

anno II - N° 4 - LUGLIO/AGOSTO 2018



La Chimica e Industria online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



ISSN 2283-544X

**In questo numero si parla di:
scale-up, biotecnologie, materiali funzionali, biosensori**

IL TUO BUSINESS NON CONOSCE CONFINI.



JEEP COMPASS. BORN TO BE WILD.

Jeep. è un marchio registrato di FCA US LLC.

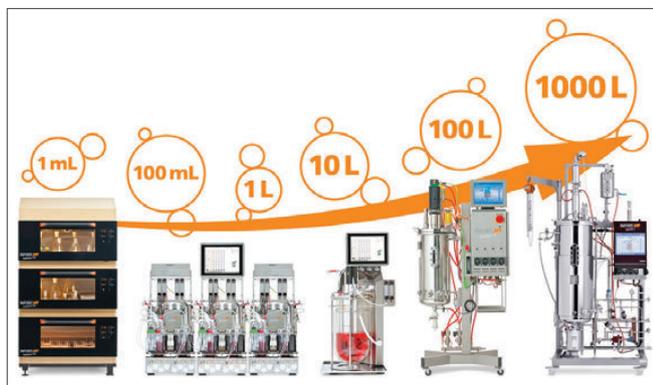
Gamma Compass: Consumo di carburante ciclo misto (l/100 km): 6.9 - 4.4; emissioni CO₂ (g/km): 160 - 117 con valori omologati determinati in base al ciclo NEDC di cui al Regolamento (UE) 692/2008. I valori sono indicati a fini comparativi e potrebbero non riflettere i valori effettivi.

Jeep[®]

THERE'S ONLY ONE



LO SCALE-UP È INGEGNERIA CHIMICA, MA I PROBLEMI NASCONO NELLA MANCATA CONSIDERAZIONE DEGLI ASPETTI CHIMICI



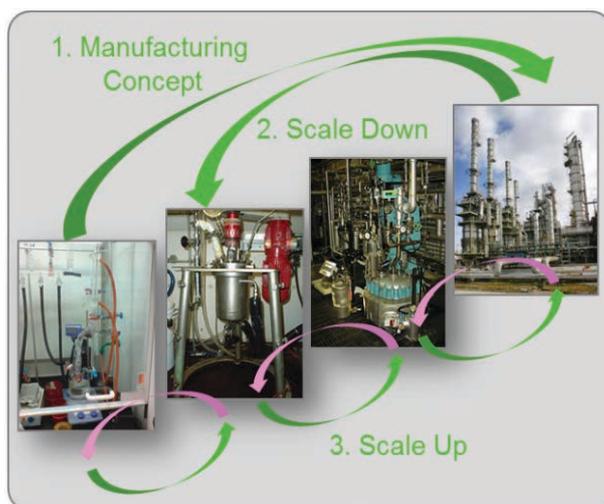
Lo scale-up di una reazione chimica per riprodurre i dati di laboratorio nell'impianto industriale e per gestire con sicurezza l'aumento di scala di un processo è problematico solo per i reattori ed i processi di cristallizzazione, dove sono richiesti diversi stadi successivi di prove a dimensione crescente.

Lo scale-up è la procedura con la quale una scoperta diventa innovazione. Le principali difficoltà in questo passaggio sono dovute alla diversità della velocità di trasferimento di calore, dei tempi di mescolamento, della velocità di trasferimento di massa fra il laboratorio e l'impianto industriale, che diventano determinanti in presenza di due fasi (liquido-liquido, gas-liquido, gas-solido) e in aggiunta all'aumento dei tempi di residenza, che possono provocare facilmente reazioni parassite, condizioni che si verificano all'au-

mentare delle dimensioni delle apparecchiature. Per trasferire in laboratorio un reagente in un pallone si impiega qualche secondo, mentre per trasferire un liquido vischioso in un reattore ci vogliono ore e questo allungamento dei tempi avviene anche per i trasferimenti di calore. Il tempo di mescolamento dipende da molti fattori: dalla forma dell'agitatore, da quella del recipiente e delle sue caratteristiche interne, dalla velocità di rotazione e dalla viscosità del liquido. Inoltre il fatto che il sistema di raffreddamento risulti meno efficace nel processo industriale rispetto al laboratorio porta ad un aumento della differenza di temperatura fra il reattore ed il sistema di raffreddamento o di riscaldamento, particolarmente con liquidi molto vischiosi; in processi esotermici ciò è causa di *runaway*. Per questo, per uno scale-up in sicurezza, occorre effettuare anche misure calorimetriche a livello di laboratorio. In un sistema di reazione a due fasi la velocità di una reazione può dipendere dalla velocità di trasferimento di massa che, a sua volta, dipende dall'area interfacciale, la quale deriva dal tipo di agitazione. Occorre alle volte cambiare la chimica durante lo scale-up per mantenere la selettività ottenuta, specialmente quando i sottoprodotti si formano dagli intermedi, e per aumentare la sicurezza nelle reazioni fortemente esotermiche.

Lo scale-up avviene nelle seguenti fasi a partire dai dati di laboratorio (i primi risultati della ricerca): al

bench-scale o micropilota (che più delle volte coincide con i dati di laboratorio), poi al pilota (ci possono essere più pilota a crescente dimensione), poi al reattore di mock-up (reattore simulato per studiare gli aspetti fisici e la forma delle apparecchiature), poi all'impianto dimostrativo (almeno 1/10 dell'industriale) ed infine all'impianto industriale. È riportato di seguito, come esempio che illustra tutte



queste fasi, lo scale-up dell'ossidazione del *n*-butano ad anidride maleica a letto fluido. Si è partiti con un reattore da laboratorio in vetro da 0,5 l di catalizzatore con 4 cm di diametro a pressione atmosferica; successivamente si è operato su un pilota con 1 l di catalizzatore e 5,2 cm di diametro con una pressione di 3 bar; poi è stato utilizzato un mock-up negli Stati Uniti per studiare la fluidodinamica; infine è stato realizzato un impianto dimostrativo con la stessa velocità superficiale, backmixing, densità e dimensioni delle bolle del reattore industriale (è servito per realizzare l'impianto industriale e nel miglioramento successivo del catalizzatore). L'impianto dimostrativo aveva un'altezza di 15 m e diametro di 1 m, mentre il reattore industriale era alto 15 m con diametro di 7 m.

I problemi dello scale-up di una polimerizzazione sono legati essenzialmente ai cambiamenti della viscosità durante le diverse fasi in cui è realizzato il processo, che comporta variazioni dei trasferimenti di massa e di calore. Anche i problemi dello scale-up di processi di fermentazione sono determinati dalla variazione del miscelamento e dalle diverse concentrazioni di ossigeno. Altri aspetti dello scale-up sono lo scale-down, ossia l'elaborazione di un flow-sheet dell'impianto a partire dai dati di laboratorio, quindi per realizzare una simulazione del processo, utile allo scopo di determinare quale tipo di pilota è necessario impiegare. Inoltre a partire dai dati di laboratorio viene elaborato anche il Life Cycle Assessment (LCA), che è ancora una simulazione del processo eseguita per prevedere il suo impatto ambientale, che può essere utile per decidere se sia meglio non proseguire.

La seconda operazione chimica problematica nello scale-up è la cristallizzazione, che è più difficile dello scale-up dei reattori. I problemi principali sono, come nei reattori, le diverse condizioni di miscelazio-

ne, la non omogeneità della temperatura e della composizione che si verificano aumentando le dimensioni delle apparecchiature. Tuttavia, nella cristallizzazione, l'obiettivo non è solo riprodurre la resa e la selettività in un prodotto come nei reattori, ma anche la struttura cristallina, la morfologia e le dimensioni dei cristalli. Bisogna inoltre considerare che il mezzo di reazione è sempre una sospensione,

sistema difficile da trattare. Nella cristallizzazione bisogna utilizzare lo stesso solvente e le stesse soluzioni con le stesse impurezze sia nel laboratorio che nel pilota e nell'industriale e questo non è sempre attuabile. Inoltre le fasi successive della cristallizzazione debbono essere soggette a scale-up (ossia a prove con dimensioni crescenti), come quelle di filtrazione, centrifugazione, lavaggio dei cristalli, loro essiccamento e macinazione. Questi stadi possono modificare i risultati ottenuti nel cristallizzatore. Infine, è soprattutto difficile scalare prodotti cinetici (ossia instabili).

Un esempio dello scale-up di una cristallizzazione è il seguente, e si tratta di un prodotto che ha due forme morfologiche I e II che cristallizzano sotto forma di aghi con bassa densità (0,05 g/ml): 1° livello, studio veloce della solubilità in un cristallizzatore automatico con misure di torbidità da 1 ml con 10 solventi diversi; 2° livello, studio delle curve di solubilità e di metastabilità su un cristallizzatore da 50 ml su 4 solventi scelti dopo questa prima fase; 3° livello, primo screening dei diversi parametri di cristallizzazione con quattro solventi in un cristallizzatore da 50 ml; 4° livello, cambiamento degli obiettivi e secondo screening dei parametri operativi per produrre un'altra forma morfologica in un cristallizzatore da 50 ml ed aggiungendo un ulteriore stadio, quello della filtrazione; 5° livello, ottimizzazione dello studio con un solo solvente ed aggiungendo un ulteriore stadio, l'invecchiamento dei cristalli in un cristallizzatore di 50 ml; 6° livello, studio su un cristallizzatore da 600 ml; 7° livello, studi su un micropilota da 2 l; 8° livello, studio su un pilota da 50 l; 9° livello, cristallizzatore industriale 700 l.

In conclusione le diverse fasi dello scale-up si realizzano coniugando gli aspetti ingegneristici, con quelli chimici, economici, igienici, ambientali e di sicurezza.



MAPEI. PARTNER MONDIALE DEI COSTRUTTORI.

Prodotti e **soluzioni** tecnologicamente all'avanguardia per la realizzazione di nuove opere edili, il restauro e la conservazione di significativi edifici del patrimonio artistico e culturale in tutto il mondo.

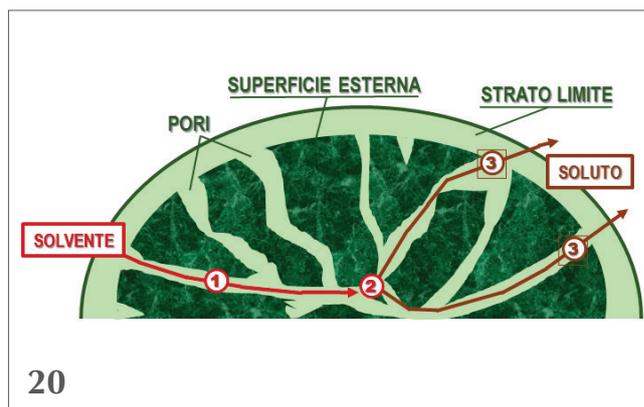
È TUTTO **OK**, CON **MAPEI**

Scopri di più su mapei.it

 **MAPEI**[®]
ADESIVI - SIGILLANTI - PRODOTTI CHIMICI PER L'EDILIZIA



Copertina: per gentile concessione Microinnova Engineering GmbH, Allerheiligen bei Wildon (Austria)



EDITORIALE

- 3** LO SCALE-UP È INGEGNERIA CHIMICA, MA I PROBLEMI NASCONO NELLA MANCATA CONSIDERAZIONE DEGLI ASPETTI CHIMICI
Ferruccio Trifirò

ATTUALITÀ

- 8** NEXT - PER NOI INNOVARE È UNA TRADIZIONE
a cura della Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici

CHIMICA & TECNOLOGIA

- 10** NUOVE TECNOLOGIE: FLOW CHEMISTRY E 3D PRINTING PER LA SINTESI DI PRODOTTI E INTERMEDI DI INTERESSE FARMACEUTICO
Alessandra Puglisi, Sergio Rossi
- 20** VALORIZZAZIONE DEGLI SCARTI VEGETALI DELLA FILIERA DELL'ULIVO E DELLA VITE. UNA PROPOSTA DI INNOVAZIONE RADICALE
Giuliano Cavaglià, Massimo Secondo, Matteo Villa, Jacopo Parolin, Giancarlo Cravotto
- 30** IS FLEXIBLE CONTINUOUS MANUFACTURING AN OXYMORON?
Gerardo Antonio De Leon Izeppi, Walter Linhart, Dirk Kirschneck

- 34** SCALABLE FLOW REACTORS FOR INDUSTRY
Andrea Henseler, Joachim Heck

CHIMICA & BIOTECNOLOGIE

- 38** ITALIAN FORUM ON INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGY AND BIOECONOMY (IFIB 2017)
Giovanna Speranza, Daniela Ubiali

- 40** ACQUE DI SCARTO COME MATERIA PRIMA PER UNA BIO-ECONOMIA EUROPEA
Paolo Stufano, Domenico Centrone, Maria López-Abelairas, Vito Emanuele Carofiglio

- 46** ENZIMI IMMOBILIZZATI SU CARRIERS FOOD-GRADE INNOVATIVI: APPLICAZIONI AL SETTORE ALIMENTARE
Ilaria Benucci

CHIMICA & MATERIALI

- 50** LA VIA COLLOIDALE ALLE NANOPARTICELLE INORGANICHE PER LA FABBRICAZIONE DI MATERIALI FUNZIONALI
Roberto Comparelli, Michela Corricelli, Nicoletta Depalo, Elisabetta Fanizza, Chiara Ingrosso, Annamaria Panniello, Tiziana Placido, Marinella Striccoli, Maria Lucia Curri

CHIMICA & DIAGNOSTICA

- 58** BIOSENSORI: PROGRESSI ED APPLICAZIONI IN CLINICA DIAGNOSTICA
MariaAnna Messina, Salvatore Petralia

PAGINE DI STORIA

- 65** L'ALLUMINIO DI DEVILLE
Marco Taddia

DALLA LETTERATURA

- 66** a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

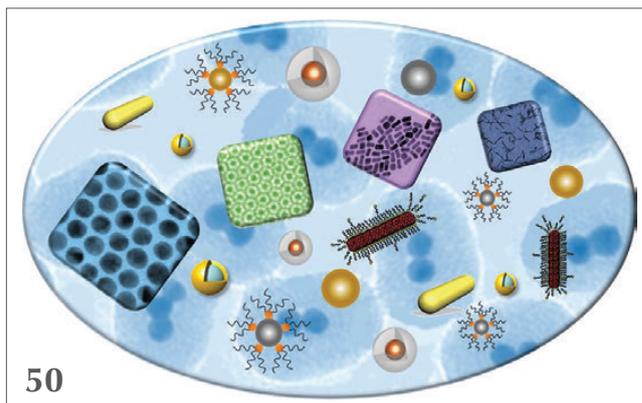
LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

- 68** QUANTO È CIRCOLARE L'ECONOMIA MONDIALE?
Claudio Della Volpe

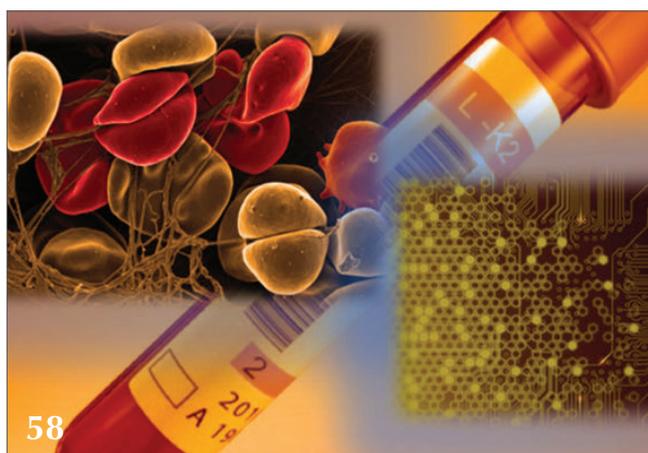
IFI 18

International Forum on
Industrial Biotechnology
and Bioeconomy

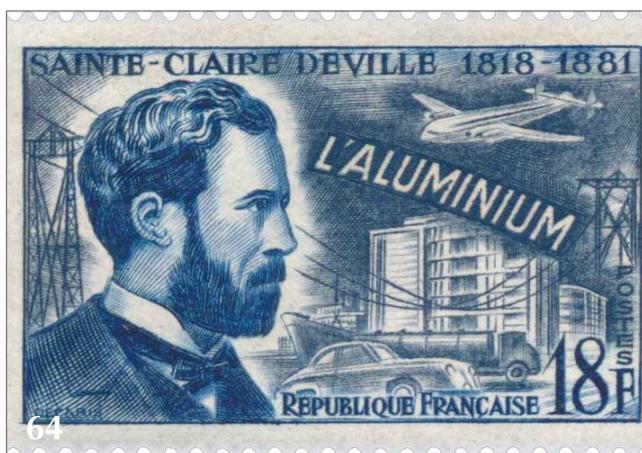
38



50



58



64



Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo

DIRETTORE RESPONSABILE

Ferruccio Trifirò

REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini

Piazzale R. Morandi, 2 - 20121 Milano - tel. +39 345 0478088

anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Abbotto, Federico Bella, Silvia Bordiga, Nicola Cardellicchio, Martino Di Serio, Daniele Donati, Matteo Guidotti, Oreste Piccolo, Anna Simonini, Marco Taddia, Ferruccio Trifirò

COMITATO SCIENTIFICO

Angela Agostiano, Alberto Albinati, Vincenzo Barone, Luigi Campanella, Sergio Carrà, Donatella Caruso, Silvia Colombo, Gabriele Costantino, Gianluca Farinola, Carla Isernia, Aldo Laganà, Francesco Paolucci, Italo Pasquon, Francesco Luigi Pignataro, Raffaele Riccio, Adriana Saccone, Elena Selli, Lucia Toniolo, Giovanni Villani



HANNO COLLABORATO

Silvia Cauteruccio, Monica Civera,
Claudio Della Volpe

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini - info@hamletcommunication.com - Skype: hamlet262

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

Agicom Srl

Viale Caduti in Guerra, 28 - Castelnuovo di Porto (Roma)

Tel. +39 06 9078285, fax +39 06 9079256

agicom@agicom.it

Skype: [agicom.advertising](https://www.skype.com/name/agicom.advertising)

EDITORE

PAS-SCI Srl

Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017

ISSN 2283-544X





NEXT - PER NOI INNOVARE È UNA TRADIZIONE

Il 12 e 13 ottobre prossimi si svolgerà a Bologna il 18° Congresso Nazionale dei Chimici, organizzato dalla neonata Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici.

Il confronto, come noto, arricchiscono sempre: generano nuovi stimoli, propongono interrogativi e suggeriscono strategie per raggiungere gli obiettivi comuni.

Per il Chimico, il confronto con i colleghi è fondamentale perché consente di condividere le criticità, produrre nuove idee, veicolare all'esterno le peculiarità ed i valori della professionalità, riflettere sulle prospettive del nostro settore in termini di ottimizzazione dei processi, rapporti con la pubblica amministrazione e partecipazione al dibattito normativo e professionale nei comparti sanitario e tecnico in Italia e all'estero. Tale dibattito presenta profili molto vasti in considerazione dell'importante impatto del lavoro del Chimico sul benessere e sulla salute della collettività.

Nel novantesimo anniversario dell'ordinamento della professione di Chimico con il Regio Decreto 842 del 1° marzo 1928, nell'anno della promulgazione della Legge 3 dell'11 gennaio 2018 per il riordino delle professioni sanitarie che sancisce il carattere spiccatamente sanitario della professione di Chimico, ed a tre anni di distanza dall'ultimo Congresso professionale organizzato a Milano dall'Ordine interprovinciale dei Chimici della Lombardia in concomitanza con EXPO 2015, i professionisti tornano a riunirsi per il 18° Congresso Nazionale dei Chimici. L'evento, che si terrà a Bologna il 12 e 13 ottobre 2018 presso il Living Place Hotel, è organizzato dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici, già Consiglio Nazionale dei Chimici. Il Congresso, inizialmente previsto per la primavera scorsa, è stato posticipato per consentire la partecipazione degli esponenti politici di riferimento.

NEXT - per noi innovare è una tradizione:

"Il Congresso" - riferisce il Presidente della Federazione FNCF Nausicaa Orlandi - "è un momento importante per la professione in vista delle prospettive che ora si manifestano per i Chimici come professione sanitaria. I temi scelti per questo appuntamento vogliono testimoniare come la figura del Chimico, ed il ruolo dello stesso nella società, sia cambiato negli anni, reinventandosi e diventando sempre più importante in ambito scientifico, industriale e nella vita di tutti i giorni. L'evento sarà l'occasione per parlare di sostenibilità, innovazione di processo e prodotto, sicurezza sul lavoro, sicurezza alimentare, cosmesi, qualità di ambiente indoor e outdoor, certificazione, tutela ambientale."

Il Congresso sarà un'occasione di dibattito su questioni emergenti quali l'industria 4.0 e la connessa innovazione di processo e di prodotto, l'applicazione dei principi della green chemistry e della sostenibilità ambientale, nonché l'aspetto importante dei controlli e della relativa documentazione che il Chimico predispone nell'ambito delle sue competenze. Il tema sarà esaminato in relazione all'ambito analitico, al sistema gestione qualità, all'accreditamento secondo la nuova ISO 17025 ed alle novità correlate alla responsabilità delle professioni sanitarie.

Di particolare rilevanza l'approfondimento sul futuro della professione del Chimico e della Chimica, nonché delle opportunità del riconoscimento come professione sanitaria.

Presenti al Congresso esponenti di spicco del mondo delle Istituzioni e del lavoro: il Direttore Generale delle professioni sanitarie del Ministero della Salute, che da quest'anno esercita l'alta vigilanza sulla Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici; rappresentanti di enti ed istituzioni vicine alla professione del Chimico nonché del mondo produttivo come Confindustria, Federchimica ed Accredia.



Tra i relatori presenti anche il Presidente ed il Vicepresidente di EuCheMS, associazione impegnata nella promozione e diffusione della cultura chimica in Europa, ed il Presidente della SCI Prof.ssa Angela Agostiano, che darà ulteriore lustro al dibattito con un intervento sull'economia circolare. Inoltre, parteciperanno come relatori anche rappresentanti di ISPRA, ISS, INAIL ed ARPA. I lavori saranno coordinati dalla Dott.ssa Barbara Capponi, giornalista e conduttrice televisiva di fama nazionale.

“Competenza, conoscenza, professionalità, etica: questi i punti di forza del Chimico impegnato da sempre con la sua attività a perseguire obiettivi di salvaguardia dell'ambiente e del territorio e garantire la salute e tutelare la salute e l'ambiente” ribadisce il presidente della FNCF. Ecco dunque che questi aspetti vengono valorizzati ancor di più in questa sede congressuale, attraverso un momento che costituirà la vera anima del Congresso e che rappresenta l'importanza di costruire tra colleghi un sentimento autentico di “squadra”, di affinità, di comunità di esperienze e di valori personali. Sarà un'occasione che ci permetterà di focalizzarsi sull'essere persone ancora prima di Chimici, persone che condividono lo stesso orgoglio che trae origine da una tradizione di 90 anni dedicati all'ascolto dei bisogni della società che cambia e alla loro traduzione in contesti in cui le competenze chimiche possono essere determinanti per il perseguimento di obiettivi comuni. Si tratta di un'opportunità per condividere ed ascoltare le esperienze di vita e di professione di alcuni Chimici che si sono distinti per particolari eccellenze a livello internazionale, sia per quanto concerne la cultura chimica che per meriti sportivi, e verranno conferiti dei premi specifici non solo a loro ma anche a un giovane Chimico che abbia portato qualche contributo meritevole alla comunità di Chimici, e ad un Chimico Senior, a testimoniare come nel tempo sia cambiata la conoscenza scientifica in ambito chimico e, di conseguenza, anche la professione e le risposte che ad essa sono richieste.

Tra i Chimici di eccellenza saranno presenti ed intervistati come *top players* il Prof. Balzani ed il Prof. La Manna, chimici riconosciuti per la loro valenza a livello internazionale.

È previsto anche un focus sull'informazione e la

comunicazione in ambito scientifico, in particolare un momento di confronto sulle tecniche più efficaci per veicolare all'esterno le caratteristiche della professione che, seppur riconosciuta da 90 anni, non è sufficientemente conosciuta. Ciò penalizza il settore in termini di prospettive future ed opportunità professionali. Su questo tema, relatori di estrazione variegata ed attivi nella carta stampata, nel web e nello spettacolo, porteranno la propria esperienza e visione sulla comunicazione scientifica.

Il comitato scientifico che si è occupato della definizione del programma del Congresso, dell'individuazione dei relatori e del coordinamento logistico è stato costituito in seno alla Federazione Nazionale e comprende anche la Presidente dell'Ordine Interprovinciale dei Chimici e dei Fisici dell'Emilia-Romagna, Dott.ssa Raffaella Raffaelli. Gli altri membri del comitato scientifico sono la Presidente della Federazione Dott.ssa Nausicaa Orlandi ed i Consiglieri Dott.ssa Daniela Maurizi, Dott. Emiliano Miriani, Dott. Renato Soma.

NEXT - per noi innovare è una tradizione è un appuntamento davvero imperdibile: oltre ai contenuti del Congresso ed ai relatori che converranno, l'occasione sarà proficua per tutti i partecipanti. Accanto ai materiali, alle informazioni e alle prospettive che ciascuno potrà “portare a casa” e far proprie calando nell'esperienza lavorativa che sta attraversando, si tratta di un momento in cui la condivisione e la vicinanza tra colleghi Chimici può far scaturire nuovi scenari professionali, ed inoltre può permettere la costruzione di rapporti in grado di portare nuova linfa agli Ordini e nuove visioni per la professione. La cena di gala con prodotti tipici del territorio emiliano e della celebre tradizione enogastronomica bolognese potrà fare da cornice a questa occasione di incontro e accrescimento, senza trascurare un doveroso omaggio alla terra che ospiterà il nostro Congresso.

Iscrizione ed informazioni logistiche

Per ogni informazione visitare la pagina <http://www.chimici.it/next2018/> o scrivere una email al proprio Ordine di appartenenza, o direttamente alla Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici all'indirizzo di posta elettronica cnc@chimici.it.





ALESSANDRA PUGLISI, SERGIO ROSSI
DIPARTIMENTO DI CHIMICA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
ALESSANDRA.PUGLISI@UNIMI.IT
SERGIO.ROSSI@UNIMI.IT

NUOVE TECNOLOGIE: FLOW CHEMISTRY E 3D PRINTING PER LA SINTESI DI PRODOTTI E INTERMEDI DI INTERESSE FARMACEUTICO

La chimica a flusso continuo è ormai diventata una realtà, sia a livello accademico che industriale. I vantaggi di un processo in continuo per la sintesi di prodotti di valore spingono le grandi industrie farmaceutiche ad investimenti per trasformare i vecchi processi in batch in processi in flow.

La sintesi di prodotti e intermedi di interesse farmaceutico si basa quasi esclusivamente su protocolli di preparazione tradizionale in batch. Tuttavia, negli ultimi anni si sta registrando un forte aumento dell'interesse verso processi a flusso continuo sia da parte di ricercatori nell'ambito accademico, sia, soprattutto, da parte di ricercatori appartenenti al mondo industriale, in particolare a quello farmaceutico [1].

Le grandi industrie farmaceutiche, le cosiddette *Big Pharma*, già da diversi anni hanno cominciato ad investire ingenti somme di denaro nello sviluppo di nuove tecnologie per la produzione di molecole di interesse [2]. Ad esempio, Novartis nel 2007 ha stretto una collaborazione con il Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge) per un programma di ricerca decennale volto a "rivoluzionare il modo di produzione di farmaci", finanziando il programma con 65 M\$ (fonte: *The Boston Globe*) [3]. Obiettivo finale è quello di aiutare le grandi industrie a passare dalla produzione tradizionale in batch ad una più moderna e tecnologicamente avanzata a flusso continuo.

Analogamente, nel 2008 Pfizer e UCB hanno annunciato la formazione di "Cyclofluidic", una nuova compagnia creata appositamente con lo scopo di accelerare il processo di *drug discovery* attraverso l'uso

di tecnologie innovative come la chimica a flusso per avere processi automatizzati e integrati [4].

Recentemente anche l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha rivolto un appello ai produttori affinché comincino a fare investimenti per modernizzare le produzioni in *batch* e trasformarle in produzioni a flusso continuo [5], perché "a lungo termine, troveranno benefici in termini di costi, tempo e spazio" nonostante le difficoltà e i costi iniziali [6].

La *flow chemistry*, infatti, non è più vista come tecnologia del futuro, ma è una realtà che continua a ritagliarsi uno spazio sempre crescente nel campo della sintesi organica, almeno per la produzione di intermedi chiave o di piccole molecole di interesse farmaceutico [7].

Tutta questa spinta verso i processi a flusso continuo deriva dal fatto che essa è considerata una tecnologia chiave per lo sviluppo di processi sostenibili, come evidenziato dalla tavola rotonda tra l'American Chemical Society (ACS), il Green Chemistry Institute (GCI) e le multinazionali farmaceutiche nel 2005 [8]. I vantaggi [9] di un processo in flusso rispetto ad un processo in *batch* dipendono fondamentalmente dalle ridotte dimensioni del reattore. In un microreatore gli scambi di calore e di massa sono fortemente favoriti, e ciò, in generale, porta ad un aumento del-

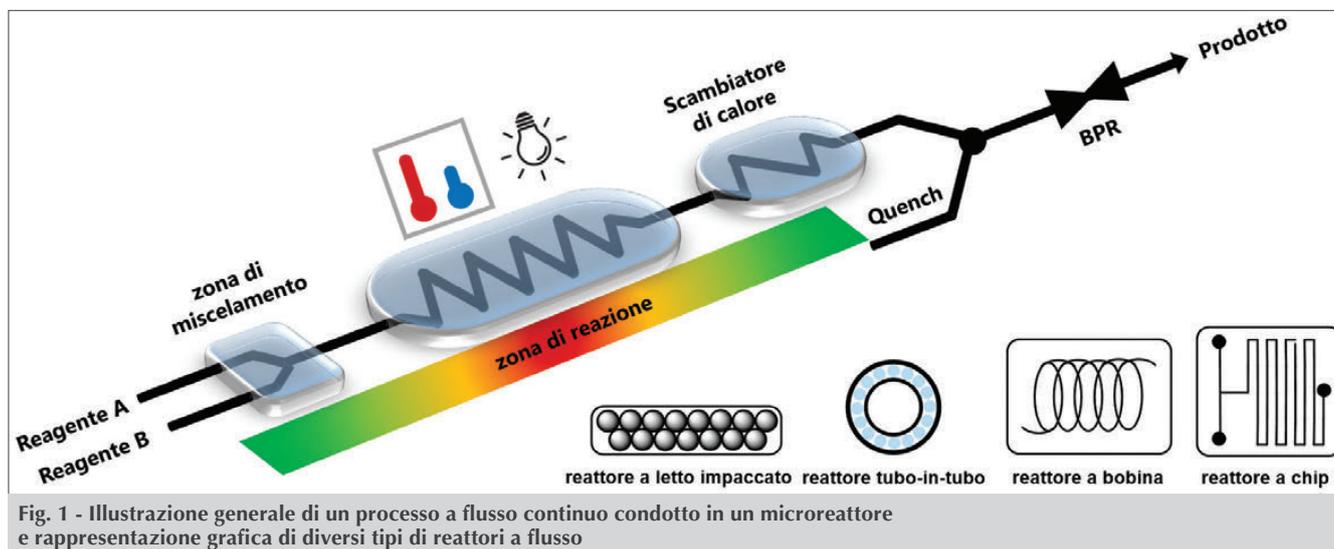


Fig. 1 - Illustrazione generale di un processo a flusso continuo condotto in un microreattore e rappresentazione grafica di diversi tipi di reattori a flusso

la velocità di reazione. Questo è dovuto soprattutto ai piccoli volumi in gioco e all'elevato rapporto tra l'area superficiale e il volume del reattore stesso. I tempi di residenza in un microreattore, cioè il tempo in cui i reagenti risiedono all'interno del reattore e reagiscono (il classico "tempo di reazione"), sono in genere molto brevi (a livello di secondi). I vantaggi dell'utilizzo di un microreattore sono particolarmente evidenti nel caso in cui la reazione avvenga sotto riscaldamento. Il volume e le dimensioni molto ridotti del reattore permettono un più preciso controllo della temperatura rispetto all'uso di un reattore tradizionale; lungo il microreattore si evita sia la formazione di zone ad accumulo di calore (i cosiddetti "hot spots") sia la formazione di zone a gradiente di temperatura, che potrebbero inficiare la selettività della reazione. Inoltre, è facilmente intuibile come sia più semplice rimuovere (o fornire) la fonte di calore da un reattore di dimensioni ridotte, ottenendo così un più fine controllo della temperatura. Poter riscaldare il sistema in modo così preciso, in un volume di reazione ridotto, comporta anche un beneficio dal punto di vista della pressione che si sviluppa: con un microreattore, infatti, è possibile anche effettuare reazioni sotto pressione, perché i volumi di gas che si sviluppano sono di conseguenza piccoli e facilmente controllabili tramite un regolatore di contropressione (BPR = *Back Pressure Regulator*) posto all'uscita del reattore. In aggiunta, è possibile anche operare in condizioni "drastiche" che sarebbero proibitive

se non impraticabili in un tradizionale processo in *batch*, per via degli alti costi strumentali. Il poter lavorare ad alte temperature con cinetiche di reazioni veloci, porta, come prima conseguenza, ad avere processi efficienti e vantaggiosi a livello di costi, che si può tradurre in un'intensificazione del processo. Si deve anche aggiungere che, spesso, l'utilizzo di (micro)reattori a flusso continuo è associato a tecniche di monitoraggio della reazione *in-line*, permettendo lo sviluppo di processi non solo altamente automatizzati e controllati ma che forniscono anche prodotti con elevata qualità e uniformità (Fig. 1).

Un altro vantaggio non trascurabile del poter operare con micro- o meso-reattori [10] a flusso continuo riguarda la scalabilità del processo. Lo *scale up* di una reazione spesso rappresenta una sfida per i chimici dello sviluppo, perché il passaggio dalla scala di laboratorio alla scala pilota può comportare problemi quali reazioni fuggitive, formazione di sottoprodotti indesiderati o problematici da gestire, miscelamento non ottimale. I metodi per scalare un processo a flusso continuo sono diversi: si parla di "numbering up" quando si usano più (micro)reattori uguali in parallelo per produrre un certo composto. Alternativamente si può utilizzare un reattore più grande che conservi però alcune caratteristiche fondamentali, per lo più geometriche, del sistema originale; in questo caso si parla di "scaling-up" del processo. Tuttavia, soprattutto a livello di laboratorio, un'alternativa accettabile a questi approcci consiste semplicemente nel lasciar



Fig. 2 - Combinazione di tecnologie abilitanti

procedere il processo in maniera continuativa per un periodo di tempo più lungo, al fine di produrre la quantità di prodotto desiderata.

Infine, come ben evidenziato da una review [11], la chimica a flusso è forse l'esempio più rappresentativo di "tecnologia abilitante" (*enabling technology*) sviluppata negli ultimi anni. Per tecnologie abilitanti si intendono tutte quelle tecniche tradizionali o nuove il cui obiettivo è di accelerare le trasformazioni sintetiche e, analogamente importante, facilitare la lavorazione della reazione e l'isolamento dei prodotti [11, 12]. Il grande vantaggio della *flow chemistry* è che può essere facilmente combinata con altre tecnologie abilitanti, come per esempio la fase solida (reagenti o catalizzatori supportati [13]), sistemi solventi alternativi (fluidi supercritici o liquidi ionici, per esempio) e sistemi di riscaldamento meno convenzionali (irraggiamento con microonde o riscaldamento a induzione), come illustrato in Fig. 2.

Da tutto questo si può facilmente spiegare il grande interesse delle industrie farmaceutiche verso i processi a flusso continuo. Principalmente si trat-

ta di sviluppare processi più economici, dal punto di vista dei costi e del tempo, ma anche più sicuri. Uno dei motivi principali che spinge una grande industria farmaceutica ad investire nello sviluppo di un nuovo processo in continuo per produrre un API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) o un suo intermedio è sicuramente legato alla sicurezza [14]. Il poter operare con volumi piccoli già di per sé è un vantaggio per l'operatore, perché minimizza il contatto e l'esposizione a reagenti potenzialmente tossici e/o pericolosi. Reattivi o intermedi labili, particolarmente reattivi, pericolosi o esplosivi, possono essere generati *in situ* ed immediatamente fatti reagire, in modo da prevenirne l'accumulo e/o lo stoccaggio. Reazioni che prima erano "proibite" dal punto di vista della sicurezza, ora possono essere utilizzate in maniera più sicura, andando ad allargare l'arsenale di reazioni a disposizione del chimico di sintesi. In questa categoria di reazioni possiamo includere ossidazioni (con O₂, ossigeno singoletto, ozono...), reazioni con reattivi organometallici, reazioni che coinvolgono reattivi azotati quali diazocomposti e azidi, reazioni



con gas tossici quali monossido di carbonio, fosgene, acido solfidrico, per citarne alcune.

Un esempio abbastanza eclatante riguarda la sintesi dell'artemisinina; si tratta di un composto naturale (un sesquiterpene endoperossido) estratto dall'*Artemisia annua*, che è risultato essere uno dei farmaci più efficaci per il trattamento della malaria, malattia causata dal parassita protozoico *Plasmodium falciparum*. Questa malattia rappresenta ancora un problema di salute a livello globale, visto che causa la morte di circa un milione di persone e il contagio di circa tre milioni di bambini all'anno. Ad oggi, i trattamenti combinati con l'artemisinina (ACTs = *artemisinin combination treatments*) sono tra i più raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO, *World Health Organization*) come cura contro la malaria [15]. Tuttavia, nonostante diversi Paesi si dedichino alla coltivazione dell'*Artemisia annua*, la fornitura di artemisinina derivata dalla sola estrazione dalla pianta non è sufficiente a soddisfarne la continua richiesta, e ciò ha conseguenze sia sul costo che sulla reperibilità del farmaco per i pazienti. Per questo motivo la comunità scientifica è costantemente al lavoro per cercare di mettere a punto delle procedure per poter preparare il composto per via sintetica. Nel 2012 il gruppo di Seeberger ha riportato la sintesi dell'artemisinina a partire dall'acido diidroartemisinico; questo, a sua volta, viene preparato dall'acido artemisinico, un altro composto naturale

che può essere estratto dalla pianta in alte rese oppure preparato per fermentazione. La trasformazione chiave nella sintesi dell'artemisinina consiste in una reazione fotochimica di tipo ene dell'acido diidroartemisinico con l'ossigeno singoletto, seguita dalla rottura del legame ossigeno-ossigeno (*Hock cleavage*) e addizione di ossigeno tripletto. Questa innesca una cascata spontanea di reazioni di condensazione che culmina nella formazione del gruppo endoperossido, caratteristico della molecola. L'intera sequenza di reazioni viene condotta come processo singolo in continuo, senza purificazione, lavorazione o isolamento degli intermedi, come illustrato in Fig. 3. Una soluzione di acido diidroartemisinico, dicianoantracene (che è il fotosensibilizzatore) e acido trifluoroacetico in toluene viene miscelata con un flusso di ossigeno e alimentata nel fotoreattore e mantenuto a -20°C . All'uscita del fotoreattore la miscela viene introdotta in un altro reattore tubolare e scaldata in modo da fare avvenire la reazione di Hock acido-catalizzata, la successiva ossidazione con ossigeno tripletto e la simultanea condensazione a dare il prodotto finale. L'artemisinina pura viene ottenuta con una resa del 46% con un tempo di residenza totale di soli 12 minuti [16].

Per completezza si noti che gli autori, in un lavoro successivo, hanno riportato la sintesi divergente in continuo di quattro diversi derivati dell'artemisinina, componenti chiave dell'ACT [17].

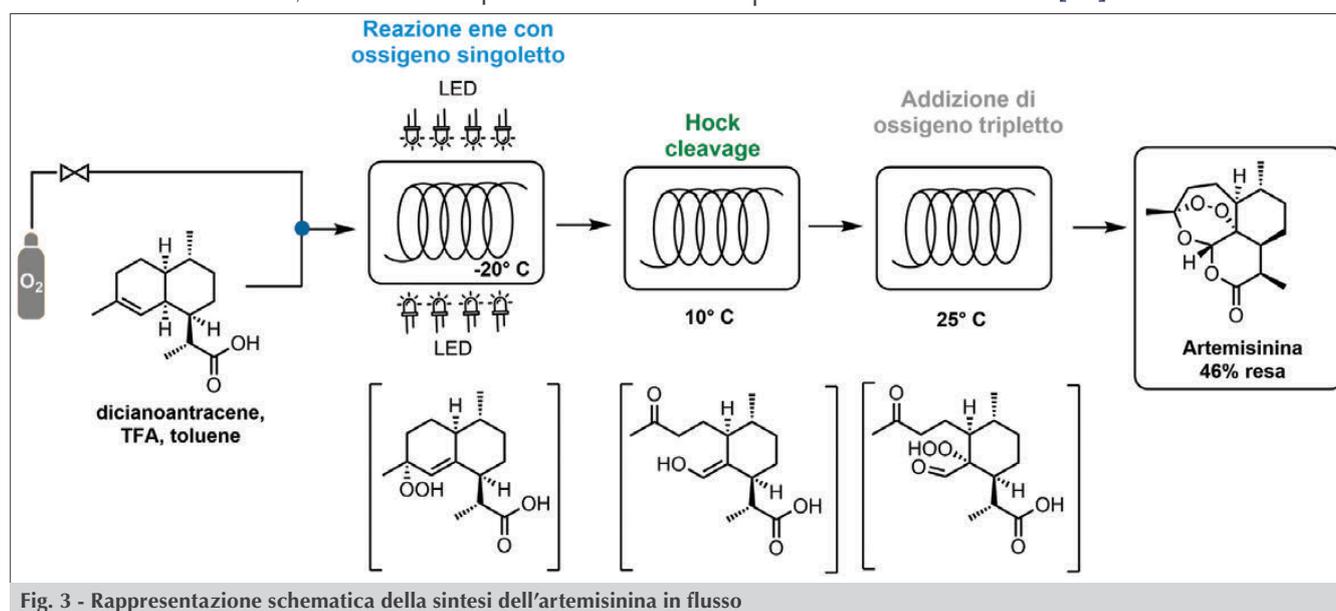


Fig. 3 - Rappresentazione schematica della sintesi dell'artemisinina in flusso

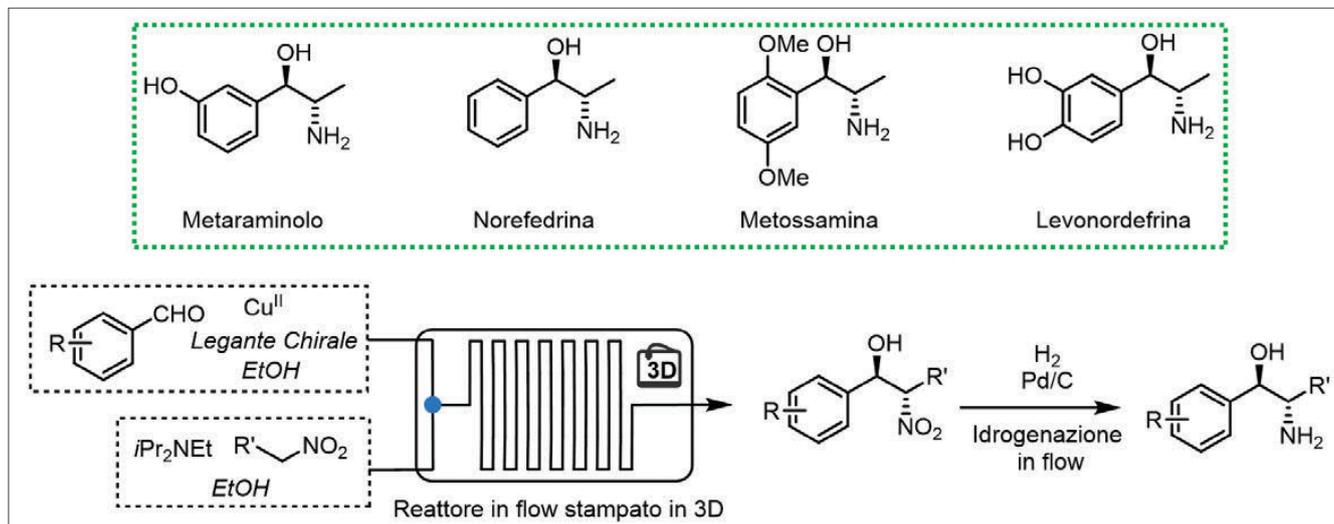


Fig. 4 - Esempi di 1,2-amminoalcoli chirali di interesse farmaceutico e rappresentazione schematica della loro sintesi in flow

A conferma dell'interesse verso la produzione semi-sintetica dell'artemisinina, i ricercatori della Sanofi hanno messo a punto una sintesi alternativa, in *batch*, su scala commerciale, a partire dall'acido artemisinico, in cui la trasformazione chiave è proprio la fotoossidazione con ossigeno singoletto [18]. Si noti che questo rappresenta uno dei pochissimi esempi in cui l'ossigeno singoletto viene usato in processi *batch* su larga scala: nel 2014 la Sanofi ha prodotto circa 60 tonnellate di artemisinina nel suo impianto di Garessio (CN). I ricercatori stessi, nel loro lavoro, notano come la reazione di foto-ossidazione condotta in flusso potrebbe essere vantaggiosa, portando così a miglioramenti nel futuro processo di produzione. Un altro esempio di precursori sintetici di numerosi prodotti farmacologicamente attivi sono gli 1,2-amminoalcoli; si ricordano la norefedrina, il metaraminolo, la metossamina, la levonordefrina, illustrati in Fig. 4. Come gruppo di ricerca abbiamo recentemente riportato la sintesi di 1,2-amminoalcoli enantiomericamente arricchiti tramite la reazione di Henry tra aldeidi aromatiche e nitroetano catalizzata da un complesso chirale di rame, seguita dall'idrogenazione del nitroderivato ottenuto. La reazione di Henry è stata prima studiata in pallone e poi in condizioni di flusso continuo usando come reattori sia dei tubi in PTFE (politetrafluoroetilene) da HPLC sia reattori appositamente progettati nei nostri laboratori e stampati mediante l'uso di una stampante 3D. L'idrogenazione del nitrocomposto risultante è stata condotta in

continuo in un H-Cube Mini® [19]. La Fig. 4 mostra l'approccio sintetico di 1,2-amminoalcoli enantiomericamente arricchiti.

La possibilità di realizzare reattori personalizzati per un dato processo a flusso continuo, nonché la possibilità di modificare questi reattori in base alla trasformazione chimica desiderata, è un concetto molto interessante ed ancora poco sviluppato, poiché ad oggi, si tende generalmente ad adattare la reazione al reattore piuttosto che il viceversa [20]. La definizione di un processo di stampa 3D è un concetto molto ampio ma, in generale, può essere definito come uno qualsiasi dei numerosi processi utilizzabili per creare un oggetto tridimensionale a partire da un file digitale [21]. Il processo creativo e di realizzazione della stampa 3D nasce da un file digitale che può essere generato mediante l'uso di un software CAD (*Computer Assisted Design*) (Fig. 5). Da questo progetto virtuale viene poi estrapolata solo la superficie esterna, corrispondente alla "forma" che deve essere stampata, che viene suddivisa in triangoli e convertita in un particolare linguaggio stereolitografico (file .stl). A questo punto, questa descrizione di superficie deve essere combinata con le informazioni necessarie per la stampa 3D, come la temperatura a cui si vuole operare, la velocità di stampa e il grado di risoluzione. Queste operazioni vengono svolte utilizzando i così detti "slicers" ossia software (spesso *open source*) che "affettano" la superficie tridimensionale in tantissimi strati bidimensionali orizzontali

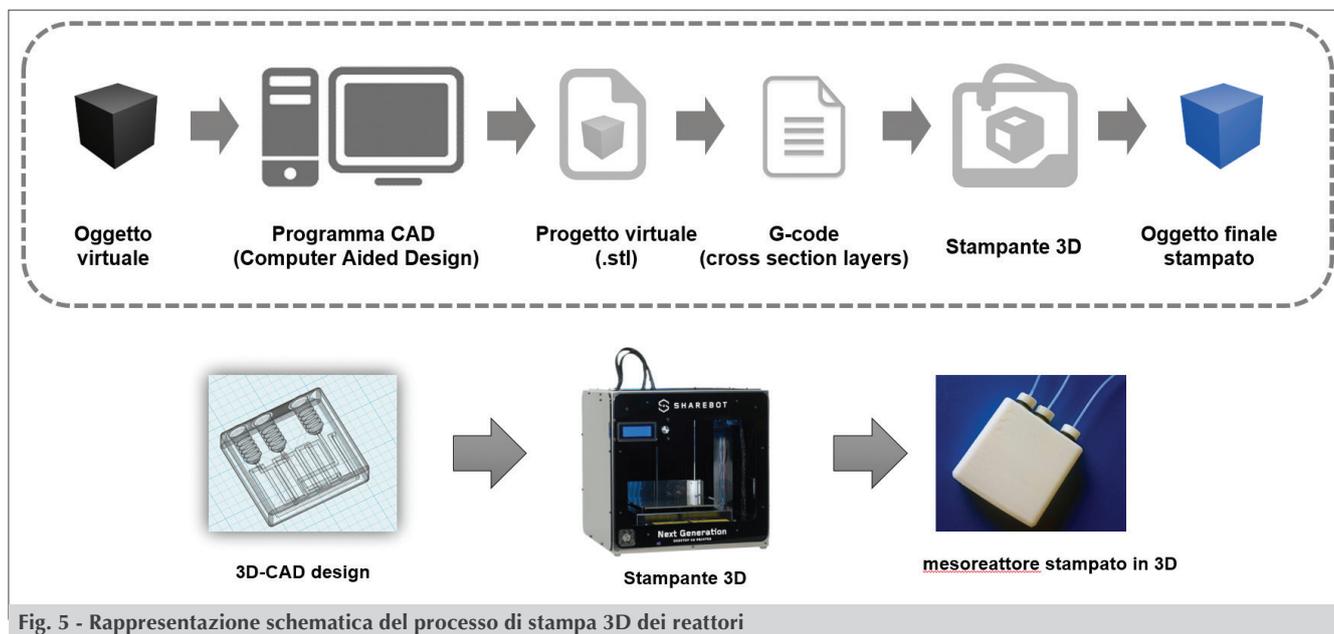


Fig. 5 - Rappresentazione schematica del processo di stampa 3D dei reattori

che vengono descritti secondo le coordinate dei punti in un piano. Dopo aver fatto a “fette” la geometria oggetto di stampa, tutte le informazioni relative agli strati vengono racchiuse in un nuovo file, scritto in linguaggio gcode, linguaggio che può essere interpretato da una macchina a controllo numerico quale la stampante 3D. A dispetto della descrizione, che può apparire complicata, ci preme far notare come la maggior parte dei software da usare non richieda conoscenze specifiche, ma anzi, esistono programmi che a partire da semplici forme geometriche permettono di realizzare strutture molto più complesse in un approccio molto guidato. Inoltre, poiché la stampa 3D è supportata da una vasta comunità *open-source*, è possibile trovare all’interno di portali online, chiamati in gergo “*repository*” [22], numerose geometrie scaricabili già pronte per la stampa.

Esistono diverse tipologie di stampa 3D che sfruttano tecnologie molto diverse fra loro in grado di elaborare materiali diversi in modi differenti, ad esempio la fusione di filamenti termoplastici, la fotopolimerizzazione, la sinterizzazione di metalli o la termopolimerizzazione di resine; per questo motivo, gli oggetti finali stampati possono presentare caratteristiche molto diverse fra loro, anche se la geometria di partenza utilizzata per la stampa è sempre la stessa. Per una descrizione delle numerose tecniche di stampa 3D si rimanda al riferimento [20]. Per ora la

stampa 3D a livello accademico ha trovato applicazione nella realizzazione di modelli didattici e nella produzione di materiale da laboratorio [21], nonché nella realizzazione da dispositivi a scopo analitico [23]. Un’altra interessante applicazione della stampa 3D riguarda la realizzazione di veri e propri reattori in cui effettuare delle reazioni catalitiche e stereoselettive in continuo.

Nel nostro lavoro abbiamo quindi usato una stampante 3D per preparare dei mesoreattori da utilizzare per la sintesi in continuo di prodotti di interesse farmaceutico [19].

La stampante adoperata per la realizzazione dei reattori è una stampante 3D domestica, che sfrutta la tecnica di stampa FFF (*Fused Filament Fabrication*) in cui un filo di plastica viene srotolato da una bobina, riscaldato fino a fusione e alimentato attraverso un ugello, che può essere spostato sia in orizzontale che verticale, per produrre oggetti secondo il design virtuale. Con questa tecnica sono stati progettati e realizzati in poco tempo molti reattori fatti di materiali diversi (PLA - *polylactic acid*, HIPS - *high impact polystyrene*, nylon) aventi forme e canali di diverse dimensioni. Con l’obiettivo di sviluppare un’intera sintesi a flusso continuo della norefedrina, abbiamo studiato come combinare la sintesi stereoselettiva del nitroalcol con la sua idrogenazione a flusso in un unico step. La presenza del catalizzatore di rame nell’ambiente

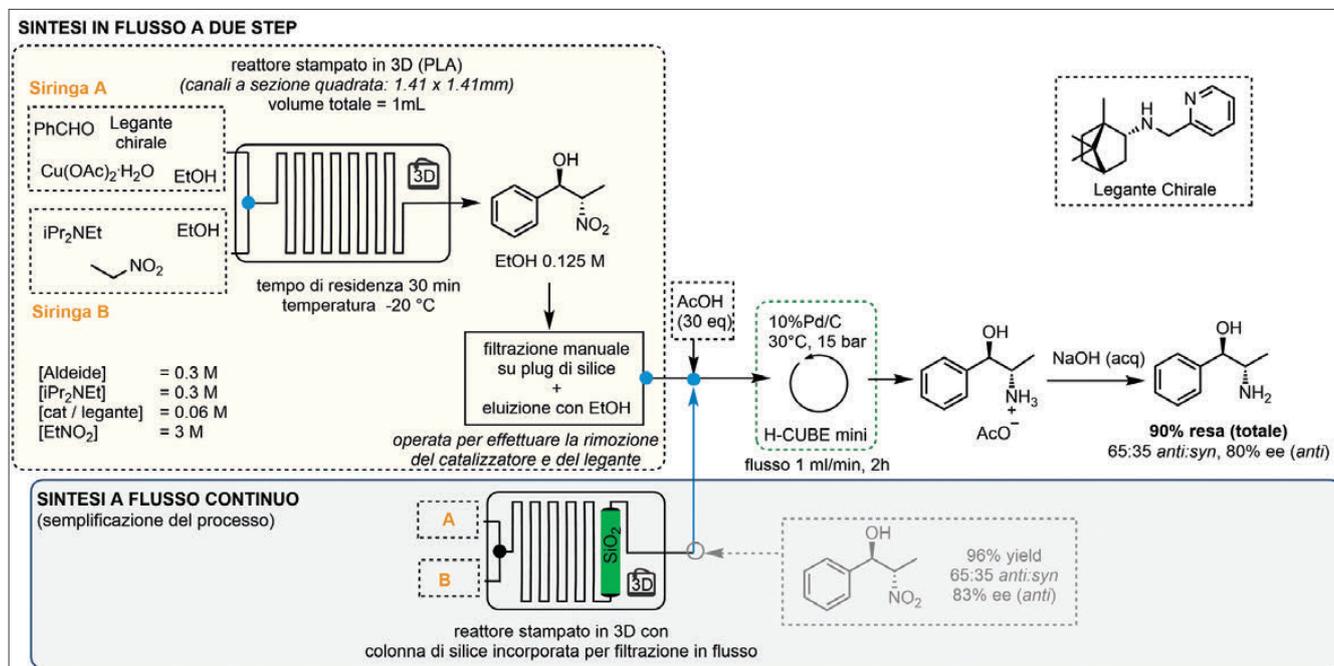


Fig. 6 - Sintesi multistep di 1,2-amminoalcoli chirali in flusso

di reazione è tuttavia risultata essere incompatibile con le condizioni di riduzione in cui opera l'H-Cube Mini®. Sfruttando le potenzialità della stampa 3D abbiamo quindi modificato la struttura del reattore utilizzato, inserendo al termine dei canali in cui avviene la reazione una piccola colonna cilindrica vuota che è stata riempita successivamente con della silice. In questo modo, al termine della reazione di Henry stereoselettiva, è stata effettuata una breve filtrazione su silice, efficace per trattenere il complesso di rame direttamente all'interno di un unico reattore in condizioni di flusso continuo. All'uscita del reattore il grezzo di reazione, congiuntamente con una soluzione alcolica di acido acetico, è stato direttamente alimentato nell'H-Cube Mini® per effettuare la riduzione del nitrogruppo, portando alla formazione del prodotto desiderato nella sua forma di sale acetico. Un semplice trattamento con una base ha poi portato alla formazione del prodotto desiderato, senza alcuna ulteriore purificazione, in resa totale del 90%, un rapporto *anti:syn* 70:30 e con il 78% di eccesso enantiomerico a partire da benzaldeide. Il processo globale, che non prevede l'isolamento del nitro derivato intermedio né lo scambio di solvente tra uno step e l'altro, è schematizzato in Fig. 6. Si noti che questo processo multistep si presta ad un facile sca-

le-up e risulta sicuramente promettente per la sintesi di 1,2-amminoalcoli chirali su scala preparativa. Sicuramente l'utilizzo della stampa 3D come strumento di supporto al chimico è ancora agli albori; tuttavia speriamo, con questo esempio, di aver illustrato ampiamente le potenzialità di questa tecnica. La possibilità di stampare oggetti ideati e prodotti *ad hoc* per le proprie esigenze, ad un costo contenuto e in breve tempo, sarà ben presto sfruttato da diversi gruppi di ricerca.

Al momento esiste però anche un esempio di uso di stampa 3D in campo industriale farmaceutico. La FDA ha infatti recentemente approvato il primo farmaco stampato in 3D. La Aprecia Pharmaceuticals (Pennsylvania, USA) ha messo a punto un processo proprietario per la realizzazione di compresse orosolubili di Spritam® (levetiracetam), farmaco contro l'epilessia, mediante l'utilizzo della stampa 3D. Questo processo di stampa, brevettato con il nome di tecnologia ZipDose®, permette di inglobare più strati di farmaco in polvere in una matrice porosa e solubile, che si disintegra molto rapidamente a contatto con l'acqua rendendo il farmaco disponibile. Per informazioni sulla tecnologia si vedano il sito dell'azienda [24] e il video che mostra la rapida dissoluzione della compressa [25].

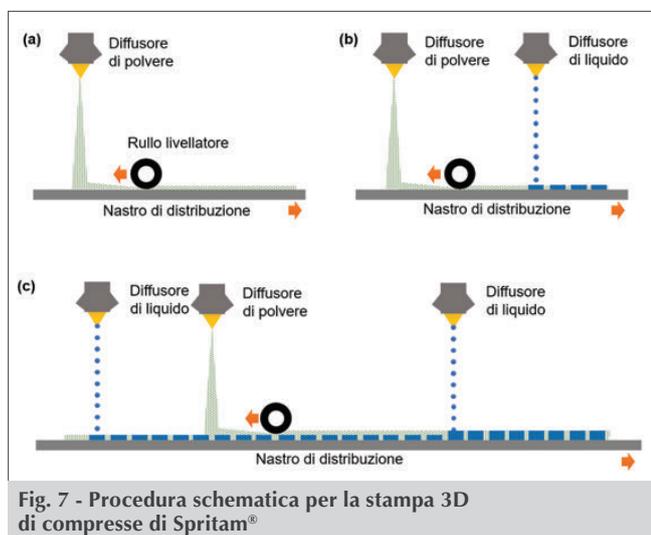


Fig. 7 - Procedura schematica per la stampa 3D di compresse di Spritam®

La tecnologia di stampa utilizzata (*Powder-liquid three-dimensional printing - 3DP*) è stata sviluppata al Massachusetts Institute of Technology (MIT) alla fine degli anni Ottanta ma, al momento, i diritti farmaceutici per il processo di stampa sono concessi in licenza esclusiva ad Aprecia. Questa tecnica prevede per prima cosa la deposizione di una miscela di polveri, tra cui il principio attivo, in un singolo strato (Fig. 7a); a questo viene poi applicato in maniera molto precisa un liquido che fa da legante acquoso (Fig. 7b) per permettere ad un secondo strato di polveri di aderire allo strato sottostante. Questo processo viene ripetuto più volte per produrre formulazioni solide ma altamente porose (Fig. 7c); le compresse generate contengono i principi attivi perfettamente dispersi all'interno dei singoli strati e risultano essere molto solubili. Queste infatti, in presenza di un piccolo quantitativo di acqua, si dissolvono velocemente rendendo il principio attivo disponibile. La stampa 3D ha permesso all'azienda di ottimizzare al meglio la composizione del farmaco rispetto alla tradizionale tecnologia di realizzazione delle compresse. Il video esplicativo della stampa è disponibile al link riportato in [26].

A dimostrazione di quanto l'avvento di tecnologie a flusso continuo sia già una realtà nell'ambito produttivo, vogliamo qui citare un esempio particolarmente significativo, cioè il processo di produzione completo (*end-to-end*) dell'Aliskiren emifumarato descritto dai ricercatori del MIT in collaborazione con Novartis [27]. Si tratta di un processo totalmente

integrato, cioè di un processo in cui tutte le operazioni di sintesi e purificazione sono collegate tra loro e condotte senza l'isolamento degli intermedi. La peculiarità di questo lavoro è che è possibile partire da un precursore, intermedio avanzato del farmaco, e, attraverso stadi di sintesi, separazioni, cristallizzazioni e formulazione, arrivare alla compressa finita, corrispondente a 112 mg di principio attivo Aliskiren come base libera.

L'impianto è stato pensato per produrre 45 g/h di Aliskiren emifumarato, per un totale di 2,7 milioni compresse/anno; aggiustando alcune impostazioni è possibile variare la produzione e tenerla tra i 20 e 100 g/h. Per paragonare la produzione in flusso rispetto a quella tradizionale, basti pensare che il numero di operazioni è stato ridotto da 21 a 14, e che il tempo di residenza nell'impianto è stato ridotto di circa un ordine di grandezza: 47 h contro le 300 h del processo *batch*. L'idea è anche quella di avere un impianto di produzione particolarmente compatto: quello descritto ha dimensioni 2,4x7,3 m² ed è confinato in una struttura tipo container. Una produzione in continuo di questo tipo ha come vantaggio immediato il fatto di evitare lo stoccaggio o il trasporto degli intermedi attraverso le diverse parti dell'impianto; inoltre, impianti di produzione in continuo così piccoli, compatti e *end-to-end* contribuiscono ad accorciare e a sveltire la catena produttiva, aprendo così le porte a produzioni *on demand* e *on site* [28]. In un futuro più vicino di quanto possiamo immaginare, sfruttando queste tecnologie, sarà possibile portare la produzione di un farmaco direttamente nel luogo in cui ce n'è più bisogno e al momento necessario [29].

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) L. Malet-Sanz, F. Susanne, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 4062; b) M. Baumann, I.R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 1194; c) R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Org. Proc. Res. Devel.*, 2016, **20**, 2.
- [2] D. Roberge *et al.*, *Chem. Eng. Technol.*, 2005, **28**, 318.
- [3] http://archive.boston.com/business/articles/2007/09/28/novartis_to_give_mit_65m_to_find_new_way_to_produce_drugs/ (accesso giugno 2018).
- [4] <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer->

- and-ucb-announce-formation-new-company-cyclofluidic-accelerate-drug-discovery-p** (accesso giugno 2018).
- [5] S.L. Lee, T.F. O'Connor *et al.*, *J. Pharm. Innov.*, 2015, **10**, 191.
- [6] <https://www.in-pharmatechnologist.com/Article/2015/05/01/FDA-calls-on-manufacturers-to-begin-switch-from-batch-to-continuous-production> (accesso giugno 2018).
- [7] <http://www.pharmtech.com/mainstreaming-continuous-flow-api-synthesis> (accesso giugno 2018).
- [8] a) C. Gimenez-Gonzales *et al.*, *Org. Proc. Res. Devel.*, 2011, **15**, 900; b) S.G. Newman, K.F. Jensen, *Green Chem.*, 2013, **15**, 1456.
- [9] a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 4583; b) C. Wiles, P. Watts, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 6512; c) R.L. Hartman, J.P. McMullen, K.F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 7502; d) M.B. Plutschack, B. Pieber *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796.
- [10] La differenza fra micro- e meso- è legata essenzialmente alla dimensione dei canali. Si vedano per esempio i riferimenti [9] e [1b].
- [11] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* 2012, **354**, 17.
- [12] B. Reizman, K.F. Jensen, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1786.
- [13] A. Puglisi, M. Benaglia, V. Chiroli, *Green Chemistry*, 2013, **15**, 1790.
- [14] a) B. Gutmann, D. Cantillo, C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 6688; b) M. Movsisyan, E.I. P. Delbeke *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 4892.
- [15] World Health Organization, World Malaria Report 2012 (WHO, Ginevra, 2012).
- [16] F. LØvesque, P.H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 1706.
- [17] K. Gilmore, D. Kopetzki *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 12652.
- [18] J.L. Turconi, F. Griolet *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 417.
- [19] S. Rossi, R. Porta *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 4290.
- [20] S. Rossi, A. Puglisi, M. Benaglia, *ChemCatChem*, 2017, accepted, DOI: **10.1002/cctc.20170161980**.
- [21] S. Rossi, M. Benaglia *et al.*, *J. Chem. Educ.*, 2015, **13**, 5591.
- [22] si vedano per esempio i siti: a) <https://www.thingiverse.com/>; b) <https://grabcad.com/library>; c) <https://3dwarehouse.sketchup.com/?hl=en>; d) <https://www.stlfinder.com/>; e) <http://www.yeggi.com/> (accesso giugno 2018).
- [23] a) M. Pohanka, *Anal. Lett.*, 2016, **49**, 2865; b) C. Hurt, M. Brandt *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 3421.
- [24] <https://aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php>
- [25] <https://youtu.be/jG8N9ddst7M>
- [26] <https://player.vimeo.com/video/189056131>
- [27] a) S. Mascia, P.L. Heider *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12359; b) P.L. Heider, S.C. Born *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 402.
- [28] I ricercatori dell' MIT hanno anche riportato la preparazione di un sistema a configurazione variabile per la produzione in continuo di diverse molecole biologicamente attive come la lidocaina e il diazepam: H. Zhang, D. Ryu *et al.*, *Science*, 2016, **352**, 61.
- [29] Il programma Battlefield Medicine dell'agenzia statunitense DARPA (*Defense Advanced Projects Agency*) ha recentemente lanciato un progetto di ricerca chiamato *Pharmacy on Demand* (PoD), dove si propone la preparazione in continuo ed end-to-end di prodotti farmaceutici approvati dalla FDA utilizzando dispositivi microfluidici. Si veda: E.J. Choi, G.S.F. Ling, *J. Pharm. Sci. Technol.*, 2014, **68**, 312.

New technologies: Flow Chemistry and 3D Printing for the Synthesis of Intermediates and Products of Pharmaceutical Interest

Flow chemistry is a reality for academic and industry researchers. Although pharma industry still relies on multipurpose batch reactors, it is evident that interest is arising toward continuous flow manufacturing of fine chemicals. A current trend in Pharma is the shifting from batch to continuous production.



Specialists in gaskets

TEXPACK®

Richiedete il nuovo catalogo generale al nostro Customer Service

Texpack® srl - unipersonale

Azienda certificata UNI EN ISO 9001: 2008

Via Galileo Galilei, 24 - 25030 Adro (BS) Italia

Tel. +39 030 7480168 - Fax +39 030 7480201

info@texpack.it - www.texpack.it





GIULIANO CAVAGLIÀ¹, MASSIMO SECONDO², MATTEO VILLA³,
JACOPO PAROLIN⁴, GIANCARLO CRAVOTTO⁵

¹K&E SRL, PESSIÒNE (TO)

²ANDRITZ, SCHIO (VI)

³HYDRO AIR RESEARCH ITALIA SRL, MERLINO (LO)

⁴TECNOIMPIANTI WATER TREATMENT SRL, POZZUOLO MARTESANA (MI)

⁵DSTF - DIPARTIMENTO DI SCIENZA E TECNOLOGIA DEL FARMACO, UNIVERSITÀ DI TORINO
GIANCARLO.CRAVOTTO@UNITO.IT

VALORIZZAZIONE DEGLI SCARTI VEGETALI DELLA FILIERA DELL'ULIVO E DELLA VITE. UNA PROPOSTA DI INNOVAZIONE RADICALE

Questo articolo presenta un progetto di innovazione radicale volto a sviluppare un processo di valorizzazione di comuni biomasse agroalimentari per produrre estratti ricchi di polifenoli, attraverso tecniche di intensificazione di processo e senza l'uso di solventi organici. Un team multidisciplinare di chimici, farmacisti ed ingegneri di processo con esperienze accademiche ed industriali ha realizzato una piattaforma tecnologica "Green Technologies Development Platform" con impianti pilota a flusso per lo studio di processi innovativi ed un efficace trasferimento tecnologico. Tra gli studi affrontati dalla piattaforma tecnologica abbiamo selezionato due fra i più importanti esempi della filiera agroalimentare italiana ovvero la vite e l'ulivo. Sia le foglie di ulivo che le vinacce contengono infatti metaboliti secondari di considerevole valore per l'industria farmaceutica, cosmetica e degli integratori alimentari.

Introduzione

La valutazione di un'idea progettuale e del suo stadio di avanzamento, nonché degli investimenti necessari per l'industrializzazione e la commercializzazione si basano sul cosiddetto *TRL - Technology Readiness Level*, o livello di maturità di un processo tecnologico. Purtroppo nel nostro Paese la carenza di piattaforme tecnologiche in grado di colmare la distanza fra le conoscenze accademiche e le necessità dell'industria non ci rende competitivi nelle sfide globali. Di qui il nostro sforzo comune di università ed aziende per unire esperienze complementari e realizzare una piattaforma tecnologica in grado di studiare e ottimizzare un processo sia su scala laboratorio che su scala pilota, acquisendo buona parte dei dati necessari alla successiva industrializzazione (Fig. 1).

La valorizzazione di biomasse di origine agroindustriale e forestale ha trovato importanti applicazioni nel settore dell'energia con i digestori anaerobici per la produzione di biogas con oltre 12.000 impianti in Europa, di cui circa 1.000 in Italia. Attualmente, con molte matrici derivanti da scarti agroindustriali, attraverso un approccio a cascata nell'uso della biomassa, si possono recuperare prodotti naturali ad alto valore aggiunto di interesse farmaceutico, nutraceutico, cosmetico e mangimistico.

Un processo estrattivo ad elevata efficienza e selettività, nel rispetto dei sei principi della "Green Extraction" [1], deve necessariamente avvalersi di tecnologie di intensificazione di processo con sistemi a flusso. Nell'ottica della moderna bioraffineria è necessario utilizzare biomasse a chilometro zero con impianti versatili ma con processi a cascata ad

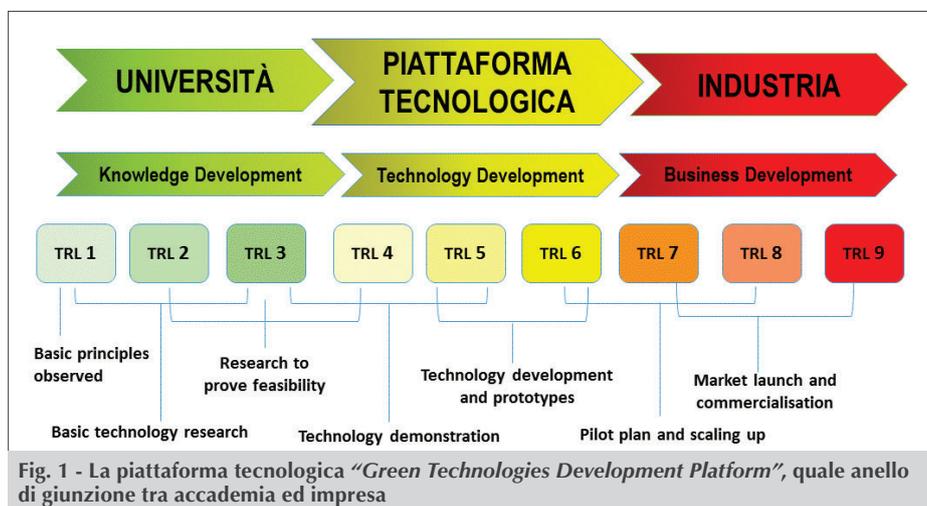


Fig. 1 - La piattaforma tecnologica "Green Technologies Development Platform", quale anello di giunzione tra accademia ed impresa

elevata specificità per privilegiare i sottoprodotti più pregiati.

Fra gli studi affrontati dalla piattaforma tecnologica abbiamo riportato la sperimentazione effettuata sugli scarti derivanti dalla filiera della vite e dell'ulivo. In particolare:

- a) stando ai dati riportati sul sito dell'ISMEA [2], la filiera dell'ulivo in Italia coinvolge oltre 900.000 aziende agricole e oltre 4.500 frantoi, con un'occupazione di territorio dedicato a olivicoltura che supera 1.050.000 ettari e con una produzione di olive nell'ordine di 40 q/ha, da cui si ricavano circa 400.000 t/anno di olio. Inoltre occorre osservare che il comparto olivicolo italiano sta assistendo ad un progressivo abbandono dovuto sia all'inefficienza legata all'alta frammentazione (i.e. poco più di 1 ettaro ad azienda agricola), sia al fatto che i costi di produzione dell'olio, che si aggirano nell'intorno dei 12-14 €/kg, non sono coperti dai ricavi (oggi le quotazioni dell'olio al dettaglio si aggirano tra gli 8 e i 12 €/kg). Attualmente circa il 10% in peso del conferimento dell'olivicoltore al frantoio è costituito da foglie di ulivo, che cumulativamente pesano circa 420.000 t/anno, e che, ai fini della produzione di olio, rappresentano uno scarto, che al momento non viene valorizzato e comporta oneri di smaltimento;
- b) come riportato sui documenti statistici dell'Unione Italiana Vini, la filiera della vite in Italia occupa un'estensione territoriale pari a circa 700.000 ettari, da cui si ottengono circa 6.100.000 t/anno

di uva, con cui si producono 45.600.000 hl/anno di vino. Dalla produzione di vino si ottengono circa 900.000 t/anno di vinacce come sottoprodotto, ad oggi poco o nulla valorizzate, e che, in ultima analisi, costituiscono uno scarto a cui sono collegati oneri di smaltimento.

I polifenoli

I polifenoli sono un'ampia famiglia di metaboliti secondari prodotti dalle piante quali difesa da fattori esterni, come le radiazioni UV, l'inquinamento e le aggressioni di parassiti. La complessa miscela di metaboliti forma un fitocomplesso che massimizza l'effetto protettivo delle singole molecole grazie ad attività sinergiche e complementari. Questo insieme di molecole naturali, in particolar modo i polifenoli adeguatamente estratti dalle piante, o dagli scarti di lavorazione dell'industria agro-alimentare, hanno recentemente riscosso un grande interesse nel mercato come prodotti antiossidanti che possono essere impiegati, oltre che nell'industria alimentare, in vari settori come additivi per materie plastiche, elastomeri, lubrificanti, oltre che oli e combustibili. Particolare interesse è legato alla loro applicazione nel mercato dei prodotti per la salute dell'uomo sia come nutraceutici che come cosmeceutici. I composti fenolici rappresentano una delle principali classi di metaboliti secondari vegetali, che comprende un ampio spettro di sostanze strutturalmente eterogenee, ma tutte caratterizzate dalla presenza di un anello aromatico con uno o più gruppi ossidrilici dotati di spiccata azione antiossidante. L'attività antibatterica e antifungina è dovuta all'azione combinata del potere antiossidante e della capacità chelante degli ossidrilici fenolici, che possono, inoltre, legare con ponti idrogeno le proteine della parete cellulare dei microrganismi. I polifenoli possono essere in forma libera oppure glucosilati o esterificati con acidi organici. Sono stati identificati oltre 800 agliconi e circa 4.000 sono presenti sotto forma di glicosidi, esteri

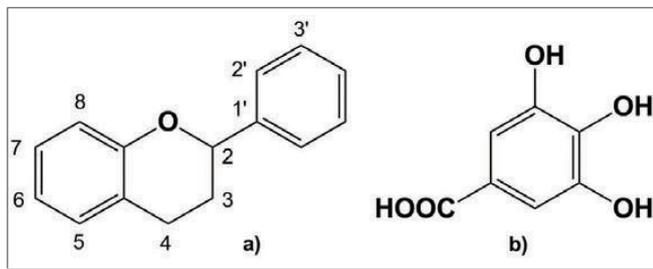


Fig. 2 - Nucleo flavonico (a), acido gallico (b)

e altre combinazioni. I più importanti gruppi di polifenoli che incidono su aspetto e proprietà "sensoriali" del cibo sono gli antociani, responsabili del colore rosso/viola di frutti e fiori, ovvero le catechine e le proantocianidine che, come i precursori dei tannini, sono responsabili di colore, gusto astringente e note aromatiche. I flavonoidi, sono invece noti per la loro funzione protettiva sui vasi sanguigni ed il microcircolo capillare. Non si riscontra nessun effetto tossico dovuto ai polifenoli ricavati dai vegetali presenti nell'alimentazione umana, anche se il loro ruolo nel metabolismo dell'organismo umano è tuttora oggetto di studio.

I polifenoli dell'uva

Nell'uva, e quindi nei suoi scarti, sono presenti sostanze polifenoliche per lo più localizzate nelle frazioni solide strutturali. Poiché la formazione dei polifenoli è strettamente collegata alle condizioni climatiche, a seconda delle condizioni meteorologiche, il contenuto di biofenoli nell'uva può variare sensibilmente. Le sostanze polifenoliche delle uve possono essere suddivise in due classi: derivati flavonici e derivati dell'acido gallico o acido protocatechico (Fig. 2).

Tali polifenoli sono generalmente costituiti da glucosidi esterificati con acido gallico e derivati, facilmente idrolizzabili per via chimica o enzimatica liberando l'aglicone (Fig. 3).

I polioidrossi derivati flavonoidici, invece si differenziano per il numero e la posizione dei gruppi ossidrilici presenti sul nucleo B, i più comuni sono il kaempferolo, la quercetina e la miricetina.

I composti fenolici di maggiore interesse nutraceutico sono: a) il resveratrolo, b) le antocianine, c) i tannini condensati e le catechine, d) le quercetine; tutti composti con azione protettiva antiossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) nel circolo sanguigno [3].

I polifenoli della foglia di ulivo

Le foglie di ulivo sono una ricca fonte di metaboliti secondari, come i secoiridoidi ed i fenoli. I secoiridoidi sono composti chimici che contribuiscono all'abbassamento della pressione arteriosa e della glicemia in soggetti diabetici [4]. Studi eziologici hanno dimostrato che il decotto di foglie di ulivo è efficace nella riduzione dei livelli di colesterolo plasmatici [5]. L'oleuropeina è uno dei metaboliti isolati più abbondante nelle foglie di ulivo e ha la peculiarità di migliorare il metabolismo dei lipidi e quindi riduce le cause correlate all'obesità; è altresì un agente chemopreventivo ed antivirale (anti HIV). Le foglie di ulivo sono state recentemente inserite nella Farmacopea Europea (estratto etanologico 80%). L'oleuropeina previene l'insorgere di patologie cardiovascolari agendo sul metabolismo lipidico e preservando la tonicità dei vasi sanguigni [6]. L'oleuropeina non è tossica, quindi può essere somministrata senza particolari effetti collaterali. Ha una moderata biodisponibilità, ciò dipende dalla struttura planare; tuttavia la glicosilazione in posizione C-1 aumenta l'assorbimento da parte delle cellule epiteliali presenti nell'intestino tenue [7].

Da quanto detto precedentemente, emerge che i polifenoli contenuti nelle foglie di ulivo hanno interesse farmacologico e cosmetico e possono venir impiegati in integratori anti-invecchiamento e formulazioni farmaceutiche capillaro-protettive. Riassumendo: le proprietà farmacologiche principali della oleuropeina sono l'azione coronaro-dilatatrice, antiinfiammatoria, ipoglicemizzante e ipocolesterolemizzante. L'azione ipotensiva è legata, almeno in parte ad

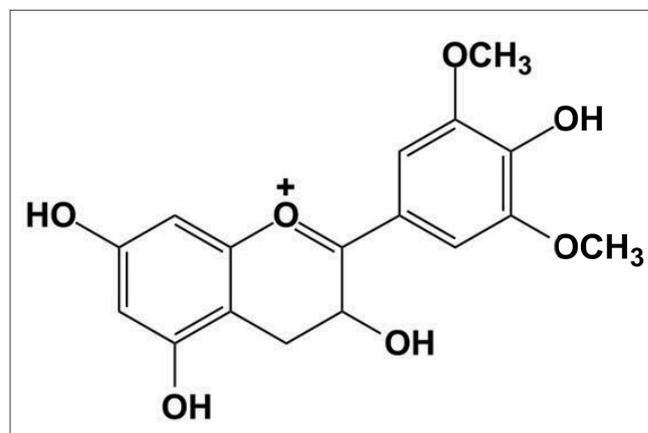


Fig. 3 - Aglicone della malvina, tipica antocianina delle bucce d'uva

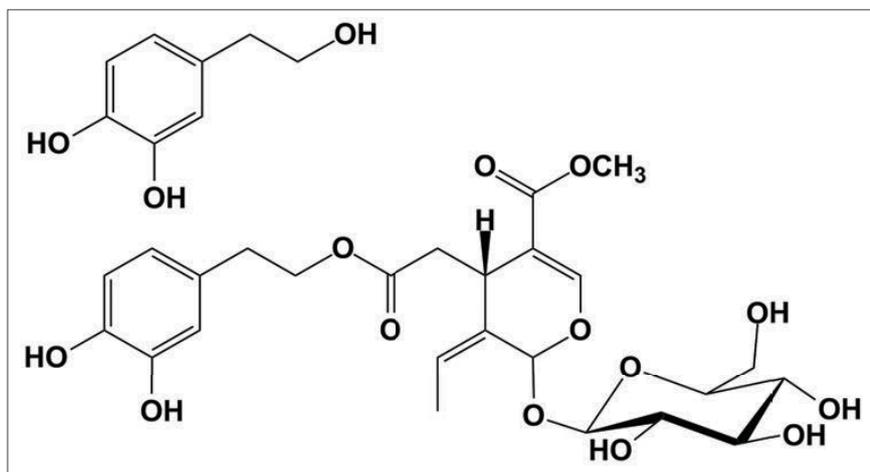


Fig. 4 - Idrossitirosolo ed oleuropeina

un'azione di tipo calcio antagonista, dovuta essenzialmente ad un metabolita dell'oleuropeina, quale è il 3,4-diidrossifeniletanolo. Non trascurabile per questa attività è anche la quercetina, poiché è dimostrato che essa esercita azione calcio-antagonista sulla muscolatura liscia vasale.

Gli estratti di foglie di ulivo interferiscono anche con l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) riducendone l'attività, in particolare a livello renale, e questo meccanismo contribuisce a spiegare la sua azione ipotensiva.

Non secondaria l'azione antiradicalica esercitata da oleuropeina, idrossitirosolo, tirosolo, rutina ed acido elenolico. Gli estratti di foglie di ulivo provocano aumento del glutatone e dell'attività della glutatone-disolfuro reductasi. Gli estratti di foglie di ulivo combattono varie specie reattive dell'ossigeno, i radicali superossido, ossidrile, ossoferrile e l'ossido nitrico, con una marcata protezione della perossidazione lipidica. Infatti questi polifenoli sono in grado di ostacolare le modificazioni ossidative indotte dal rame sulle LDL, quali la carbonilazione delle ApoB (apolipoproteine B), le alterazioni della mobilità elettroforetica delle ApoB e la fluorescenza delle LDL. È noto che le LDL esposte ai radicali liberi vanno incontro ad un processo perossidativo, documentabile misurando, *in vitro*, le sostanze reattive all'acido tiobarbiturico, che compaiono dopo circa 30-60 minuti dall'esposizione, la cinetica di accumulo dei dieni coniugati e la formazione di esanale. Il pretrattamento con i polifenoli provoca, *in vitro*, una netta riduzione dei livelli di acido tiobarbiturico, di dieni

coniugati e di esanale, con un'attività circa 4 volte superiore a quella dell'alfa tocoferolo (vitamina E).

Il mercato dei polifenoli

Come si legge su "Polyphenols Market size & share - Industry report 2024" [8], la domanda mondiale di polifenoli nel 2015 è stata di 16.400 tonnellate, corrispondenti ad un fatturato complessivo di 760 milioni di USD, ed è stato stimato da diversi analisti esperti del settore che, tra il 2016 e il 2024, si osserverà un CAGR, o incremento della

domanda di polifenoli, pari all'8,5%/anno in termini di volumi e pari al 6,3%/anno in termini di fatturato, raggiungendo nel 2024 un valore assoluto di 34.000 tonnellate, corrispondenti in termini di fatturato a 1.200 milioni di USD. La ripartizione del mercato nel 2015 è stata dominata dagli estratti ricchi di polifenoli derivanti da vinaccioli dell'uva, con una quota di mercato pari al 52% (in termini di fatturato), seguita dagli estratti ricchi di polifenoli derivanti da tè verde, con una quota del 24%, e poi da quelli derivanti dalla mela con una quota del 12%, mentre la restante quota del 12% è rappresentata da estratti ricchi di polifenoli derivanti da altre matrici (i.e. cacao, caffè, nocciole, pomodoro, foglie di ulivo, frutti rossi, rosmarino, carrube, ecc.). Il tè verde, con un CAGR o crescita annua prevista del 9,6%/anno dal 2016 al 2024, rappresenta il sotto-segmento di mercato su cui si prevede maggior tasso di crescita.

È ormai ampiamente provato l'elevato effetto salutistico derivante dall'introduzione di polifenoli nella dieta giornaliera, sia col cibo, sia sotto forma di integratori alimentari. Innumerevoli studi scientifici hanno dimostrato come i polifenoli possiedano proprietà anti-invecchiamento, anti-infiammatorie, anti-ipertensive, ipocolesterolemizzanti e chemopreventive. Inoltre sono tutt'ora abbondantemente impiegati nelle preparazioni cosmetiche in virtù delle loro proprietà anti-invecchiamento anche per uso topico.

Oltre a quanto sopra, a fare da vero e proprio propulsore della domanda di polifenoli, si aggiunge il progressivo innalzamento dell'età media della popo-



Fig. 5 - Principali aziende nel mercato mondiale dei polifenoli

lazione delle nazioni ricche o ad alto GDP (*Gross Domestic Product*, prodotto interno lordo), da cui dipende il progressivo innalzarsi dell'importanza di patologie croniche, quali le patologie cardiovascolari, le patologie neurodegenerative (i.e. Alzheimer, Parkinson, etc.), nonché l'osteoporosi. Inoltre, anche la maggior attenzione alla forma fisica della popolazione geriatrica contribuisce a far crescere la domanda mondiale di polifenoli.

In parallelo, negli ultimi anni, anche la domanda di prodotti alimentari e nutraceutici rinforzati in vitamine e probiotici, quali ingredienti fondamentali per la prevenzione, è significativamente aumentata. I consumatori dei Paesi ricchi sono sempre più propensi a spendere in elementi di nutrizione sana e integratori alimentari come fonte di benessere generale, e tutto ciò si traduce in miglioramento della quota di mercato dei prodotti ricchi di polifenoli.

I polifenoli entrano anche come ingredienti di "Functional Foods and Beverages" (cibi e bevande funzionali), in particolare le bevande funzionali sono la categoria con la maggior quota di mercato e la maggior percentuale di crescita.

Geograficamente, l'area asiatica del Pacifico ha rappresentato, nel 2015, la regione con il maggior consumo di polifenoli, con una quota del 40%. L'aumento della popolazione geriatrica in Giappone e Cina si prevede essere il fattore principale da cui dipenderà la porzione principale della

crescita della domanda di mercato dei polifenoli nella prossima decade. Le società di rilievo nel mercato mondiale dei polifenoli sono riportate in Fig. 5.

Tecniche di estrazione - Stato dell'arte

La principale tecnica impiegata per estrarre composti bioattivi da matrici naturali è l'estrazione liquido-solido, ove la rimozione del soluto da una matrice solida avviene mediante l'impiego di un solvente o di un fluido supercritico, mediante principi basati essenzialmente su diffusione e osmosi (Fig. 6). In generale, un'estrazione liquido-solido prevede i seguenti passaggi fenomenologici fondamentali:

1. diffusione del solvente dal bulk della soluzione alla superficie del solido;
2. penetrazione del solvente nelle macroporosità e/o microporosità del solido (creando una fase imbibente continua);
3. dissoluzione del soluto presente nel solido, nel solvente (creando una soluzione concentrata in soluto);
4. diffusione del soluto verso la superficie del solido,

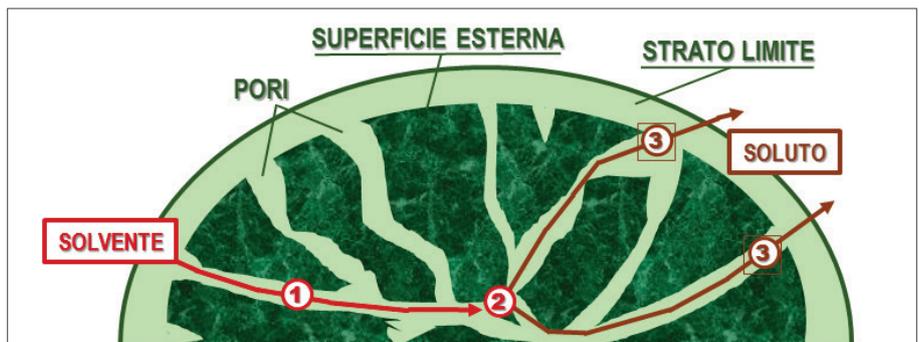


Fig. 6 - Rappresentazione schematica dell'estrazione liquido-solido



generata dalla differenza di concentrazione del soluto nella soluzione, più concentrata all'interno della matrice rispetto all'esterno del solido;

5. diffusione del soluto attraverso lo strato limite nel bulk della soluzione.

Il processo estrattivo, e dunque la diffusione, si arresta quando si raggiunge una condizione di equilibrio tra la concentrazione di soluto nella soluzione che imbibisce il solido e quella più esterna. La velocità di diffusione delle molecole di soluto, da zone a maggior concentrazione a zone a minor concentrazione fino al raggiungimento dell'equilibrio, è governata dalla legge di Fick (Fig. 7).

In generale, il processo viene completato con la separazione meccanica della soluzione ricca di composti estratti dalla matrice solida esausta.

Tra le tecniche più tradizionalmente impiegate per l'estrazione di composti bioattivi da matrici vegetali si ricorda la macerazione statica, la macerazione con agitazione e la percolazione, ove la matrice solida da estrarre, dopo adeguata comminazione viene messa a contatto con una fase liquida solvente, che nella maggior parte dei casi è costituita da soluzione idroalcolica con tenori di etanolo che possono variare dal 40 all'80%.

Occorre sottolineare che l'estrazione liquido-solido, è favorita da un efficiente ed intimo contatto matrice-solvente, per questo motivo nel tempo le tecniche sono state sviluppate nell'ottica di ottimizzare tale aspetto. Tuttavia tali tecniche tradizionali presentano limitazioni non ulteriormente superabili:

- impossibilità di effettuare estrazioni *solvent-free*;
- impossibilità di ottenere coefficienti di *mass transfer* oltre certi livelli, e di conseguenza l'impossibilità di ridurre i tempi di permanenza della fase di estrazione al di sotto delle 1-2 ore, con conseguenti stazionamenti (*hold-up*) non trascurabili di solventi negli apparecchi di estrazione.

Proposta di "innovazione radicale"

Dagli studi teorici, nonché dalle valutazioni sperimentali eseguite dalla "Green Technologies Development Platform", piattaforma tecnologica del DSTF (Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università di Torino), emerge che, tra le tecniche di intensificazione di processo innovative ed emergenti, quella più promettente per l'estrazione dei microcomponenti ad alto valore nutraceutico, come nel caso nelle vinacce e nelle foglie di ulivo, risulta essere l'estrazione assistita da cavitazione controllata o "CAE" (*Cavitation Assisted Extraction*). Con il termine "cavitazione" si indica la transizione di fase liquido-vapore, in condizioni isoterme, causata da riduzione di pressione sino al valore della tensione di vapore della fase liquida. La cavitazione controllata può essere generata industrialmente per via acustica (ultrasuoni) e idrodinamica.

Nel caso di cavitazione generata da ultrasuoni (sonicazione) le onde acustiche, generate dai sonotrodi, si propagano nel mezzo fluido (solvente estraente), provocando la generazione di micro-getti, ovvero spostamenti meccanici, di piccola ampiezza (dell'ordine dei micron) e di alta frequenza (in genere 20-40 mila oscillazioni al secondo).

La propagazione di un'onda acustica in un fluido, e in particolare modo di ultrasuoni, genera un'oscillazione di pressione di tipo sinusoidale. La prima parte dell'onda è di tensione, che genera una serie di bolle (per acqua e soluzioni acquose, di raggio compreso generalmente tra 10 e 200 micron), mentre la seconda parte, che segue immediatamente, è di compressione, che fa collassare le bolle create.

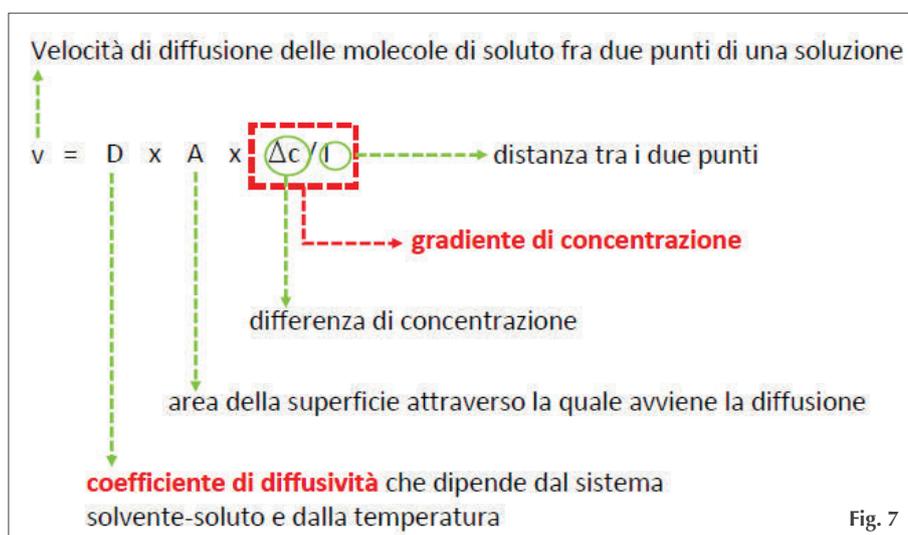


Fig. 7

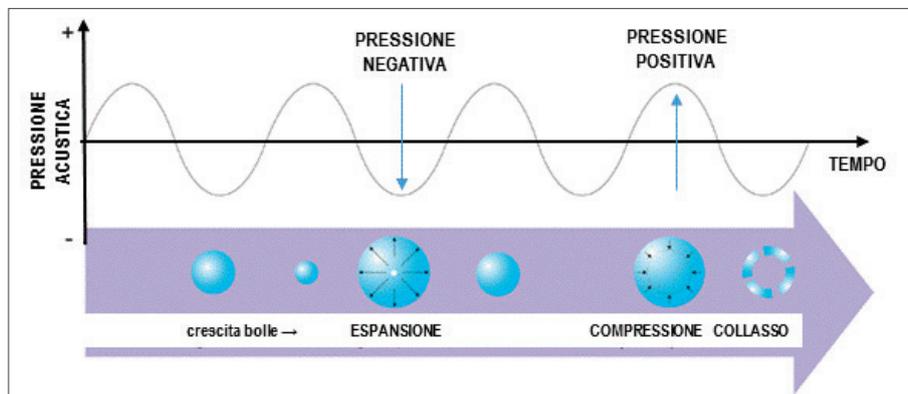


Fig. 8 - Fenomeno di compressione e rarefazione alla base della cavitazione in un liquido

La bolla, quindi, si genera, cresce di dimensione e collassa, in un tempo di pochi microsecondi.

Quando le bolle collassano, le alte pressioni e temperature generano dei micro getti diretti verso la superficie solida da trattare, responsabili della rottura delle pareti delle cellule e del rilascio del loro contenuto nel mezzo estraente (Fig. 8).

La cavitazione è favorita in condizioni di bassa temperatura e quando le condizioni chimico-fisiche dell'*hold-up* del sistema cavitazionale sono tali da indurre la cavitazione, con la conseguente generazione di sciame di bolle in una massa liquida. Per un osservatore esterno, è come se il sistema fosse ad una temperatura ("T") e pressione ("P") decisamente più elevate rispetto a quelle della media del sistema stesso. Questo accade proprio perché la parte di quota di trasformazione chimica che avviene all'interno di ciascuna micro bolla per il relativo periodo di vita, avviene a condizioni di T e P di qualche ordine di grandezza superiore a quelle medie del sistema stesso.

La giustificazione dell'incremento di prestazioni nell'estrazione mediante l'impiego di ultrasuoni è da attribuirsi all'intensificazione del trasferimento di massa e alla facilitazione dell'accesso del solvente alle cellule vegetali; in altre parole, le onde sonore con frequenze superiori ai 20 kHz generano un incremento significativo della resa di estrazione in quanto causano alternativamente espansioni e compressioni della matrice, con formazione di micro bolle, accentuando la penetrazione del solvente nelle cellule della matrice.

Nel caso di cavitazione idrodinamica, la cavitazione controllata è generata da elementi cavitazionali o ca-

vitatori idrodinamici di tipo "rotore-statore", in cui l'elemento rotore impone al fluido una velocità tale da generare cavitazione. Controllare la cavitazione significa controllare la dinamica delle bolle di vapore che si creano, facendole implodere dinamicamente in una regione confinata a più alta pressione.

È proprio grazie alle alte temperature e alle pressioni locali che si generano dinamicamente nel-

la fase di implosione delle bolle dello sciame cavitazionale, che la cavitazione controllata può essere impiegata competitivamente per estrarre composti ad alto valore aggiunto da matrici vegetali solide.

Un dispositivo di cavitazione idrodinamica controllata può impartire ad un liquido che lo attraversa alti sforzi di taglio, che generano micro-getti nel liquido, causa di implosioni asimmetriche delle bolle che massimizzano temperature e pressioni locali.

Questo può essere realizzato con una configurazione multiroto-re-multistatore, in cui uno o più dischi di opportuna geometria, collegati a un albero motore, ruotano all'interno di una camera confinata, generando attrito con il liquido contenuto e quindi creando cavitazione.

La matrice solida che contiene i composti da estrarre viene quindi sottoposta all'azione di diversi fenomeni, shock di pressione e temperatura, sforzi di taglio

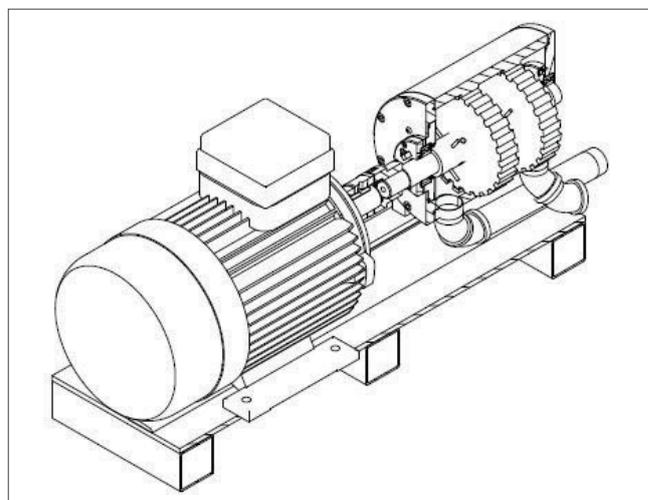


Fig. 9 - Cavitatore idrodinamico rotante TURBEX [9]



e turbolenza, che la disgregano, rendendo più accessibili i composti da estrarre (Fig. 9).

L'estrattore cavitazionale realizza inoltre un mixing a livello microscopico, che elimina gli agglomerati solidi, rendendo più accessibile all'estrazione la matrice, quindi minimizzando il tempo di trattamento. Pertanto, alimentando una dispersione matrice solida-fase liquida a un cavitatore di tipo dinamico, si garantisce un effetto di disgregazione della matrice, con associata generazione di area interfacciale e incremento della volumetria della porosità della matrice stessa, quindi un effetto di micromescolamento di quest'ultima con la fase liquida estraente che, in un processo continuo, assicura l'ottimizzazione della resa di estrazione.

Inoltre, l'estrattore cavitazionale idrodinamico TURBEX permette l'alimentazione in controcorrente di fase liquida e fase solida, in una configurazione di operazione multistadio in controcorrente, ove a 3 stadi rotore-statore fisici corrispondono più di 15 stadi teorici di equilibrio, consentendo in tal modo il perfetto esaurimento delle matrici da estrarre, nonché la minimizzazione della portata di fase liquida. Sia la cavitazione generata da ultrasuoni, che la cavitazione idrodinamica, consentono di ottenere rese significativamente maggiori (i.e. dell'ordine di grandezza di +20÷+30% rispetto alla tecnica di estrazione tradizionale), in tempi considerevolmente minori (i.e. all'incirca $\leq 75\%$ rispetto alla tecnica di estrazione tradizionale), lavorando a temperature di processo decisamente più basse rispetto alla tecnica di estrazione tradizionale (i.e. temperatura ambiente o poco superiore alla temperatura ambiente, contro la temperatura di ebollizione del solvente della tecnica tradizionale) e, per queste ragioni, stando agli approfondimenti sin qui svolti, potrebbe rivelarsi un'idea di innovazione radicale con potenzialità di divenire una "disruptive technology" nell'ambito della valorizzazione di scarti della filiera agroalimentare, quali foglie di ulivo e vinacce.

I ricercatori del DSTF dell'Università di Torino, nell'ambito delle attività della "Green Technologies Development Platform" hanno condotto con successo una serie di cosiddetti "proof of principle tests", nonché esperimenti di estrazione assistita da cavitazione sia ultrasonica con reattori a flusso (WEBER Ultrasonics AG), sia idrodinamica su cavitatore multistadio controcorrente TURBEX (BOB Service Srl) su vinacce

e su foglie di ulivo facendo uso di fase liquida estraente composta da sola acqua, in assenza di etanolo o altri solventi organici. Si tratta di processi continui o semicontinui in *loop* che forniscono un'eccezionale intensificazione di processo in un percorso virtuoso in linea con i principi della "Green Extraction" [1].

La sospensione recuperata dagli estrattori cavitazionali ha subito separazione di fase su decantatori e centrifughe (ANDRITZ), concentrazione su sistemi a membrana (Hydro Air Research Italia) e su idonee colonne di resine (Tecnoimpianti), con essiccamento finale su essiccatori a tamburo sotto vuoto (*vacuum drum dryer*) (ANDRITZ).

Rese di processo attese

Sulla base dei risultati delle prove di principio svolte si possono ipotizzare le seguenti rese di processo:

- vinacce: partendo da 1 tonnellata di vinacce da coltivazione biologica piemontese (al 45% di umidità) si prevede di ottenere 20 kg di estratto secco ricco in polifenoli valorizzabile 40 €/kg se venduto all'ingrosso in fusti, o 400-500 €/kg se venduto al dettaglio in confezioni di capsule da 500 mg;
- foglie di ulivo: partendo da 1 tonnellata di foglie di ulivo si prevede di ottenere 80 kg di estratto secco ricco in oleuropeina e altri polifenoli, valorizzabile 30 €/kg se venduto all'ingrosso in fusti, o 300 €/kg se venduto al dettaglio in confezioni di capsule da 500 mg.

Conclusioni

La nuova piattaforma tecnologica, con una serie di laboratori multifunzionali sviluppati con la diretta collaborazione delle aziende partner, è stata creata per colmare il *gap* fra accademia e industria e svolgere attività di ricerca, sviluppo e industrializzazione di processi innovativi, basati su apparecchiature di processo sviluppate dai partner, nei seguenti settori merceologici:

- i) estrazione microcomponenti, metaboliti primari e secondari (es. amidi, cellulose, lignina, polifenoli, antociani, xantine, pectine, flavonoidi, carotenoidi ecc.) da scarti agro-alimentari;
- ii) estrazione selettiva di principi attivi da matrici vegetali;
- iii) trasformazione multifase nel settore alimentare, nutraceutico, farmaceutico, cosmetico e degli aromi.

Inoltre, in senso generale o immateriale, la *Green Technologies Development Platform* è rappresentata dalla sommatoria delle conoscenze di tecnologia e processo dei partner, nonché dall'insieme di conoscenze e innovazioni generate dall'attività di ricerca e sviluppo congiunta. Gli esempi qui riportati illustrano come sia stato possibile affrontare studi ad ogni livello di *TRL (Technology Readiness Level)*, riducendo i tempi di sviluppo di un processo tecnologico innovativo che vede il business industriale come *driving force* e collettore di esperienze e competenze accademiche di aziende del settore.

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Chemat *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, **13**, 8615.
- [2] www.ismeamercati.it
- [3] P. Iacopini *et al.*, *J. Food Comp. Anal.*, 2008, **21**, 589.
- [4] M. Gonzalez *et al.*, *Planta Med.*, 1992, **18**, 251.
- [5] R. De Pasquale *et al.*, *Plantas Med Phytoter.*, 1991, **25**, 134.
- [6] I. Andreadou *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2007, **42**, 549.
- [7] N.S. El *et al.*, *Nutrition Rev.*, 2009, **67**, 632.
- [8] www.grandviewresearch.com
- [9] G. Cavaglià, PCT Patent Application n. PCT/IB2018/050850, 2018.

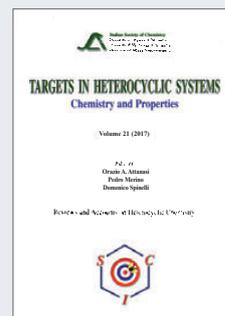
Waste Valorisation from Olives and Grapes Supply Chain. A Proposal of Radical Innovation

This article presents a project of radical innovation aiming to valorise common agro-food biomasses to produce extracts rich in polyphenols without organic solvents, using efficient techniques for process intensification. A multidisciplinary team of chemists, pharmacists and process engineers with academic and industrial expertise has created a "Green Technologies Development Platform" with pilot flow systems for the study of innovative processes and effective technology transfer. Among the studies tackled by the technological platform we have selected two of the most important examples of the Italian agro-food chain, namely vine and olive oil production. Both the olive leaves and the grape pomace contain valuable secondary metabolites requested by pharmaceutical, cosmetic and food supplements industries.

LIBRI E RIVISTE SCI

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 21

È disponibile il 21° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Pedro Merino e Domenico Spinelli
http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/ths/vol_21_2017



Sono disponibili anche i volumi 1-20 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open

- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a manuela.mostacci@soc.chim.it

SAVE

- ✓ **SAVE 4.0** Soluzioni per l'Industria 4.0
- ✓ Sistemi di controllo (DCS, PLC, PC industriali)
- ✓ Strumentazione industriale di misura e controllo
- ✓ Interfacciamento HMI
- ✓ Sensoristica
- ✓ Quadri e regolatori
- ✓ Software per l'industria
- ✓ SCADA, telecontrollo e reti tecnologiche
- ✓ Strumentazione da laboratorio
- ✓ Valvole e attuatori
- ✓ Efficienza energetica
- ✓ Motion control
- ✓ Fieldbus e comunicazione
- ✓ IoT per l'industria

Fiera di Verona
17-18 ottobre 2018

Organizzato da



Sponsored by

BECKHOFF



KEYENCE



TECNORAD

Supported by



GISI riconosce SAVE quale evento italiano di riferimento per automazione, strumentazione, sensoristica

Partner ufficiale



Registrazione gratuita per gli operatori professionali



12

edizioni di successo



7.000

operatori previsti



+200

aziende rappresentate



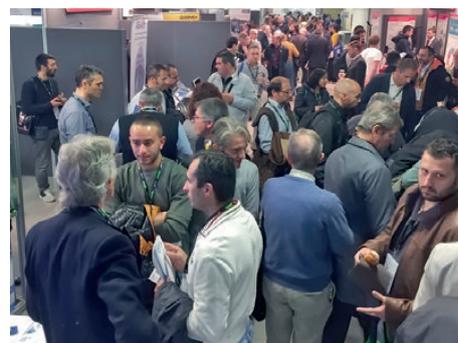
20

convegni plenari



+50

workshop





GERARDO ANTONIO DE LEON IZEPPPI*, WALTER LINHART, DIRK KIRSCHNECK
MICROINNOVA ENGINEERING GMBH
ALLERHEILIGEN BEI WILDON (AUSTRIA)
OFFICE@MICROINNOVA.COM

IS FLEXIBLE CONTINUOUS MANUFACTURING AN OXYMORON?

Global competition is pushing the industry towards faster Time-To-Market and more efficient and flexible processes. Modular plants are seen as potential bridges between the flexibility of batch plants and the efficiency of continuous processes, which could improve the competitiveness of the chemical industry. A modular plant system is presented in this document.

Introduction: Batch vs Continuous Manufacturing

Batch manufacturing has been the main technology used in fine chemical production, where high flexibility is desirable. Continuous processes are more efficient than batch and generally not flexible. On the other hand, competition has been pushing towards more efficient productions and continuous manufacturing has been reshaped in modular plants in order to be more competitive [1].

The benefits of continuous manufacturing have been identified in the past such as better heat transfer, improved mixing, higher temperature, automation and smaller equipment [2]. Process intensification has improved the overall efficiency of continuous processes [3].

From a business perspective, costs are one of the main drivers for decision making and therefore it is always needed to create a business case, in order to compare the economic benefits of batch vs continuous processes. In Tab. 1, a general overview of some case studies is presented.

Shifting batch to continuous manufacturing leads to smaller equipment and more efficient processes in general. In some cases, higher costs might be reported. Continuous processes need to be optimized before a comparison and economic analysis can be made toward optimized existing batch processes.

Modular Plants

Modular plants are functional units or sections which are usually preassembled in a skid representing a

unit operation e.g. dosing, chemical reaction, crystallization etc. Units could be standardized or they could represent unique and customized engineering systems, which can be easily run together. These sections can be used, exchanged or numbered up depending on the production necessities. Modularity allows to be flexible in fast changing markets. These standard sections or skids can be combined in different setups depending on the process requirements. Standardized modules present advantages such as faster ROI (Return on Investment), shorter lead time, reduced installation time, faster market access and reduced initial investment [14-17].

Even though modular plants present advantages, they cannot compete with economies of scale, if they were to be used in bulk production, where production capacities are much higher [14].

These new systems, due to the advantages in process performance and safety, start to outclass classic batch processes in fine chemical industry regarding economic efficiency. Modular plants would potentially have a learning curve, during the first period of implementation and it needs to be considered that batch processes have been known and optimized for decades, consequently potential problems during production are better understood and solved.

Control System and Standard Modules

One of the essential aspects of the modular plants is having a control system capable of identifying and intercommunicating between the modules. An au-



Process	Capital costs	Operational	Total Cost Reduction	Source
API synthesis and formulation	-	-	From -9 % up to -40 %	[4]
Distillation	-19% up to +36% CAPEX expenditure depending on the configuration	Energy consumption in continuous processes is up to 50% lower	Highest cost reduction: -28%. Some configurations increased the production costs up to 5%	[5]
API synthesis	-19.6% up to -57%	-29.3% up to -51.6%	-20.1% up to -54.5%	[6]
Nitration, Hydrogenation	-35% up to -43% (defined as plant depreciation)	Lower energy, waste, labor, water, solvent and catalyst	Capital and operational costs were lower in both case scenarios	[7]
Hydrogenation	Reduced (amount not described)	Reduced (amount not described)	-	[8]
Biodiesel production	+20.19% increased	-0.66%	-	[9]
Biopharm: Downstream processing (500 kg/h)	-39%	-33%	-	[10]
Biogas - Modelling	-	-	Batch is better than continuous. Cost per unit volume 6 times lower	[11]
Micro / Millicontinuous Writing ink	Capital costs continuous process are 2.8 times higher	Production costs continuous process are 2.7 time lower	Continuous manufacturing costs are ~1/3 of the batch manufacturing costs	[12]
Pharma - LLE	Cost reduction 25.6-36.3%	Cost can increase or decrease depending on method	Cost savings 1.6% up to 37.4% (depending on method)	[13]

Tab. 1 - Cost Comparison: Batch vs Continuous Processes

tomation system for modular plants ideally allows changes to be done by the operator without modifying the control program itself. A desktop computer could be used as an analogy (physical connection without the need to update the operating system).

There are some guidelines/recommendations which have already been introduced in order to apply the modularity approach such as the NE 148 from NAMUR [19]. Fig. 1 shows a general overview of the automation concept based on the work of Ladiges *et al.* [21]. Each unit has its own automation system (PLC) and the addition and/or removal of any of the modules does not require to modify the automation for the whole system, in other words each section is independent with its own alarm management, process controls, HMI, etc. The interaction and communication between modules could be performed by the use of the OPC UA architecture [21].

Standardized approaches offer many advantages, such as easier and faster integration of modules even if they are provided from different suppliers. The most important aspect is the reduced time regarding

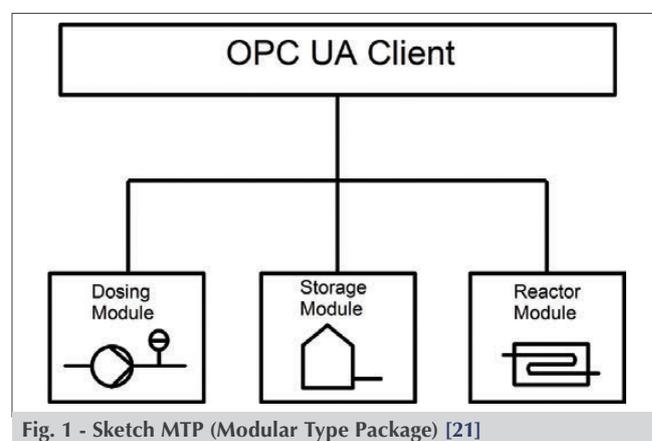


Fig. 1 - Sketch MTP (Modular Type Package) [21]

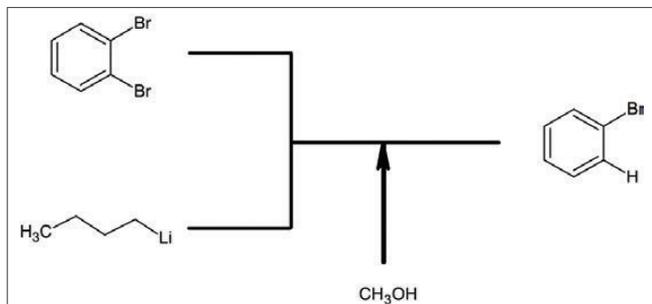


Fig. 2 - Organometallic reaction [20]

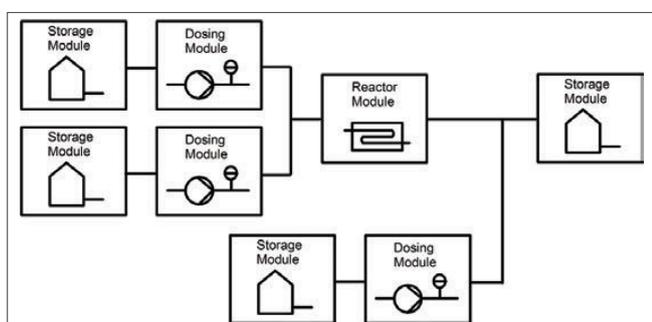


Fig. 3 - Sketch modules for an organometallic reaction

setting up a new plant or modifying an existing one, where the need to update the control system whenever a change is done is avoided.

Although modular plants offer many advantages, there are still some aspects which need to be addressed such as how to integrate this new approach with old production plants. On top of that, processes would need to be redesigned and standardization of modules should be implemented across the industry [18]. Many of these disadvantages could be easily addressed once the acceptance and operation of the system increases.

Study Case:

An Organometallic Reaction

In order to exemplify how a modular approach could be applied, an organometallic reaction was used. The reaction is based on lithium-halogen exchanged reported by Gioello *et al.* [20] (Fig. 2).

Based on the process requirements a total of 3 liquid dosing units, 1 reac-

tor module for high exothermic processes, including a quench mixer and 4 storage modules would be needed. As it can be seen from Fig. 3, the plant is split up in different functional sections and each of these sections works as an independent equipment with its own control system. Changing the module configuration or the recipe is a simple configuration task which can be done by the operator (with the proper user rights). The biggest advantage relies on not needing to reprogram the control system and only the physical modification taking place simply by doing the fluidic and utility connections.

Having predefined functional sections means that for a specific step, such as a high pressure liquid section (dosing module), most of the effort on the design can be avoided, which saves money and time. Consequently, these sections can be utilized for different processes, depending on the requirements of the process.

This methodology is applicable where flexibility is fundamental, e.g. to fine chemical production, where productions in campaigns are usual. Actually capacities up to 100 t/y are achievable with available systems. The same concept has been used for different projects built on site, which can be seen in Figs. 4 and 5.

In Fig. 4 two modules used for API production are represented. The modules are used in a cryogenic solid/liquid reaction with additional quench step

and the starting material is HF at high concentration. The upper section is a liquid dosing unit in stainless steel used for quenching and the lower section is a metal-free liquid dosing module (metal-free due to HF). Fig. 5 represents three different modules for crystallization in COBC/R. The complete plant is composed of a total of five modules and the three sections represented in the figure starting from the right side of the image are: liquid dosing module, seed slurry module and the crystallizer module, the remaining modules are the heating/cooling module and a storage module under controlled conditions for the crystals. Additionally, if needed a separation and filtration module

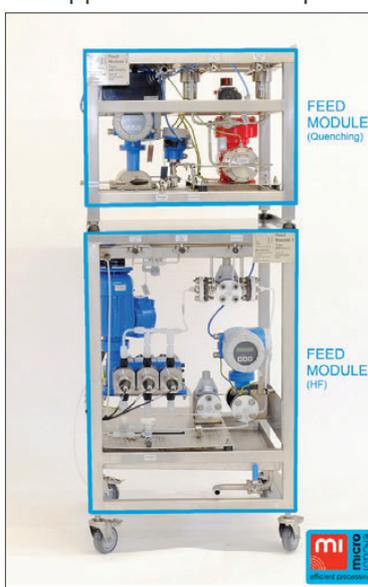


Fig. 4 - Example of two modules for API production



could be added to the plant from Fig. 5 (Flexible approach).

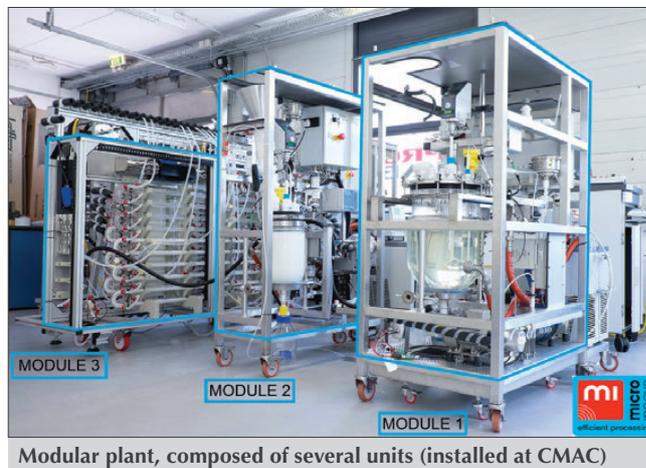
Conclusions

Modular plants have the potential to improve the efficiency and flexibility of fine chemical production. They offer several advantages and are technically feasible. The biggest challenge still remains an overall implementation and standardization across the industry, which would ease the transition from batch to continuous and flexible manufacturing.

Acknowledgments: This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No. 721290. This publication reflects only the author's view, exempting the Community from any liability. Project website: <http://cosmic-etn.eu/>

REFERENCES AND NOTES

- [1] S. Buchholz, *Chem. Eng. Process*, 2010, **49**(10), 993.
- [2] I. Rossetti, *Ind. Chem.*, 2016, **2**(2), 1.
- [3] P. Lutze, R. Gani, J.M. Woodley, *Chem. Eng. Process.*, 2010, **49**(6), 547.
- [4] S.D. Schaber, D.I. Gerogiorgis *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2011, **50**(17), 10083.
- [5] O. Oppenheimer, E. Sorensen, *Comput. Chem. Eng.*, 1997, **21**, Suppl., S529.
- [6] H.G. Jolliffe, D.I. Gerogiorgis, *Comp. Chem. Eng.*, 2016, **91**, 269.
- [7] G.S. Calabrese, S. Pissavini, *AIChE J.*, 2011, **57**(4), 828.
- [8] Hydrogenation: Batch to Continuous, <http://www.amtechuk.com/hydrogenation-batch-to-continuous/> (last accessed: May 29th 2018).
- [9] P.T. Benavides, J. Salazar, U. Diwekar, *Environ. Prog. Sustain.*, 2013, **32**(1), 11.
- [10] Continuous Manufacturing: A Changing Processing Paradigm, <http://www.biopharminternational.com/continuous-manufacturing-changing-processing-paradigm> (last accessed: May 29th 2018).
- [11] A.H. Igoni, M.J. Abowei *et al.*, *J. Agric. Eng. Int.*, 2008, **10**.
- [12] L. Grundemann, S. Scholl, *Processes*, 2014, **2**(1), 238.
- [13] S. Diab, D.I. Gerogiorgis, *Chem. Today*, 2017, **35**(2), 14.
- [14] J. Lang, F. Stenger, R. Schütte, *Chem. Ing. Tech.*, 2012, **84**(6), 883.
- [15] S. Lier, M. Grünewald, *Chem. Eng. Technol.*, 2011, **34**(5), 809.
- [16] S. Sievers, T. Seifert *et al.*, *Chem. Eng. Sci.*, 2017, **158**, 395.
- [17] T. Seifert, H. Schreider *et al.*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 2015, **93**, 511.
- [18] C. Hroncich, *Pharmaceutical Technology*, 2016, **40**(9), 62.
- [19] Emerson Automation Experts <https://www.emersonautomationexperts.com/2016/technologies/module-based-automation-namur-ne-148/> (last accessed: June 11th 2018).
- [20] A. Gioiello, V. Mancino *et al.*, *J. Flow. Chem.*, 2016, **6**(3), 167.
- [21] J. Ladiges, A. Fay *et al.*, *IEE Transactions on Industry Applications*, 2018, **54**(2), 1870.



Modular plant, composed of several units (installed at CMAC)

La produzione flessibile in continuo è un ossimoro?

La competizione globale sta spingendo l'industria chimica verso tempi sempre più rapidi per arrivare sul mercato e processi più efficienti e flessibili. Gli impianti modulari sono visti come un potenziale ponte tra la flessibilità degli impianti batch e l'efficienza dei processi in continuo, che potrebbero migliorare la competitività dell'industria chimica. Un sistema di impianti modulari è presentato in questo documento.



ANDREA HENSELER, JOACHIM HECK
EHRFELD MIKROTECHNIK GMBH
WENDELSHEIM (GERMANY)
ANDREA.HENSELER@EHRFELD.COM

SCALABLE FLOW REACTORS FOR INDUSTRY

One of the current challenges for the chemical industry is a continuously changing demand on product portfolios from commodities to customized products. To meet this challenge, flexible production facilities and a short time to market are important prerequisites especially for fine chemical and pharmaceutical industries.

A technology platform which can contribute to meet these needs is flow chemistry also known as microcreation technology (MRT). Discontinuous batch methods are replaced by continuous processes within small channel structures in micro- or millireactors. Due to excellent heat transfer and rapid mixing, reaction conditions are uniform and can be precisely controlled, which can lead to considerably higher yields and improved product quality. Moreover, it has also been demonstrated that flow reactors are able to handle processes where batch reactors fail or only give poor results [1].

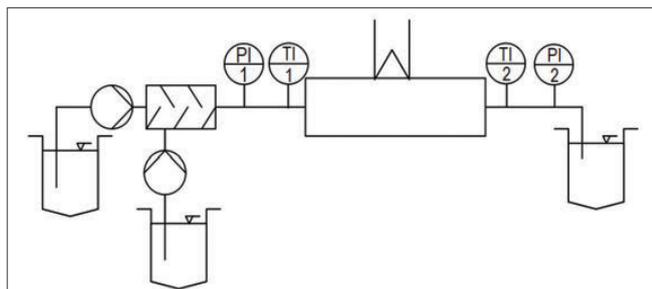


Fig. 1 - Typical setup for a continuous flow process

Operating Principle and Benefits

The main applications of flow equipment are mixing and heat transfer along a defined channel length. To control and monitor these operations, pumps, sensors, valves and process automation systems are typically needed in addition to the reactors (Fig. 1).

The channels in continuous flow reactors are characterized by high surface-to-volume ratios and offer therefore an improved heat transfer compared to con-

ventional batch reactors. Due to small dimensions, short diffusion distances allow for efficient mixing and high mass transfer rates.

In flow chemistry, residence time is a function of channel length and flow rate. By knowing the reactor dimensions and controlling the flow rates of the reactants, the residence time can be accurately defined, which is especially important when instable intermediates with a short life time are involved in the process. In this way, chemical reactions can be run under definite process conditions. Especially fast, highly exothermic reactions with explosive or toxic substances benefit from significantly smaller reactor volumes compared to conventional batch chemistry: only small quantities of hazardous reagents and intermediates are present at any given time. Moreover, the compact plants occupy less space and a high degree of automation reduces the need for manual intervention.

All these features taken together, enable us to run challenging processes with improved yields and selectivities under precisely defined operating conditions. The most important advantages of continuous manufacturing in micro- and millireactors are summarized as follows:

- ultrafast mixing
- highly efficient heat transfer
- short and defined residence times
- simple and precise process control due to low system inertia
- high operational reliability due to minimal hold-up

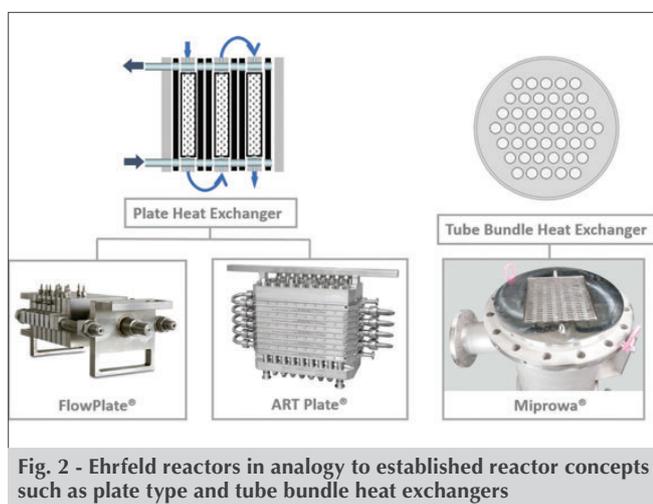


Fig. 2 - Ehrfeld reactors in analogy to established reactor concepts such as plate type and tube bundle heat exchangers

- short development times

Economic benefits:

- higher yields, selectivities and improved product qualities
- simplified downstream due to less by-product formation
- plant safety
- low energy consumption (less cooling/heating) and lower carbon footprint
- reduced production costs

Application Fields

Although flow chemistry is not yet an established process technology within specialty chemicals and pharmaceutical industries, visible references not only in research but also in production scale are getting more and more.

Core segments include explosively fast and highly exothermic reactions, which are particularly difficult to handle in batch reactors such as the synthesis of organic peroxides, ethoxylations and lithiation reactions where an efficient heat transfer is crucial and process safety plays an important role.

Multiphase-reactions (liquid/liquid and liquid/gas) require continuous active mixing and benefit from small channel dimensions combined with integrated mixing structures. This creates large specific contact areas and diffusion paths short enough to allow sufficiently fast mass transfer rates. Examples are ozonolysis, hydrogenation or oxidation reactions.

In recent years, also the pharmaceutical industry

shows an increasing interest in continuous manufacturing [2]. Stable operating conditions with a high degree of control via online analytics are crucial for maintaining constant product quality. Furthermore, multiple process steps, which typically must be divided into several isolated batch operations, can be integrated into one automated continuous process [3]. The FDA is currently encouraging pharmaceutical manufacturers to shift to continuous manufacturing for its numerous advantages such as decreased fluctuations in production and short time-to-market.

From Lab to Production

To implement flow technology in a fast and economic way in production facilities, scalable reactor concepts are essential.

The portfolio of Ehrfeld Mikrotechnik comprises micro- and millireactors from lab to production scale. Millireactor concepts for production scale applications lean on established reactor concepts such as plate type heat exchangers [4, 5] and tube bundle heat exchangers [6] (Fig. 2).

The use of metallic materials such as stainless steel or Hastelloy® guarantees required solidity and robustness of reactors for industrial applications.

The word “millireactor” illustrates that small channel dimensions are applied in the reactor design for the purpose of process intensification but miniaturisation only takes place to an extent that does not compromise robust operation under industrial production conditions.

Miprowa®

Miprowa® reactors are constructed analogously to tube bundle heat exchangers. The concept is based on rectangular channels with planar static mixing inserts (comb layers, Fig. 3). The higher surface-to-volume ratio of the rectangular channels compared to a circular

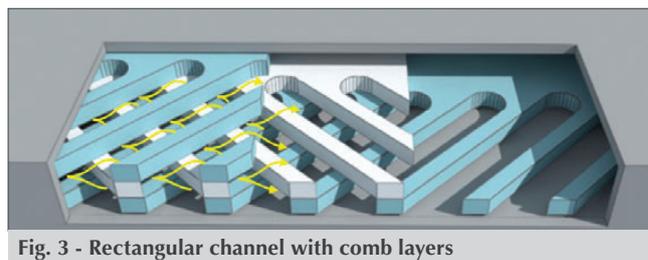


Fig. 3 - Rectangular channel with comb layers

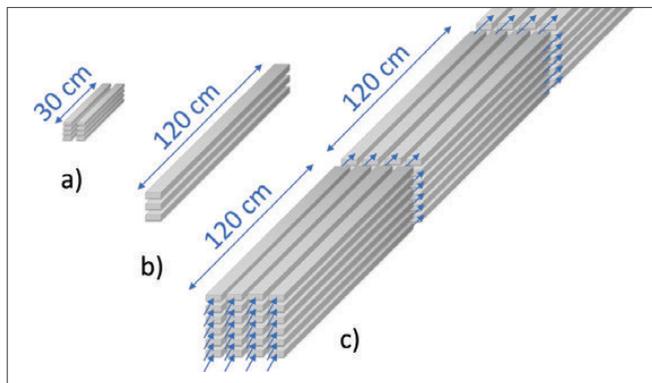


Fig. 4 - Scale-up concept: Channels in a) Miprowa® Lab reactor (channel cross section: 12x1.5 mm²), b) Miprowa® Matrix Pilot reactor (channel cross section: 18x3.2), c) Production Scale (channel cross section 18x3.2)

tube, enables a significantly improved heat exchange between process- and heat transfer medium.

Static mixers are placed inside the channels to increase this effect and are responsible for efficient and fast mixing, which is crucial for multiphase reactions. For instance, in aqueous systems, heat transfer coefficients of about 2.200 W/m²K can be achieved. In addition, the mixing inserts cause a narrowing of the residence time distribution compared to an empty channel which is free of any lateral flow velocity components. Due to the high level of temperature control, higher selectivities and yields can be achieved especially for highly exothermic reactions. For industrial applications, scalability is crucial. Ehrfeld Mikrotechnik has introduced an integrated scale-up concept for this reactor technology, which allows a seamless upscaling from smallest scale to production level. Once, a process has been developed and



Fig. 5 - Equalling up of multiple rectangular channels within one reactor core

optimized in the Miprowa® Lab reactor (schematic Fig. 4a), long-term stability runs using technical raw materials are conducted in the Miprowa® Matrix reactor. This device includes channel geometries which are equal to the later production unit, providing identical process characteristics. Also start-stop strategies are tested (schematic Fig. 4b).

The throughput is increased to the desired production capacity by a parallel arrangement of multiple channels within one reactor segment. With this strategy, several hundred parallel Miprowa® channels can be fitted into one compact apparatus (Fig. 5). Since reaction time (residence time) in continuous production plants is a function of flow rate and channel length, the desired total reactor length can be adapted to the required reaction time by serially connecting the corresponding number of cores (schematic Fig. 4c).

In this manner, volume flows such as 1 m³ per hour can result in production capacities of up to 10.000 t/a with only one continuous reactor (Fig. 6). This means that a scale-up from lab to production can be done in just two scaling steps with no need for major process adaptation, which facilitates a short time to market.



Fig. 6 - Miprowa® with 6 reactor cores for multi-ton production scale

Millireactor for Multi-Ton Production

Despite numerous advantages, there is still a modest number of usually not visible industrial references for continuous flow production reactors in specialty chemicals and pharmaceutical industries. Many potential users know the potential but lack the experience of this technology, especially compared to conventional batch processing. Therefore, potential risks are often overestimated and especially the European industry hesitates. At the same time, a number of companies are using flow reactors but are keeping it unpublished. Only recently, visible references started to appear.

In 2016, Ehrfeld Mikrotechnik designed, manufac-



tured and supplied a Miprowa[®] production reactor for the Chinese producer Shaoxing Eastlake High-Tech. The producer of agrochemical active ingredients was founded in 1990 near Shanghai and supplies both, the Chinese market and more than 20 countries worldwide. They have been seeking for new, promising technologies over the past decade to replace more than 20 batch reactors for a highly exothermic alkoxylation process. Driven by guidelines, environmental regulations and safety considerations, they purchased a Miprowa[®] millireactor, which contains about 150 rectangular channels and handles a throughput of 1 m³/h. Based on results from corrosion tests, the reactor was made of Hastelloy[®] to ensure the required corrosion resistance.

The reactor was commissioned in China within two weeks, already meeting the production specifications (Fig. 7).

For control purposes, the reactor was opened after six months and the inspection showed no corrosion, clogging or contamination. This shows the high degree of selectivity of the process, accompanied by



Fig. 7 - Top end of the 7.50 m long Miprowa[®] Reactor installed at Shaoxing Eastlake High-Tech in China with connectors for heat transfer medium

a full conversion. Since then the Miprowa[®] reactor is running smoothly until today with a production capacity of up to 10.000 t/a.

The continuously running reactor replaces more than 20 batch reactors and moreover yield and product quality could be significantly improved compared to the batch process.

In 2017, Shaoxing Eastlake High-Tech ordered two further identical reactors in order to further increase production capacity.

REFERENCES

- [1] J.-i. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *J. Flow Chem.*, 2017, **7**, 60.
- [2] S. Fogal, R. Motterle, E. Rossi, *La Chimica e l'Industria*, 2015, **5**, 33.
- [3] S.A. May, *J. Flow Chem.*, 2017, **7**, 137.
- [4] P. Plouffe, M. Bittel, J. Sieber *et al.*, *Chem. Eng. Sci.*, 2016, **143**, 2016.
- [5] F.G.J. Odille, A. Stenemyr, F. Pontén, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 1545.
- [6] P. Biessey, M. Grünwald, *Chem. Eng. Technol.*, 2015, **38**, 602.

Reattori scalabili per produzioni industriali in continuo

I processi in reattori batch operanti in modalità discontinua possono essere effettuati in maniera alternativa, utilizzando reattori significativamente più piccoli operanti in modalità flusso. Pur non essendo un argomento nuovo, la chimica in flusso continuo è di estrema attualità perché questa tecnologia è ora implementata su capacità produttive elevate (multi-ton). Grazie alla robustezza e all'elevato rendimento, la nuova parola chiave per questa tecnologia è millireattore anziché microreattore. La sfida per la creazione della piattaforma tecnologica dei micro- e millireattori è la concorrenza con le tecnologie consolidate nell'industria di processo. Lo scopo di questo articolo è quello di approfondire la conoscenza della piattaforma tecnologica, e delle sue interessanti applicazioni, così come delle basi progettuali e della robustezza necessarie per le esigenze degli impianti produttivi. Un concetto di scale-up integrato sarà esposto come metodo facile, sicuro e veloce per passare dal laboratorio alla produzione. Lo scale-up si basa su apparecchiature consolidate in analogia con scambiatori di calore a fascio tubiero e scambiatori di calore a piastre. Per dimostrare questo concetto, presenteremo un'applicazione industriale di rilevante importanza e il percorso dal laboratorio alla produzione su ampia scala.



GIOVANNA SPERANZA^A, DANIELA UBIALI^B

^ADIPARTIMENTO DI CHIMICA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

^BDIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

GIOVANNA.SPERANZA@UNIMI.IT

ITALIAN FORUM ON INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGY AND BIOECONOMY (IFIB 2017)

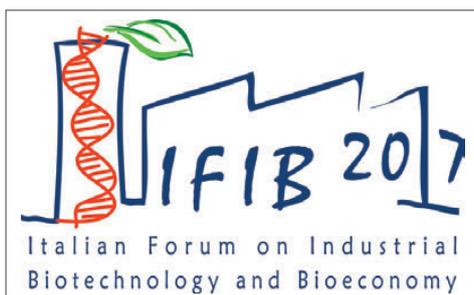
IFIB è un meeting internazionale dedicato al confronto su bioeconomia e biotecnologie industriali che riunisce centri di ricerca, università, imprese, stakeholder con l'obiettivo di portare all'attenzione del mercato nuove tecnologie per un nuovo modello di sviluppo economico.

Due giorni di lavori congressuali per 267 partecipanti, provenienti da più di 30 Nazioni tra le quali, oltre l'Italia, Belgio, Lussemburgo, Francia, Olanda, Germania, Grecia, Spagna, Portogallo, Polonia, Svizzera, Gran Bretagna, Argentina, Canada e Stati Uniti d'America: questi i numeri della settima edizione dell'*Italian Forum on Industrial Biotechnology and Bioeconomy* (IFIB 2017) che si è tenuto il 5-6 ottobre 2017 nella prestigiosa sede di Palazzo Rospigliosi, nel cuore del centro storico di Roma.

Questi numeri testimoniano lo straordinario consenso per questa manifestazione che, fin dalla prima edizione, si è proposta come momento di incontro e di scambio tra università, centri di ricerca e impresa per far crescere il *network* delle biotecnologie e della bioeconomia in Italia.

Dopo il successo delle prime due edizioni, tenutesi a Milano nel 2011 e 2012, IFIB ha fatto tappa a Napoli (2013), Genova (2014), Lodi (2015), Altavilla Vicentina (2016) e infine a Roma (2017), diventando nel tempo l'appuntamento annuale per tutti coloro che sono attivi nel settore delle biotecnologie industriali e coinvolti a vario titolo nella crescita economica sostenibile del nostro Paese.

Come ogni anno, IFIB è stato organizzato da Assobiotec (l'associazione nazionale per lo sviluppo



delle biotecnologie che fa parte di Federchimica) e Innovhub SSI (l'azienda speciale per l'innovazione della Camera di Commercio di Milano) coadiuvati, per l'edizione romana, da SPRING, il cluster tecnologico nazionale della chimica verde, e Lazio Innova. Numerosi gli *sponsor* tra i

quali aziende chimiche, farmaceutiche e biotech. Il programma delle due giornate è stato molto denso ed articolato in sessioni tematiche.

Dalle politiche regionali a supporto di nuovi modelli di sviluppo basati sull'impiego di fonti rinnovabili, all'industria *bio-based*, cuore del processo di transizione verso l'economia circolare. Numerosi gli esempi di scarti che, grazie alla (bio)tecnologia, diventano risorse producendo innovazione e nuove soluzioni per una società sostenibile, un'impresa più competitiva, la creazione di nuovi mercati e nuovi posti di lavoro.

Tra le realtà imprenditoriali italiane, quella presentata da Domenico Centrone, co-fondatore e CEO di Eggplant Srl, ha tra gli obiettivi la produzione di bioplastiche a partire da acque di scarto dell'industria alimentare, come spiegato nell'articolo a pagina 40. Grazie al progetto AFTERLIFE (*Advanced Filtration TEchnologies for the Recovery and Later conversion of relevant Fractions from wastEWater*), che vede coinvolti 15 *partner* appartenenti a 7 Paesi europei



e ha ottenuto un finanziamento di quasi 4 milioni di euro dalla Commissione Europea e dal consorzio BIC (Bio-based Industries Consortium), Eggplant partecipa alla progettazione e alla realizzazione di una nuova filiera di processo e prodotto.

Dai nuovi modelli di bioraffineria alla bioenergia fino alle scienze della vita. È di Ilaria Benucci, giovane ricercatrice dell'Università della Tuscia, l'articolo a pagina 46 relativo allo sviluppo di enzimi immobilizzati su *carrier food-grade* innovativi per processi in continuo applicati al settore alimentare.

La tavola rotonda sull'esperienza degli *Smart Pilots* europei ha portato all'attenzione dei partecipanti l'opportunità, in particolare per le PMI, di fruire di *facilities open access* pensate per lo sviluppo industriale di processi innovativi dalla scala di laboratorio, un passaggio molto delicato in quanto ad alto rischio tecnologico e finanziario (definito infatti la "Death Valley") ma determinante per un'impresa che aspira a collocarsi sul mercato.

Numerosi e stimolanti anche i contributi scientifici presentati nella sessione Poster.

Come nelle passate edizioni, le sessioni tematiche sono state affiancate dal *brokerage event B2B matchmaking* organizzato da BIC Lazio e Innovhub SSI con il supporto di Enterprise Europe Network: una grande opportunità per promuovere contatti e possibili *partnership* tra i partecipanti mediante incontri preorganizzati.

Numerosi anche i *case-study* di successo nella sessione dedicata all'economia circolare coordinata da Intesa Sanpaolo che, ricordiamo, dal 2015 produce annualmente il rapporto sulla bioeconomia italiana ed europea in collaborazione con Assobiotech.

La prossima edizione del Forum, IFIB2018, si terrà a Torino il 27 e 28 settembre 2018 presso la Cavallerizza Reale, via Verdi 9.



International Forum on
Industrial Biotechnology
and Bioeconomy

VETRINA SCI

Polo SCI - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, coltetto da un lato in tinta, dall'altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.



Distintivo SCI - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.

La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00.

La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10,00.



Francobollo IYC 2011 - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf

Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



Foulard e Cravatta - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como (www.mantero.com) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta.

Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a simone.fanfoni@soc.chim.it



PAOLO STUFANO^A, DOMENICO CENTRONE^A, MARIA LÓPEZ-ABELAIRAS^B, VITO EMANUELE CAROFIGLIO^A
^AEGGPLANT SRL, POLIGNANO A MARE (BA)
^BIDENER, SEVILLA (ES)
PAOLO@EGGPLANT.IT

ACQUE DI SCARTO COME MATERIA PRIMA PER UNA BIO-ECONOMIA EUROPEA

Un progetto quadriennale con 15 partner coinvolti provenienti da 7 Paesi europei e un budget di 4 M€, co-finanziato dalla Comunità Europea e il consorzio Industriale BIC (Bio-Based Industries Consortium) nel programma H2020-BBI JU (Bio-Based Industries Joint Undertaking), AFTERLIFE mira al completo recupero di valore da acque di scarto della filiera agro-alimentare, attraverso l'isolamento di molecole e additivi naturali e la produzione di bio-plastica, 100% biodegradabile e compostabile.



L'agenda strategica dell'Europa per un posizionamento nel mercato globale coinvolge sempre più frequentemente le tematiche della bio-economia e dell'economia circolare. In questo panorama fioriscono iniziative sinergiche di ricerca privata e pubblica per lo sviluppo e l'adozione su larga scala di soluzioni e tecnologie innovative per la minimizzazione dell'impatto ambientale.

Un esempio virtuoso di tale sinergia è rappresentato dal programma BBI JU (Bio-Based Industries Joint Undertaking), operante nel programma quadro europeo Horizon 2020. L'investimento complessivo dal 2014 al 2020 è di 3,7 miliardi di euro, co-finanziato dalla Comunità Europea per il 27% e per il restante 73% dal BIC (Bio-Based Industries Consortium), un consorzio che conta più di 200 membri, di cui 92 tra grandi, medie e piccole imprese, leader e player chiave nel sistema produttivo europeo [1].

In questo programma l'Italia vanta una forte presenza e partecipazione attiva, di cui è un concreto esempio il progetto AFTERLIFE (*Advanced Filtration TEchnologies for the Recovery and Later conversion of relevant Fractions from wastEwater*) [2]. Il progetto quadriennale, ufficialmente avviato a fine 2017, vede coinvolti 15 partner, 10 piccole-medie imprese e 5 organismi di ricerca, provenienti da 7 diversi Paesi europei (Belgio, Croazia, Finlandia, Germania, Italia, Portogallo e Spagna), con un budget complessivo di circa 4 milioni di euro. Il coordinamento è affidato alla startup pugliese EggPlant Srl, che ha sviluppato e brevettato il processo alla base dell'intero progetto [3].

In Fig. 1 è schematizzato il processo oggetto di AFTERLIFE che sarà applicato ad una gamma diversificata di acque reflue del settore agro-alimentare.

Il processo mira alla massimizzazione del recupero di valore dalla frazione organica delle acque reflue attraverso (i) l'estrazione e la purificazione di molecole target ad alto valore aggiunto (es. antiossidanti, componente proteica), per il loro utilizzo come additivi naturali in diversi settori, e (ii) la produzione di bio-plastica 100% naturale, nello specifico PHA (poli-idrossialcanoati).

Il trattamento iniziale prevede una fase di filtrazione tangenziale a membrana del refluo in input, attraverso step consecutivi di micro-, ultra- e nano-filtrazione/

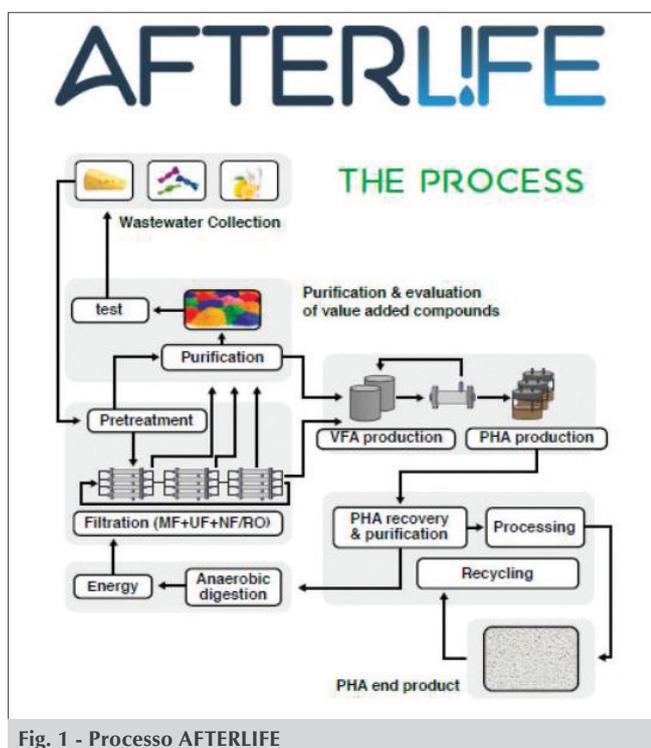


Fig. 1 - Processo AFTERLIFE

osmosi inversa, per il recupero di concentrati di interesse, destinati in parte al recupero di additivi naturali per l'industria alimentare, cosmetica, nutraceutica e cosmeceutica. I concentrati composti prevalentemente da zuccheri, con un peso molecolare relativamente basso, e quindi separati nelle frazioni finali del sistema di filtrazione, vengono utilizzati come materia prima per la produzione di poli-idrossialcanoati (PHA) attraverso una fermentazione batterica.

In un approccio di economia circolare, per un processo idealmente a rifiuti zero, tutta la materia organica intermedia non direttamente valorizzabile secondo le predette strategie, è destinata a digestione anaerobica per la produzione di bio-gas e, in generale, per la generazione di energia utile al processo.

Il progetto AFTERLIFE intende dimostrare efficacemente tale processo attraverso una completa validazione dei risultati su scala laboratorio ed un test pilota per l'ottimizzazione di un design esecutivo di impianto, con una dettagliata valutazione tecno-economica (TEA) e del ciclo di vita dell'intero processo (LCA).

L'ambizione di un processo integrato per la creazione di una nuova catena del valore ha richiesto un approccio multidisciplinare attraverso il coinvolgimento atti-

vo di tutti gli attori interessati ad implementare la nuova filiera produttiva. Di seguito sono forniti maggiori dettagli sulle diverse fasi del processo, oggetto delle diverse attività di progetto, evidenziando l'importanza strategica delle esperienze dei singoli partner, i risultati attesi e l'impatto degli stessi nel contesto economico di riferimento.

Il processo è applicato ad acque di scarto del settore *food & beverage*, terzo per maggior consumo di acqua nei settori manifatturiero-industriali Europei, con circa 5 m³/abitante-anno consumati e più di 3700 milioni di m³ di acque reflue prodotte all'anno (media Eurostat 2003-2011). Il 40% degli investimenti totali in trattamento acque nel settore *food & beverage* è sostenuto dai settori caseario, trasformazione frutta e vegetali e dolciario. Per questa ragione AFTERLIFE utilizza gli scarti prodotti da tre PMI, Heritage 1466, Citromil e Jake, rappresentanti rispettivamente i suddetti settori. Il processo è stato dimostrato con successo in un primo caso-studio partendo da acque di vegetazione, scarto del processo di produzione dell'olio di oliva [4].

Le tecnologie di filtrazione a membrana sono considerate la soluzione più promettente in termini di costo/beneficio per il trattamento primario di reflui liquidi [5]. Il recupero di acqua ultrapura (TOC <50 µg/L; conducibilità <0,055 µS/cm; nitrati <0,2 ppm, carica batterica <10 CFU/100 mL) con un KPI (key performance indicator) target del 70% rappresenta uno degli obiettivi del progetto. Nell'ottimizzazione dei parametri (pressione, flusso, temperatura etc.) e dei materiali (ceramici vs. polimerici, dimensione dei pori, coating anti-fouling etc.) utilizzati nel sistema di filtrazione a membrana, nonché nel pretrattamento dei reflui in input, sono principalmente impegnati il gruppo guidato dalla dott. Kyllonen del centro di ricerca finlandese VTT e il centro tecnologico spagnolo Lurederra. Come le altre, questa prima fase di processo è accompagnata da una puntuale caratterizzazione analitica chimico-fisica sia dei reflui in input che dei concentrati intermedi, che risulta di cruciale importanza per l'intero progetto, soprattutto per l'interazione e lo scambio di informazioni e materiale tra i diversi partner.

Gli intermedi concentrati generati da questa prima fase, simulando i concetti di sistemi a cascata, sono utilizzati come input per le fasi centrali del progetto AFTERLIFE: il recupero di prodotti ad alto valore ag-

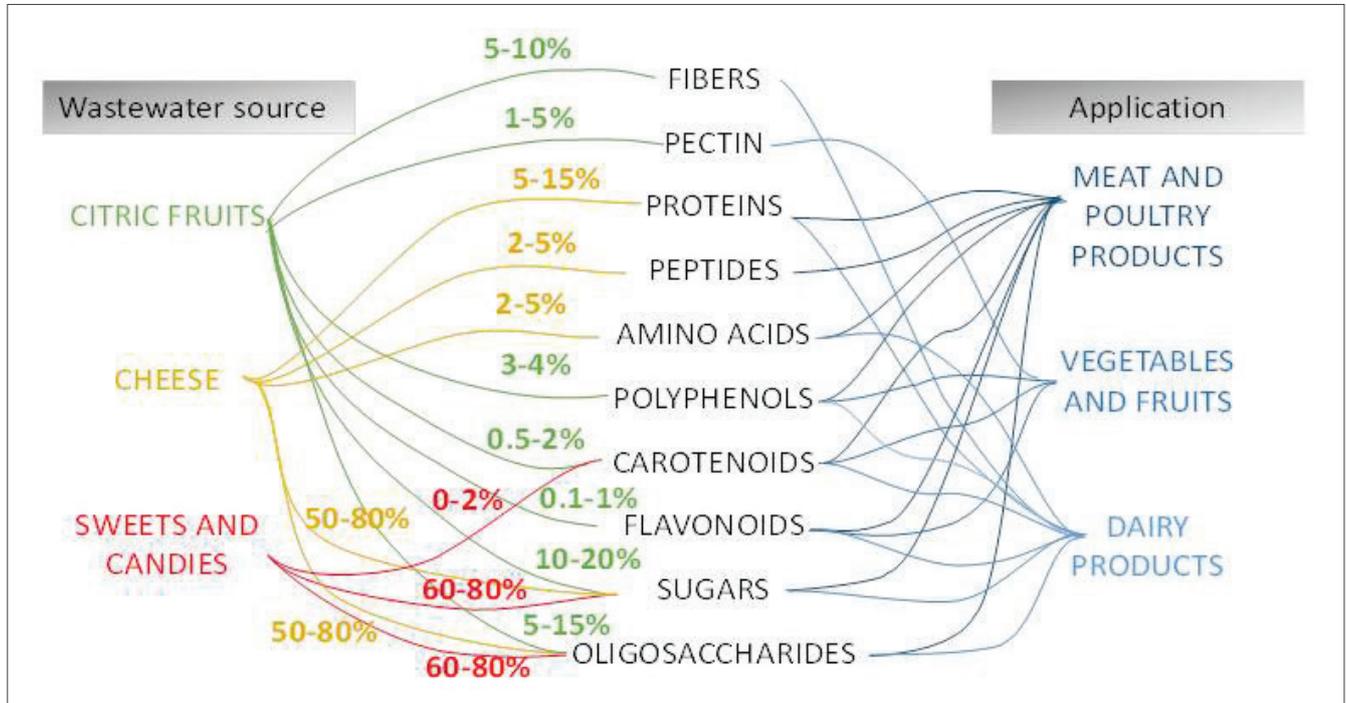


Fig. 2 - Additivi naturali derivati da acque reflue e relative applicazioni

giunto. La prima strategia prevede l'isolamento e la purificazione di molecole di interesse nutraceutico dai concentrati di cui sopra. Il coordinamento e l'impegno principale in tali attività sono affidati alla ventennale esperienza nel settore agro-food della PMI belga Celabor, nel dipartimento "Food Technologies-Extraction", da tempo focalizzato sull'implementazione di tecniche estrattive green per il recupero di molecole e principi attivi naturali. Accanto agli approcci tradizionali, l'estrazione con fluidi supercritici e acqua in condizioni sub-critiche sarà ottimizzata al fine di minimizzare interventi più costosi su larga scala legati all'impiego di resine e tecniche cromatografiche [6, 7]. L'ottimizzazione dei processi estrattivi e la caratterizzazione completa degli estratti naturali è propedeutica ai test *in vitro* e *in vivo* delle proprietà dei prodotti target (es. attività antiossidante e antimicrobica). Questa attività è a cura del centro tecnologico spagnolo CTC, allo scopo di valorizzare le applicazioni degli additivi recuperati soprattutto in ambito alimentare, grazie alla consolidata expertise nel trasferimento tecnologico e nella gestione dell'innovazione nel settore agro-food. I KPI target per l'attività di recupero delle molecole target ad alto valore aggiunto sono un recupero maggiore del 50% con una purezza non inferiore al 90%. Nella

Fig. 2 sono riassunte le potenzialità dei reflui oggetto del progetto AFTERLIFE come materie prime per il recupero di additivi naturali, evidenziando la natura di tali sostanze e la loro applicazione. I composti target possono essere raggruppati nelle macro-categorie di conservanti, antiossidanti come polifenoli e flavonoidi, coloranti, prevalentemente carotenoidi, dolcificanti e integratori alimentari come fibre, proteine, oligo-peptidi e amminoacidi. Le concentrazioni nei reflui di interesse possono essere estremamente variabili, tra 0,1 e 80% in peso [5-7].

A differenza delle altre componenti la strategia di valorizzazione della frazione zuccherina è destinata alla produzione di biopolimeri termoplastici completamente naturali, *i.e.* poli-idrossialcanoati (PHA).

I PHA sono una classe di polimeri naturali accumulati come riserva energetica interna da una moltitudine di specie microbiche. Nel panorama della bio-economia sono considerati un materiale di importanza strategica per la sostituzione delle plastiche più comuni derivate da carbonio fossile, come ad esempio poli-etilene (PE), poli-propilene (PP) e poli-etilentereftalato (PET), sia in applicazioni di massa (es. packaging) che di nicchia (es. bio-medicale, health-care). La prima scoperta dell'accumulo di PHA in alcuni ceppi batterici risa-

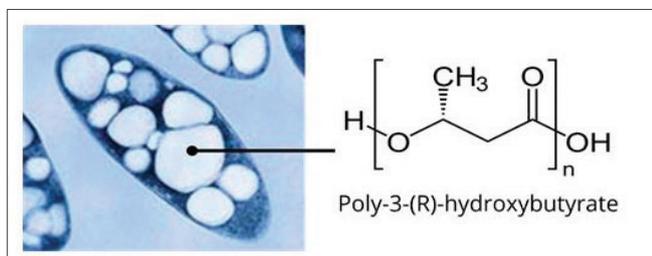


Fig. 3 - Granuli di PHA intracellulare e struttura chimica di PHB

le al lontano 1925 ad opera di Lemoigne, anche se i primi approcci ad una produzione industriale sono iniziati negli anni Ottanta con Imperial Chemical Industries (ICI). Oggi globalmente più di 30 compagnie sono impegnate nello sviluppo di produzione e nella commercializzazione di PHA.

I PHA sono classificabili sotto il profilo chimico come poliesteri costituiti da unità monomeriche di idrossiacidi organici e le specie più comunemente studiate e isolate appartengono alla famiglia di poliesteri lineari di 3-(R)-idrossiacidi, il cui capostipite è il poli-3-idrossibutirrato (PHB - Fig. 3). A seconda della lunghezza della catena laterale i PHA possono essere ulteriormente suddivisi in *short-, medium- e long-chain length (scl, mcl, lcl)*. Attualmente in commercio i più comuni PHA sono “co-polimeri” a corta e media catena con unità di idrossivalerato (PHBHV), idrossiesanoato (PHBHH) e idrossiottanoato (PHBHO) nel range di 1-20% mol/mol. Evidentemente la struttura della catena laterale determina le proprietà termomeccaniche del PHA; all'aumentare della catena, ad esempio, generalmente diminuisce la temperatura di fusione mentre aumentano la componente amorfa e la tensione a rottura. Il PHB è altamente cristallino, con una temperatura di fusione attorno ai 175 °C, e un'alta resistenza a trazione (30-40 MPa). Il peso molecolare medio può variare molto, a seconda delle tecnologie di produzione ed estrazione adoperate, da 10⁴ a 10⁶ Da. Questa è una delle caratteristiche fondamentali per la lavorabilità del materiale (compounding e termo-formatura). Le caratteristiche intrinseche dei PHA li rendono degli interessantissimi potenziali sostituti delle controparti plastiche derivate da fonti fossili, addirittura migliorativi in alcune proprietà di interesse come le proprietà barriera (*oxygen-OTR* e *water vapour transmission rate - WVTR*) [8-10]. Tuttavia, nonostante il grande interesse industriale e i vantaggi competitivi dei PHA, che, uniti alla loro “naturalità”, 100% bio-derivati e bio-degradabili, ne fan-

no un materiale di primaria importanza nel panorama della bio-economia, le barriere dovute agli alti costi di produzione sono il principale ostacolo alla larga diffusione e adozione nel mercato. Inoltre la stretta collaborazione tra produttori della materia prima e miscelatori è fondamentale per il fine tuning delle proprietà dei PHA prodotti per garantirne una lavorabilità ottimale e l'applicabilità nella produzione di oggetti finiti. Il progetto AFTERLIFE mira ad abbattere tali barriere. Un primo approccio, già evidenziato, è l'utilizzo di una materia prima a costo-zero. Ciò permetterebbe di abbattere il 23% dei costi unitari di produzione di PHA associabili alla materia prima [8-10]. Inoltre, nelle fasi post-progetto di exploitation dei risultati, si mirerà all'adozione di un modello di business ibrido che preveda la fornitura di servizi di smaltimento delle acque reflue oggetto del progetto, prospettando così un'ulteriore diminuzione dei costi (“costo-negativo” della materia prima). Un secondo approccio è chiaramente legato all'ottimizzazione delle rese e dei volumi di fermentazione per la riduzione dei costi operativi (OPEX) di produzione, secondo le strategie di seguito descritte.

I concentrati zuccherini derivanti dai trattamenti di filtrazione sono utilizzati in AFTERLIFE per la produzione batterica di PHA attraverso due strategie, al fine di individuare l'approccio vincente sotto il profilo tecnico-economico per uno scale up industriale. I partner maggiormente impegnati in questa fase core del progetto sono lo spin-off italiano Innoven, quello portoghese Nova-ID-FCT guidato dalla prof. Maria Reis e il gruppo della dott. Auxiliadora Prieto del centro nazionale di ricerca spagnolo CSIC-CIB.

La massimizzazione della resa di produzione di PHA è in molti casi promossa da una fase di fermentazione anaerobica di acido-genesi in cui un'alta percentuale della materia organica viene convertita in acidi grassi volatili (VFA). Il progetto mira ad una conversione superiore al 25%, con un contenuto in acido acetico superiore a 50 meq/L. Sono quindi due le strategie comparate per la produzione di PHA dagli stream arricchiti in VFA: produzione da “coltura pura”, adoperando quindi una singola specie batterica per l'accumulo di PHA, e produzione da “coltura mista”, che procede alla selezione di una o più specie che massimizzano l'accumulo di PHA a partire da un “pool” di colture microbiche, attraverso degli stadi di privazio-

ne e abbondanza di alcuni nutrienti (regime di “feast and famine”). Il primo approccio ha il vantaggio di produrre solitamente un materiale da composizione chimica e proprietà ben definite dipendenti prevalentemente dalla specie batterica e dalla natura della materia prima utilizzata. Tuttavia in termini di costi di fermentazione presenta lo svantaggio di dover adoperare condizioni di controllo della sterilità del sistema. Al contrario la produzione da coltura mista presenta una maggiore flessibilità dei processi fermentativi ma richiede maggiori sforzi di ottimizzazione e controllo multi-parametrico del processo per l’ottenimento di un materiale con composizione chimica e proprietà altamente riproducibili. In entrambi i casi l’obiettivo è comunque la massimizzazione della resa in PHA dal refluo di interesse e dell’accumulo rispetto al peso della biomassa cellulare generata (>65%). Infine un aspetto importante a cui sono destinate attività e risorse è l’ottimizzazione di un protocollo di estrazione del PHA intracellulare accumulato, finalizzata soprattutto ad implementare alternative scalabili agli step di lisi cellulare, estrazione con solvente e asciugatura del PHA recuperato.

Al contempo i rifiuti solidi e semisolidi derivanti da scarti iniziali e dai residui di fermentazione sono destinati alla valorizzazione per digestione anaerobica al fine di ottimizzare le risorse energetiche interne in un ciclo ideale a rifiuti-zero.

Tutti i risultati ottenuti da AFTERLIFE nella fase di sviluppo e ottimizzazione delle tecnologie su scala laboratorio in una seconda fase del progetto sono alla base dello sviluppo multidisciplinare di un modello matematico olistico parametrizzato e ottimizzato da IDENER. Tale modello è alla base di ingegnerizzazione, design e dimostrazione pilota (input acque reflue > 1m³/giorno) del processo effettuata negli impianti de Bio-Base Europe Pilot Plant (BBEPP) in Belgio e alla base delle analisi tecno-economiche e di ciclo di vita effettuate dal partner tedesco Nova-Institut. L’output finale del progetto è completato dalla preparazione di miscele termoplastiche a base di PHA prodotti nelle dimostrazioni pilota e dalla preparazione di oggetti finiti (es. food-packaging), con lo studio delle relative proprietà di riciclo, bio-degradabilità e compostabilità, in cui sarà determinante la pluriennale esperienza dell’impresa croata Mi-Plast. La coordinazione delle azioni di comunicazione e dis-

seminazione dei risultati, nonché l’analisi degli aspetti socio-economici del progetto, come l’accettazione da parte del consumatore finale, è affidata all’esperienza di Nova-Institut.

In conclusione AFTERLIFE rappresenta lo sforzo di integrazione multidisciplinare di competenze consolidate in un progetto dal carattere industriale di cooperazione trans-nazionale pubblico-privata, per la creazione di una nuova catena del valore nella bio-economia europea. La risposta concreta ai bisogni del mercato si fonda sul coinvolgimento attivo nello sviluppo del processo innovativo di tutti gli attori della filiera, dai produttori di acque reflue del comparto agro-alimentare, non più scarto ma materia prima, ai fornitori di tecnologia, agli utilizzatori finali dei prodotti generati. Il progetto AFTERLIFE è stato finanziato da Bio Based Industries Joint Undertaking nel programma di ricerca e innovazione dell’Unione Europea Horizon 2020 secondo il grant agreement No. 745737.

BIBLIOGRAFIA

- [1] www.bbi-europe.eu
- [2] afterlife-project.eu
- [3] P. Stufano *et al.*, Pat. App. n. WO/2016/050570.
- [4] V.E. Carofiglio *et al.*, *J. Life Sci.*, 2015, **9**, 481.
- [5] M. Xie *et al.*, *Water Res.*, 2016, **89**, 210.
- [6] E. Ibañez *et al.*, *Encyclopedia of Food and Health*, Elsevier, 2016, 227.
- [7] B. Pavlic *et al.*, *J. Supercrit. Fluid*, 2016, **116**, 36.
- [8] M. Koller *et al.*, *Food Technol. Biotechnol.*, 2010, **48**, 255.
- [9] E. Bagnicourt *et al.*, *Polymer Lett.*, 2014, **11**, 791.
- [10] G.-Y.A. Tan *et al.*, *Polymers*, 2014, **6**, 706.

Wastewater as Raw Material for a European Bio-economy

A four-year 4 M€ project with 15 partners involved coming from 7 Countries, co-funded by the EU Commission and the industry consortium BIC (Bio-Based Industries Consortium) under the H2020-BBI JU (Bio-Based Industries Joint Undertaking) program, AFTERLIFE aims to completely recover the value from agro-food wastewater, by extracting and purifying natural molecules and additives and by producing a 100% bio-degradable and compostable bio-plastic.



Green & Circular Economy

**6-9
Novembre
2018**

Rimini Italy

ecomondo.com



22^a Fiera internazionale
del recupero di materia
ed energia e dello
sviluppo sostenibile

ECOMONDO

THE GREEN TECHNOLOGIES EXPO

hoocommunication.it

IN CONTEMPORANEA CON

KEY ENERGY

ORGANIZZATO DA

ITALIAN EXHIBITION GROUP
Providing the future



ILARIA BENUCCI
 DIPARTIMENTO DI SCIENZE AGRARIE E FORESTALI - DAFNE
 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA TUSCIA
 ILARIA.BE@UNITUS.IT

ENZIMI IMMOBILIZZATI SU CARRIERS FOOD-GRADE INNOVATIVI: APPLICAZIONI AL SETTORE ALIMENTARE

Il chitosano è un polimero naturale, atossico e biodegradabile, che negli ultimi anni ha trovato numerose applicazioni industriali. Ad oggi è anche utilizzato come materia prima a basso costo per la produzione di carriers food-grade innovativi, sotto forma di perle e film, per l'immobilizzazione di enzimi da impiegare in diversi processi in continuo per il settore alimentare.

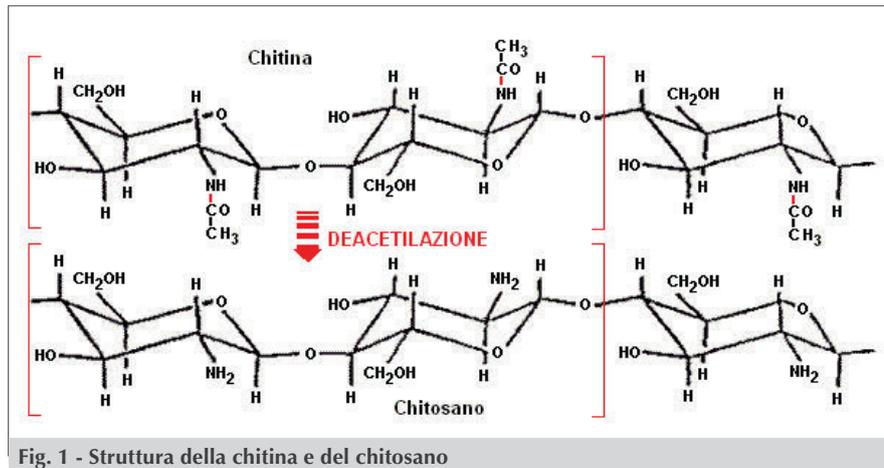


Fig. 1 - Struttura della chitina e del chitosano

Il chitosano

Il chitosano è un co-polimero a catena lineare, costituito da unità di *D*-glucosammina e *N*-acetil-*D*-glucosammina condensate attraverso legami β-1,4-*O*-glicosidici, che, a seconda della lunghezza della catena, presenta diverso peso molecolare (50-200 kDa) e differente grado di deacetilazione (40-98%). Il chitosano deriva dalla chitina (Fig. 1), scoperta dal chimico e farmacista francese Henri Braconnot nel 1811, che rappresenta il secondo polisaccaride più abbondante in natura dopo la cellulosa ed è uno dei principali componenti dell'esoscheletro di insetti, crostacei e della parete cellulare dei funghi [1].

La chitina, ad oggi prodotta per un ammontare di 50.000 tonnellate annue, ha rappresentato per molto tempo un serio problema per l'industria ittica a causa della sua lenta biodegradabilità, fino a quando è stata scoperta la possibilità di trasformarla in un prodotto ad elevato valore aggiunto: il chitosano. In tal modo, la chitina si è trasformata da prodotto di scarto a materia prima disponibile a basso costo, diven-

tando così una risorsa di grande utilità.

Industrialmente, il chitosano di origine animale (da *shellfish*) è ottenuto a partire dagli scarti della lavorazione dei crostacei; la materia prima (code, zampe e gusci di crostacei) viene sottoposta a pretrattamenti (lavaggio, macinazione e setacciatura), ad un processo di demineralizzazione con HCl 0,25 N a temperatura ambiente, in rapporto 1:40 p/v, che si completa in circa 15 minuti. Segue la deproteinizzazione con NaOH 1 N a 70 °C per 24 ore, al termine della quale si ottiene la chitina che viene sottoposta a deacetilazione a temperature elevate (100-120 °C), im-



piegando una soluzione di NaOH al 60% (p/v) [2]. La produzione di chitosano da *shellfish* presenta delle criticità, in particolare:

- i) elevata variabilità del prodotto finito, le cui caratteristiche dipendono dalla composizione del materiale di partenza, che è soggetta a stagionalità;
- ii) produzione di grandi quantitativi di reflui;
- iii) eventuale presenza di inquinanti (metalli pesanti) e di potenziali allergeni (proteine di origine animale, fra cui tropomiosina e pen m2) estratti da *shellfish*.

Una fonte alternativa di tale biopolimero è rappresentata da alcune specie fungine, tra cui *Aspergillus niger*, il cui contenuto in chitosano varia dal 20 al 22% di micelio secco [3]. Il chitosano da fonte fungina, rispetto a quello da *shellfish*, presenta proprietà più omogenee e standardizzate, soprattutto in riferimento al grado di deacetilazione, al peso molecolare, alla viscosità, all'assenza di inquinanti e potenziali allergeni. Negli ultimi decenni il chitosano ha assunto notevole importanza come biomateriale, per le sue peculiari caratteristiche biologiche (biocompatibilità, biodegradabilità e atossicità) oltre che per le sue proprietà chimiche, poiché, essendo una poliammina lineare, è ricco di gruppi amminici e idrossilici reattivi, disponibili per la formazione di legami.

Attualmente il chitosano trova impiego in numerose applicazioni ambientali, quali il trattamento delle acque reflue per la rimozione dei metalli pesanti o nei processi di potabilizzazione dell'acqua; nel settore tessile come fibra naturale; nell'industria cosmetica come additivo; in campo farmaceutico nei processi di rilascio controllato dei farmaci; in ambito medico per l'ingegneria biomedica dei tessuti, la costruzione

di pelle artificiale e per il trattamento delle ustioni; nell'industria alimentare, come integratore coadiuvante per il controllo del peso corporeo, la conservazione dei cibi, il *food packaging* e nel settore enologico. A tal riguardo, il chitosano di origine fungina (da *A. niger*) è stato approvato dalla commissione OIV nel 2009, che lo ha introdotto nel "Codice internazionale delle prassi enologiche". Il suo impiego nel mosto è stato autorizzato per facilitare la sfeccatura e la chiarifica e per prevenire la casse proteica. Nel vino, invece, il suo impiego è ammesso nelle operazioni di: riduzione del tenore di metalli pesanti (ferro, piombo, cadmio, rame) e di eventuali contaminanti (ad esempio ocratossina A); prevenzione della casse ferrica, rameica e proteica; controllo dei microrganismi indesiderati (*Brettanomyces* spp.); riduzione della torbidità mediante precipitazione dei colloidali in sospensione.

In campo biotecnologico, il chitosano è impiegato nella cromatografia e, soprattutto, come materia prima per la preparazione di supporti per l'immobilizzazione enzimatica. In quest'ultimo caso, i *carriers* a base di chitosano possono essere sotto forma di polvere, film, gel, fibre, membrane e sfere.

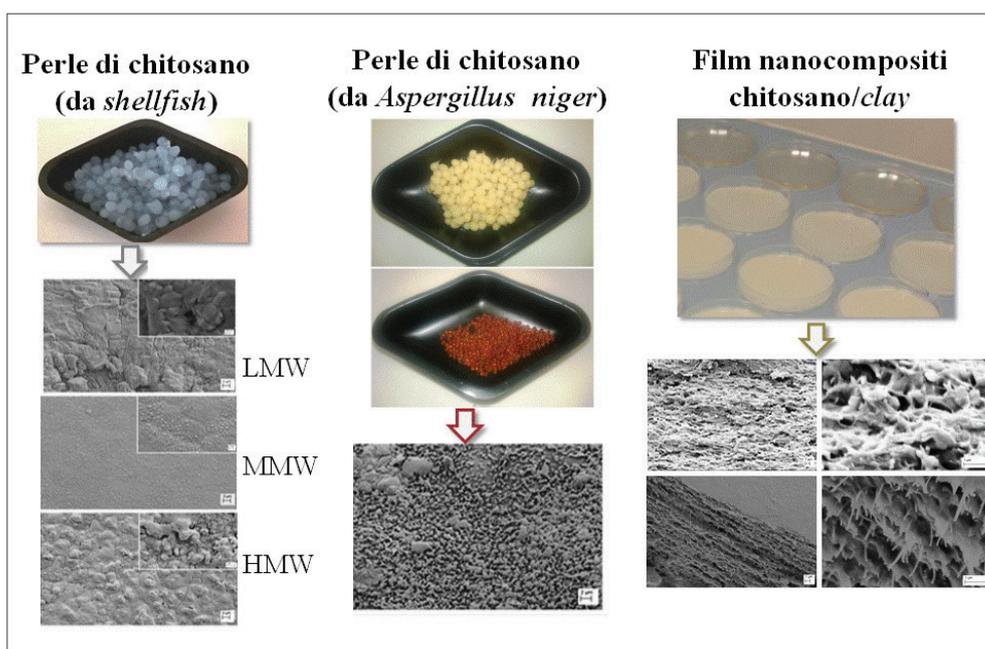


Fig. 2 - *Carriers food-grade* innovativi a base di chitosano da *shellfish* a diverso peso molecolare (LMW: basso peso molecolare, MMW: medio peso molecolare, HMW: alto peso molecolare) e da fonte microbica (*A. niger*), sotto forma di perle e film

Produzione di carriers food-grade a base di chitosano

Grazie alla sua biocompatibilità, biodegradabilità e atossicità, il chitosano si presenta come un materiale utile per la produzione di carriers, da utilizzare per l'immobilizzazione di enzimi di interesse alimentare. Fino a poco tempo fa, si trovavano in vendita delle perle a base di chitosano da *shellfish* chiamate 'Chitopearl' e commercializzate da Fuji Spinning Co. Ltd. (Tokyo, Giappone). In alternativa, è comunque semplice preparare in laboratorio supporti a base di chitosano ed in letteratura sono stati descritti diversi metodi [2]: i) evaporazione del solvente; ii) neutralizzazione; iii) cross-linking; iv) gelificazione ionotropica.

In questo ambito, il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. Marco Esti, presso il Dipartimento di Scienze Agrarie e Forestali (DAFNE) dell'Università della Tuscia, si occupa da diversi anni della produzione di carriers food-grade innovativi a base di chitosano da *shellfish* (a diverso peso molecolare) e da fonte microbica (*A. niger*), sotto forma di perle e film (Fig. 2). L'aggiunta di materiali nanocompositi, ed in particolare di *nanoclay*, è stata recentemente testata con l'obiettivo di migliorare le proprietà meccaniche e termiche di tali carriers, che sono utilizzati per l'immobilizzazione di numerosi enzimi, fra cui proteasi vegetali, enzimi pectolitici e lisozima, da impiegare in diversi processi in continuo per il settore alimentare.

Rimozione selettiva di proteine instabili in vini bianchi mediante proteasi vegetali su perle e su film nanocompositi di chitosano

Limpidezza e stabilità sono requisiti fondamentali della qualità dei vini bianchi e possono influenzarne l'accettabilità da parte del consumatore. Le proteine solubili dell'uva, che si ritrovano nel vino, sono responsabili di uno dei più comuni difetti dei vini bianchi: l'instabilità (casse) proteica, che si manifesta con la comparsa di intorbidamenti e precipita-

ti in bottiglia. Nonostante il meccanismo di induzione della casse proteica non sia stato ancora pienamente chiarito, studi recenti hanno dimostrato che l'instabilità del vino non è correlata al contenuto totale di proteine, bensì alla presenza di particolari categorie, identificate come *pathogenesis-related proteins* che includono chitinasi e *thaumatin-like proteins*. L'impiego della bentonite rappresenta la pratica enologica più diffusamente applicata per la stabilizzazione proteica dei vini bianchi, nonostante si tratti di un metodo non selettivo che induce un depauperamento qualitativo del vino, in particolare delle molecole che contribuiscono all'aroma e al colore [4].

L'applicazione di proteasi acide vegetali (bromelina da gambo d'ananas e papaina da lattice di papaia), immobilizzate su carriers home-made a base di chitosano (perle e film nanocompositi), rappresenta un approccio selettivo e sostenibile per la stabilizzazione proteica dei vini bianchi, che può essere condotta in continuo all'interno di bioreattori, come ad esempio quelli a letto impaccato (PBR). Questi ultimi rappresentano una soluzione ideale e facilmente applicabile in cantina, come alternativa al trattamento con bentonite. In questo contesto, un bioreattore a letto impaccato contenente bromelina su perle di chitosano da *A. niger* (Fig. 3) è risultato efficiente sia nella riduzione dell'instabilità proteica potenziale (70-75%) di un vino Sauvignon blanc che nella rimozione delle frazioni proteiche responsabili di tale fenomeno, preservando le caratteristiche cromatiche, chimiche e organolettiche del vino trattato [5]. Prove sperimentali, condotte in *batch-mode*, hanno inoltre dimostrato che anche la papaina da lattice su

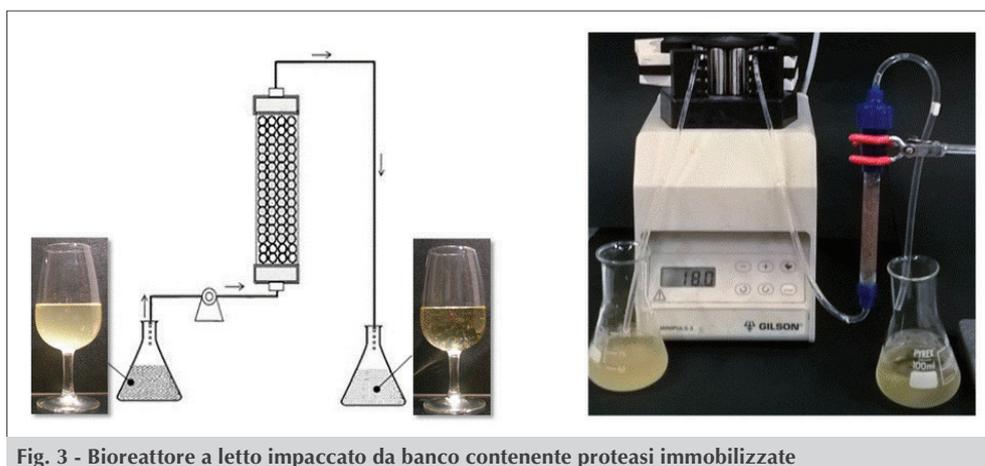


Fig. 3 - Bioreattore a letto impaccato da banco contenente proteasi immobilizzate

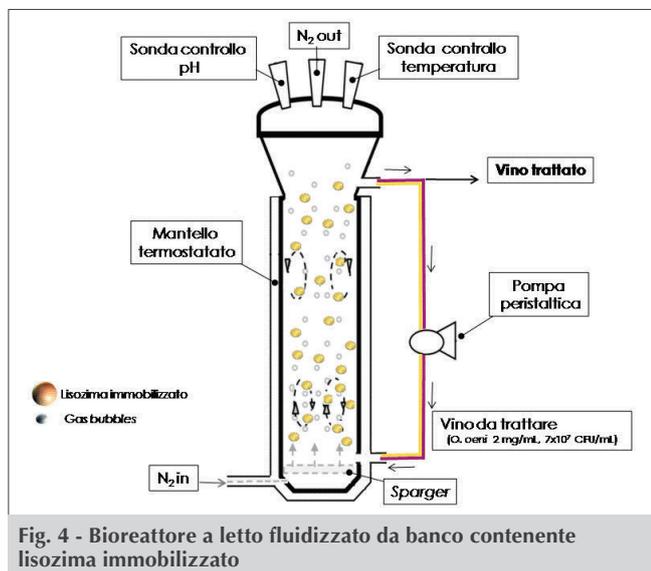


Fig. 4 - Bioreattore a letto fluidizzato da banco contenente lisozima immobilizzato

film nanocompositi a base di chitosano da *shellfish* (LMW) ha mostrato buone prestazioni catalitiche quando applicata in vini bianchi instabili (Sauvignon blanc e Manzoni), sia in termini di riduzione dell'instabilità proteica potenziale (31-83%, rispettivamente) che delle proteine totali (12-73%, rispettivamente). Questi risultati preliminari aprono interessanti prospettive per l'applicazione di enzimi immobilizzati su film in processi in continuo, mediante bioreattori a membrana.

Controllo selettivo di *Oenococcus oeni* in vino mediante lisozima su perle di chitosano in bioreattore a letto fluidizzato

La fermentazione malolattica (MLF), condotta nei vini ad opera di batteri lattici, consente di ottenere un prodotto finale più aromatico e microbiologicamente stabile. Sebbene la MLF conferisca al vino una minor asprezza e acidità, l'eventuale crescita incontrollata dei batteri lattici può comportare un'alterazione delle proprietà organolettiche del prodotto. Ancora oggi, l'impiego di conservanti chimici, come l'anidride solforosa (SO₂), rappresenta il metodo più diffusamente applicato nella pratica enologica per il controllo della MLF, nonostante l'aumento progressivo delle allergie manifestate nei confronti di questa sostanza.

A tal fine, è stato sviluppato un sistema in continuo per il controllo selettivo della popolazione lattica (*Oenococcus oeni*) in vino, costituito da un bioreattore enzimatico *food-grade*, a base di lisozima da albumo d'uovo (HEWL) immobilizzato covalentemente su

perle di chitosano da *A. niger*, realizzate *home-made*. L'attività idrolitica di HEWL, espressa in percentuale di cellule (*O. oeni*) rimosse, è stata ottimizzata in vino modello e poi determinata in vino reale (bianco e rosso), sottoposto a trattamento in bioreattore a letto fluidizzato (FBR, Fig. 4). Il HEWL immobilizzato su perle di chitosano essiccate ha mostrato attività paragonabile a quella dell'enzima libero, sia in vino bianco che in vino rosso [6]. Il trattamento in FBR, contenente HEWL su perle umide, è risultato il più efficiente, soprattutto in vino rosso, con un tasso di degradazione cellulare (23%) circa doppio rispetto alla forma libera (10%). L'immobilizzazione su perle umide ha, probabilmente, reso il HEWL più resistente all'effetto inibente dei tannini procianidinici. Questi risultati indicano che il trattamento in FBR è efficace nel controllo selettivo della popolazione lattica di vini bianchi e rossi. Infine, il HEWL su perle umide ha mostrato un'emivita significativamente superiore rispetto all'enzima in forma libera o legato su perle essiccate, preservando il 50% circa dell'attività iniziale dopo 21 giorni di operatività e risultando ancora attivo dopo 49 giorni se conservato a 4 °C.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P.K. Dutta, J. Dutta, V.S. Tripathi, *J. Sci. Ind. Res.*, 2004, **63**, 20.
- [2] B. Krajewska, *Enzyme Microb. Technol.*, 2004, **35**, 126.
- [3] J. Cai, J. Yang, Y. Du *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, 2006, **65**, 211.
- [4] F.X. Sauvage, B. Bach *et al.*, *Food Chem.*, 2010, **118**, 26.
- [5] I. Benucci, C. Lombardelli *et al.*, *Food Hydrocoll.*, 2016, **61**, 191.
- [6] E. Cappanella, I. Benucci *et al.*, *Food Chem.*, 2016, **210**, 49.

Enzymes Immobilized on Novel Food-grade Carriers: Application in Food Industry

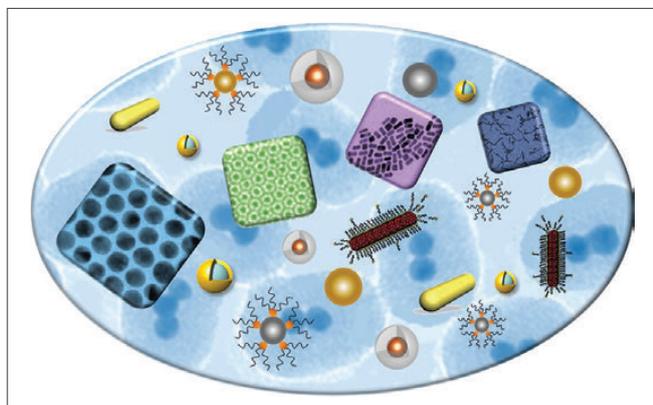
Chitosan is a natural, non-toxic, biodegradable polymer widely applied in industry. Currently it is used as an affordable raw material to produce novel food-grade carriers, such as pearls and films, for the immobilization of enzymes, which could be conveniently applied in continuous processes for food industry.



ROBERTO COMPARELLI, MICHELA CORRICELLI, NICOLETTA DEPALO, ELISABETTA FANIZZA, CHIARA INGROSSO, ANNAMARIA PANNIELLO, TIZIANA PLACIDO, MARINELLA STRICCOLI, MARIA LUCIA CURRI
CNR-ISTITUTO PER I PROCESSI CHIMICO-FISICI, BARI
LUCIA.CURRI@BA.IPCF.CNR.IT

LA VIA COLLOIDALE ALLE NANOPARTICELLE INORGANICHE PER LA FABBRICAZIONE DI MATERIALI FUNZIONALI

La chimica colloidale per la sintesi di nanoparticelle inorganiche consente un elevato controllo su forma, dimensione e quindi proprietà chimico-fisiche da loro dipendenti. L'eccezionale processabilità garantita dai metodi chimici rende possibile approcci efficaci per l'organizzazione e l'integrazione delle nanoparticelle in materiali funzionali per molteplici applicazioni tecnologiche.



Con il termine nanoparticelle si identificano particelle formate da aggregati atomici con diametro indicativamente inferiore a 100 nm. In particolare, nanoparticelle (NP) inorganiche di dimensioni di pochi nm attraggono un interesse sempre crescente a causa delle originali proprietà chimico-fisiche, optoelettroniche e catalitiche dipendenti dalla loro forma e dimensioni. Le proprietà della materia alla nanoscala sono significativamente diverse da quelle che si riscontrano nei corrispondenti materiali massivi. NP di semiconduttori nanometrici, ad esempio, aumentano progressivamente il *gap* tra l'energia della banda di valenza e quella della banda di conduzione con il diminuire delle di-

mensioni. Ciò comporta un significativo spostamento a più alta energia delle transizioni elettroniche e delle corrispondenti caratteristiche spettrali, sia in assorbimento che in emissione. NP metalliche, invece, presentano originali assorbimenti risonanti, gli assorbimenti plasmonici, ascrivibili all'oscillazione degli elettroni di conduzione in spazi confinati e correlati alla forma delle NP, alle loro mutue interazioni e agli specifici interni chimici sperimentati.

La rilevanza dei nanomateriali è anche da attribuire all'enorme aumento della frazione di atomi superficiali rispetto ai materiali di volume, che si manifesta in un ruolo più evidente dei fenomeni e delle interazioni alla superficie. Tra le proprietà collegate a questi fenomeni si possono annoverare la temperatura di fusione, che diminuisce significativamente in NP metalliche e di semiconduttore, o le proprietà magnetiche, che variano in maniera drastica in questi regimi, in dipendenza della forma e della dimensione delle NP.

Di conseguenza, le proprietà dei materiali alla nanoscala possono essere controllate modulandone opportunamente, in fase di preparazione, la geometria.

La progettazione di questa classe di materiali funzionali con definite proprietà e la messa a punto di nuove metodologie di sintesi sono state dunque fortemente



stimolate proprio dalla dipendenza di tali proprietà dalle caratteristiche dimensioni e geometrie delle NP. Rispetto ai diversi approcci preparativi presenti in letteratura, le strategie sintetiche di tipo colloidale offrono la possibilità di fabbricare NP di materiali inorganici dispersi in solventi organici in un ampio intervallo di composizioni, quali ossidi, metalli e semiconduttori, con accurato controllo delle dimensioni, della monodispersità, della forma e fase cristallina e della chimica di superficie, tutti parametri, questi, critici per definire le proprietà finali di tali nanomateriali.

Metodi colloidali di sintesi di nanoparticelle

Il controllo accurato sulla geometria delle NP consente di progettare a *priori* le proprietà chimico-fisiche dipendenti dalle dimensioni, sia per studi di carattere fondamentale sulle peculiari proprietà nel regime nanoscopico che per specifiche applicazioni in vari ambiti tecnologici. Infatti i nanomateriali risultano rilevanti come materiali funzionali per catalisi selettiva e ad alte prestazioni, nel *sensing* chimico e biologico, per il rilascio controllato di farmaci, nella fabbricazione di dispositivi optoelettronici, nei sistemi per conversione e immagazzinamento di energia e in numerosi altri campi applicativi [1].

I notevoli progressi registrati nel campo della chimica dei materiali negli ultimi anni hanno dimostrato come gli approcci in soluzione offrano strategie vantaggiose per l'ottenimento di NP con un elevato controllo su forma, dimensione e quindi proprietà chimico-fisiche (Fig. 1). In particolare, gli approcci colloidali permettono di sintetizzare NP rivestite da uno strato di molecole organiche che le stabilizza e le rende facilmente processabili dopo la sintesi, alla stregua di macromolecole, consentendo così di applicare per la loro manipolazione i paradigmi della reattività organica. Tale strato di molecole organiche coordinanti la superficie delle NP costituisce, quindi, un'interfaccia chimica con l'ambiente circostante che può essere opportunamente ingegnerizzata, consentendo così un accurato controllo sulla disperdibilità di tali nanostrutture in diversi mezzi, nonché sulla loro reattività superficiale per l'integrazione in materiali.

Le sintesi colloidali si basano sulla reazione dei precursori dei composti che andranno a costituire le NP in solventi coordinanti (tensioattivi), controllando la

temperatura e, in alcuni casi, l'atmosfera di reazione. Il controllo delle dimensioni è ottenibile grazie ad un'efficace separazione della fase di nucleazione delle NP da quella di crescita, realizzata attraverso il controllo della temperatura e/o della modalità di introduzione dei precursori. Per il controllo della geometria possono essere applicate diverse metodologie in funzione della composizione delle NP che si intendono ottenere. L'evoluzione della forma delle NP è guidata da parametri termodinamici, come, ad esempio, la stabilità relativa di cristalli polimorfi, o basata su processi di crescita limitati cineticamente, come la diffusione dei precursori. Un ruolo significativo può essere anche svolto dall'interazione preferenziale dei tensioattivi su specifiche facce cristalline del cristallo che ne limita la crescita in quelle direzione [2].

Inoltre, agendo su fattori quali la miscibilità delle fasi cristalline in crescita alla nanoscala, lo *strain* interfacciale o la reattività selettiva di alcune facce cristalline, è anche possibile realizzare eterostrutture, ottenute interfacciando materiali di diversa composizione. Un accurato controllo dell'ambiente chimico nella sintesi può influenzare criticamente questi parametri, dettando le caratteristiche delle architetture delle NP risol-

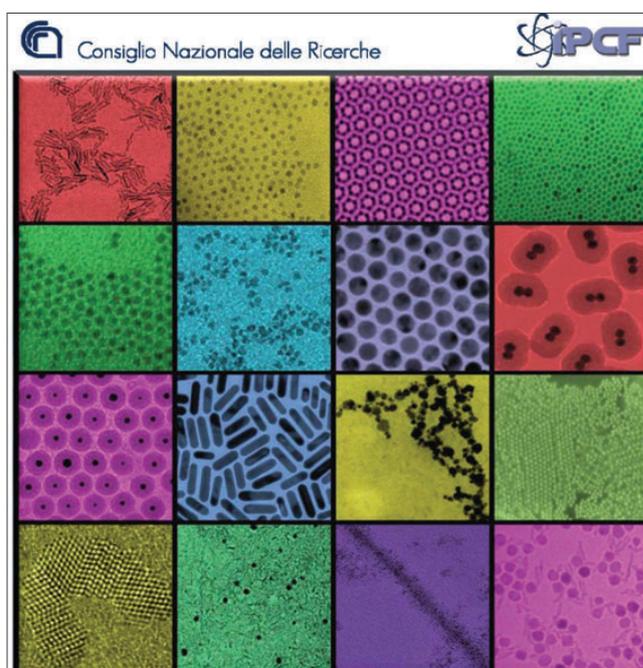


Fig. 1 - Selezione di fotografie al microscopio elettronico di NP e NC di diversa composizione e forma, costituiti anche da più domini a differente composizione

tanti. Ad esempio, una vasta area all'interfaccia può essere condivisa tra due materiali se le rispettive costanti reticolari non differiscono significativamente e/o se l'energia dell'interfaccia è mantenuta bassa durante la sintesi. Una limitata miscibilità o elevate energie interfacciali e una reattività dipendente dalla faccia cristallina possono invece essere sfruttate per ottenere architetture più complesse ed elaborate, costituite da uno o più domini a composizione differente, epitassialmente collegati attraverso un'area di giunzione di dimensioni ridotte [3].

Una volta sintetizzati i nanomateriali è fondamentale poterli integrare in materiali funzionali e poter sfruttare le originali proprietà dipendenti dalle dimensioni delle nanostrutture in un materiale mesoscopico per potenziali applicazioni tecnologiche, ma anche di definire nuove proprietà collettive, che si manifestano quando le NP sono assemblate con un'opportuna organizzazione strutturale, e derivanti direttamente dalle interazioni delle NP stesse nella struttura in cui sono integrate. In ogni caso, per l'effettiva manipolazione ed integrazione di NP in strutture e sistemi mesoscopici è essenziale poterne ingegnerizzare la superficie.

Ingegnerizzazione della superficie dei nanocristalli

Se essenziali sono le proprietà dipendenti dalle dimensioni in NP inorganiche, e quindi fondamentali i protocolli sintetici in grado di controllarne accuratamente dimensioni e forma e di progettarne le caratteristiche chimico-fisiche, altrettanto importante è il ruolo giocato dalla chimica di superficie di tali nanostrutture. Un'opportuna progettazione della superficie delle NP ne può migliorare la disperdibilità in diversi mezzi e solventi, consentire l'organizzazione in strutture complesse e l'incorporazione in materiali compositi, definire l'ancoraggio su superfici convenzionali e su substrati funzionali altamente innovativi, attraverso l'introduzione di specifiche funzionalità, e, non ultimo, permettere la bioconiugazione con strutture di interesse biologico.

Una grande varietà di strategie è stata, perciò, proposta per ingegnerizzare la superficie di NP (Fig. 2) per la loro efficace integrazione in strutture e materiali funzionali e, in ultima analisi, in sistemi e dispositivi.

Sicuramente un ruolo essenziale nel definire la chimica di superficie delle NP è svolto dall'utilizzo di molecole di agenti terminanti in grado di coordinarne la superficie durante la sintesi. Nella maggior parte del-

le procedure sintetiche il controllo sulla dimensione e la distribuzione di dimensioni delle NP è ottenuto utilizzando un opportuno agente coordinante che ne regola la crescita e ne impedisce l'aggregazione, oltre a svolgere compiti specifici, quali, ad esempio, quello di dirigerne la crescita in maniera anisotropa.

Tali agenti coordinanti sono caratterizzati da un gruppo funzionale polare in grado di interagire con la superficie delle NP ed una coda alchilica apolare, dando luogo, così, a NP rivestite da un monostrato di molecole che ne coordina la superficie, lasciando la catena alchilica esposta all'esterno.

Lo strato di molecole organiche coordinanti la superficie delle NP può assolvere a molteplici funzioni. Ad esempio nelle procedure di organizzazione dei nano-oggetti su superfici tramite evaporazione lenta del solvente, tale strato determina le interazioni idrofobiche tra NP e tra NP e substrato su cui vengono depositate, che ne promuovono poi la loro organizzazione spontanea in super-reticoli [4].

Tali processi di organizzazione di NP per evaporazione del solvente, sebbene apparentemente semplici, in realtà sono soggetti a delicatissimi equilibri in cui parametri, quali la concentrazione di NP, la composizione dell'agente coordinante (ad esempio la lunghezza della catena alchilica) e del solvente, oltre che la natura della superficie del supporto, influenzano l'organizzazione dei componenti nella struttura, permettendo di definire la geometria e la struttura finali della superstruttura risultante [5].

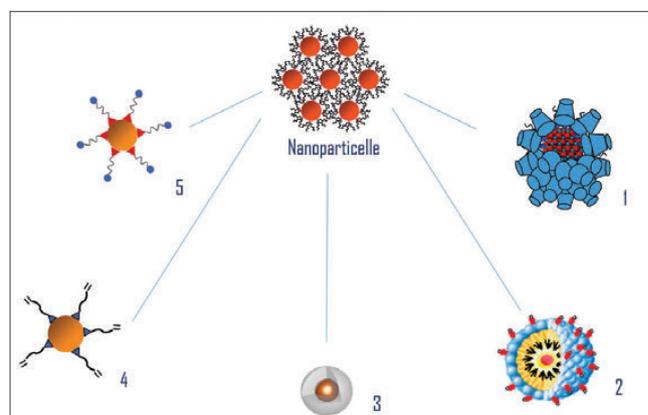


Fig. 2 - Lo schema riassume possibili approcci di funzionalizzazione: 1) interazione *host-guest* delle catene del ligando che coordina la superficie della NP con la cavità di ciclodestrine, 2) incorporazione in micelle di fosfolipidi, 3) crescita di una *shell* di silice, 5) sostituzione del legante originale con molecole bifunzionali di varia natura, tra cui 4) gruppi vinilici



Scambio dell'agente coordinante

La sostituzione dell'agente coordinante originale utilizzato nella procedura di sintesi può essere efficacemente condotta utilizzando molecole bifunzionali caratterizzate da un gruppo funzionale in grado di coordinarsi alla superficie delle NP e da un'altra funzionalità specifica disponibile per la sua successiva manipolazione.

NP di calcogenuri di cadmio e zinco (ad esempio CdSe, CdS, ZnS, ZnSe) ed i loro derivati di tipo *core-shell* (CdSe@ZnS, CdSe@ZnSe, CdS@ZnS) possono essere funzionalizzati con mercaptoacidi [6]. Infatti i mercaptoacidi interagiscono con la superficie delle NP per mezzo del gruppo tiolo mentre la funzionalità carbossilica esposta può essere impiegata in interazioni di tipo elettrostatico per la loro organizzazione in strutture più complesse, come l'immobilizzazione su superfici opportunamente funzionalizzate, per la bioconiugazione con molecole di interesse biologico o in reazioni in grado di legare le NP a componenti di varia natura, quali polielettroliti.

In alternativa, acidi carbossilici terminanti con doppi legami, caratterizzati da un'elevata reattività del gruppo vinilico, possono essere sfruttati per reazioni di immobilizzazione su substrati quali silicio idrogenato, o su substrati o matrici polimerici caratterizzati, a loro volta, dalla presenza di gruppi reattivi quali funzionalità epossidiche [7].

NP funzionalizzate con acido undecilenico, ad esempio, sono state immobilizzate su di un substrato di silicio attivato per mezzo di una procedura di attivazione mediante luce ultravioletta del doppio legame terminale e conseguente legame covalente con il substrato stesso [8].

Recentemente la funzionalizzazione della superficie di NP con specifiche molecole ne ha reso possibile l'immobilizzazione su grafene. La presenza di gruppi pirenici sulla molecola che coordina le NP permette di instaurare legami di tipo π - π con il materiale bidimensionale, risultando in sistemi ibridi in cui le eccezionali proprietà meccaniche ed elettroniche del grafene vengono efficacemente combinate con quelle optoelettroniche, dipendenti dalle dimensioni, delle NP con cui viene decorato [9].

Particelle submicrometriche di silice o di polistirene, sulla cui superficie sono presenti gruppi carichi, possono essere rivestite con polielettroliti per la realiz-

zazione di un multistrato mediante un approccio di tipo *layer-by-layer* (LBL) elettrostatico. NP con la superficie carica, positivamente o negativamente, possono essere incorporate in questi multistrati mediante interazioni elettrostatiche. Nanorod di Au, ad esempio, possono essere opportunamente funzionalizzati per ottenere una superficie carica positivamente e immobilizzati su elettrodi per mezzo di multistrati di polielettroliti con siti carichi di segno opposto realizzando elettrodi modificati con singolari proprietà fotoelettrochimiche [10]. Interessante è, poi, la possibilità di utilizzare le interazioni elettrostatiche tra NP con superfici cariche per immobilizzarli su substrati con geometrie particolari, quali ad esempio sferiche (*bead*). Tali *bead* possono essere funzionalizzati con polielettroliti e quindi decorati con NP, combinando così le peculiari proprietà ottiche dipendenti dalle dimensioni delle NP con le più convenienti e semplici caratteristiche di manipolabilità delle particelle submicrometriche [11].

Rivestimento con *shell* di silice

Una strategia di funzionalizzazione superficiale molto interessante è quella che prevede la crescita di una *shell* di silice sulla NP. In generale vengono utilizzate reazioni all'interfaccia in mezzi microeterogenei, che coinvolgono le molecole di tensioattivo che coordina la superficie della NP. In questo modo, a partire da idonei precursori della silice, quale ad esempio TEOS, si possono implementare originali schemi di funzionalizzazione superficiale. La silice è un materiale dielettrico caratterizzato da inerzia chimica, trasparenza ottica e costo accessibile, che consente di realizzare una piattaforma unica per la successiva funzionalizzazione delle NP, mantenendone, allo stesso tempo, l'integrità fisica e le originali proprietà. L'elevata stabilità dei colloidali a base di silice, specialmente in mezzi acquosi, il controllo relativamente semplice del processo di crescita, e quindi anche dello spessore della *shell*, la porosità controllata, la sua elevata processabilità, attraverso l'inserimento alla superficie di gruppi funzionali, idonei anche per condurre reazioni particolarmente critiche, quali quelle di bioconiugazione, rendono la crescita dei *shell* di silice una delle strategie più esplorate per il *coating* di NP.

Tale procedura, tuttavia, risulta sensibile all'elevato raggio di curvatura delle NP e solo protocolli messi a

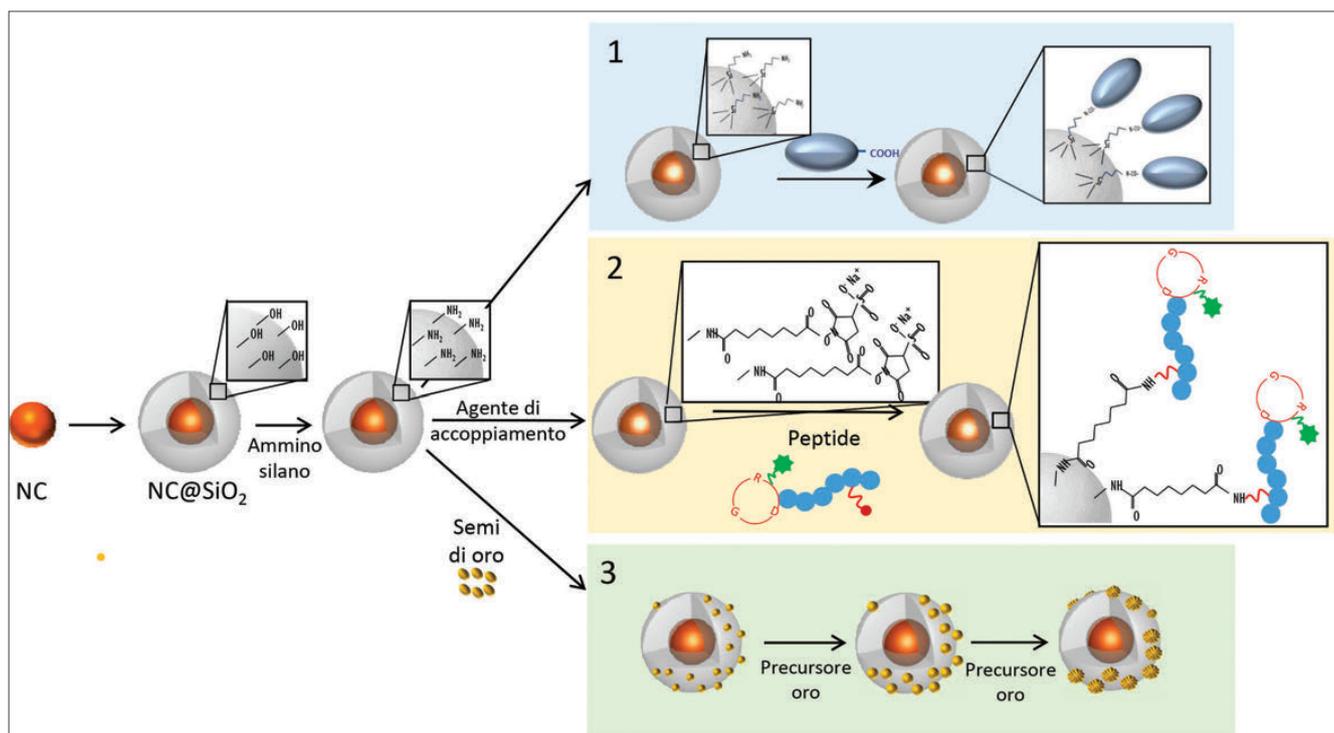


Fig. 3 - Schema di possibili funzionalizzazioni di NP rivestite con una *shell* di silice: 1) decorazione delle NP con fluorofori organici [13], 2) bioconiugazione con peptidi ciclici [15] e 3) decorazione con NP di oro [14]

punto negli ultimi anni hanno consentito di averne un controllo accurato. La ricopertura con un rivestimento di silice è stato applicato con successo a diverse tipologie di NP, quali ossidi magnetici, metalli e semiconduttori. Recentemente è stata fornita una descrizione del possibile meccanismo della crescita della *shell* di silice in microemulsione, che ha sottolineato il ruolo critico giocato dall'agente coordinante della NP nel processo. Infatti uno studio sulla crescita di un rivestimento di silice su NP di oro caratterizzate dalla superficie coordinata da molecole di oleilamina ha dimostrato come la densità di ricopertura del rivestimento da parte dell'agente coordinante sia in grado di determinare la molteplicità delle NP che costituiscono il *core* delle strutture risultanti [12].

È possibile modulare la chimica di superficie della silice aggiungendo nello stadio finale del processo di silanizzazione, molecole di silani caratterizzati dalla presenza di specifici gruppi funzionali, quali gruppi amminici, gruppi tiolici, catene alchiliche, anche insature. Queste funzionalità terminali permettono di immobilizzare covalentemente le NP a superfici o di legare alla silice molecole organiche o composti di interesse biologico o altre nanostrutture, o di sfruttare processi di deposizione mediante interazione elettrostatica. Il legame covalente di molecole di oligofluorene alla superficie di una *shell* di silice cresciuta intorno a NP di semiconduttori ne ha di-

mostrato l'efficacia quale piattaforma per la successiva funzionalizzazione. Fanizza *et al.* hanno infatti riportato la sintesi di architetture ibride, di tipo *single object*, a base di NP luminescenti colloidali e molecole di fluorofori organici per l'efficace generazione di emissione bianca. Tali nanostrutture mostrano come l'emissione nel bianco possa essere ottenuta controllando diversi parametri sperimentali, quali l'emissione dipendente dalle dimensioni delle NP di semiconduttore, che può esser modulata per risultare complementare all'emissione blu dell'oligofluorene, la quantità di NP incorporata nella *shell* di silice e la quantità relativa di oligofluorene legata covalentemente alla superficie. Inoltre, l'accurato controllo della distanza tra fluorofori organici e NP luminescenti, ottenuto attraverso il controllo dello spessore del rivestimento di silice permette di schermare efficacemente le interazioni tra i cromofori, impedendo fenomeni di trasferimento di energia (Fig. 3) [13].

L'efficacia del rivestimento di silice, quale piattaforma per la combinazione versatile di materiali funzionali in singole nanostrutture, è stata ulteriormente confermata da uno studio che riporta la fabbricazione di eterostrutture multifunzionali a base di NP di semiconduttori luminescenti ricoperti da silice a sua volta funzionalizzata con NP di oro, che sono risultate caratterizzate da emissione nel visibile ed assorbimento nel vicino infrarosso (NIR), regione spettrale particolarmente in-



dicata per le applicazioni di tipo biologico, in quanto presenta ridotti assorbimenti da parte dei componenti dei fluidi biologici, costituendo un sistema innovativo dal grande potenziale per applicazioni biomediche in diagnosi e terapia [14].

Il rivestimento di silice è anche particolarmente idoneo alla bioconiugazione con molecole di interesse biologico, grazie alla versatilità con cui possono inserirsi gruppi funzionali, ma anche per le sue caratteristiche di biocompatibilità e inerzia chimica. Ad esempio, peptidi caratterizzati da un motivo ciclico RGD (arginina-glicina-acido aspartico) sono stati bioconiugati alla superficie del rivestimento di silice cresciuto su NP di PbS con emissione nel vicino infrarosso. Anche in questo caso il rivestimento di silice, oltre a consentire la disperdibilità delle NP di semiconduttori nel mezzo acquoso, consente di legare covalentemente il peptide che può riconoscere il recettore integrinico $\alpha v \beta 3$, sovraespresso nelle cellule tumorali, e permette di effettuare un *targeting* specifico al sito tumorale, con un evidente potenziale delle nanostrutture con emissione nel NIR nel *targeting* in vivo [15].

Funzionalizzazione di nanoparticelle mediante interazioni idrofobiche

La modifica della superficie di NP colloidali per mezzo di interazioni di tipo idrofobico permette di renderle disperdibili in mezzi acquosi senza la preliminare rimozione dell'agente coordinante nativo, limitando così le manipolazioni della superficie delle NP che ne possono modificare, ad esempio, le proprietà ottiche di emissione, deteriorandole.

Tra i diversi approcci proposti, di particolare rilievo è l'impiego della chimica *host-guest* per la funzionalizzazione della superficie delle NP. Le ciclodestrine (CD), che sono molecole costituite da un macro anello costituito da sei a otto unità di glucopiranosio, e caratterizzate da una cavità idrofobica, in grado di accogliere molecole idrofobiche e da bordi idrofilici, che ne consentono la solubilizzazione in mezzo acquoso, sono state efficacemente utilizzate per la funzionalizzazione ed il trasferimento di fase di NP con diversa composizione. La funzionalizzazione di NP con CD, accomodando le catene alchiliche dei ligandi che ne coordinano la superficie, ne consente la dispersione in mezzi acquosi, grazie alla idrofilicità dei bordi dell'anello della CD, ma permette anche di sfruttare

con successo la chimica *host-guest* per organizzare su superfici le nanostrutture funzionalizzate. La caratteristica chimica *host-guest* delle CD può inoltre essere sfruttata per l'*assembling* gerarchico in 2 e 3 dimensioni attraverso un'opportuna funzionalizzazione delle superfici e o delle NP.

L'incorporazione in micelle di fosfolipidi costituisce un altro esempio di come interazioni idrofobiche possono essere con successo utilizzate per ingegnerizzare la superficie di NP. È stato infatti dimostrato come micelle costituite da fosfolipidi modificati con polietilenglicole (PEG) siano in grado di incapsulare NP di semiconduttori. I fosfolipidi sono composti naturali anfifilici presenti, tra l'altro, nelle membrane cellulari e le loro catene alifatiche possono essere usate per l'interdigitazione con le catene alchiliche organiche delle molecole coordinanti la superficie delle NP. I fosfolipidi modificati con PEG, che è un polimero inerte solubile in acqua, possono essere variamente funzionalizzati con gruppi terminali, efficaci non solo per aumentarne la biocompatibilità e la capacità di penetrare la membrana cellulare, ma anche per consentire la bioconiugazione con idonee macromolecole di interesse biologico, al fine, ad esempio, di sfruttarne l'efficacia per il riconoscimento molecolare ed il target cellulare e subcellulare [17].

In questo senso è stato dimostrato come NP binarie, asimmetriche costituite da un *nanorod* fotoattivo di TiO_2 e da un dominio superparamagnetico sferico a base di $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ possono essere incorporate con successo in micelle di fosfolipidi modificate con PEG e successivamente bioconiugate con il peptide contenente il motivo RGD ciclico.

Queste nanostrutture multifunzionali, per la coesistenza dei due distinti domini, caratterizzati rispettivamente da elevata fotoattività e da proprietà magnetiche, risultano particolarmente idonee per l'utilizzo in terapia fotodinamica e quali agenti per ipertermia, oltre che per il monitoraggio per immagine mediante risonanza magnetica [18].

Integrazione in nanocompositi polimerici

L'integrabilità di NP in polimeri costituisce una sfida rilevante, non solo in quanto ne consente l'ulteriore manipolazione, ma anche perché la combinazione delle loro originali proprietà con le caratteristiche specifiche dei polimeri, in termini di proprietà meccaniche chi-

niche e ottiche, permette di ottenere nanocompositi innovativi.

Una volta incorporate le NP nella matrice polimerica, il nanocomposito risultante può essere manipolato analogamente al polimero puro, fornendo materiali flessibili e versatili che possono essere fabbricati utilizzando tecniche e metodi tradizionali, quali ad esempio deposizione in film sottili o stampo, ma anche non convenzionali, quali, ad esempi, *ink jet printing* [19], accedendo così a processi di micro e nanofabbricazione di sistemi e componenti da integrare efficacemente in dispositivi per sensoristica, optoelettronica, biomedicina e conversione dell'energia.

Anche nel caso dell'incorporazione di NP in matrici polimeriche, un ruolo estremamente importante è giocato dalla chimica di superficie, che può, in principio, essere modulata in modo da massimizzare la compatibilità chimica della superficie di NP con la matrice polimerica, per evitare fenomeni di separazione di fase e ottimizzarne la dispersione limitandone l'aggregazione. Tra i diversi approcci per la realizzazione di nanocompositi, l'incorporazione diretta di NP inorganiche nella matrice polimerica utilizzando un mezzo disperdente comune è tra i più semplici e versatili, e offre una grande flessibilità nella scelta delle matrici e dei *nanofiller*, consentendo quindi di modulare in maniera estremamente accurata le proprietà del materiale finale. Questo approccio si rivela particolarmente idoneo proprio per le NP colloidali, la cui superficie può essere convenientemente ingegnerizzata (Fig. 4).

Infatti, una dispersione uniforme di NP nel polimero può essere ottenuta controllando le interazioni tra l'agente che coordina la superficie delle NP e la matrice. Tale agente, come già mostrato, può essere scambiato, ma si possono progettare anche specifiche interazioni tra gruppi presenti nella struttura del polimero e la superficie delle NP in modo da ottimizzare l'interfaccia tra le fasi, particolarmente critica nel caso in cui proprietà ottiche ed elettroniche sono influenzate dalla struttura del materiale [20].

La modifica della chimica di superficie e, conseguentemente, della sua reattività si è rivelata essenziale per la realizzazione di originali nanocompositi a base di resina metacrilico-silossanica e nanorod di TiO_2 . La sostituzione, sia pure parziale dell'acido oleico alla superficie originale dei nanorod di TiO_2 , con l'agente di accoppiamento 3-(trimetossilil)propil metacrilato

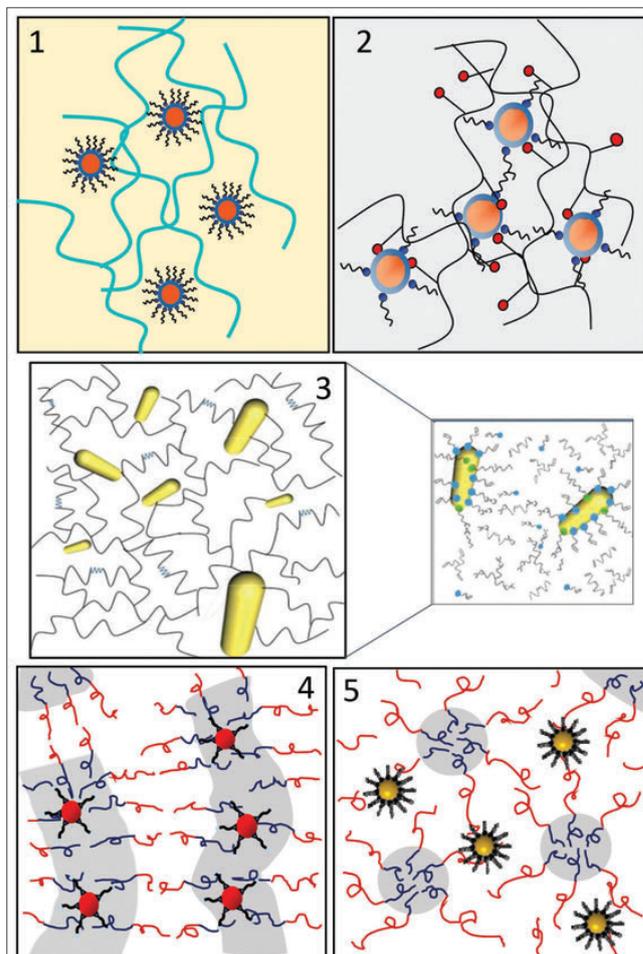


Fig. 4 - Schema relativo ai diversi approcci per la realizzazione di nanocompositi a base di NP colloidali e polimeri organici: 1) dispersione di NP in una matrice polimerica senza interazioni specifiche tra i componenti, 2) dispersione di NP in un polimero caratterizzato dalla presenza di gruppi funzionali in grado di coordinarsi alla superficie delle NP, 3) dispersione delle NP in una matrice polimerica il cui cross-linking ha luogo in presenza delle NP ed è favorito dalle loro proprietà catalitiche, 4) e 5) dispersione di NP in domini differenti di copolimeri a blocchi in funzione dell'affinità chimica tra i domini che costituiscono i blocchi e gli agenti coordinanti la superficie delle NP

(MEMO), ha consentito di disperdere questi nanorod ricoperti nello stesso MEMO, precursore della componente organica nella formulazione ibrida e allo stesso tempo solvente per le NP e per gli altri componenti della formulazione. Lo studio condotto ha dimostrato come le NP di TiO_2 così funzionalizzate possono essere incorporate nella matrice polimerica, risultando uniformemente distribuite, limitando la formazione di aggregati, ed influenzando positivamente la reattività e la cinetica di polimerizzazione del nanocomposito, presentando un'efficienza del processo di polimeriz-



zazione molto più elevata rispetto a quella riscontrata nella formulazione esente da NP. Tale evidenza è stata spiegata sulla base della fotoattività delle NP di TiO_2 che agiscono da fotocatalizzatori nella reazione di cross-linking della matrice polimerica, promuovendo la formazione di legami covalenti multipli e limitando l'effetto di inibizione dell'ossigeno nella reazione di fotopolimerizzazione [21].

Anche le peculiari caratteristiche dei copolimeri a blocchi possono essere utilmente sfruttate nella realizzazione di materiali in grado di integrare in una matrice polimeriche NP con definite caratteristiche ottiche, magnetiche o elettriche. Anche in questo caso le specifiche affinità tra la chimica di superficie dei NP e i distinti domini nei copolimeri a blocchi regola il processo di incorporazione, consentendo, in principio, anche l'accesso a materiali funzionali, in grado di incorporare NP con composizione e chimica di superficie differente in domini distinti, ottenendo materiali multifunzionali dal grande potenziale applicativo [22].

Conclusioni

Le procedure della chimica colloidale per la sintesi di NP hanno sicuramente fornito un accesso semplice e versatile alla realizzazione di nanostrutture caratterizzate da eccezionale processabilità, che si è rivelata in tutto il grande, sebbene ancora parzialmente inesplorato, potenziale. Le metodologie chimiche in soluzione non solo si sono dimostrate una valida alternativa *bottom-up* ai più complessi e costosi approcci *top-down* per la fabbricazione con metodi fisici di nanostrutture, ma stanno rendendo possibili tutta una serie di efficaci strategie per l'organizzazione delle NP e per la loro integrazione in materiali funzionali, colmando così il *gap* tra nano- e meso-scala, al fine di utilizzarne poi le originali proprietà in sistemi e dispositivi per applicazioni in diversi ambiti tecnologici, tra cui la conversione dell'energia, l'ambiente e la biomedicina.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.V. Talapin *et al.*, *Chem. Rev.*, 2009, **110**, 389.
- [2] P.D. Cozzoli *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 14539; F. Giannici *et al.*, *Dalton Trans.*, 2009, 10367; P.D. Cozzoli *et al.*, *Chem. Mater.*, 2005, **17**, 1296; L. Peng *et al.*, *Chem.-Eur. J.*, 2008, **14**, 5951.
- [3] R. Buonsanti *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 3414.
- [4] E.V. Shevchenko *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 3620.
- [5] M. Corricelli *et al.*, *CrystEngComm*, 2011, **13**, 3988.
- [6] R. Comparelli *et al.*, in *Nanomaterials for Biosensors, Nanotechnologies for the Life Sciences*, C.S.S.R. Kumar (Ed.), Wiley-Vch, Weinheim, 2006, vol. 8, pp. 123.
- [7] C. Ingrosso *et al.*, *Adv. Mater.*, 2010, **22**, 3288.
- [8] E. Fanizza *et al.*, *Adv. Funct. Mater.*, 2007, **17**, 201.
- [9] C. Ingrosso *et al.*, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, **7**, 4151.
- [10] T. Placido *et al.*, *Langmuir*, 2014, **30**, 2608.
- [11] E. Fanizza *et al.*, *Langmuir*, 2010, **26**, 14294.
- [12] E. Fanizza *et al.*, *Nanoscale*, 2013, **5**, 3272.
- [13] E. Fanizza *et al.*, *Journal of Materials Chemistry C*, 2014, **2**, 5237.
- [14] E. Fanizza *et al.*, *Science and Technology of Advanced Materials*, 2016, **17**, 98.
- [15] N. Depalo *et al.*, *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2017, **9**, 43113.
- [16] N. Depalo *et al.*, *J. Phys. Chem B*, 2006, **110**, 17388.
- [17] N. Depalo *et al.*, *Langmuir*, 2011, **27**, 6962.
- [18] G. Valente *et al.*, *Nano Research*, 2016, **9**, 644.
- [19] J.Y. Kim *et al.*, *Small*, 2009, **5**, 1051.
- [20] M. Tamborra *et al.*, *Small*, 2007, **3**, 822.
- [21] C. Ingrosso *et al.*, *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2015, **7**, 15494.
- [22] A.E. Di Mauro *et al.*, *Soft Matter*, 2014, **10**, 1676.

The Colloidal Chemistry Route to Inorganic Nanoparticles for Fabrication of Functional Materials

Colloidal chemistry routes for synthesis of inorganic nanoparticles enable a high control on size and geometry and, hence on their size dependent properties. The outstanding processability offered by chemical methods enable effective approaches for the nanoparticles organization and integration in functional materials for diverse technological applications.

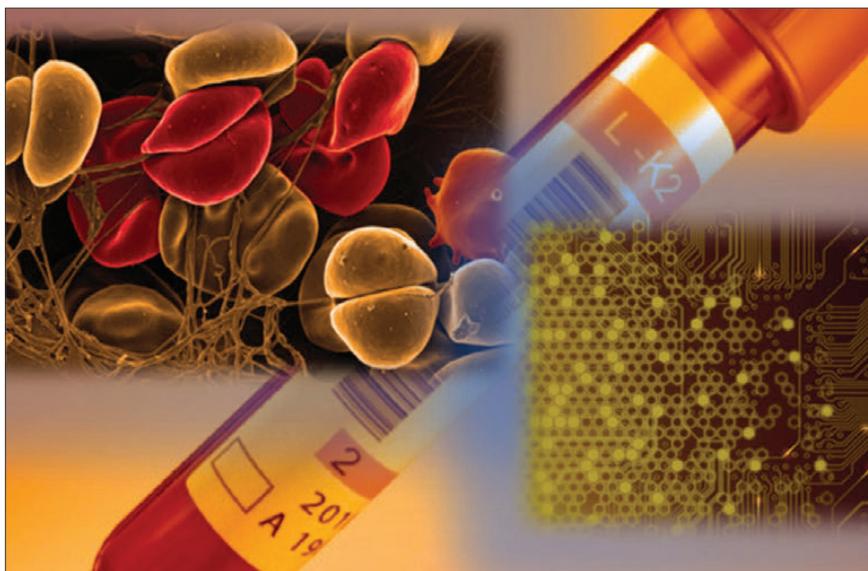
MARIAANNA MESSINA^A, SALVATORE PETRALIA^B^AAZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA POLICLINICO VITTORIO EMANUELE, CATANIA^BSTMICROELECTRONICS, CATANIA

MMESSINA@UNICT.IT, SALVATORE.PETRALIA@ST.COM

BIOSENSORI: PROGRESSI ED APPLICAZIONI IN CLINICA DIAGNOSTICA

I biosensori sono dispositivi utilizzati in diversi settori della clinica diagnostica, per il riconoscimento di numerose patologie, per il monitoraggio di terapie dietetico-farmacologiche e parametri vitali, attraverso la misura di opportuni biomarker, quali acidi nucleici, proteine, amminoacidi ecc. I biosensori sono costituiti da una parte di sensing per il riconoscimento del target e da una parte elettronica per la trasduzione del segnale. La chimica in questo settore ha un ruolo fondamentale sia per il miglioramento delle prestazioni analitiche, quali sensibilità e specificità, sia per la robustezza e la stabilità del biosensore.

Lo sviluppo di nuove biotecnologie e la loro integrazione in dispositivi elettronici miniaturizzati ha aperto nuovi interessanti scenari nei settori della biosensoristica e della clinica diagnostica [1]. I biosensori sono dispositivi analitici progettati per la rilevazione di analiti (target), quali proteine, acidi nucleici, acidi grassi e piccole molecole organiche, come amminoacidi, glucosio, etanolo ecc. Tali dispositivi sono costituiti principalmente da un modulo di sensing per il riconoscimento del target attraverso l'ausilio di opportune reazioni biologiche e da un modulo elettronico per la trasduzione, ovvero per la conversione del segnale biologico in una grandezza



fisica misurabile, quale intensità di corrente, resistenza, impedenza, capacità (trasduzione elettrica), intensità di radiazione elettromagnetica (trasduzione ottica), variazione di massa (trasduzione meccanica) ecc.

L'avanzare di innovativi processi tecnologici della

microelettronica (VLSI *Very Large Scale Integration* e MEMS *Micro Electro-Mechanical Systems*) assieme allo sviluppo delle nanotecnologie hanno contribuito fattivamente all'integrazione delle reazioni biochimiche e dei metodi di trasduzione in sistemi elettronici sempre più miniaturizzati, portando ad un veloce sviluppo dei sistemi Point-of-Care (PoC) per il self-testing [2].

microelettronica (VLSI *Very Large Scale Integration* e MEMS *Micro Electro-Mechanical Systems*) assieme allo sviluppo delle nanotecnologie hanno contribuito fattivamente all'integrazione delle reazioni biochimiche e dei metodi di trasduzione in sistemi elettronici sempre più miniaturizzati, portando ad un veloce sviluppo dei sistemi Point-of-Care (PoC) per il self-testing [2].



I biosensori possono essere classificati in diversi modi. Sulla base della loro struttura si possono distinguere in biosensori indossabili, impiantabili e portatili [3], mentre sulla base del metodo di trasduzione si identificano principalmente i biosensori elettrici basati sulla misura di variazioni di resistività, capacità, ecc., biosensori elettrochimici (basati su reazioni di ossido-riduzione all'elettrodo) e biosensori ottici basati sulla misura dell'intensità di fluorescenza, interferometrici e rifrattometrici (Surface Plasmon Resonance) ecc. [4].

Un metodo molto diffuso di classificazione dei biosensori si basa sulla tipologia di interazione tra analita da misurare (*target*) ed il materiale biochimico attivo per il sensing (*probe*). Pertanto, secondo quest'ultima classificazione, i biosensori si possono distinguere in:

a) *biosensori per bioaffinità*, dispositivi nei quali il meccanismo di sensing è basato sulla formazione di un legame altamente specifico tra il probe ed il target (*DNA-on-chip*, *immuno-chip* ecc.);

b) *biosensori per catalisi enzimatica*, dispositivi che sfruttano il riconoscimento del target attraverso l'utilizzo di enzimi altamente specifici opportunamente immobilizzati su una superficie (*glucose-sensor*, *sensori per il colesterolo* ecc.);

c) *biosensori per catalisi non enzimatica*, sensori che si basano sull'utilizzo di nanomateriali innovativi in grado di catalizzare specifiche reazioni per il riconoscimento diretto delle molecole target [5].

Grazie alle principali caratteristiche, quali miniaturizzazione, facilità d'utilizzo, basso consumo energetico e basso costo, i biosensori hanno trovato larghissima applicazione per l'esecuzione di indagini qualitative e quantitative nel campo della diagnostica. In particolare, sono stati utilizzati come strumenti di indagine per il riconoscimento di numerose patologie, per il monitoraggio di terapie dietetico-farmacologiche e parametri vitali, attraverso la misura di opportuni *biomarker* [6]. In tale contesto, negli ultimi anni, sono stati sviluppati e commercializzati diversi biosensori,

come ad esempio il biosensore sviluppato per il monitoraggio dei livelli di glutammato plasmatico, quale utile supporto per la diagnosi di malattie psichiatriche come la depressione, la schizofrenia ed il morbo di Alzheimer [7].

Nel settore della chimica clinica, sono stati sviluppati vari biosensori per la misura delle concentrazioni di fenilalanina plasmatica ed urinaria, come strumento diagnostico per il monitoraggio della terapia dietetico-farmacologica nei pazienti affetti da iperfenilalaninemie. Questi dispositivi sono basati su reazioni altamente specifiche catalizzate da enzi-

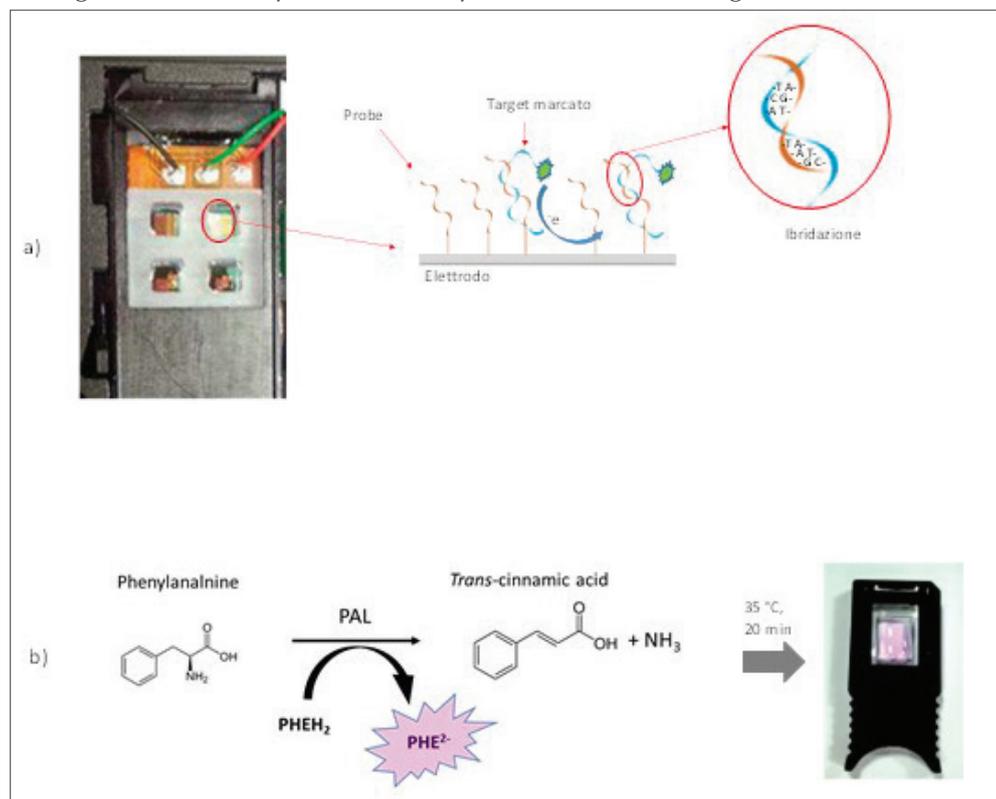


Fig. 1 - Esempi di biosensori: a) *DNA-on-chip* per il riconoscimento di acidi nucleici basato sulla reazione di ibridazione e trasduzione elettrochimica; b) biosensore per il riconoscimento di fenilalanina attraverso reazione enzimatica catalizzata da PAL e trasduzione ottica

mi, come ad esempio la fenilalanina ammonio liasi (PAL), in grado di trasformare quantitativamente la fenilalanina in acido *trans*-cinnamico, con produzione di ammoniaca. Tale dispositivo, basato su una trasduzione di tipo ottico è in grado di rilevare basse quantità di fenilalanina con un range di linearità che va da 20 μM a 3000 μM , sfruttando una semplice variazione di colore (ottenuta tramite l'aggiunta di fenolfaleina come indicatore di pH) proporzionale alla quantità di ammoniaca prodotta e quindi alla quantità di fenilalanina presente nel campione biologico [8]. Un secondo biosensore, presente in letteratura, sfrutta la reazione della fenilalanina deidrogenasi (PDH) che trasforma la fenilalanina in piruvato in presenza del cofattore NAD^+ , in questo caso una trasduzione di tipo elettrochimico basata sull'ossidazione diretta del NADH permette la misura quantitativa delle concentrazioni di fenilalanina nel campione in esame [9].

In Fig. 1, a titolo di esempio, sono riportati alcuni tipi di biosensori per il riconoscimento e la quantificazione di target biologici, quali acidi nucleici ed amminoacidi.

I *DNA-on-chip* sono tra i più diffusi biosensori presenti sul mercato. Essi sono stati sviluppati per il riconoscimento del materiale genetico attraverso un meccanismo di sensing basato sulla reazione di ibridazione tra il target (sequenza specifica del DNA da rilevare) ed il probe costituito da una sequenza di oligonucleotidi, generalmente lunga 20-25 bps, complementare alla sequenza da rilevare. Il probe che rappresenta il materiale sensing attivo viene immobilizzato sul supporto solido del biosensore sfruttando diverse strategie chimiche basate su coating epossidici, amminici, aldeidici ecc. [10]. Sul materiale di sensing attivo viene quindi fatta avvenire la reazione di riconoscimento di ibridazione, nella quale il target si lega allo specifico probe attraverso interazioni tra le basi degli acidi nucleici (A-T e C-G). La trasduzione in questi biosensori può essere di diversi tipi: ottica, nel caso in cui si utilizzi una sonda fluorescente (come Cy5, Cy3, FAM ecc.) che si può intercalare alla doppia elica o innestare al target; elettrica, nel caso in cui si utilizzi una sonda redox-attiva come ad esempio ferrocene o complessi di osmio(II) (Fig. 1a). Le tecnologie utilizzate per la costruzione dei *DNA-on-chip* spaziano dalla mi-

crofluidica per la movimentazione di piccole quantità di campione biologico, alla chimica delle superfici per l'immobilizzazione dei probe sul supporto solido, alla biologia molecolare per la messa a punto delle condizioni operative per l'estrazione del materiale genetico, l'amplificazione degli acidi nucleici (tramite la reazione di PCR) ed il riconoscimento tramite reazione di ibridazione. I *DNA-on-chip* in ambito clinico trovano larghissima applicazione sia nel settore dell'infettivologia per la rilevazione di materiale genetico di virus, funghi e batteri, sia nell'analisi genetica per la rilevazione di mutazioni genetiche e nella proteomica per la valutazione dell'espressione genica [11].

In Fig. 1b è riportato un esempio di biosensore per biocatalisi basato su una trasduzione di tipo ottico, per il riconoscimento di fenilalanina in liquidi biologici. Tale dispositivo è composto da una camera di reazione del volume di circa 200 μl , costituita da un substrato di carta sul quale è stato pre-immobilizzato l'enzima PAL insieme a tutti i reagenti per la reazione enzimatica. Una trasduzione ottica ottenuta per semplice variazione di colorazione di un opportuno indicatore permette la misurazione quantitativa dei livelli di amminoacido in un campione di urina, previa incubazione a 35 °C per 20 min.

Una classe di biosensori largamente utilizzati nel settore della diagnostica sono gli immuno-*chip*, progettati per il riconoscimento di anticorpi tramite utilizzo di antigeni specifici immobilizzati in supporti solidi quali, plastica, vetro, silicio, metallo ecc. La chimica anche in questo caso gioca un ruolo chiave nello sviluppo degli immuno-*chip*, sia nelle metodiche di immobilizzazione delle molecole biologiche sulla superficie del supporto solido sia nella scelta del metodo di trasduzione più appropriato. La strategia chimica di immobilizzazione del materiale proteico sul supporto solido deve garantire un legame stabile con la superficie, preservando le funzionalità biologiche della molecola. A seconda della strategia di immobilizzazione una proteina può essere ancorata con un orientamento casuale od ordinato [12]. Il metodo di immobilizzazione più comune che permette la formazione di un layer proteico altamente ordinato è basato sull'interazione altamente specifica streptavidina-biotina. Tale metodo necessita però l'utilizzo di proteine opportunamente ingegnerizzate

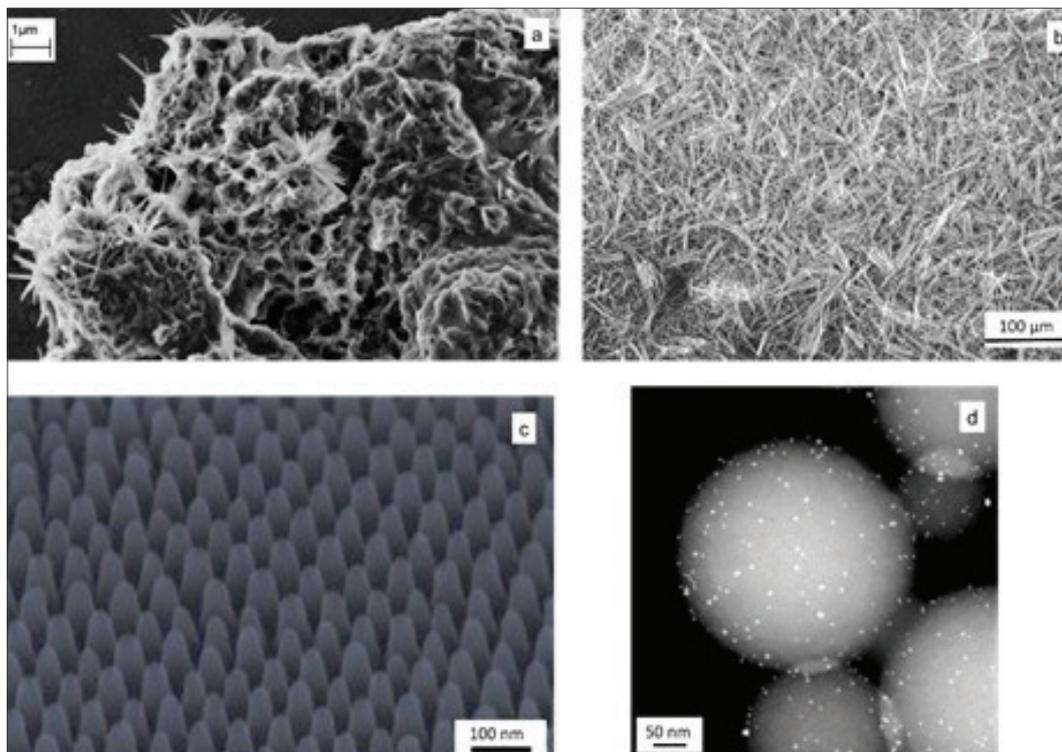


Fig. 2 - Esempi di nanostrutturazioni: a) nanofoam di nichel; b) nanorods di nichel; c) nanopillars di silicio e d) nanoparticelle di palladio su microsfele di polistirene

e pertanto non risulta sempre applicabile. Una metodologia alternativa che permette di ottenere film proteici con un sufficiente ordine ed orientamento spaziale si basa sulla formazione di coating reattivi come *N*-idrossisuccinimide, anelli epossidici, gruppi aldeidici, in grado di formare legami covalenti con i residui amminoacidici (lisina, serina, tirosina ecc.) della proteina [13]. Di contro un coating basato su materiali ionici e polari, come ad esempio PEG, polianilina, chitosano, garantisce interazioni di natura prevalentemente elettrostatica ottenendo layer proteici casuali e non ordinati [14].

La chimica ha un ruolo fondamentale anche nella scelta delle tecniche di trasduzione per la misura dell'interazione antigene-anticorpo. Tale interazione altamente specifica, può essere misurata, ad esempio, attraverso opportuni marcatori fluorescenti o redox opportunamente legati ad un antigene secondario, con formazione di una struttura a sandwich antigene/anticorpo/antigene* [15]. Un altro metodo di trasduzione (*label free*) consiste nel misurare le variazioni elettriche (biosensori resistivi) od ottiche (biosensori SPR) che tali interazioni apportano sulla superficie.

Un altro importante esempio di sistema diagnostico enzimatico ed elettrochimico è il sensore di glucosio, il quale permette il monitoraggio dei livelli di glucosio plasmatico. I metodi tradizionali di monitoraggio di glucosio integrati su sistemi portatili sfruttano un approccio enzimatico basato sull'utilizzo della glucosio ossidasi o della glucosio deidrogenasi, quest'ultimo con l'utilizzo del cofattore pirrolochinolina chinone. In entrambi i

casi gli enzimi catalizzano la reazione di ossidazione del glucosio a glucolettone, dove l'elettrone prodotto può essere sia letto direttamente dall'elettrodo sia utilizzato per produrre acqua ossigenata, la cui quantità è proporzionale ai livelli di glucosio presente nel sangue [16]. Tali metodi enzimatici, nonostante siano altamente specifici, presentano svantaggi legati alla dipendenza dalle condizioni esterne, quali temperatura ed umidità. Per ovviare a tali inconvenienti negli ultimi anni è stata sviluppata una nuova generazione di sensori di glucosio basati su catalisi di tipo non-enzimatica.

Questi sensori di nuova generazione sfruttano dei nanomateriali in grado di ossidare direttamente il glucosio all'elettrodo, generando una corrente elettronica proporzionale alla concentrazione di glucosio. Uno dei materiali più utilizzati in grado di rilevare piccolissime quantità di glucosio è il nichel nelle sue varie specie ossidate ($Ni^{2+/3+}$). I biosensori basati su tale approccio sono generalmente costituiti da un elettrodo di lavoro di Ni^0 ricoperto da uno strato nanometrico di $NiOOH$, quest'ultimo, riducendosi reversibilmente a $Ni(OH)_2$, è in grado di ossidare il

Analita target	Tipologia di biosensore/ Meccanismo di sensing	Meccanismi di trasduzione	Riferimenti
Acidi Nucleici	Bioaffinità Ibridazione con probe complementari	Ottico Elettrochimico capacitivo	http://vereduslabs.com https://www.illumina.com/techniques/microarrays.html
Anticorpi	Riconoscimento con antigeni specifici	Ottico Elettrochimico	https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/protein-biology/protein-assays-analysis/protein-microarrays.html
Aminoacidi	Catalisi enzimatica Riconoscimento con enzimi specifici	Ottico Elettrochimico	[8] [19]
Glucosio	Catalisi enzimatica Ossidazione specifica tramite Gox o glucosio deidrogenasi PQQ Elettrochimic	Elettrochimico	http://www.abbottdiabetescare.co.uk , 2010 https://www.accu-check.co.uk/ , 2010
	Catalisi non enzimatica Ossidazione con nanomateriali	Elettrochimico	http://www.zensor.com.tw [17]
	Metodo ottico diretto/ spettroscopia SERS	Ottica	http://googleblog.blogspot.it/2014/01/introducing-our-smart-contact-lens.html
Urea		Elettrochimico	[20]
Etanolo		Elettrochimico	[21] [22]
Colesterolo		Elettrochimico	[23]

Tab. 1

glucosio. La reversibilità viene garantita mantenendo l'elettrodo di lavoro ad un potenziale costante di circa 0,5 V, al quale la specie $\text{Ni}(\text{OH})_2$ formatasi viene ossidata a NiOOH , pronta nuovamente ad ossidare una nuova molecola di glucosio. In tal modo gli elettroni coinvolti in tale processo sono proporzionali alla quantità di glucosio presente nel campione [17]. I principali vantaggi di tale metodo sono l'elevata

sensibilità, l'ottima stabilità ed il basso costo di produzione; di contro il principale svantaggio è legato alla bassa specificità. In questo contesto la chimica dei materiali ha avuto un ruolo essenziale nello sviluppo di nanostrutture quali *nanofoam*, *nanorods*, *nanowires*, *nanowalls*, *nanopillars* e nanoparticelle in grado di aumentare sia la sensibilità del materiale attivo (grazie all'aumento dell'area attiva per unità



di superficie fino ad un fattore 1000) che la specificità (grazie all'interazione tra l'analita e la superficie nanostrutturata [18]). In Fig. 2 sono riportati alcuni esempi di nanostrutturazioni utilizzate nel settore della sensoristica.

Diversi biosensori sono attualmente presenti in commercio, alcuni dei quali trovano interessanti applicazioni anche nello sviluppo di sistemi portatili Point-of-Care. In Tab. 1 sono riportati alcuni esempi di biosensori utilizzati nel settore diagnostico con le principali caratteristiche di meccanismo di sensing e di trasduzione.

Conclusioni

I biosensori trovano ampia applicazione nel settore della diagnostica come prezioso strumento per un semplice e veloce monitoraggio dei parametri biochimici utili per la diagnosi di varie patologie, quali iperfenilalaninemie, depressioni, diabete, ecc. Tali strumenti sono inoltre utili per il monitoraggio delle terapie dietetico-farmacologiche. Le principali caratteristiche, quali miniaturizzazione, facile utilizzo, basso costo d'analisi ed elevata velocità di risposta, rendono tali dispositivi dei potenziali candidati per lo sviluppo di sistemi *self-testing*, in grado di aumentare la qualità di vita dei pazienti. Inoltre la possibilità di un diretto autocontrollo di alcuni parametri biochimici, direttamente dal paziente, senza la necessità di recarsi presso laboratori specializzati, permette un'efficiente campagna di prevenzione ed una netta riduzione dei costi del Sistema Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A.P.F. Turner, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 3184.
- [2] A. St John, C.P. Price, *Clin. Biochem. Rev.*, 2014, **35**, 155.
- [3] A. Tricoli, N. Nasiri, S. De, *Adv. Funct. Mater.*, 2017, **16**, 5271.
- [4] S. Mariani, L. Pinom *et al.*, *ACS Sensors*, 2016, **1**, 1471.
- [5] C. Li, J. Li, H. Tang *et al.*, *Anal. Methods*, 2017, **9**, 1265.
- [6] W. Gao *et al.*, *Nature*, 2016, **529**, 509.
- [7] S.L. Okon, N.J. Ronkainen, *InTechopen*, 2017, DOI: [10.5772/68025](https://doi.org/10.5772/68025).
- [8] M.A. Messina, C. Meli *et al.*, *Analyst*, 2017, **142**, 4629.

- [9] R. Robinson, L. Wong *et al.*, *Micromachines*, 2016, **7**, 28.
- [10] G. Ventimiglia, S. Petralia, *Bionanoscience*, 2013, **3**, 428.
- [11] S. Petralia, S. Conoci, *ACS Sensors*, 2017, **2**, 876.
- [12] S.B. Nimse, K. Song *et al.*, *Sensors*, 2014, **14**, 22208.
- [13] N.G. Welch, J.A. Scoble *et al.*, *Biointerphases*, 2017, **16**.
- [14] B.J. Endrizzi, G. Huang *et al.*, *Langmuir*, 2016, **22**, 11305.
- [15] S. Petralia, G. Ventimiglia *et al.*, *BioNanoSci.*, 2017, **3**, 449.
- [16] J. Wang, *Chem. Rev.*, 2007, **108**, 814.
- [17] S. Petralia, S. Mirabella *et al.*, *Bionanoscience*, 2017, **7**, 58.
- [18] K.O. Iwu, A. Lombardo *et al.*, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, **224**, 764.
- [19] G. Thiessen, R. Robinson *et al.*, *Analyst*, 2015, **140**, 609.
- [20] M. Dervisevic *et al.*, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, **254**, 93.
- [21] P.D. Thumngon *et al.*, *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, **97**, 83.
- [22] S. Petralia, E.L. Sciuto *et al.*, *Sensors and Actuators: B chemical*, 2018, **263**, 10.
- [23] G. Kaur *et al.*, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2017, **409**, 1995

Biosensors: Progresses and Applications on Clinical Diagnostic

Biosensors are devices employed in various fields of clinical diagnostics, for the recognition of numerous pathologies, for the monitoring of dietetic/pharmacological therapies and for the monitoring of vital parameters, through the monitoring of suitable biomarkers, such as nucleic acids, amino acids, etc. Biosensors consist of a sensing part for target recognition and an electronic part for signal transduction. Chemistry in this sector plays a fundamental role both for the improvement of analytical performances, such as sensitivity and specificity, and for the robustness and stability of the biosensor.





Società Chimica Italiana

La *Società Chimica Italiana*, fondata nel 1909 ed eretta in Ente Morale con R.D. n. 480/1926, è un'associazione scientifica che annovera quasi quattromila iscritti. I Soci svolgono la loro attività nelle università e negli enti di ricerca, nelle scuole, nelle industrie, nei laboratori pubblici e privati di ricerca e controllo, nella libera professione. Essi sono uniti, oltre che dall'interesse per la scienza chimica, dalla volontà di contribuire alla crescita culturale ed economica della comunità nazionale, al miglioramento della qualità della vita dell'uomo e alla tutela dell'ambiente.

La *Società Chimica Italiana* ha lo scopo di promuovere lo studio ed il progresso della Chimica e delle sue applicazioni. Per raggiungere questi scopi, e con esclusione del fine di lucro, la *Società Chimica Italiana* promuove, anche mediante i suoi Organi Periferici (Sezioni, Divisioni, Gruppi Interdivisionali), pubblicazioni, studi, indagini, manifestazioni.

Le Sezioni perseguono a livello regionale gli scopi della Società. Le Divisioni riuniscono Soci che seguono un comune indirizzo scientifico e di ricerca. I Gruppi Interdivisionali raggruppano i Soci interessati a specifiche tematiche interdisciplinari.

La Società organizza numerosi convegni, corsi, scuole e seminari sia a livello nazionale che internazionale. Per divulgare i principi della scienza chimica nella scuola secondaria superiore organizza annualmente i *Giochi della Chimica*, una competizione che consente ai giovani di mettere alla prova le proprie conoscenze in questo campo e che seleziona la squadra nazionale per le *Olimpiadi Internazionali della Chimica*.

Rilevante è l'attività editoriale con la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale. Organo ufficiale della Società è la rivista *La Chimica e l'Industria*.

Nuova iscrizione

Per la prima iscrizione il Candidato Socio deve essere presentato, come da Regolamento, da due Soci che a loro volta devono essere in regola con l'iscrizione. I Soci Junior (nati nel 1987 o successivi) laureati con 110/110 e lode (Laurea magistrale e Magistrale a ciclo unico) hanno diritto all'iscrizione gratuita e possono aderire - senza quota addizionale - a due Gruppi Interdivisionali.

Contatti

Sede Centrale

Viale Liegi 48c - 00198 Roma (Italia)

Tel +39 06 8549691/8553968

Fax +39 06 8548734

Ufficio Soci Sig.ra Maria Carla Ricci

E-mail: ufficiosoci@soc.chim.it

Segreteria Generale Dott.ssa Barbara Spadoni

E-mail: segreteria@soc.chim.it

Amministrazione Rag. Simone Fanfoni

E-mail: simone.fanfoni@soc.chim.it

Congressi Sig.ra Manuela Mostacci

E-mail: ufficiocongressi@soc.chim.it

Supporto Utenti

Tutte le segnalazioni relative a malfunzionamenti del sito vanno indirizzate a webmaster@soc.chim.it

Se entro 24 ore la segnalazione non riceve risposta dal webmaster si prega di reindirizzare la segnalazione al coordinatore WEB giorgio.cevasco@unige.it

Redazione "La Chimica e l'Industria"

Organo ufficiale della Società Chimica Italiana

Anna Simonini

P.le R. Morandi, 2 - 20121 Milano

Tel. +39 345 0478088

E-mail: anna.simonini@soc.chim.it



MARCO TADDIA
GRUPPO NAZIONALE DI FONDAMENTI E STORIA DELLA CHIMICA
MARCO.TADDIA@UNIBO.IT

L'ALLUMINIO DI DEVILLE



Oggi che il commercio mondiale è in subbuglio a causa dei dazi imposti dagli Stati Uniti su talune importazioni, si parla più del solito di acciaio e alluminio. Quest'ultimo è impiegato generalmente in forma legata ed è secondo, per importanza, solo al ferro. Qui si parla delle sue origini come prodotto industriale.

La produzione mondiale di alluminio primario ha raggiunto l'anno scorso la bellezza di 63,4 milioni di tonnellate, mentre nel periodo gennaio-maggio 2018 è stata di 26,4 milioni di tonnellate [1]. Nonostante l'imperversare della "plastica", l'alluminio industriale, presentato all'*Exposition universelle* parigina del 1855, non teme la concorrenza dei nuovi materiali. Come aveva previsto Henri Étienne Sante-Claire Deville (1818-1881), ideatore del processo per fabbricarlo, le sue proprietà chimiche e meccaniche, nonché la sua leggerezza, lo rendono idoneo a numerosi "servizi". È trascorso un bel po' di tempo da quando Deville "lanciò" il nuovo prodotto e il suo processo è stato superato da quello elettrolitico (1886) ma la data del 6 febbraio 1854, quando il chimico francese riferì all'Académie i propri risultati [2], è rimasta nella storia. L'autore aveva migliorato un procedimento di Wöhler, noto da tempo, che consisteva nel ridurre la polvere di triclورو di alluminio con potassio metallico. Regolando meglio i rapporti e riscaldando la massa al rosso in presenza di NaCl, si poteva eliminare per volatilizzazione l'eccesso di $AlCl_3$, permettendo la separazione di globuli più o meno grossi del metallo bianco, simile all'argento. Deville non fu particolarmente originale ma comprese, forse per primo, il valore industriale dell'alluminio e manifestò subito l'intenzione di trasferire l'idea dal laboratorio alla fabbrica [3].

Al termine della sua presentazione, Louis-Jacques Thénard (1777-1857), di cui era stato allievo, intervenne sollecitando l'Académie a sostenerlo finanziariamente affinché le sue promettenti ricerche potessero proseguire speditamente [2]. La richiesta di Thénard, condivisa dagli altri accademici, fu girata alla Commissione Amministrativa. Deville poté proseguire le ri-

cerche, semplificare il processo e l'anno dopo presentare a Napoleone III un campione di alluminio [3, 4]. Da lui ebbe un finanziamento e così partì la produzione industriale, prima a Javel, poi a Rouen e Nanterre. Il primo lingotto fu presentato all'Académie il 18 giugno 1855. Ulteriori perfezionamenti portarono all'impiego della bauxite come materia prima e della criolite come fondente, in uno sforzo continuo di ridurre i costi di produzione che passarono dai 30.000 franchi/kg del 1855 ai 300 franchi/kg del 1859 [3]. Questo era il suo assillo, determinante per l'affermazione sociale della novità [5].

Deville aveva studiato medicina alla Sorbona, poi si era convertito alla chimica. Le sue prime ricerche attirarono l'attenzione di Thénard che gli affidò l'incarico di organizzare la Facoltà di Medicina di Besançon. Tornato a Parigi, all'École Normale, iniziò una lunga carriera accademica, contribuendo ai progressi dell'analisi chimica inorganica, della metallurgia (Si, B, Mg, Pt, Os) e della teoria della dissociazione, con l'aiuto di Henry Debray (1827-1888) e altri [3-6]. La sua monografia sull'alluminio [7] è un classico della letteratura chimica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <http://www.world-aluminium.org/statistics/primary-aluminium-production/>
- [2] H.S.C. Deville, *Compt. Rendus*, 1854, **38**, 279.
- [3] J. Wisniak, *J. Mat. Eng. Perf.*, 2004, **13** (2), 117.
- [4] R. E. Oesper and P. Lemay, *Chymia*, 1950, **3**, 205.
- [5] J. Fourastié, *L'Actualité chimique*, 1983, **4**, 22.
- [6] M. Goupil-Sadoun, *L'Actualité chimique*, 1983, **4**, 9.
- [7] H.S.C. Deville, *De l'Aluminium. Ses propriétés, sa fabrication et ses Applications*, Mallet-Bachelier, Paris, 1859.





A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA
 UNIVERSITÀ DI MILANO
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

La basi molecolari dell'aggregazione della microglobulina beta 2 D76N

Molte patologie sono associate alla trasformazione di proteine solubili in fibrille amiloidi. In questo recente lavoro [T. Le Marchand, *Nat. Commun.*, 2018, **9**, 1658] gli autori studiano il comportamento di una proteina globulare, la beta-2-microglobulina ($\beta 2m$), che acquisisce la capacità di formare fibrille a seguito di una singola mutazione D76N (acido aspartico Asp76 sostituito con asparagina Asn). La posizione 76 si trova in una regione della proteina esposta al solvente e, data la mutazione isosterica tra i residui Asp e Asn, non introduce elementi idrofobici o modifiche strutturali (appartiene ad un *loop*) che possano spiegare il cambiamento osservato (solubilità vs. aggregazione). Per studiare quindi le proprietà amiloidogeniche di D76N- $\beta 2m$ rispetto alla forma *wild type*, wt- $\beta 2m$, è stata utilizzata la spettroscopia MAS-NMR (tecnica *magic angle spinning* NMR applicata allo stato solido) combinata a simulazioni avanzate di dinamica molecolare. Mentre a livello cristallografico le strutture di wt- $\beta 2m$ e D76N- $\beta 2m$ sono simili, i parametri d'ordine ottenuti con MAS-NMR per i residui del *loop* del sito di mutazione sono diversi per i due sistemi e, nel caso di D76N- $\beta 2m$, indicano una maggiore flessibilità. Questo comportamento è stato confermato dalle simulazioni di dinamica molecolare in soluzione acquosa, suggerendo che i movimenti osservati siano indipendenti dalle condizioni (soluzione o stato cristallino) ed intrinseci della proteina. Inoltre, per entrambe le forme di proteina gli esperimenti di rilassamento ^{15}N R1 ρ rivelano stati eccitati in equilibrio, su una scala di tempi di micro-millisecondi, con lo stato fondamentale. Tuttavia, nel caso di D76N- $\beta 2m$, i residui del *loop* e del

beta *strand* vicini al sito di mutazione hanno valori di rilassamento molto più elevati. Per interpretare questo effetto su base molecolare sono state fatte simulazioni di metadinamica con il metodo RAM (*Replica-averaged metadynamics*) in cui i dati sperimentali (i *chemical shifts* NMR) vengono integrati al *force field* della meccanica molecolare al fine di esplorare correttamente lo spazio conformazionale. Calcolati gli insiemi di strutture per i sistemi wt e D76N- $\beta 2m$, sono state generate le corrispondenti superfici di energia libera in funzione della distribuzione di rotameri delle catene laterali dei residui e del contenuto di struttura secondaria di tipo beta. Per entrambi i sistemi le strutture si concentrano in due *bundles*, uno simile alla struttura cristallina e uno (quello degli stati eccitati) in cui si osservano differenze nel contenuto di elementi di struttura secondaria. In particolare, in questo secondo *bundle*, la perdita di contenuto di struttura beta per D76N- $\beta 2m$ rispetto alla forma wt si correla con una diminuzione di solubilità (la regione è più esposta al solvente), spiegando in questo modo la maggiore tendenza all'aggregazione. In accordo con la diminuzione di stabilità termica, la mutazione D76N fa perdere due ponti salini con la parte C- e N-terminale della proteina indebolendone la struttura (Fig. 1).

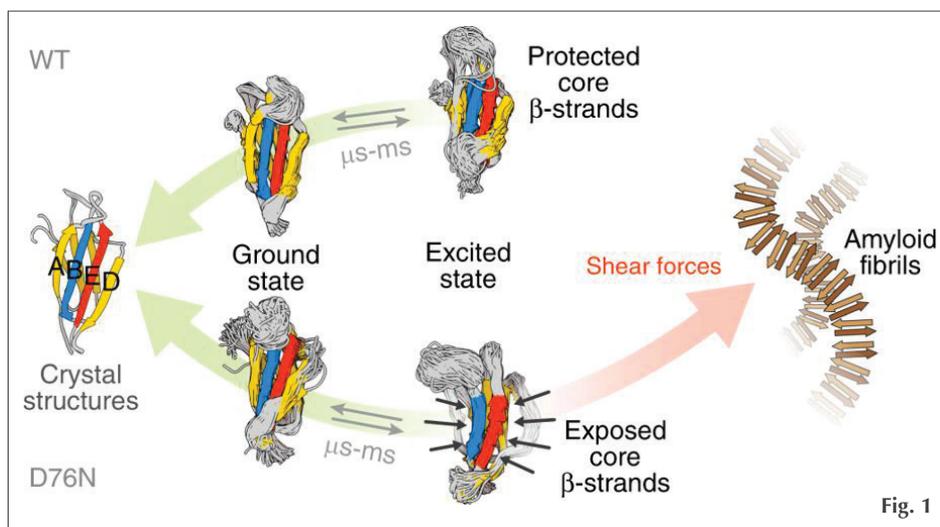


Fig. 1

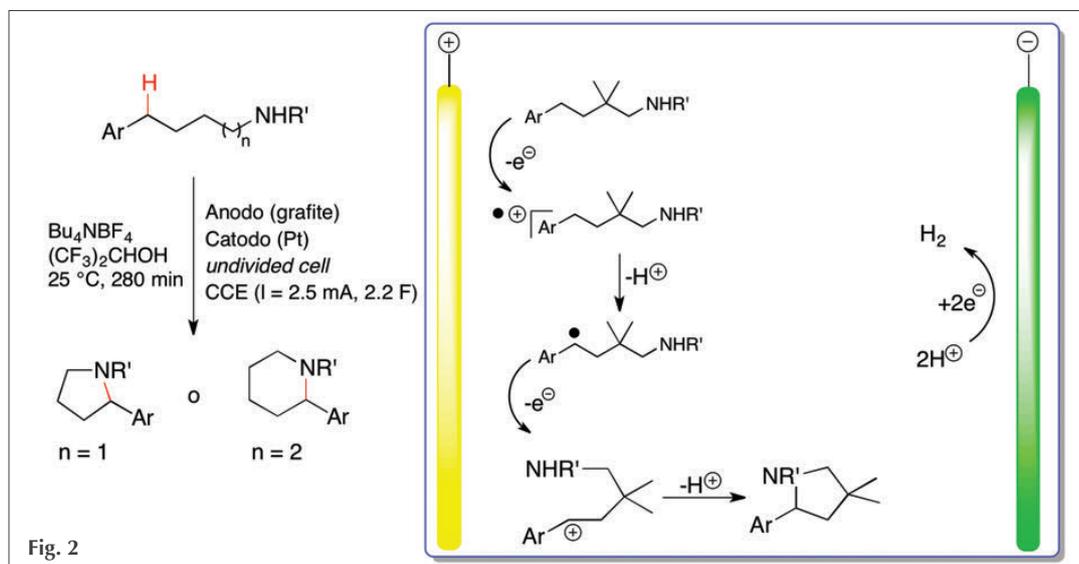


Elettrochimica organica: un approccio semplice e sostenibile alla sintesi organica

Il termine "elettrochimica" è comunemente associato alla chimica analitica e alla chimica fisica, mentre più difficilmente riusciamo a contestualizzarlo all'interno della chimica organica, soprattutto alla chimica organica sintetica. Ad esempio, la ciclovoltammometria ciclica è una tecnica ampiamente utilizzata per descrivere le proprietà elettroniche di una molecola organica, ma raramente pensiamo all'elettrochimica come metodologia per la loro sintesi; e questo è abbastanza strano se pensiamo che gran parte delle trasformazioni organiche coinvolgono, a diversi livelli, processi di ossidoriduzione. Negli ultimi anni questa tendenza sta cambiando, come ci suggerisce R.D. Little nell'editoriale del *Chemical Reviews* [R.D. Little, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 4483], dove è stato dedicato un intero *issue* agli sviluppi più significativi nell'ambito dell'elettrochimica organica, le cui notevoli potenzialità sono riconducibili ad una tecnica di per sé semplice e a basso impatto ambientale. Infatti, al contrario di quello che si possa pensare, le attrezzature per condurre una reazione elettrosintetica sono molto semplici e consistono principalmente in un pallone dove far avvenire la reazione, una coppia di elettrodi e un dispositivo che fornisca corrente elettrica. In questo modo il trasferimento elettronico da o su un elettrodo può portare direttamente all'ossidazione o alla riduzione dei substrati in modo efficiente, senza la necessità di utilizzare classici ossidanti o riducenti chimici in quantità stechiometrica. Lo sviluppo di microreattori a flusso per processi elettrosintetici ha permesso inoltre di diminuire sensibilmente la quantità di solvente e minimizza, se non

elimina completamente, l'impiego dell'elettrolita di supporto [Y. Matsumura, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 4541]. Un altro aspetto molto importante riguarda la possibilità di monitorare l'andamento di queste reazioni e riuscire a definire la natura degli intermedi dell'intero processo attraverso la voltammometria ciclica, che, in questo contesto, assume quindi un ruolo chiave, essendo in grado di fornire i potenziali a cui un substrato si ossida o si riduce, dare un'idea della stabilità e reattività degli intermedi, stimare le velocità di reazioni che coinvolgono intermedi radical cationici o anionici molto reattivi. Tra le molteplici applicazioni dell'elettrochimica organica, recentemente sono stati condotti numerosi studi sull'elettrosintesi di strutture eterocicliche, come ad esempio l'amminazione intramolecolare di legami C(sp³)-H per ottenere pirrolidine e piperidine diversamente funzionalizzate [K. Muñiz, *Green Chem.*, DOI: [10.1039/c8gc01411f](https://doi.org/10.1039/c8gc01411f)]. In questo caso il meccanismo proposto prevede l'attivazione del legame C-H all'anodo, con conseguente formazione di un radicale benzilico a sua volta catturato dall'atomo di azoto nucleofilo (Fig. 2).

Concludo segnalando la messa a punto di una reazione di coupling arile-arile anodico altamente regio e diastereoselettivo, quale passaggio sintetico chiave nella sintesi della (-)-tebaina [T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: [10.1002/anie.201803887](https://doi.org/10.1002/anie.201803887)].





CLAUDIO DELLA VOLPE
UNITN, SCI, ASPO-ITALIA
CLAUDIO.DELLAVOLPE@UNITN.IT

QUANTO È CIRCOLARE L'ECONOMIA MONDIALE?

Specie negli ultimi anni c'è stato un fiorire di grafici che esalta o rappresenta l'economia circolare. Molti meno sono invece i dati che rappresentano i fatti dell'economia circolare. Dunque è di obbligo la domanda di cui al titolo. Esamineremo qui alcuni dati riguardanti la situazione e l'evoluzione della circolarità per il mondo nel suo complesso e per l'Europa a 27. Sia per l'Europa che per il mondo nel suo complesso abbiamo a disposizione un articolo del 2015 pubblicato su *Journal of Industrial Ecology* che analizza la situazione al 2005 (Fig. 1 e 3, legenda dei colori in Fig. 3).

Vediamo che la percentuale riciclata era in entrambi i casi molto ridotta, 4 Gt su un totale di 62 Gt e 1 su 6,7 nel secondo caso, con un vantaggio significativo dell'Europa che, secondo questa stima, riciclava circa il doppio dei materiali rispetto alla media del mondo intero, costi-

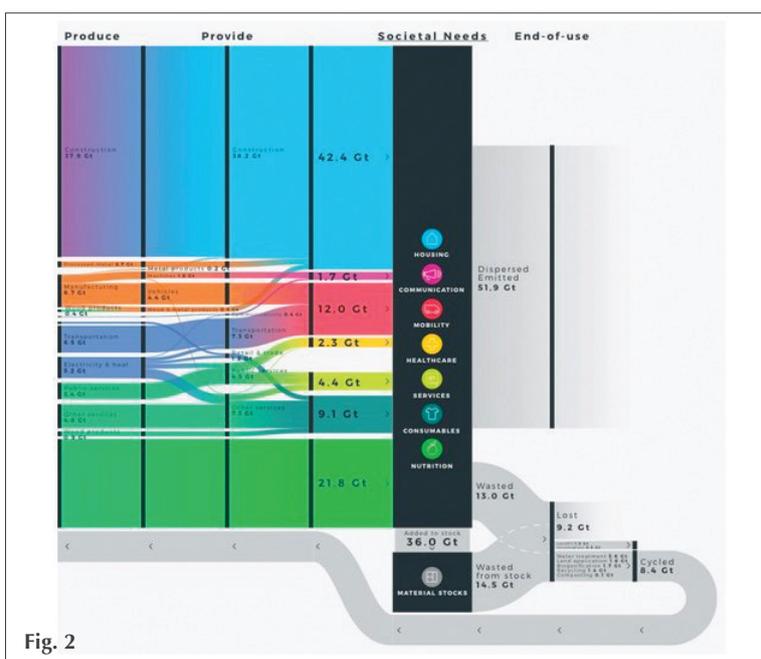
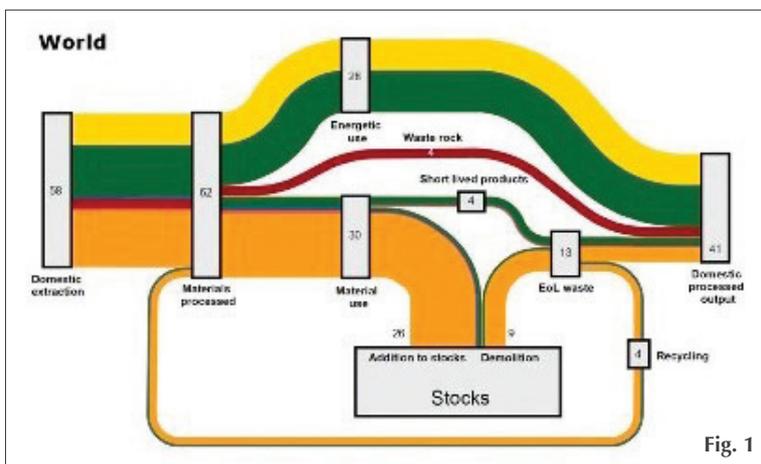
tuandone poco più di un decimo; questo vi dà l'idea delle dimensioni reciproche fra Europa e Mondo (la popolazione europea di circa 550 milioni di persone era inferiore al decimo della popolazione mondiale

che all'epoca era appena sotto i 7 miliardi mentre i suoi consumi sono al di sopra di questa soglia). Infine l'Europa a 27 importava circa il 18% del suo flusso materiale totale.

Questo confronto è relativamente facile in quanto l'articolo usa la medesima metodologia per i due casi.

Impressiona questa analisi delle nostre società come enormi reattori, ma descrive anche con chiarezza la sostanziale linearità del processo produttivo.

Si tenga inoltre presente la commistione fra materiali veri e propri e materiali per uso energetico e anche la sostanziale assenza della componente di accumulo; molti dei materiali che entrano in questo



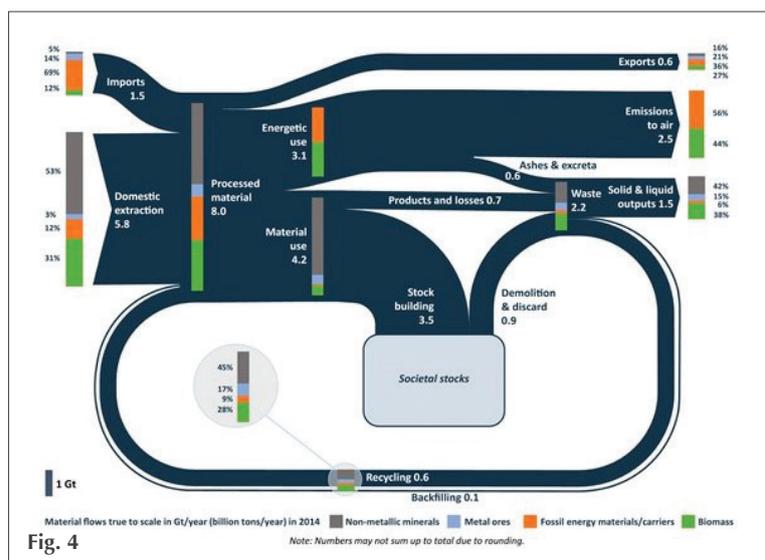
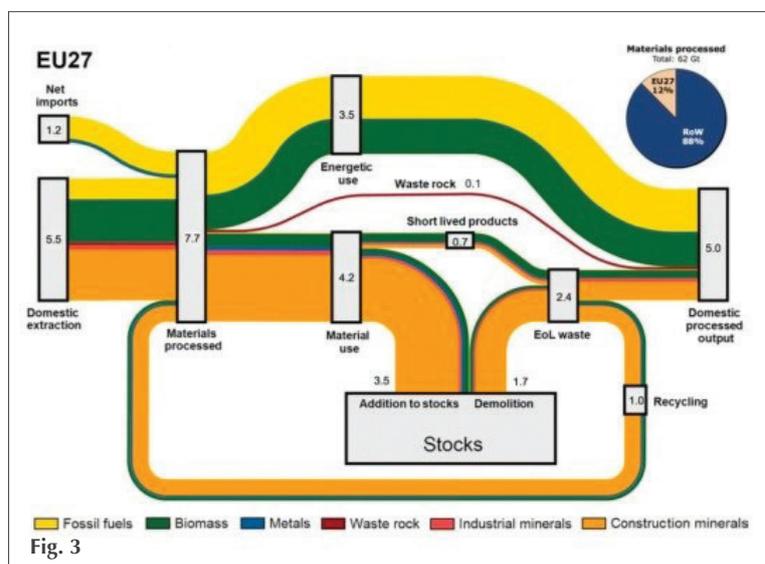


metabolismo sociale si accumulano nelle nostre strutture fisse.

Questi aspetti sono riportati con maggiore attenzione nella Fig. 2, che è frutto di un diverso tipo di analisi; qui abbiamo una parte della rappresentazione usata nel testo "The Circularity Gap Report"; e vediamo come vanno le cose nel mondo al 2015; in entrambi i casi si tiene conto dell'accumulo complessivo, ma qui si valuta esplicitamente quanto vale questo stock di manufatti che ha ormai raggiunto gli 800 Gt. Il totale della stima raggiunge con questo secondo metodo, non immediatamente confrontabile con l'altro, oltre 90 Gt, mentre se consideriamo i dati "netti" (trascurando l'accumulo in stock) le cose non sono distanti, 68,5Gt; di queste 90 Gt circa

solo il 9% sono riciclate. Impossibile capire bene se c'è stata un'evoluzione positiva o se le differenze nascono da metodi diversi di calcolo, incluso l'aumento dei dati complessivi che sarebbe impressionante.

Nella Fig. 4 invece abbiamo una rappresentazione fatta dagli uffici statistici dell'Europa a 27 che fornisce per il 2014 una stima di riciclo, udite bene, inferiore a quella del 2005 dell'altro lavoro, mentre i numeri globali sono simili; ossia solo 0,7 Gt di materiale sarebbero riciclate su un totale di flusso di 7,3; se fossero comparabili questi dati indicherebbero un peggioramento della situazione; e comunque fanno vedere che la situazione non è rosea perché a questo punto sarebbe sostanzialmente omologa a quella del mondo nel



suo complesso.

In media, dato che siamo oltre 7,5 miliardi, ciascuno di noi necessita di un flusso impressionante di materiali vari che a seconda delle stime si aggira un po' sotto o un po' sopra le dieci tonnellate annue e che ha lasciato dietro di sé un accumulo calcolabile in 100 tonnellate pro capite di manufatti che usiamo (case, auto, strade etc.). Ma non basta! Ciascuno di noi disperde anche il 90% del suo flusso annuo sul pianeta, ossia 9 tonnellate di materiale all'anno che infestano la biosfera a partire dall'oceano e dall'aria prima di tutto, mentre solo 1 tonnellata viene riciclata in qualche forma. Difficile stimare la quantità totale di rifiuti prodotti nel corso del tempo, ma i numeri sarebbero ancora più alti.

In tutti i casi c'è molto, moltissimo lavoro da fare, prima di tutto nell'analizzare con precisione la situazione ed i possibili rimedi.

BIBLIOGRAFIA

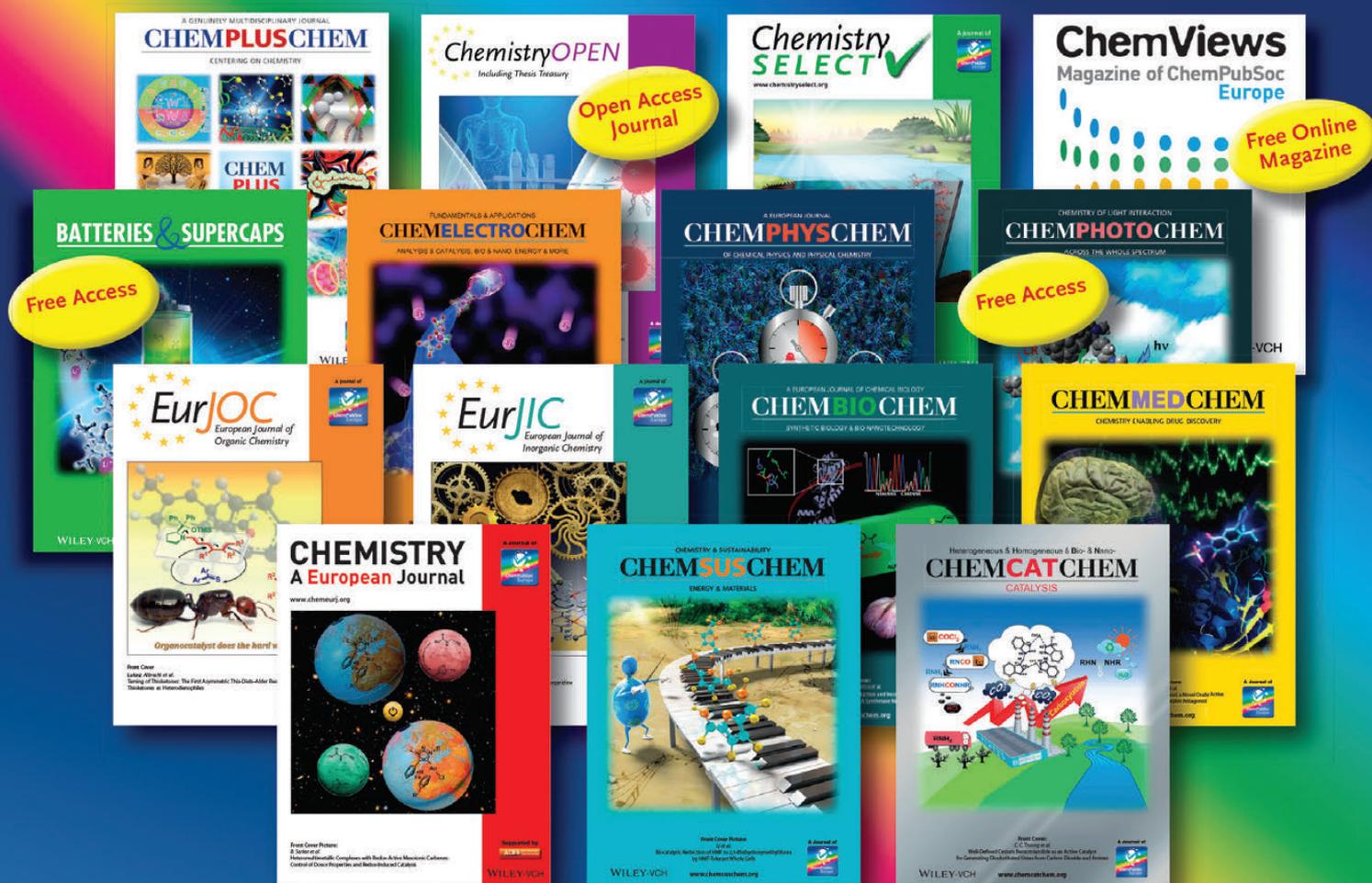
- [1] The Circularity Gap Report, https://docs.wixstatic.com/ugd/ad6e59_c497492e589c4307987017f04d7af864.pdf
- [2] *Journal of Industrial Ecology* October, 2015, **19**(5), 765, special Issue on Frontiers in Socioeconomic Metabolism Research, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jiec.12244>

Individual Member Rate of € 98,-*

for members of ChemPubSoc Europe societies



*[electronic access to your favorite ChemPubSoc Europe title, without local VAT]



www.onlinelibrary.wiley.com



One App

18 chemical society journals



Search for **ChemPubSoc Europe** in the stores

www.chempubsoc.eu

WILEY-VCH