**) 4,13 (q, 2H, **H9**), 3,68 (t, 2H, **H4**), 2,31 (t, 2H, **H8**), 1,67 (m, 4H, **H5**, **H7**), 1,43 (m, 2H, **H6**), 1,26 (t, 3H, **H10**)

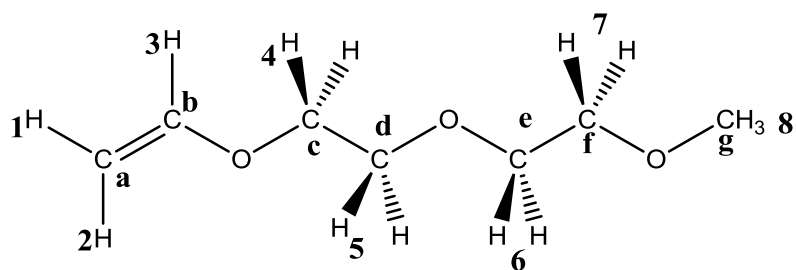
$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 173,8 (**Ch**), 152 (**Cb**), 86,5 (**Ca**), 67,9 (**Cc**), 60,4 (**Ci**), 34,4 (**Cg**), 28,9 (**Cd**), 25,8 (**Ce**), 24,9 (**Cf**), 14,4 (**Cl**).

FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl): 2941-2868 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1734 ($\nu_{\text{C=O}}$ stretching), 1636-1611 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1202 ($\nu_{\text{O-C}}$).

9.3.4 Sintesi del [2-(2-metossietossi)-etossi]etilene



In un pallone a tre colli da 250 ml munito di refrigerante a bolle e agitatore magnetico vengono introdotti, sotto flusso di azoto, 0,605 g di acetato di mercurio Hg(OAc)₂ (1,9 mmol) e 47,1 ml (0,4 mol) di dietilenglicole-monometiletere. A questa sospensione vengono aggiunti 114,8 ml (1,2 mol) di etil-vinil etere. La miscela viene lasciata alla temperatura di riflusso dell'etil vinil etere per circa 10 ore. In questo lasso di tempo si è osservato un innalzamento della temperatura all'interno del pallone da un valore iniziale di 39°C ad un valore finale di 42°C. A seguito delle 10 ore la miscela è stata trattata con circa 5,0 g di K₂CO₃ e fatta raffreddare fino a temperatura ambiente. Il prodotto d'interesse è stato separato e purificato per distillazione sotto vuoto in Claisen mantenuto sotto flusso di azoto, previa eliminazione dell'etil-vinil etere e del sottoprodotto di reazione (alcol etilico) all'evaporatore rotante. La distillazione ha portato al recupero di due diverse frazioni: la prima contenente il prodotto di transvinilazione (p.e. = 130-135°C, P = 25 mmHg) e la seconda contenente il dietilenglicole-metiletere di partenza (p.e. = 145-150°C, P = 25 mmHg). Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato via ¹H-NMR, ¹³C-NMR ed FT-IR per verificarne la purezza. Resa: 12,4 g; 21 %.

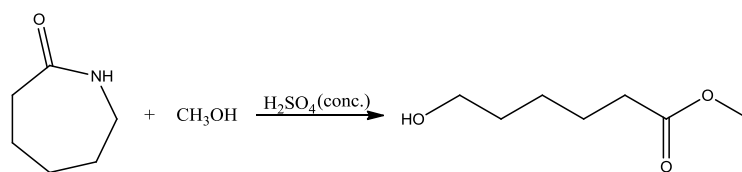


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,50 (dd, 1H, **H3**), 4,20 (dd, 1H, **H2**), 4,00 (dd, 1H, **H1**), 3,86 (t, 2H, **H4**), 3,74 (t, 2H, **H5**), 3,67 (t, 2H, **H6**), 3,56 (t, 2H, **H7**), 3,35 (s, 3H, **H8**).

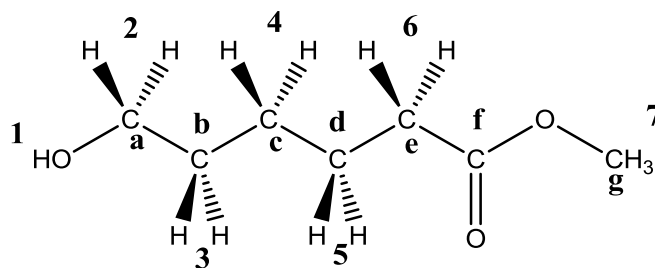
$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 151,9 (**Cb**), 86,7 (**Ca**), 72,8 (**Cf**), 72,1 (**Ce**), 70,5 (**Cc**), 61,9 (**Cd**), 59,2 (**Cg**).

FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl): 2926-2881 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1638-1622 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1070 ($\nu_{\text{O-C}}$)

9.3.5 Sintesi del 6-idrossi esanoato di metile



In un pallone a tre colli da 500 ml munito di refrigerante a bolle e di agitatore magnetico vengono introdotti, sotto flusso di azoto, 52 ml di caprolattame (0,47 mmol) e circa 300 ml di metanolo. Sotto riscaldamento si aggiungono goccia a goccia circa 3 ml di H₂SO₄ concentrato. La miscela viene lasciata alla temperatura di riflusso del metanolo per circa 16 h. In questo lasso di tempo il decorso della reazione viene controllato tramite IR su dischetto di NaCl. Una volta terminata la reazione (verificabile all'IR per comparsa del picco del gruppo ossidrilico ad oltre 3000 cm⁻¹ e per il passaggio del picco dell'ammide a quello dell'estere) si lascia raffreddare il pallone fino a temperatura ambiente mentre il solvente viene eliminato all'evaporatore rotante. La miscela reagita, incolore, priva di solvente, viene versata in un imbuto separatore, diluita con circa 100 ml di CH₂Cl₂ e lavata con 2x50 ml di una soluzione satura di NaHCO₃. La fase organica sottostante viene recuperata ed il CH₂Cl₂ in eccesso eliminato all'evaporatore rotante. Il prodotto d'interesse è stato separato e purificato per distillazione sotto vuoto in Claisen mantenuto sotto flusso di azoto. Si ottiene un liquido incolore. La distillazione ha portato al recupero di due diverse frazioni: la prima, una miscela contenente anche il prodotto di partenza (caprolattame) (p.e. = 95-105°C, P = 10 mmHg) e la seconda contenente il prodotto desiderato (p.e. = 115-120°C, P = 10 mmHg). Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato via ¹H-NMR, ¹³C-NMR ed FT-IR per verificarne la purezza. Resa: 10,3 g; 15 %.

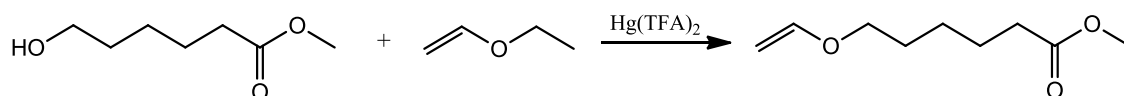


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 3,70 (bs, 1H, **H1**), 3,67 (s, 3H, **H7**), 3,64 (t, 2H, **H2**), 2,33 (t, 2H, **H6**), 1,66 (m, 2H, **H3**), 1,58 (m, 2H, **H5**), 1,41 (m, 2H, **H4**).

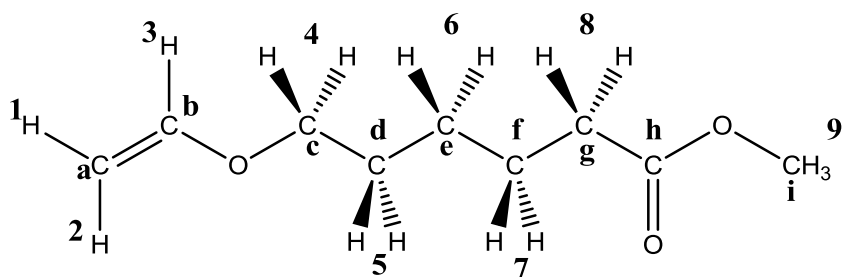
$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 174,5 (**Cf**), 62,6 (**Ca**), 51,7 (**Cg**), 34,2 (**Ce**), 32,5 (**Cb**), 25,5 (**Cc**) 24,8 (**Cd**)

FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl): 3421 (ν_{OH}), 2954-2876 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1735 ($\nu_{\text{C=O}}$ stretching).

9.3.6 Sintesi del 6-vinilossi-esanoato di metile



In un pallone da 100 ml munito di agitazione magnetica, vengono introdotti 10,2 ml (0,068 mol) di metil-6-idrossiesanoato precedentemente preparato e di seguito 13,1 ml (0,136 mol) di etil-vinil etere . A questa miscela vengono aggiunti 0,014 g di trifluoroacetato di mercurio (0,033 mmol). Il procedimento di questa reazione è lo stesso adottato per la reazione di sintesi del 6-vinilossi-esanoato di etile. In questo caso la distillazione ha portato al recupero di due diverse frazioni: la prima contenente il prodotto di transvinilazione (p.e. = 70-80°C, P = 4 mmHg) e la seconda contenente una miscela di questo con il metil-6-idrossiesanoato di partenza (p.e. = 105-100°C, P = 5 mmHg). Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato via $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ed FT-IR per verificarne la purezza. Resa: 0,8 g; 7 %.

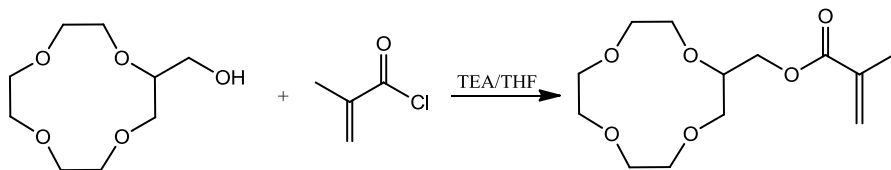


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,40 (m, 1H, **H3**), 4,20 (m, 1H, **H2**), 3,95 (m, 1H, **H1**), 3,60 (m, 4H, **H4**, **H9**), 2,25 (t, 2H, **H8**), 1,60 (m, 2H, **H7**), 1,50 (m, 2H, **H5**), 1,40 (m, 2H, **H6**).

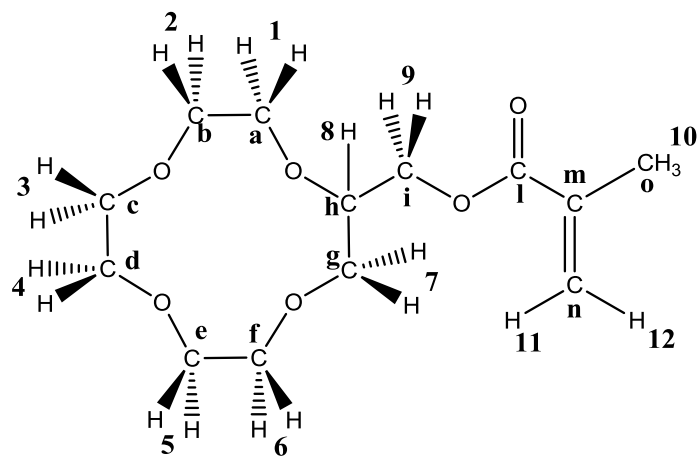
$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 174,3 (**Ch**), 152,1 (**Cb**), 86,5 (**Ca**), 68,0 (**Cc**), 51,7 (**Ci**), 34,1 (**Cg**), 28,9 (**Cd**), 25,8 (**Cf**), 24,9 (**Ce**).

FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl): 3117 ($\nu_{\text{C-O}}$), 2946-2868 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1739 ($\nu_{\text{C=O}}$ stretching), 1635-1615 ($\nu_{\text{C=C}}$).

9.3.7 Sintesi del metacrilato del 2-idrossietil(12-corona-4)



In un pallone a tre colli da 50 ml sotto flusso di azoto ed agitazione magnetica, vengono introdotti 1 ml (5,7 mmol) di 2-idrossimetil-12-corona-4 e di seguito 0,87 ml (6,3 mmol) di trietilammina, pari ad un eccesso del 10% in moli rispetto al reagente. A questa miscela vengono aggiunti lentamente, tramite imbuto sgocciolatore, 0,61 ml (6,3 mmol) di metacrilato cloruro disciolti in circa 10 ml di THF anidro. Lo svolgersi della reazione viene seguito via IR sino a quando non si ha lo shift dal picco a circa 1800 cm^{-1} dell'alogenuro acilico al picco tipico dell'estere a circa 1730 cm^{-1} . Quindi si filtra il contenuto del pallone su imbuto buchner ed il liquido, di colore giallo chiaro, viene recuperato e versato in un imbuto separatore dove viene diluito con circa 20 ml di CH_2Cl_2 e lavato con una soluzione satura di NaCl (2x10 ml). Si recupera la frazione organica sottostante contenente il prodotto grezzo che viene purificato e separato da eventuale prodotto non reagito tramite cromatografia su colonna (fase stazionaria: silice, eluente: etere etilico). Il prodotto ottenuto (0,24 g) è stato caratterizzato via $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR e spettrometria di massa per verificarne la purezza. Resa: 0,27 g; 18%.

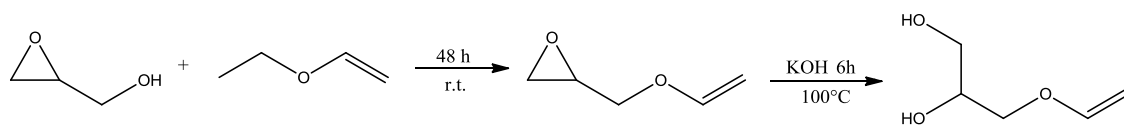


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,10 (s, 1H, **H11**), 5,60 (s, 1H, **H12**), 4,20 (m, 2H, **H9**), 4,05 (m, 1H, **H8**), 3,80 – 3,60 (m, 14H, **H1**, **H2**, **H3**, **H4**, **H5**, **H6**, **H7**), 1,98 (s, 3H, **H10**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 174,4 (**Cl**), 136,3 (**Cm**), 126,0 (**Cn**), 77,7 (**Ch**), 71,6 (**Cb**), 71,2 (**Cg**), 71,0 (**Ce**), 70,95 (**Cc**), 70,9 (**Cd**), 70,6 (**Cf**), 70,5 (**Ca**), 64,4 (**Ci**), 18,5 (**Co**).

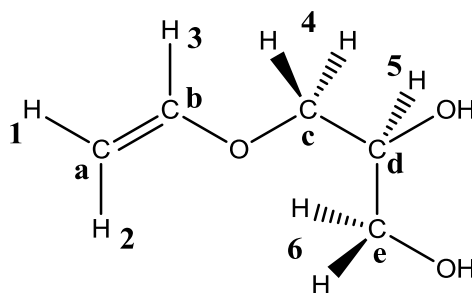
FT-IR (ν in cm^{-1} su dischetto di NaCl): 2938-2866 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1738 ($\nu_{\text{C=O}}$ stretching), 1638 ($\nu_{\text{C=C}}$)

9.3.8 Sintesi del 3-(vinilossi)propano 1,2-diolo



In un pallone a tre colli da 250 ml munito di refrigerante a bolle e agitatore magnetico vengono introdotti, sotto flusso di azoto, 4,5 g di acetato di mercurio $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (0,014 mmol), 43 ml di glicidolo (0,65 mol) e 0,1g di idrochinone (0,001 mol). A questa sospensione vengono aggiunti 98 ml (0,97 mol) di etil-vinil etere. La miscela viene lasciata alla temperatura di riflusso dell' etilvinil etere per circa 48 h. Il prodotto d' interesse è stato separato e purificato per distillazione sotto vuoto previa eliminazione dell'etil-vinil etere all' evaporatore rotante. La distillazione ha portato al recupero di due diverse frazioni: la prima contenente il prodotto di transvinilazione (p.e. = 45°C, P = 25 mmHg) con una resa del 52%.

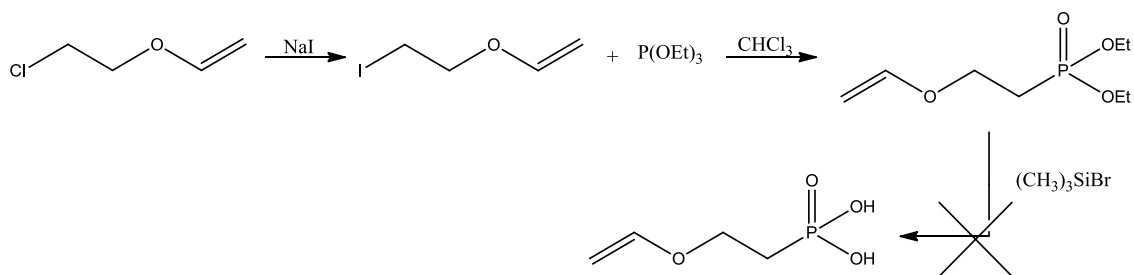
In un pallone da 100 ml munito di agitatore magnetico, vengono introdotti 1,37 g del 2-[(vinilossi)metil]ossirano precedentemente sintetizzato (6,8 mmol) e 2 ml di KOH 3N in 5 ml di DMSO/ H_2O (85/15). La miscela di reazione viene mantenuta sotto agitazione a 100°C per 6 h e in seguito estratta con etere etilico e anidrificata con Na_2SO_4 . Il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Il prodotto viene purificato mediante colonna cromatografica su gel di silice (etil acetato/ etere di petrolio 1:1). Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato via $^1\text{H-NMR}$, ed $^{13}\text{C-NMR}$ per verificarne la purezza.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,48 (dd, $J_{\text{H3-H1}} = 6,8$ Hz, $J_{\text{H3-H2}} = 14,3$ Hz, 1H, **H3**), 4,25 (dd, $J_{\text{H2-H1}} = 2,5$ Hz, $J_{\text{H2-H3}} = 14,1$ Hz, 1H, **H2**), 4,05 (dd, $J_{\text{H1-H2}} = 2,5$ Hz, $J_{\text{H1-H3}} = 6,8$ Hz, **H1**), 4,05 (m, 2H, **H4**), 3,74 (d, $J_{\text{H6-H5}} = 6,1$ Hz, 2H, **H6**), 3,61 (m, 1H, **H5**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 151,8 (**Cb**), 87,5 (**Ca**), 77,0 (**Cc**), 69,2 (**Cd**), 64,0 (**Ce**).

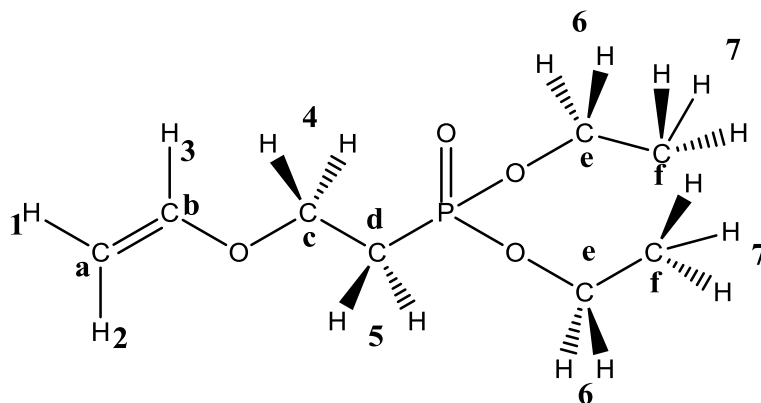
9.3.9 Sintesi dell'acido (2-(vinilossi)etil)fosfonico



In un pallone a 3 colli da 500 ml munito di refrigerante protetto con un tubo di CaCl₂ e agitatore magnetico, sotto flusso di azoto, vengono inseriti 320 ml di acetone anidro e 45 g di NaI. La soluzione viene lasciata sotto agitazione alla temperatura di riflusso per circa un'ora e successivamente viene aggiunto 2-cloroetil viniletere (25 g, 0,23 mol). La miscela di reazione viene lasciata alla temperatura di riflusso e sotto agitazione per ulteriori 24 h, quindi raffreddata a temperatura ambiente e filtrata. Il solido viene lavato con acetone (50 ml) mentre il filtrato viene concentrato a pressione ridotta e estratto con CH₂Cl₂ e acqua, con una soluzione al 10% di NaHSO₃ (50 ml) e con una soluzione al 5% di NaHCO₃ (55 mL). Il solvente viene quindi evaporato a pressione ridotta per dare il prodotto 2-iodoetil viniletere con una resa del 69%.

In un pallone da 100 mL munito di refrigerante e agitazione magnetica, vengono inseriti 10 ml di CHCl₃, 6,11 mL di trietilfosfito (5,87g, 35 mmol) e 3,6 g di 2-iodoetilviniletere (17,7 mmol) precedentemente sintetizzato. La miscela di reazione viene mantenuta sotto agitazione alla temperatura di riflusso per 15 h, successivamente raffreddata a temperatura ambiente e il prodotto, dietil (2-(vinilossi)etil)fosfonato, purificato per distillazione sotto vuoto (p.e. = 29°C, P = 5mm Hg) con una resa del 92%.

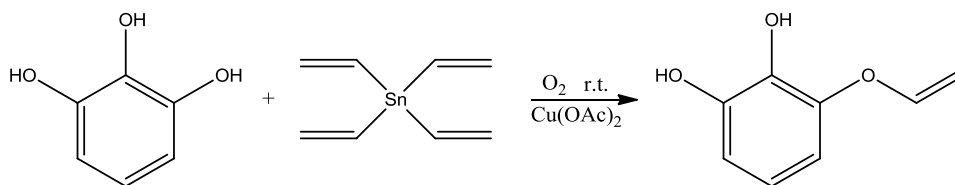
Una soluzione di 1g del fosfonato sintetizzato precedentemente (5 mmol), 3,96 ml di trimetilsilil bromuro (30 mmol) in 15 ml di acetonitrile viene mantenuta alla temperatura di riflusso e sotto agitazione per 6 h. Successivamente vengono aggiunti 5 mL di metanolo e la miscela di reazione viene mantenuta sotto agitazione e a riflusso per ulteriori 2 h, quindi raffreddata a temperatura ambiente. Il solvente viene rimosso a pressione ridotta e il residuo viene co-evaporato per tre volte con 20 mL di toluene anidro, disciolto in cloroformio e filtrato. Questa sintesi non ha condotto all'ottenimento del prodotto desiderato.



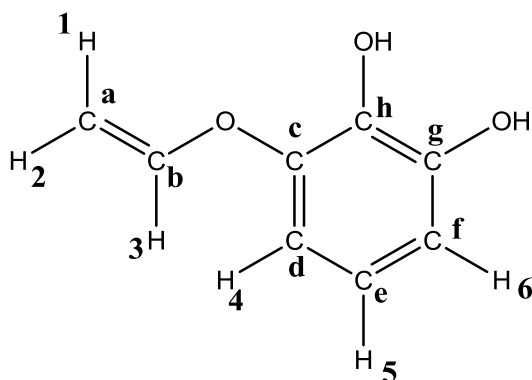
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,42 (dd, $J_{\text{H3-H1}} = 6,80$ Hz, $J_{\text{H3-H2}} = 14,25$ Hz, 1H, **H3**), 4,23 (dd, $J_{\text{H2-H1}} = 2,3$ Hz, $J_{\text{H2-H3}} = 14,3$ Hz, 1H, **H2**), 4,12 (q, 4H, **H6**), 4,05 (dd, $J_{\text{H1-H2}} = 2,3$ Hz, $J_{\text{H1-H3}} = 6,8$ Hz, **H1**), 3,95 (tt, $J_{\text{H4-H5}} = 7,4$ Hz, $J_{\text{H4-P}} = 11,7$ Hz, 2H, **H4**), 2,20 (tt, $J_{\text{H5-H4}} = 7,50$ Hz, $J_{\text{H5-P}} = 18,7$ Hz, 2H, **H5**), 1,35 (t, $J_{\text{H7-H6}} = 6,98$ Hz, 6H, **H7**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 151,79 (Ca), 87,51 (Cb), 62,04 (Cc), 61,7 (Ce), 38,1 (Cd), 16,8 (Cf).

9.3.10 Sintesi del 3-(vinilossi)benzene-1,2-diolo



A una soluzione anidra e sotto flusso di ossigeno di pirogallolo (0,27 g, 2,2 mmol) e acetonitrile (5 ml), viene aggiunto Cu(OAc)₂ (0,8 g, 4,4 mmol). Alla miscela di reazione viene aggiunto lentamente teravinil stagno (0,8 ml, 4,4 mmol) e in seguito viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 8h. La soluzione viene successivamente lasciata sotto agitazione per ulteriori 18 h senza flusso di ossigeno. La soluzione viene quindi filtrata su Buckner e successivamente diluita con EtOAc (50 ml), lavata con acqua (3x50 ml) e poi con brine (50 ml). Le fasi organiche riunite vengono anidrificate con Na₂SO₄, filtrate, e il solvente evaporato a pressione ridotta. Il prodotto di reazione viene purificato tramite colonna cromatografica su gel di silice (EtOAc 5% /etere di petrolio 95%). Resa 83%.

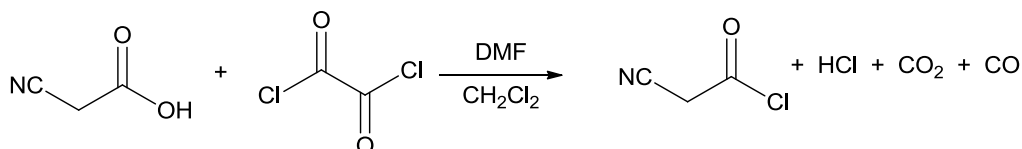


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,08 (dd, 1H, **H6**), 6,84 (d, J_{H1-H2} = 8,31 Hz, **H5**), 6,58 (m, J_{H3-H2} = 6,23 Hz, J_{H3-H1} = 13,81 Hz, 2H, **H3**, **H4**), 4,73 (dd, J_{H1-H2} = 1,95 Hz, J_{H1-H3} = 13,81 Hz, 1H, **H1**), 4,43 (dd, J_{H2-H1} = 1,95 Hz, J_{H2-H3} = 6,16 Hz 1H, **H2**).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 151,0 (**Cg**), 150,2 (**Cb**), 149,5 (**Ce**), 148,9 (**Ch**), 114,3 (**Cf**), 111,65 (**Ce**), 110,6 (**Cd**), 95,4 (**Ca**).

SINTESI E CARATTERIZZAZIONE DEI MONOMERI CIANOACRILICI

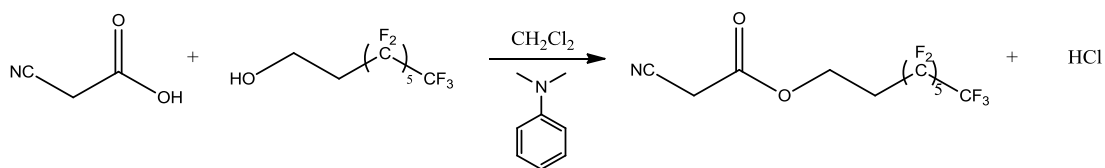
9.3.11 Sintesi del ciano-acetil cloruro⁵⁶



Ad una soluzione di 6,00 g di acido cianoacetico (0,07 moli) e 0,37 g di N,N dimetilformamide (0,4 ml, 0,005 mol) in 150 ml di diclorometano sotto flusso di azoto e a 0°C, vengono aggiunti goccia a goccia 8,9 g di ossalil cloruro (6,2 ml, 0,07 mol). La miscela viene poi mantenuta sotto agitazione per 4 ore a temperatura ambiente.

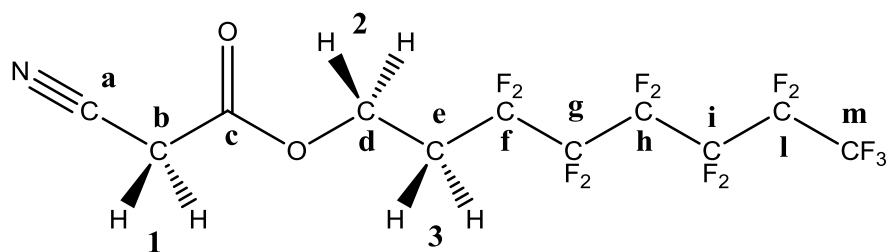
Il solvente viene evaporato a pressione ridotta e alla soluzione residua vengono aggiunti altri 100 ml di diclorometano che vengono quindi distillati di nuovo. Il prodotto ottenuto con una resa di circa il 98% è un fluido viscoso di colore bruno che viene utilizzato direttamente nello stadio di sintesi successivo senza ulteriori purificazioni.

9.3.12 Sintesi del 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluoro-ottil 2-cianoacetato⁵⁷



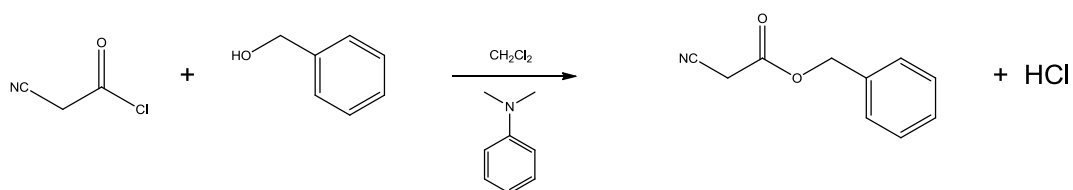
Ad una miscela di 5,00 g di 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluoro-ottan-1-olo (1,4 mmol) e 1,70 g di N,N-dimetilanilina (1 ml, 1,4 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 1,42 g di cianoacetil cloruro (1,4 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente viene eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 105-107 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 79% di resa.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 4,00 (t, $J_{\text{H-H}} = 6,30$ Hz, 2H, **H2), 3,47 (s, 2H, **H1**), 2,4 (dt, $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 19,0$ Hz, 2H, **H3**).**

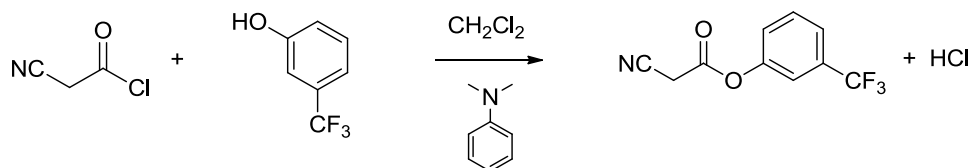
9.3.13 Sintesi del benzil 2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 8,47 g di alcol benzilico (8,0 mmol) e 9,68 g di N,N-dimetilanilina (6,22 ml, 8,0 mmol) in 35 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 8,10 g di cianoacetil cloruro (0,080 mol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

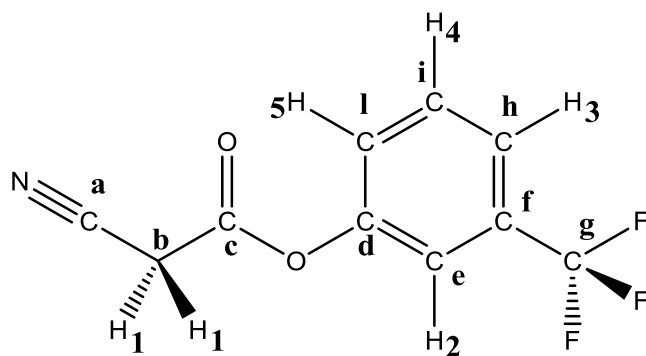
Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente viene eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 65-68 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 63% di resa.

9.3.14 Sintesi del 3-(trifluorometil)fenil 2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 12,16 g di 3-(trifluorometil)fenolo (75 mmol) e 9,70 g di N,N-dimetilanilina (6,22 ml, 80 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 7,65 g di cianoacetil cloruro (70 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente viene eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 130 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido con il 48% di resa.

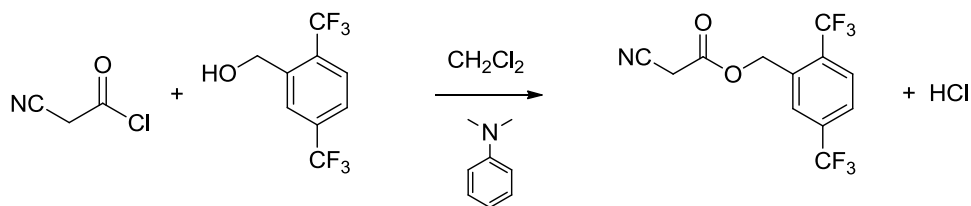


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,45 (m, 4H, **H2, **H3**, **H4**, **H5**), 3,75 (s, 2H, **H1**)**

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 161,4 (Cc**), 150,2 (**Cd**), 130,6 (**CI**), 124,8 (**Cl**), 123,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz, **Ch**), 118,6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz, **Ce**), 112,4 (**Ca**), 25,3 (**Cb**).**

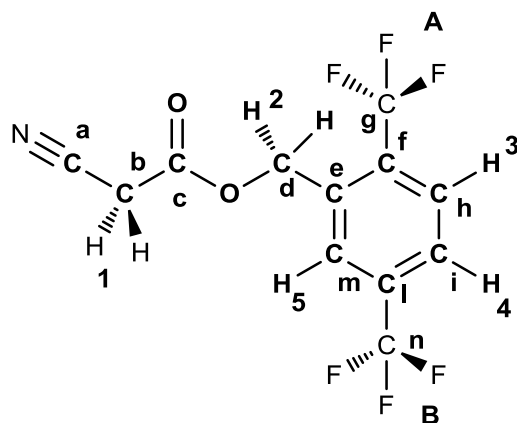
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3) (δ in ppm riferiti a CFCl_3): -63,2 (s, 3F)

9.3.15 Sintesi del 2,5-[bis(trifluorometil)benzi]2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 20,0 g di 2,5-[bis(trifluorometil)fenil]metanolo (80 mmol) e 9,70 g di N,N-dimetilanilina (6,22 ml, 80 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 7,65 g di cianoacetil cloruro (70 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

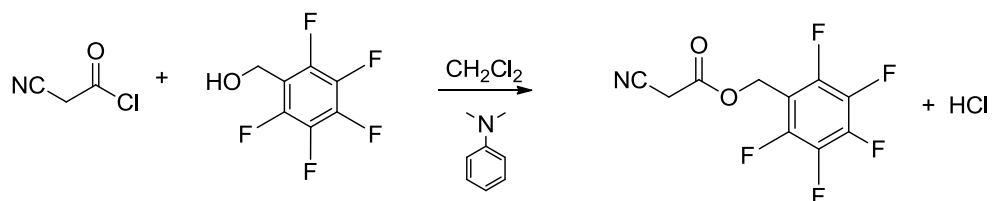
Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente viene eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 130 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con l' 86% di resa.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,92 (2d, J_{H-H} = 8,5 Hz, 2H, **H3, H4**), 7,80 (s, 1H, **H5**), 5,51 (s, 2H, **H2**), 3,60 (s, 2H, **H1**).

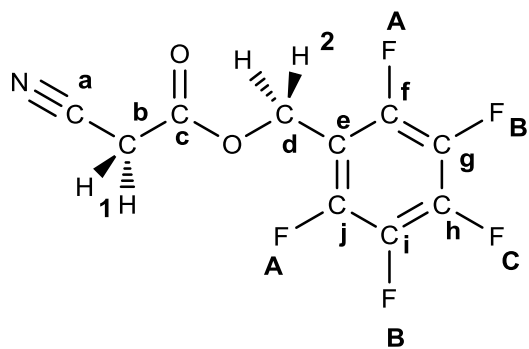
¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 162,6 (**Cc**), 127,5 (**Ch**), 126,5 (**ci**), 112,7 (**Ca**), 64,68 (**Cd**), 25,16 (**Cb**).

9.3.16 Sintesi del perfluorobenzil-2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 25,00 g di (perfluorofenil)metanolo (126 mmol) e 15,73 g di N,N-dimetilanilina (16,5 ml, 130 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 15,0 g di cianoacetil cloruro (140 mol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

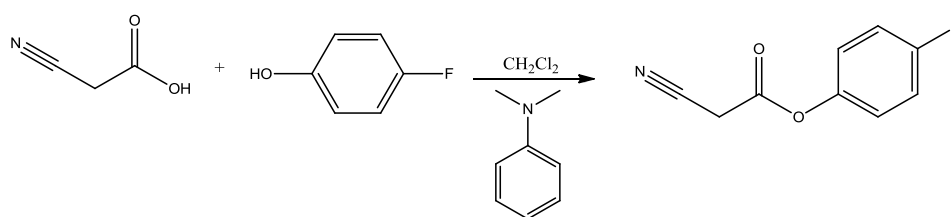
Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente viene eliminato a pressione ridotta; la miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 128 - 133 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 79% di resa.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 5,34 (s, 2H, H_2), 3,51 (s, 2H, H_1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 162,8 (Cc), 112,6 (Ca), 110,3 (Ce), 55,6 (Cd), 24,8 (Cb).

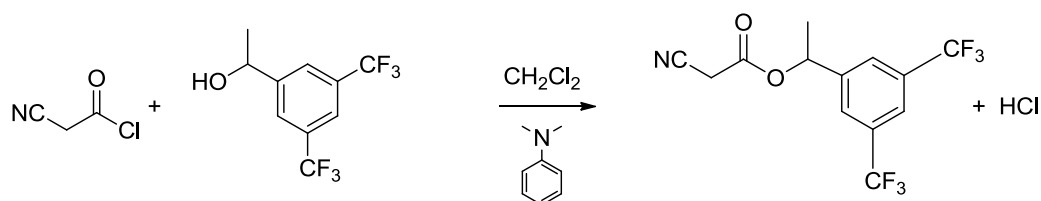
9.3.17 Sintesi del 4-fluorofenil 2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 8,17 g di 4-fluorofenolo (73 mmol) e 8,48 g di N,N-dimetilanilina (5,4 ml, 73 mmol) in 35 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 7,54 g di cianoacetil cloruro (0,073 mol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

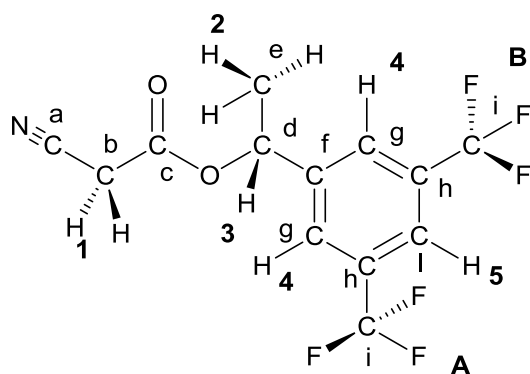
Successivamente vengono aggiunti 80 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N (5 x 20 ml), con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 110 - 112 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato sottoforma di liquido di colore giallo con il 73% di resa. Il prodotto non è stato però ottenuto in forma pura e si è deciso perciò di tentare una distillazione in bolla per poterlo caratterizzare. Durante la distillazione a bolla il monomero si è decomposto all'interno dell'apparato e non siamo riusciti a recuperarlo, per questo motivo non siamo in possesso degli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹⁹F-NMR.

9.3.18 Sintesi del 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 10,0 g di 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanolo (60 mmol) e 7,00 g di N,N-dimetilanilina (7,30 ml, 60 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 6,55 g di cianoacetil cloruro (60 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 145 - 148 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 57% di resa.

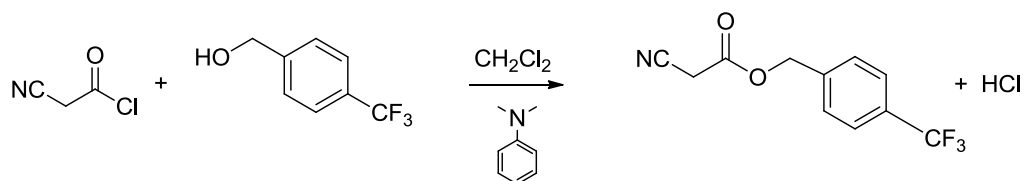


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,87 (s, 1H, **H5**), 7,82 (s, 2H, **H4**), 6,04 (q, $J_{\text{H-H}} = 6,4$ Hz, 1H, **H3**), 3,50 (s, 2H, **H1**), 1,67 (d, $J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz, 3H, **H2**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 161,8 (**Cc**), 142,8 (**Cf**), 126,6 (**Cg**), 122,8 (**Cl**), 74,0 (**Cd**), 25,1 (**Cb**), 22,1 (**Ce**).

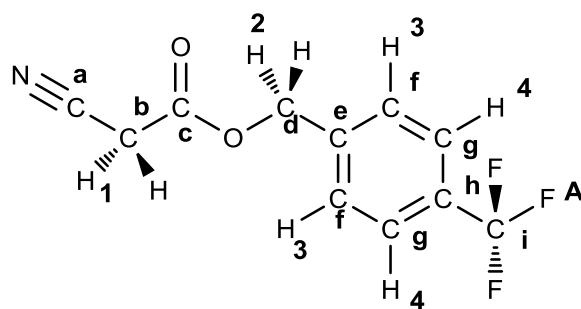
$^{19}\text{F-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): - 63,2 (t, 6F).

9.3.19 Sintesi del 4-(trifluorometil)benzil-2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 10,00 g di 4-(trifluorometil)-fenil metanolo (60 mmol) e 7,00 g di N,N-dimetilanilina (7,30 ml, 60 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 6,20 g di cianoacetil cloruro (60 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 146 - 148 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 79% di resa.

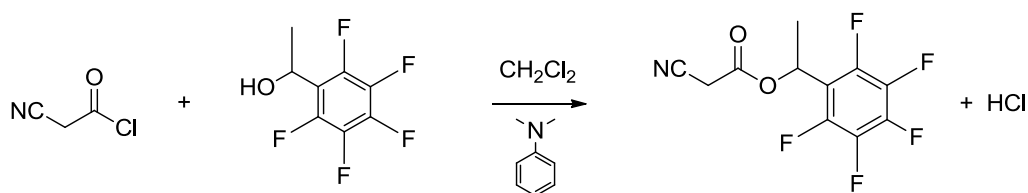


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,65 (d, $J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, 2H, **H4), 7,50 (d, $J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, 2H, **H3**), 5,28 (s, 2H, **H2**), 3,52 (s, 2H, **H1**).**

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 160,4 (Cc**), 138,6 (**Cf**), 128,6 (**Cg**), 126,0 (**Ch**), 116,6 (**Ca**), 67,6 (**Cd**), 25,3 (**Cb**).**

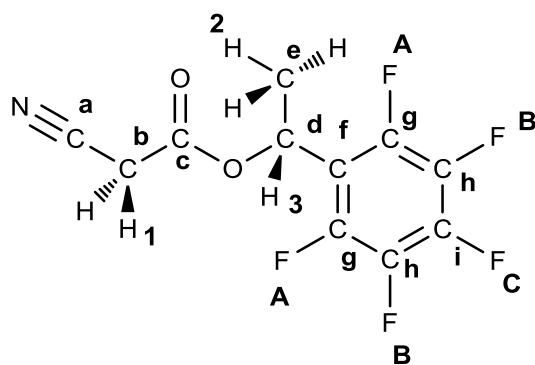
$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): - 63,2 (s, 3F)

9.3.20 Sintesi del 1-(perfluorofenil)etil-2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 15,00 g di 1-(perfluorofenil)-etanolo (70 mmol) e 8,47 g di N,N-dimetilanilina (8,86 ml, 67 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 7,30 g di cianoacetil cloruro (70 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 80-85 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 79% di resa.

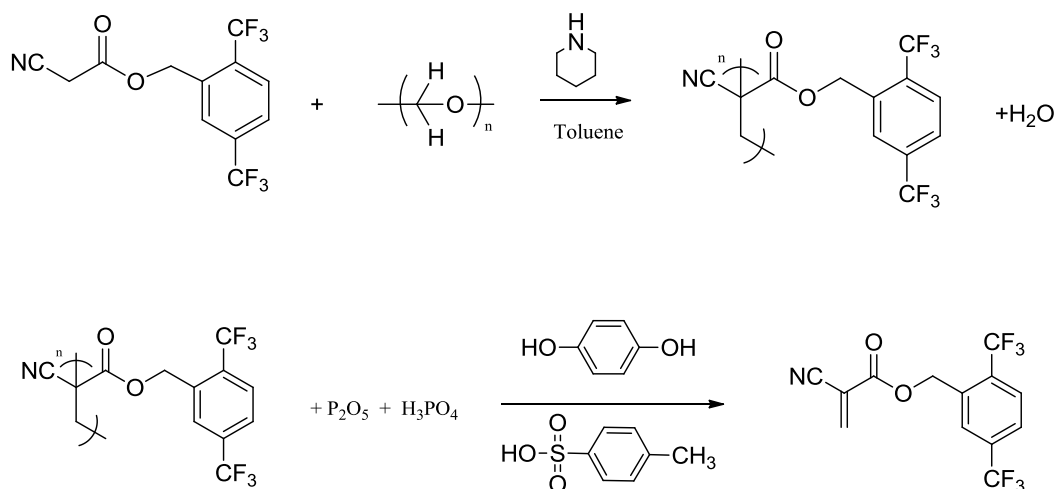


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 6,19 (q, $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz, 1H, **H3**), 3,50 (s, 2H, **H1**), 1,73 (d, $J_{\text{H-H}} = 6,7$ Hz, 3H, **H2**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 162,1 (**Cc**), 116,48 (**Ca**), 66,17 (**Cd**), 25,1(**Cb**), 19,81 (**Ce**).

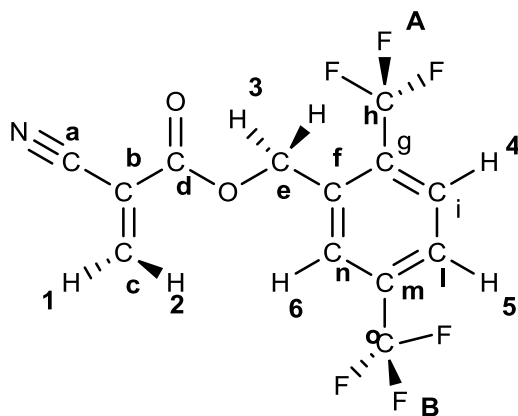
$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -142,4 (m, 2F, **FA**), -161,1 (m, 2F,**FB**), -153,6 (t, 1F, **FC**).

9.3.21 Sintesi del 2,5-[bis(trifluorometil)benzil]2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 2,06 g di paraformaldeide (69 mmol), 50 ml di toluene e 0,007 g di piperidina (8,4 μ l, $8,5 \times 10^{-2}$ mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 21,38 g di 2,5-[bis(trifluorometil)benzil]-2-cianoacetato (69 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H₂SO₄ 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na₂SO₄ e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di solido arancio.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 0,14 g di P₂O₅ ($7,33 \times 10^{-1}$ mmol), 0,09 g di idrochinone (1,8 mmol), 0,08 g di acido p-toluensolfonico ($4,12 \times 10^{-1}$ mmol) e 0,17 g di H₃PO₄ (104 μ l, 1,8 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = 80 °C, p = 3 mmHg) per ottenere il monomero puro sottoforma di liquido giallo scuro con una resa del 20%.

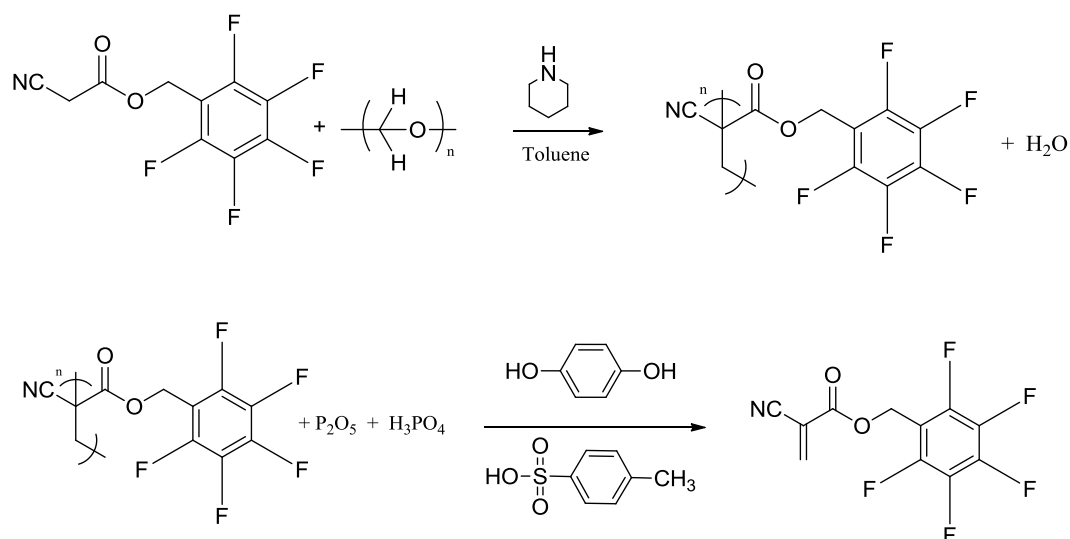


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,95 (d, $J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 1H, **H4**), 7,87 (s, 1H, **H6**), 7,81 (d, $J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 1H, **H5**), 7,18 (s, 1H, **H1**), 6,80 (s, 1H, **H2**), 5,63 (s, 2H, **H3**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 144,9 (**Cc**), 127,5 (**CI**), 127,3 (**CI**), 126,21 (**Cn**), 116,3 (**Ca**), 64,40 (**Ce**).

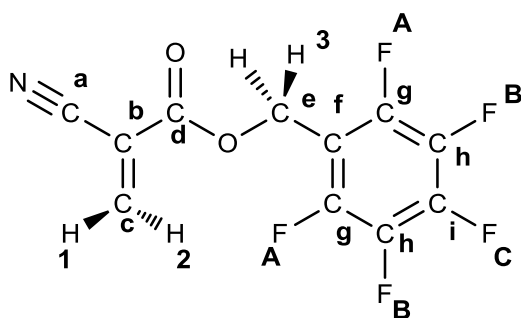
$^{19}\text{F-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -61,0 (s, 3F, **FA**), -63,9 (s, 3F, **FB**).

9.3.22 Sintesi del (perfluorobenzil)-2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 3,00 g di paraformaldeide (100 mmol), 50 ml di toluene e 0,1 g di piperidina (120 μl , 1,3 mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 28,14 g di (perfluorobenzil)-2-cianoacetato (100 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H_2SO_4 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na_2SO_4 e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di solido arancio.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 0,17 g di P_2O_5 (1,15 mmol), 0,13 g di idrochinone (1,25 mmol), 0,099 g di acido p-toluensolfonico ($6,37 \times 10^{-1}$ mmol) e 0,27 g di H_3PO_4 (160 μl , 2,76 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = 80°C , $P = 3$ mmHg) per ottenere il monomero puro sotto forma di liquido giallo scuro con una resa del 25%.

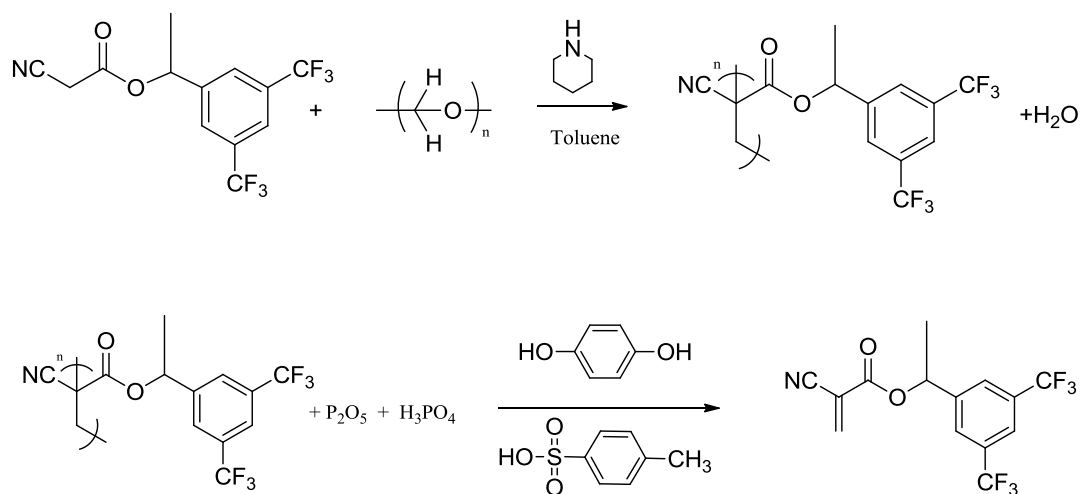


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,12 (s, 1H, **H1**), 6,73 (s, 1H, **H2**), 5,42 (s, 2H, **H3**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 159,7 (**Cd**), 144,3 (**Ce**), 132,7 (**Cf**), 126,5 (**Cg**), 122,7 (**Ch**), 116,5 (**Ca**), 114,0 (**Cb**), 55,4 (**Ce**).

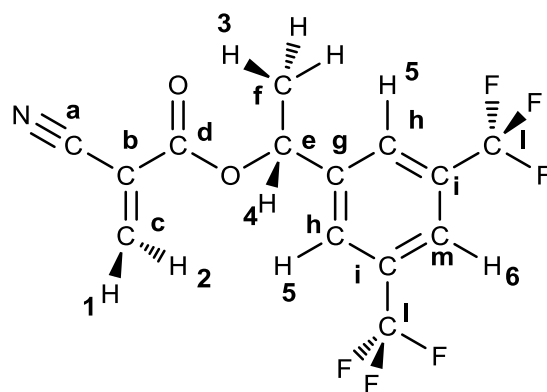
$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -141,6 (m, 2F, **FA**), -151,3 (m, 1F, **FC**), -160,8 (m, 2F, **FB**).

9.3.23 Sintesi del 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 1,02 g di paraformaldeide (35 mmol), 50 ml di toluene e 3,6 mg di piperidina ($5 \mu\text{l}$, $4,2 \times 10^{-2}$ mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 11,00 g di 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil-2-cianoacetato (34 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H_2SO_4 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na_2SO_4 e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di solido arancione.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 0,08 g di P_2O_5 (5×10^{-1} mmol), 0,07 g di idrochinone ($5,6 \times 10^{-1}$ mmol), 0,05 g di acido p-toluensolfonico (3×10^{-1} mmol) e 0,12 g di H_3PO_4 ($71 \mu\text{l}$, 1,3 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = $52\text{-}55^\circ\text{C}$, $p = 3 \text{ mmHg}$) per ottenere il monomero puro sottoforma di liquido trasparente con una resa del 20%.

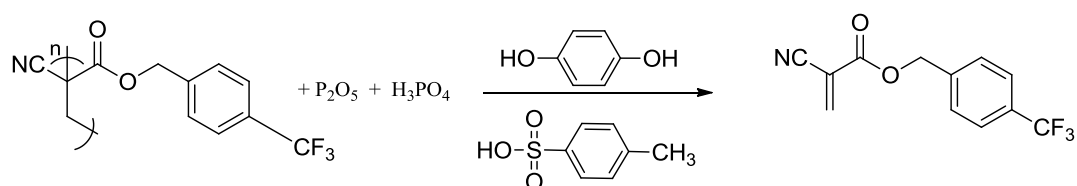
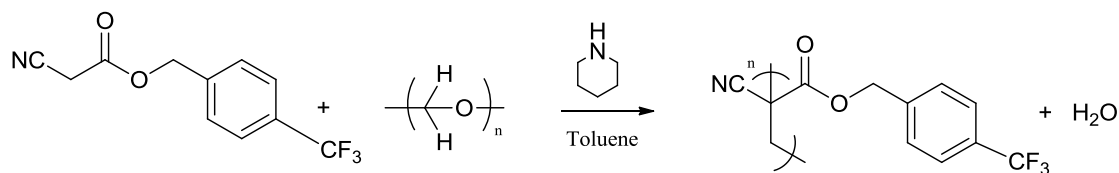


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,81 (m, 3H, **H5**, **H6**), 7,13 (s, 1H, **H1**), 6,78 (s, 1H, **H2**), 6,13 (q, $J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, 1H, **H4**), 1,71 (d, $J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, 3H, **H3**).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 159,7 (**Cd**), 144,3 (**Ce**), 132,7 (**Cg**), 126,6 (**Ch**), 125,1 (**Ci**), 122,7 (**Cm**), 116,5 (**Ca**), 74,0 (**Ce**), 22,2 (**Cf**).

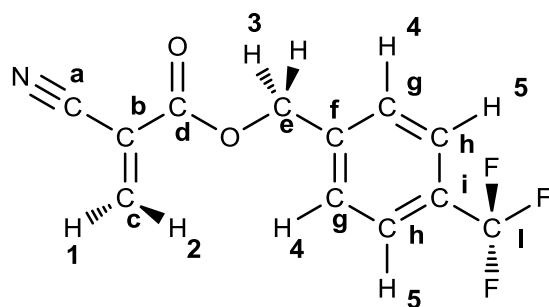
¹⁹F-NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al CFCl₃): - 63,4 (s, 6F).

9.3.24 Sintesi del 4-(trifluorometil)benzil-2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 1,35 g di paraformaldeide (45 mmol), 50 ml di toluene e 4,7 mg di piperidina (5 μ l, $5,5 \times 10^{-2}$ mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 11,00 g di 4-(trifluorometil)-benzil-2-cianoacetato (45 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H₂SO₄ 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na₂SO₄ e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di solido arancio.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 0,16 g di P₂O₅ (1,12 mmol), 0,14 g di idrochinone (1,22 mmol), 0,096 g di acido p-toluensolfonico (6,18 mmol) e 0,26 g di H₃PO₄ (160 μ l, 2,68 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = 100 - 105 °C, p = 3 mmHg) per ottenere il monomero puro sottoforma di liquido giallo scuro con una resa del 30%.

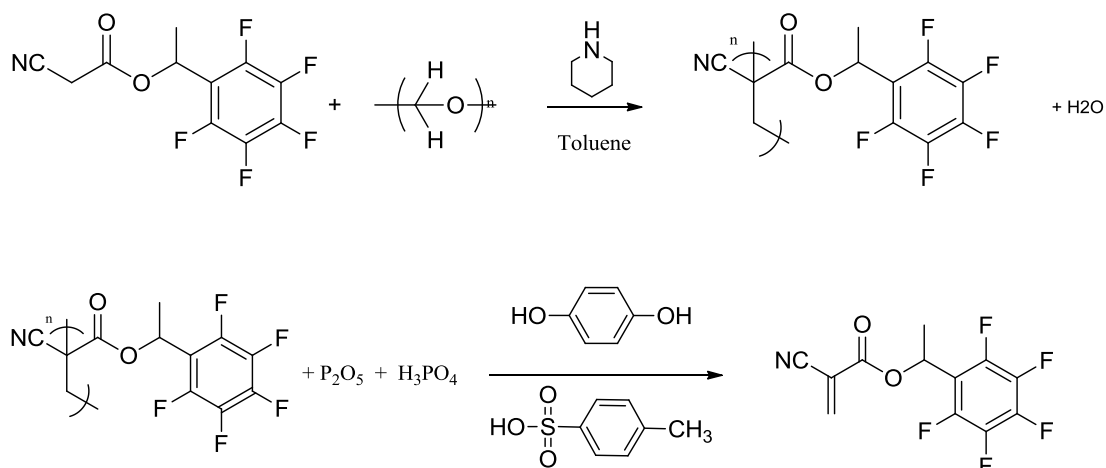


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,61 (d, $J_{\text{H-H}} = 8,3$ Hz, 2H, **H4**), 7,57 (d, $J_{\text{H-H}} = 8,3$ Hz, 2H, **H5**), 7,14 (s, 1H, **H1**), 6,73 (s, 1H, **H2**), 5,42 (s, 2H, **H3**).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 160,4 (**Cd**), 144,2 (**Cc**), 138,6 (**Cf**), 128,6 (**Cg**), 126,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz, **Ch**), 116,6 (**Ca**), 67,6 (**Ce**).

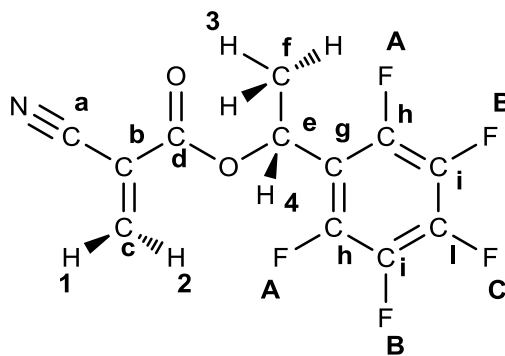
¹⁹F-NMR (CDCl₃) (δ in ppm riferiti a CFCl₃): - 63,3 (s, 3F)

9.3.25 Sintesi del 1-(perfluorofenil)etil -2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 1,30 g di paraformaldeide (43 mmol), 50 ml di toluene e 4,5 mg di piperidina (5,2 μ l, $5,3 \times 10^{-2}$ mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 11,90 g di 1-(perfluorofenil)-etil-2-cianoacetato (43 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H₂SO₄ 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na₂SO₄ e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di solido arancio.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 0,06 g di P₂O₅ ($4,4 \times 10^{-1}$ mmol), 0,05 g di idrochinone ($4,8 \times 10^{-1}$ mmol), 0,04 g di acido p-toluensolfonico ($2,6 \times 10^{-1}$ mmol) e 0,10 g di H₃PO₄ (62 μ l, 1,00 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = 80 °C, p = 3 mmHg) per ottenere il monomero puro sottoforma di liquido giallo scuro con una resa del 20%.

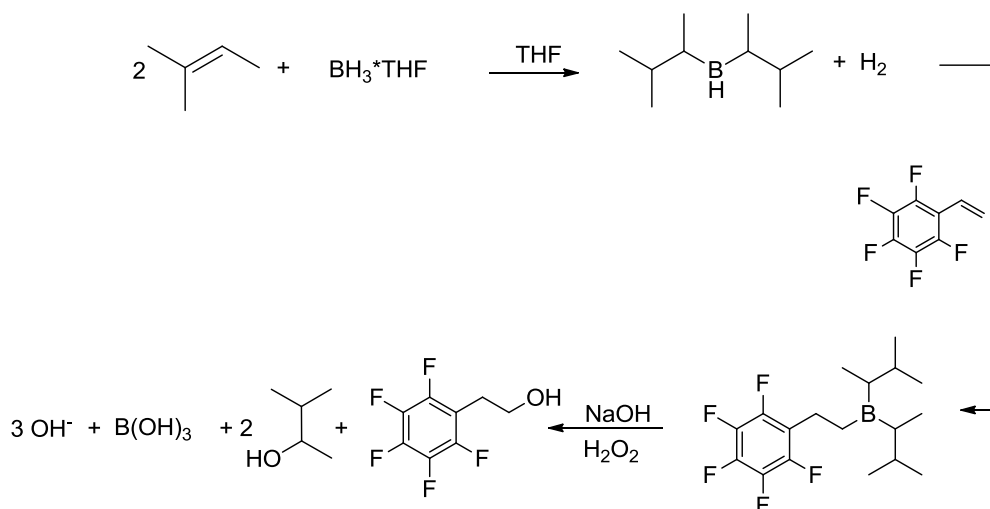


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,07 (s, 1H, **H1**), 6,79 (s, 1H, **H2**), 6,26 (q, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz, 1H, **H4**), 1,77 (d, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz, 3H, **H3**).

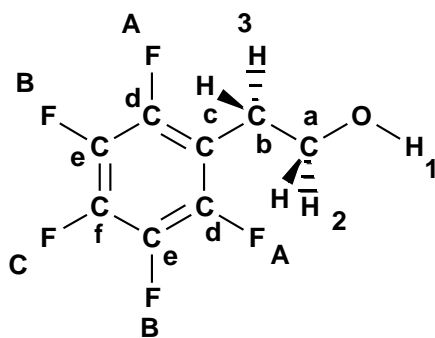
$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 159,9 (**Cd**), 144,2 (**Cc**), 116,5 (**Ca**), 66,2 (**Ce**), 19,8 (**Cf**).

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -142,4 (m, 2F, **FA**), -161,0 (m, 2F, **FB**), -153,6 (t, 1F, **FC**).

9.3.26 Sintesi del 2- (perfluoro)feniletanolo⁵⁵



Ad una soluzione di 6,00 g (90 mmol, 9,2 ml) di 2-metil-2-butene in tetraidrofurano anidro (16 ml) mantenuta in agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia a 0 °C, 44 ml di BH_3 1 M in THF. La miscela di reazione viene poi portata a circa 10°C per 2 ore, fino alla formazione del disiamil borano. Successivamente vengono aggiunti 5,2 ml di 2,3,4,5,6- pentafluoro stirene (40 mmol, 7,5 g) in 4 ml di tetraidrofurano anidro; la miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora. In seguito vengono aggiunti alla miscela di reazione 20 ml di H_2O_2 30 % e 1,6 g di NaOH 3M, la reazione viene quindi lasciata sotto agitazione per 2 ore a temperatura ambiente. Infine la fase organica viene lavata, estratta con etere etilico e anidrificata con Na_2SO_4 . Il solvente in eccesso viene rimosso a pressione ridotta così da ottenere il prodotto finale, il 2-(perfluoro)fenil etanolo con una resa dell' 89%.

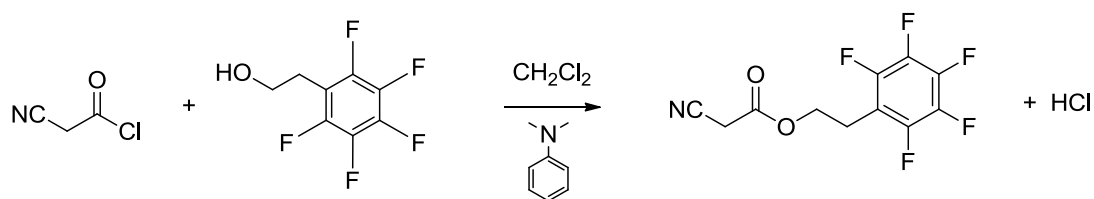


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 3,82 (t, 2H, **H3), 2,96 (t, 2H, **H2**).**

¹³C.NMR (300 MHz, CDCl₃): 26.1 (Cb), 61,4 (Ca).

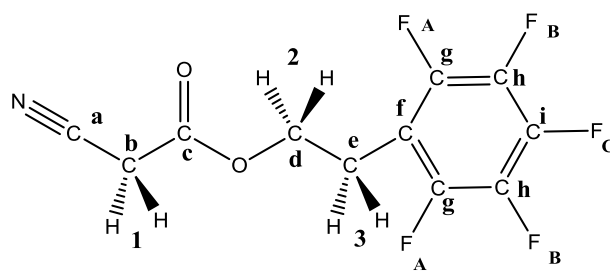
¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al CFC₃): -143,9 (m, **FA), -157.4 (m, 2F, **FC**), -163,2 (m, 2F, **FB**)**

9.3.27 Sintesi del 2-(perfluorofenil)etil 2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 15,00 g di 2-(perfluorofenil)-etanolo (70 mmol) e 8,47 g di N,N-dimetilanilina (8,86 ml, 67 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 7,30 g di cianoacetil cloruro (70 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 80 - 85 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 79% di resa.

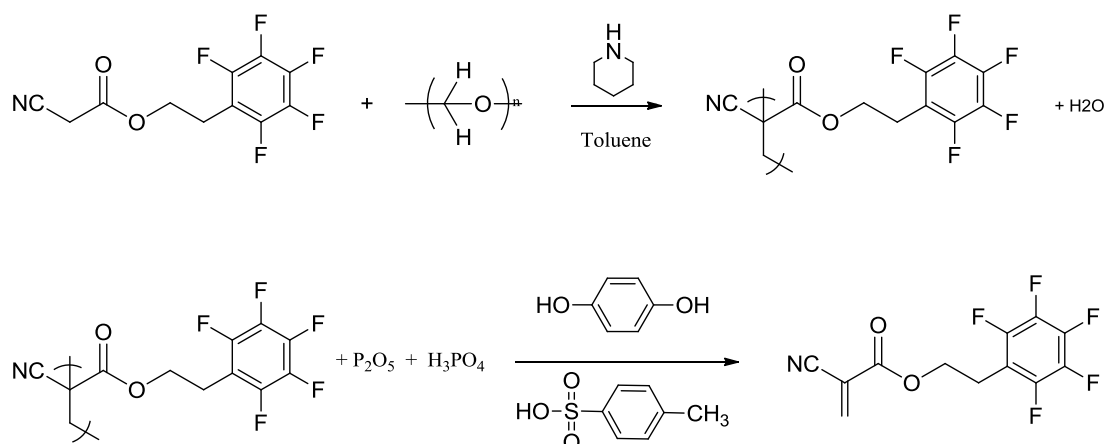


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 4,42 (t, $J_{\text{H-H}} = 6.3$ Hz, 2H, **H2), 3,47 (s, 2H, **H1**), 3,16 (t, $J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, 2H, **H3**).**

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 112,89 (Ca), 110,7 (Cf), 64,5 (Cd), 24,8 (Cb).

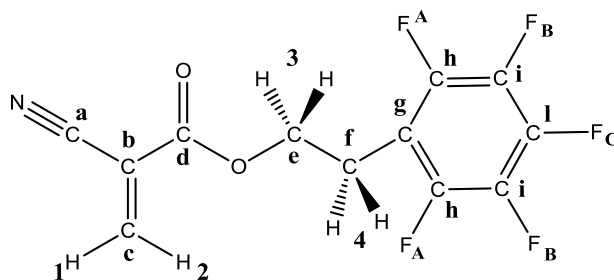
$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -162,5 (dt, $J_{\text{Fb-Fa}} = 29,0$ Hz, 2F, **FB), -157,4 (t, $J_{\text{F-F}} = 20,5$ Hz, **FC**), -143,2 (dd, $J_{\text{Fa-Fb}} = 21,8$ Hz, $J_{\text{Fa-Fc}} = 7,97$ Hz, 2F, **FA**).**

9.3.28 Sintesi del 2-(perfluorofenil)etil 2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 1,30 g di paraformaldeide (43 mmol), 50 ml di toluene e 4,5 mg di piperidina ($5,2 \mu\text{l}$, $5,3 \times 10^{-2}$ mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 11,90 g di 2-(perfluorofenil)etil-2-cianoacetato (43 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H_2SO_4 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na_2SO_4 e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di liquido giallo.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 60 mg di P_2O_5 ($4,4 \times 10^{-1}$ mmol), 50 mg di idrochinone ($4,8 \times 10^{-1}$ mmol), 40 mg di acido p-toluensolfonico ($2,6 \times 10^{-1}$ mmol) e 0,10 g di H_3PO_4 (62 μl , 1,0 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = 80°C , p = 3 mmHg) per ottenere il monomero puro sottoforma di solido di colore giallo con una resa del 40%.

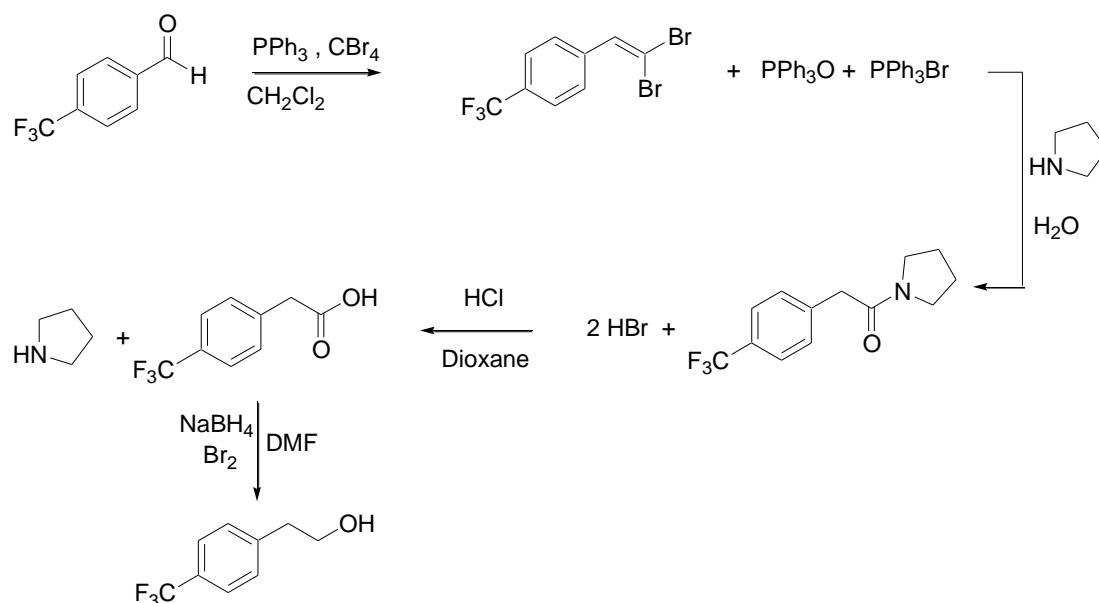


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,03 (s, 1H, **H1**), 6,64 (s, 1H, **H2**), 4,46 (t, $J_{\text{H-H}} = 6,47$ Hz, 2H, **H3**), 2,93 (t, $J_{\text{H-H}} = 6,49$ 2H, **H4**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 162,9 (**Cd**), 144,3 (**Cc**), 116,3 (**Ca**), 61,3 (**Ce**), 26,1 (**Cf**).

$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -146,1 (dd, $J_{\text{Fa-Fb}} = 22,7$ Hz, $J_{\text{Fa-Fc}} = 8,5$ Hz, 2F, **FA**), -166,4 (dt, $J_{\text{Fb-Fa}} = 29,0$ Hz, 2F, **FB**), -157,7 (t, $J_{\text{F-F}} = 19,9$ Hz, **FC**).

9.3.29 Sintesi di 2-[4-(trifluorometil)fenil]-etanolo⁵⁴



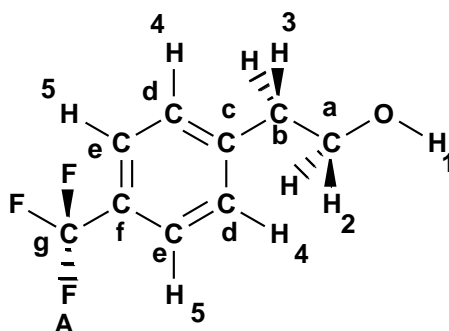
Ad una soluzione composta da 3,5 g (20 mmol, 3,5 ml) di 4-(trifluorometil)-benzaldeide e 10 g di tetrabromuro di carbonio (30 mmol) in 80 ml di CH_2Cl_2 anidro, mantenuta in agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti, goccia a goccia a 0°C , 15,8 g di trifenilfosfina (60 mmol) in 70 ml di CH_2Cl_2 anidro. Una volta giunta a compimento la reazione (0,5 h) vengono aggiunti 20 ml CHCl_3 ; il residuo viene filtrato per eliminare l'ossido di trifenilfosfina e lavato con CHCl_3 . Il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta, il prodotto di reazione viene poi purificato tramite colonna cromatografica in silice (esano/etil acetato 8:1) per dare il dibromoalchene puro con una resa del 98%.

In seguito ad una soluzione di 35 ml di pirrolidina (400 mol, 28,4 g) e 3,5 ml di acqua, viene aggiunto a temperatura ambiente, il dibromoalchene precedentemente sintetizzato. La miscela di reazione viene lasciata in agitazione costante per 1 ora a temperatura ambiente, dopo la quale viene concentrata a pressione ridotta per eliminare la pirrolidina in eccesso; quindi vengono aggiunti 40 ml di HCl 3 N e la miscela viene estratta con CHCl_3 . Le fasi organiche riunite vengono lavate prima con una soluzione satura di NaHCO_3 , poi con acqua; in seguito vengono anidificate con Na_2SO_4 e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo viene purificato tramite cromatografia su colonna di silice per ottenere l'ammide in forma pura con una resa del 94%.

Successivamente ad una soluzione di 30 ml HCl 3,5 N e 200 ml di diossano viene aggiunta l'ammide precedentemente sintetizzata; la miscela di reazione viene lasciata in agitazione costante a temperatura di riflusso per 28 ore. La miscela viene poi estratta con CHCl₃, anidrificata con Na₂SO₄ e il solvente in eccesso evaporato pressione ridotta. Il prodotto di reazione viene purificato tramite colonna cromatografica per ottenere l'acido benzoico sostituito con una resa del 66%.

L'ultimo passaggio di sintesi è costituito dalla reazione di riduzione dell'acido benzoico al 4-trifluorometil-fenetil alcol, con NaBH₄ e Br₂ in DMF.

Alla soluzione di acido benzoico in 40 ml di DMF, vengono aggiunti 1,6 g (40 mmol) di NaBH₄ e 3,2 g (20 mmol, 1,025 ml) di Br₂; la miscela di reazione viene lasciata in agitazione costante e infine viene lavata con CHCl₃. Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua. Il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta per ottenere il 2-(4-trifluorometil)fenil etanolo puro con una resa di circa 60%.

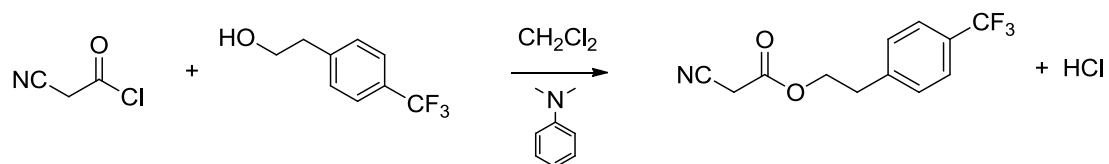


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,54 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, 2H, **H5**), 7,32 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, 2H, **H4**), 3,48 (t, J_{H-H} = 6,4 Hz, 2H, **H2**), 2,90 (t, J_{H-H} = 6,4 Hz, 2H, **H3**).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 143,1 (**Cc**), 129,5 (**Cd**), 125,6 (**Ce**), 61,4 (**Ca**), 26.1 (**Cb**).

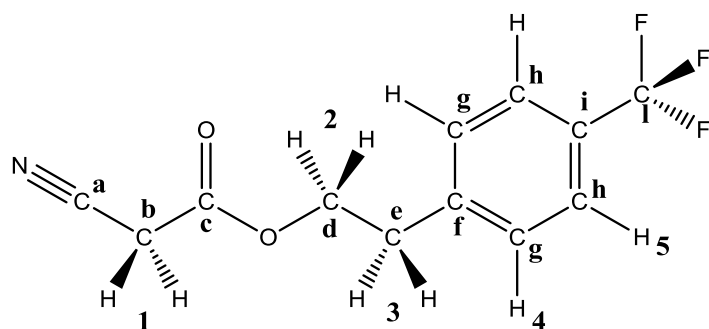
¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al CFCl₃): -63,0 (s, **3F**)

9.3.30 Sintesi del 4-(trifluorometil)fenetil 2-cianoacetato⁵⁷



Ad una miscela di 15,00 g di 2-(4-(trifluorometil)fenil)etanolo (70 mmol) e 8,47 g di N,N-dimetilanilina (8,86 ml, 67 mmol) in 5 ml di diclorometano, mantenuta sotto agitazione costante e sotto flusso di azoto, vengono aggiunti goccia a goccia, a 0°C, 7,30 g di cianoacetil cloruro (70 mmol). La miscela viene portata a riflusso per 4 h e viene poi lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 16 h.

Successivamente vengono aggiunti 50 ml di acqua e la fase acquosa viene estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono lavate con H₂SO₄ 2N, con acqua fino al raggiungimento della neutralità, e infine vengono anidificate con sodio solfato anidro e il solvente eliminato a pressione ridotta. La miscela risultante viene distillata sotto vuoto (p.e. = 80 - 85 °C, p = 3 mmHg) per dare il prodotto desiderato puro sottoforma di liquido trasparente con il 79% di resa.

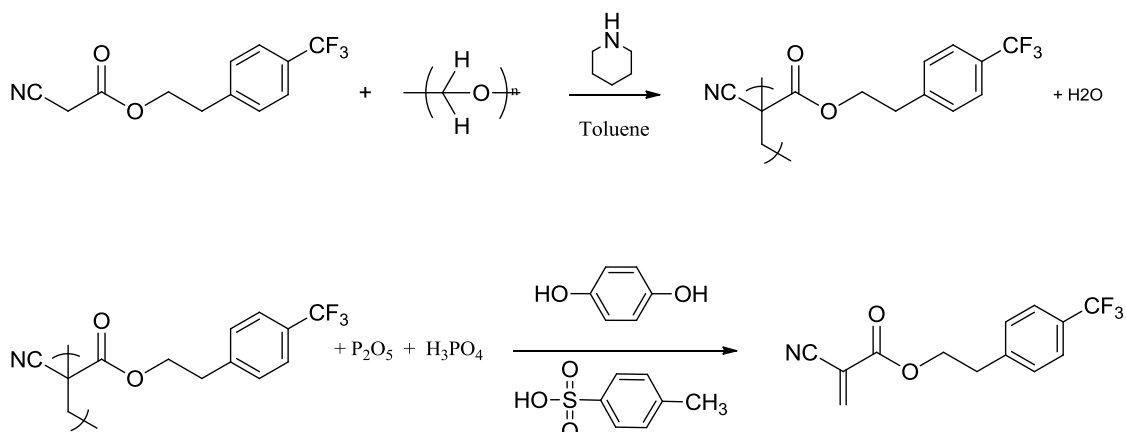


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,58 (d, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, **H5**), 7,33 (d, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, **H4**), 4,44 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 2H, **H2**), 3,43 (s, 2H, **H1**), 3,06 (t, $J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 2H, **H3**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 162,9 (**Cc**), 129,5 (**Cg**), 125,8 (**Ch**), 116,8 (**Ca**), 66,8 (**Cd**), 34,8 (**Ce**), 24,9 (**Cb**).

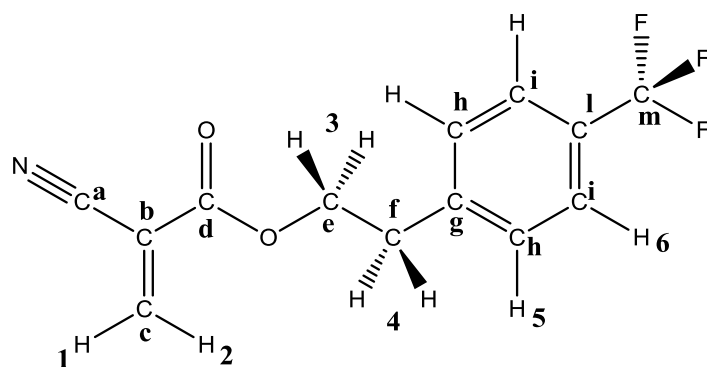
$^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (δ in ppm riferiti al CFCl_3): -63,3 (s, 3F)

9.3.31 Sintesi del 4-(trifluorometil)fenetil-2-cianoacrilato⁵⁸



Ad una miscela di 1,30 g di paraformaldeide (43 mmol), 50 ml di toluene e 4,5 mg di piperidina (5,2 μ l, $5,3 \times 10^{-2}$ mmol), posti in un pallone a tre colli dotato di agitatore magnetico e raccordo Dean-Stark, vengono aggiunti goccia a goccia 11,90 g 4-(trifluorometil)fenetil-2-cianoacetato (43 mmol). La soluzione viene mantenuta a temperatura di riflusso per 4 h. Successivamente la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente, e vengono aggiunti, sempre sotto agitazione magnetica, 50 ml di H₂SO₄ 2N. La fase organica viene quindi separata e lavata con acqua fino al raggiungimento della neutralità; viene poi anidrificata con Na₂SO₄ e il solvente in eccesso viene evaporato a pressione ridotta così da ottenere il prodotto oligomerizzato sotto forma di liquido giallo.

All'oligomero sciolto in toluene, si aggiungono 60 mg di P₂O₅ ($4,4 \times 10^{-1}$ mmol), 50 mg di idrochinone ($4,8 \times 10^{-1}$ mmol), 40 mg di acido p-toluensolfonico ($2,6 \times 10^{-1}$ mmol) e 100 mg di H₃PO₄ (62 μ l, 1,0 mmol). L'oligomero viene depolimerizzato a 200°C sotto vuoto (p.e. = 80 °C, p = 3 mmHg) per ottenere il monomero puro sottoforma di solio di colore giallo con una resa del 42%.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al TMS): 7,64 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, **H6**), 7,44 (d, J_{H-H} = 7,9 Hz, **H5**), 7,01 (s, 1H, **H1**), 6,67 (s, 1H, **H2**), 4,53 (t, J_{H-H} = 7,4 Hz, 2H, **H3**), 3,18 (t, J_{H-H} = 7,4 Hz, 2H, **H4**).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 160,5 (**Cd**), 144,3 (**Cc**), 143,8 (**Cg**), 141,4 (**Cl**), 129,6 (**Ch**), 125,8 (**Cl**), 116,6 (**Ca**), 114,5 (**Cb**), 66,8 (**Ce**), 34,8 (**Cf**).

¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) (δ in ppm riferiti al CFCl₃): -63,31 (s, **3F**)

10 Bibliografia

- [1] N. Moszner, U. Salz, J. Zimmermann, *Journal of Dental Materials* **21**, 895 (2005)
- [2] S. Bruckner, G. Allegra, M. Pegoraro, F. P. La Mantia, *Scienza e tecnologia dei materiali polimerici*, Cap. 2, 32, EdiSES Napoli (2002)
- [3] M. Taira, H. Urabe, T. Hirose, K. Wakasa, M. Yamaki, *Journal of Dental Resins*, **67**, 24 (1989)
- [4] E. Adamczak, L.A. Linden, J.F. Rabek, A. Wrzyszczyński, in “*Proceedings of Radtech Asia Conference*”, Rad Tech Asia, Beijing, China, **1**, 333 (1995)
- [5] J. Mateo, P. Bosch, A.E. Lozano, *Macromolecules*, **27**, 7794 (1994)
- [6] W.D. Cook, *Polymer*, **33**, 600 (1992)
- [7] L. Angiolini, D. Caretti, E. Salatelli, *Radical Polymeric photoinitiators based on camphorquinone*, in *Photochemistry and UV Curing: New Trends* (2006)
- [8] L.A. Linden, *Radiation Curing in Polymer Science and Technologies*, J.P. Fouassier, J.F. Rabek eds., Elsevier Science Publishers, London, 388 (1993)
- [9] F. Somma, *Endodonzia, Principi di base, procedure operative e tecniche*, Masson, Milano (2006)
- [10] Y. Nishitani, M. Yoshiyama, A.M. Donnelly, K.A. Agee, J. Sword F.R Tay, D.H. Pashley, *Journal of Dental Materials*, **85**, 1016 (2006)
- [11] S. Sauro, T.F. Watson, F.R. Tay, S. Chersoni, L. Breschi, F. Bernardi, C. Prati, *Journal of Dental Materials*, **22**, 671 (2006)
- [12] I. Sideridou, V. Tserki, G. Papanastasiou, *Biomaterials*, **23**, 1819 (2002)
- [13] J.W. Nicholson, *Journal of Adhesion and Adhesive* **12**, 20 (2000)
- [14] A. Krohonen, K. Hemminki, H. Vainio, *Journal of Applied Toxicology*, **3**, 112 (1982)
- [15] H.W. Leung, *Mutat. Res.*, **320**, 31 (1994)
- [16] F. Brenna, L. Breschi, G. Cavalli, W. Devoto, G. Dondi dall’Orologio, P. Ferrari, A. Fiorini, M. Gagliano, F. Manfrini, G. Manfrini, P.A. Marcoli, L. Massai, A. Monari, M. Nuvina, M. Oddera, M. Palazzo, D. Pansecchi, S. Padroni, G. Prando, G. Robello, R. Spreafico, C. Tinti, M. Venneziani, *Odontoiatria restaurativa procedure di trattamento e prospettive future*, **cap 4**, Trento (2009).
- [17] F. R. Tay, D. H. Pashley, *Dental Materials* **17**, 296 (2001)
- [18] R. A. Burt, Y. Chiang, A. J. Kresge, and S. Szilagyi. *Can. J. Chem.* **62**, 74 (1984)

-
- [19] W.H. Watanabe, L.E. Colon, *Journal of American Chemical Society*, **79**, 2828 (1957)
- [20] H. Zhang, E. Ruckenstein, *Journal of Polymer Science*, **38**, 3752, (2000)
- [21] T. Hashimoto, K. Ishizuka, A. Umemara, T. Kodaira, *Journal of Polimer Science*, **40**, 4053 (2000)
- [22] J.C. Salamone, *Polymeric Materials Encyclopedia*, CRC Press, Boca Raton (1996)
- [23] Associazione Italiana delle Macromolecole (AIM), *Scienza e Tecnologia delle Macromolecole*, Pacini Editore, Pisa (1998)
- [24] A. Korytovska, I. Barzsczewska-Rybarek, M. Gibas, *Designed monomers and Polymers*, **4**, 27 (2001)
- [25] S. Matysiak, H.P. Fitznar, R. Schnell, W. Pfleiderer, *Helvetica Chimica Acta*, **81**, 1547 (1998)
- [26] C.J. Salomone et al. , *Journal of American Chemical Society*, **59**, 7264 (1994)
- [27] K. Inoue, K. Sakai, *Tetrahedron Letters*, **46**, 4063 (1977)
- [28] M. Ohno, Y. Ito, M. Arita, T. Shibata, K. Adachi, H. Sawai, *Tetrahedron Letters*, **40**, 4063 (1977)
- [29] G. Berti, B. Macchia, F. Macchia, **6**, 3421 (1965)
- [30] Ju-Yeon Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **15**, 913 (1994)
- [31] Y. Catel, M. Degrange, L. Le Pluart, P. Madec, Thi-Nahàn Phan, L. Picton, *Journal of Polymer Science: Part A Polymer Cheminsty*, **46**, 7074 (2008)
- [32] Kateri A. Ahrendt, Robert G. Bergman, and Jonathan A. Ellman, *Organic Letters*, **5**, No. 8, 1301 (2003)
- [33] <http://medicinaeprevenzione.paginemediche.it>
- [34] <http://www.ior.it>

-
- [35] G.Rossi, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna. *Modulo dipartimentale di radiologia interventistica Angiografica*
- [36] R.J.Maciunas, *AANS Publication Committee Endovascular Neurological Intervention*, 52-55 (1995)
- [37] H. Oowaki, S.Matsud, N.Sakai, T.Ohta, H.Iwata, *Biomaterials*, **21**, 1039 (2000)
- [38] U. Fisch, D. Mattox, *Microsurgery of the Skull Base*, **10**, 638 (1988)
- [39] C. Ian MacKay, C.G.McDougall, *Seminar in Cerebrovascular Diseases*, **1**, 64 Phoenix USA Elsevier Inc. (2001)
- [40] C.A. Athanasoulis, *New England Journal of Medicine* **302**, 1117, (1980)
- [41] *DERMABOND Topical Skin Adhesive; International Journal of Tagma Nursing* **5**, 29 (1999)
- [42] W.H.Eaglstein, M.D, T.Sullivan, *Dermatol Clin*, **23**, 193 (2005)
- [43] A.J.Singer, MD C.Henry, *American Journal of Surgery*, **187**, 238 (2004)
- [44] M.Leonardi, C.Barbara, L.Simonetti, R.Giardino, N.Nicoli Aldini, M.Fini, L.Martini, L.Masetti, M.Joechler, F.Roncaroli, *Interventional Neuroradiology*, **8**, 245 (2002)
- [45] L. Raffi, L. Simonetti, P. Cenni and M. Leonardi, *Neuroradiology* **49**, 829 (2007)
- [46] Adam J. Singer, J. V. Quinn, J. E. Hollander, *American Journal of Emergency Medicine*, 490 (2008)
- [47] L. Hongbo, *PCT Int. Appl.*, 13-16 (2006)
- [48] E. M. Petrie, *Handbook of adhesives and sealants*, **13**, McGraw-Hill Companies, 415 (2006)
- [49] H. L. Hsieh, R. P. Quirk, *Anionic Polymerization, principles and practical applications*, Marcel Dekker, 71 (1996)
- [50] Atti del convegno: “Progettare con gli adesivi: una risorsa per ridurre i costi e migliorare il prodotto”, Università di Parma 20-21 giugno 2000
- [51] R. P. Schwarzenbach, P. M. Gschwend, D. M. Imboden *Environmental Organic Chemistry (second edition)*, Wiley-VCH, Zurigo 255, (2002)
- [52] C. C. Chu, J. A. von Fraunhofer, H. P. Greisler, *Wound Closure Biomaterials and Devices*, CRC Press, Boca Raton, FL, 327 (1996)
- [53] D.H.Park, S.B.Kim, E.Y.Kim, Y.J.Kim, D.K.Han, *Journal of Applied Polymer Science*, **89**, 3272 (2003)

-
- [54] D.H.Huh, J.S.Jeong, H.B.Lee, H.Ryu, Y.G.Kim, *Tetrahedron Letters*, **58**, 9925 (2002)
- [55] P.V.Ramachandran, S.Madhi, M.J.O'Donnell, *Journal of Fluorine Chemistry* **127**, 1252 (2006)
- [56] H. A. Albrecht, G. Beskid, J. G. Christenson, N. H. Georgopapadakou, D. D. Keith, F. M. Konzelmann, D. L. Pruess, P. L. Rossman, C. C. Wei, *Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 2863 (1991)
- [57] Y. X. Lei, D. Cesarini, G. Cerioni, Z. Rapport, *Journal of Organic Chemistry*, **68**, 958 (2003)
- [58] M. Z. Dénchev, M. I. Tòmanova, A. M. da Cunha, *PCT WO 2006/120628 1-6* (2006)