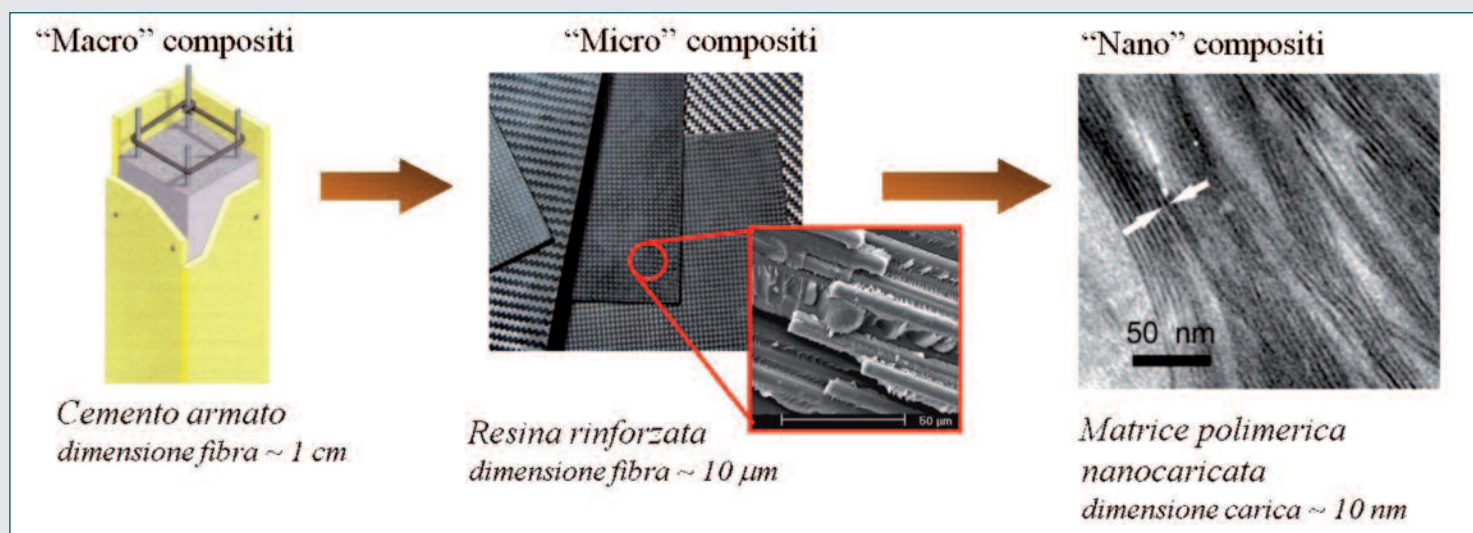




Luigi Nicolais, Gianfranco Carotenuto

IMAST - Distretto Tecnologico sull'Ingegneria dei Materiali Polimerici e Compositi e Strutture - Portici (NA)

Dipartimento di Ingegneria dei Materiali e della Produzione

Università di Napoli “Federico II”

Istituto per i Materiali Compositi e Biomedici, CNR - Napoli

nicolais@unina.it

Maurizio Ventre

Center for Advanced Biomaterials for Health Care - CRIB, Istituto Italiano di Tecnologia - Napoli

MATERIALI E TECNOLOGIE AL SERVIZIO DEL FUTURO

L'utilizzo dei compositi polimerici è andato rapidamente diffondendosi anche grazie allo sviluppo di un ampio numero di tecnologie specifiche per la produzione di parti meccaniche di varie geometrie, dimensioni e in materiali diversi. La piena comprensione dei principi ingegneristici fondamentali coinvolti in ciascuna di queste tecnologie è ancor'oggi oggetto di studio sia a livello industriale che accademico, con l'obiettivo di realizzare componenti strutturali della migliore qualità.

L'idea di *materiale composito*, quale combinazione di materiali diversi finalizzati ad ottenere prestazioni meccaniche superiori non raggiungibili dai singoli componenti, nasce nel secolo scorso nell'ambito dell'ingegneria edile.

Il primo esempio di materiale composito è il cemento armato, un sistema dove barre di acciaio opportunamente sagomate ed interconnesse annegate in una matrice continua di calcestruzzo garantiscono maggiori proprietà meccaniche e fisiche, e, fino ad allora, inedite prestazioni.

La novità e l'importanza del nuovo prodotto è immediatamente riconosciuta dal mercato e trova conferma in studi fondamentali che con-

sentono di estendere l'idea di *materiale composito* a molti altri settori ingegneristici.

Così, nella seconda metà del Novecento viene sperimentato e proposto l'utilizzo di fibre continue di vetro, boro e carbonio per il rinforzo di matrici polimeriche continue di resina termoindurente o di polimero lineare termoplastico.

La qualità delle prestazioni meccaniche riscontrate incoraggiano l'impiego dei nuovi prodotti nei più svariati settori applicativi: da quello aeronautico e aerospaziale all'autoveicolistico e civile.

Più recentemente, poi, lo stesso settore dei compositi polimerici discontinui viene radicalmente rivoluzionato attraverso l'introduzione di

cariche ceramiche e metalliche nano-strutturate (i nano-compositi). Ulteriori nuovi materiali capaci di offrire numerosi vantaggi rispetto a quelli tradizionali, tra cui la definizione delle prestazioni meccaniche sulla base dell'entità delle interazioni interfacciali e non di quelle di bulk delle fasi coinvolte (compositi interfacciali).

La rapida evoluzione dei materiali compositi è stata possibile grazie agli interventi e all'operatività sulla scala dimensionale, passando da quella macroscopica, con una dimensione caratteristica dell'ordine dei centesimi, di metro a quella sub-micronica e poi nanoscopica, corrispondente a milionesimi di metro.

Rispetto alla capacità di penetrazione nel tessuto produttivo, la storia dei compositi ha seguito un particolare andamento di cui è significativo il percorso del settore aeronautico.

Qui, nel complessivo arco di cento anni si è passati dalla originaria combinazione di legno e tela cerata impiegata dai pionieri per la realizzazione dei primi veicoli prototipali ai metalli leggeri rinforzati e non (Al, Ti, Al/SiC, Mg/C, Ti/C, superleghe, ecc.) per poi accedere alla classe dei compositi polimerici. In particolare, poi, se nel campo militare l'utilizzo di compositi in carboresina (per esempio resina epossidica rinforzata con fibra di carbonio) è stato introdotto con progressiva gradualità sin dal secondo conflitto mondiale fino allo sviluppo di aeromobili totalmente in composito, come il modello B-2B, veicolo con la peculiarità di risultare completamente invisibile ai radar, nell'aeronautica civile si sconta un ritardo temporale di circa vent'anni (per esempio Boeing-767), soprattutto a causa dell'irrinunciabile richiesta di un'estrema affidabilità dei materiali coinvolti e dei costi di produzione ridotti (Fig. 1). L'utilizzo, inoltre, dei nuovi materiali nel settore industriale autoveicolistico e negli altri ambiti applicativi connessi ai trasporti (per esempio treni, nautica, ecc.) risulta sfalsato di un ulteriore decennio, principalmente a causa dei costi di produzione che hanno richiesto un deciso abbattimento e dell'importante possibilità di produrre un gran numero di parti meccaniche in brevissimo tempo.

Nella fabbricazione dei compositi polimerici, la tipologia di matrici sintetiche utilizzate risulta in stretta relazione con la temperatura di esercizio a cui è destinato il materiale (Fig. 2).

Fig. 1

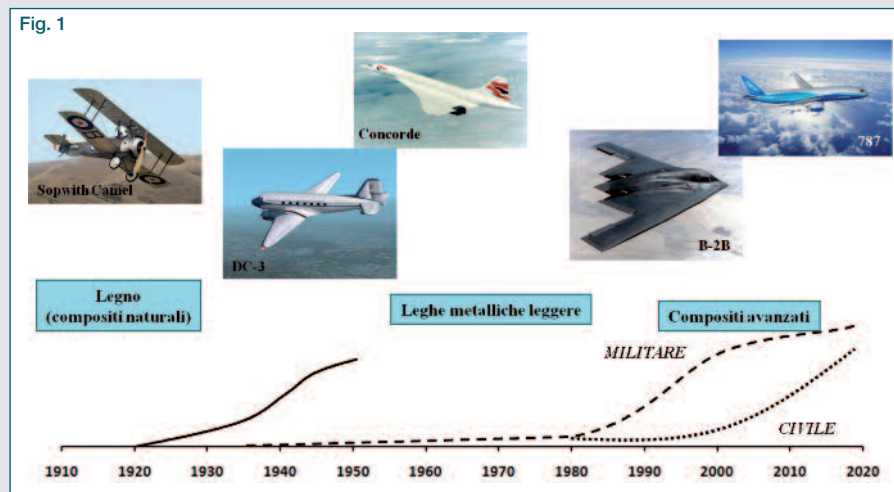
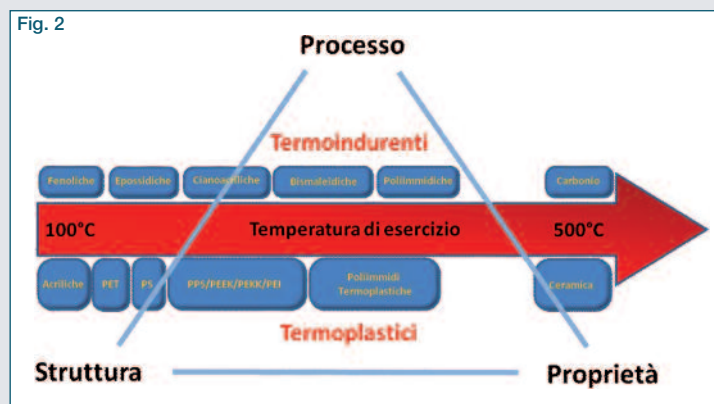


Fig. 2



Nell'ambito delle matrici in resina termoindurente, le più utilizzate, per temperature di alcune decine di gradi superiori a quella ambiente, sono la fenolica e l'epossidica, mentre a temperature superiori sono impiegate resine cianoacriliche, bismaleimidiche e poliimmidiche, fino alle matrici di puro carbonio adatte per applicazioni non strutturali a temperature di oltre 500 °C.

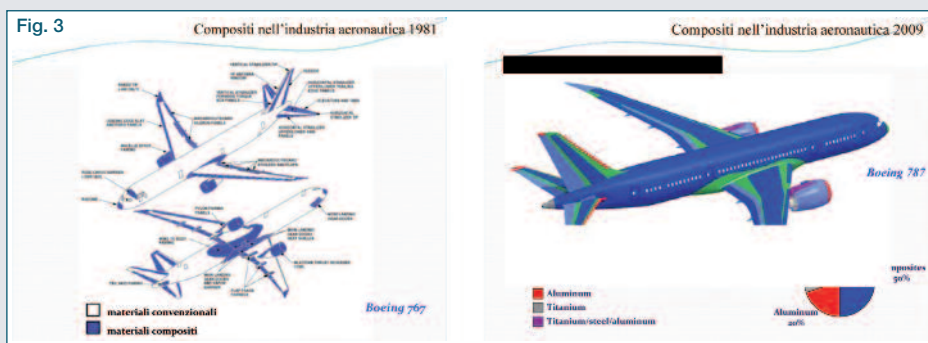
Le matrici polimeriche termoplastiche, i polimeri acrilici, il polietilene tereftalato (PET) ed il polistirene, risultano adeguati per fabbricare compositi destinati ad applicazioni abbastanza prossime a temperatura ambiente o inferiori.

Queste classi di polimeri lineari sono poi rimpiazzate da polimeri termoplastici ad alte prestazioni (per esempio polifenilensolfone, polietereeterchetone, polietereimidi, ecc.) e da termoplastici poliimmidici, per tutti gli utilizzi a temperature superiori a quella ambiente, e dalle matrici ceramiche quando il materiale è destinato ad applicazioni in cui la temperatura di esercizio raggiunge e supera i 500 °C.

Tra le diverse classi di materiali compositi (matrice metallica, matrice ceramica, carbon/carbon) quelli a matrice polimerica presentano le maggiori potenzialità, soprattutto nel campo aeronautico, per le incredibili proprietà meccaniche specifiche che li caratterizzano.

Questi materiali entrano ufficialmente nell'industria aeronautica civile nel 1981 con l'aeromobile Boeing-767. In questo tipo di veicolo il composito polimerico sostituisce inizialmente i materiali convenzionali

solo per il 15%. L'industria segue l'approccio tipico dell'innovazione incrementale sostituendo gradualmente pezzi, inizialmente metallici, di varie dimensioni, con una componentistica superiore in materiale composito (c.d. part-substitution). Soltanto successivamente l'industria passa all'innovazione radicale: intere parti dell'aeromobile vengono integralmente realizzate in composito polimerico. Così in meno di trent'anni (2009) il composito polimerico diventa il materiale strutturale primario per un avio-mobile ad uso civile: il Boeing-787 è infatti costituito per oltre la metà da composito polimerico. Questa seconda linea di sviluppo è ormai diffusamente applicata anche in Italia (ad esempio nello stabilimento di Grottaglie) dove interi blocchi dell'aeromobile e anche parti estese della



fusoliera del Boeing 787 risultano totalmente costituite in composito polimerico (Fig. 3). Anche in campo autoveicolistico, principalmente nel caso di auto da competizione o supersportive (per esempio Ferrari F150, Lamborghini Murcielago, Porsche Carrera GT, Ferrari 599) la carboresina costituisce attualmente il materiale strutturale primario

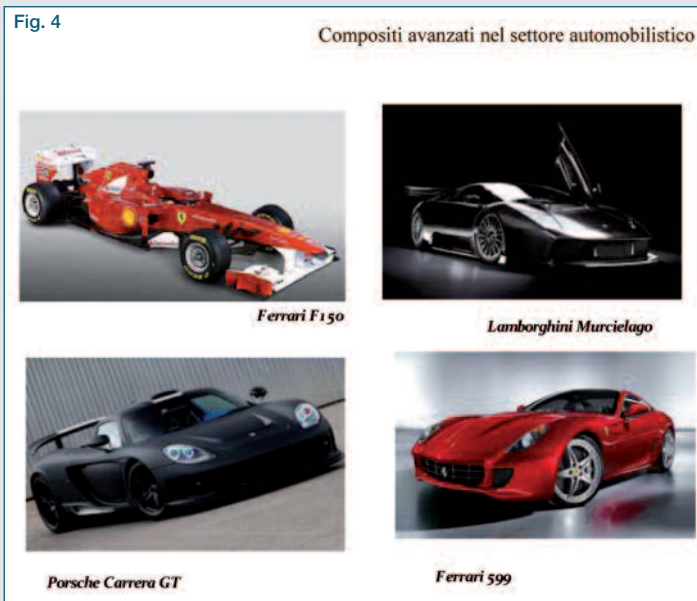
(Fig. 4). I compositi avanzati (vetroresine e carboresine) sono infine utilizzati con grandi vantaggi sia progettuali che realizzativi anche nel settore navale tanto di tipo militare che civile. Due esempi particolarmente significativi nell'ambito dei trasporti navali sono indicati dalla barca Visby Corvette realizzata in resina vinilestere rinforzata con fibra di carbonio e prodotta dalla società Kockums AB mediante la tecnologia del Vacuum Assisted Sandwich Infusion e la barca HMS Shoreham, realizzata invece in fibra di vetro mediante la tecnologia del Resin-infusion dalla società Vosper Thornycroft. I compositi polimerici sono materiali sintetici complessi, eterofasici, anisotropi e a comportamento viscoelastico, la cui esatta struttura chimica viene definita nel corso del loro processo di fabbricazione. In particolare, il grado di reticolazione, il tipo di interazioni interfacciali e l'intera struttura macromolecolare di un materiale composito si sviluppa durante la formatura del materiale e risulta in stretta relazione con le condizioni scelte (profilo termico, pressione applicata, ecc.).

Una medesima resina può sviluppare prestazioni meccaniche e chimico-fisiche anche molto diverse a seconda del processo di fabbricazione utilizzato. Sussiste pertanto una stretta interrelazione tra struttura, proprietà e processo e l'interdipendenza tra essi è oggetto di studio sperimentale e di modellazione nell'ambito della ricerca sui materiali. Analogamente, su scala industriale, si è sviluppata una stretta correlazione tra le prestazioni in esercizio dei materiali compositi, la loro progettazione ingegneristica e la tecnologia applicata per la loro fabbricazione (Fig. 5).

Lo studio dei materiali compositi è variegato e le competenze coinvolte sono tra le più ampie, spaziando dalla comprensione della fenomenologia di base, al design e dalla progettazione attraverso strumenti CAD, CAE e CAM, alla loro caratterizzazione meccanica e chimico-fisica (chemo-reologia). Lo sviluppo di questo ramo della scienza dei materiali richiede un approccio altamente interdisciplinare caratterizzato da competenze specifiche differenti tra loro, dall'ingegneria alla fisica, dalla chimica, al design. Pertanto è fondamentale la capacità di *fare rete* sia degli scienziati che operano su questi temi sia delle imprese che producono o lavorano con i nuovi materiali, condividendo, trasferendo e integrando le conoscenze acquisite ed assumendo un approccio eterogeneo, globale e cooperativo, affinché prodotto, processo e mercato possano opportunamente integrarsi.

L'utilizzo dei compositi polimerici è andato rapidamente diffondendosi anche grazie allo sviluppo di un ampio numero di tecnologie specifiche per la produzione di parti meccaniche di varie geometrie, dimensioni e in materiali diversi. La piena comprensione dei principi ingegneristici fondamentali coinvolti in ciascuna di queste tecnologie è ancor'oggi oggetto di studio sia a livello industriale che accademico, con l'obiettivo di realizzare componenti strutturali della migliore qualità. L'individuazione delle

condizioni ottimali per il processo di produzione industriale si basa su un esteso e costoso programma di prove sperimentali, tuttavia, grazie ai numerosi studi sull'analisi dei principi fondamentali della lavorazione dei compositi, è possibile una selezione razionale delle condizioni di processo, che permette di alleggerire le fasi di verifica sperimentale



necessarie a determinare il ciclo di fabbricazione più appropriato. La progettazione e la produzione di compositi avanzati comporta la soluzione di problemi di vario tipo (processo, invecchiamento, design, ecc.) che richiedono la descrizione di un sistema complesso coinvolgente trasporto di massa, energia e quantità di moto; reazioni simultanee in sistemi multifase; proprietà dei materiali e condizioni al contorno tempo-dipendenti.

La trasformazione chimico-fisica della matrice polimerica viene correlata al processo di lavorazione del composito mediante l'integrazione di modelli fisico-matematici dipendenti dal tipo di materiale in un modello più generale che tiene conto invece degli aspetti tecnologici dello specifico processo di fabbricazione coinvolto e degli effetti delle diverse variabili di processo, al fine di dedurre l'influenza globale sullo sviluppo della struttura polimerica.

L'applicazione di questa tecnica di modellazione di processo ha avuto inizio nel campo delle resine termoidurenti e dei loro compositi negli anni Ottanta del secolo scorso.

Si è sviluppato un modello generale di processo adattabile a ciascun caso specifico articolato in sottomodelli. Di questi, un primo è finalizzato alla descrizione della cinetica chimica di trasformazione della matrice, processo responsabile della struttura finale del composito. In particolare, il modello termocinetico predice il calore esotermo della reazione e il grado di cura raggiunto in funzione del tempo e della temperatura di processo. Utilizzando inoltre il modello reologico per descrivere l'evoluzione della viscosità in funzione del tempo e della temperatura e combinandolo a quello termocinetico, si genera il modello chemoreologico che predice l'evoluzione della viscosità della matrice reattiva in funzione del grado di cura e della temperatura del processo di polimerizzazione. Il modello chemoreologico fornisce, inoltre, il tempo richiesto alla resina per raggiungere il punto di gelazione una volta che siano state definite le varie condizioni di processo. Il terzo sottomodello è quello del flusso, il quale rappresenta e predice la distribuzione del contenuto di resina, oltre allo spessore finale del composito. Obiettivo di questo sottomodello è la previsione delle caratteristiche di cura del composito finale e le condizioni necessarie per ridurre la formazione di volume libero (il modello può infatti fornire la frazione di volume libero e la sua distribuzione dimensionale nel composito curato nelle diverse condizioni).

Per i processi non isotermi è poi necessario un modello di trasferimento del calore combinato con il sottomodello chemoreologico e cinetico per ottenere il grado di cura, la temperatura e la viscosità del sistema, in funzione del tempo nelle varie regioni del composito. In particolare, il modello termocinetico descrive il grado di cura della resina, α , in funzione della temperatura e del tempo ed è il primo passo verso la costruzione del modello complessivo, essendo esso un prerequisito per tutti gli altri sottomodelli. La calorimetria differenziale a scansione (DSC) è stata ampiamente impiegata per la determinazione del grado di avanzamento della reazione di cura, assumendo che il calore svolto durante la reazione di polimerizzazione risulti proporzionale all'estensione complessiva della reazione, data dalla frazione di gruppi

reattivi consumati. Seguendo questo approccio il grado di avanzamento della reazione, α , è definito come:

$$\alpha = H(t)/H_T \quad (1)$$

Dove $H(t)$ è il calore sviluppato nell'intervallo di tempo compreso tra l'inizio della reazione ed un generico momento, t , e H_T è il calore complessivo sviluppato, calcolato integrando l'area totale sotto la curva del DSC. Benché la lavorazione delle matrici termoidurenti coinvolga reazioni chimiche di una certa complessità, diverse semplici equazioni sono state proposte per descrivere il loro andamento generale come un processo cinetico globale nella forma:

$$d\alpha/dt = K(\alpha_m - \alpha)^n \quad (2)$$

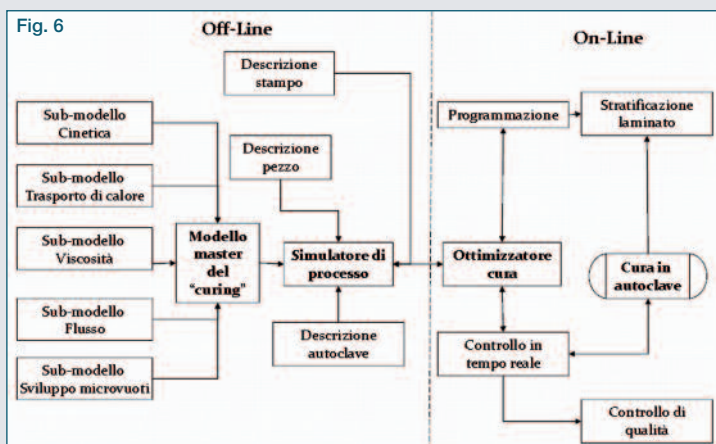
dove K è una costante cinetica dipendente dalla temperatura (espressione di Arrhenius), α_m rappresenta un fattore controllato dalla diffusione ed n è l'ordine di reazione. E' stata trovata una semplice dipendenza lineare per esprimere la relazione empirica tra α_m e T :

$$\alpha_m = pT + q \quad (3)$$

L'abilità del modello a rappresentare l'andamento cinetico viene verificata confrontando le previsioni basate sulle equazioni sopra indicate con i risultati sperimentali ottenuti da esperimenti calorimetrici (DSC) isotermi e non isotermi. Il processo di lavorazione e le caratteristiche finali di un materiale termoidurente dipendono sia dalla composizione chimica che dal grado di reticolazione raggiunto prima del punto di gelazione. La viscosità dipende dalla distribuzione dei pesi molecolari e rappresenta una delle proprietà più importanti nella lavorazione dei polimeri. L'andamento reologico di un sistema reattivo è governato da due effetti: il primo è relativo ai cambiamenti della struttura molecolare indotti dalle reazioni di cura ed il secondo è associato alla variazione della mobilità dei segmenti determinata dalle variazioni di temperatura. Il modello chemoreologico adottato può essere scritto nella forma seguente:

$$\mu(T, \alpha)/\mu(T) = (gM_w(\alpha)/M_w)^{3.4} \exp[C_1(T_r - T_{g0})/(C_2 + T_r - T_{g0})]/\exp[C_1(T_r - T_{g0})/(C_2 + T_r - T_g(\alpha))] \quad (4)$$

Modello cinetico e chemoreologico vengono integrati in un modello di processo generale matematicamente complesso che tiene conto sia della generazione sia del trasferimento del calore. La forte influenza delle condizioni di processo sulla struttura di un laminato composito e sulle sue proprietà così come su considerazioni di carattere economico è una realtà e numerosi studi in questo campo stanno dimostrando sempre più che l'approccio modellistico costituisce uno strumento validissimo per la soluzione del problema della fabbricazione dei materiali compositi a matrice termoidurente relativamente alla scelta delle caratteristiche della matrice e delle condizioni di processo (Fig. 6).



La perdita delle caratteristiche meccaniche e chimico-fisiche dei compositi in condizioni di ciclaggio termico, l'elevata umidità e la sollecitazione meccanica a fatica risultano significativamente influenzate dalla degradazione della matrice associata sia alla plasticizzazione indotta dall'umidità che al danneggiamento micromeccanico. In determinate condizioni di temperatura e umidità, l'acqua assorbita, agendo da plasticizzante ed agente di crazing per le resine epossidiche riduce l'integrità meccanica e chimica del composito.

Il processo di danneggiamento è governato dall'azione sinergica dell'umidità assorbita e della temperatura, determinando un aumento di peso nei campioni esposti a variazioni cicliche di temperatura. Tali incrementi ponderali sono stati attribuiti all'intrappolamento di umidità durante il microcracking della resina, giacché non si osservavano variazioni nella temperatura di transizione vetrosa. Studi approfonditi compiuti su compositi grafite/resina-epossidica per applicazioni aerospaziali hanno rivelato l'esistenza di due principali meccanismi di degradazione idrotermica per questi materiali: difetti microscopici nella struttura molecolare reticolata della fase matrice e difetti macroscopici come vuoti, bolle e fibre distaccatesi o fratturatesi durante la lavorazione e la vita del composito.

La struttura, la funzionalità e la composizione dei costituenti la matrice, così come le condizioni di processo, influenzano il grado di reticolazione risultante e le proprietà finali del polimero reticolato. Infatti malgrado sia stato a lungo erroneamente applicato il concetto del reticolo omogeneo infinito per descrivere la morfologia di qualunque resina termoindurente, appare più realistica l'ipotesi della presenza di regioni densamente reticolate immerse in una matrice a minore densità di reticolazione. L'influenza di questo tipo di struttura della matrice sulla durabilità in ambienti aggressivi, il modo di fratturarsi e le proprietà dei compositi a base epossidica sono stati ampiamente investigati.

La cura delle matrici termoindurenti ad elevate prestazioni (per esempio epossidiche), tuttavia, può risultare completa solo ad alta temperatura, dove la degradazione chimica o la formazione di un network eterogeneo sono favoriti sia dalla limitata diffusione, dovuta alla vetrificazione del sistema, che dalla presenza di meccanismi di reticolazione variamente attivati. Le proprietà meccaniche di sistemi compositi curati in maniera parziale sono state frequentemente ritenute come le migliori

ottenibili, tuttavia un processo di cura incompleto riduce la durabilità di questi materiali all'invecchiamento ambientale a lungo termine.

È difficile stabilire relazioni tra la composizione chimica, le variabili di processo e le caratteristiche ottimali nella vita reale senza tener conto anche dell'influenza del percorso tempo-temperatura sulla struttura molecolare durante la prima fase della cura, quando nel sistema si verifica la gelazione, e nella post-cura finale di questi materiali (Fig. 7). Quando un materiale eterogeneo viene esposto all'umidità, si inducono numerosi cambiamenti nella struttura polimerica che dipendono dall'affinità all'acqua delle fasi coinvolte ed al suo meccanismo di assorbimento. Le specie assorbite sono presenti nel polimero vetroso in due forme diverse: la prima è in forma disciolta nella resina compatata alla concentrazione di equilibrio, mentre la seconda forma è all'interno della porosità caratteristica della struttura vetrosa di non equilibrio. A basse attività, l'assorbimento di gas e vapori è quindi descritto dalla sovrapposizione della legge di Henry ad una isoterma di Langmuir. Il termine relativo alla legge di Henry è in genere attribuito alla soluzione molecolare del penetrante nella matrice vetrosa, mentre l'assorbimento di Langmuir è il risultato dell'inserimento delle molecole assorbite nel numero finito di spazi esistenti nella matrice polimerica. Ad elevate attività, però l'assorbimento di vapore spesso coinvolge forti deviazioni positive dalla legge di Henry che non possono essere semplicemente spiegate mediante la teoria delle soluzioni di Flory-Huggins, ma vanno interpretate considerando la tendenza delle molecole ad aggregarsi. Le molecole d'acqua combinano la tendenza a clusterizzare ed elasticizzare la matrice epossidica con caratteristiche di facile diffusione nel polimero attraverso le fibre del composito. In genere, la morfologia, la superficie ed il tipo di trattamento di superficie della fibra è influenzata negativamente dalla presenza di umidità assorbita. Il polimero non costituisce una barriera efficace alla diffusione dell'acqua attraverso le fibre e porta alla degradazione della matrice, delle fibre e dell'interfaccia (Fig. 8).

L'introduzione delle cariche nanoscopiche nell'ambito dei compositi polimerici ha ampliato enormemente le potenzialità applicative di questi importanti materiali. Ad esempio, le plastiche ottiche possono ora essere rinforzate o funzionalizzate senza perdere le proprie caratteristiche di trasparenza per le ridottissime dimensioni della carica introdotta (miliardesimi di metro). Una plastica ottica può essere resa fluore-

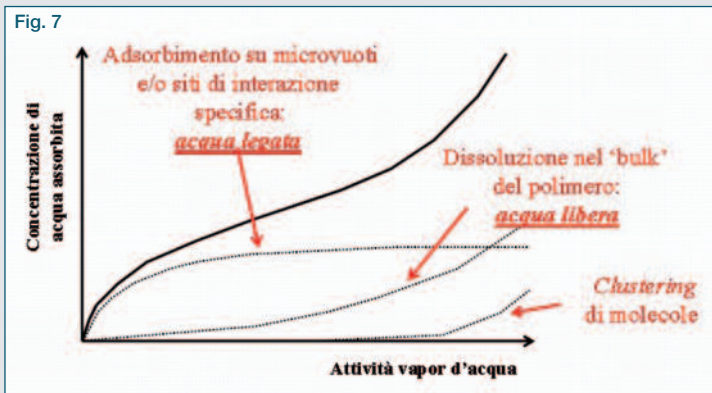
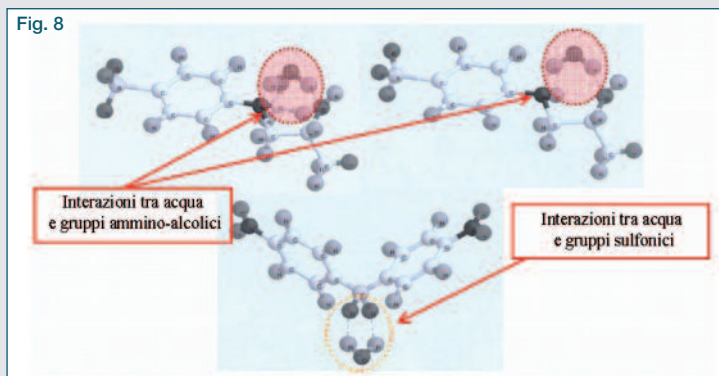


Fig. 8



scente, magnetica, radiopaca, antistatica o semplicemente colorata pur rimanendo perfettamente trasparente. Nell'ambito di questi nanocompositi la carica può essere costituita sia di nano-particelle ceramiche che metalliche ed anche consistere in nanostrutture unidimensionali, come i nanotubi di carbonio (CNT), o bidimensionali, come il grafene, gli organosilicati, ecc. Queste nanostrutture introducono ulteriori importanti caratteristiche legate alla loro eccezionale conducibilità elettrica e termica e alle incredibili caratteristiche meccaniche. Polimeri caricati con grafene risultano poi estremamente impermeabili ai gas per l'elevatissimo valore di tortuosità che li caratterizza, oltre ad essere radio-assorbenti e quindi adatti per lo schermaggio elettromagnetico, antistatici, idrorepellenti per l'apolarità della carica, stabili alla fiamma ed alla radiazione ultravioletta per la loro capacità di catturare radicali liberi, ecc.

La nanostrutturazione della carica del composito consente anche l'accesso a proprietà non disponibili su scala massiva, proprietà definite mesoscopiche, tra cui particolarmente importanti sono la risonanza di plasma dei metalli (assorbimento nella regione spettrale del visibile), il superparamagnetismo. Queste proprietà sono tutte controllabili finemente variando la dimensione della nanoparticella e questo importante concetto viene solitamente espresso aggiungendo uno sviluppo verticale alla tavola periodica degli elementi (tavola periodica tridimensionale), che sta appunto ad evidenziare la possibilità di variare le proprietà anche delle sostanze elementari semplicemente modificandone la dimensione. In definitiva le proprietà di un materiale composito possono essere progettate "su misura" manipolando la sua struttura a diverse scale dimensionali andando da quella macroscopica fino a giungere a quella atomico-molecolare.

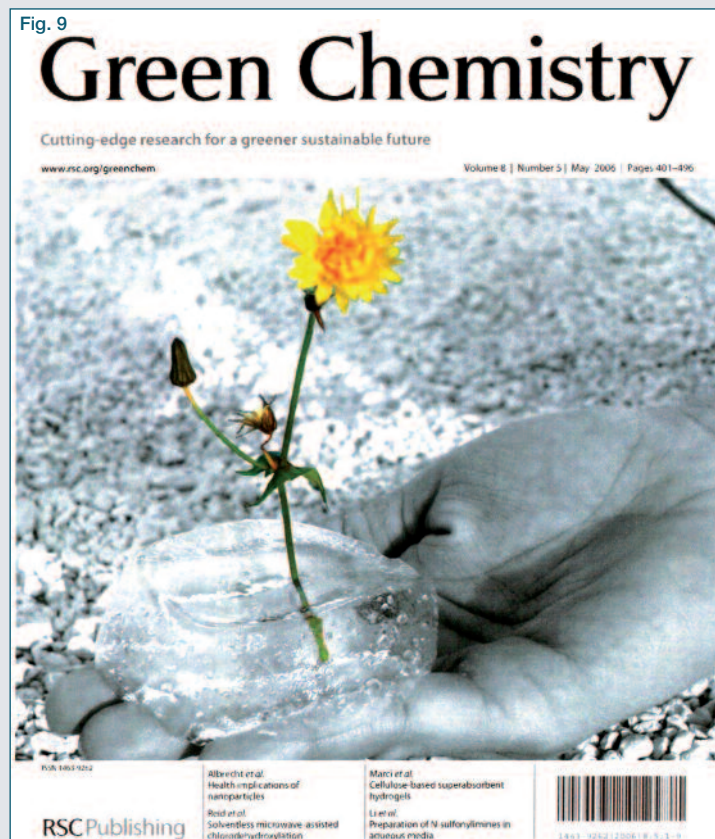
Molti altri materiali avanzati e *smart materials* possono essere realizzati in composito polimerico: tra questi particolarmente importanti sono i sistemi a base di polimeri superassorbenti, come la carbossimetilcellulosa, in grado di assorbire quando sono allo stato secco oltre due litri di acqua per grammo di polimero, legandola ai gruppi polari (ossidril) presenti nella propria struttura altamente idrofila (Fig. 9). Questi materiali risultano strutturalmente caratterizzati da una diffusa microporosità prodotta per inversione di fase in un liquido non solvente e risultano derivati da sostanze di origine naturale; quindi sono biodegradabili e di notevole importanza nell'ambito della chimica sostenibile.

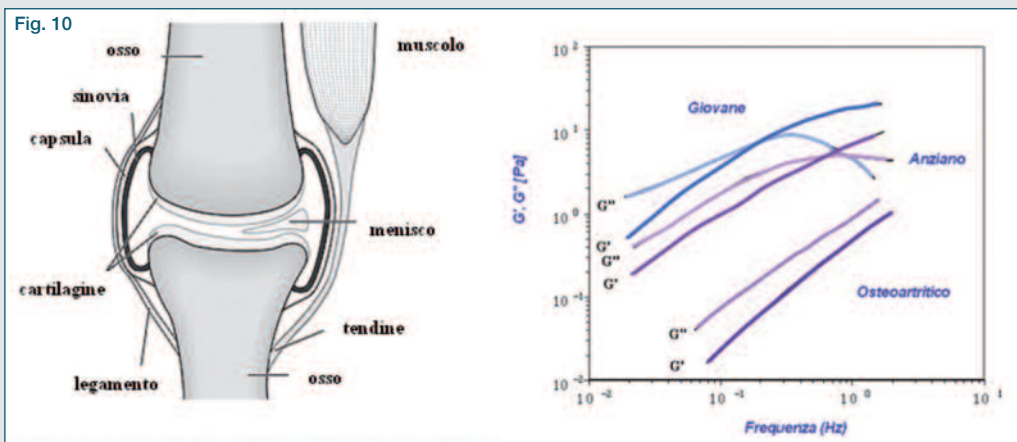
L'assemblaggio spontaneo di oggetti nanometrici è la strategia princi-

pale che la Natura adotta per creare strutture organiche macroscopiche. Esempio lampante sono i tessuti biologici ed gli organi per i quali un millenario processo evolutivo ha conferito loro composizioni e microarchitetture tali da consentire l'espletamento di funzioni uniche e complesse. Ad oggi, non esistono tecnologie grazie alle quali sia possibile replicare artificialmente le caratteristiche microstrutturali dei tessuti biologici o realizzare dispositivi in grado di assolvere alle medesime funzioni con la stessa efficienza ed affidabilità. Sintetizzare la molteplicità delle proprietà micro e macroscopiche dei tessuti in poche parole è un'operazione quanto meno riduttiva. Tuttavia, è possibile definire una serie di caratteristiche comuni alla maggior parte di questi. In particolare, i tessuti biologici sono eterogenei, anisotropi e viscoelastici.

L'eterogeneità si manifesta in diverse scale dimensionali. A livello macromolecolare, i tessuti sono costituiti da fibrille, membrane, aggregati proteici circondati da una matrice viscosa ricca a sua volta di glicoproteine, soluti ad alto e basso peso molecolare. Ad un livello più alto sono presenti cellule, sia isolate sia sotto forma di cluster, che interagiscono in varia misura con la matrice proteica circostante. Infine, a livello macroscopico, è possibile scorgere nella gran parte dei tessuti, aree che differiscono per densità, struttura e forma. Si pensi ad alcuni tipi di ossa ove è presente una parte corticale compatta ed una parte profonda spongiforme; oppure le arterie, costituite da tre strati concentrici, endotelio, tunica media (elastica e cellularizzata) e tunica avventizia (fibrosa). La precisa disposizione spaziale delle fasi liquide, solide e cellulari conferisce al tessuto specifiche caratteristiche biolo-

Fig. 9





giche e meccaniche. In particolare, l'anisotropia sorge dalla disposizione spaziale di elementi fibrosi, specialmente fibre e fasci di fibre di collagene, come ad esempio tendini e derma. Sebbene questi abbiano una composizione macromolecolare relativamente simile (per la maggior parte costituiti da fibre di collagene) la specifica disposizione spaziale dei micro costituenti è tale da determinare comportamenti meccanici marcatamente differenti, in ragione delle differenti funzioni cui i due tessuti devono espletare. Nei tendini, le fibre collaginee sono densamente impacchettate e si sviluppano pressoché parallelamente all'asse del tendine, costituendo così una struttura molto resistente agli sforzi monoassiali, ovvero quelli cui i tendini sono maggiormente soggetti. Al contrario, il derma è principalmente formato da fasci di fibre più lasse e disposte casualmente nello spazio, la qual cosa conferisce al derma un'eccellente flessibilità e recupero elastico necessario per accomodare il moto delle articolazioni, pur essendo robusto abbastanza per resistere agli insulti meccanici provenienti dall'ambiente esterno. I fluidi biologici, acqua in cui sono solubilizzate proteine, glicoproteine, ioni, zuccheri, permeano poi gli interstizi della fase fibrillare solida, formando un materiale composito viscoelastico, ovvero caratterizzato da un comportamento meccanico intermedio tra quello di un solido elastico (capace di resistere ad una deformazione) e fluido viscoso (capace di rispondere ad una velocità di deformazione). I tipi di interazioni fra fase solida e fase liquida e loro composizione molecolare determinano il comportamento viscoelastico del tessuto. Esempio di queste complesse relazioni struttura-composizione-risposta, nell'ambito della viscoelasticità, è il liquido sinoviale-superfici articolari del ginocchio. Il liquido sinoviale è un fluido costituito da acqua al cui interno sono solubilizzati polisaccaridi (acido ialuronico), proteoglicani e ioni. Le mutue interazioni tra questi componenti determinano le caratteristiche viscoelastiche del liquido. In Fig. 10 è riportato lo spettro in frequenza del liquido sinoviale in varie condizioni.

I moduli G' e G'' sono i moduli elastici e dissipativi rispettivamente e forniscono un'indicazione del comportamento viscoelastico del materiale in questione. Un G' molto più alto di G'' è indicativo di un materiale il cui comportamento è più simile ad un materiale elastico. Al contrario G'' maggiore di G' indica che il materiale ha un comportamento da fluido viscoso. In condizioni fisiologiche ottimali (coppia di curve più

in alto nel diagramma) il sinovio mostra le caratteristiche di fluido viscoso a basse velocità di deformazioni ($G'' > G'$), mentre si osserva un'inversione di comportamento ($G' > G''$) per velocità di sollecitazione più elevate. Questo comportamento ha una chiara spiegazione biomeccanica: per movimenti lenti dell'articolazione, il sinovio deve scorrere sulle superfici articolari per lubrificarle costantemente; per movimenti più rapidi, ad esempio durante una corsa, l'aumentata componente elastica fa sì che il liquido sinoviale partecipi attivamente al sostegno dell'articolazione fungendo da ammortizzatore.

In soggetti anziani, la composizione molecolare del liquido sinoviale si altera, in particolare si osserva una diminuzione del peso molecolare della componente polisaccaride del liquido. Ciò si traduce in complessivo decremento della risposta meccanica. Il fluido continua e mostra una transizione di comportamento viscoso/elastico, ma rispetto al caso precedente, questa avviene per velocità di deformazione più elevate, a dimostrazione della diminuita capacità di un sinovio "anziano" di sostenere attivamente carichi meccanici. In condizioni patologiche, ovvero di sinovio prelevato da ginocchio osteoartritico, la transizione è assente in un vasto intervallo di velocità di deformazioni. La comprensione di tali complessi meccanismi alla base della biomeccanica del liquido sinoviale ha consentito di sviluppare una soluzione biomimetica al problema dell'osteoartrite. L'iniezione, in situ, di polisaccaridi (Hyalgan) simili a quelli nativi, consente di ripristinare le funzioni ammortizzanti del sinovio fisiologico. La risposta in frequenza di un sinovio, seppure osteoartritico, ma trattato con Hyalgan è molto simile a quella di un sinovio fisiologico.

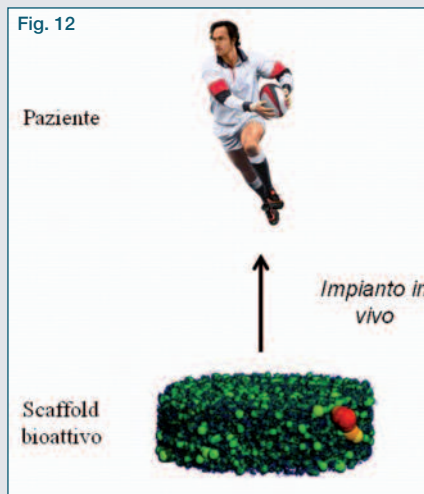
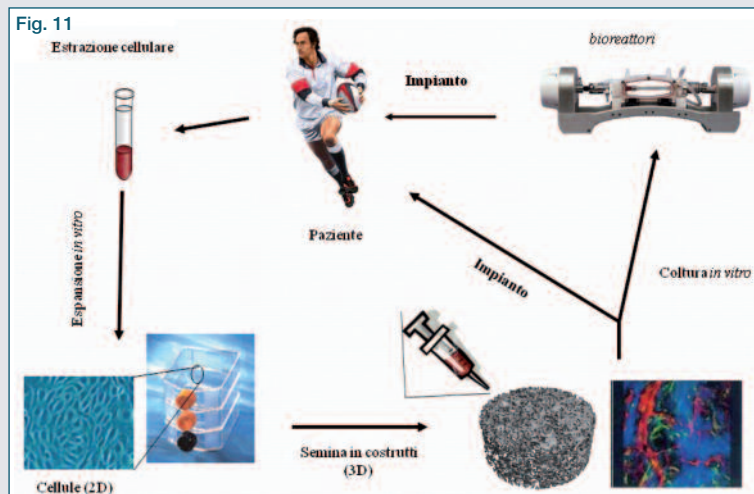
Approcci biomimetici di questo tipo, sono generalizzabili in vari contesti e non limitati al solo intervento nella composizione macromolecolare di un sostituto. Tali approcci sono stati utilizzati variamente negli ultimi anni per realizzare diversi sostituti dei tessuti. In particolare, mutuando le tecnologie di manifattura dei materiali compositi al campo biomedicale, è stato possibile fabbricare sistemi protesici che possiedono caratteristiche microstrutturali e meccaniche analoghe a quelle dei tessuti naturali. In particolare, il disco intervertebrale ben si presta per un'operazione del genere. Esso è costituito da un nucleo polposo gelatinoso, attorno al quale sono avvolte concentricamente fibre di collagene in maniera elicoidale. Usando la tecnologia del *filament winding* si è prodotto un sostituto del disco costituito da lamine concentriche fibrorinforzate avvolte attorno ad un nucleo gelatinoso. Contrariamente a quanto viene proposto con approcci di tipo tradizionale, ove protesi metalliche sono largamente utilizzate, la scelta opportuna di materiali compositi polimerici consente di poter realizzare organi strutturali come mandibola ed anca. Ovviamente, l'utilizzo di materiali metallici porta con sé l'indubbio vantaggio di poter usufruire di tecnologie di processo ben consolidate e versatili. Le protesi metal-

liche hanno inoltre un'alta affidabilità, per contro le caratteristiche meccaniche di tali protesi non sono paragonabili a quelle dei tessuti naturali. Un esempio su tutti è costituito dalle protesi d'anca. Le protesi in titanio hanno un modulo elastico di circa uno/due ordini di grandezza maggiore di quello dell'osso corticale, la qual cosa conduce ad un eccessivo schiacciamento dell'osso in punta alla protesi e riassorbimento dell'osso attorno a questa con conseguente mobilitazione. Per contro, l'utilizzo accurato dei compositi consente di poter modulare le caratteristiche meccaniche della protesi a seconda dell'ambiente in cui essa deve operare. Mediante la tecnica del *drop off ply*, si è potuto realizzare una protesi d'anca in fibra di vetro e resina poliestere la cui particolare disposizione delle fibre conferisce alla protesi una rigidità analoga a quella del complesso anca-femore naturale. Tali dispositivi compositi, sebbene abbiano portato notevoli elementi di innovazione nel campo biomedicale, sostituiscono un numero limitato di funzioni dei tessuti od organi che vanno a rimpiazzare. In particolare questa tipologia di dispositivi è volutamente progettata e realizzata in modo da poter essere innestati in vivo ed essere funzionanti prontamente e per un lungo periodo. Tale scelta evidenzia una semplicità di struttura e modesta integrazione con i tessuti biologici circostanti.

Una strategia completamente differente, mirante a rigenerare interi tessuti od organi in vitro, da poter successivamente impiantare in vivo, è l'ingegneria dei tessuti, o Tissue Engineering. Questa si fonda sulla sapiente combinazione di cellule, materiali e condizioni di coltura cellulare. In particolare cellule, differenziate o staminali, sono seminate in substrati (scaffold) polimerici biodegradabili che costituiscono per l'appunto un'impalcatura provvisoria per le cellule e per il tessuto che esse generano in vitro. Tale sistema bioibrido, costituito da cellule e tessuto biologico integrato ad un supporto sintetico, viene poi impiantato nella sede anatomica di interesse (Fig. 11).

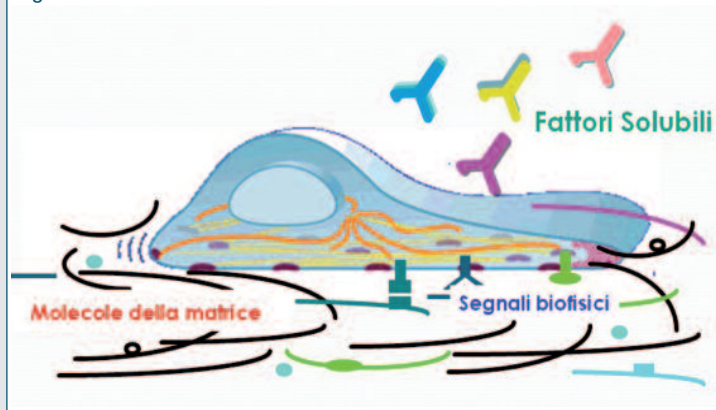
Si può arguire che la scelta del tipo cellulare, le caratteristiche biofisiche e biochimiche dello scaffold unitamente alle condizioni di coltura cellulare, sono tutti e tre aspetti cruciali per il buon esito dell'operazione. In particolare, lo scaffold non deve limitarsi a fornire adeguato sostegno meccanico alle cellule e tessuto di neoformazione, ma deve contenere

una serie di segnali molecolari in grado di replicare, almeno in parte, il contesto biologico in cui la cellula si trova e nel quale esplica correttamente i suoi processi di adesione, proliferazione e biosintesi. In accordo a tale approccio, sono stati rigenerati in vitro differenti tipologie di tessuti biologici. Membrane bioattive di supporto sono state impiegate con successo per ricreare epitelio intestinale ed epidermide. Tali tessuti, sebbene molto semplici da un punto di vista strutturale, si sono dimostrati funzionali ed hanno aperto la strada a sperimentazioni differenti che hanno coinvolto tessuti maggiormente complessi. È stata infatti dimostrata la possibilità di realizzare in vitro complessi derma/epidermide a partire da scaffold di collagene in grado di ospitare fibroblasti dermali, negli strati più profondi, e cheratinociti in superficie. La segregazione delle due tipologie cellulari ha condotto alla formazione di un tessuto derma-equivalente sormontato da strati di epidermide. È interessante notare come la presenza di due differenti tipologie cellulari è necessaria per lo sviluppo di una membrana basale di collegamento tra derma ed epidermide nonché per lo sviluppo di papille dermali che solitamente si osservano nella pelle naturale. Queste sperimentazioni hanno dimostrato che segnali molecolari, sia esogeni sia secreti dalle cellule, sono di cruciale importanza per la maturazione di un tessuto funzionale. Tuttavia vi è da sottolineare che tali studi sono principalmente di carattere dimostrativo: una massiva implementazione clinica di un approccio del genere, con le attuali conoscenze e tecnologie è molto difficile. Le fasi di espansione e coltura cellulare in vitro sono molto delicate, costose e lunghe (da giorni fino a qualche settimana). Per molti tessuti, invece, i tempi di richiesta ed impianto prevedono tempi molto più rapidi. Si pensi ad esempio ai trapianti di derma necessari ai grandi ustionati, oppure a coloro che necessitano interi segmenti di osso da impiantare. Per tali casi, attendere tempi così lunghi è assolutamente improponibile, pertanto ancora oggi il *gold standard* per talune patologie è rappresentato dall'autotrapianto o dal trapianto eterologo. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie alle sensazionali scoperte in biochimica e nella scienza dei materiali, si sta facendo strada un approccio leggermente differente dall'ingegneria dei tessuti, ma ugualmente promettente e di più rapida implementazione. Rispetto allo sche-



ma classico, la *in situ* Tissue Engineering, si propone di impiantare direttamente in vivo uno scaffold acellularizzato, ma bioattivo, eliminando così lo stadio di coltura in vitro del sistema cellula-scaffold. In altri termini tale approccio intende realizzare dispositivi in grado di sfruttare e promuovere i naturali processi rigenerativi del corpo umano (Fig. 12).

Fig. 13



Sebbene tale approccio induca le problematiche della gestione in vitro di sistemi bioibridi, comunque necessita di avere a disposizione scaffold contenenti e trasmettere una moltitudine di segnali, siano essi biofisici che biochimici, tali da reclutare dapprima le cellule dai tessuti circostanti, e successivamente di stimolarle a compiere i processi di rigenerazione tissutale.

Pertanto sono stati realizzati scaffold per differenti tipi di tessuto: osso, cartilagine, legamenti ed altro. In particolare, per il tessuto osseo, è dimostrato che la presenza di una fase minerale di idrossiapatite all'interno di scaffold polimerici porosi (ad esempio in policaprolattone) promuova non solo l'integrazione con il tessuto osseo circostante, ma anche la deposizione di neotessuto da parte degli osteoblasti reclutati dalle regioni circostanti. Per un tale sistema è necessario modulare bene le caratteristiche meccaniche e di biodegradabilità dello scaffold bioattivo, giacché questo deve sostituire l'osso nella prima fase post impianto fornendo un adeguato sostegno meccanico, ma esso deve degradarsi all'interno dell'organismo a una velocità paragonabile alla velocità di deposizione di neotessuto. Ciò, ovviamente è fortemente dipendente dal tipo di tessuto in questione. Nel caso dell'osso, i tempi di biosintesi oscillano tra i 6 e 12 mesi.

La *in situ* Tissue Engineering non è stata applicata solo nel caso di tessuti compatti. Un esempio è fornito dagli scaffold per la rigenerazione del nervo periferico. Sebbene il corpo umano sia in grado di rigenerare spontaneamente eventuali lesioni al nervo periferico, questo processo viene bloccato dalla tendenza dell'organismo a cicatrizzare. Più in dettaglio, nel caso in cui vi sia una recisione di un nervo periferico, in corrispondenza del sito del danno si innesca un naturale processo infiammatorio con conseguente rilascio di citochine e richiamo di cellule macrofagiche e miofibroblasti. Questi innescano un processo di cicatrizzazione che isola i due segmenti nervosi, impedendo la ricrescita assonale. Per ripristinare la corretta rigenerazione nevosa, bisogna quindi impedire dapprima l'accesso dei miofibroblasti e fornire poi ai neuroni una guida in modo che essi possano ricrescere senza impedimenti. In quest'ottica è stato sviluppato un sistema tubolare biodegradabile in grado di effettuare tale segregazione cellulare in vivo. Le pareti del tubo sono realizzate in una schiuma di collagene i cui pori creano una barriera per l'invasione dei miofibroblasti, ma al contempo

garantiscono lo scambio di nutrienti e segnali dall'esterno verso l'interno della guaina tubolare.

Nonostante tali risultati promettenti forniti da questi e moltissime altre evidenze sperimentali, la Tissue Engineering, unitamente alla *in situ* Tissue Engineering, non sono impiegate in maniera massiva in ambito clinico, anzi vengono perseguite solo allorché trattamenti terapeutici convenzionali falliscono. Ciò è plausibilmente dovuto alla nostra scarsa comprensione delle complesse dinamiche di interazione cellula-materiale e di come la presenza/assenza di determinati segnali possa stimolare specifici processi biologici. Nel loro ambiente naturale le cellule sono esposte ad una moltitudine di segnali di diversa natura. Esistono infatti segnali biochimici (citochine, fattori di crescita, ormoni, proteine e polisaccaridi) e segnali biofisici (proprietà meccaniche, segnali topografici, campi elettrici). Tali segnali evolvono nello spazio e nel tempo e le mutue interazioni cellule-materiale extracellulare stabiliscono e governano tali evoluzioni. La mancanza di consapevolezza di questa schiera di segnali rende l'intero processo della Tissue Engineering poco riproducibile (Fig. 13).

Pertanto, negli ultimi anni, parallelamente allo sviluppo di scaffold bioattivi, si è assistito ad una forte spinta verso lo studio di quei meccanismi biologici fondamentali che regolano le interazioni cellula-materiale. Tecnologie di micro-e nano-manipolazione sono state impiegate per funzionalizzare in maniera controllata piattaforme sintetiche con specifici segnali molecolari in modo da poter permettere uno studio sistematico delle suddette interazioni.

Uno dei prerequisiti dell'efficacia di un qualsivoglia trattamento che impieghi l'utilizzo di scaffold è la promozione dei meccanismi di adesione e colonizzazione sulle superfici materiali che costituiscono lo scaffold. Senza una corretta adesione le cellule vanno incontro a morte programmata, una scarsa invasione e colonizzazione dello scaffold comporta zone di questo prive di tessuto di neoformazione funzionale. È sorta quindi una fiorente letteratura in cui sono state presentate differenti strategie di coniugazione di segnali adesivi su superfici sintetiche. Tra questi si annoverano sia oligopeptidi (RGD e IKVAV) o intere proteine (collagene, laminina e fibronectina). La presenza o assenza del segnale adesivo non è il solo requisito, anche la disposizione spaziale di tali segnali ha profonde influenze sul comportamento cellulare. Caratteristiche, quali gradienti spaziali di concentrazione di segnale, *spacing* di domini bioattivi, si sono mostrati altrettanto importanti nel guidare i processi di adesione e migrazione cellulare.

La direzione che la ricerca nel campo dell'ingegneria dei tessuti sta prendendo consiste nell'integrazione di segnali molecolari multipli e su diverse scale dimensionali (da quella nanometrica) in dispositivi sintetici tridimensionali. Solo mediante la conoscenza di come le cellule interagiscono con lo spazio extracellulare e come questo influenza il fatto cellulare, potremo costruire scaffold bioattivi capaci di ripristinare appieno le funzioni di organi o tessuti. Questo potrà avvenire solamente grazie ad un'integrazione di conoscenze e tecnologie appartenenti a diversi campi della scienza, quali chimica, ingegneria, fisica, biologia e medicina.