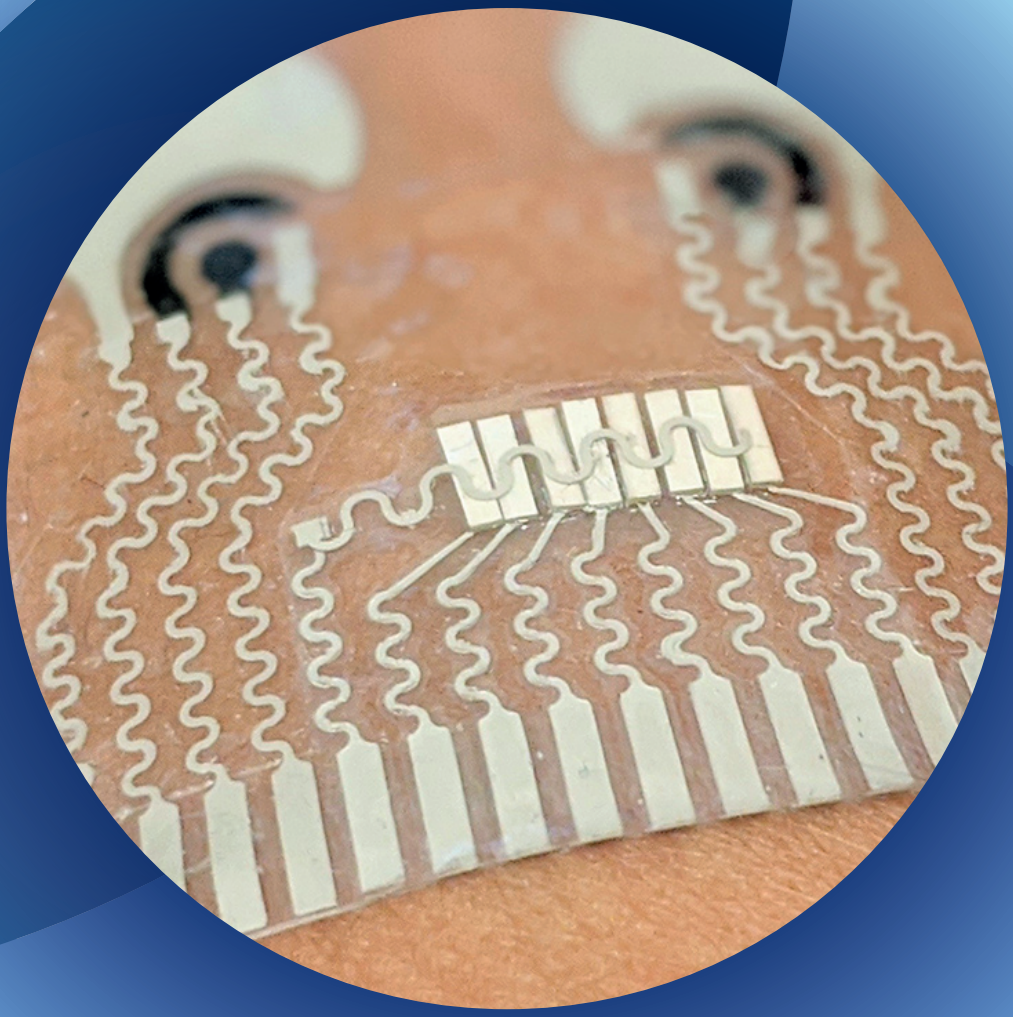
anno VI - N° 3 - MAGGIO/GIUGNO 2022

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

2022 3



Sensori e biosensori per potenziare i sensi umani

Contributi di giovani ricercatori SCI

ISSN 2283-544X

Costruiamo insieme un futuro SOSTENIBILE

Attraverso la ricerca e l'innovazione offriamo le **soluzioni migliori per costruire opere sostenibili, durature, di qualità** contribuendo alla crescita e allo sviluppo delle comunità di tutto il mondo.

È TUTTO **OK**, CON **MAPEI**

Scopri di più su **mapei.it**

MAPEI® 85 years 1937-2022

Catia Arbizzani[a], Matteo Guidotti[b]
[a]Alma Mater Studiorum - Università degli Studi di Bologna
[b]CNR-SCITEC, Milano

CHIMICA E SENSORI: TRASDUTTORI DI GRANDEZZE, MEDIATORI TRA DISCIPLINE

"Se non lo puoi misurare, non lo puoi migliorare". Lord William Thomson Kelvin (1824-1907) sintetizzava in questo modo quanto sia importante poter avere un costante controllo delle grandezze chimiche e fisiche che caratterizzano il mondo che ci circonda, non solo per conoscerlo e studiarlo, ma anche per controllarlo e, nei casi più favorevoli, intervenire per migliorarlo.

I sensori sono il potenziamento e l'estensione dei cinque sensi umani e negli ultimi decenni hanno visto uno sviluppo esponenziale in termini di numero, varietà e prestazioni, di pari passo con l'evoluzione della tecnologia. Se il sensore, infatti, della fine del XX secolo poteva trovare un'applicazione puntuale per scopi meramente scientifici o professionali, la graduale riduzione delle dimensioni, dei costi di manifattura e della complessità d'impiego, ha permesso a questi sistemi, negli ultimi anni, di essere sempre più vicino all'utente generico "non addetto ai lavori", sempre più presente nella vita quotidiana (talvolta anche in maniera invasiva!) e sempre più diffusi anche in ambiti applicativi impensabili fino a pochi decenni addietro.

Fornire dati in modo tempestivo e diffuso vuol dire infatti non solo monitorare, ma poter anche prevedere l'evoluzione degli eventi, grazie alla connessione di questi sistemi con le potenti unità di calcolo odierne e attuare, in tal modo, contromisure che portino a un minor spreco di risorse ed energia, a una minor incidenza di malattie o di calamità, consentendo così - per usare un termine spesso fin troppo inflazionato - una gestione più sostenibile dell'ambiente circostante. Nel mondo industriale questo si traduce nella concreta possibilità di incrementare produttività, efficienza e profitti.

Le transizioni epocali che molti comparti del mondo tecnologico avanzato odierno stanno vivendo - in particolare l'evoluzione verso l'Industria 4.0, la diffusione di Internet delle Cose (*Internet of Things*) o la gestione di *Big Data* - hanno proprio nei sensori il punto di contatto e di mediazione tra mondo reale e mondo digitale.

Il settore della ricerca pura e applicata ha assecondato con puntualità la richiesta di nuove classi di sensori dalle prestazioni via via più ambiziose sfruttando, in particolare, il vantaggio in termini di miniaturizzazione e di contrazione nei costi vivi di produzione che i sistemi nanotecnologici consentono, trasformando i comuni sensori in "sensori intelligenti" (*smart sensors*). Così, dall'anno 2000 il numero di pubblicazioni incentrate sul tema "sensori" e "chimica" è aumentato di 17 volte. Se poi si considera il binomio "biosensori" e "chimica", questa virtuosa crescita è ancora più marcata, con un aumento di ben 25 volte (Scopus, 2000-2021).

Dal punto di vista applicativo, inoltre, grazie all'interconnessione tra vari settori tecnologici, le cifre sono notevoli e, per certi versi, inaspettate: si prevede nel campo dei sensori di gas, ad esempio, una crescita di circa 646 milioni di dollari per i prossimi 5 anni (analisi Technavio, 2022), trainata dall'impennata a livello mondiale nella domanda di sensori di gas pericolosi dell'industria mineraria, per garantire condizioni di lavoro più sicure ai lavoratori di questo comparto.

Questo numero de *La Chimica e l'Industria* vuole fornire al lettore una panoramica su questo dinamico mondo, augurandoci che, così come i sensori sono trasduttori di grandezze chimico-fisiche, queste pagine possano analogamente veicolare lo stimolo di un'interazione sempre più forte tra Chimica e tutte le altre discipline in cui sensori e biosensori trovano sorprendenti applicazioni.

MESSE
MÜNCHEN

NEW THINKING FOR THE LAB OF THE FUTURE.

Whatever the future may hold, you will first learn about it at analytica: the 28th world's leading trade fair for laboratory technology, analysis, biotechnology and analytica conference points the way to the networked lab. Exhibitors, an expert audience and experts from all over the world present and discuss specific solutions, relevant product innovations and digital visions. Secure your ticket now: **analytica.de/ticket**

Contact: Monacofiere, Tel. +39 02 4070 8301, visitatori@monacofiere.com

analytica

we create lab

June 21–24, 2022 | analytica
June 21–23, 2022 | analytica *conference*

SYRRIS

Progettato da chimici per i chimici

Designed for you*

* disegnato per te

Reattori incamiciati automatizzati e modulari disegnati per una massima efficienza dal laboratorio (50mL) alla scala pilota (50L).

Dedicato ai ricercatori R&D e agli ingegneri chimici

contattaci su info@alfatest.it

ATLAS HD

www.alfatest.it
www.syrris.com
Tel. 06 8746 5556

Syrris è distribuito in esclusiva in Italia da

ALFATEST
strumentazione scientifica

SOMMARIO

2

12

EDITORIALE

3 **CHIMICA E SENSORI: TRASDUTTORI DI GRANDEZZE, MEDIATORI TRA DISCIPLINE**
Catia Arbizzani, Matteo Guidotti

FOCUS SULL'INDUSTRIA CHIMICA

9 **LA PRODUZIONE DI BIOSENSORI DELL'AZIENDA ITALIANA BIOSENSOR**
Ferruccio Trifirò

ATTUALITÀ

12 **NECROLOGIO SULLA MORTE DEL PETROLCHIMICO DI MARGHERA**
Ferruccio Trifirò

14 **GLOBAL WOMEN'S BREAKFAST 2022: EMPOWERING DIVERSITY IN SCIENCE**
Marta Da Pian, Elena Lenci, Maddalena Corsini, Giusy Tassone

CHIMICA & SENSORI

16 **BIOSENSORI OTTICI PER LA TRANSIZIONE ECOLOGICA**
Denise Gregucci, Maria Maddalena Calabretta, Elisa Michelini

22 **SENSORI E BIOSENSORI: VERSO UN FUTURO DA INDOSSARE ED IMPIANTARE**
Antonella Miglione, Ada Raucci, Stefano Cinti

27 **(BIO)SENSORI MINIATURIZZATI STAMPATI SU CARTA**
Noemi Colozza, Ludovica Gullo, Luca Fiore, Fabiana Arduini

36 **GLUCOMETRI: L'ALTRO OBIETTIVO DELLA RICERCA**
Martina Ciardo, Lucia Lammioni, Anna Lisa Imbriani

CHIMICA & ORGANICA

42 **L'IMPORTANZA DELLA SINTESI ORIENTATA ALLA DIVERSITÀ E DELLA CHEMOINFORMATICA PER LA GENERAZIONE DI LIBRERIE DI MOLECOLE DI ALTA QUALITÀ**
Elena Lenci

45 **CORRELAZIONI MULTIDIMENSIONALI DI INTERAZIONI NON-COVALENTI**
Manuel Orlandi

49 ***L*-IMMINOZUCCHERI COME NUOVI CANDIDATI TERAPEUTICI**
Anna Esposito

CHIMICA & AMBIENTE

52 **COMBUSTIBILI "GREEN" DA RIFIUTI ED ENERGIE RINNOVABILI**
Alberto Giaconia, Silvano Tosti, Giampaolo Caputo, Alfonso Pozio

CHIMICA & MATERIALI

58 **RARE EARTHS: RECENT PERSPECTIVES**
Alberto Cremona, Nicola Ballarini

PAGINE DI STORIA

64 **L'AUTENTICA STORIA DEL REATTIVO DI FEHLING**
Marco Taddia

DALLA LETTERATURA

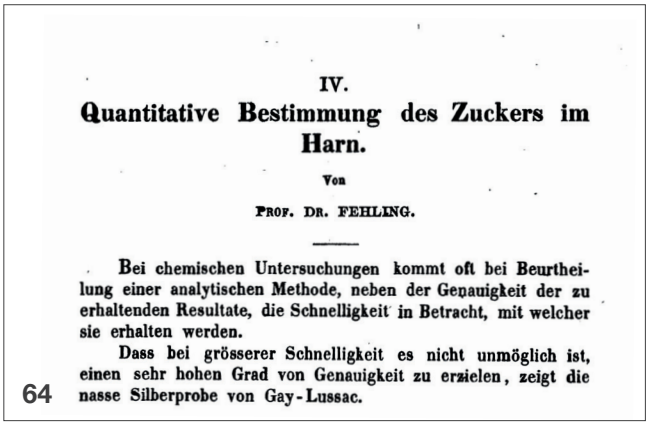
70 a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

AIDIC

72 **NOSE2022, 8TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ENVIRONMENTAL ODOUR MONITORING & CONTROL**

LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

75 **LA SUPERFICIE CAMALEONTE**
Claudio Della Volpe



IV.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harn.

Von

PROF. DR. FEHLING.

Bei chemischen Untersuchungen kommt oft bei Beurtheilung einer analytischen Methode, neben der Genauigkeit der zu erhaltenden Resultate, die Schnelligkeit in Betracht, mit welcher sie erhalten werden.

Dass bei grösserer Schnelligkeit es nicht unmöglich ist, einen sehr hohen Grad von Genauigkeit zu erzielen, zeigt die nasse Silberprobe von Gay-Lussac.

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

DIRETTORE RESPONSABILE
Ferruccio Trifirò

VICE-DIRETTORI
Matteo Guidotti, Mario Marchionna

REDAZIONE SCIENTIFICA
Anna Simonini
Piazzale R. Morandi, 2 - 20121 Milano - tel. +39 345 0478088
anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE
Alessandro Abbotto, Catia Arbizzani, Tiziano Bandiera, Silvia Bordiga, Marta Da Pian, Martino Di Serio, Matteo Guidotti, Mario Marchionna, Oreste Piccolo, Anna Simonini, Marco Taddia, Ferruccio Trifirò

COMITATO SCIENTIFICO
Eleonora Aquilini, Michael Assfalg, Maria Laura Bolognesi, Paolo Caliceti, Luigi Campanella, Sergio Carrà, Silvia Colombo, Valeria D'Auria, Vito Di Noto, Salvatore Failla, Gaetano Guerra, Alceo Macchioni, Fulvio Magni, Moreno Meneghetti, Maria Cristina Menziani, Luigi Mondello, Antonio Proto, Raffaele Riccio

HANNO COLLABORATO
Claudio Della Volpe,
Silvia Cauteruccio, Monica Civera

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Sara Moscardini

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

EDITORE
PAS-SCI Srl
Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017
ISSN 2283-544X

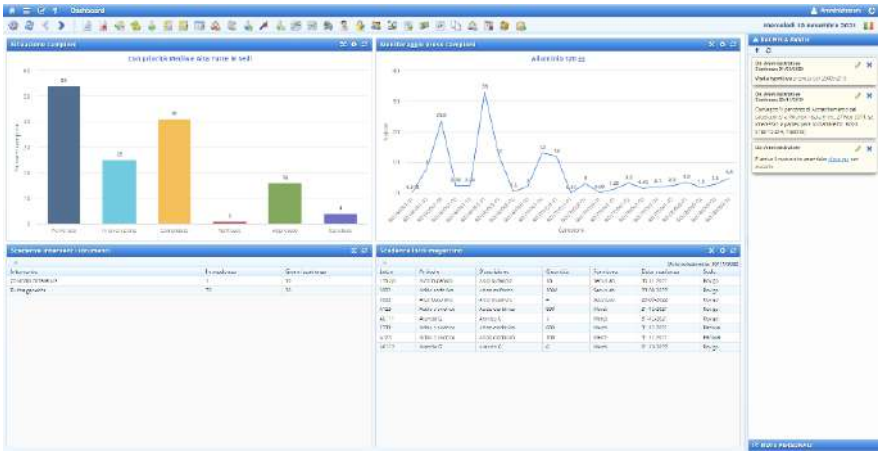
http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo

Il nuovo Smart Web LIMS di Polisystem Informatica

Il termine Industria 4.0 indica una tendenza dell'automazione industriale. Nel tempo sono stati estesi alcuni incentivi fiscali per quelle ***Aziende che investono nell'acquisto di beni immateriali****.*
I Software L.I.M.S. (Laboratory Information Management Systems), rientrano a pieno titolo fra i beni immateriali agevolabili.

*Polisystem Informatica presenta "****ActiveLIMS©****", il nuovo LIMS-* ***Web "nativo"****, Innovativo ed User friendly, progettato per soddisfare le esigenze di qualunque tipologia di laboratorio, ma in particolare per i* ***Laboratori C.Q. produzione industriale****: Chimica, Farmaceutica, Cosmesi, Ambiente, Energia.*

*"ActiveLIMS©" è installabile sia "On Premise" su LAN del cliente che in Cloud (****LIMS Saas, Iaas****).*
È efficiente e veloce. È dotato di una ***Dashboard configurabile*** *ed è caratterizzato da* ***Wizards*** *che guidano l'utente nelle fasi dei processi.*
Ha workflow configurabili, schermate di accesso differenziate per singolo utente ed un sistema ***multilingua****.*
Gestisce Laboratori in Stabilimenti su ***più Sedi****.*



Il punto di forza è l'elevata dinamicità della User Interface, caratterizzata da schede video a sezioni, colonne configurabili, dialog box, criteri di selezione memorizzabili su n campi in and/or.

"ActiveLIMS©" propone, inoltre, un ***meccanismo di integrazione configurabile*** *con:*

- ***ERP/MES***
- ***Gestione e Workflow Documentale***
- ***Business Intelligence (Dashboards per KPI)***

"ActiveLIMS©" offre ***Sicurezza nel controllo dell'Integrità dei Dati: Log ed Audit Trail configurabili e consultabili, doppio sistema d'identificazione, verifica dell'integrità dei documenti, definizione dei ruoli e della lista utenti****.*

"ActiveLIMS©" è ***conforme alle Normative*** *(UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2018, FDA CFR 21 Part 11, EU Annex 11, GLP, GMP, GAMP).*

È ***Completo*** *: dispone di Moduli Opzionali, Specializzati e Complementari (Vedi* ***Configuratore****).*

"ActiveLIMS©" si propone come nuovo riferimento nel mercato dei LIMS di fascia medio-alta, ma la sua facilità d'uso lo rende adatto anche ai Laboratori più piccoli.

Ferruccio Trifirò

LA PRODUZIONE DI BIOSENSORI DELL'AZIENDA ITALIANA BIOSENSOR

L'azienda italiana "Biosensor Srl", con sede a Roma, è nata nel 2003 ed è attiva nella produzione di biosensori per diverse tipologie di analisi **[1]**. Prima di parlare dei biosensori prodotti dall'azienda, vale la pena ricordare quali sono i componenti di un biosensore **[2-4]**.
I biosensori sono dispositivi di analisi che utilizzano una sostanza biologica che interagisce con le sostanze da analizzare e che viene mantenuta a contatto diretto con un sistema di analisi **[2-4]**. I biosensori sono costituti da:
a) una componente biologica, che interagisce con l'analita producendo segnali di varia natura, costituita tipicamente da bio-sostanze, quali microrganismi, enzimi, proteine, cellule viventi, acidi nucleici, tessuti o complessi biologici ottenuti tramite ingegneria genetica;
b) il sensore di rilevamento fisico-chimico, chiamato "trasduttore", che converte la precedente reazione chimica in segnali processabili e che può essere elettrochimico (amperometrico), ottico (fluorescente, illuminante), elettronico, piezoelettrico, gravimetrico, calorimetrico, piroelettrico, magnetico. Esso trasforma il segnale risultante dall'interazione dell'analita con l'elemento biologico in un segnale. È proprio il tipo di trasduttore impiegato che dà il nome al biosensore. Il mediatore biologico deve essere in intimo contatto con il trasduttore, allo scopo di ridurre il tempo di risposta, mitigare l'effetto negativo causato da eventuali impurezze e minimizzare la quantità del biocomponente utilizzato;
c) il terzo componente del biosensore è legato alla componente elettronica e al processamento dei segnali, per ottenere risultati facilmente interpretabili. Alcuni biosensori richiedono un processo di immobilizzazione del biomediatore sulla superficie del sensore (metallo, polimero o vetro e altri materiali) utilizzando tecniche fisiche e/o chimiche. In particolare, i trasduttori amperometrici, che sono fra quelli usati dall'azienda trattata in questa nota, presentano un mediatore di trasferimento elettronico che accetta gli elettroni dall'enzima e li trasferisce all'elettrodo ad un potenziale vicino allo zero ed hanno il vantaggio di essere meno soggetti alle interferenze e richiedere minori quantità di un bioelemento. Nei biosensori amperometrici è misurata la corrente che passa tra un elettrodo di misura ed un elettrodo ausiliario, ai quali è stata applicata una differenza di potenziale costante. In alcune configurazioni può essere presente anche un elettrodo di riferimento e, in questo caso, la differenza di potenziale è applicata tra l'elettrodo di lavoro e quest'ultimo. I biosensori ottici, che sono anch'essi utilizzati dall'azienda, misurano variazioni di assorbanza, di emissione di fluorescenza, di indice di rifrazione o di diffusione della luce mediante l'impiego di trasduttori, quali fibre ottiche, guide d'onda, fotodiodi o interferometri.

Attività nel campo dei biosensori dell'azienda Biosensor Srl

Di seguito sono elencati i diversi biosensori dell'azienda già presenti sul mercato e un altro in corso di realizzazione insieme ad altri enti.

Biosensori per l'analisi di fitofarmaci residui nelle acque e negli alimenti

L'azienda produce biosensori in grado di quantificare la contaminazione presente nell'acqua, nel cibo e nei fluidi biologici da parte dei fitofarmaci utilizzati dalle aziende agricole **[5]**. Infatti, nel settore dell'agricoltura si impiegano elevate quantità di agrofarmaci che possono rimanere sui prodotti, per poi essere dilavati dai corsi di acqua o ingeriti dall'uomo. Questi biosensori sono in grado di analizzare

i seguenti principi attivi: atrazina, triazina, diuron, fenilurea, catecolo (precursore di diversi fitofarmaci), bisfenolo A, paraoxon (etile o metile) e clorpirifos (organofosfato). Le componenti biologiche usate variano con il tipo di pesticida da analizzare e sono: tirosinasi, acetilcolinesterasi, tilacoidi, laccasi, butirrocolinesterasi ed alghe. I trasduttori possono essere amperometrici o fluorescenti utilizzati, a seconda del pesticida e del tipo di componente biologico.

Biosensori per il controllo dell'abbattimento dell'azoto nelle acque reflue

Nel trattamento biologico per rimuovere l'azoto dalle acque reflue mediante trasformazione dei nitrati a N_2 è necessario eliminare le impurezze tossiche eventualmente presenti che non renderebbero attivo il trattamento biologico; per questo è necessario identificarne rapidamente presenza e quantità **[6]**. I composti chimici tossici presenti nelle acque reflue che possono alterare il processo di trattamento biologico per eliminare l'azoto sono: alliltiourea, fenoli e metalli pesanti. Questi biosensori sono molto utili a tale scopo perché permettono di analizzare velocemente un elevato numero di tali sostanze tossiche con misure in continuo e online. Possono essere fluorescenti (a 2 o 6 celle), cioè utilizzano batteri fluorescenti, e luminescenti (ad una cella) per misure statiche o dinamiche online.

Biosensori per la salute umana

Questi biosensori sono utilizzati per l'analisi della presenza nel sangue e nell'urina delle catecolamine, che agiscono nell'organismo umano come neurotrasmettitori e che sono ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali allo scopo di rilevare la presenza di diverse malattie **[7]**. In questi biosensori viene utilizzato come enzima la tirosinasi, una polifenoloossidasi in grado di catalizzare la conversione di fenoli (come le catecolamine) nei rispettivi derivati chinonici. Nel biosensore questo enzima è immobilizzato su elettrodi specifici ed è monitorato con un trasduttore amperometrico che quantifica la presenza di catecolamine nel campione in un tempo breve (circa 10-20 min.) senza impiego di solventi organici e a basso prezzo.

Altri biosensori

Per misurare la crescita delle alghe in un bioreattore possono essere utilizzati biosensori fluorescenti con analisi online o in laboratorio. Tali sistemi ottici permettono la misurazione della fluorescenza della clorofilla delle alghe verdi e la densità ottica della coltura delle microalghe per mezzo della trasmissione di luce **[8]**. Per la produzione di elettrodi stampati estensibili per biosensori indossabili sono utilizzati inchiostri a base di materiali carboniosi ottenuti da biomasse, come nel caso del progetto EUCALIVA, EUCAlyptus LIgnin VAlorisation for Advanced Materials and Carbon Fibres **[9]**.
Infine, l'azienda partecipa al progetto TRUST-ME (Test rapido su urine, sangue o saliva con biosensori per la diagnostica di malattie infettive) teso a realizzare nuovi biosensori a scopo biomedicale nell'ambito del Programma Operativo Regionale (POR), cofinanziato dal Fondo Europeo di Sviluppo Regionale (FESR), al quale partecipano anche l'Istituto Superiore di Sanità, l'Università Campus Bio-Medico di Roma e l'Università La Sapienza **[10]**. Il progetto ha lo scopo di mettere a punto biosensori da inserire in dispositivi medici in grado di individuare in pochi minuti la presenza di antigeni o anticorpi di interesse clinico, indicativi di malattie infettive o di protezione vaccinale in urine, sangue o saliva.

BIBLIOGRAFIA

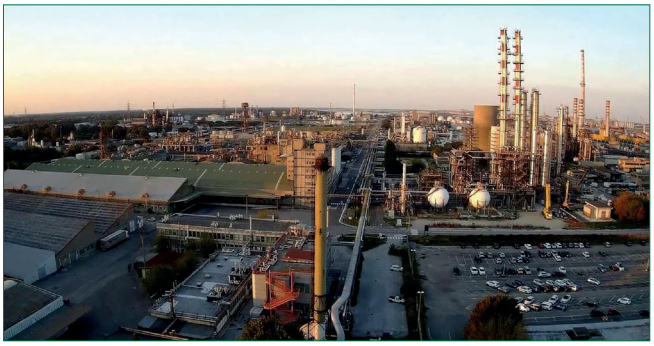
[1] **Home (biosensor.it)**
[2] W. Vastarella, R. Pillotton, *La Chimica e l'Industria*, 2004, **86**(7), 60.
[3] M. Messina, S. Petralia, *La Chimica e l'Industria online*, 2018, **2**(4), 58.
[4] **Che cosa è un Biosensore?**
[5] **Quantificazione della contaminazione da pesticidi (biosensor.it)**
[6] **Controllo del processo di nitrificazione (biosensor.it)**
[7] **Biosensori per la salute**
[8] **Sensori e crescita microalghe (biosensor.it)**
[9] **https://www.biosensor.it/elettrodi-elastici.html**
[10] **https://www.iss.it/progetti-trust-me**

PROGETTAZIONE
TESTATA. LA MIGLIORE
TECNOLOGIA , LED
DA R. STAHL.
THE STRONGEST LINK.
STAHL
IL LATO LUMINOSO DELLA SICUREZZA
La nuova serie di armature illuminanti con tecnologia LED di Stahl, EXLUX 6002 stabilisce nuovi standard di sicurezza, durata ed efficienza. L'innovativa tecnologia LED assicura un flusso luminoso di 5,800 lm ed un'erogazione di luce ben oltre i 100 lm/W con una durata prevista di 100,000 ore. Il corpo in GRP leggero e compatto, permette una semplice e sicura installazione per l'utilizzo dai –30 °C ai +55 °C.
Volete saperne di più? Visitate il sito **stahl-explorers.com**, troverete dettagliate informazioni, i risultati dei più recenti stress tests e gli avvincenti esperimenti effettuati. Non esitate a contattarci a info@stahl.it

Ferruccio Trifirò

NECROLOGIO SULLA MORTE DEL PETROLCHIMICO DI MARGHERA

Non si producono più materie prime a partire da frazioni di petrolio a Marghera e il futuro della petrolchimica del Nord Italia dovrà essere garantito dal trasporto di materie prime da Priolo per ottimizzazione del loro trasbordo dalle navi a Marghera e dal successivo trasporto con pipeline nei diversi petrolchimici del Nord Italia.



Introduzione

Tra il 9 e il 14 maggio 2022 è avvenuta la chiusura definitiva dell'impianto di "Steam-Cracking" e dell'impianto di produzione di aromatici di Marghera. Questi due impianti erano gli ultimi rimasti attivi nello storico petrolchimico di Marghera, nel passato uno dei più importanti di Europa, che, oltre a produrre *in situ* molti prodotti chimici da petrolio, riforniva e rifornisce ancora di materie prime da petrolio i petrolchimici di Ferrara, Ravenna e Mantova.

Non posso esimermi in questo necrologio, che comunica la definitiva morte del petrolchimico di Marghera, dal fare un cenno sui molti rapporti che ho avuto nella mia vita scientifica ed editoriale con il petrolchimico di Marghera: ho lavorato prima del 2000 su diverse tematiche di ricerca di reazioni realizzate al petrolchimico ed ho lavorato con industrie del polo chimico; ho scritto 31 articoli come direttore de "La Chimica e l'Industria" sulle diverse attività del petrolchimico a partire dal 2000 **[1]** fino al 2021 **[2]** e questo senz'altro sarà l'ultimo articolo; sono stato invitato per diversi anni da un sindacato del petrolchimico a partecipare come direttore della rivista alle loro riunioni a Marghera; ho scritto un articolo con un loro sindacalista su questa rivista **[3]** sulle diverse iniziative necessarie per salvare il petrolchimico, ma mai realizzate; ho scritto un libro sulla scomparsa del petrolchimico e sul suo futuro come polo chimico **[4]**; ho ricordato in due articoli nel 2021 la commemorazione dei quarant'anni dell'uccisione nel 1981 di Giuseppe Taliercio, direttore del petrolchimico **[2]**; sono stato invitato ad un convegno al petrolchimico di Ferrara nel 2021 **[5]** a seguito delle preoccupazioni emerse quando si venne a sapere della futura chiusura dell'impianto di Steam-Cracking di Marghera.

I titoli di alcuni articoli, che da soli sono una fotografia della storia della morte del petrolchimico, pubblicati sulla rivista per informare sulle chiusure di impianti nel corso degli anni, sperando che riaprissero, sono i seguenti: Chiude il caprolattame a Marghera per la chimica l'inizio della fine (2002); Effetto dominio su Marghera della chiusura del caprolattame (2002); Le cause e le conseguenze della chiusura del TDI (2005); Scompare anche la chimica dei poliuretani. La grande beffa (2006); Salvate la produzione di PVC. Siamo all'ultima spiaggia (2008); La scomparsa della produzione di PVC in Italia (2008); Chiude il petrolchimico di Marghera, quale sarà il futuro della chimica del Nord Italia? (2021).

Ho anche redatto due articoli che sono fotografie storiche dell'intero petrolchimico: "Sei società due obiettivi: sicurezza e innovazione" **[1]**, il primo articolo su Marghera che ho scritto, dopo una visita a Marghera in una giornata Fabbriche Aperte nel

2000, ai tempi cardine di tutta la chimica del Nord Italia; un secondo articolo scritto con il sindacalista del petrolchimico Angiolo Francini "Presente e futuro del petrolchimico di Marghera" (2006) **[3]**. Inoltre, ho elaborato diversi articoli su proposte per salvare l'occupazione nel polo industriale e creare un nuovo polo chimico a Marghera a seguito della possibile chiusura del petrolchimico, per esempio "Nascita di un polo di chimica verde a Marghera" (2014) e "È scomparsa la petrolchimica di Marghera, ma si salva il polo chimico" (2018).
Oltre ad avere ricordato i titoli di alcuni miei vecchi articoli sul petrolchimico, non avrei avuto altro da dire di nuovo in questo necrologio, senonché mi è arrivata da parte della LyondellBasell di Ferrara una copia della lettera che Gabriele Mei, Presidente del Consiglio di Amministrazione dell'azienda, aveva appena inviato, il 5 maggio 2022, al Presidente del Consiglio Mario Draghi ed al Ministro della Sviluppo Economico Giancarlo Giorgetti. Nella lettera, di cui vengono di seguito riportate alcune parti, sono evidenziate le richieste degli interventi necessari da parte del governo, dopo la chiusura degli impianti di produzione di materie prime di Marghera, per salvare la petrolchimica del Nord Italia.

Lettera di Gabriele Mei

[...]A partire dal lunedì 16 maggio 2022 l'approvvigionamento di propilene per gli impianti a valle del cracking dovrà essere garantito attraverso l'"Hub Logistico " che attualmente gestisce il flusso di navi in entrata e in uscita di Marghera [...] Non esistono ad oggi garanzie che l'hub logistico di Marghera possa, nel suo attuale assetto, sia in termini di capacità di scarico che di capacità di stoccaggio, sostenere il flusso di materie prime necessario per la continuità produttiva degli impianti italiani di Basell Poliolefine Italia (e quindi anche degli altri impianti petrolchimici del Nord Italia) [...] Tre sono gli scenari che destano grande preoccupazione e che vogliamo portare alla vostra attenzione [...] Occorrono idonee garanzie ad assicurare la fornitura di propilene via nave con adeguata capacità di scarico e stoccaggio, in particolare la realizzazione di uno stoccaggio criogenico per il propilene con una capacità di 7000 tonnellate [...] Occorre ottenere l'impegno affinché sia raggiunto un accordo di lungo termine (non inferiore a 5 anni con il fornitore/gestore dell'hub logistico [...] Occorre la garanzia che l'intero sistema di produzione italiano di etilene e di propilene possa sostenere a lungo gli impegni del comparto attraverso il mantenimento in marcia di tutti i restanti impianti di produzione sul territorio nazionale compreso l'impianto di cracking di Priolo Gargallo [...].

Conclusioni

Quindi Marghera da polo petrolchimico diventerà il porto di attracco delle navi e il centro di distribuzione delle materie prime ai diversi poli petrolchimici del Nord Italia, come lo era stato per un anno nel passato. Tuttavia, LyondellBasell è preoccupata perché, per adesso, non ci sono garanzie che queste materie prime arriveranno in futuro dal porto di Marghera **[6]** e questo desta preoccupazione anche agli operai dei petrolchimici di Mantova, Ravenna e Ferrara, e anche dell'ex petrolchimico di Marghera che richiedono lo sviluppo di una nuova industria chimica, che hanno organizzato diversi scioperi.
Mi auguro, che le apprensioni della LyondellBasell e degli operai dei diversi poli chimici possano essere ridimensionate, perché c'è la garanzia che queste materie prime arriveranno, essendo i tre poli chimici del Nord Italia legati a Versalis, che è anche la produttrice di materie prime nel Sud Italia.
Comunque, è bene sottolineare che la petrolchimica in Sud Italia deve ancora essere presente e sarà necessaria nei prossimi anni per la filiera della nostra industria chimica di base (ma a Priolo il petrolio arriva dalla Russia e questo crea preoccupazioni per il futuro). In prospettiva, le ricerche condotte da LyondellBasell e Versalis sulla trasformazione dei rifiuti di plastiche in materie prime per la chimica e anche lo sviluppo del polo di Chimica Verde di Marghera, saranno la soluzione ideale per il futuro della chimica del Nord Italia.

BIBLIOGRAFIA

[1] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria*, 2000, **82**(9), 933.
[2] M. Trabucchi, F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria Newsletter*, 2021, **8**(6), 18.
[3] A. Francini, F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria*, 2006, **88**(9), 18.
[4] F. Trifirò, "La scomparsa della petrolchimica e la nascita di un nuovo polo chimico", Edizioni Accademiche Italiane, 2018.
[5] **F. Trifirò, Centro Documentazione e Studi Ferrara (cdscultura.com)**
[6] **Petrolchimico. L'allarme lo lancia anche Basell: "Futuro non assicurato" | estense.com Ferrara**

Marta Da Pian, Elsevier
Elena Lenci, Università degli Studi di Firenze
Maddalena Corsini, Università di Siena
Giusy Tassone, Università di Siena

GLOBAL WOMEN'S BREAKFAST 2022: EMPOWERING DIVERSITY IN SCIENCE

La quarta edizione della Global Women's Breakfast (GWB) si è svolta il 16 febbraio 2022 in una stretta di mano virtuale che ha coinvolto più di 400 colazioni da 75 Nazioni, partendo dalla Nuova Zelanda, al Sud Est asiatico, Russia, Europa, Africa e, infine, concludendo il ciclo delle 24 ore in America. Facendo seguito al successo delle edizioni precedenti, IUPAC ha consolidato il suo impegno nel promuovere iniziative di networking, di scambio e di arricchimento con l'obiettivo di riconoscere l'importanza della diversità nella scienza. La GWB22 si è posta come evento satellite della Giornata Mondiale delle Donne e Ragazze nella Scienza del 12 febbraio, rientrando anche quest'anno nelle attività correlate al raggiungimento del 5° obiettivo di sviluppo sostenibile dell'agenda delle Nazioni Unite 2030 per la responsabilizzazione delle donne. Per citare alcuni dei comitati organizzatori infatti "la GWB ha aiutato a renderci notevolmente più visibili e a promuovere la diversità e l'equità di genere nel nostro ambiente di lavorativo", riporta la Dott.ssa Hooi Ling-Lee dell'Universiti Sains Malaysia, o ancora "la GWB rafforza l'equità di genere in più modi di quanto si è soliti immaginare: partecipare ed organizzare eventi internazionali come questo ci dà la possibilità di pensare ed agire in maniera più critica, riconoscendo i pregiudizi impliciti nella nostra società", sostiene il Dott. Fun Man Fung della National University of Singapore.

Come ormai è tradizione il Gruppo Giovani e il Gruppo di Diffusione della Cultura Chimica della SCI hanno organizzato 6 colazioni, rispettivamente patrocinate da Università degli Studi di Firenze, Università di Siena, Università degli Studi di Padova, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari, NAO-CNR e Università degli Studi di Milano "La Statale". In aggiunta agli eventi italiani, la nostra comunità ha seguito con attenzione anche la colazione organizzata da EuChemS e da IYCN. Le varie colazioni si sono svolte in presenza oppure online, in diretta sui canali YouTube, e sono state anche trasmesse tramite le varie piattaforme a disposizione degli atenei. La partecipazione ai singoli eventi è stata notevole arrivando ad un numero complessivo di quasi 400 partecipanti.

A rappresentanza dei vari eventi riportiamo di seguito i comunicati trasmessi dai comitati della colazione di Firenze, aderente per la prima volta all'iniziativa, e di Siena, ormai sede consolidata.

Università degli Studi di Firenze

La Global Women's Breakfast (GWB), iniziativa lanciata da IUPAC per discutere sul tema dell'integrazione culturale e di genere nella ricerca e nella scienza, è arrivata per il primo anno anche a Firenze!

L'evento, che si è svolto il 16 febbraio, presso l'Aula Querzoli del LENS, ha visto la partecipazione della Prof.ssa Maria Paola Monaco, Delegata all'inclusione e alla diversità di Ateneo, la Prof.ssa Roberta Sessoli, Presidente della Task Force ERC di Ateneo per l'area scientifica e la Prof.ssa Anna Maria Papini, Delegato

alle Relazioni Internazionali della Scuola di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali. Grazie ai loro interventi, sono state discusse e presentate le problematiche legate al *gender scissor* e alla *leaky pipeline* che si osservano con l'avanzamento di carriera in accademia, soprattutto nel campo delle discipline STEM, le strategie di Ateneo per la mitigazione del *gender gap* e l'importanza di attuare politiche per promuovere la mobilità dei ricercatori, anche in fasi più avanzate della carriera. Durante la Tavola Rotonda, aperta agli oltre 40 partecipanti, sono state riportate anche molte esperienze personali. Ad esempio la Dott.ssa Claudia Lalli, Ricercatrice del CNRS (Centro Nazionale della Ricerca Scientifica di Rennes) ha parlato delle motivazioni personali e professionali che l'hanno portata a iniziare la sua carriera scientifica in un altro Paese, mentre la Dott.ssa Marta Rojas, che sta svolgendo il suo dottorato in Atomic and Molecular Photonics presso il LENS, ha raccontato le problematiche e le difficoltà culturali che ha incontrato quando ha cominciato a lavorare in Italia e le diverse impressioni che ha vissuto, soprattutto legate al suo genere e alla sua provenienza, cambiando più Paesi. Con l'intervento della Dott.ssa Irene Matera, che attualmente lavora per il gruppo Kering (multinazionale della moda), ma che ha avuto esperienze lavorative anche in aziende di piccole dimensioni, è stato possibile discutere come le maggiori difficoltà legate alle discriminazioni di genere si avvertano soprattutto in contesti di piccole dimensioni, dove mancano non solo le politiche economiche volte a sostenere le donne nei loro periodi di congedo di maternità, ma anche, spesso, le basi culturali per una vera uguaglianza di genere. La discussione si è conclusa con l'intervento della Dott.ssa Natalia Bruno, che ha presentato il progetto Octopus-lab, iniziativa nata nell'Ateneo di Firenze (in particolare tra il personale strutturato e non del LENS, del CNR, del Dipartimento di Chimica e del Dipartimento di Fisica) proprio per diffondere consapevolezza sulle cause e gli effetti della disparità di genere nel mondo accademico e della ricerca. L'evento è stato organizzato da Camilla Parmeggiani, Camilla Matassini ed Elena Lenci, in collaborazione con la Società Chimica Italiana (Gruppo Giovani e Gruppo Interdivisionale Diffusione Cultura Chimica). È stato patrocinato dall'Università di Firenze e dal Laboratorio Europeo di Spettroscopia Non lineare (LENS), che ha anche sponsorizzato la colazione in presenza, che si è tenuta subito dopo la Tavola Rotonda presso il bar del Centro Universitario Sportivo.

Università di Siena

Il 16 febbraio 2022 si è tenuta a Siena la seconda edizione del Global Women's Breakfast (GWB2022), evento patrocinato dalla IUPAC (**https://iupac.org/gwb/**) e, a livello territoriale, dalla fondazione TLS e dal Polo Universitario Grossetano. Ospitato virtualmente dal Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, il GWB2022 è stato aperto con un intervento dalla Direttrice del Dipartimento stesso, la Prof.ssa Agnese Magnani. La prima sessione dell'evento ha visto le ospiti confrontarsi sul tema del "Gender Equality in the Workplace" ed interessante è stato il confronto tra donne di generazioni diverse. Ciò ha permesso di evidenziare quanto la disparità di genere sia ancora presente, ma sembra assottigliarsi proprio grazie al continuo impegno delle donne. Nella seconda sessione della colazione, l'Avvocata Rossella De Franco ha messo in evidenza quanto spesso siano proprio le donne stesse a soffrire di un senso di inferiorità rispetto ai propri colleghi uomini e che spesso ciò non è altro che il frutto di una mancanza di consapevolezza. Molto c'è da fare, ma molto stiamo facendo. Ci sembra di poter quindi riassumere i temi trattati durante la colazione in due punti principali: i) che in questi ultimi decenni c'è stata effettivamente un'evoluzione nel campo della disparità di genere sia nel linguaggio che nella cultura e ii) che ad oggi il vero problema (molto sentito delle donne che lavorano in ambito scientifico) non sia solo quello di essere agevolate rispetto ai colleghi dell'altro sesso, quanto quello di avere una maggiore tutela della famiglia, predisponendo così le condizioni necessarie al benessere dei lavoratori e delle lavoratrici. Vogliamo ringraziare anche tutti gli uomini che hanno partecipato alla "Colazione", sia con interventi pubblici che privati.

Per concludere vorremmo citare quanto detto dal CEO della RSC: "Sappiamo tutti quanto è importante per l'avanzamento di carriera avere accesso ad un network solido, a persone che possano essere prese a modello, a mentori e sponsor. La IUPAC Global Women's Breakfast ci dà proprio questa opportunità, ovvero quella di essere noi stessi promotori di equità di genere e di diversità scientifica nella nostra comunità".
Cari lettori, vi diamo appuntamento al prossimo anno, sperando di crescere sempre più uniti e di ampliare questa iniziativa portando avanti uno scambio costruttivo di idee tutti i giorni dell'anno.

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.16

Denise Gregucci, Maria Maddalena Calabretta, Elisa Michelini
Dipartimento di Chimica "Giacomo Ciamician"
Università di Bologna
elisa.michelini8@unibo.it

BIOSENSORI OTTICI PER LA TRANSIZIONE ECOLOGICA

Il Green Deal Europeo promuove un modello di economia circolare e mira ad un'Europa climaticamente neutrale entro il 2050 con la creazione di sistemi di analisi avanzati e integrati per migliorare la gestione dei rifiuti, delle risorse naturali e valorizzare i sottoprodotti. I biosensori ottici sono un valido strumento per identificare tempestivamente rischi e relativi impatti sui sistemi naturali e industriali.

La Transizione Ecologica, finalizzata al miglioramento della sostenibilità del sistema economico per assicurare una transizione equa e inclusiva verso una società a impatto ambientale zero, rappresenta uno dei pilastri del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). Per raggiungere tale obiettivo sono previsti ingenti investimenti in diversi settori quali l'agricoltura sostenibile, l'economia circolare, la transizione energetica, la mobilità sostenibile, l'efficienza energetica degli edifici e delle risorse idriche. In tutti questi settori è necessaria la disponibilità di metodi analitici e sistemi avanzati e integrati di analisi al fine di rendere più robuste le infrastrutture critiche e le reti energetiche, migliorare la gestione dei rifiuti, adottare soluzioni *smart* per l'agricoltura, la difesa della biodiversità e rafforzare la gestione delle risorse naturali **[1]**.

Nel corso degli anni, sono state sviluppate numerose tecnologie di recupero con l'obiettivo di passare da un'economia lineare ad un nuovo modello di economia circolare. La European Environment Agency (EEA) e il Green Deal Europeo promuovono tale modello mirando ad un'Europa climaticamente neutrale entro il 2050, rilanciando l'economia attraverso la tecnologia *green*, creando industrie e trasporti sostenibili e riducendo l'inquinamento **[2]**. Ciò deriva dalla necessità di diminuire i forti livelli di stress a cui è sottoposto il nostro pianeta a causa dello squilibrio tra produzioni e consumi, l'uso sproporzionato delle risorse naturali con conseguenze devastanti anche sul clima.

In questo contesto, i sistemi di analisi, previsione e monitoraggio di tecnologia 4.0, come sensori e biosensori, droni anche basati su *Internet of Things (IoT),* stanno assumendo un ruolo sempre più importante nella gestione in qualità e sicurezza delle imprese, poiché permettono di identificare tempestivamente minacce di rischio e relativi impatti sui sistemi naturali e industriali **[1]**.

Secondo la definizione IUPAC i sensori chimici sono dispositivi in grado di trasformare un'informazione chimica, ad esempio la concentrazione di un singolo componente specifico del campione in analisi o le singole concentrazioni dei componenti, in un segnale analitico. I sensori sono costituiti principalmente da due componenti: un sistema di riconoscimento chimico molecolare e un elemento di trasduzione fisico-chimico, a diretto contatto l'uno con l'altro. I biosensori non sono altro che particolari sensori chimici, ovvero dispositivi analitici capaci di fornire specifiche informazioni analitiche semi-quantitative o quantitative utilizzando un elemento di riconoscimento biologico (recettore biochimico), il quale si trova a stretto contatto con l'elemento di trasduzione **[3]**.

Le caratteristiche dei (bio)sensori li rendono strumenti analitici ottimali per una maggiore sostenibilità delle analisi e, grazie alla *green chemistry* e all'impiego di materiali ecosostenibili quali la carta, è possibile ridurre ulteriormente l'impatto ambientale. Sensori e biosensori sono largamente utilizzati in numerosi campi, quali diagnostica clinica, ambien-

tale, alimentare e forense, poiché permettono di ridurre al minimo gli sprechi di materiale, reagenti e/o energia, di analizzare in maniera quantitativa la presenza di contaminanti e valutare la bio-attività dei prodotti di scarto dalla filiera agro-alimentare al fine di valorizzarli nell'ottica dell'economia circolare. Inoltre, possono essere utilizzati sia in laboratorio che direttamente sul campo anche da personale non qualificato con tempistiche rapide di analisi, in genere da qualche minuto a un'ora, con prestazioni analitiche spesso simili a quelle ottenute con metodiche standard effettuate in laboratori di analisi.

Gli elementi di riconoscimento utilizzati nei biosensori, quali enzimi, anticorpi, oligonucleotidi e cellule viventi (ad es. batteri, lieviti e cellule di mammifero), conferiscono al dispositivo la specificità richiesta verso l'analita da determinare. Dall'interazione tra analita e l'elemento di riconoscimento biologico si genera un segnale quantificabile e proporzionale alla concentrazione dell'analita o correlato alla sua biodisponibilità. In base al tipo di segnale generato, l'elemento di trasduzione può essere di tipo elettrochimico, gravimetrico oppure ottico (Fig. 1).

I biosensori ottici maggiormente utilizzati per applicazioni nel settore agroalimentare si basano su misure di assorbanza, fluorescenza e bio-chemiluminescenza.

Questi biosensori sono generalmente accoppiati a rivelatori di luce portatili per l'acquisizione del segnale e l'analisi di analiti di interesse ambientale, clinico e forense. Recentemente, la disponibilità di smartphone con sensori di immagini digitali ad alte prestazioni, sistemi operativi e capacità di memoria elevate paragonabili a computer miniaturizzati ma più economici e dai comparabili livelli di accuratezza e sensibilità rispetto ai rivelatori portatili come i Charge Coupled Devices (CCDs) e Complementary Metal Oxide Semiconductor (CMOS), ha completamente ridisegnato il panorama dell'analisi *point-of-need* **[4]**.

Biosensori per la valorizzazione degli scarti agro-alimentari

Quando si parla di applicazioni nel dominio FEAST (Food, Environmental and Agricultural Sensing Technologies) di notevole importanza sono le piattaforme di biosensori ottici biodegradabili e biocompatibili **[5]**.

I rifiuti agricoli e gli scarti dell'industria agro-alimentare derivanti dai processi produttivi possono rappresentare un'alternativa economicamente vantaggiosa alle comuni materie prime industriali o ai materiali per lo sviluppo di biosensori, poiché riutilizzabili come composti bio-attivi in ambito cosmetico, nutraceutico e alimentare o essere valorizzati come nuovi materiali per lo sviluppo di biosensori. La progettazione di un biosensore richiede la selezione di un opportuno substrato su cui possano essere immobilizzati gli elementi di riconoscimento biologico al fine di fornire una struttura portatile che utilizzi piccole quantità di materiale per eseguire un test. Per selezionare il substrato vengono considerate diverse caratteristiche, tra cui flessibilità, biocompatibilità, biodegradabilità, disponibilità, rapporto costo-efficacia, modifica della superficie, permeabilità. Vetro, polidimetilsilossano e silicone sono stati ampiamenti utilizzati come substrati ma negli ultimi decenni la carta, grazie alla sua struttura fibrosa facilmente modificabile, con eccellenti proprietà ottiche, elevata resistenza e area superficiale specifica, è sicuramente il supporto maggiormente utilizzato **[6]**.

La continua richiesta *green* ha aperto la strada allo sviluppo di diversi sensori *paper-based*, che sfruttano la natura capillare della carta non solo per lo

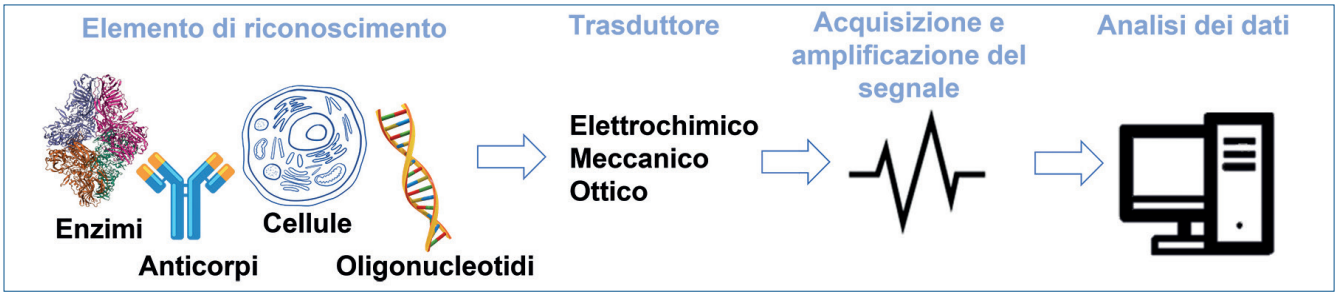


Fig. 1 - Struttura schematica di un biosensore

scorrimento di campioni liquidi ma anche per la penetrazione di campioni gassosi attraverso le sue trame e la sua flessibilità, caratteristiche che permettono la fabbricazione di sensori con specifici design tridimensionali (3D) e la possibilità di eseguire test rapidi e sul campo, spaziando da reazioni singole a reazioni multi-step.
Il metodo PMZ (Paper MicroZone) sfrutta fogli di carta con zone colorate create mediante fissaggio con fotoresistori, stampa a cera o colla al fine di formare delle barriere idrofobiche in cui gli elementi di riconoscimento biologico possono essere immobilizzati, delimitando l'area di test in cui reagenti e campioni possono essere aggiunti. La qualità dell'analisi che si ottiene con questa tecnica è paragonabile a quella ottenuta da sistemi sensoristici sofisticati e più costosi **[7]**. Grazie alla sua composizione idrofilica la carta favorisce il trasporto passivo delle soluzioni senza l'utilizzo di pompe ed è compatibile con numerosi tipi di reazioni chimiche. Recentemente, substrati alternativi 'verdi' sono stati ottenuti utilizzando prodotti di scarto da bucce di semi soia e paglia di frumento, polpa di barbabietola da zucchero, polpa di patate e rape sono già considerate materiali riutilizzabili per la produzione della cellulosa, insieme a lolla di riso e bagassa di canna da zucchero. Inoltre, scarti della macinazione del riso e della spremitura dello zucchero possono essere utilizzati per la produzione a basso costo di grafene, materiale ampiamente utilizzato nello sviluppo di biosensori **[8]**. Sono stati progettati sensori su carta colorimetrici per misurare la presenza di polifenoli in matrici alimentari acquose e in olio extravergine d'oliva **[9]** e biosensori cellulari bioluminescenti per analisi di bio-attività di prodotti di scarto al fine di monitorare la presenza di molecole bioattive e valorizzare prodotti di scarto di processi alimentari **[10]**.

Biosensori per il monitoraggio di inquinanti ambientali

Il monitoraggio di contaminanti, quali pesticidi e loro residui che possono contaminare tutta la catena alimentare, rappresenta una sfida per la chimica analitica e, recentemente, la ricerca si è focalizzata sullo sviluppo di sensori rapidi per la determinazione di pesticidi organofosforici e carbammati in prodotti agroalimentari. Sono stati sviluppati diversi biosensori ottici basati sulla Risonanza Plasmonica di Superficie (SPR) e biosensori enzimatici su carta in chemiluminescenza per rivelare fitofarmaci organofosforici tramite inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi **[4]**. Recentemente è stato progettato un biosensore ottico su carta basato sull'alga verde *Chlamydomonas reinhardtii*, organismo generalmente riconosciuto come sicuro (GRAS) per rivelare erbicidi fotosintetici. Variazioni dell'emissione di fluorescenza della clorofilla algale si verificano in presenza di composti tossici, a causa di una specifica interazione tra l'erbicida fotosintetico e la proteina D1 del Fotosistema II delle alghe. Tale sistema ha un limite di rivelabilità per l'atrazina di 80 ng/L, quindi al di sotto dei limiti di legge europei (0,6-2 µg/L in acque superficiali). Questo fornisce uno strumento analitico pionieristico per applicazioni nell'agricoltura intelligente, risultando anche biodegradabile e senza impatto sull'ambiente **[11]**.
Per valutare la qualità del suolo e dell'acqua è necessario conoscere il pH, i nutrienti, il contenuto di umidità, metalli pesanti e tossine. Un esempio di impiego di materiale di scarto organico, è quello del guscio d'uovo, utilizzato come sensore colorimetrico per rivelare, attraverso il cambiamento dal bianco a diverse tonalità di colore, ioni metallici come V^{4+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Cu^{2+} e Ag^{+} (Fig. 2) **[12]**.

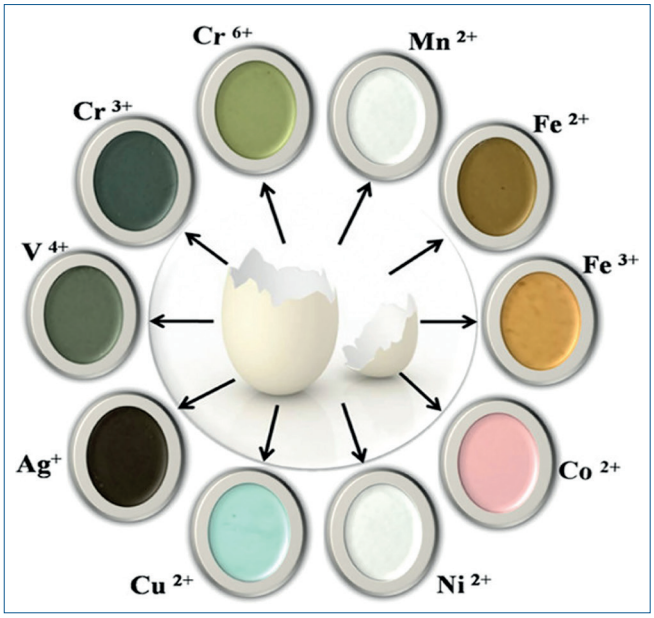


Fig. 2 - Sensore colorimetrico basato su polvere di guscio d'uovo. Riprodotto da **[12]**, 2020 (Copyright ACS)

Fig. 3 - Biosensore LFIA per l'ocratossina A

Un'altra applicazione di sensore colorimetrico è stata sviluppata usando un film di cellulosa drogato di antocianine estratte da cavolo viola stampato a getto d'inchiostro per creare un sensore colorimetrico di pH utilizzabile nell'intervallo di pH 2-12 **[5]**. Piattaforme di *biosensing* costituite da cellule geneticamente modificate sono state proposte come uno strumento utile per poter eseguire test di screening iniziale di campioni ambientali **[13]** e per determinare, tramite una rivelazione ortogonale in bioluminescenza e riflettanza, la presenza di Hg^{2+} a livelli 0,6 ppb **[14]**, quindi adatto all'analisi di acqua potabile, in cui i livelli massimi di Hg(II) stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono fissati a 6 ppb.

L'esposizione alle micotossine rappresenta un grave rischio per la salute dei consumatori in quanto possono contaminare alimenti e mangimi. Diversi biosensori ottici basati su saggi immunologici a flusso laterale (LFIA) con rivelazione in chemiluminescenza sono stati sviluppati per rivelare micotossine negli alimenti a concentrazioni sotto il limite di legge europeo, come ad esempio l'ocratossina A nel vino (0,3 μg L^{-1}) e nel caffè solubile (0,1 μg L^{-1}) (Fig. 3) **[15]**.

Nell'ottica di eseguire analisi sul campo in zone remote e rurali, è stato proposto l'uso di *lab-on-a-drone*, utilizzando droni quadricotteri, come valida alternativa di piattaforma di analisi portatile (Fig. 4). È stato sviluppato un *lab-on-a-drone* che sfrutta la capacità di eseguire in modo isotermico la reazione a catena della polimerasi (PCR) con un singolo riscaldatore, consentendo al sistema di funzionare impiegando sorgenti USB standard da 5 V che alimentano dispositivi mobili (tramite batteria, solare o manovella). Rivelazione e quantificazione della fluorescenza vengono effettuate tramite la fotocamera

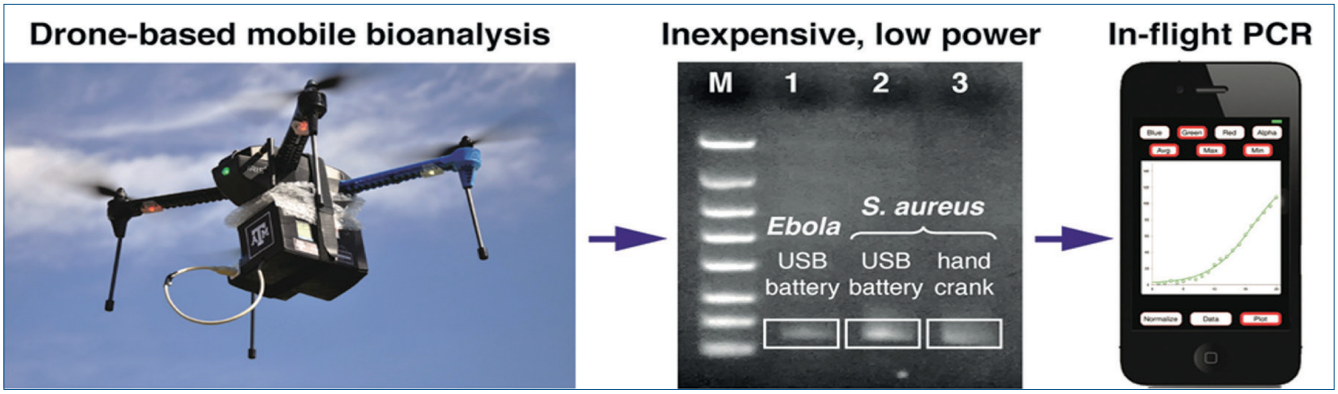


Fig. 4 - *Lab-on-a-drone* come piattaforma di analisi portatile. Riprodotto da **[16]**, 2016 (Copyright ACS)

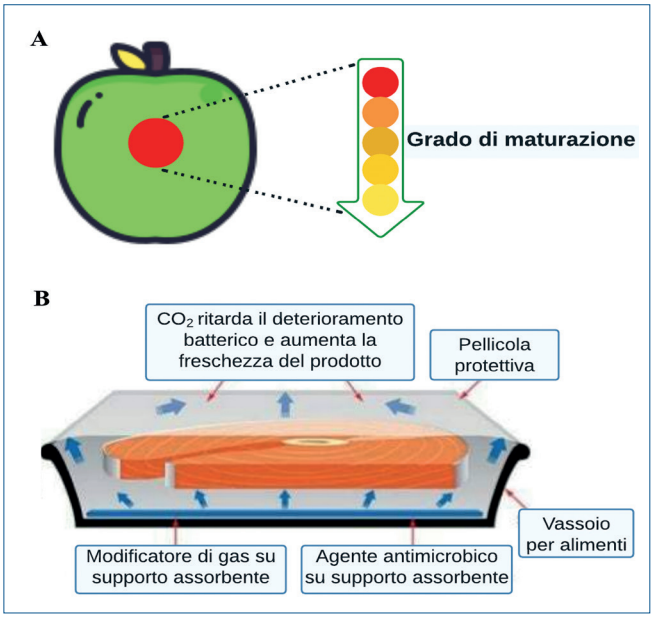


Fig. 5 - A) Sensori per la maturazione della frutta e B) per il packaging

dello smartphone e un'applicazione che permette l'analisi integrata delle immagini. Sfruttando i motori del drone come centrifughe tramite adattatori ottenuti con stampa 3D, è stata automatizzata la preparazione del campione, consentendo l'analisi di DNA/RNA in meno di 20 minuti con un costo totale del *lab-on-a-drone* pari a circa 50 USD **[16]**.

Biosensori per imballaggi alimentari

La crescita dell'industria alimentare e l'aumento della domanda per la conservazione a lungo termine del cibo hanno creato la necessità di sviluppare metodi che possano facilmente tracciare e preservare la freschezza degli alimenti e la sicurezza per tutta la durata di conservazione del prodotto (produzione, conservazione, spedizione e consumo). Questo perché prima che i prodotti alimentari arrivino sulle nostre tavole trascorrono variabili periodi di giacenza in magazzini o supermercati in cui le condizioni ottimali di conservazione possono non essere sempre rispettate. Sensori ed etichette intelligenti possono essere integrati negli imballaggi per aiutare a monitorare lo stato del prodotto. Questi imballaggi intelligenti possono essere progettati per misurare marcatori di freschezza, quali ammine biogene, e fornire un "indice di qualità" del prodotto in tempo reale, segnalare variazioni di ossigeno, temperatura o pH, così come identificare la presenza di componenti nocivi attraverso un cambiamento di colore (o intensità) o diffusione del colorante al fine di aiutare il produttore o il consumatore a prendere decisioni in merito a durata, sicurezza e qualità del prodotto. Sensori colorimetrici con ottime potenzialità di integrazione negli imballaggi sono stati recentemente sviluppati per valutare la freschezza del pesce **[17]**, il deterioramento della carne **[18]** o lo stato di maturazione della frutta **[19]** (Fig. 5).

Un biosensore multicolore è stato sviluppato per rivelare l'ipoxantina come indicatore di freschezza del pesce, attraverso una reazione enzimatica catalizzata dalla xantina ossidasi con produzione di di H_2O_2, che viene ridotto a •OH attraverso la reazione di Fenton causando etching dei *nanorods* di oro e consentendo la visualizzazione dei colori anche ad occhio nudo **[17]**.

La sfida maggiore è ora integrare tali sensori e biosensori all'interno dell'imballaggio, in modo da ottenere nuovi sistemi di *smart & active packaging*, che consentono sia di monitorare la freschezza o la presenza di contaminanti nell'alimento sia di garantirne la qualità tramite la presenza o il rilascio di sostanze utili a bloccare reazioni chimiche indesiderate e creare condizioni di conservazione ottimali.

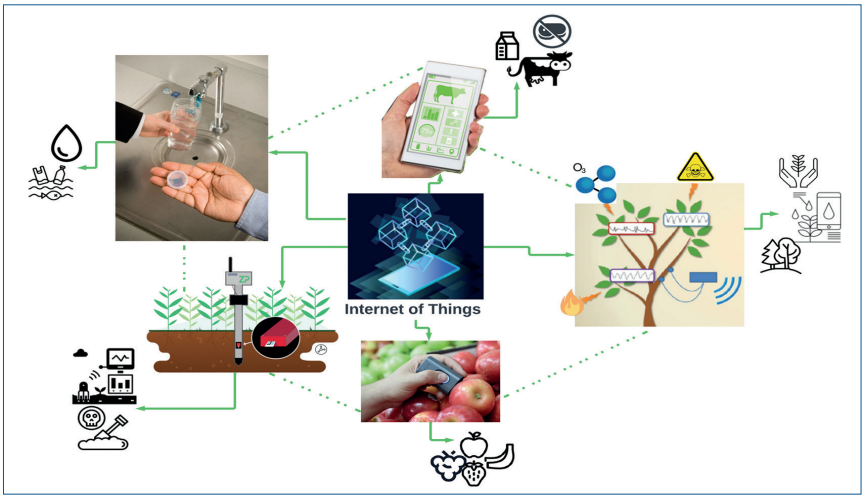


Fig. 6 - IoT applicata alla sensoristica

IoT applicata alla sensoristica

L'utilizzo di sensori e dispositivi nell'ambito di progetti IoT ha lo scopo di migliorare l'efficienza, rilevare e prevenire eventuali problemi e verificare lo stato dei prodotti da remoto. Monitorare lo stato di salute delle piante e del bestiame attraverso l'utilizzo di sensori indossabili, permette di ottenere numerose informazioni al fine di selezionare le strategie migliori da adottare per aumentare la produzione agricola-alimentare riducendo al minimo i consumi e l'impatto ambientale. La possibilità di archiviazione e condivisione dei dati derivante dall'evoluzione dell'IoT favorisce un migliore controllo della sicurezza alimentare e un'agricoltura più sostenibile. Infatti, una rete connessa di dispositivi che raccolgono e condividono informazioni sulle irregolarità dei prodotti all'interno della catena di produzione alimentare offre la possibilità di individuare eventuali rischi e attuare le più idonee misure di prevenzione, al fine anche di evitare frodi alimentari all'interno della catena industriale (Fig. 6). Inoltre, l'uso della tecnologia della *blockchain*, già sperimentata globalmente **[20]**, combinata ai biosensori e all'IoT fornirà un potente strumento per garantire la sicurezza ambientale e un modello circolare di economia, migliorando la qualità di vita dell'uomo.

Conclusioni

I biosensori rivestono un ruolo considerevole per il Green Deal Europeo come sistemi di analisi avanzati, poiché in grado di soddisfare i requisiti analitici richiesti per le diverse applicazioni. Grazie alla loro semplicità di utilizzo e alla loro portabilità, i biosensori sono particolarmente sfruttati in ambito ambientale e agroalimentare e, accoppiati all'IoT, contribuiranno allo sviluppo di un avanzato sistema informativo per la sicurezza alimentare e ambientale e, di conseguenza, per la salute umana e animale.

BIBLIOGRAFIA

[1] **https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf**

[2] Green Transition. Available online: **https://ec.europa.eu/reform-support/what-we-do/green-transition_en (accessed on 15 April 2022)**.

[3] **https://goldbook.iupac.org/terms/view/B00663** (accessed on 20 April 2022).

[4] M.M. Calabretta, A. Lopreside *et al., Anal. Chim. Acta*, 2022, **1200**, 339583.

[5] E.S. McLamore, E. Alocilja *et al., Biosens. Bioelectron.*, 2021, **178**, 113011.

[6] T. Nguyen, V.A. Chidambara *et al., TrAC Trends Anal. Chem.*, 2020, **131**, 116004.

[7] M. Kaljurand, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 2019, **19**, 5.

[8] L. Marchiol, *New visions in plant science*, 2018, **9**, 121.

[9] D. Calabria, M. Mirasoli *et al., Sens. Actuators B Chem.*, 2020, **305**, 127522.

[10] L. Cevenini, M.M. Calabretta *et al., Anal. Bioanal. Chem.*, 2016, **408**, 8859.

[11] V. Scognamiglio, A. Antonacci *et al., J. Hazard. Mater.*, 2019, **373**, 483.

[12] K. Dayanidhi, P. Vadivel *et al., ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2020, **12**, 1746.

[13] E. Michelini, M.M. Calabretta *et al., Biosens. Bioelectron.*, 2019, **123**, 269.

[14] A. Lopreside, L. Montali *et al., Biosens. Bioelectron.*, 2021, **194**, 113569.

[15] M. Zangheri, F. Di Nardo *et al., Anal. Chim. Acta*, 2021, **1163**, 338515.

[16] A. Priye, S. Wong *et al., Anal. Chem.*, 2016, **88**, 4651.

[17] Z. Chen, Y. Lin *et al., Sens. Actuators B Chem.*, 2017, **252**, 201.

[28] L.R. Magnaghi, F. Capone *et al., Foods*, 2020, **9**, 684.

[19] B. Kuswandi, C. Maryska *et al., Food Measure*, 2013, **7**, 29.

[20] R. Kamath, *J. Br. Blockchain Assoc.*, 2018, **1**, 47e53.

Optical Biosensors for a Green Transition

The European Green Deal aims to a circular economy model for a climate-neutral Europe by 2050, with the creation of advanced and integrated analysis systems to improve waste management, bioproduct recovery and enhance by-products. Optical biosensors represent a valid tool for promptly identifying risk threats and related impacts on natural and industrial systems.

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.22

Antonella Miglione[§,1], Ada Raucci[§,1], Stefano Cinti[1,2]
[1]Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Napoli "Federico II"
[2]Gruppo Interdivisionale della Diffusione della Cultura Chimica, Società Chimica Italiana
[§]Uguale contributo - Co-First
stefano.cinti@unina.it

SENSORI E BIOSENSORI: VERSO UN FUTURO DA INDOSSARE ED IMPIANTARE

Sensori e biosensori occupano sempre di più un posto rilevante nel nostro quotidiano. La ricerca in questo campo non può prescindere da un approccio multidisciplinare, che rappresenta la base per l'innovazione, ancor più se l'obiettivo sono i dispositivi indossabili ed impiantabili, i quali rappresentano il punto di svolta verso un monitoraggio in tempo reale, autonomo e connesso.

Oggigiorno è sotto gli occhi di tutti come la società non possa fare a meno di metodi di monitoraggio rapidi, a basso costo e semplici da utilizzare. Oltre a tutte le conseguenze terribili che la pandemia Covid-19 ha prodotto, c'è anche spazio per qualcosa di positivo: la centralità della verità scientifica e l'utilizzo da parte di tutti di dispositivi analitici portatili, detti "tamponi rapidi" (e non solo) **[1]**. La possibilità di monitorare la condizione di salute nei confronti di una specifica malattia, unita alla capacità di valutare l'efficacia delle terapie, rappresenta un'arma potentissima per la società, in modo da velocizzare gli interventi e rendere le decisioni più aderenti alle attuali criticità. Sono ormai lontani i tempi in cui gli unici esempi per descrivere un sensore o biosensore richiamavano necessariamente le strisce per i diabetici o il test di gravidanza. Seppur questi due rappresentino ancora oggi dei capisaldi nel mercato sensoristico, la ricerca ha fatto passi da gigante in molti campi di applicazioni tra cui quelli biomedicale, ambientale e alimentare **[2]**. Sono sempre di più le aziende, gli spin-off universitari e le start-up innovative che investono nello sviluppo di nuovi dispositivi portatili, in modo di consegnare al cittadino un vero e proprio laboratorio in una mano, trasportabile ovunque e utilizzabile da chiunque senza particolari competenze. Biopsia liquida, monitoraggio ambientale e conservazione dei prodotti alimentari rappresentano solo alcune delle necessità in campo sensoristico.

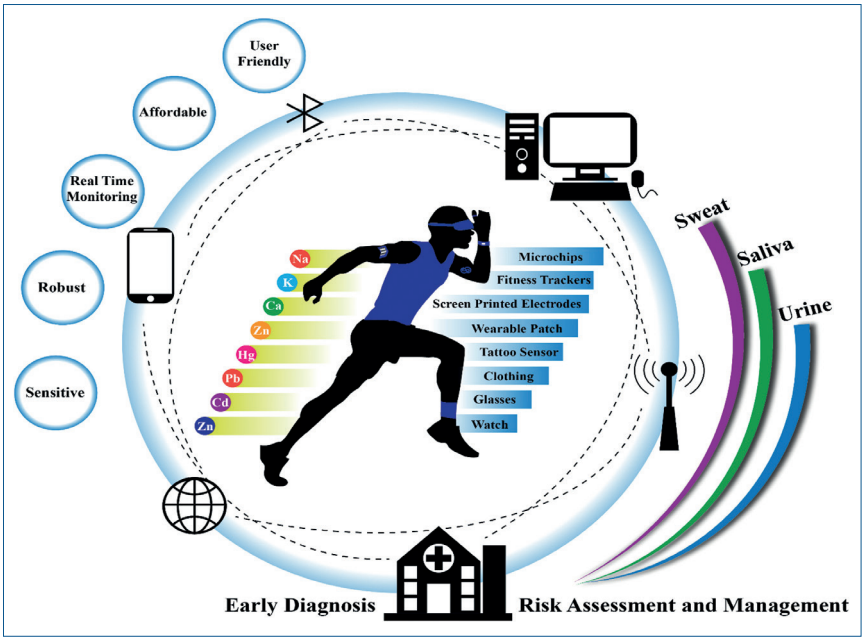


Fig. 1 - Esempio di monitoraggio indossabile **[3]**

Tuttavia le sfide aperte sono molteplici: su tutte ci concentreremo sulle tecnologie indossabili ed impiantabili.
Prendendo ispirazione dal successo che hanno, e continuano ad avere, gli *smartwatch*, la sfida del campo *wearable* è quello di fornire delle soluzioni che siano connesse alle attività delle persone, dando informazioni in tempo reale riguardo condizioni di salute, alimentazione, stress ecc. (Fig. 1).
Non solo alle persone, le tecnologie indossabili saranno anche rivolte allo sviluppo dell'agricoltura sostenibile e di precisione, monitorando la crescita delle piante, la loro salute e anche il livello di nutrienti **[4]**. I sensori indossabili non invasivi forniscono informazioni chiave sull'individuazione dei biofluidi che possono essere recuperati nell'epidermide per il monitoraggio della salute umana. Ad esempio, il monitoraggio dell'acido urico circolante nel sudore umano rappresenta un modo semplice e rapido per monitorare il rischio di gotta e iperuricemia. In particolare, un lavoro recente propone la realizzazione di un sensore elettrochimico indossabile a base microfluidica basato su un idrogel di polimero conduttivo PEDOT:PSS (poli 3,4-etilenediossatiofene:polistirene solfonato) per un rilevamento accurato e sensibile di acido urico nel sudore **[5]**. Il dispositivo microfluidico realizza validamente la cattura del sudore in tempo reale, il polimero conduttivo con ampia superficie è dotato di un'ottima flessibilità, importante per applicazioni indossabili. Questo lavoro rappresenta il punto di partenza verso lo sviluppo di sensori indossabili ad alte prestazioni per monitorare biomarcatori, metaboliti e nutrienti e ottenere un monitoraggio sanitario in tempo reale per implementare un'assistenza sanitaria personalizzata. Gli effetti delle attività quotidiane sulle risposte fisiologiche del corpo richiedono anch'essi dei dispositivi indossabili che siano in grado di monitorare contemporaneamente i parametri metabolici ed emodinamici. In un recente lavoro prodotto dal gruppo del Prof. Joseph Wang (UCSD, USA) è stato riportato per la prima volta un dispositivo non invasivo per il monitoraggio simultaneo della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca tramite trasduttori a ultrasuoni e di biomarcatori multipli tramite sensori elettrochimici **[6]** (Fig. 2).
È stato ottimizzato un sensore indossabile in grado di fornire resilienza meccanica e flessibilità, dimostrando un'adesione soddisfacente sulla pelle dei volontari, garantendo la rilevazione affidabile del glucosio nel fluido interstiziale e di lattato, caffeina

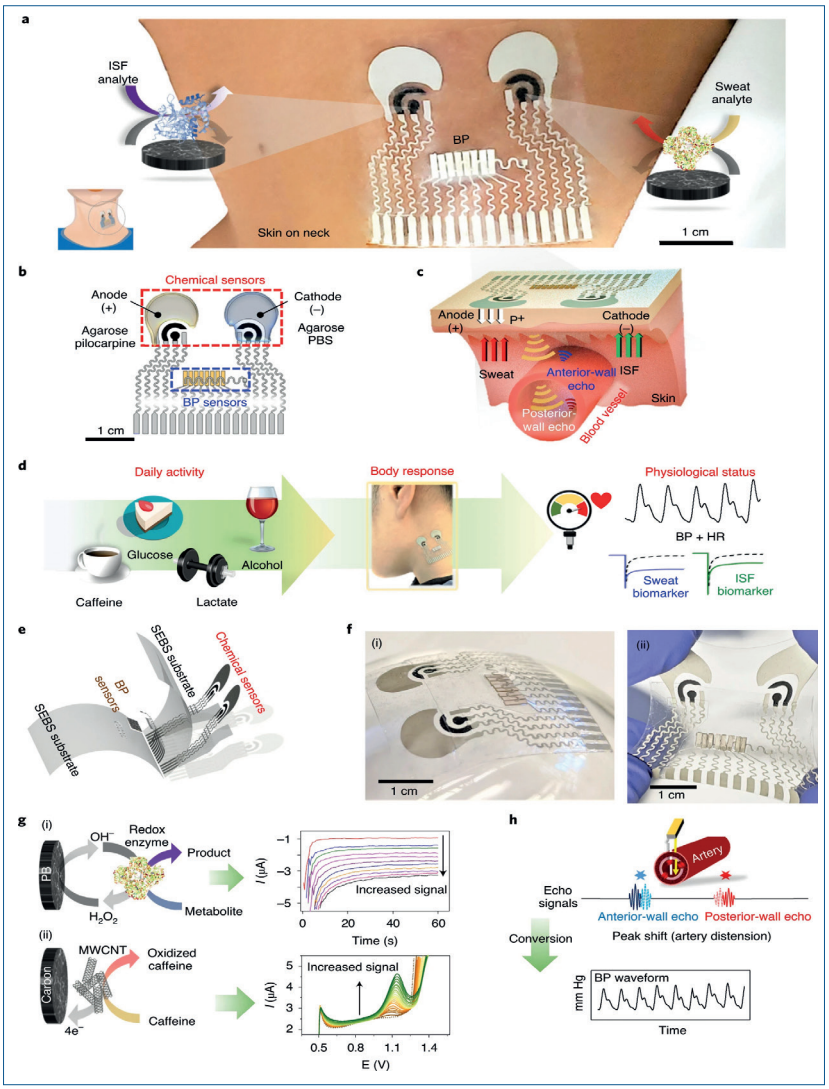


Fig. 2 - a) Illustrazione posizionamento del sensore, b) componenti del sensore, c) meccanismo del monitoraggio, d) esempio di attività individuali, e) strati del sensore, f) foto del sensore con degli sforzi meccanici applicati, g) meccanismo di rilevazione del target, h) generazione del segnale **[6]**

e alcool nel sudore, senza interferenze tra i singoli sensori. Nei volontari umani, il dispositivo ha mostrato gli effetti fisiologici dell'assunzione di cibo e dell'esercizio fisico; in particolare, ha evidenziato l'andamento del glucosio in seguito alla digestione degli alimenti, il consumo di glucosio tramite glicolisi, l'aumento della pressione sanguigna e la frequenza cardiaca, compensando l'esaurimento dell'ossigeno e la generazione di lattato. Come si vede, non si tratta solo di dispositivi che producono informazioni biochimiche. Infatti, la ricerca nel campo dei sensori indossabili non può prescindere dalle nuove tecnologie applicate al monitoraggio di parametri fisici. È il caso di un recente lavoro riportato da Chu e colleghi, all'interno del quale è stato presentato un sensore indossabile in grado di misurare simultaneamente sia la frequenza respiratoria sia la variazione di volume associata con alta precisione **[7]**. In particolare, si è dimostrato che è possibile rilevare sia la frequenza di respirazione che la variazione di volume utilizzando un sensore di deformazione indossabile monouso posizionato discretamente sull'addome e sulla gabbia toracica, semplicemente misurando lo sforzo locale della cassa toracica e dell'addome durante la respirazione. È stato evidenziato come entrambe le misurazioni siano risultate correlate alle rilevazioni effettuate mediante l'utilizzo di uno spirometro.

I vantaggi associati ai sensori indossabili dipendono principalmente dal fatto che sono leggeri, richiedono basse energie per il funzionamento e possono essere integrati con unità Bluetooth wireless: potranno essere utili nel monitoraggio di pazienti con malattie respiratorie croniche, rafforzando il concetto di telemedicina.

Anche la strada verso i sensori impiantabili rappresenta un'innovazione che consentirà, nei prossimi anni, di trasmettere continuamente informazioni sui valori vitali o sulle concentrazioni di biomarcatori nei fluidi corporei, permettendo ai medici di esaminare l'andamento delle malattie e l'efficacia terapeutica, o di monitorare l'attività cerebrale e anche l'attenzione verso i materiali biodegradabili è molto ricercata **[8]**. Tuttavia, le tecnologie attualmente disponibili incontrano ancora difficoltà con il funzionamento a lungo termine, la compatibilità e la possibilità di analizzare analiti in matrici/tessuti complessi. Un esempio estremamente innovativo è il sistema messo appunto da un gruppo di ricerca cinese della Fudan University **[9]**. In questo caso, grazie all'utilizzo di un sensore elettrochimico impiantabile basato su nanotubi di carbonio (CNT) a parete multipla funzionalizzati e avvolti in fasci di fibre elicoidali, che imitano la struttura muscolare, è stato possibile monitorare *in vivo* diversi biomarcatori di malattie. Una delle principali problematiche dei sensori impiantabili è infatti rappresentata dalla discrepanza meccanica tra l'elettronica impiantata e i tessuti biologici, che possono portare a letture imprecise e danni ai tessuti a lungo termine. In questo caso la fibra impiantabile ha mostrato una buona biocompatibilità ed è stata ulteriormente modificata per adattarsi alle applicazioni *in vivo*, tra cui un sensore elettrochimico in grado di rilevare il glucosio. La sensibilità (5,6 nA μM^{-1}) e il limite di rilevamento (50 μM) superano di gran lunga quelle del glucometro commerciale rendendo questo sensore impiantabile adatto per molteplici applicazioni in biomedicina e sanità. Un'altra interessante applicazione dei sensori impiantabili è data dalla possibilità di monitorare, in tempo reale, le forze meccaniche sui tendini dopo la riparazione chirurgica che potrebbe consentire lo sviluppo di programmi riabilitativi personalizzati per i pazienti in via di guarigione. Tuttavia, lo sviluppo di dispositivi in grado di effettuare tali misurazioni è stato ostacolato dai severi requisiti di materiali biocompatibili e dalla necessità di sensori con prestazioni soddisfacenti. È stato realizzato un sensore di pressione e deformazione impiantabile con elevata sensibilità e tempi di risposta rapidi, ottenuto interamente con materiali biodegradabili, eliminando la necessità di un secondo intervento chirurgico per rimuovere il dispositivo **[10]**. Il sensore in questione è costituito da due elastomeri biodegradabili sviluppati e approvati per applicazioni di ingegneria biomedica. L'elevata sensibilità (vengono misurate con successo deformazioni fino allo 0,4% e pressioni fino a 12 Pa), la risposta rapida nel tempo e la biodegradabilità di questo sensore soddisfano i requisiti per il biomonitoraggio in tempo reale per la riabilitazione ortopedica. La ricerca futura consisterà nello sviluppo di un sistema wireless realizzato interamente con materiali biodegradabili, compreso

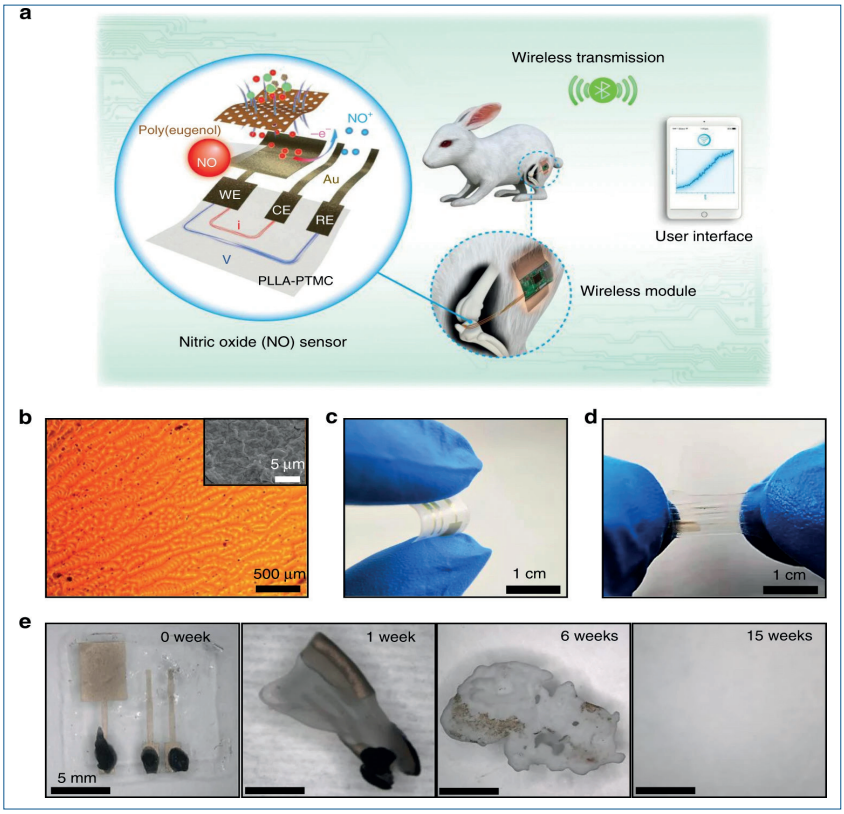


Fig. 3 - a) Illustrazione del sensore, dell'applicazione e del modo di trasferire i dati in modalità wireless, b) immagine di microscopia elettronica a scansione della morfologia dell'elettrodo, c, d) sensore sottoposto a sforzi meccanici, e) stato di degradazione del sensore nel tempo **[11]**

il circuito utilizzato per la trasmissione wireless dei segnali misurati attraverso la pelle. Tornando alle misure di parametri (bio)chimici, un sensore elettrochimico impiantabile, flessibile, degradabile e funzionante in modalità wireless per il rilevamento dell'ossido nitrico (NO) in tempo reale **[11]** è mostrato in Fig. 3.

Il monitoraggio in tempo reale dei livelli di NO in ambienti fisiologici gioca un ruolo essenziale nella neurotrasmissione, nelle risposte immunitarie, nei sistemi cardiovascolari, nell'angiogenesi, nel microcircolo, ecc. Il dispositivo in questione è costituito da un substrato biodegradabile (facilmente idrolizzato) flessibile ed estensibile, elettrodi a membrana ultrasottile in oro (Au) e una pellicola di poli(eugenolo) utilizzato come membrana selettiva biocompatibile. Il dispositivo ha mostrato un funzionamento in un ampio intervallo, con un limite di rilevamento molto basso, un tempo di risposta rapido ed elevata stabilità. Il tutto combinato con una trasmissione dei dati con modalità wireless. Le prospettive future includono lo sviluppo di materiali di incapsulamento biodegradabili per garantire contatti elettrici durevoli e circuiti di controllo completamente impiantabili che possano essere alimentati in modalità wireless con antenne e/o batterie anch'esse biodegradabili.

La ricerca ha come obiettivo quello di migliorare la società: il benessere va inteso come una somma di tanti piccoli mattoncini e il mondo di sensori e biosensori, chimici e fisici, rappresentano uno di questi mattoncini. Il giovane gruppo **uninanobiosensors**, nato nel 2019 presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", ha come obiettivo quello di fornire delle soluzioni che siano all'avanguardia e che si adattino alle necessità della società in cui viviamo. I progetti di ricerca portati avanti sono molti, principalmente basati su architetture elettrochimiche e colorimetriche: il punto di incontro è caratterizzato dallo sviluppo di metodologie portatili, di semplice utilizzo, che siano in grado di ridurre la distanza tra il laboratorio e il cittadino. Sensori cartacei per la determinazione di acidi nucleici in fluidi biologici, dispositivi per il monitoraggio della qualità e dell'efficacia dei farmaci in un contesto di terapie di precisione, tecnologie indossabili per valutare l'uso di pesticidi nei contesti agricoli, sensori impiantabili per il monitoraggio delle funzioni cerebrali, valutazione dell'inquinamento in siti poco accessibili... sono alcune delle linee di ricerca portate avanti nel gruppo. È necessario tenere in considerazione come l'avanzamento tecnologico focalizzato su sensori e biosensori non possa fare a meno di un contributo interamente multidisciplinare. Chimica, scienza dei materiali, ingegneria, biologia, neuroscienze, medicina, agraria ecc. sono solo alcune delle discipline necessarie per consentire un avanzamento tecnologico che sia robusto ed efficace.

BIBLIOGRAFIA

[1] S. Cinti, *Substantia*, 2020, **4**, 900, **https://riviste.fupress.net/index.php/subs/article/view/900**

[2] A.P.F. Turner, *ECS Sens Plus*, 2022, **1**, 011601, **https://doi.org/10.1149/2754-2726/ac5523**

[3] A. Faheem, S. Cinti, *Biosens. Bioelectron.*, 2022, **200**, 113904, **https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113904**

[4] Wearable Physical, Chemical and Biological Sensors Fundamentals, Materials and Applications, E. Morales-Narvaez, C. Dincer (Eds.), Elsevier, 1st Ed., 2022, **https://www.elsevier.com/books/wearable-physical-chemical-and-biological-sensors/morales-narvaez/978-0-12-821661-3**

[5] Z. Xu, J. Song *et al., Sens. Actuators, B*, 2021, **348**, 130674, **https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130674**

[6] J.R. Sempionatto, M. Lin *et al., Nat. Biomed. Eng.*, 2021, **5**, 737, **https://doi.org/10.1038/s41551-021-00685-1**

[7] M. Chu, T. Nguyen *et al., npj Digital. Med.*, 2019, **2**, 8, **https://doi.org/10.1038/s41746-019-0083-3**

[8] N. Ashammakhi, A.L. Hernandez *et al., Adv. Funct. Mater.*, 2021, **31**, 2104149, **https://doi.org/10.1002/adfm.202104149**

[9] L. Wang, S. Xie *et al., Nat. Biomed. Eng.*, 2020, **4**, 159, **https://doi.org/10.1038/s41551-019-0462-8**

[10] C.M. Boutry, Y. Kaizawa *et al., Nat. Electron.*, 2018, **1**, 314, **https://doi.org/10.1038/s41928-018-0071-7**

[11] R. Li, H. Qi *et al., Nat. Commun.*, 2020, **11**, 3207, **https://doi.org/10.1038/s41467-020-17008-8**

Sensors and Biosensors: towards a Wearable and Implantable Future

Nowadays, sensors and biosensors are always present in our daily life. Research in this field cannot ignore a multidisciplinary approach, representing the basis for innovation, especially if wearable and implantable devices are the goals. It represents a turning point towards real-time, autonomous and connected monitoring.

LABOTECH 2000

Per informazioni e preventivi :

Labotech2000 srl

02 903 94213

20047 Cusago (MI) V.le Europa 72 D/11

www.labotech2000.it

info@labotech2000.it 02.903 94213

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.27

Noemi Colozza[a,b], Ludovica Gullo[a], Luca Fiore[a,b], Fabiana Arduini[a,b]
[a]Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
[b]Sense4Med Srl, Roma
fabiana.arduini@uniroma2.it

(BIO)SENSORI MINIATURIZZATI STAMPATI SU CARTA

In questo contributo viene evidenziato come la carta, materiale sostenibile e di uso comune, unisca proprietà uniche in grado di implementare sorprendentemente le prestazioni dei (bio) sensori, consentendo la progettazione di dispositivi personalizzati per la misura degli analiti di interesse in molteplici campi di applicazione, operando in fase liquida, fase di aerosol e su superfici solide.

Il tema della *sostenibilità* è inesorabilmente permeato all'interno delle riflessioni della comunità scientifica nel corso dell'ultimo secolo, richiamando l'attenzione di ricercatori in ogni settore scientifico e tecnologico verso l'urgente necessità di rinnovare gli approcci, i materiali e i metodi tradizionali con una visione che metta alla base il concetto di impatto sull'ambiente, e, più in generale, sulla società. La sostenibilità, infatti, si riferisce ad un concetto di sviluppo socio-economico, nonché tecnologico, idoneo al soddisfacimento non solo dei bisogni della generazione attuale, ma anche di quelli delle generazioni future **[1]**. Nel 2015, tale concetto è stato tradotto dalle Nazioni Unite in 17 obiettivi di sviluppo sostenibile (*Sustainable Development Goals*), riassunti nell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile **[2]**, ovvero un compendio di obiettivi e azioni atte a garantire il raggiungimento di un modello di sviluppo che coniughi il progresso con il concetto di sostenibilità entro il 2030. Tali obiettivi stabiliti forniscono soluzioni attentamente calibrate sull'interconnessione tra le dimensioni economica, sociale e ambientale, allo scopo di affrontare i temi legati alla sostenibilità in modo sinergico e sistemico: "*The new agenda is a promise by leaders to all people everywhere. It is an agenda for people, to end poverty in all its forms - an agenda for the planet, our common home*" (Ban Ki-moon, Segretario Generale delle Nazioni Unite). In tale contesto, è chiaro che il settore della ricerca scientifica sia coinvolto tanto quanto quello delle sue applicazioni e del settore industriale. In Italia, un esempio di impegno in tal senso da parte del settore accademico è costituito dalla fondazione della Rete delle Università per lo Sviluppo Sostenibile (RUS), che dal 2016 articola le sue attività per favorire la diffusione della cultura e delle buone pratiche di sostenibilità. Il presente contributo è realizzato dal gruppo di ricerca di Chimica Analitica dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", tra gli atenei fondatori della RUS, e da Sense4Med Srl, spin-off della stessa Università. Sono qui proposti alcuni lavori condotti nell'ottica di un approccio sostenibile sia a livello di ricerca, sia di applicazioni, con l'intento di mettere in evidenza come è possibile concepire e realizzare dispositivi analitici che rispondano ai principi dello sviluppo sostenibile.

La carta come materiale per una sensoristica sostenibile

I concetti cardine della sostenibilità sono stati acquisiti dal settore della chimica analitica concependo la cosiddetta *Green Analytical Chemistry* **[3]**. Questa individua i principi da rispettare durante lo sviluppo e l'applicazione di procedure analitiche affinché i processi chimici, spesso associati a fonti di inquinamento o pericolo per la salute e sicurezza degli esseri viventi, non comportino impatti critici sull'ambiente o sulla società. Più recentemente, oltre agli aspetti prettamente ecologici affrontati dalla *Green Analytical Chemistry*,

ulteriori riflessioni riguardanti la qualità del metodo analitico e gli aspetti economici sono state tradotte nella *White Analytical Chemistry* **[4]**. Questa deve il suo nome all'analogia con il modello di colore RGB, secondo il quale la miscelazione dei fasci di luce verde (aspetti ecologici), rossa (metodo analitico) e blu (aspetti economici) si combina nel colore bianco.

Nel campo specifico della chimica analitica, lo sviluppo di sensori è ampiamente riconosciuto come un approccio in grado di rispondere efficacemente ai criteri messi in luce dalla chimica *Green* e *White*, proponendo alternative più sostenibili dei metodi analitici convenzionali, essendo questi ultimi tipicamente basati sull'utilizzo di strumentazioni che richiedono un laboratorio attrezzato, personale altamente specializzato e consumo di considerevoli volumi di reagenti, con conseguente produzione di rifiuti speciali. Al contrario, è noto come i sensori possano presentare caratteristiche che superano le limitazioni della strumentazione classica, tra cui il facile utilizzo, dimensioni modulabili, trasportabilità e applicabilità sul campo, necessità di minore volume di reagenti e possibilità di produzione in massa. È chiaro come queste caratteristiche si traducano in un minore impatto di tipo ecologico, economico e sociale, rispondendo quindi ai principi della sostenibilità.

Partendo da queste basi, la sensoristica ha compiuto un ulteriore passo negli ultimi vent'anni verso i principi di sostenibilità, grazie all'introduzione della carta come materiale per lo sviluppo di sensori **[5]**. Infatti, la carta non solo mantiene i vantaggi caratteristici della sensoristica, ma presenta ulteriori proprietà in grado di rendere un sensore su carta altamente sostenibile. Diversi gruppi di ricerca hanno analizzato i vantaggi derivanti dalla carta nello sviluppo di sensori elettrochimici e ottici **[6-9]**, tra i quali risaltano alcune caratteristiche:

i) la carta si presta come supporto idoneo per la stampa degli elettrodi (es: inchiostri conduttivi) o altri materiali utili alla sensoristica (es: cera);
ii) la porosità della carta può essere sfruttata per facilitare la modifica dell'elettrodo di lavoro mediante materiali che ne aumentino le prestazioni elettroanalitiche (es: nanomateriali), nonché per favorire l'assorbimento di reagenti necessari per l'analisi, producendo un dispositivo *reagent-free*, ovvero pronto all'uso perché non necessita di aggiunta di reagenti al momento della misura;
iii) l'azione filtrante, implicita della matrice cellulosica, può essere sfruttata per migliorare l'applicabilità del sensore a matrici reali complesse;
iv) la carta è un materiale a basso costo, facilmente regolabile nella forma e nelle dimensioni (es: non richiede strumentazione particolare per essere tagliata e modellata) e facilmente smaltibile (es: per incenerimento), diminuendo la produzione di rifiuti speciali o pericolosi.

Il nostro gruppo di ricerca negli ultimi anni ha esplorato l'ampio spettro di applicazioni offerto dalla sensoristica basata su carta, dimostrando come le proprietà della carta presentino vantaggi unici nello sviluppo di dispositivi analitici innovativi in molteplici campi analitici. In particolare, gli esempi proposti riguardano sensori stampati su supporti cartacei (es: carta da filtro, carta d'ufficio) mediante serigrafia con inchiostri conduttivi, per formare una cella a tre elettrodi composta da un elettrodo di lavoro e un controelettrodo a base di grafite, e un elettrodo di riferimento a base di argento/argento cloruro. La cella elettrochimica viene delineata da un *pattern* di cera idrofobico, applicato sulla carta mediante stampa a inchiostri solidi, allo scopo di confinare la soluzione acquosa di lavoro o il campione in esame nell'area di misura (es: elettrolita o soluzione tampone). In questo contributo sono riportati esempi chiave per mettere in luce gli aspetti più significativi che emergono da questi studi.

Applicazioni nel settore agroalimentare

Il monitoraggio di sostanze nocive nel settore alimentare e agricolo è un obiettivo cruciale nel nostro secolo, considerando la progressiva richiesta di cibo e quindi la necessità di ottimizzare l'efficienza della produzione agricola nonché la conservazione del cibo e il monitoraggio delle acque potabili. Una delle applicazioni dei sensori su carta in questo settore ha quindi posto l'attenzione sulla misura di bisfenolo A (BPA) in acqua di bottiglia. È infatti noto che l'esposizione a BPA può interferire con il sistema endocrino negli esseri viventi

ed è associato a numerose patologie nell'essere umano **[10]**. L'introduzione di BPA nell'ambiente è attribuibile ai processi industriali coinvolti nella lavorazione di resine epossidiche, plastica e rivestimenti a base di lacca, ma può essere rilasciato nell'acqua potabile conservata in bottiglie di plastica anche a causa di condizioni di trasporto e conservazione non idonee, in particolare in seguito a eccessiva esposizione alla luce solare. In questo caso, è stato sviluppato un sensore stampato su carta da filtro sul quale sono stati precaricati i reagenti necessari alla misura del BPA, sfruttando le proprietà porose della carta **[11]**. I reagenti, ovvero 10 μL di tampone fosfato 0,1 M + KCl 0,1 M, pH 8,0, sono stati depositati sull'area di misura mediante *drop-casting*, permettendo alla matrice della cellulosa di trattenerli dopo l'evaporazione della parte acquosa. In questo modo, il sensore è pronto all'uso (*reagent-free*) e può essere applicato per la misura di BPA nelle acque considerate a rischio. Le soddisfacenti prestazioni del sensore, in grado di misurare BPA con un limite di rilevabilità di 0,03 μM in voltammetria ad onda quadra, sono state ottenute modificando l'elettrodo di lavoro con una dispersione di carbon black **[12]**. Tali caratteristiche analitiche sono risultate competitive a confronto con altri sensori elettrochimici per la misura di BPA, in particolar modo considerando che l'utilizzo della matrice cartacea, in questo caso, consente di effettuare la misura senza necessità di trattamento del campione reale.

Un sensore simile è stato sviluppato come soluzione pratica, a basso costo e sostenibile nel monitoraggio della qualità della frutta confezionata. Anche in questo caso, è stato impiegato il carbon black per modificare l'elettrodo di lavoro stampato su carta da filtro, sfruttandone le proprietà adsorbenti per accumulare l'etilene prodotto della fermentazione della frutta in esame. A tale scopo, i sensori sono stati posizionati all'interno di confezioni contenenti la frutta e quindi testati in seguito a diversi tempi di conservazione. Dati preliminari hanno mostrato che è possibile correlare il segnale elettrochimico misurato con il livello di maturazione, fornendo uno strumento utile a monitorare la corretta conservazione della frutta e prevenire gli sprechi, in perfetto accordo con i principi di sostenibilità.

Nell'ottica della sostenibilità, il concetto di agricoltura di precisione è stato introdotto in tale settore con l'obiettivo di aumentare l'efficienza, la produttività e la redditività della produzione

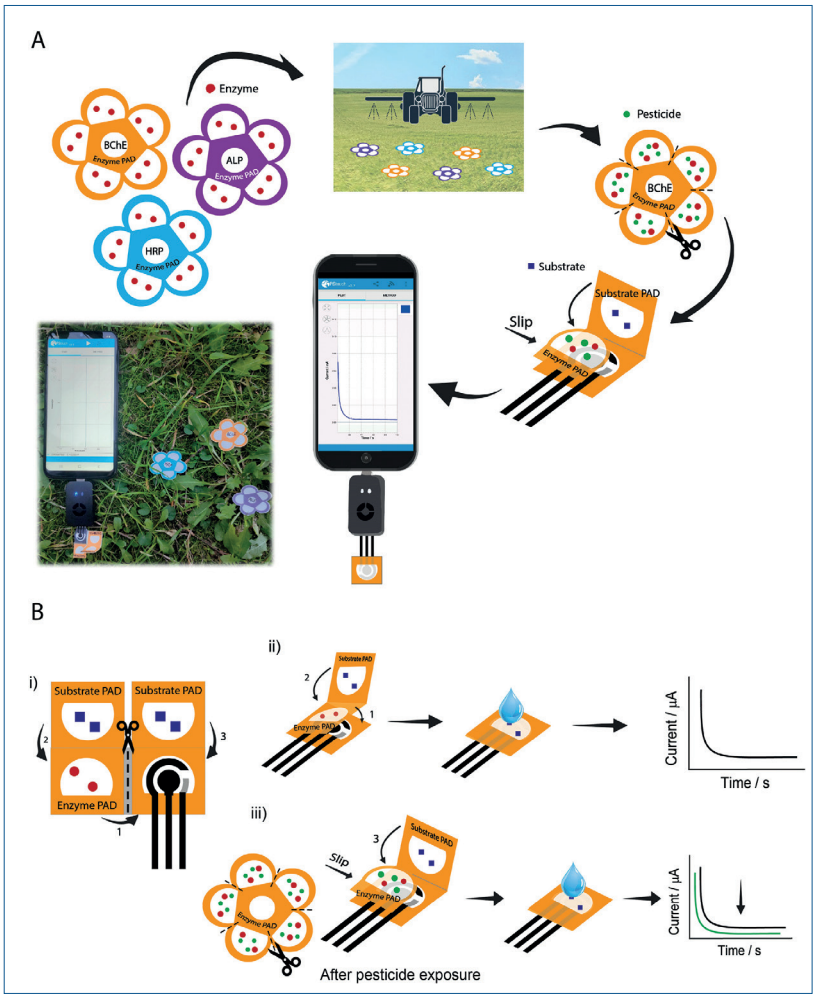


Fig. 1 - A) Dispositivo elettrochimico a forma di fiore stampato su carta per la misura di pesticidi in fase aerosol per l'agricoltura di precisione; B) rappresentazione schematica del biosensore elettrochimico cartaceo origami i). Meccanismo di misura dell'attività enzimatica iniziale in assenza di pesticida (ii) e dell'attività enzimatica residua dopo esposizione al pesticida (iii). Ristampato con il permesso di **[13]** 2022 Elsevier

agricola, benché riducendo al minimo gli impatti sull'ambiente e gli esseri viventi. Partendo da questo approccio, è stato progettato un biosensore elettrochimico su carta per personalizzare l'impiego dei fitofarmaci nelle pratiche agricole. Tale biosensore è stato concepito considerando che i pesticidi, dispersi in fase di aerosol sulle coltivazioni, possono depositarsi sul terreno e inquinare le falde acquifere per percolazione. È quindi utile posizionare sensori sul terreno, così da monitorare la quantità in eccesso del pesticida utilizzato, ricaduto sul terreno per calibrarne il suo utilizzo nelle pratiche agricole. In questo studio, la carta da filtro è stata combinata con la carta da ufficio, utilizzando la prima come piattaforma di campionamento dei pesticidi sia in fase liquida che in fase di aerosol, mentre la carta da ufficio è stata scelta come supporto per il sensore elettrochimico stampato **[13]**. Il biosensore è stato progettato per la misura di tre diversi fitofarmaci, nello specifico paraoxon, acido 2,4-diclorofenossiacetico e glifosato. A tale scopo, la piattaforma di campionamento è stata realizzata a forma di un fiore composto da cinque petali, ognuno dei quali è in grado di campionare i pesticidi impiegati nelle pratiche agricole che ricadono al suolo in seguito ad uso eccessivo, inquinando le falde acquifere (Fig. 1). Ogni fiore è stato precaricato con diversi enzimi, opportunamente scelti per rivelare la presenza di un pesticida mediante inibizione specifica, ovvero la butirrilcolinesterasi per il paraoxon, la fosfatasi alcalina per l'acido 2,4-diclorofenossiacetico e la perossidasi per il glifosato. Modificando l'elettrodo di lavoro con opportuni nanomateriali, sono stati ottenuti sensori cartacei in grado di rilevare i pesticidi in esame mediante cronoamperometria a livello di ppb in fase aerosol, riscontrando percentuali di recupero tra il 90% e il 100%.

Applicazioni nel settore ambientale

Le capacità uniche che la carta da filtro offre nell'ambito della sensoristica possono essere impiegate nel settore ambientale per il monitoraggio di sostanze inquinanti, nocive per l'ambiente o tossiche per gli esseri viventi. Una delle fonti di inquinamento più ubiquitarie e rilevanti proviene dal settore agricolo, che può provocare l'inquinamento delle acque naturali da parte di sostanze utilizzate in grandi quantità nelle pratiche agricole, tra cui fertilizzanti o fitofarmaci. In tale contesto, è stato sviluppato un biosensore di tipo origami per la misura di diversi pesticidi con il medesimo dispositivo **[14]**, combinando l'utilizzo di carta da filtro e carta da ufficio. Il principio di misura utilizzato è stato basato sull'inibizione enzimatica in presenza dei pesticidi in esame per la loro determinazione analitica nelle acque. Questo sensore rappresenta un altro esempio di dispositivo *reagent-free* realizzato grazie alla possibilità di precaricare i reagenti necessari sulla carta stessa, in questo caso i diversi enzimi e i loro rispettivi substrati. La configurazione ad origami adottata in questo esempio consiste in una serie di livelli di carta piegabili e sovrapponibili, progettati per precaricare separatamente i diversi reagenti in differenti livelli dell'origami e metterli in contatto solo al momen-

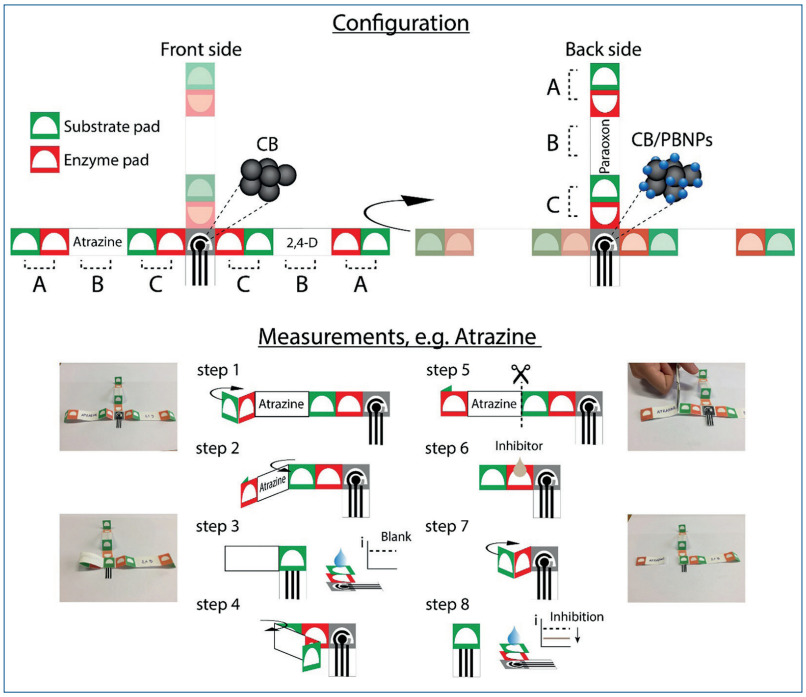


Fig. 2 - Rappresentazione schematica della piattaforma cartacea origami realizzata per la misura di pesticidi applicato al loro monitoraggio ambientale. Ristampato con il permesso di **[14]** 2019 Elsevier

to della misura. Nello studio proposto, sono stati analizzati il paraoxon, l'acido 2,4-diclorofenossiacetico e l'atrazina, utilizzando rispettivamente gli enzimi butirrilcolinesterasi, fosfatasi alcalina e tirosinasi. La misura è stata condotta in cronoamperometria usando due diversi sensori stampati su carta da ufficio, modificati con carbon black per la misura di acido 2,4-diclorofenossiacetico e atrazina e con carbon black e blu di Prussia per la misura di paraoxon, sfruttando nel secondo caso le proprietà elettrocatalitiche del blu di Prussia per favorire la misura della tiocolina, presente come sottoprodotto enzimatico (Fig. 2).

Applicazioni nel settore della sicurezza

L'utilizzo della carta come materiale chiave per lo sviluppo di (bio)sensori è stato trasportato anche nel settore della sicurezza, in particolare, per il monitoraggio di sostanze altamente tossiche che hanno trovato impieghi in ambito militare come armi chimiche. In questo contesto, l'utilizzo della carta risulta cruciale considerando la possibilità di smaltimento in sicurezza del dispositivo in seguito all'esposizione alle armi chimiche, ad esempio tramite incenerimento.

Un primo esempio di come la carta sia in grado di offrire vantaggi significativi in questo ambito è rappresentato da un biosensore realizzato per la misura di agenti nervini, sfruttando l'inibizione irreversibile che queste sostanze esercitano sull'enzima butirrilcolinesterasi **[15]**. In dettaglio, tale enzima è stato precaricato in prossimità dell'area di misura del sensore stampato su carta da filtro, mentre il substrato, la butirriltiocolina, è stato caricato su una porzione di nitrocellulosa integrata nel dispositivo mediante un comune adesivo. Tale configurazione ha permesso di effettuare la misura in presenza e in assenza di paraoxon, un pesticida organofosforico, qui utilizzato come simulante di agenti nervini, semplicemente depositando 10 μL di soluzione sull'area test. In questo caso, l'elettrodo di lavoro è stato modificato con una dispersione di carbon black e blu di Prussia, volendo sfruttare le proprietà elettrocatalitiche del blu di Prussia nei confronti della reazione redox del prodotto enzimatico, ovvero la tiocolina. La sua applicazione ad acque di fiume e acque di scarico industriali ha permesso di dimostrare l'efficacia del sensore sviluppato per campioni reali con percentuali di recupero prossimo al 90%, sfruttando le proprietà della carta per condurre la misura senza alcun trattamento del campione.

Un ulteriore progresso in questo settore è stato raggiunto sviluppando un biosensore di tipo origami indossabile in grado di rivelare la presenza di agenti mostarda (composti vescicanti) sia in fase liquida che di aerosol **[16]**. Poiché tali sostanze sono tipicamente impiegate in ambito bellico o terroristico sotto forma di aerosol disperso nell'ambiente, la possibilità di disporre di uno strumento indossabile capace di captarne la presenza nell'aria è di importanza vitale. Per rispondere a tale sfida, è stata impiegata nuovamente la carta da filtro, come supporto per la stampa della cella elettrochimica e come riserva per caricare i reagenti della misura. Anche in questo caso, è stato scelto un enzima, la colina ossidasi, per realizzare un dispositivo ad inibizione enzimatica di tipo *reagent-free* (Fig. 3). Precaricando l'enzima sull'area

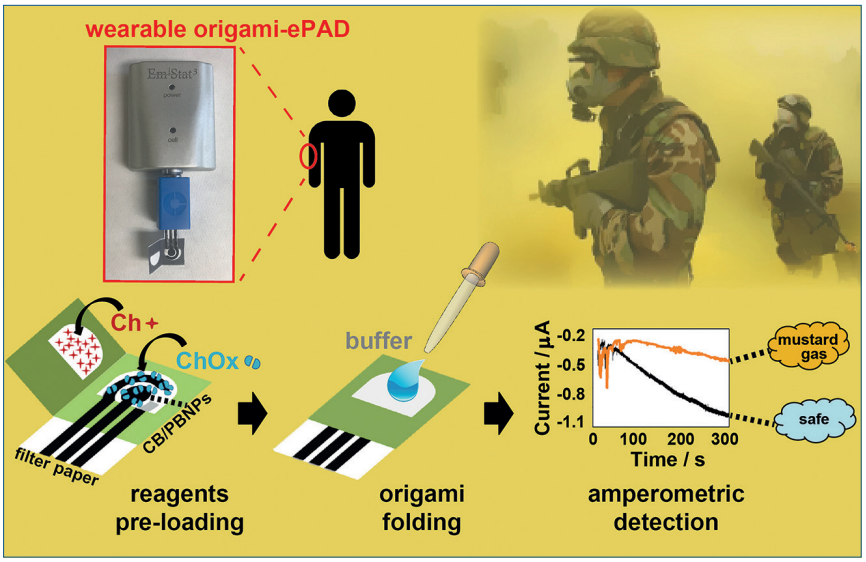


Fig. 3 - Principio di funzionamento sensore di carta origami indossabile per la misura di agenti mostarda nel settore della sicurezza. Ristampato con il permesso di **[16]** 2019 Elsevier

di misura del sensore e il suo substrato, la colina, su un livello dell'origami ripiegabile, è stato realizzato un biosensore in grado di rilevare la presenza di agenti mostarda in soli 60 s quando esposto ad aerosol contenenti tali sostanze. Il possibile utilizzo di questo biosensore su carta come dispositivo indossabile, ad esempio per il corpo militare, dimostra ancora una volta le numerose potenzialità che la carta offre nello sviluppo di una sensoristica all'avanguardia e versatile.

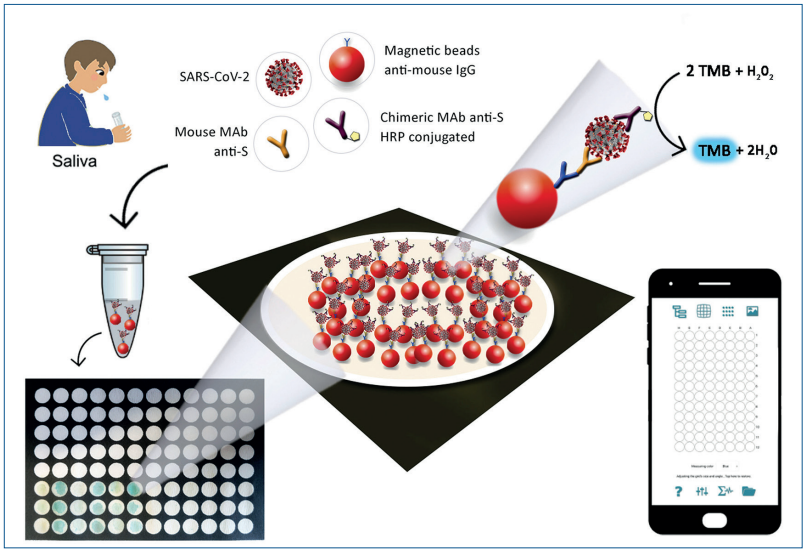


Fig. 4 - Dispositivo cartaceo assistito da smartphone per la misura del SARS-CoV-2 in saliva. Ristampato con il permesso di [18] 2022 Elsevier

Applicazioni nel settore biomedicale

Oltre a convergere negli aspetti legati alla sostenibilità, è importante notare come le caratteristiche dei sensori *paper-based* riflettano alcuni dei principi RE-ASSURED (*Real-time connectivity, Ease of specimen collection, Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid, Equipment-free, and Delivered*) delineati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per lo sviluppo di dispositivi analitici diagnostici di tipo *point-of-care* **[17]**. Ciò ha promosso l'utilizzo della carta per lo sviluppo di sensori diagnostici nel campo biomedicale.

La pandemia dovuta al virus SARS-CoV-2 ha costretto la popolazione mondiale ad adottare rigorose misure preventive in termini di sviluppo di nuovi dispositivi per una diagnosi precoce e accurata, allo scopo di contenere la diffusione della malattia. Nell'era della sostenibilità, tale obiettivo può essere perseguito tramite dispositivi cartacei, sfruttando in particolare la possibilità di smaltire i rifiuti infetti mediante incenerimento. In accordo con tali premesse, è stato sviluppato un saggio immunologico su carta per il rilevamento di SARS-CoV-2 nella saliva **[18]**, come metodo non invasivo ed efficace in alternativa ai tamponi rapidi antigenici. Un *pattern* di cera di 96 pozzetti è stato stampato sulla piattaforma cartacea, ognuno dei quali è stato precaricato con il substrato enzimatico cromogenico, utilizzando sfere magnetiche per l'ancoraggio della catena immunologica atta al riconoscimento del virus (Fig. 4). La rilevazione colorimetrica è stata monitorata usando uno smartphone, ottenendo un metodo di misura accessibile a tutti e di facile utilizzo. Grazie al design realizzato, il test può essere effettuato su diversi campioni di saliva in tempi competitivi (30 min.) e con bassi costi (ca. € 3/piattaforma).

Nel contesto della pandemia, una particolare attenzione è stata rivolta anche agli aspetti legati alla disinfezione degli ambienti, come ulteriore forma di prevenzione nei confronti della diffusione di virus per contatto con superfici contaminate. Nel caso di SARS-CoV-2, il virus riesce a sopravvivere in un ampio intervallo di pH e temperatura ambiente, ma è vulnerabile al calore ed a metodi di disinfezione standard, come quello a base di cloro e di perossido di idrogeno **[19]**. Pertanto, alcuni Paesi hanno approvato tecnologie che prevedono la vaporizzazione di disinfettanti utilizzando strumentazioni personalizzate, tra cui il perossido di idrogeno. Tuttavia, è necessario disporre di sistemi di rilevamento idonei a monitorare la concentrazione di disinfettante per modulare il processo di disinfezione, evitandone un uso eccessivo. In risposta a tale esigenza, è stato sviluppato un dispositivo elettrochimico cartaceo per la valutazione del perossido di idrogeno in fase di aerosol **[20]**. Il sensore cartaceo è stato fabbricato modificando l'elettrodo stampato su carta con un nanocomposito a base di carbon black e blu di Prussia, catalizzando così la riduzione dell'analita

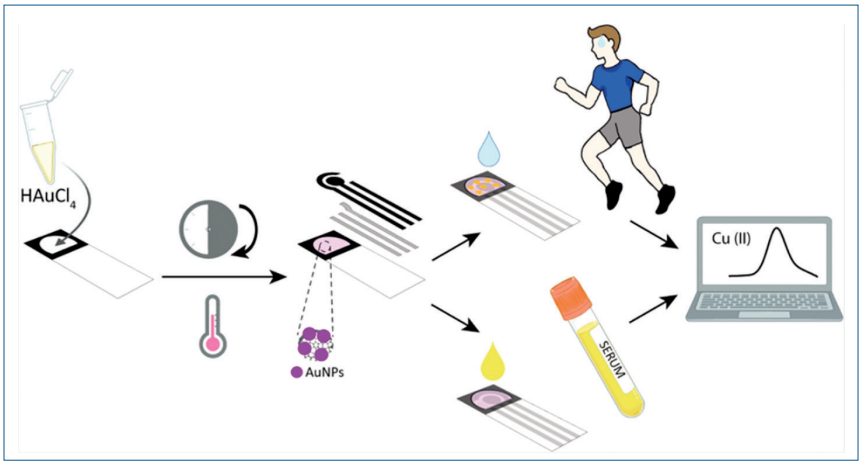


Fig. 5 - Rappresentazione schematica dello sviluppo di un sensore stampato su carta per la misura di ioni rame in campo biomedicale. Ristampato con il permesso di [23] 2021 Elsevier

in esame. La porosità della carta ha permesso di rilevare tale disinfettante in fase gassosa senza alcun sistema di campionamento, assorbendo tale disinfettante all'interno della matrice cellulosica e consentendone la misura in amperometria.

Nell'era della sostenibilità, anche la medicina ha rivolto la propria attenzione verso lo sviluppo di nuovi approcci per il monitoraggio delle malattie e la loro diagnosi. La medicina di precisione, in particolare, può fornire terapie ottimali e più sicure mediante strategie individualizzate e preventive, in grado di migliorare significativamente la qualità di vita del paziente **[21]**. Tale scopo può essere raggiunto progettando dispositivi diagnostici di tipo *point-of-care* (POC), sfruttando strumenti di uso quotidiano (es: smartphone), nonché impiegando la carta come materiale di supporto per lo sviluppo di dispositivi diagnostici e di monitoraggio. Tra i dispositivi diagnostici POC, i (bio) sensori elettrochimici stampati svolgono un ruolo importante grazie a protocolli semplici di utilizzo e a tempi di analisi rapidi, rispettando i criteri RE-ASSURED **[17]**. In questo scenario, è stato realizzato un biosensore POC basato sull'utilizzo della carta per fornire uno strumento innovativo per il monitoraggio della somministrazione di farmaci per l'Alzheimer **[22]**. Tale dispositivo è stato progettato per valutare l'efficacia di diversi farmaci (es. rivastigmina, donepezil) in grado di inibire in modo reversibile l'enzima acetilcolinesterasi. Poiché l'attività dell'acetilcolinesterasi è peculiare in ciascun paziente, la somministrazione di quantità personalizzate di tali farmaci può migliorare l'efficacia del trattamento e la qualità della vita del paziente, evitando effetti collaterali dovuti al sovradosaggio. Sfruttando le proprietà della carta per caricare i reagenti necessari per la misurazione, in combinazione con una membrana di separazione del plasma per trattare il campione di sangue intero, è stato sviluppato un dispositivo *reagent-free* pronto all'uso in grado di ottimizzare l'utilizzo dei farmaci usati nel trattamento dell'Alzheimer, la cui applicabilità è stata verificata utilizzando campioni reali di sangue capillare.

Un ulteriore esempio delle proprietà della carta, sfruttate nell'ambito biomedicale è stato dimostrato nella realizzazione di un sensore stampato su carta da filtro per la misura di rame in sudore e siero **[23]**. In questo esempio, la matrice cellulosica della carta è stata sfruttata non solo per precaricare i reagenti necessari alla misura, ma anche come "reattore" in grado di promuovere la riduzione di un reagente precursore a base di oro ($HAuCl_4$) per formare nanoparticelle di oro, senza la necessità di impiego di sostanze riducenti o l'applicazione di potenziale riducente (Fig. 5). Il sensore stampato sulla carta funzionalizzata con nanoparticelle d'oro ha permesso la misura degli ioni rame(II) presenti all'interno dei fluidi biologici in esame.

Applicazioni nel campo dei beni culturali

Un ulteriore settore in cui la carta ha dimostrato di offrire capacità competitive è quello dei beni culturali. Il monitoraggio dello stato di conservazione di opere artistiche è riconosciuto come una delle sfide del nostro secolo, a causa dell'esposizione delle opere a sostanze aggressive, in grado di comprometterne l'integrità. Un esempio emblematico è rappresentato dalle opere in cemento armato, utilizzato non solo come materiale di co-

struzione per edifici pubblici e privati, ma anche per la realizzazione di opere d'arte, a partire dagli anni Sessanta. La conservazione delle opere in cemento armato è soggetta a rischio quando questo è esposto ad ambienti contenenti elevate concentrazioni di ioni cloruro, come l'atmosfera marina, e in seguito alla penetrazione di anidride carbonica nella matrice del calcestruzzo. Tali fenomeni possono, infatti, innescare reazioni di corrosione delle armature in acciaio all'interno delle strutture in cemento armato. Negli ultimi anni, esempi drammatici hanno attirato l'attenzione pubblica su questo problema (es: il crollo del viadotto Polcevera, noto come ponte Morandi, il 14 agosto 2018).

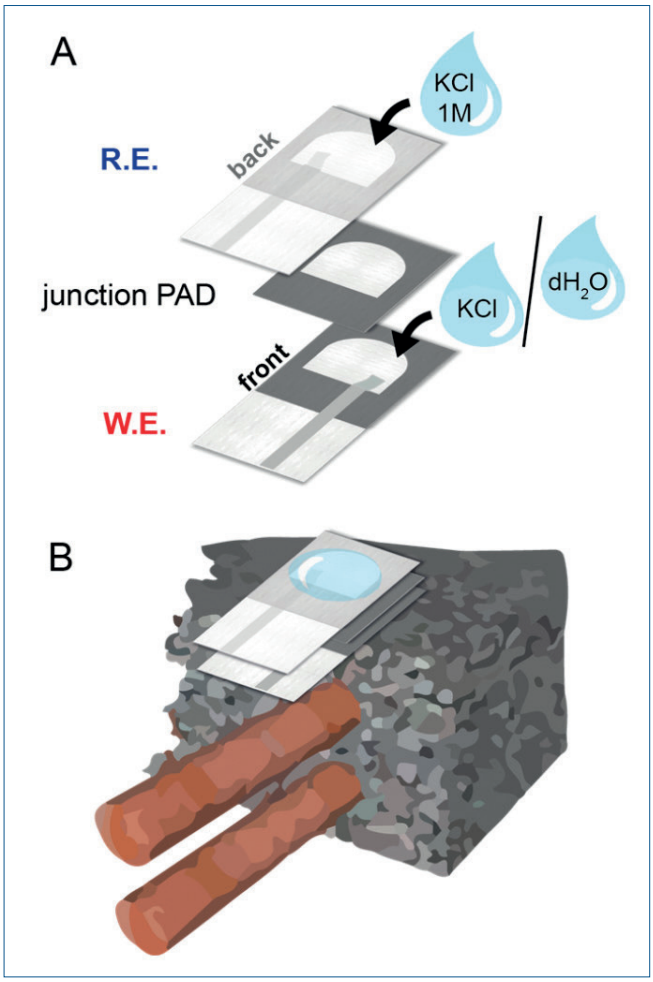


Fig. 6 - Sensore cartaceo basato su microfluidica verticale per la misura di ioni cloruro nel cemento armato nell'ambito della conservazione dei beni culturali. Ristampato con il permesso di **[27]** 2021 Elsevier

L'applicazione di sensori basati su carta in questo contesto ha permesso di realizzare dispositivi in grado di semplificare in modo significativo le operazioni di monitoraggio per le strutture in cemento armato. Infatti, uno dei metodi convenzionali richiede l'utilizzo di sensori potenziometrici, che sono tipicamente applicati sulla superficie del cemento mediante spugne imbevute di soluzioni per effettuare misure elettrochimiche **[24]**. L'utilizzo di sensori stampati su carta ha permesso di eliminare la necessità di tali materiali, risultando un substrato idoneo a consentire la misura potenziometrica posizionando direttamente i sensori sulla superficie del calcestruzzo. Questa ulteriore proprietà della carta è stata dimostrata consentendo l'applicazione di un sensore stampato su supporto di poliestere direttamente sulla superficie del cemento per il monitoraggio della probabilità di corrosione e del pH **[25]**, mentre sensori interamente stampati su carta sono stati ottenuti per la misura della probabilità di corrosione del cemento armato **[26]** e per la misura degli ioni cloruro **[27]** (Fig. 6). Tali sensori sono stati testati su opere realizzate in cemento armato, ovvero la Accumulazione Musicale di Arman (Milano) e varie strutture esposte al museo Giacomo Manzù (Ardea), confermandone l'applicabilità in condizioni reali. Ciò ha messo in luce ulteriori prospettive per l'utilizzo della carta, aprendo le sue applicazioni al monitoraggio di sostanze anche su superfici solide.

Sensori stampati su carta e mercato

La produzione dei sensori elettrochimici a livello industriale è cresciuta negli ultimi anni grazie alle proprietà vantaggiose che questi presentano a confronto dei metodi convenzionali analitici, dal basso costo e dalla possibilità di produzione in massa. Infatti, il mercato dei sensori elettrochimici è stato valutato a 6,19 miliardi di dollari nel 2019 ed è previsto che raggiunga gli 11,83 miliardi di dollari **entro il 2025**. L'introduzione della carta come materiale di supporto per la sensoristica dalle molteplici funzioni ha ulteriormente incentivato lo sviluppo industriale di sensori elettrochimici. Infatti, la versatilità di questo materia-

le, la sua biodegradabilità, la sua biocompatibilità, la facilità di modellazione e utilizzo, uniti al minor impatto ambientale ed economico che presenta la carta, hanno richiamato l'attenzione del settore industriale verso l'impiego di questo materiale di uso comune, ma in grado di offrire possibilità di impiego sofisticate **[28]**. Oltre a dispositivi basati su carta più classici, fondati su un rilevamento colorimetrico o su immunosaggi in configurazione *lateral-flow*, si può concludere che la sensoristica elettrochimica sviluppata su carta ha ormai gettato le basi per lo sviluppo di una nuova generazione di (bio)sensori elettrochimici, che sfruttano le proprietà della carta per realizzare strumenti sostenibili con elevate prestazioni analitiche.

BIBLIOGRAFIA

[1] S. Imperatives, Report of the World Commission on Environment and Development: Our common future, 1987, accessed 10 February 2022, 1-300.
[2] U.N. Desa, Transforming our world: The 2030 agenda for sustainable development, 2016.
[3] S. Armenta, S. Garrigues, M. de la Guardia, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2008, **27**, 497.
[4] P.M. Nowak, R. Wietecha-Posłuszny, J. Pawliszyn, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021, **138**, 116223.
[5] W. Dungchai, O. Chailapakul, C.S. Henry, *Analytical Chemistry*, 2009, **81**, 5821.
[6] E. Noviana, T. Ozer *et al., Chemical Reviews*, 2021, **121**, 11835.
[7] A.W. Martinez, S.T. Phillips *et al., Analytical Chemistry*, 2010, **82**, 3.
[8] W. Mazurkiewicz, M. Podrażka *et al., ChemElectroChem*, 2020, **7**, 2939.
[9] C. Pereira, C. Parolo *et al., Trends in Chemistry*, 2022, in press.
[10] B.S. Rubin, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2011, **127**(1-2), 27.
[11] D. Jemmeli, E. Marcoccio *et al., Talanta*, 2020, **216**, 120924.
[12] F. Arduini, S. Cinti *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2020, **156**, 112033.
[13] V. Caratelli, G. Fegatelli *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2022, **205**, 114119.
[14] F. Arduini, S. Cinti *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2019, **126**, 346.
[15] S. Cinti, C. Minotti *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2017, **93**, 46.
[16] N. Colozza, K. Kehe *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2019, **129**, 15.
[17] K.J. Land, D.I. Boeras *et al., Nature Microbiology*, 2019, **4**(1), 46.
[18] L. Fabiani, V. Mazzaracchio *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2022, **200**, 113909.
[19] Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19. **https://www.who.int/publications/i/item/cleaning-and-disinfection-ofenvironmental-surfaces-inthe-context-of-covid-19**, 2020, accessed 26 November 2020.
[20] L. Fiore, V. Mazzaracchio *et al., Microchemical Journal*, 2021, **166**, 106249.
[21] C. Strafella, V. Caputo *et al., Frontiers in neurology*, 2018, 701.
[22] V. Caratelli, A. Ciampaglia *et al., Biosensors and Bioelectronics*, 2020, **165**, 112411.
[23] N. Bagheri, V. Mazzaracchio *et al., Analytical Chemistry*, 2021, **93**(12), 5225.
[24] A.S.T.M. Standard, C876: Standard Test Method for Corrosion Potentials of Uncoated Reinforcing Steel in Concrete, 2009.
[25] N. Colozza, S. Tazzioli *et al., Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, **345**, 130352.
[26] N. Colozza, A. Sassolini *et al., ChemElectroChem*, 2020, **7**(10), 2274.
[27] N. Colozza, S. Tazzioli *et al., Analytical Chemistry*, 2021, **93**(43), 14369.
[28] A.M. López-Marzo, A. Merkoçi, *Lab on a Chip*, 2016, **16**(17), 3150.

Miniaturized (bio)Sensors Printed on Paper

This article highlights how the paper, a sustainable and commonly used material, combines unique properties capable of surprisingly implementing the performance of (bio)sensors. The use of the paper, indeed, allows for the design of customized devices for the measurement of analytes of interest in multiple fields of application, operating in the liquid phase, aerosol phase and on solid surfaces.

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.36

Martina Ciardo[a], Lucia Lammioni[a], Anna Lisa Imbriani[b]
[a]Ricerca e Sviluppo
[b]Responsabile Ricerca e Sviluppo
Biochemical Systems International, Arezzo
mciardo@biosys.it
annalisai@biosys.it

GLUCOMETRI: L'ALTRO OBIETTIVO DELLA RICERCA

I glucometri sono dispositivi medici-diagnostici in vitro (IVD) per l'autocontrollo che sfruttano la tecnologia biosensore per misurare la concentrazione di glucosio ematica. Questi strumenti sono quotidianamente utilizzati da persone diabetiche che basano sulle misure ottenute la terapia farmacologica. Uno degli obiettivi della ricerca è di rendere questi dispositivi alla portata di tutti, progettandoli in modo da renderne l'uso facile e sicuro, tutelando la salute del paziente.

Introduzione

Per dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) si intende un kit, un apparecchio o reagenti semplici o di tecnologia più avanzata per eseguire saggi su campioni prelevati dal corpo umano come sangue, urine, saliva o tessuti prelevati da biopsie, con diversi ambiti di applicazione che vanno dal laboratorio di analisi fino all'utilizzo domestico per autocontrollo (*self-testing*). In particolare, gli IVD self-testing sono pensati per effettuare analisi rapide e affidabili di screening o monitoraggio ad uso domestico, utilizzabili da operatori non specializzati. Questa tecnologia accessibile a tutti contribuisce a migliorare notevolmente la qualità di vita di persone affette da patologie croniche e non solo. L'importanza del loro ruolo è stata resa ancora più lampante agli occhi di tutti nel momento in cui il loro impiego ha consentito di effettuare screening rapidi, durante questi anni di pandemia da Sars-Cov-2 **[1]**.

Biochemical Systems International, con sede in provincia di Arezzo, è impegnata da oltre vent'anni nell'ambito dei biosensori come dispositivi medici diagnostici *in vitro* per autocontrollo, monitoraggio e diagnosi di malattie metaboliche e cardiovascolari, con particolare cura verso l'affidabilità del sistema e l'*usability*, cioè la capacità del sistema di essere utilizzabile da parte dell'utente in funzione del contesto, del livello culturale e del progetto iniziale di gestione del rischio di risultati non corretti.

La ricerca portata avanti dalla nostra azienda e dalle aziende nell'ambito di sviluppo di biosensori si concentra su tre principali aspetti. Primo tra questi è l'innovazione della tecnologia biosensore, trovando soluzioni migliori e alternative a quelle presenti sul mercato, proponendo nuovi materiali o nuove tecniche per la misurazione. In secondo luogo, la ricerca di nuovi analiti o marker di patologie croniche, sfruttando tecnologie già note o sviluppate appositamente. Infatti, lo sviluppo di nuove soluzioni per la diagnosi precoce dell'insorgenza di queste malattie è fondamentale sia per un trattamento efficace della patologia sia per la riduzione dell'impatto economico a carico del sistema sanitario. Proprio le patologie croniche in Italia, oltre ad essere un fenomeno in continua crescita, rappresentano la maggior parte della spesa sanitaria pubblica (secondo il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute pubblicato nel 2020) **[2]**. Infine, una buona parte della ricerca è dedicata ai dispositivi medici già sviluppati e commercializzati con l'obiettivo di migliorarne l'usability da parte del paziente e la sostenibilità economica e ambientale, nel rispetto delle normative previste per questo tipo di prodotti. Infatti, queste normative prestano sempre più attenzione sul definire standard elevati di qualità e sicurezza, come la tracciabilità dei prodotti e requisiti più stringenti per la valutazione clinica, con il fine di tutelare ancor più la salute degli utilizzatori.

I glucometri

Una delle patologie croniche per cui è reso necessario l'utilizzo di IVD a scopo di monitoraggio è il

diabete mellito, in quanto la costante misura della glicemia permette al paziente di effettuare terapie personalizzate, riducendo al minimo l'insorgenza di complicanze tipiche della malattia.
I sistemi di monitoraggio della glicemia sono presenti sul mercato dal 1967 e negli anni sono stati sempre più ottimizzati per l'accuratezza dei risultati ottenuti.
Il glucometro è un dispositivo diagnostico *in vitro* che misura la concentrazione di glucosio nel sangue. Questi dispositivi sono composti da strisce reattive e da strumenti con software dedicati in grado di registrare il segnale e restituire il valore di concentrazione sullo schermo. Il metodo di rilevazione può essere ottico o elettrochimico, sfruttando bioelementi in grado di riconoscere in modo specifico l'analita glucosio, generando un segnale misurabile proporzionabile alla sua concentrazione nel campione, grazie ad una reazione o alla formazione di un legame.
La maggior parte dei glucometri presenti sul mercato sono biosensori elettrochimici amperometrici o potenziometrici. Le strisce reattive sono composte da elettrodi stampati su supporti di plastica, realizzati depositando inchiostri conduttivi o semiconduttivi di elettroni o ioni sui quali è immobilizzato il bioelemento. Lo strumento è un potenziostato di piccole dimensioni, che funziona da trasduttore, in grado di applicare un potenziale o una corrente e registrare il segnale generato dall'interazione tra bioelemento e analita, grazie all'attività di un mediatore **[3]**. L'utilizzo di elettrodi stampati consente di limitare molto i costi rendendo questo tipo di strumento fruibile a tutti, tenendo in considerazione che ogni paziente quotidianamente può svolgere molteplici misure. Inoltre, la ricerca negli ultimi anni si sta concentrando sul rendere questi sistemi più sostenibili anche dal punto di vista ambientale, proponendo la carta come supporto alternativo alla plastica per gli elettrodi stampati **[4]**. Il design della striscia reattiva è pensato per avere una regione di contatto con lo strumento e un'area di reazione dove è immobilizzato il bioelemento. Sopra la superficie elettrodica, è posizionato un film adesivo di rivestimento, il quale crea un canale in corrispondenza dell'area di reazione per consentire una migliore applicazione del campione. I bioelementi più utilizzati per la realizzazione delle strisce, sia per un fatto pratico sia economico, sono gli enzimi. Generalmente le soluzioni enzimatiche sono costruite con enzimi che riconoscono come substrato il glucosio, glucosio ossidasi (GOD) o FAD-Glucosio deidrogenasi (FAD-GDH) (Fig. 1).

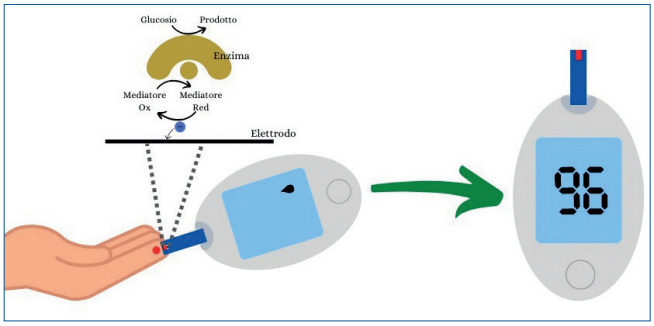


Fig. 1 - Glucometro. Rappresentazione del funzionamento della striscia reattiva e dello strumento. L'utente inserisce la striscia nello strumento ed applica il campione di sangue sul canale della striscia. Lo strumento applica un voltaggio sulla striscia per attivare la reazione chimica. La corrente generata è analizzata dallo strumento e mostrata sul display come concentrazione di glucosio

L'utente del glucometro è principalmente il paziente affetto da diabete mellito, in quanto la terapia personalizzata si basa sul monitoraggio della glicemia nel tempo. Il diabete mellito è un gruppo eterogeneo di patologie metaboliche croniche caratterizzate da elevati livelli di glucosio nel sangue a causa dell'insufficiente disponibilità di insulina nell'organismo, nel quale possiamo individuare le due più diffuse forme: diabete di tipo 1 e di tipo 2. Il diabete mellito di tipo 1 si manifesta fin dalla giovane età dell'adolescenza, mentre il diabete

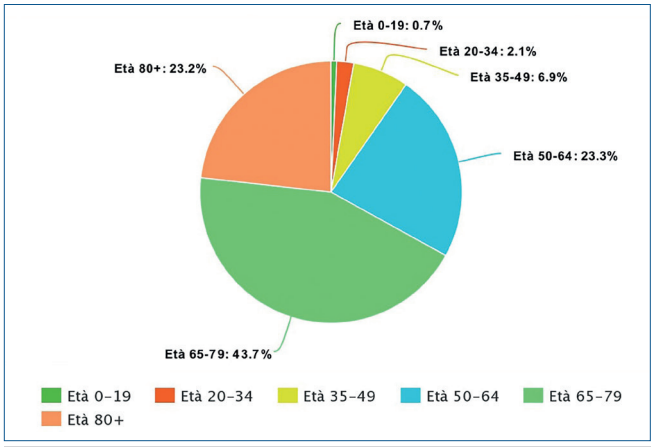


Fig. 2 - Caratteristiche demografiche dei pazienti con diabete mellito **[6]**

mellito di tipo 2 colpisce prevalentemente soggetti nell'età più adulta **[5]**. Infatti, in Italia nel 2019 più della metà dei pazienti affetti da diabete ha un'età superiore a 65 anni (Fig. 2).
Il monitoraggio di questa patologia prevede il controllo della glicemia fino a 5 volte al giorno nei casi più gravi e per questo motivo, la maggior parte dei glucometri sono concepiti per essere usati dal paziente stesso come strumenti di autocontrollo.
Infatti, la terapia farmacologica somministrata al paziente per mantenere la concentrazione di glucosio nel sangue a livelli fisiologici si basa proprio su queste misure, che devono essere più accurate possibili e non lasciare spazio a possibili errori di interpretazione.

I possibili problemi dei glucometri

L'ottimizzazione di questi strumenti negli anni ha coinvolto sia la ricerca di nuovi metodi di misurazione sia lo studio del loro design per agevolarne l'utilizzo da parte dei pazienti, per renderli sempre più affidabili ed accurati. Per poter fare ciò, è importante analizzare tutti i possibili problemi e loro conseguenze durante il ciclo di vita del prodotto, dalla progettazione alla realizzazione in larga scala, fino all'utilizzo da parte dell'utente finale. Tanti rischi legati all'uso potrebbero sembrare apparentemente innocui ma in realtà possono provocare gravi conseguenze alla salute del paziente. Ad esempio, se il paziente utilizza una striscia oltre la sua data di scadenza, l'accuratezza della misura non è più garantita. Considerato che spesso chi utilizza lo strumento non è un esperto, un risultato non corretto può essere preso per buono anche quando non coerente con lo stato clinico o con le terapie effettuate e provocare un ritardo della terapia o un dosaggio non corretto dei farmaci, causando danni a breve o lungo termine.
Inoltre, se la striscia richiede una quantità troppo elevata di sangue per il suo funzionamento, può rappresentare un problema poiché il campione applicato in fase di misurazione può non essere sufficiente, sottostimando il valore di glicemia reale. Oltre ciò, un campione elevato di sangue risulta più doloroso da prelevare soprattutto per i pazienti per i quali è necessario misurare la glicemia quotidianamente, anche più volte al giorno. Un altro problema legato all'utilizzo di questi dispositivi riguarda il rischio biologico dovuto alla manipolazione di campioni ematici, i quali possono essere fonte di trasmissione di malattie. Infatti, non sempre il paziente è in grado di effettuare in autonomia la misura ma può richiedere aiuto ad un parente o ad un operatore sanitario, che potrebbe essere soggetto a rischio di infezione. In aggiunta, non è da sottovalutare la leggibilità del risultato sullo schermo da parte del paziente poiché anche in questo caso, se non chiaro per motivi di leggibilità o di unità di misura, potrebbe portare ad un trattamento della patologia non corretto. Questi esempi sono solo alcuni dei possibili rischi legati all'uso e dei danni al paziente che devono essere tenuti in forte considerazione dalle aziende che commercializzano questo tipo di prodotti.

L'altro obiettivo della ricerca

Lo sviluppo continuo dei glucometri è rivolto alle risoluzioni di queste eventualità, riducendone il più possibile la loro frequenza. Per questo motivo la progettazione e la realizzazione del dispositivo deve essere orientata a garantire sempre il corretto utilizzo anche da parte di persone non esperte. Ad esempio, una striscia scaduta, che se usata può dare risultati sbagliati, può essere segnalata dal dispositivo con un messaggio di errore in modo da evitare il rischio che il paziente la usi. In merito a questa possibilità, un obiettivo della ricerca aziendale è quello di garantire la stabilità della striscia per il più lungo tempo possibile, intervenendo sulla formulazione della soluzione enzimatica o migliorando le modalità di conservazione. Per limitare i danni al paziente da misure non accurate, molto importante è l'utilizzo della più piccola quantità di campione per effettuare la misura, e ancor più questo danno può essere ridotto tramite un'aspirazione automatica del sangue per capillarità. Lo sviluppo di software più sofisticati consente allo strumento di segnalare attraverso messaggi di errore quando la quantità di sangue non è sufficiente, impedendo di fare la misura ed evitando al paziente di sbagliare la terapia. Questi aspetti, oltre che garantire la corretta applicazione da parte dell'utente e una misurazione attendibile, agevolano l'utilizzo quotidiano e limitano al massimo il dolore dato dal

Fig. 3 - Esempio di utilizzo del glucometro in un ambiente sanitario

prelievo di sangue. Per quanto riguarda il rischio biologico per l'utilizzo di sangue, la progettazione del glucometro deve tenere in considerazione la possibile contaminazione da infezioni sia dei pazienti che degli operatori, nel caso in cui il paziente non fosse autosufficiente o ospedalizzato (Fig. 3). Tutte le strisce sono pensate per essere monouso, mentre per quanto riguarda lo strumento è irrealistico sia dal punto di vista pratico che economico, utilizzarlo solo una volta. È necessario dunque disinfettare efficacemente lo strumento dopo ogni misura per almeno 30 secondi **[7]**. Ma è possibile limitare ancor più il rischio di infezione prevenendo le condizioni in cui questo si potrebbe verificare. Ad esempio, un fattore importante per limitare il rischio può essere la lunghezza della striscia, che determina la distanza da dove viene applicato il campione e lo strumento, evitando che quest'ultimo si contamini con il sangue. Un altro esempio riguarda la fase di smaltimento della striscia dopo la misura, in quanto il paziente o l'operatore può istintivamente rimuovere la striscia senza prestare attenzione alla possibilità che su quest'ultima siano rimaste tracce di campione **[7]**. È proprio per questo motivo che alcuni glucometri sono dotati di un sistema che permette di rimuovere la striscia in modo automatico tramite l'attuazione di un pulsante sullo strumento, evitando che la striscia venga toccata.

Considerato l'ampio target di popolazione a cui questi strumenti sono destinati in termini di età ed estrazione sociale, è importante che questi dispositivi siano pensati e progettati con un'interfaccia semplice e intuitiva. Infatti, una lettura del risultato mostrata in modo chiaro su uno schermo con caratteri grandi e facilmente leggibili e indicando l'unità di misura rende univoca l'interpretazione del risultato, senza incorrere in rischi per la salute del paziente. I nostri studi di impiego da parte dell'utente sugli strumenti confermano, inoltre, che la caratteristica della retroilluminazione migliora notevolmente la lettura del risultato da parte dell'utente, soprattutto per i pazienti ipovedenti. Gli strumenti più avanzati possiedono un sistema di lettura facilitato attraverso l'utilizzo di colori (blu, verde o rosso) o di sistemi di allarme per segnalare se il risultato ottenuto rientra nell'intervallo fisiologico oppure se rientra nei valori patologici. Anche questo contribuisce a garantire una giusta interpretazione del risultato da parte dell'utente, soprattutto se ha difficoltà nella lettura o nella comprensione dei numeri, minimizzando il rischio di sottovalutare o sopravvalutare la sua condizione clinica (Fig. 4) **[8]**.

Fig. 4 - Esempio di glucometro sul mercato

Conclusioni

I dispositivi medici diagnostici *in vitro* sono utilizzati nell'ambito clinico per diagnosticare e monitorare patologie croniche o infezioni. I glucometri sono solo un esempio di questo tipo di sistemi usati soprattutto da pazienti diabetici, in quanto devono misurare costantemente la concentrazione del glucosio nel sangue e, sulla base di queste misure, effettuare una terapia farmacologica. Proprio per questo motivo la loro progettazione deve rispondere alle esigenze dell'uso domiciliare e di utenti non specializzati, garantendone sempre l'affidabilità della misura e la sicurezza della salute del paziente. La ricerca delle aziende che operano in que-

sto settore non si concentra solo nello sviluppare nuovi metodi per la misurazione ma anche nel cercare nuove soluzioni per rendere questi sistemi sempre più sicuri e adatti a tutti. Nell'articolo sono stati discussi alcuni esempi di uso o di progettazione non corretta di questi sistemi che possono portare a gravi conseguenze per la salute del paziente. I rischi che si possono verificare devono essere sempre considerati, valutati e gestiti fin dal momento della progettazione del dispositivo e monitorati continuamente durante il suo ciclo di vita. Le esigenze di mercato e le nuove normative sono in continua evoluzione per migliorarne l'affidabilità.

BIBLIOGRAFIA

[1] N. Taleghani, F. Taghipour, *Biosens. Bioelectron.*, 2021, **174**, 112830.

[2] "Rapporto Osservasalute 2020 | Osservatorio sulla Salute", **https://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2020**

[3] A.S.S. Vasan, D.M. Mahadeo *et al., Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2013, **5**(1), 39.

[4] M. Moccia, V. Caratelli *et al., Biosensors & Bioelectronics*, 2020, **165** ,112371.

[5] F.M. Ashcroft, P. Rorsman, *Cell*, 2012, **148**, 1160.

[6] "21/11/2019 - Rapporto ARNO Diabete 2019," Sid Italia, **https://www.siditalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019**

[7] M. Jońca, F. Krotki, P. Tomasik, *Prim. Care Diabetes*, 2021, **15**(5), 848.

[8] M. Grady *et al., JMIR Diabetes*, 2018, **3**(1), e1.

Glucometers: the Other Side of the Research

Glucometers are IVD devices for self-testing using the biosensor technology to measure the glucose concentration in the blood. These devices are commonly used by diabetic patients who need to adjust their therapy depending on their blood sugar values. Therefore, making the glucometers available and easy to use for everyone has become one of the main goals of the current research in this field, with the aim of making them safe to protect the patient's health.

Jumpstart your laboratories

PROGETTIAMO, REALIZZIAMO E GESTIAMO IL TUO LABORATORIO DI RICERCA INNOVATIVO

Vuoi costruire, ristrutturare, traslocare, modificare o semplicemente rinnovare i tuoi laboratori scientifici? Labs2Life è il tuo partner di riferimento per seguirti dalla progettazione iniziale fino all'intera gestione operativa del tuo laboratorio.

PROGETTAZIONE

Servizi di progettazione specifica di laboratori scientifici personalizzati sulle esigenze tecniche, comprensivi di attività di valutazione iniziale, studi di fattibilità, design dei layout funzionali, analisi dei requisiti ed espletamento delle pratiche autorizzative.

REALIZZAZIONE

Servizi di esecuzione progettuale e realizzazione completa chiavi in mano di laboratori scientifici (di ricerca, analisi e controllo qualità, farmaceutici, a contenimento biologico, camere sterili, etc.), in GMP e in allineamento con le più recenti normative internazionali.

GESTIONE

Servizi integrati per la gestione completa del laboratorio, comprensivi di pulizie specialistiche, manutenzioni strumenti e impianti e logistica oltre a servizi di Qualità, Sicurezza e Ambiente e consulenza specialistica per lo sviluppo ed elaborazione piani formativi.

Scopri di più su come realizzare con noi il tuo laboratorio, sui nostri servizi e sull'innovativo progetto dei Laboratori di Ricerca Condivisi, spazi comuni dove condividere tecnologie e idee.

WWW.LABS2LIFE.COM INFO@LABS2LIFE.COM

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.42

Elena Lenci
Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff"
Università degli Studi di Firenze
elena.lenci@unifi.it

L'IMPORTANZA DELLA SINTESI ORIENTATA ALLA DIVERSITÀ E DELLA CHEMOINFORMATICA PER LA GENERAZIONE DI LIBRERIE DI MOLECOLE DI ALTA QUALITÀ

Lo screening fenotipico di librerie random è un approccio strategico per il drug discovery, soprattutto se le molecole sono tridimensionalmente complesse e strutturalmente diverse. Nel nostro gruppo di ricerca, nuovi eterocicli complessi, caratterizzati da elementi glico- e/o peptido-mimetici, vengono generati combinando approcci di Sintesi Orientata alla Diversità e di chemoinformatica.

La probabilità che una molecola dai primi stadi del *drug discovery* riesca a raggiungere le fasi finali di sperimentazione clinica è molto bassa. Per questo risulta chiaro come l'industria farmaceutica non possa basare le sue ricerche su poche strutture, ma abbia bisogno di poter produrre e testare ogni giorno un enorme numero di molecole, con metodi rapidi, semplici e poco costosi. Queste collezioni di molecole, chiamate *librerie*, si distinguono principalmente in due grandi gruppi, a seconda del tipo di drug discovery in cui vengono applicate. Nel primo approccio tradizionale, i chimici sintetici preparano delle *librerie focalizzate*, caratterizzate da molecole che condividono un chemotipo generale, progettato razionalmente sulla base dei dati cristallografici del target di interesse (Fig. 1, sinistra). Questo metodo ha permesso la sintesi di un enorme numero di farmaci ed è tuttora uno strumento fondamentale, soprattutto quando sono noti molti dati strutturali.

Il secondo approccio consiste nello screening fenotipico di *librerie random*, ovvero collezioni di molecole diverse tra loro, che vengono saggiate su sistemi complessi, come cellule tumorali o interi microorganismi, alla ricerca di un effetto fenotipico di interesse,

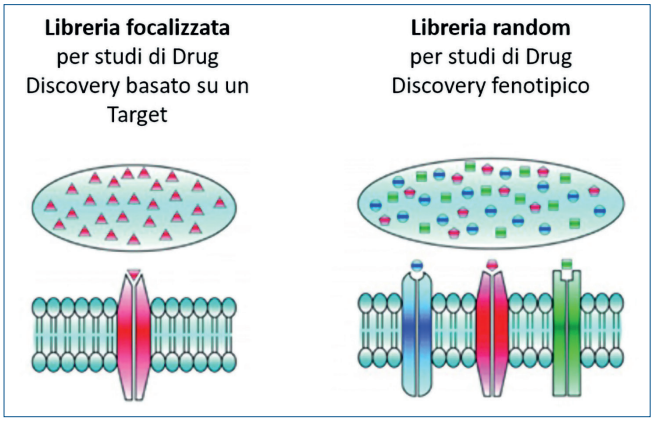


Fig. 1 - Sinistra: utilizzo di librerie focalizzate per studi di *drug discovery* tradizionale verso target validati; destra: utilizzo di librerie random o DOS per screening fenotipico

Elena Lenci è risultata vincitrice del Premio Junior alla ricerca Chimica Organica per le Scienze della Vita 2021 promosso dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

come l'arresto della crescita cellulare o la morte del microorganismo (Fig. 1, destra). Questo metodo non convenzionale sta ricevendo sempre più successo sia dall'industria farmaceutica che in accademia, in particolare per lo sviluppo di farmaci verso quelle patologie dove la ricerca biomedica non ha ancora individuato i target molecolari responsabili dello stato patologico. Per aumentare le probabilità che una molecola interagisca con uno dei target presenti nel sistema studiato, è importante che le molecole siano quanto più possibile diverse tra loro, ovvero che differiscano non solo per i pendagli (come nel caso delle librerie focalizzate), ma soprattutto anche per lo *scaffold* centrale, ovvero che siano in grado di esplorare aree molto vaste dello spazio chimico. Per ottenere librerie di questo tipo, agli inizi degli anni Duemila Stuart Schreiber ha sviluppato la Sintesi Orientata alla Diversità (DOS) **[1]**. In contrapposizione alla tradizionale sintesi orientata al target, questo tipo di strategia sintetica opera in modo da generare la massima diversità e complessità strutturale a partire da pochi semplici prodotti di partenza. Dato che gli sforzi sintetici non sono diretti verso un target ben validato, è importante che queste strategie siano caratterizzate da non più di 4-5 step sintetici, siano versatili (applicabili a un gran numero di substrati diversi) ed efficienti (con reazioni ad alte rese ed economicamente convenienti).

Nel gruppo di ricerca del Prof. Trabocchi, la DOS viene studiata a partire da zuccheri e amminoacidi, che vengono funzionalizzati in modo da poter essere applicati nella strategia chiamata Build/Couple/Pair. Questa consiste in: 1) una fase iniziale in cui vengono preparati i *building block* chirali, progettati con l'opportuno set di gruppi funzionali utili per i successivi passaggi, 2) una fase intermedia di *coupling* dove i prodotti di partenza vengono assemblati insieme e 3) una fase finale di *pairing* in cui vengono indotte sull'intermedio di coupling diverse reazioni di ciclizzazione intramolecolare in modo da generare strutture con scaffold molecolare diverso. L'utilizzo di derivati di zuccheri e amminoacidi come building block si è rivelato un approccio vincente per la DOS, non solo perché queste molecole sono ricche di gruppi funzionali sinteticamente utili, ma anche perché possiedono un intrinseco valore biologico che permette di portare nelle strutture finali elementi in grado di interagire con i target presenti in natura. Ad esempio, l'utilizzo del mannosio in una strategia Build/Couple/Pair ha permesso di generare in pochi passaggi sintetici sei scaffold molecolari diversi, tridimensionalmente complessi e caratterizzati da un gran numero di gruppi ossidrilici. Dall'applicazione di questa piccola libreria in un saggio fenotipico su cellule MDAMB231 è stata individuata la molecola furossazinica, che è in grado di arrestare il ciclo cellulare nella fase G0 (Fig. 2) **[2, 3]**. Questo è un risultato molto promettente perché le cellule MDAMB231 sono un modello per lo studio del carcinoma mammario triplo-negativo, un tipo di cancro molto aggressivo, che si sviluppa anche in giovane età e che non risponde alla terapia farmacologica attualmente disponibile.

Per poter valutare la qualità delle librerie ottenute mediante sintesi DOS, sia in termini di diversità sia di complessità strutturale dei composti sintetizzati, è importante utilizzare studi di tipo chemoinformatico, che possono essere sfruttati non solo per classificare e valutare le molecole sintetizzate, ma anche per decidere quale strada sintetica intraprendere, dopo aver valutato lo spazio chimico coperto da strutture di interesse. Il gruppo di ricerca del Prof. Trabocchi, in collaborazione con il Prof. Medina-Franco della National Autonomous University of Mexico **[4]**, utilizza la chemoinformatica per:

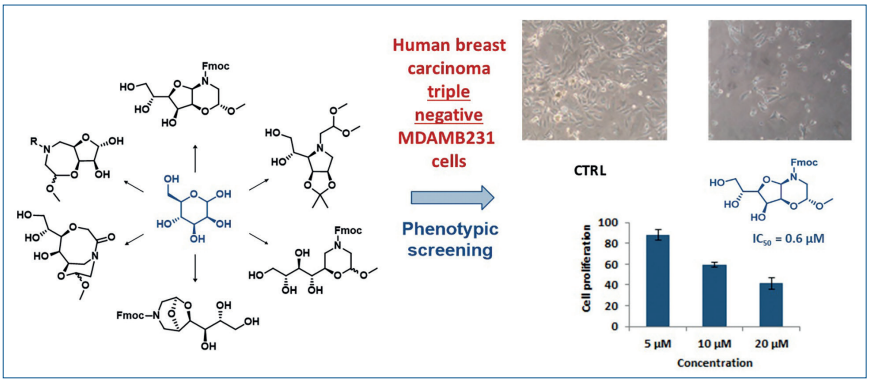


Fig. 2 - Identificazione della molecola furossazinica come induttore del blocco della crescita in cellule di carcinoma mammario triplo-negativo, mediante screening di tipo fenotipico di una libreria DOS derivante dal mannosio

1) analizzare sistematicamente database chimici alla ricerca di composti che contengono un certo chemotipo strutturale (come ad esempio il lattame o l'acetale), per definire e classificare lo spazio chimico che esse ricoprono;
2) correlare chemotipi ricorrenti con una precisa attività biologica osservata nelle molecole che li contengono;
3) implementare nuovi algoritmi per generare librerie virtuali seguendo precise strategie sintetiche, come la sintesi DOS, per aumentare la complessità tridimensionale e la diversità dei prodotti finali.

La chemoinformatica, nata nel campo del drug design, si sta sempre più affermando come strumento a sostegno della progettazione e sintesi di molecole, anche grazie al fatto che molti di questi strumenti sono ormai *user-friendly* e accessibili gratuitamente sul web **[5]**. Con l'avvento dell'intelligenza artificiale e dei big data, non è difficile immaginare come questa disciplina si dimostrerà un valido sostegno alla chimica sintetica di laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

[1] S.L. Schreiber, *Science*, 2000, **287**, 1964.
[2] E. Lenci, G. Menchi, A. Guarna, A. Trabocchi, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2182.
[3] E. Lenci, G. Menchi, A. Trabocchi, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 808.
[4] F.I. Saldivar-Gonzalez, E. Lenci, A. Trabocchi, J.L. Medina-Franco, *RSC Advances*, 2019, **9**, 27105.
[5] E. Lenci, R. Innocenti, G. Menchi, A. Trabocchi, *Front. Chem*., 2018, **6**, 522.

The Importance of the Diversity-Oriented Synthesis and Chemoinformatics for the Generation of High Quality Molecules Libraries

Phenotypic screening of random libraries is a winning approach in drug discovery, especially if molecules within the library are three-dimensionally complex and structurally different. In our research group, new complex heterocycles, containing glyco- and/or peptidomimetic moieties, are generated through a combination of Diversity Oriented Synthesis and chemoinformatics.

OZONE
TECHNOLOGIES
Chemical Industries

Tecnologia ad Ozono
Affidabilità
Innovazione
Personalizzazione
Post vendita in tutto il mondo

AERAQUE S.r.l.
Via F. Barbieri, 24/B - 27040 Pinarolo Po (PV) - ITALY
Tel: +39 0383 197 5439 - web: www.aeraque.com

AERAQUE

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.45

Manuel Orlandi
Dipartimento di Scienze Chimiche
Università degli Studi di Padova
manuel.orlandi@unipd.it

CORRELAZIONI MULTIDIMENSIONALI DI INTERAZIONI NON-COVALENTI

Le correlazioni multidimensionali sono un moderno strumento della chimica-fisica organica che fonda le sue radici nelle correlazioni lineari di energia libera. Lo sviluppo di questa tecnica nell'ambito della catalisi asimmetrica richiede specifici parametri capaci di descrivere il modo di interazione tra il catalizzatore ed il substrato. Qui viene data una breve descrizione di come si sia arrivati ad includere parametri per la descrizione di interazioni non-covalenti in queste correlazioni.

Le correlazioni lineari di energia libera (o Linear Free Energy Relationships, LFERs) sono una potente metodologia mediante la quale, quasi un secolo fa, ha preso slancio quella disciplina che oggi conosciamo come chimica-fisica organica. Le LFERs permettono di mettere in relazione la reattività con la struttura di una serie di composti chimici mediante la definizione di specifici parametri. Tali parametri descrivono i diversi gruppi o sub-unità molecolari che differenziano la serie in esame assegnando un valore numerico ad ognuno di essi. Questi assumono quindi un'importanza basilare dal momento che permettono di ottenere informazioni quantitative riguardo all'influenza che questi gruppi hanno sulla reattività chimica. LFERs quali l'equazione di Hammett, di Taft, o di Brønsted sono alla base della comprensione meccanicistica degli effetti elettronici e sterici di molte trasformazioni e processi catalitici (Fig. 1) **[1]**. Inoltre, una volta ottenuta una correlazione lineare, è possibile la predizione della reattività di molecole inizialmente escluse dalla serie di composti in esame mediante semplice estrapolazione, ammesso che il parametro per tale composto sia noto. Tuttavia, molte LFERs classiche soffrono di alcune limitazioni legate a disponibilità e facilità di derivazione dei parametri che contengono, specialmente per sistemi relativamente complessi.

L'utilizzo della chimica computazionale viene incontro a questa limitazione. Oggi, questa permette di calcolare le proprietà fisiche e strutturali di molecole organiche e inorganiche in modo accurato e relativamente rapido. Il gruppo di Sigman della University of Utah ha dimostrato che certi descrittori computazionali possono sostituire noti parametri sperimentali. Ad esempio, le frequenze vibrazionali di stretching C=O di una serie di acidi carbossilici aromatici correlano con i valori di σ di Hammett, mentre parametri sterici calcolati quali *Sterimol* o il *buried volume* possono essere usati in sostituzione dei parametri sterici di Charton o Taft. Inoltre, l'utilizzo di tecniche computazionali permette di calcolare un gran numero di parametri che possono essere inclusi in *correlazioni multidimensionali* (anche non-lineari, cioè di polinomi di grado superiore a 1), permettendo di inserire possibili effetti sinergici dovuti alla sostituzione simultanea di due o più sostituenti. In una qualche misura, questo approccio può quindi essere assimilato alle QSARs (Quantitative Structure-Activity Relationships), anche se queste impiegano parametri che tipicamente non permettono una immediata interpretazione meccanicistica (Fig. 1) **[2]**. Le regressioni multidimensionali introdotte da Sigman rappresentano una strategia che permette sia l'interpretazione dell'equazione modello per l'ottenimento di informazioni meccanicistiche, che

Manuel Orlandi è risultato vincitore del Premio Junior alla ricerca Chimica Organica nei suoi Aspetti Metodologici 2021 promosso dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

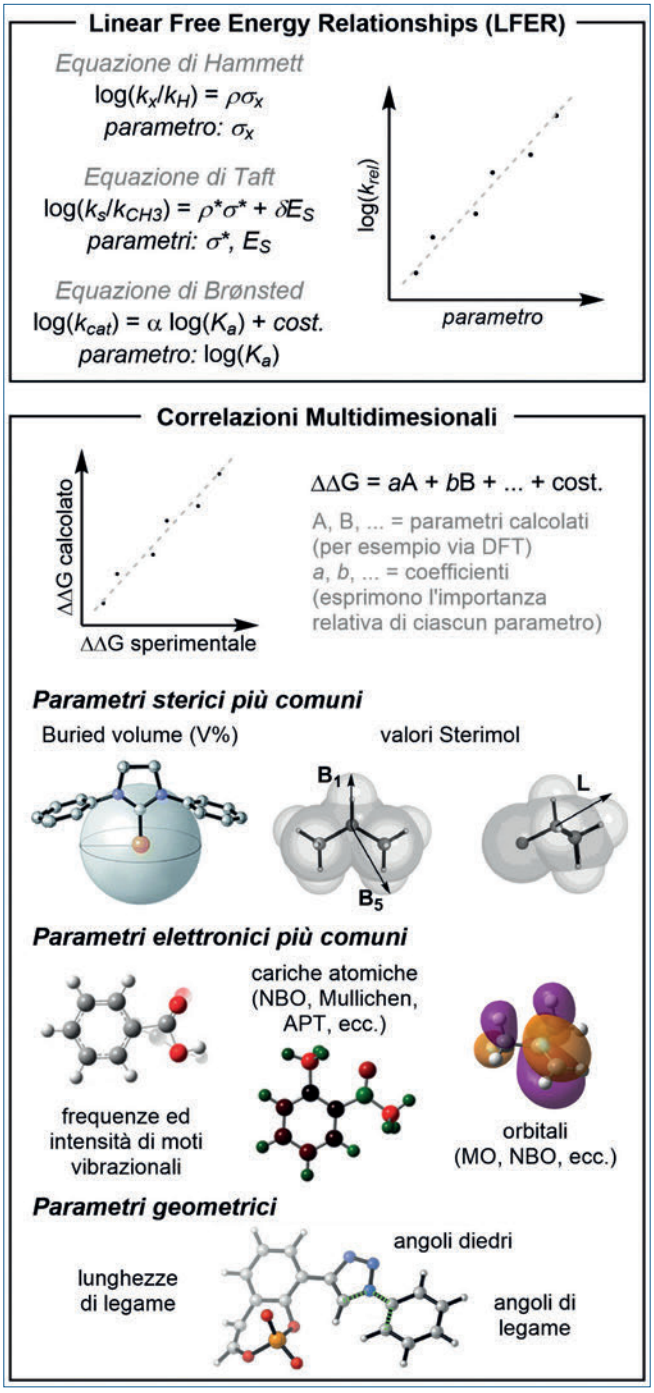


Fig. 1 - Esempi di LFERs classiche ed esempi di parametri computazionali utilizzabili in correlazioni multidimensionali

estrapolazione o predizione di reattività mediante valutazione virtuale di composti non ancora testati o sintetizzati. In questo contesto, l'osservabile sperimentale può essere una qualsiasi grandezza assimilabile ad un valore di ΔG, ΔG‡ o ΔΔG‡, ad esempio i rapporti isomerici (e.e., d.r., r.r.), TOF (turn-over frequency) o TON (turn-over number) ottenuti mediante una serie di catalizzatori differenti, oppure il potenziale redox di un gruppo di composti.

Nel 2016, ci siamo chiesti se questo approccio potesse permettere l'individuazione di interazioni non covalenti (INC) in catalisi asimmetrica. Queste hanno un ruolo fondamentale per l'induzione di enantioselettività in una molteplicità di trasformazioni catalitiche, quindi la capacità di individuarle, capirle e possibilmente manipolarle offre l'opportunità di ottimizzare tali trasformazioni mediante un approccio razionale piuttosto che per tentativi [3]. Tuttavia, l'identificazione di parametri capaci di descrivere INC viene complicata dalle modeste energie in gioco (0-2 kcal/mol) e dalla natura dinamica di queste interazioni. Per risolvere questo problema abbiamo inizialmente preso in considerazione la risoluzione di alcoli **1** mediata da basi di Lewis chirali quali **2a-2b** (Fig. 2) [4]. In questa trasformazione, il catalizzatore **2** si addiziona all'anidride propionica a generare l'intermedio attivato **3**, il quale è in grado di subire sostituzione acilica nucleofila da parte del substrato **1**. Essendo **3** un intermedio chirale, l'acilazione dei due enantiomeri (*S*)-**1** ed (*R*)-**1** potrà avvenire con energie di attivazione diverse risultando in un processo enantioselettivo in cui la selettività dipende anche dalle INC presenti ai TSs (*transition states*) **4**. Tali interazioni si riflettono in un ΔΔG‡ diverso a seconda della natura del catalizzatore **2** e del substrato **1**. Nel caso delle 28 combinazioni catalizzatore-substrato in esame, la selettività varia nell'intervallo s=6-117, corrispondente ad un range di energia ΔΔG‡=0,9-2,7 kcal/mol (in accordo con il Principio di Curtin-Hammett).

Con l'obiettivo di trarre informazioni qualitative e quantitative sulle INC presenti al TS di reazione mediante correlazioni multidimensionali, abbiamo valutato la capacità di diversi gruppi presenti nei substrati 1 di interagire con l'intermedio **4** derivante sia da **2a** che da **2b**. Questo è stato fatto mediante DFT ottimizzando la struttura di addotti non-covalenti 6 (π-stacking) tra **4** e i diversi gruppi arilici di **1** (studi preliminari hanno escluso l'interazione CH-π con i gruppi alchilici dal momento che queste presentano energie minori). Da tali strutture sono stati derivati due nuovi parametri: i) l'energia di interazione relativa (Eπ) e ii) la distanza di interazione (*D*π), che è rilevante

in quanto in grado di influenzare i requisiti geometrici del TS e di conseguenza il ΔΔG‡ (cioè la selettività).
In aggiunta a questi nuovi descrittori per la valutazione di INC sono stati calcolati altri parametri che tenessero conto dell'influenza sterica dei diversi gruppi arilici ed alchilici nei vari substrati **1**. A tale scopo sono stati utilizzati i parametri *Sterimol*, che descrivono lo spessore minimo (*B1*) e massimo (*B5*) del gruppo in esame, e la sua lunghezza (*L*). Applicando una regressione multidimensionale ai valori di selettività ottenuti per 28 diverse combinazioni di catalizzatori e substrati è stata ottenuta l'Eq. 1. Questo modello presenta quattro termini in cui sono inclusi quattro parametri. Due di questi sono *D*π e *E*π, che spiegano come l'interazione di π-stacking tra il gruppo arile del substrato ed il catalizzatore sia fondamentale per l'aumento della selettività in questa reazione. Inoltre, $B1_{Alk}$ (lo spessore minimo del gruppo alchilico del substrato) e $B5_{Ar}$ (lo spessore massimo del gruppo arilico del substrato) suggeriscono che anche l'influenza sterica di questi gruppi è importante per la differenziazione dei due enantiomeri. Tenendo conto di queste informazioni, è stato proposto un modello stereochimico che è schematizzato in Fig. 2.
Seppur semplice, questo esempio ha rappresentato un importante *proof-of-principle* per lo sviluppo delle correlazioni multidimensionali nel contesto della catalisi asimmetrica mediante l'inclusione di INC. Dopo questo, altri esempi sono seguiti che hanno portato alla razionalizzazione dell'enantioselettività osservata in una serie di reazioni complesse. Queste includono:

i) la fluorurazione enantioselettiva di alcoli allilici mediante catalisi in trasferimento di fase **[4]**;
ii) la diarilazione enantioselettiva di acrilati catalizzata da Pd **[5]**;
iii) l'amminazione ossidativa di isochinoline **[6]**.

In questi casi, il calcolo diretto del meccanismo di reazione e dei TS determinanti per la selettività senza una direzione data dalle correlazioni multidimensionali sarebbe stata proibitiva. In alcuni di questi casi studio, la combinazione delle due tecniche ha permesso di ottenere una mutua validazione dei risultati in cui conclusioni analoghe riguardanti il modello stereochimico in gioco sono state ottenute da correlazioni multidimensionali e calcolo diretto di TS. Dunque, con questi studi abbiamo dimostrato che seppur concettualmente semplici, le correlazioni

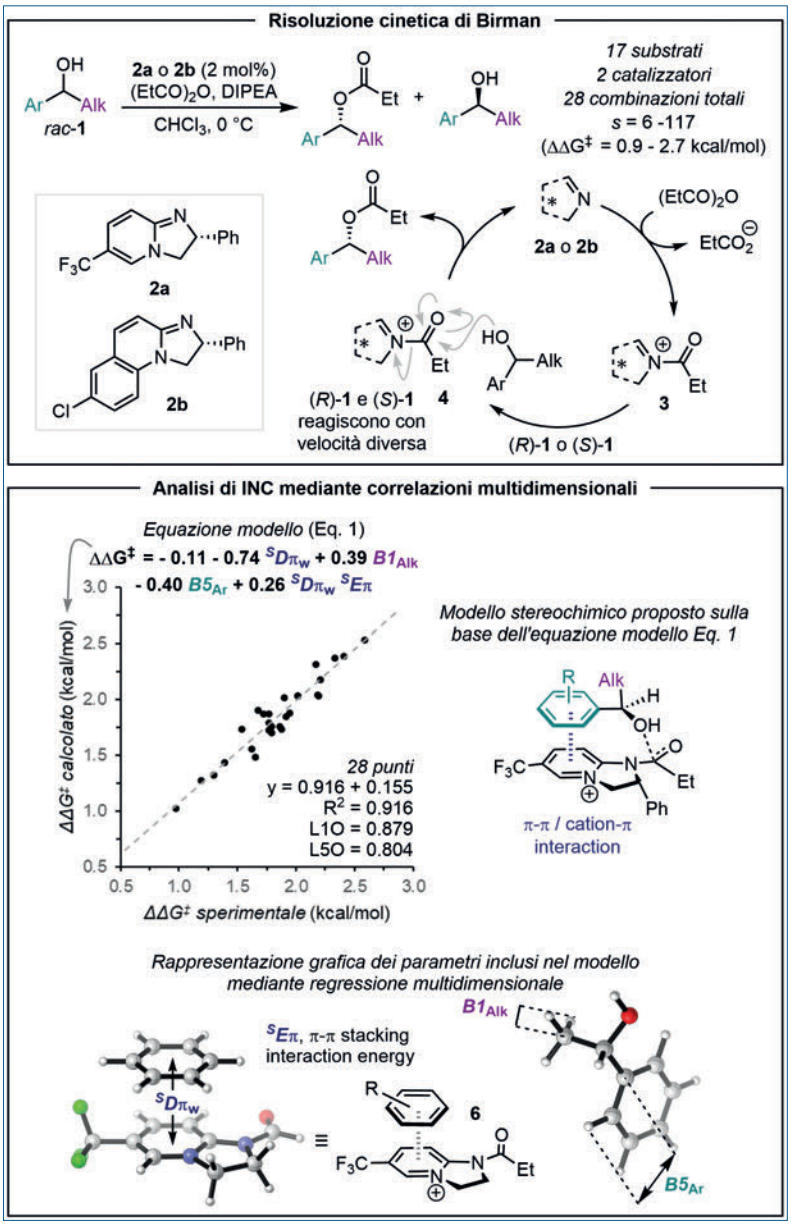


Fig. 2 - Studi preliminari sulla risoluzione cinetica di Birman per l'utilizzo di nuovi parametri atti alla descrizione di INC in catalisi mediante correlazioni multidimensionali

multidimensionali rappresentano un moderno strumento della chimica-fisica organica che permette la diretta razionalizzazione ed ottimizzazione di reazioni chimiche mediante la scelta oculata di parametri adatti alla descrizione del sistema in esame. In questo senso, il maggior limite posto dalla metodologia è dato dalla disponibilità di parametri che, grazie a tecniche computazionali sempre più avanzate ed accurate, viene per lo più ristretto alla creatività dell'operatore. Lo sviluppo di nuovi parametri adatti alla descrizione di INC ha permesso, ad esempio, di ottenere informazioni meccanicistiche per una serie di trasformazioni complesse alle quali sarebbe stato impossibile accedere in altro modo. Tali metodologie sono applicabili virtualmente ad una enorme varietà di ambiti della chimica, dando così ampio respiro a questo approccio moderno che fonda le sue radici alle origini della chimica-fisica organica.

BIBLIOGRAFIA

[1] D.A. Dougherty, E.V. Anslyn, Modern Physical Organic Chemistry, University Science Books, Herndon, 2005.

[2] C.B. Santiago, J.-Y. Guo *et al., Chem. Sci.*, 2018, **9**, 2398.

[3] M. Orlandi, *Physical Sciences Reviews*, 2020, **DOI: doi.org/10.1515/psr-2018-0090**.

[4] M. Orlandi, J.A.S. Coelho *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6803.

[5] M. Orlandi, M.J. Hilton *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 12688.

[6] M. Orlandi, F.D. Toste *et al., Ang. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 14080.

Multidimensional Correlation of non Covalent Interactions

Multidimensional correlation analysis is a modern tool in physical-organic chemistry that originates from classical linear free energy relationships. The development of this technique in the context of asymmetric catalysis required the establishment of new parameters capable of describing how the catalyst and the substrate interact. Here, a brief discussion about how we managed to include non-covalent interactions in such correlations is given.

Est modus in rebus

LIRA dal 1989

SENSORI DI MISURA DI PORTATA E PRESSIONE
PER APPLICAZIONI BIOTECH

SETRA 209

Il Modello 290 è la soluzione Setra per misurare la pressione con massima precisione nel processo farmaceutico ed alimentare.
Il sensore capacitivo in acciaio inossidabile 316L è progettato per funzionare senza riempimento di liquido.

Il suo ingombro ridotto e la precisione (±0,2% FS) coprono un'ampia gamma di campi di pressione che soddisfano sia la certificazione 3A che le condizioni ambientali CIP/SIP, rendendolo ideale per una notevole varietà di applicazioni.

L'ufficio tecnico di Lira srl
è a vostra disposizione per illustrarvi
le caratteristiche uniche degli strumenti

MFC BIOTECH BROOKS

La speciale linea MFC Biotech della serie SLA propone valvole di regolazione migliorate con campo scala di 250:1 per portate comprese tra 5 sccm e 150 slpm e di 150:1 per portate più elevate.

Il basso tasso di trafilamento (< 0.005 sccm) elimina la necessità di una valvola di intercettazione separata nel sistema di erogazione del gas, riducendo costi di acquisto di componenti e risparmiando tempo di progettazione, test e validazione.

Gli strumenti possono essere configurati in linea per Aria, CO2, N2 ed O2; in base alle esigenze di processo.

Lira s.r.l.

Via San Cristoforo, 97 - 20090 Trezzano sul Naviglio - MILANO
+39 02 4451031 - info@lirasrl.it

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.49

Anna Esposito
Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale
Università di degli Studi di Napoli "Federico II"
anna.esposito5@unina.it

L-IMMINOZUCCHERI COME NUOVI CANDIDATI TERAPEUTICI

Il problema dell'antibiotico-resistenza costituisce una grave minaccia per la salute pubblica ed impone l'urgente necessità di sviluppare nuovi farmaci. In questo lavoro abbiamo evidenziato le proprietà antimicrobiche e antinfiammatorie degli L-imminozuccheri, che potrebbero costituire dei validi candidati terapeutici in grado di intervenire sia contro le infezioni batteriche sia negli stati infiammatori.

L'uso improprio ed eccessivo di antibiotici, unitamente alla capacità intrinseca dei batteri di formare biofilm resistenti ai farmaci convenzionali, ha favorito l'insorgenza di patogeni multi-resistenti e difficili da trattare farmacologicamente **[1]**. La resistenza agli antimicrobici è un problema particolarmente serio soprattutto per il trattamento di infezioni in pazienti immunocompromessi o in presenza di condizioni croniche, come fibrosi cistica (FC) e bronchiectasie non correlate alla FC, in cui le ricorrenti infezioni batteriche e l'infiammazione polmonare cronica sono la causa principale di morte **[2]**. Mentre fino agli anni Settanta il fenomeno dell'antibiotico-resistenza era tenuto sotto controllo, grazie alla continua messa in commercio di nuovi farmaci, negli ultimi decenni la ricerca in quest'ambito è stata limitata, rendendo quindi necessario identificare nuovi agenti terapeutici per far fronte a questa grave minaccia globale **[1]**. In quest'ambito, gli imminozuccheri possono essere considerati dei validi e promettenti candidati.

Gli imminozuccheri sono glicomimetici, di origine naturale o sintetica, in cui una funzione amminica sostituisce l'atomo di ossigeno endociclico del corrispettivo carboidrato (Fig. 1) **[3]**.

Grazie alla loro eccellente capacità di agire come modulatori dell'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati, come glicosidasi e glicosiltransferasi, gli imminozuccheri possono essere considerati la classe più importante e promettente di glicomimetici descritti fino ad ora **[4]**. A testimonianza dell'elevato potenziale farmacologico di questi composti, negli ultimi decenni sono stati approvati tre farmaci imminosaccaridici, il Glyset® che viene usato per il trattamento del diabete di tipo 2, lo Zavesca® (noto anche come Miglustat) ed il Galafold®, entrambi utilizzati per il trattamento di malattie rare (Fig. 1). Molti altri imminozuccheri sono stati identificati come candidati terapeutici per il trattamento di diverse malattie quali tumori maligni, infezioni virali e altre malattie genetiche, inclusa la FC **[5]**. Nonostante le interessanti proprietà farmacologiche possedute dagli imminozuccheri, il loro uso in terapie a lungo termine è spesso accompagnato da numerosi effetti collaterali, dovuti alla loro scarsa selettività *in vivo*, che in genere ne ostacola l'approvazione come farmaci. Al contrario, gli L-imminozuccheri (Fig. 1), immagini speculari non sovrapponibili dei naturali D-imminozuccheri, hanno mostrato una maggiore selettività verso specifici enzimi superando, in alcuni casi, il potenziale farmacologico dei loro D-enantiomeri **[6]**.

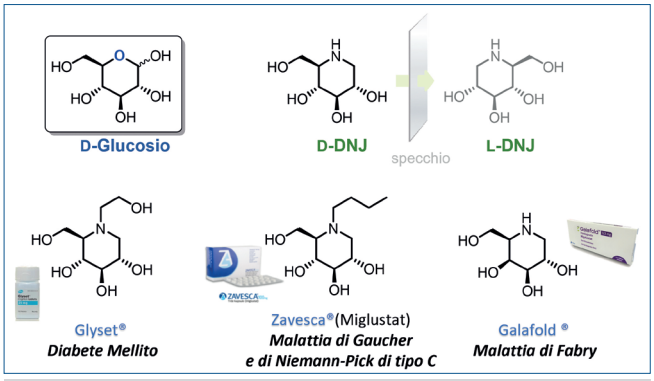


Fig. 1 - Imminozuccheri: mimici dei carboidrati (in alto). Farmaci a base di imminozuccheri attualmente in commercio

Anna Esposito è risultata vincitrice del Premio Tesi di Dottorato Chimica Organica per le Scienze della Vita 2021 promosso dalla Divisione di Chimica Organica della SCI.

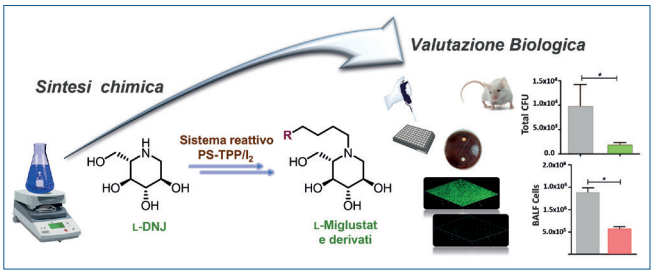


Fig. 2 - Sintesi di *N*-alchil *L*-imminozuccheri e valutazione biologica come agenti antinfiammatori e antibatterici

Sulla base di questi dati, negli ultimi anni il nostro gruppo di ricerca, guidato dalla Prof. Annalisa Guaragna, si è occupato della sintesi di L-imminozuccheri al fine di esplorare il ruolo svolto dalla chiralità sulle proprietà farmacologiche di queste molecole. In particolare, in questo lavoro sono stati sintetizzati L-Miglustat (enantiomero del farmaco Zavesca) e una serie di suoi derivati *N*-alchilati, al fine di valutarne il potenziale terapeutico per il trattamento delle infezioni batteriche e dell'infiammazione polmonare in FC (Fig. 2).
La sintesi delle molecole *target* è stata effettuata mediante inserzione della catena alchilica sulla funzione amminica del *core* iminosaccaridico di L-DNJ, un imminozucchero non naturale sintetizzato attraverso una procedura *de novo* **[7]**. Le catene alchiliche sono state invece preparate mediante una metodologia ampiamente utilizzata nei nostri laboratori e che prevede l'uso del sistema trifenilfosfina polimerica/iodio (PS-TPP/I_2) **[7, 8]**.
Gli *N*-alchil L-imminozuccheri sintetizzati sono stati valutati *in vitro* e *in vivo* per il loro effetto sulla risposta infiammatoria da *P. aeruginosa* (l'infezione polmonare predominante in FC), da soli o in combinazione sinergica con i loro D-enantiomeri, mostrando risultati molto promettenti. In particolare, uno studio approfondito dell'attività di L-Miglustat *in vivo*, su modelli murini di infezione acuta da *P. aeruginosa* ha mostrato la sua capacità di ridurre il numero di granulociti neutrofili e di aumentare quello dei macrofagi alveolari, evidenziando quindi interessanti proprietà antinfiammatorie per questa classe di composti **[5]**. Gli stessi composti sono stati valutati per il loro potenziale antimicrobico nei confronti di diversi batteri Gram-positivi e negativi. Studi *in vitro* hanno mostrato la capacità di alcuni imminozuccheri, in particolare i derivati a più lunga catena, di agire come inibitori della crescita, della formazione del biofilm o dell'espressione di fattori di virulenza di batteri quali *S. aureus* e *P. aeruginosa* **[9]**. L'effetto antibatterico è stato anche confermato da studi *in vivo* che hanno mostrato come alcuni *N*-alchil L-imminozuccheri siano in grado di ridurre la carica microbica e migliorare la *clearance* batterica in modelli murini. Questi risultati suggeriscono chiaramente il potenziale farmacologico degli L-imminozuccheri che, quindi, possono rappresentare non solo una valida alternativa agli antibiotici convenzionali per il trattamento di infezioni batteriche ma, grazie anche alle loro proprietà antinfiammatorie, portare allo sviluppo di candidati terapeutici in grado di trattare sia infezioni che infiammazioni e fornire una valida soluzione soprattutto per malattie croniche come la FC.

Ringraziamenti
Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica Italiana (FFC), progetti #23/2018, #20/2019 e #13/2020 (adottato da Gruppo di Sostegno FFC di Milano Magenta e di Crotone "Vita in te ci credo", Delegazioni FFC di Treviso Montebelluna, di Imola Romagna e di Monterotondo Roma). L'autrice ringrazia la FFC per averla finanziata con borse e assegni di ricerca (#23/2018, #20/2019, #13/2020).

BIBLIOGRAFIA

[1] WHO. **https://www.who.int/news/item/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows**
[2] M. Shteinberg *et al., Lancet*, 2021, **397**, 2195.
[3] P. Compain, O. Martin, Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications, Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2007, ISBN 9780470517437.
[4] R.J. Nash *et al., Future Med. Chem.*, 2011, **3**, 1513.
[5] A. Esposito, D. D'Alonzo *et al., Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**, 3353.
[6] D. D'Alonzo, A. Guaragna *et al., Curr. Med. Chem.*, 2009, **16**, 473.
[7] M. De Fenza, D. D'Alonzo, A. Esposito *et al., Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **175**, 63.
[8] A. Esposito, D. D'Alonzo *et al., Mar. Drugs*, 2020, **18**, 572.
[9] E. De Gregorio, A. Esposito *et al., Antibiotics*, 2020, **9,** 362.

L-Iminosugars as Novel Therapeutic Agents
Nowadays identification of novel antimicrobial agents is an urgent need to face with the global threat of the antibiotic-resistance. Herein we demonstrated the antibacterial and anti-inflammatory properties of unnatural L-iminosugars, suggesting their potential to act as novel therapeutics addressing both bacterial infections and inflammation.

AGICOM S.r.l.
ADVERTISING SALES AGENCY
GRAPHIC IDEAS
CONSULTING
MARKETING

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ PER QUESTA RIVISTA

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.52

Alberto Giaconia[a], Silvano Tosti[b], Giampaolo Caputo[c], Alfonso Pozio[a]
[a]ENEA, Centro di Ricerche Casaccia, Laboratorio TERIN-PSU-ABI, Roma
[b]ENEA, Centro di Ricerche Frascati, Laboratorio FSN-FUSTEC-TEN, Frascati (RM)
[c]ENEA, Centro di Ricerche Casaccia, Laboratorio TERIN-STSN-ITES, Roma
alberto.giaconia@enea.it

COMBUSTIBILI "GREEN" DA RIFIUTI ED ENERGIE RINNOVABILI

Questo articolo descrive un processo innovativo per la valorizzazione dei rifiuti solidi con matrice carboniosa. Il processo, applicabile alla frazione indifferenziata e umida come pure a plastiche non riciclabili e a combustibili da rifiuto (CDR), è in grado di produrre combustibili eco-sostenibili attraverso l'uso di energie rinnovabili.

Introduzione

Il problema dello smaltimento dei rifiuti si sta facendo sempre più pressante. Sebbene da anni siano state sviluppate tecnologie per la lavorazione e la valorizzazione dei rifiuti, a oggi è ancora estremamente complicato sfruttare efficacemente tali tecnologie e al tempo stesso ottenere un consenso sociale. Attualmente, infatti, i più comuni metodi di trattamento dei rifiuti soffrono del problema delle emissioni di sostanze nocive nell'ambiente e, per questo, incontrano l'ostilità della popolazione che vive nelle vicinanze dei siti dove dovrebbero sorgere i relativi impianti. Inoltre, molti dei trattamenti dei rifiuti non comportano un significativo guadagno dal punto di vista energetico.
In questo articolo viene presentato un processo innovativo di trattamento di rifiuti solidi a matrice carboniosa, con ridotto impatto ambientale ed elevata valorizzazione energetica. In primo luogo, il processo sviluppato non comporta emissioni gassose inquinanti da parte dell'impianto di trattamento, quali, ad esempio, diossine. Il processo consente, inoltre, una piena valorizzazione del rifiuto, producendo combustibili gassosi eco-sostenibili, come idrogeno e/o biometano, il cui valore energetico risulta superiore a qualsiasi combustibile direttamente ricavabile dal rifiuto stesso (ad es. CDR o altri materiali plastici eterogenei non facilmente riciclabili come il plasmix). Infine, il processo consente l'immagazzinamento di energia rinnovabile utilizzando lo stesso rifiuto quale mezzo di stoccaggio dell'energia sotto forma di combustibili eco-sostenibili. Nel complesso, il processo permette di recuperare energia da rifiuti parzialmente differenziati (da cui vengono eliminati vetro e metalli) e di produrre, a discrezione, idrogeno e/o biometano. Secondo la normativa italiana, tra le fonti rinnovabili vengono inclusi anche biomasse e rifiuti inorganici e organici; pertanto tali prodotti (H_2 e CH_4) sono da considerarsi come "combustibili verdi", perché ottenuti con l'utilizzo di una fonte energetica rinnovabile (ad es. energia solare) e rifiuti, senza comportare l'emissione d'inquinanti nell'ambiente.

Descrizione del processo

Processi di idrogassificazione

A differenza dei comuni processi di gassificazione e combustione, il processo si basa su uno stadio di "idrogassificazione" (HG) che consiste nel trattare il rifiuto grezzo (anche umido) con idrogeno.
La possibilità di produrre metano attraverso l'idrogassificazione dei rifiuti a matrice carboniosa è nota da tempo. La reazione chimica, a partire da un materiale con formula generica $C_xH_yO_z$ è la seguente:

$$C_xH_yO_{z(solido)} + (2x+z-0{,}5y)H_{2(gas)} \rightarrow xCH_{4(gas)} + zH_2O_{(gas)} \quad (\Delta H^0_{298K}<0)$$

Il processo è generalmente condotto con eccesso di idrogeno e, quindi, in atmosfera riducente; ciò permette di limitare drasticamente la formazione di

composti tossici, quali ad esempio diossine e furani. Questo trattamento rientra tra i processi "*waste-to-energy*", in quanto permette la trasformazione di un rifiuto in un combustibile di ampio utilizzo (gas naturale sintetico) che può essere considerato di natura "verde" in quanto ricavato da una biomassa. Il gas prodotto ha caratteristiche molto simili a quelle del gas naturale e, in relazione alle condizioni operative adottate, può essere immesso nella rete del metano direttamente o attraverso semplici ulteriori processi di purificazione.

Steam reforming del metano

L'idrogeno necessario per alimentare il processo di idrogassificazione può essere generato all'interno dello stesso processo mediante uno stadio *steam reforming* (SMR) di nuova generazione alimentato mediante energie rinnovabili e senza combustione, quindi ad "emissioni zero".
Ad oggi la quasi totalità dell'idrogeno prodotto è ottenuta mediante *steam reforming* del metano (generalmente gas naturale) mediante un processo termo-catalitico con catalizzatori a base di nichel, basato sulla seguente reazione chimica:

$$CH_4 + H_2O \rightarrow CO + 3H_2$$
(SMR, ΔH^0_{298K}= +206 kJ/mol, 850-950 °C)

Il metano alimentato viene pertanto purificato dai contaminanti (possibili disattivanti per i catalizzatori utilizzati) e miscelato con vapor d'acqua prima di entrare nel reattore catalitico. La reazione è molto endotermica ed è comunemente realizzata in grossi forni industriali dove si raggiungono le elevate temperature di processo mediante combustione di combustibili gassosi. La miscela prodotta, costituita da CO e H_2 (gas di sintesi), viene raffreddata e inviata a reattori di *Water-Gas Shift* (WGS) dove si realizza la seguente reazione che consente di convertire il CO in CO_2 e incrementare, così, la produzione di idrogeno:

$$CO + H_2O \rightarrow CO_2 + H_2$$
(WGS, ΔH^0_{298K} = -41 kJ/mol, 200-450 °C)

Nonostante sia il processo di produzione di idrogeno con maggiore diffusione industriale e maggiori rese di conversione, lo SR soffre del limite dell'elevata endotermicità. A tale riguardo, da diversi anni si sta valutando la possibilità di alimentare il processo di *steam reforming* con calore ad "emissioni zero", ad esempio attraverso quello derivato da impianti solari o da elettricità prodotta da altre fonti a basso impatto ambientale **[1, 2]**.

Processo integrato

In Fig. 1 è mostrato uno schema semplificato del processo nel caso in cui il trattamento del rifiuto a matrice carboniosa viene interamente destinato alla produzione di idrogeno.
Il metano prodotto nell'idrogassificazione viene pertanto trattato in un processo di reforming termo-catalitico sostenuto con calore proveniente da fonti rinnovabili (*reforming* elettrico oppure reforming solare) ottenendo i seguenti prodotti:
- CO_2 in forma concentrata (differentemente da quella ottenuta da combustione) facilmente separabile per essere eventualmente trasportata e riutilizzata;
- idrogeno (H_2) in quantità superiori rispetto a quanto necessario per il processo di idrogassificazione.

Ne deriva, quindi, una produzione "netta" di idrogeno che potrebbe essere immesso in un mercato emergente fortemente promosso dal piano di resilienza, ad es. nel settore della mobilità sostenibile o in processi "*hard to abate*".

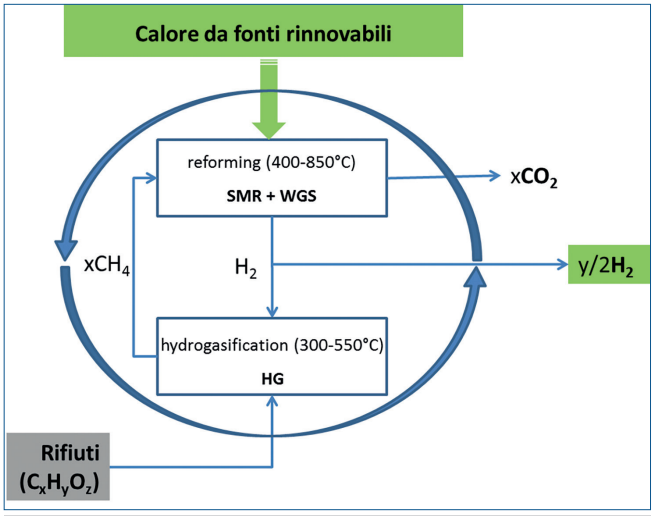


Fig. 1 - Schema semplificato del processo di conversione dei rifiuti in idrogeno

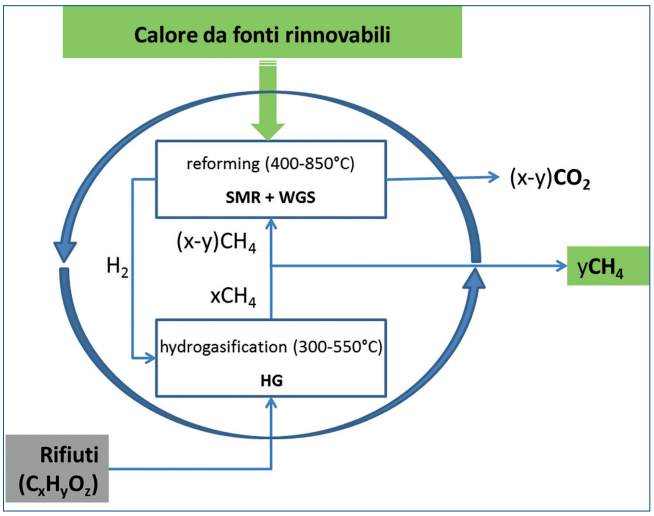


Fig. 2 - Schema semplificato del processo di conversione dei rifiuti in metano

In Fig. 2 è mostrato uno schema dello stesso processo, questa volta destinato alla produzione di metano: in tal caso soltanto una frazione del CH_4 prodotto nell'idrogassificatore verrà inviata al *reforming*, ovvero quella che consente di generare l'idrogeno necessario per sostenere l'idrogassificazione stessa, ottenendo così una produzione "netta" di metano da immettere nell'attuale mercato energetico (rete gas o per autotrazione).

Nelle Fig. 1 e 2 non è indicata l'eventuale aggiunta di acqua, che sarebbe vaporizzata nel processo di *steam reforming* (SMR + WGS), qualora l'umidità già presente del rifiuto fosse insufficiente. Va inoltre precisato che la corrente gassosa ricca in metano prodotta nell'unità HG potrebbe contenere tracce di inquinanti (ad es. acido cloridrico, ammoniaca, acido solfidrico ecc.) provenienti da composti clorurati, azotati e solforati presenti nel rifiuto grezzo. Tali impurità verranno abbattute prima che la corrente gassosa arrivi al reattore di *reforming*.

Il problema del processo tradizionale di termovalorizzazione dei CDR deriva dalle limitazioni ad utilizzare materiali esenti da composti clorurati perché questi ultimi nella combustione sono tra i principali responsabili della formazione di diossine; l'utilizzo dell'idrogassificazione a basse temperature (sotto 500 °C e preferibilmente 300 °C) dovrebbe ridurre o eliminare del tutto questo problema [3, 4].

Va evidenziato inoltre che lo stesso impianto potrà essere utilizzato in modo flessibile per ottenere la produzione di solo idrogeno, solo metano, oppure miscele metano/idrogeno a composizione controllata.

Analisi preliminare

La Fig. 3 mostra il *flow sheet* del processo destinato alla sola produzione di idrogeno. L'analisi è stata effettuata utilizzando il programma di simulazione d'impianto PRO/II™ [5] che permette di determinare le composizioni dei prodotti delle reazioni di idrogassificazione di un ipotetico rifiuto a matrice carboniosa (in questo caso associabile a un CDR) con l'idrogeno, assumendo che vengano raggiunte le condizioni di equilibrio termodinamico.

La composizione tipica del CDR può variare molto in base alla sua provenienza. La Tab. 1 assume una composizione di un CDR che potrebbe derivare da una massa eterogenea nella quale prevale una frazione organica con composti polimerici come polietilene, polipropilene, polietilentereftalato (PET), polivinilcloruro (PVC), polimeri azotati (soprattutto derivati da tessuti, come nylon) e solforati, oltre a sostanze aromatiche.

Dal punto di vista chimico, la complessità e l'eterogeneità del CDR alimentato è stata modellizzata considerando una miscela di composti di riferimento ideali di varia natura, i quali possiedono gli stessi gruppi funzionali presenti genericamente

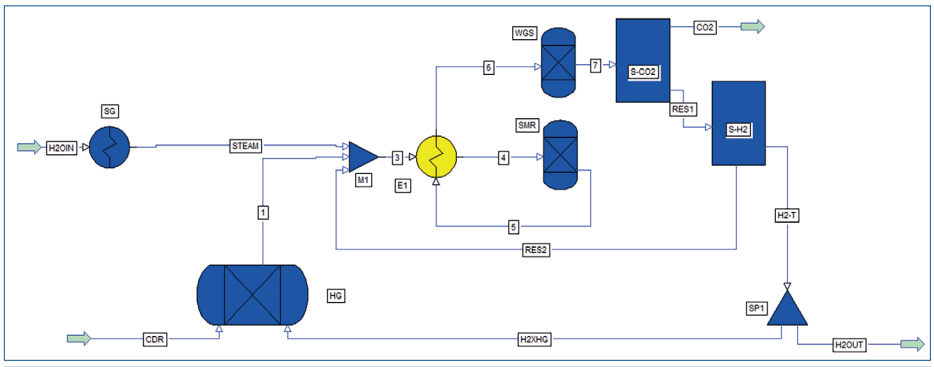


Fig. 3 - Flow sheet del processo

Composizione elementare	CDR % in peso
C	55,2%
O	37,4%
H	6,5%
N	0,6%
S	0,1%
Cl	0,2%

Tab. 1 - Composizione elementare di CDR secco privo di ceneri (*dry ash free*)

in tali materiali, ovvero catene alifatiche, anelli aromatici e gruppi esterei, tracce di composti organici clorurati, azotati e solforati.
Si assume che il reattore HG operi a 300 °C e 10 bar e che le unità a valle del reattore operino a 10 bar, trascurando le perdite di pressione delle correnti attraverso le varie unità. Inoltre, le prestazioni del reattore HG sono state analizzate secondo criteri di minimizzazione dell'energia libera dell'intero sistema, i cui prodotti, oltre a quelli presenti nel CDR di partenza e all'idrogeno, possono essere CH_4, H_2O, CO, CO_2, HCl, NH_3, H_2S.
La corrente ricca in CH_4 uscente dal reattore HG è miscelata con vapor d'acqua surriscaldato a 250 °C e 10 bar. Alla stessa miscela è, inoltre, aggiunta una corrente gassosa contenente eventuali residui di H_2 non recuperato, oltre a CH_4 e CO non convertiti rispettivamente nei reattori SMR e WGS. In più, si assume che il reattore SMR sia alimentato con una corrente gassosa caratterizzata da un rapporto molare "*steam-to-carbon*" H_2O/CH_4 pari a 3,0.
Infine, è stato stabilito che i reattori SMR e WGS operino a 850 °C/10 bar e 350 °C/10 bar, rispettivamente.
Qualora la corrente in uscita dall'idrogassificatore contenga un tenore eccessivo di potenziali inquinanti o veleni per i catalizzatori dei reattori SMR e WGS (ad es. composti azotati, clorurati, solforati ecc.), si renderà necessaria la presenza di un'unità di purificazione per abbatterne il contenuto. È preferibile che tale unità di purificazione operi a temperature elevate (>200 °C) allo scopo di evitare la condensazione del vapore d'acqua residuo con gli ovvi vantaggi in termini di produttività ed efficienza energetica.
La corrente in uscita dal reattore WGS è inviata ad un'unità di separazione che estrae CO_2 gassosa trasportandola all'esterno dell'impianto; la miscela gassosa purificata da CO_2 è inviata ad un'unità di separazione ed estrazione dell'idrogeno. La corrente residua, composta da H_2 non recuperato, acqua, CH_4 e CO non reagiti, viene fatta ricircolare nel reattore SMR.
Dall'analisi preliminare del *flow sheet* risulta un rapporto ponderale tra CDR alimentato e idrogeno prodotto pari a 10:3 (circa 10 t/giorno di CDR possono produrre 3 t/giorno di H_2).
Nel complesso il processo richiede 30,58 MWh/giorno (=1.274 kW) di potenza da fonte termica rinnovabile per produrre una quantità di combustibile "pulito" corrispondente ad una potenza di 93,36 MWh/giorno (=3.890 kW) calcolata considerando il potere calorifico (inferiore) dell'H_2. Il processo comporta pertanto un "guadagno netto" superiore al 200% in termini di valorizzazione dell'energia rinnovabile, molto superiore rispetto a quanto ottenibile con i processi di produzione d'idrogeno mediante elettrolisi dell'acqua.
Il processo presenta un'elevata efficienza energetica. Infatti, considerando un CDR con potere calorifico dell'ordine dei 23-31 MJ/kg, 10 t/giorno corrispondono a un input di potenza termica pari a 2.600-3.600 kW che equivale ad un'efficienza energetica di conversione di "energia rinnovabile + CDR" a "idrogeno" compresa tra l'80% e il 99%. Sebbene si tratti di un'efficienza "teorica" (non tiene conto ad es. dei consumi elettrici e di rendimento reale di alcune unità di processo) i risultati ottenuti sono incoraggianti per futuri sviluppi.
In questa simulazione, solo il 33% dell'H_2 prodotto è riciclato per alimentare il reattore di idrogassificazione, mentre il restante 67% rappresenta la produzione netta di idrogeno.
Lo schema sopra esaminato si riferisce all'applicazione di un processo di *steam reforming* ad elevate temperature, dove plausibilmente l'apporto termico a 850 °C verrebbe fornito per via elettrica e/o termica da fonti preferibilmente rinnovabili. Uno schema di processo in cui il reforming avvenga a bassa temperatura (<600 °C) mediante un reattore a membrana (ad es. tecnologia CoMETHy **[1, 2]**), porterebbe i seguenti ulteriori vantaggi:
- possibilità di stoccaggio del calore mediante sali fusi per un migliore sfruttamento della fonte (elettrica/termica) rinnovabile;
- produzione di una corrente con maggiore concentrazione in CO_2, quindi con più agevole rimozione e confinamento della CO_2 prodotta mediante l'unità di separazione di CO_2;
- riduzione del calore da fornire al reattore SMR grazie alla sua combinazione con il reattore WGS in un singolo reattore.

Questo processo comporta il grande vantaggio di poter trattare anche rifiuti in forma umida. Una tale possibilità consentirebbe di far operare il reattore HG in modo quasi autotermico (azzeramento del calore da rimuovere) con un più agevole controllo della temperatura e riduzione dei costi d'impianto.

In altre parole, l'H_2O presente nel CDR di partenza potrebbe assorbire il calore di reazione del reattore HG, essere vaporizzata e, quindi, ridurre il carico termico al generatore di vapore oltre a consentire una riduzione dei costi d'impianto per il recupero termico dal reattore HG che potrebbe essere gestito in maniera quasi autotermica. Va, infine, rilevato il vantaggio di ridurre o eliminare i reflui liquidi del processo che spesso costituiscono un serio problema ambientale ed un costo elevato di trattamento.

Potenzialità e capacità produttiva

Al fine di valutare le potenzialità del processo produttivo sviluppato, è stato analizzato il caso di un grosso comune metropolitano come quello di Roma che annualmente produce circa 740 mila t di CDR, equivalenti al 22% dei rifiuti conferiti con una media di circa 2.000 t/giorno. Dall'analisi preliminare del processo descritta nella sezione precedente, da un impianto che tratta circa 10 t/giorno di CDR (produzione media di una comunità di 15 mila abitanti), è teoricamente possibile produrre fino a circa 3 t/giorno (≅ 1.400 m^3/h) d'idrogeno. Questa capacità produttiva potrebbe generare idrogeno per alimentare più di 100 autobus urbani **[6]** e 20 impianti di questo tipo, dislocati nei diversi municipi del Comune di Roma, potrebbero generare idrogeno sufficiente ad alimentare complessivamente 2.000 autobus, ovvero la totalità dei mezzi presenti nella città.

La realizzazione di un impianto di smaltimento di tale capacità (10 t/giorno di CDR trattato con produzione di 3 t/giorno d'idrogeno) potrebbe comportare un investimento dell'ordine dei 6 M€; assumendo un risparmio sullo smaltimento del CDR pari a 200 €/t e un ricavo sulla vendita dell'idrogeno di 2 €/kg, si otterrebbero ricavi netti (entrate meno costi operativi) dell'ordine dei 2 M€/anno. Ne risultano pertanto condizioni finanziarie favorevoli in termini di ritorno dell'investimento.

Poiché nel suo complesso il processo converte un rifiuto in un combustibile pregiato come l'idrogeno, si prevede un impatto positivo in termini di circolarità. Come descritto nella sezione precedente, il processo permette anche di immagazzinare energia rinnovabile nel combustibile prodotto. Ipotizzando, invece, di sostenere il processo con elettricità da rete, caratterizzata da un fattore emissivo medio pari a 435 grammi di CO_2 per kWh prodotto, il processo (che consuma 1.274 kWe) comporta emissioni equivalenti di CO_2 pari a circa 4,4 g_{CO2}/g_{H2} più una produzione diretta di CO_2 (circa 8,3 g_{CO2}/g_{H2}) derivante dalla conversione del CDR e facilmente separabile. Tali caratteristiche rendono il processo di produzione d'idrogeno vantaggioso rispetto ai processi di elettrolisi in termini di emissioni di CO_2 qualora il processo fosse alimentato con elettricità da rete elettrica anche nella prospettiva di una significativa riduzione del fattore emissivo medio della rete elettrica.

Prospettive future

L'indice TRL (*Technology Readiness Level*) **[7]** del processo complessivo descritto in tale articolo dipende dal TRL di diverse tecnologie. Pertanto le prospettive future devono considerare lo sviluppo del TRL dei differenti singoli stadi:

a) *idrogassificazione dei rifiuti* (TRL 4) - Allo scopo di progettare un reattore pilota per dimostrazioni in scala e ambiente rappresentativo di applicazioni industriali (TRL 6-7), sono in corso studi con l'obiettivo di massimizzare le rese in metano e al tempo stesso azzerare la formazione di composti nocivi **[3, 8]**. Tuttavia, altri test saranno necessari per definire le condizioni operative (temperatura, pressione, eccesso d'idrogeno ecc.), il sistema catalitico e validare la stabilità del reattore per tempi prolungati (almeno 3.000 ore). Sarà importante studiare in queste prove l'attività del sistema catalitico che può utilizzare catalizzatori commerciali a base di nichel supportato su allumina; altre formulazioni specifiche consistono di Ni su ceria oppure Pt-Ni su supporto di ceria/silice;

b) *steam reforming alimentato con fonti rinnovabili* (TRL 5) - Nell'ambito del progetto CoMETHy **[1, 2]** lo *steam reforming* del metano a 550 °C è stato già sperimentato su scala pilota utilizzando calore proveniente da fonte solare (termica) oppure elettrica, utilizzando sali fusi come fluido termovettore e mezzo di stoccaggio del calore. In considerazione dello scenario applicativo, potrebbero essere valutate anche soluzioni differenti, come quella del *reforming* elettrico a temperature più elevate (anche oltre i 750 °C) che, operando in condizioni più vicine al processo tradizionale, non richiederà l'applicazione di membrane o catalizzatori speciali. In futuro sarà necessario ottimizzare l'interfaccia tra il processo chimico e i generatori elettrici;

c) *unità di separazione* (TRL 3-7) - Il processo descritto necessita di unità di separazione di componenti della corrente gassosa:
   1) abbattimento di tracce di contaminanti (HCl, NH_3, H_2S, ecc.) del metano prodotto nell'idrogassificazione;
   2) separazione della CO_2 prodotta nel reformer (SMR + WGS).

   Per effettuare tali operazioni esistono già tecnologie mature (ad es. setacci molecolari, "*pressure swing adsorption*" o PSA, ecc. con TRL≥7). Tuttavia, sarà opportuno esplorare soluzioni innovative (attualmente da TRL 3-4) che possano migliorare l'efficienza dell'intero processo, tra cui la possibilità di effettuare le operazioni di abbattimento contaminanti e separazione di CO_2 a temperature elevate (≥200 °C): queste soluzioni potranno comprendere, ad esempio, l'utilizzo di membrane (per la rimozione di CO_2) oppure di materiali adsorbenti che operano a temperature elevate e che possono rigenerarsi (ad es. per semplice rilascio di pressione);
d) *integrazione di sistema* (TRL 2) - L'ENEA ha già sviluppato e analizzato uno schema di processo completo che vede l'integrazione di tutte le unità previste, tra cui l'idrogassificazione e i reattori di SMR+WGS. É stata inoltre studiata l'integrazione termica tra le diverse unità del processo **[9]**. Lo schema sviluppato andrà ulteriormente analizzato alla luce dei risultati sperimentali sulle varie operazioni di cui sopra, per poi consentire il design di un impianto dimostrativo su scala pilota (TRL 7).

Conclusioni

In questo articolo è stato presentato un processo innovativo di trattamento di rifiuti solidi con matrice carboniosa, che consente di valorizzare i rifiuti anche indifferenziati e umidi (tra cui plastiche non riciclabili, plasmix, CDR, ecc.) fino al punto di ottenere combustibili eco-sostenibili e al tempo stesso vettori di energie rinnovabili.
A differenza dei comuni processi di gassificazione e combustione, il processo si basa sull'integrazione di un reattore di idrogassificazione con unità di *steam reforming* di nuova generazione (senza combustione). Nel suo complesso il processo richiede la combinazione di diverse tecnologie caratterizzate, ad oggi, da un diverso grado di maturazione; pertanto attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione su scala pilota saranno necessarie per la messa a punto del processo integrato.
L'analisi del processo dimostra le sue potenzialità quando applicato su larga scala, ad esempio, in contesti urbani dove la stessa gestione dei rifiuti rappresenta una criticità ma potrebbe al tempo stesso determinare un'opportunità per la sostenibilità energetica, ad es. nel settore della mobilità.

BIBLIOGRAFIA

[1] A. Giaconia *et al., Planet Hydrogen*, 2021, **1**, 82, **https://www.eai.enea.it/archivio/pianeta-idrogeno.html**
[2] A. Giaconia *et al., Int. J. Hydrogen Energy*, 2020, **45**, 33088.
[3] S. Tosti *et al., Int. J. Hydrogen Energy*, 2019, **44**, 21470, **https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2019.06.117**
[4] S. Tosti *et al., La Chimica e l'Industria Newsletter*, 2017, **4**(8), **http://dx.medra.org/10.17374/CI.2017.99.8.18**
[5] AVEVA™ PRO/II™ Simulation 2020 software, **https://www.aveva.com/en/products/pro-ii-simulation**
[6] **https://www.h2-suedtirol.com/it/il-centro-idrogeno-di-bolzano**
[7] **https://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/other/wp/2018-2020/annexes/h2020-wp1820-annex-g-trl_en.pdf**
[8] S. Tosti *et al.*, "Process for the production of methane from refuse-derived fuel", European Patent Grant EP 3434753, 4 agosto 2021.
[9] A. Giaconia *et al.*, "Processo e impianto di trattamento dei rifiuti a matrice carboniosa" Domanda di brevetto n. IT102021000018125, 9 luglio 2021.

"Green" Fuels from Wastes and Renewable Energy

This paper presents a new process for the valorization of carbon-rich solid wastes, which can be applied to Refuse Derived Fuels, mixed wastes, non-recyclable plastics, etc. The process allows production of sustainable fuels by the use of renewable energy sources.

DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.3.58

Alberto Cremona, Nicola Ballarini
Clariant Prodotti (Italia), Novara
Alberto.Cremona@clariant.com

RARE EARTHS: RECENT PERSPECTIVES

Rare earth elements (REE), a group of metals with unique physico-chemical, phosphorescent, and magnetic properties, are used in different strategic technologies. In the last years their importance has spurred a flurry of literature and the present article aims at a concise update concerning main current and future uses, production, resources, and recycling prospects.

Rare earth elements (REE), also known as the lanthanoids, are a group of 17 metals ranging from lanthanum (atomic number 57) to lutetium (atomic number 71). They have similar chemical properties and usually occur together in nature. According to the official definition by the International Union of Pure and Applied Chemistry, yttrium (atomic number 39) and scandium (atomic number 21) are part of the group due to similar properties and frequent association in ores. REE are usually subdivided in two groups, the “light” rare earths or cerium subgroup (LRE) and the “heavy” rare earths or yttrium sub-group (HRE). The classification is not clear-cut, though: for example, the United States Geological Survey calls the elements from lanthanum to gadolinium the LRE and those from terbium to lutetium and yttrium the HRE [1]. A third class, medium high rare earth rich concentrates (MRE), is being introduced because of recent tax rates differentiation among mineral concentrates [2]. Despite its - misleading - name, REE are relatively abundant, but economically minable concentrations are indeed less common than for many other elements.
Most rare earth oxides (REO) are thermally stable as well as chemically active: they are characterized by high values of density, melting point, electrical conductivity, and thermal conductance.
REEs’ atomic radii decrease with increasing atomic number (lanthanide contraction) and the radius of the corresponding trivalent ions gradually diminishes by around 25% from lanthanum to lutetium. Consequently, the oxides basicity, depending on the radius/charge ratio of the cation, regularly diminishes in the same order, which influences properties such as solubility, ionic hydrolysis, and complexation [3]. The chemical properties of rare earth elements are a result of the nature of their electronic configuration: lanthanide elements differ from one another by the number of inner-core electrons in the $4f$ subshell (from $f0$ - lanthanum - to $f14$ - lutetium) and these electrons do not contribute to the valence shell. This results in two particular features: first, there are minor differences among the rare earth metals in their chemical properties because of the similar ionic radii and valence states; second, there are major differences in atomic spectra and magnetic properties and each REE shows specific physical characteristics. Furthermore, since some REE atoms have atomic radii similar to rock-forming elements, REE are often found in rocks containing calcium, strontium, thorium and uranium and a specific metallurgy needs to be applied for their separation [4]. In the case of the last two elements, there are obvious issues linked to radioactivity.
As a result of their unique physico-chemical, phosphorescent, and magnetic properties, REE are used today in many advanced technologies related to communications, transports, medicine, energy, surveillance, and defense. In the last years, their importance has spurred a flurry of literature (scientific and non-specialized articles, technical and market reports, monographs) [5-7]: extensive chemical and physical data is provided not only in the established reference literature, such as Lan-

dolt-Börnstein and Gmelin handbooks, but also in specific volume series and journals [8, 9].
The present note aims at a concise update concerning uses and resources.

Uses

The shift from fossil fuels towards clean energy is in full swing and this transition leads to a continuous demand for REE, thus increasing the need for a reliable supply chain [10]. The products list is impressive (Fig. 1). Let's take for example the automobile: Diesel fuel additives contain cerium and lanthanum; UV cut glass, glass and mirror polishing powders contain cerium; LCD screens contain europium, yttrium and cerium; component sensors yttrium; catalytic converters cerium and lanthanum. Hybrid electric motor and generators contain neodymium, praseodymium, dysprosium, terbium; the negative electrode (cathode) in hybrid nickel metal hydrides (NiMH) rechargeable batteries typically contains a mixture of praseodymium, neodymium, lanthanum, and cerium.
In 2020, the largest use of REE on a worldwide basis was in permanent magnets (29%, largely Nd, Pr and Dy, along with other elements used as fillers such as Ce and Gd), catalysts (21%, mainly Ce and La), polishing (13%), glass (8%), metallurgy (8%), batteries (7%) [11]. Geographic differentiation of uses is wide: catalytic applications, for example, dominated the share in the USA with 75%.
The presence of REE may give unique properties to catalysts formulations, like an exotic spice providing a special flavor. Their main use is long established (but not limited to) in three-way-catalysts for automobiles and zeolites for catalytic cracking

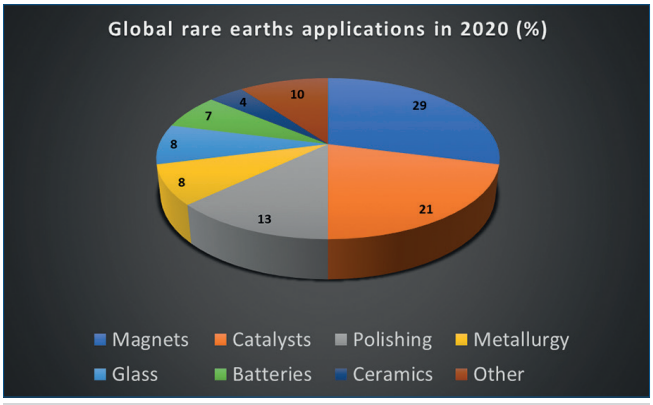


Fig. 1 - Global applications of REE, in % (from Roskill report "Rare Earths - Outlook to 2030" [11])

in the petroleum industry, both applications with high environmental impact.
Catalytic converters, first introduced in the two-way version for cars in California in the mid-1970s, employ rare earth oxides (REO) in their formulation for different purposes, including washcoat stability, platinum metals dispersion, and oxygen storage capacity. The global automotive catalyst market is expected to reach a value of US$ 18 bn in 2024 [12]. The capillarity of automotive diffusion and its aftermarket is self-evident: even in hard-hit 2020, a global production of around 60 million vehicles, conservatively calculated, leads to an estimated 4,000 tons of "deposited" CeO_2 [13] for the specific segment.
Adoption of zeolites in commercial fluid catalytic cracking (FCC) catalysts in the early 1960s was groundbreaking [14] and in 2019, FCC catalysts (with a typical REO content of around 2-4% by weight) cover, by segment, over two-thirds of the global refinery catalysts market estimated at around US$ 4.4 bn [15]. Driving future factors will include regulations for vehicle emissions and rising consumption of petroleum derivatives: products of FCC are used not only in the fuel pool but also in the commercial synthesis of propylene, acrylonitrile, phthalic anhydride, and maleic anhydride. REE addition is known to increase zeolite activity and selectivity with a small loss in octane number, serving as a "bridge" to stabilize aluminum atoms in the zeolite structure and preventing the aluminum atoms from separating from the zeolite lattice when the catalyst is exposed to high-temperature steam in the regenerator. Another role is linked to the skeletal isomerization of olefins favored by Brønsted centers: if these acid centers are moderated with La (or another RE), a catalyst active for double-bond isomerization is obtained.
One major future expansion area for REE will be permanent magnets (Nd, Pr, Sm and Dy), particularly for alternative energies. These will find widespread application in wind turbines, the automotive (electric and hybrid cars) and, most important from a strategic perspective, defense industries (e.g., missile guidance systems). Improving the efficiency of solar energy conversion is another developing area and perovskite type REE mixed oxides are well known as high-temperature superconductors and ferroelectric materials.

Production & Market

Although more than 200 minerals are known to contain REE, the chief sources remain the following three [16]:
a) bastnaesite - (Ce, La) $(CO_3)F$ (Fig. 2);
b) monazite - (Ce, La, Nd, Th)PO_4;
c) xenotime - YPO_4.
Bastnaesite occurs as a primary mineral and over 90% of the economically recoverable REE are found in mineral deposits of this ore. The world's largest mines are Bayan Obo in Inner Mongolia, China, and the Mountain Pass mine in California, USA (Fig. 3). The mineral is a fluoro-carbonate of cerium and yttrium and concentrates may contain 60% (by weight) of REO.
Monazite is a rare-earth phosphate mineral primarily obtained as a by-product of heavy-mineral sands mined for titanium and zirconium minerals. It is mainly found in Australia, Brazil, China, India, and most concentrates contain 55-65% (by weight) of REO.
Xenotime is a phosphate of yttrium: concentrates may be upgraded to 40% (by weight) of REO.
Although generally overlooked by mainstream media, the REE separation process presents severe environmental issues, with tailings harmful to nature and human health. Values reported for the production of 1 ton of REO in China are 60,000 m^3 of waste gases (containing fluoride, sulfur oxides and dust), 200 m^3 of acidified water, and 1.4 tons of radioactive waste [17].

Fig. 2 - Bastnaesite crystal (photograph by Christian Rewitzer, distributed under a CC-BY 2.0 license)

Fig. 3 - 2011 NASA satellite image of Mountain Pass mine (USA) with ponds for wastewater in green areas http://earthobservatory.nasa.gov/IOTD/view.php?id=76880&src=eoa-iotd

For a long time, REE separation has been a complicated operation of inorganic chemistry: the similarity of chemical properties made high-purity separation difficult. Nowadays, liquid-liquid (solvent) extraction is the widely established commercial process and organophosphorus extractants are employed to achieve high efficiency with consecutive steps enabling efficient large volume processing. An aqueous solution containing the metal element to be separated is contacted with an organic phase containing an extractant for the specific element and an organic solvent for diluting the extractant.
Despite advancements, REE separation and purification processes remain challenging: REE are obtained by a series of water-, chemical-, and energy-intensive processes. First, the ores are crushed, milled, and separated through froth flotation into dissolved concentrates. A second processing step occurs via chemical reactions: hundreds of liquid-containing chambers are designed to remove desirable elements using extraction agents (hydrochloric acid) and precipitating agents (ammonium bicarbonate $(NH_4)HCO_3$ or NaOH precipitation), followed by solvent extraction (*e.g.*, with 2-ethylhexyl, 2-ethylhexyl phosphate), and precipitation steps using ammonium bicarbonate and oxalic acid. The precipitated oxalates are filtered and thermally oxidized to form a concentrate of REO [18].
Ion exchange technology is specifically used in order to obtain high purity.
Global REO production data usually refers to REO equivalents by weight as a unit of measurement,

Fig. 4 - Aerial view of Mount Weld mine (Australia) (courtesy of Lynas Corporation Ltd.)

rather than to the chemical nature of the product. Quantitative shares of the single REE are interpolated from specific concentrations in a mined ore. As a result, estimates of overall reserves for a specific element are difficult to calculate. For example, REO content in the bastnaesite of Bayan Obo ore is around 50% (by weight) of CeO_2, 23% (by weight) of La_2O_3 and 18% (by weight) of Nd_2O_3. However, the mineral composition varies according to location. Trade is based on the oxides content expressed in terms of a specific REO or as total REO (TREO).

China is the richest country in REE resources, abundant not only in minerals of LRE (cerium group) but also of HRE (yttrium group). Enormous economic and scientific efforts historically were and are still being exerted in order to support the REE industry and its products. It is today the only country with a complete rare earths industry supply chain. Due to complex economic, regulatory, and environmental factors, between 2010 and 2012, strict export quotas resulted in a temporary global market scarcity and price spikes. In the meantime, trade re-established an apparently calmer state. For 2021, China released its full-year REO quota of 168,000 tons, a 20% year-on-year increase for the so-called "big six" Chinese state-owned companies surviving a radical internal market consolidation. Mining had to be strategically resumed in the USA following years of activity being kept on hold and in 2019 bastnaesite was again the primary product at Mountain Pass in California: a "geo-logical" era had passed since the same mine supplied the world with nearly 100% of the mineral in 1981.

Criticality forced the productive landscape to change significantly within the last few years. In 2019 [19], global mine production was estimated to raise to 220,000 tons of REO equivalents, a 16% increase compared to 2018. China dominated the supply with 132,000 tons of REO equivalents and a productive share of 60% (it was 86% in 2014). In the United States, domestic production of mineral concentrates jumped to 28,000 tons, a 55% rise compared to the previous year. Several other countries, such as Myanmar (25,000 tons) and Australia (20,000 tons, Fig. 4), are joining the race. Estimates for 2020 indicate that global mine production further rose to 240,000 tons of REO equivalents, a 9% increase compared to 2019. China again dominated with 140,000 tons of REO equivalents and a productive share of 58% and the United States production of mineral concentrates rose to 38,000 tons (with a productive share of 16%).

World reserves of REO are ample even considering the current staggering use growth rate (Fig. 5). In 2020, they were estimated to be 120 million tons, of which around 36% in China, 18% in Brazil and Vietnam each, as well as 10% in Russia. These figures are the result of prospective projects launched in recent years and ongoing exploration might detect further deposits worldwide.

Due to strong demand, the value of REE has grown to unprecedented peaks: the market will reach US$ 14.4 bn by 2025 and it was valued at approximately US$ 8.1 bn in 2018 [20]. By product, the cerium segment is expected to dominate in the upcoming years; by application, catalysts and magnets are

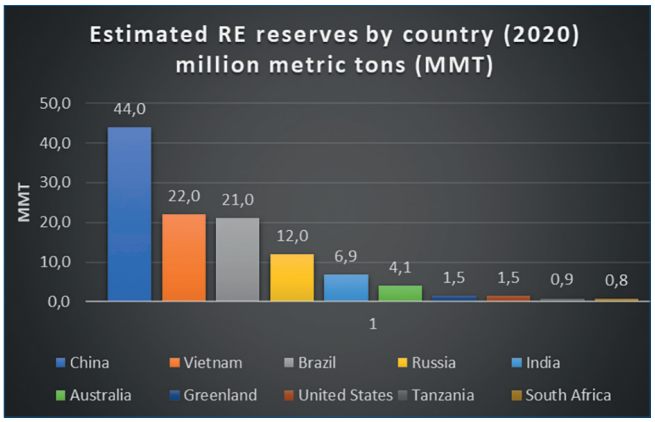


Fig. 5 - Reserves of RE in million metric tons of rare-earth-oxide equivalent (from U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2021)

going to prevail; by region, Asia Pacific will continue its predominance.
Within this framework, the European rare earths scenario is projected to play a more significant role as several initiatives have been launched.
The European Rare Earths Competency Network (ERECON), started in 2013, is a network of excellence comprising REE experts from both industry and academia. Working groups examined challenges and solutions for mining rare earths in Europe, recycling, substituting, and fostering new business models [21].
The European Union funded EURARE project, completed in 2017, focused on establishing the basis for a European rare earths industry by finding ways to supply both raw materials and REE products for industrial use. During the project run, deposits were investigated and identified resources (in Greenland, Sweden, Norway, Denmark, and Greece) were processed with testing of mineral concentrates from laboratory to pilot scale using conventional and innovative metallurgical processes [22].
The EU's Horizon 2020 research and innovation program assigned funding to the industry-based consortium Sustainable Recovery, Reprocessing and Reuse of Rare Earth Magnets (SUSMAGPRO). More recently, a European call for action was launched in 2021 by the Rare Earth Magnets and Motors Cluster of the European Raw Materials Alliance (ERMA) in order to assess the entire value chain. This involves creating a circular economy around REE by advancing recycling and substitution, as well as all the activities ranging from product development to magnet making and motor design. As usual when the automotive industry takes a certain road, other stakeholders are willing to follow.

Recovery & Sustainability

Less than 1% of REE were recycled in 2011 and, despite increased importance, this rate has not changed significantly in a decade: implementation of a recycling program requiring the collection of radically different items is troublesome and, even in the case of catalysts, the development of a technically feasible and economically acceptable solution for the recycling of REE is still to be accomplished. It is worth noting, though, that the parallel recovery of platinum group metals from spent automotive catalysts is an established technology, such as the process for base metals in other applications.
Reasons lying behind the current state-of-affairs for REE recycling vary [23].
A complication is usually the presence of contaminants in the feedstock. For example, common permanent magnets contain over 70% (by weight) of iron, which in many REE recovery processes cannot be recycled into a salable product. Also, technical issues might be an obstacle, *e.g.* separating neodymium magnets from their containers.
Most suggested recycling methods require large amounts of energy and chemicals, in particular hazardous chemicals such as bases and acids (NaOH and HF), which often cannot be recovered from the process and end up as chemical waste or as pollutants in effluent water [24].
From an economic point of view, regulatory incentives could play a decisive role, or a sufficiently high and stable price level. Scientific breakthroughs in recycling methods need to be promoted: the notion that opening mines is the best way to acquire REE elements is narrow-sighted, especially when considering that new sites would be located in uncontaminated (*e.g.*, Greenland) or populated areas and that the environmental price to pay is high. Furthermore, price volatility for critical materials is generally low when recycling rates are high, suggesting that recycling is a successful strategy to mitigate price fluctuations linked to geopolitical changes [25].
Contemporary technology has advanced to the extent that recycling can support mining as primary source and different forms thereof can be distinguished.
The first one involves the direct recycling of REE metal scrap generated during the production of REE-based products. At the same time, post-consumer recycling, and landfill mining of REE in historic urban solid waste could deliver additional feedstock.
Additionally, the recycling concept of end-of-life REE products would tackle the so-called balance problem, *i.e.* the discrepancy between the demand for the different REE and the composition available

in mineral deposits. In some cases, wastes containing REE possess simpler chemical compositions than the natural ores, thus also simplifying the separation process [26].
Last but not least, the absence of radioactive elements, nearly always occurring in REE mining, represents a meaningful advantage for recycling.
The most interesting waste streams for REE recycling appear to be catalysts, lamp phosphors, Nd-FeB permanent magnets, and NiMH batteries [27].
The REE recycling industry is evolving with many of the activities still at development scale: primary constraints seem to be solvable by a combined effort of all stakeholders in the product chain, since only recovery will be able to play a key role to satisfy demand in a sustainable way [28, 29].

REFERENCES

[1] U.S. Geological Survey, The Rare-Earth Elements - Vital to Modern Technologies and Lifestyles, Fact Sheet 2014-3078, 2014.
[2] Argus White Paper, Impact of changes to Chinese policy on the Rare Earths Market in 2015, 2015.
[3] S. Cotton, Lanthanides and Actinide Chemistry, Wiley, 2006, 11.
[4] V. Zepf, Rare Earth Elements, Springer, Berlin, 2013, 30.
[5] J. Lucas *et al.*, Rare Earths, Elsevier, Amsterdam, 2015.
[6] J.H.L. Voncken, The Rare Earth Elements, Springer, Berlin, 2016.
[7] I.B. De Lima *et al.*, Rare Earths Industry, Elsevier, Amsterdam, 2016.
[8] Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Vols. 1 (1978) to 58 (2020), Elsevier, Amsterdam.
[9] Journal of Rare Earths, Vols. 24 (2006) to 39 (2021), Elsevier, Amsterdam.
[10] N. Haque *et al., Resources*, 2014, **3**, 614.
[11] Roskill report, Rare Earths - Outlook to 2030, 2021.
[12] Focus on Catalysts, January 2021.
[13] D.I. Bleiwas, Potential for Recovery of Cerium Contained in Automotive Catalytic Converters, Open File Report 2013-1037, USGS, 2013.
[14] M.L. Occelli *et al.*, Fluid Catalytic Cracking V, Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 134, Elsevier, Amsterdam, 2001, 1.
[15] Focus on Catalysts, August 2020, Elsevier, Amsterdam.
[16] K.A. Gschneidner, Industrial Applications of Rare Earth Elements, ACS Symposium Series 164, American Chemical Society, Washington, 1981, 137.
[17] H. Royen, U. Fortkamp, Rare Earth Elements - Purification, Separation and Recycling, IVL, Stockholm, 2016, 17.
[18] A. Martin, A. Iles, *Hyle*, 2020, **26**, 5.
[19] U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2020.
[20] Focus on Catalysts, July 2019, Elsevier, Amsterdam.
[21] J. Kooroshi *et al.*, ERECON - Strengthening the European Rare Earths supply chain: challenges and policy options, 2014.
[22] EURARE - Development of a sustainable exploitation scheme for Europe's Rare Earth Ore Deposits, 2017.
[23] K. Binnemans *et al., Journal of Cleaner Production*, 2013, **51**, 1.
[24] T. Lorenz, M. Bertau, *Physical Sciences Reviews*, 2017, **2**, 20160067.
[25] J.M. Klinger, *The Extractive Industries and Society*, 2018, **5**, 1.
[26] K. Binnemans, P.T. Jones, *Journal of Sustainable Metallurgy*, 2015, **1**, 29.
[27] A.A. Akcil, Critical and Rare Earth elements, CRC, New York, 2020, 47.
[28] J.M. Klinger, Rare earth frontiers, Cornell University Press, Ithaca, 2017, 237.
[29] S. Massari, M. Ruberti, *Resources Policy*, 2013, **38**, 36.

Terre rare: prospettive recenti
Gli elementi delle terre rare (REE), un gruppo di metalli con particolari proprietà fisico-chimiche, fosforescenti e magnetiche, sono utilizzati in diverse tecnologie strategiche. Negli ultimi anni la loro importanza ha stimolato ampia letteratura ed il presente articolo mira a un sintetico aggiornamento su principali usi attuali e futuri, produzione, risorse e prospettive di riciclo.

Marco Taddia
Gruppo Nazionale di Fondamenti e Storia della Chimica
marco.taddia@unibo.it

L'AUTENTICA STORIA DEL REATTIVO DI FEHLING

Il reattivo di Fehling, in passato detto anche 'liquore', è tuttora il mezzo più comune per la determinazione degli zuccheri riducenti negli alimenti e, tra l'altro, il suo impiego è previsto nei metodi ufficiali italiani per l'analisi di vini e mosti. In passato è stato utilizzato anche nel monitoraggio glicemico del diabete. Ha assunto il nome di colui che nel 1848 perfezionò la procedura ma la storia ci rivela anche altro.

Contenitori per le soluzioni di Fehling I e II (1904)
(Zucker-Museum Berlin - Orig. Institut für Zuckerindustrie)

La storia della chimica è materia d'interesse non solo per i chimici ma anche per gli umanisti, ai quali offre numerosi motivi d'indagine per quanto riguarda la genesi delle teorie scientifiche nei rispettivi contesti culturali. Ci sono tuttavia delle eccezioni e, tra i campi esplorati prevalentemente dai chimici, vi è lo sviluppo dei reagenti impiegati nell'analisi quali-quantitativa, essenzialmente per due motivi. Il primo risiede nel carattere 'tecnico' dell'argomento, distante dagli interessi degli umanisti, mentre il secondo è collegato forse al tempo e all'energia spesa dai chimici sui banchi di laboratorio a 'interrogare' la materia mediante l'uso di tali reagenti.

Quello detto di Fehling (**https://www.chimicamo.org/chimica-analitica/zuccheri-riducenti-determinazione/**), impiegato per la determinazione degli zuccheri riducenti in svariati ambiti, ha una storia piuttosto interessante che, rivissuta, fa emergere i nomi di un gruppo di scienziati, alcuni scarsamente noti, il cui contributo allo sviluppo del reattivo è forse più significativo del titolare 'ufficiale' dell'invenzione. La letteratura sull'argomento è piuttosto vasta e, come d'uso, verrà citata mano a mano che sarà necessario ma preme innanzitutto ricordare un contributo che, benché datato, presenta la storia del reagente di Fehling in maniera egregia **[1]**, cui se ne sono aggiunti altri, più recenti, in prevalenza a scopo didattico **[2]**.

Fig. 1 - Vaso da farmacia per l'unguento egiziano (Musée des Hospices Civils de Lyon)

Fig. 2 - Antoine Baumé (1728-1804)

Lavoro presentato al Convegno IUPAC | CCCE 2021 - 104th Canadian Chemistry Conference and Exhibition.

Cominciamo la nostra storia, andando indietro nel tempo e ricordando che gli antichi egizi erano maestri sopraffini non solo nell'arte cosmetica e della profumeria ma anche in quella medica, che si avvaleva di preparati e unguenti di vario genere. Di alcuni di essi si perpetuò a lungo la fama, ben oltre il tramonto della civiltà egizia. Quando la chimica, alla fine del secolo XVIII emerse come scienza autonoma, i francesi presero ad interessarsi anche di taluni di questi unguenti, come ad esempio l'*Onguent aegyptiac* (Fig. 1), per carpirne i segreti. Era composto per 1/3 di miele bianco, 1/3 di aceto molto forte e 1/3 di idrossicarbonato di rame in polvere (*verd-de-gris*) e se ne occupò Antoine Baumé (Senlis 1728 - Parigi 1804) (Fig. 2) nel suo *Eléments de pharmacie théorique et pratique* (1773) **[3]**. Presentandolo come idoneo alla funzione di detergente e ad altri scopi medicamentosi, come il trattamento delle ferite, precisava che per tale preparato il nome di 'unguento' era improprio dato che non conteneva olio o grasso. Illustrandone il processo di preparazione, Baumé scriveva che l'aceto e il miele portavano in soluzione il minerale di rame impartendo progressivamente alla miscela un colore rossastro, simile alla ruggine di ferro. L'Autore lo attribuiva alla rigenerazione del rame metallico dalla sua 'calce', senza procedere a fusione, grazie all'intermediazione del flogisto dell'aceto e del miele. Continuando la discussione, egli precisava che l'unguento egizio lasciava precipitare la polvere rossa dopo poco tempo e che essa conservava tale colore a lungo poi, piano piano, cambiava e nel giro di dieci anni diventava nera. L'articolo riporta altri particolari operativi ma ciò che importa in questo contesto è l'attribuzione della colorazione rossastra, sviluppata dalla reazione fra un sale rameico e una sostanza zuccherina, alla produzione di rame elementare mentre sappiamo bene che così non è. Ci vorranno più di quarant'anni per avere la corretta interpretazione dell'identità del precipitato rosso formato a seguito della reazione.

Il chimico tedesco Heinrich August Vogel (Westerhof, 1778 - München, 1867) (Fig. 3), formatosi a Parigi, poi insegnante presso il Liceo Napoleone dal 1802 al 1815, infine professore di chimica a Monaco sulla cattedra che era stata di Adolph Ferdinand Gehlen, condusse una serie di esperimenti inerenti la '*force décomposante du principe sucré*' su alcuni sali metallici e loro ossidi, pubblicando i risultati sul *Journal de Pharmacie* nel 1815 **[4]**. Per quanto riguarda i sali rame esaminò: l'acetato, il solfato, il nitrato e il cloruro. Nel caso dell'acetato ottenne una polvere rossa che, dopo vari saggi, ritenne trattarsi di protossido di rame (*oxide au minimum*) molto puro. Con il solfato, ottenne una polvere rossa di aspetto metallico, diversa dalla precedente, che ritenne rame metallico finemente suddiviso. Con il nitrato non si formò alcun precipitato, così pure, durante l'ebollizione della miscela di reazione, con il cloruro. In tal caso, in seguito a raffreddamento, osservò il depositarsi di una polvere bianca cristallina. Nelle conclusioni, che si sviluppano dettagliatamente in dodici punti e riguardano anche sali di mercurio, argento e piombo, Vogel riferiva che responsabile della decomposizione era lo zucchero (si presuppone il saccarosio) ma che pure lo zucchero di latte, il miele, la manna e altri tipi di zucchero condividevano con il primo, almeno 'fino a un certo punto' tale proprietà. Impiegando la gomma arabica, la gelatina, il grasso e la cera al posto dello zucchero non si verificava alcuna reazione. Vogel interpretò quindi correttamente, almeno per l'acetato, l'identità del prodotto di reazione e fu il primo a riuscirci. Con lui ci avviciniamo al periodo storico più interessante per la presente ricerca, ossia gli anni '40-'50 del secolo XIX, che videro un fiorire di studi e ricerche sull'argomento. Prima, però, vale la pena di citare i principali campi applicativi nei quali ci si aspettava di ottenere vantaggi da un reagente per gli zuccheri che, in precedenza, interessava soprattutto per studiarne le proprietà chimiche. In primo luogo intendeva avvalersene a scopo analitico l'industria saccarifera e alimentare in genere, poi la chimica clinica per il controllo della malattia diabetica, tramite il monitoraggio degli zuccheri riducenti nelle urine e nel sangue **https://www.soc.chim.it/sites/default/files/chimind/pdf/2022_3_5353_on.pdf**. Ma quale era lo stato dell'arte analitica alle soglie del periodo consi-

Fig. 3 - Heinrich August Vogel (1778-1867) (University of Oklahoma Libraries History of Science Collections)

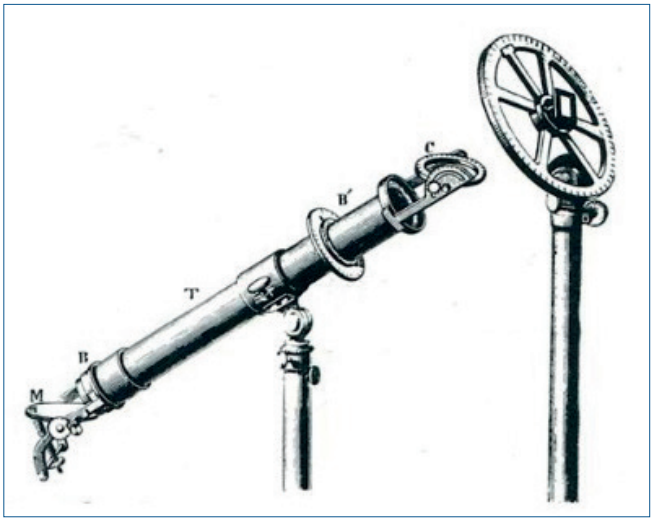


Fig. 4 - Saccarimetro/polarimetro disegnato da Biot (https://drc.libraries.uc.edu/bitstream/handle/2374.UC/733811/01_polarimeters_web.pdf?sequence=1)

derato? Era ben noto che gli zuccheri posti a contatto con un fermento venivano decomposti con produzione di anidride carbonica e alcool **[5]** e questo aveva portato allo sviluppo di appositi strumenti di misurazione, cui fece seguito l'evoluzione più importante per opera di Jean-Baptiste Biot (1774-1862). Nel corso del 1835, grazie a lui si rese disponibile la saccarimetria mediante luce polarizzata come strumento analitico degli zuccheri **[6]** (Fig. 4) seguita, nel 1840, dalla sua applicazione in campo medico e industriale **[7]**. Per dovere di cronaca si ricorda che il fenomeno della rotazione del piano della luce polarizzata era stato descritto da François Arago nel 1811 e che Biot pare abbia 'usurpato' la scoperta (**https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086755/**). Intanto le ricerche sulla reazione tra zucchero e sali di rame destavano l'interesse di ricercatori di aree diverse. Nell'agosto 1837 il geologo e chimico Louis Hunton (1814-1838), pioniere britannico della biostratigrafia delle ammoniti, pubblicò sul *Phil. Mag.* **[8]** un lavoro intitolato *'On the definite Combination of Sugar with the Alkalis and Metallic Oxides'*. Questo contributo, alquanto trascurato in letteratura, precedette di circa tre anni quello del chimico tedesco Eilhard Mitscherlich (Neuende, 1794 - Berlino, 1863) pubblicato nel 1840 negli *Annalen der Physik* in cui descriveva, tra l'altro, la preparazione dell'ossido rameoso a partire da zucchero e solfato rameico, dopo aver precipitato l'idrossido con alcali **[9]**. Si ricorda che Mitscherlich è noto soprattutto per aver formulato nel 1819 la legge dell'isomorfismo. Le sue ricerche sugli zuccheri proseguirono grazie all'allievo Karl August Trommer (Zeitz, 1806 - Berlino, 1879), chimico agrario e stimato veterinario (**http://www.chemieforum-erkner.de/chemie-geschichte/personen/trommer_c_a.htm**). Dal 1843 al 1850 insegnò scienze naturali presso l'Accademia di Agraria di Möglin e nel 1850 passò all'Accademia di Agricoltura di Eldena vicino a Greifswald, dove insegnò chimica, fisica, tecnologia, scienze del suolo e mineralogia. Conseguita poi l'abilitazione in chimica tecnica e tecnologia chimica a Greifswald, divenne professore nel 1854. A Trommer si attribuisce il primo metodo per determinare gli zuccheri riduttori mediante reazione con sali rameici. Lo pubblicò negli *Annalen* nel 1841 con il titolo 'Distinzione tra gomme, destrina, zucchero d'uva e zucchero di canna' (Fig. 5) **[10]**.

A questo punto corre l'obbligo di segnalare un evento importante che, in terra di Francia, diede un ulteriore impulso alle ricerche sui metodi di analisi degli zuccheri. Avvenne infatti che, con l'intento di promuovere l'industria saccarifera, la *Societé d'encouragement pour l'industrie nationale* indicesse nel 1838 un concorso per sviluppare un metodo pratico e affidabile per determinare il contenuto di zucchero nelle barbabietole e in altri prodotti. In gioco c'erano 3.000 franchi. Si presentarono diversi concorrenti ma nessuno fu ritenuto meritevole del premio. La scadenza del bando fu prorogata al 1843 e allora un terzo del premio fu assegnato al chimico francese Louis Barreswil (1812-1870) **[11]**. Egli aveva proposto un metodo che impiegava un reagente costituito da tartrato di potassio, solfato di rame, carbonato di sodio e idrossido di sodio **[12a, 12b]**. L'innovazione rispetto al reagente di Trommer consisteva nell'uso del tartrato per impedire la precipitazione del rame in ambiente alcalino. In realtà il giovane Barreswil, come scrisse Eugène Péligot nella sua relazione alla *Societé d'encouragement*, non fece altro che rendere più pratico e convertibile in titolazione volume-

360

Unterscheidung von Gummi, Dextrin, Traubenzucker und Rohrzucker.

Nach einer Mittheilung von Hrn. Mitscherlich an die Academie der Wissenschaften zu Berlin hat Hr. Trommer Versuche angestellt, um Gummi, Dextrin, Traubenzucker und Rohrzucker von einander zu unterscheiden und besonders den Traubenzucker in sehr geringer Menge zu entdecken. Hr. Trommer versetzt die Auflösung dieser Substanzen mit einer Kaliauflösung und setzt dann eine verdünnte Auflösung von schwefelsaurem Kupferoxyd hinzu. Die Gummiauflösung giebt einen blauen Niederschlag, welcher in alkalischem Wasser unlöslich, in reinem Wasser

Fig. 5 - L'articolo di K. Trommer (1841)

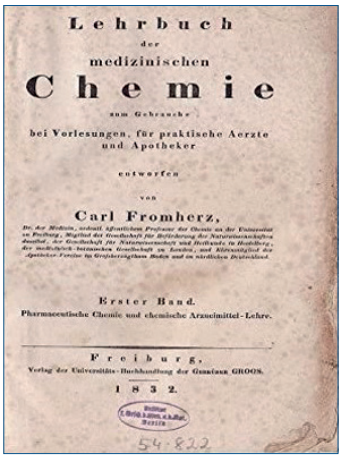


Fig. 6 - K. Fromherz, Lehrbuch der medizinschen chemie, 1832 (**https://www.abebooks.com**)

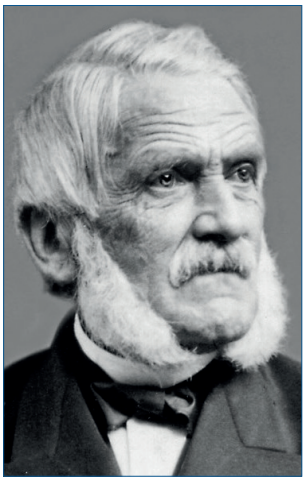


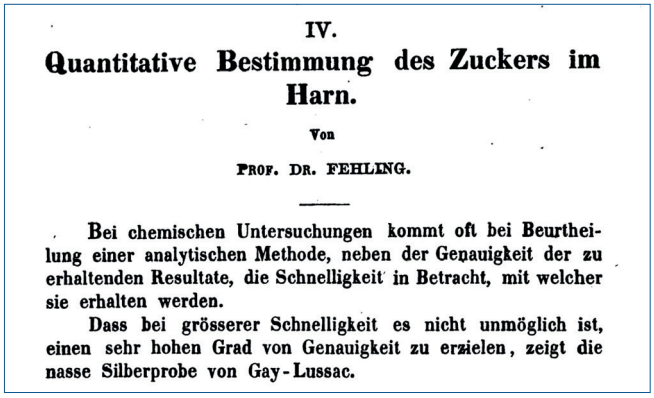
Fig. 7 - Hermann von Fehling (1812-1885)

trica il procedimento che aveva messo a punto Karl Fromherz (Costanza, 1797 - Friburgo, 1854), chimico, medico, mineralogista e professore a Friburgo, autore del testo '*Lehrbuch der medizinschen chemie*' (Fig. 6), in cui si era occupato anche del diabete mellito e di quello 'insipido' **[13]**. Il suo reagente a base di tartrato rameico, conosciuto in letteratura (specie francese) come 'reattivo di Frommherz', godette per molti anni di popolarità su enciclopedie e trattati poi, tranne qualche eccezione **[14]**, fu dimenticato dopo la pubblicazione delle modifiche di Barreswil.

Resta comunque il fatto che la priorità del procedimento spetta a Frommherz, come testimonia anche il trattato di Dumas, pubblicato nel 1843. Ecco ciò che scrive Dumas: '*Il signor Frommherz ha riconosciuto che si può distinguere molto facilmente lo zucchero di canna dal glucosio, basandosi sulla tendenza che quest'ultimo possiede a catturare l'ossigeno. Pertanto, quando si scioglie il tartrato di rame in una soluzione di potassa riscaldata a 100 °C, se si aggiunge zucchero di canna non si verificano cambiamenti, ma la minima traccia di zucchero d'uva produce un deposito giallo di protossido di rame idratato, che presto si trasforma in una polvere rossa di protossido di rame anidro'. 'Il Sig. Barreswil ha dato a questo processo una forma molto pratica eseguendo il saggio con liquidi titolati*' **[15]**.

Ormai il quadro era chiaro e così Hermann von Fehling (1812-1885) (Fig. 7) ebbe la strada spianata per proporre nel 1848, 1849 e 1850 una triade di lavori dove la procedura veniva ulteriormente migliorata, definita e resa ancor più adatta all'analisi volumetrica. Fehling ci riuscì, anche perché le sue competenze in campo chimico erano vaste e approfondite **[16]**. Aveva lavorato nel laboratorio di Gmelin (Heidelberg) e di Liebig (Giessen). Fu lo stesso Justus von Liebig (1803-1873) a sostenerne la candidatura alla cattedra di Chimica del Politecnico di Stoccarda, dove rimase per quarant'anni. Compì ricerche sull'ammoniaca e sui complessi di questa con il palladio. Per un lungo periodo si occupò di chimica organica. Scrisse una monografia sull'acido succinico e scoprì il benzonitrile (1844), prototipo di una classe di nuovi composti organici. Più tardi si dedicò a lavori applicativi e per la tutela della salute pubblica. A queste attività ne affiancò altre di carattere editoriale: libri, riviste e la traduzione in tedesco di opere straniere. Nel 1848 il lavoro sulla determinazione del glucosio comparve sulla rivista *Archiv für physiologische Heilkunde* con il titolo 'Determinazione quantitativa dello zucchero nelle urine' **[17]** (Fig. 8), mentre nel 1849 **[18]** e nel 1858 **[19]** li destinò agli *Annalen der Chemie und Pharmacie*. Quello del 1849 è intitolato "La determinazione quantitativa di zucchero e amido per mezzo del vetriolo di rame" **[18]**.

L'esordio è chiarificatore: '*Dopo ripetute analisi di urine diabetiche, più di due anni fa mi vedevo obbligato a fare esperimenti sull'analisi quantitativa degli zuccheri nell'urina. Dato che non disponevo di un polarimetro adatto, ho usato una soluzione di solfato di rame basica seguendo la proposta di Barreswil. Dato che non esistono informazioni dettagliate sul procedimento di Barreswil, io stesso ho fatto prove ripetute con queste soluzioni variando la composizione; le prove hanno mostrato che questo saggio è perfettamente adatto al suo fine quando la soluzione rameica non si degrada durante l'ebollizione. Allora ho pubblicato il procedimento che ho seguito durante le analisi dell'urina (Roser's und Wunderlich's Archiv für physiologische Heilkunde 1848 pag. 64), e ho detto di avere usato questo*



IV.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harn.

Von

PROF. DR. FEHLING.

Bei chemischen Untersuchungen kommt oft bei Beurtheilung einer analytischen Methode, neben der Genauigkeit der zu erhaltenden Resultate, die Schnelligkeit in Betracht, mit welcher sie erhalten werden.

Dass bei grösserer Schnelligkeit es nicht unmöglich ist, einen sehr hohen Grad von Genauigkeit zu erzielen, zeigt die nasse Silberprobe von Gay-Lussac.

Fig. 8 - L'articolo di H. Fehling (1848)

metodo anche per la determinazione degli zuccheri nella barbabietola e nell'amido di patate e dei cereali; nel frattempo ho usato questo saggio ripetutamente… e mi sono convinto che il metodo è ottimale ai fini tecnici, perché si arriva velocemente ad un risultato che è tanto vicino alla realtà quanto serve'. Nel lavoro è descritta la preparazione della soluzione di solfato di rame, addizionata di tartrato di potassio e idrossido di sodio, specificando le condizioni per la sua stabilità nel tempo. Viene poi spiegato come determinare, mediante il ricorso a soluzioni standard, il fattore di conversione zucchero/rame per stabilire quanto di quest'ultimo veniva ridotto ad ossido rameoso da una quantità nota di zucchero. L'ossido rameoso prodotto era separato, ossidato a rameico con acido nitrico e infine pesato. La procedura analitica impiegata sui campioni prevedeva l'aggiunta della soluzione di glucosio a concentrazione incognita alla soluzione di rame fino a quando quest'ultima non si scoloriva totalmente. L'A. ne verificava l'accuratezza confrontando i risultati con quelli ottenuti mediante fermentazione e prestando attenzione all'effetto di alcune interferenze. Era un punto importante perché, specialmente in campo clinico, le matrici erano chimicamente complesse. Applicò il suo metodo anche al saccarosio dopo inversione e all'amido dopo idrolisi. Successivamente, il metodo di Fehling è stato ulteriormente modificato da altri Autori. La soluzione reagente venne divisa in due per agevolarne la conservazione, la procedura volumetrica risalente a Barreswil migliorata e facilitata dall'impiego di blu di metilene come indicatore (**http://www.starch.dk/isi/methods/27de.htm**).

Conclusioni

A conclusione di questo articolo preme sottolineare che il contributo di Fehling alla messa a punto di un metodo di analisi per determinazione degli zuccheri riducenti si distingue non per l'originalità ma per la cura posta nel garantirne l'affidabilità. In sostanza si trattò di un approccio più moderno rispetto ai predecessori, prossimo a quello che oggi costituisce la routine della ricerca in campo chimico-analitico. La cura e la precisione nella descrizione dei reattivi, l'esposizione dettagliata del procedimento, lo sforzo di verificare l'accuratezza mediante il confronto con metodi noti e l'attenzione alle eventuali interferenze costituiscono i pregi del contributo di Fehling. Ciò spiega, forse, perché il reattivo e il saggio restarono per sempre legati al suo nome benché, come si è visto, ciò non renda giustizia ai co-inventori del reattivo e del metodo di analisi, frutto di perfezionamenti successivi. Non si tratta certamente di un caso isolato nella storia della chimica e delle scienze in generale, anzi si potrebbe dire che, considerato il processo dinamico di accumulo delle conoscenze, sia quasi la regola. Occorre guardarsi allora dall'attribuire un'invenzione o una scoperta importante a un singolo individuo perché può rivelarsi una semplificazione storica di comodo.

BIBLIOGRAFIA

[1] B. Herstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1910, **32**(6), 779.
[2] P.M. Boll, *J. Chem. Ed.*, 1994, **71**(3), 220.
[3] Baumé, Éléments de pharmacie théorique et pratique, Samson, Paris, 1773, p. 782.
[4] A. Vogel, *Journal de Pharmacie*, 1815, **1**(6), 16.
[5] L.J. Thenard, Traité de Chimie élémentaire theorique et pratique, tome quatrième, 6e Ed., Crochard, Paris, 1835, vol. 4, p. 350-1, vol. 5, p. 60.
[6] J.B. Biot, *Comptes Rendus*, 1840, **XI**, 1028.
[7] J.B. Biot, Instructions pratiques sur l'observation et la mesure des propriétés optiques appelées rotatoires, 1845, Bachelier, Paris.
[8] L. Hunton, *London and Edinburgh Phil. Mag. and J. of Sci.*, 1837, **11**(33), 152.
[9] E. Mitscherlich, *Ann. Der Phisyk*, 1840, **125**(2), 401.
[10] K.A. Trommer, *Annal. der Chem. und Pharm.*, 1841, **39**, 360.
[11] J. Wisniak, *Rev. CENIC Cienc. Biol.*, 2020, **51**(1), 57.
[12] a) E. Péligot, *Bull. Soc. Enc. Ind. Nat.*, 1844, **43**, 266; b) E. Péligot, *Journal de Pharmacie*, 1844, 3e série, 301.
[13] C. Fromherz, Lehrbuch der medizinischen Chemie, Groos, Freiburg, 1832, p. 310.
[14] M.A. Chevallier, Dictionnaire des alterations et falsifications des substances alimentaires, tome 2, Béchet Jeune, Paris, 1852, p. 377.
[15] J.B. Dumas, Traité de chimie appliquée aux arts, Tome 6, Bechet Jeune, Paris, 1843, p. 272.
[16] H. Müller, *J. Chem. Soc. Trans*., 1886, **49**, 346.
[17] H. Fehling, *Arch. für physiol. Heilk.*, 1848, **7**, 64.
[18] H. Fehling, *Ann. der Chemie und Pharm*., 1849, **72**(1), 106.
[19] H. Fehling, *Ann. der Chemie und Pharm*., 1858, **106**, 75.

Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.

Our mission is

to evaluate, publish, disseminate and amplify the scientific excellence of chemistry researchers from around the globe in high-quality publications.

We represent 16 European chemical societies and support their members at every stage of their careers as they strive to solve the challenges that impact humankind. We value integrity, openness, diversity, cooperation and freedom of thought.

Chemistry Europe

- 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Who co-own 16 scholarly journals
- And represent over 75,000 chemists
- With 109 Fellows recognized for excellence in chemistry
- 13 million downloads in 2019
- 9,800 articles published in 2019

www.chemistry-europe.org

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry–Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem

Chemistry Europe
European Chemical Societies Publishing

published in partnership with

WILEY-VCH

a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera
Dipartimento di Chimica
Università di Milano
silvia.cauteruccio@unimi.it
monica.civera@unimi.it

Sviluppo di materiali avanzati per la cattura di CO_2

L'incessante ricerca per contrastare l'effetto serra e ridurre le emissioni di anidride carbonica, che rappresenta una delle principali fonti di gas serra rilasciate nell'atmosfera, ha portato allo sviluppo di numerose tecnologie, molte delle quali sono basate sulla realizzazione di membrane altamente selettive in grado di separare la CO_2 da correnti gassose provenienti da emissioni industriali.

In questo contesto, le membrane polimeriche permettono di ottenere dei processi molto efficienti per la separazione di enormi quantità di gas, sebbene ancora oggi si vada alla ricerca di materiali in grado di garantire dei livelli di permeabilità e selettività sempre più elevati per aumentare la produttività del processo e renderlo così più sostenibile da un punto di vista economico.

A questo scopo è stata recentemente sviluppata una membrana a base polimerica permeabile e selettiva nei confronti della CO_2 [M. Sandru *et al., Science*, 2022, **376**, 90], la cui superficie è stata funzionalizzata con uno strato ultrasottile altamente idrofilo ed affine alla CO_2, contenente gruppi amminici liberi (Fig. 1a). Nel sistema così ottenuto, lo strato sottile idrato esterno (regione I, Fig. 1b) permette ad una miscela gassosa contenente CO_2, N_2 e H_2O di far passare selettivamente la CO_2 senza significativi processi di resistenza diffusiva. Un numero elevato di molecole di CO_2 si trova così ad attraversare il supporto polimerico altamente permeabile (regione II, Fig. 1b) e successivamente attraverso il supporto polimerico macroporoso (regione III). L'elevata selettività è garantita esclusivamente dal primo strato mentre l'elevata permeabilità è data dal secondo strato e tale combinazione porta ad una cattura significativa di CO_2 con elevata selettività CO_2/N_2.

Una valida alternativa per la rimozione della CO_2 è rappresentata anche dall'impiego di materiali adsorbenti, come ad esempio materiali mesoporosi, nei quali la specifica grandezza dei pori consente l'accesso solo a molecole di opportune dimensioni, che possono così penetrare e rimanere bloccate all'interno dei pori stessi. I silicati mesoporosi MCM-41 e SBA-15 sono considerati tra i candidati più promettenti, grazie alla struttura uniforme esagonale dei loro pori e alla loro elevata area superficiale e stabilità termica (Fig. 1c). Un gruppo dell'Università di Rio de Janeiro [D.E.F. Oliveira *et al., Ind. Eng. Chem. Res.*, 2022, **https://doi.org/10.1021/acs.iecr.2c00385**] ha studiato l'adsorbimento di CO_2 da parte di un nuovo sistema costituito dai silicati MCM-41 e SBA-15 impregnati con chitosano, il quale promuove l'adsorbimento di CO_2 grazie alla presenza dei gruppi amminici dell'anello *D*-glucosamminico (Fig. 1c). L'impiego del chitosano ha inoltre il vantaggio di essere un polisaccaride naturale biodegradabile che è spesso ottenuto come scarto nell'industria ittica, il cui utilizzo rientra nel principio dell'economia circolare. Esperimenti di adsorbimento di CO_2 su questi silicati a base di chitosano condotti a 25 °C e 1 bar hanno mostrato valori di *uptake* di CO_2 fino a 0,78 mmol/g.

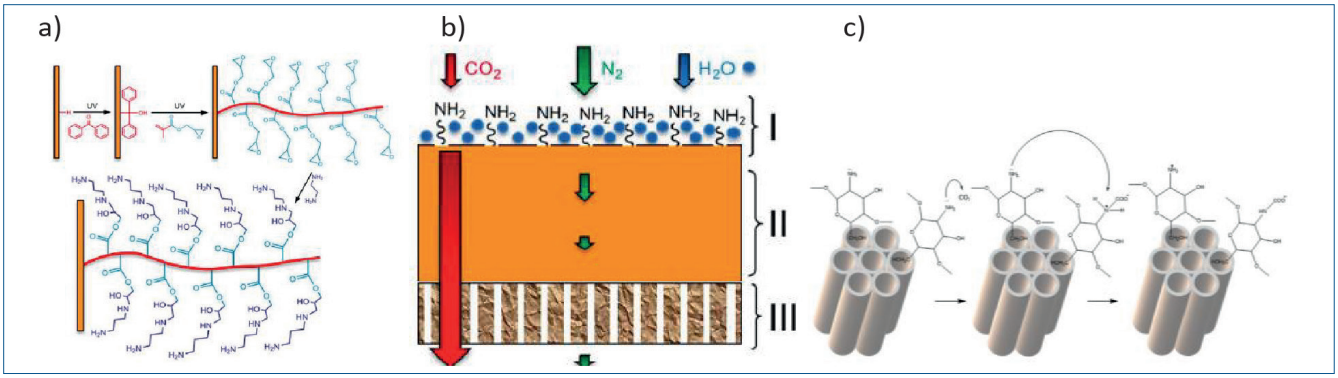


Fig. 1 - a) Sintesi della membrana funzionalizzata; b) meccanismo d'azione della membrana; c) interazioni tra i gruppi amminici del chitosano e la CO_2

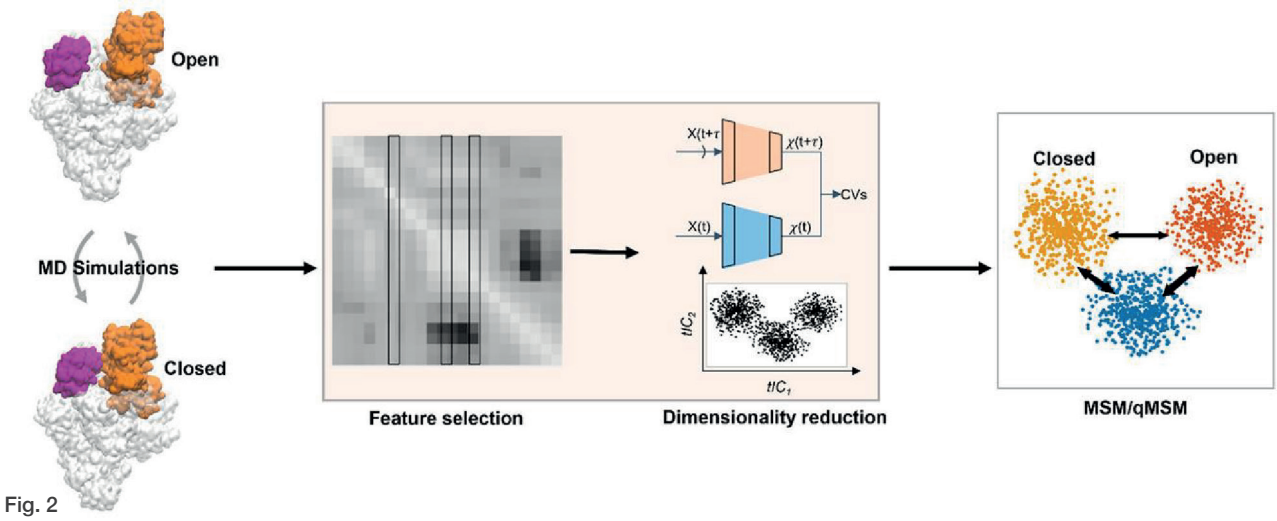


Fig. 2

Markov State Models e *Deep Learning* per lo studio della dinamica funzionale di proteine

I cambi conformazionali di sistemi complessi possono essere studiati *in silico* con diversi metodi, tra cui i *Markov State Models* (MSMs) che descrivono la dinamicità del sistema mediante una serie di salti probabilistici tra macro stati. Negli ultimi anni sono diventati dei metodi molto popolari soprattutto per studiare gli arrangiamenti conformazionali alla base del funzionamento delle biomolecole o per applicazioni nel campo del *drug design*. Ad esempio, analizzando 1 ms di simulazione di dinamica molecolare (MD), Bowman e collaboratori [M.I. Zimmerman *et al., Nat. Chem.*, 2021, **13**, 651] hanno costruito un MSM che descrive il complesso meccanismo di apertura della *spike* di SARS-CoV-2, localizzando lungo il percorso alcuni siti di legame per potenziali farmaci.

L'obiettivo dei MSMs è duplice: sia descrivere la complessa dinamica di un sistema biomolecolare con un semplice modello a stati discreti che sia predittivo ed interpretabile, sia ottenere informazioni sui cambiamenti conformazionali deducendoli da brevi simulazioni di dinamica molecolare, risolvendo così il problema dello studio di eventi che avvengono su una scala di tempi troppo lunga per essere studiati *in silico*. Generalmente, i MSMs sono generati automaticamente a partire da simulazioni MD. Il primo passaggio consiste nel generare le *features* strutturali (diedri, distanze inter-residuo, etc.) a partire dalle coordinate cartesiane delle strutture campionate. Il secondo passaggio prevede la riduzione di queste *features* a delle variabili collettive (CVs), ovvero i descrittori essenziali del cambio conformazionale del sistema. Infine, mediante una *cluster analysis* in questo sottospazio di CVs, si identificano gli stati (Fig. 2).

Nel caso di cambi conformazionali globali, come per il *folding* di una proteina, le variazioni strutturali coinvolgono l'intera proteina, ed in questo caso la scelta delle *features* o CVs risulta più semplice [K.A. Konovalov *et al., JACS Au*, 2021, **1**, 1330). Nel caso di cambi conformazionali funzionali, caratterizzati da movimenti lenti e poche *features*, la scelta è spesso difficoltosa e dettata dalla conoscenza a priori del sistema. Tuttavia, grazie all'intelligenza artificiale, sono stati raggiunti importanti risultati anche nel campo dei MSMs. Ad esempio, VAMPNets è stata la prima architettura *deep learning* implementata per ridurre le *features* e generare CVs in modo automatico [A. Mardt *et al., Nat. Commun.*, 2018, **2**, 9]. La tecnica ha costruito con successo il *folding* della proteina *Trp-cage* utilizzando le distanze Cα-Cα come input e generando come output sette CVs per la selezione degli stati del sistema.

In teoria, in futuro, questi metodi potrebbero raggiungere l'obiettivo di selezionare simultaneamente le *features* e generare direttamente le loro combinazioni in variabili collettive.

Selena Sironi, Laura Capelli, Marzio Invernizzi
Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "Giulio Natta"
Politecnico di Milano

NOSE2022, 8th International Conference on ENVIRONMENTAL ODOUR MONITORING & CONTROL

Promosso da AIDIC, con il contributo del Laboratorio Olfattometrico del Politecnico di Milano, il congresso NOSE è ormai un appuntamento fisso per tutto il settore tecnico-scientifico del monitoraggio e controllo delle emissioni odorigene in campo ambientale. Il convegno internazionale, che si svolge con cadenza biennale in una sempre diversa città italiana, quest'anno si terrà a Giardini di Naxos, nei pressi di Taormina, dall'11 al 14 settembre 2022.

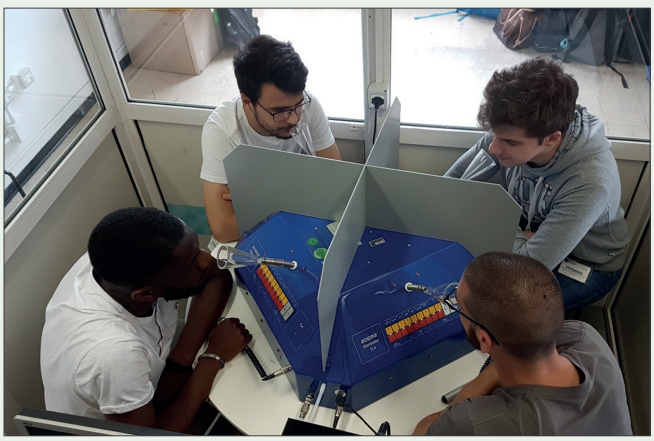
Le edizioni precedenti, che hanno rappresentato un'avanguardia mondiale nell'area tecnico-scientifica relativa alle emissioni odorigene, hanno attirato non solo accademici da tutto il mondo, ma anche persone provenienti dal settore dell'industria e della consulenza. All'interno di un settore nato così recentemente, come quello dell'analisi e gestione delle emissioni odorigene in campo ambientale, in cui lo stato dell'arte è in continua evoluzione e mutamento, NOSE rappresenta l'occasione per fare un punto della situazione e condividere, con i propri colleghi e migliori esperti mondiali, tutti i più recenti avanzamenti della scienza e della tecnica in questo campo.

L'evento è quindi un'ottima opportunità per scambiarsi informazioni aggiornate sulle esigenze del settore industriale, su sviluppi di nuove tecnologie, metodi a disposizione e opportunità di ricerca.

Le tematiche di interesse per il convegno spaziano dai metodi di monitoraggio delle emissioni odorigene, la valutazione dei loro impatti sul territorio, tramite, ad esempio, modellazioni di dispersione atmosferiche o analisi di campo, ai sistemi di abbattimento delle emissioni odorigene e a tutte le nuove frontiere in questo campo di ricerca.

Esperti nel settore discuteranno delle tecniche chimico-analitiche, sensoriali e senso-strumentali per la caratterizzazione delle emissioni gassose che hanno caratteristiche odorigene. Mediante tali tecniche è, infatti, possibile misurare le concentrazioni di odore rappresentative dell'emissione di differenti sorgenti industriali, stimarne i flussi di massa, ed eventualmente monitorare in continuo la loro variabilità.

In parallelo all'analisi sensoriale è ricorrente l'esigenza di stabilire quali siano i composti chimici presenti all'emissione e identificare quelli che maggiormente contribuiscono alla concentrazione di odore nella miscela. Tale determinazione analitica può essere uno strumento utile da differenti punti di vista: la misura può, infatti, fornire informazioni riguardo l'eventuale tossicità o pericolosità di alcuni composti presenti, nonché aiutare a valutare le migliori strategie di abbattimento e mitigazione dell'emissione (*i.e.* composti apolari/polari, alta/bassa catena). Sebbene questa procedura possa



sembrare consolidata, la conduzione di queste analisi è caratterizzata dalla ricerca di sostanze non mirata (*i.e.* senza sapere quali molecole si stiano cercando) e spesso necessita di quantificazione di composti in tracce (*i.e.* fino ai ppt): tali caratteristiche rendono necessario un continuo sviluppo e affinamento delle tecniche disponibili.

A differenza dei comuni inquinanti legati al potenziale effetto serra (come CO_2, CH_4 o N_2O), l'impatto legato alle emissioni odorigene non è dovuto semplicemente all'emissione, quanto più alla potenziale molestia che può arrecare, tramite inalazione, presso i recettori presenti nell'intorno dell'emettitore. A tal proposito si rende quindi necessario considerare le condizioni orografiche e meteorologiche dell'area: i modelli di simulazione della dispersione atmosferica sono proprio degli strumenti computazionali volti alla stima della concentrazione al suolo nelle vicinanze di un insediamento industriale. All'interno del congresso verranno presentate nuove implementazioni relative a questi modelli, come quelli legati ai fenomeni di picco di concentrazione e l'integrazione con altre tecniche, come la *field inspection* o la *citizen science*.

In questo contesto, è in forte crescita l'interesse nei confronti degli strumenti in grado di effettuare misure di odore in continuo. Tali strumenti, comunemente denominati "nasi elettronici", o più propriamente con il termine più ampio di IOMS (Instrumental Odour Monitoring Systems), si basano sull'accoppiamento di un sistema di sensori in grado di rilevare la presenza di sostanze odorigene nell'aria analizzata con algoritmi di intelligenza artificiale, e consentono di restituire una risposta correlabile con la percezione odorigena. L'utilizzo di questi strumenti - che trovano applicazione sia per la determinazione di impatto olfattivo ai ricettori, sia per la caratterizzazione in tempo reale delle sorgenti - è sempre più diffuso a livello italiano ed internazionale. All'interno del convegno, numerosi interventi saranno dedicati all'illustrazione delle possibilità applicative e alle nuove frontiere di utilizzo degli IOMS, toccando temi che riguardano, fra gli altri, la quantificazione in continuo della concentrazione di odore, la realizzazione di sistemi miniaturizzati su droni, e lo sviluppo di strumenti per la gestione e il controllo dei processi industriali.

Viste le recenti accelerazioni normative sul tema, che, a livello italiano, vanno dall'articolo 272bis del D.lgs. 152 del 3 aprile 2006, che introduce il concetto di emissione odorigena nel Codice dell'ambiente, alla recente norma UNI 11761:2019, che definisce i requisiti tecnici e di gestione dei sistemi automatici per il monitoraggio degli odori (IOMS), la tematica delle emissioni odorigene si sta sempre più spostando da un settore accademico di nicchia a una conoscenza necessaria per l'esercizio di impianti di processo: la partecipazione al convegno NOSE quindi potrebbe essere l'occasione per conoscere meglio questo settore anche per tecnici e gestori di stabilimento.

Il congresso si svolgerà in tre giornate in cui gli autori di più di 50 diversi contributi scientifici si alterneranno per discutere i risultati del loro lavoro. Oltre ai singoli contributi di ricerca, il congresso prevede anche lo svolgimento di tre conferenze plenarie su temi di interesse internazionale: gli aspetti sanitari legati agli odori, le nuove frontiere dei sistemi IOMS e l'accreditamento nei laboratori secondo la revisione della norma EN13725:2022.

Maggiori informazioni sono disponibili sul sito dedicato dell'AIDIC **https://www.aidic.it/nose2022/** e su quello del Laboratorio Olfattometrio del Politecnico di Milano **https://labolfattometrico.chem.polimi.it/**.

1919-2019 La Chimica e l'Industria 100 ANNI

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

La Chimica e l'Industria online

SCARICA LA APP!!

Leggi la rivista

sul telefonino e sui tuoi dispositivi.

È gratuita!

Disponibile per sistemi Android e iOS.

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

Claudio Della Volpe
UNITN, SCI, ASPO-ITALIA
claudio.dellavolpe@unitn.it

LA SUPERFICIE CAMALEONTE

Questo numero di C&I è dedicato ai biosensori, ma io mi allontanerò un poco da questo obiettivo per parlarvi di una nuova scoperta/invenzione che potrebbe influenzare non solo il campo dei biosensori, ma anche altri campi della chimica.

Nei biosensori un ruolo centrale lo svolge la superficie di contatto fra il sensore e l'ambiente monitorato; tale superficie serve a raccogliere in vario modo l'elemento biologico od ambientale per sottoporlo ad una reazione (o semplicemente per bloccarlo in una posizione o in un dominio) che poi produrrà un segnale (in genere di voltaggio o corrente, ma anche ottico) rivelato da un apposito trasduttore/misuratore. Per tale motivo la superficie in questione deve essere la più flessibile possibile, adeguarsi al diverso contesto, una superficie camaleonte, insomma.

Un **recentissimo articolo pubblicato su *JACS*** racconta di un'invenzione (ma per certi aspetti anche una scoperta) riguardante quella che potremmo definire *una superficie camaleonte*, ossia in grado di assumere diverse caratteristiche chimiche semplicemente cambiando il suo potenziale elettrico.

Gli autori diretti da Paul J. Dauenhauer all'Università del Minnesota chiamano la loro creatura un *condensatore catalitico che programma l'acidità della superficie*, intendendo qui come acidità quella in termini di Lewis.

Il dispositivo è semplice da descrivere; guardate la figura seguente, ottenuta sommando due delle immagini del lavoro in questione (Fig. 1).

La superficie camaleontica, dal punto di vista delle proprietà è quella di comune ossido di alluminio amorfo (4 nm) accumulata su uno strato di grafene, a sua volta disteso su uno strato di ossido di afnio (70 nm) fatto crescere su silicio di tipo p.

Scheme 1. Charge Condensation in the Catalyst Alumina/Graphene Active Surface Layer of a Thin Film Catalytic Condenser

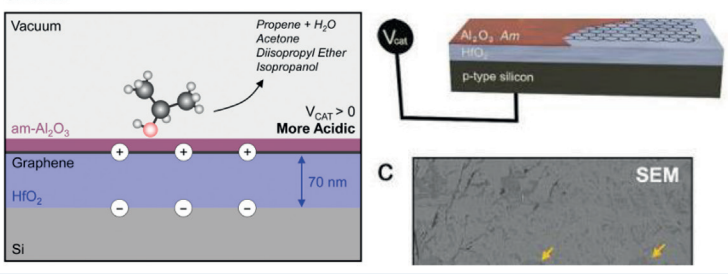


Fig. 1

Applicando un potenziale diverso al dispositivo si fa variare la disponibilità elettronica e dunque la capacità di catalizzare un reazione.

Dicono gli autori: *Il controllo preciso della densità elettronica nei siti attivi del catalizzatore consente la regolazione della chimica superficiale per la velocità e la selettività ottimali dei prodotti. Qui, un film catalitico ultrasottile di allumina amorfa (4 nm) è stato integrato in un dispositivo a condensatore catalitico che ha permesso l'esaurimento degli elettroni sintonizzabili dallo strato attivo di allumina e di conseguenza un'acidità di Lewis più forte… L'applicazione di tensioni positive fino a +3 V tra grafene e il tipo p Si ha provocato il flusso di elettroni dall'allumina*.

Si è usata la reazione di disidratazione al propene sulla superficie carica di allumina come reazione test.

La caratterizzazione elettrica del sottile film di allumina amorfa mediante spettroscopia fotoelettronica ultravioletta e microscopia a scansione a effetto tunnel indica che il film è un semiconduttore difettivo con una densità apprezzabile di stati elettronici in-gap. Calcoli teorici indicano cambiamenti significativi dell'energia di legame (ΔBE) fino a 60 kJ mol^{-1} (0,62 eV) per l'esaurimento di 0,125 e^- per sito attivo, supportando i risultati sperimentali. Nel complesso, i risultati indicano che il controllo elettronico continuo e veloce della termocatalisi può essere ottenuto con il dispositivo catalitico a condensatore.

Si tratta di un'idea che può essere generalizzata e che potrebbe condurre ad usare la stessa superficie di composizione semplice come un camaleontico catalizzatore di reazioni completamente diverse tra di loro, un'idea da applicare in futuri sensori ad uso generale in grado di unificare la loro struttura e le loro proprietà per applicazioni del tutto differenti.

Un dispositivo di questo genere merita di il nome di superficie camaleonte anche perché è ipotizzabile che pure altre proprietà (legate al comportamento acido-base di Lewis) possano cambiare; per esempio cosa succede alla bagnabilità della superficie al variare del campo elettrico?

Molto e interessante lavoro di ricerca rimane ancora da fare.

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 Paola Fontanarosa
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

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