

anno VII - N° 6 - NOVEMBRE/DICEMBRE 2023



# La Chimica e l'Industria online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

2023

6



- Nobel per la Chimica 2023
- Utilizzi innovativi di tecniche analitiche

ISSN 2283-544X



## **Progetto di Ricerca Innovativa e Sostenibile**

In data 22 agosto 2023 è stato stipulato l'Accordo per l'Innovazione tra il Ministero delle Imprese e del Made in Italy e Polynt S.p.A. per la realizzazione del progetto di ricerca e sviluppo denominato "Riduzione Carbon Footprint di polimeri termoindurenti e circolarità dei materiali compositi".

Tale progetto rientra nel Piano nazionale per gli investimenti complementari finalizzato ad integrare con risorse nazionali gli interventi del PNRR per gli anni dal 2021 al 2026.

Il progetto presentato da Polynt S.p.A avrà la durata di trentasei mesi.

L'integrazione a monte e a valle del modello di business di Polynt costituisce una piattaforma ideale per realizzare una riduzione significativa del carbon footprint dei polimeri termoindurenti.

Tale obiettivo è conseguibile attraverso la ricerca e sviluppo di catalizzatori che consentono la riduzione di emissione di CO2 e migliorano l'efficienza nei processi energivori di ossidazione parziale delle materie prime utilizzate per la produzione dei precursori delle resine termoindurenti.

Attività sinergiche di ricerca e sviluppo includono la messa a punto di tecnologie innovative che utilizzano l'eccesso di calore dei processi di ossidazione per generare energia elettrica utilizzata per produrre H2 e O2, a loro volta impiegati come fonte di energia riducendo di conseguenza l'emissione di CO2 ed il consumo di materie prime di origine fossile.

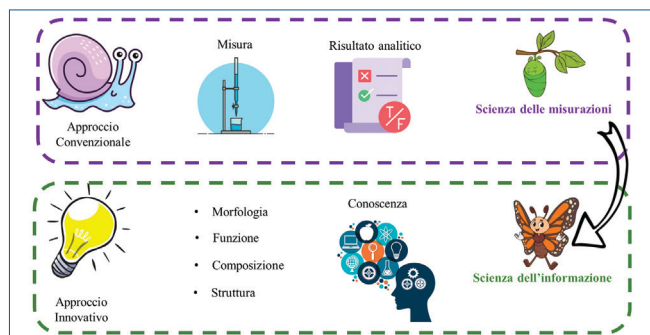
Polynt è leader Europeo nella produzione di resine Poliesteri Insature/Vinil Estere, Compounds SMC/BMC e Anidridi Speciali per l'indurimento di resine epossidiche, utilizzati per la fabbricazione di manufatti in materiale composito, di cui è riconosciuto il ruolo essenziale nel conseguimento degli obiettivi fissati dalla transizione ecologica (energia rinnovabile pale eoliche, alloggiamento batterie per veicoli elettrici, recipienti a pressione per trasporto e stoccaggio di Idrogeno verde).

Il progetto prevede lo sviluppo di Polimeri termoindurenti, Compounds e Anidridi speciali a minor carbon footprint mirate ad incrementare le prestazioni e la efficienza dei processi produttivi delle applicazioni green sopra menzionate.





# EVOLUZIONE DELLA CHIMICA ANALITICA: OLTRE LA METAMORFOSI



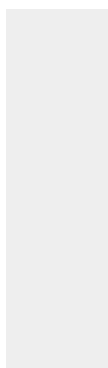
Metamorfosi della Chimica Analitica da un approccio convenzionale ad un nuovo approccio innovativo

All'interno del vasto mondo della chimica, spicca la disciplina affascinante e dinamica della chimica analitica. Questa disciplina non si limita a scrutare la composizione e la struttura di oggetti naturali e artificiali, ma va ben oltre, abbracciando gli sviluppi tecnologici e le conoscenze scientifiche provenienti non solo dalla chimica, ma anche dalla fisica e dalla biologia: la sua missione principale è risolvere problemi scientifici e tecnologici che sfidano la scienza e la società, contribuendo in modo fondamentale a molte altre discipline scientifiche.

La chimica analitica è molto di più di una semplice applicazione della conoscenza chimica compositiva, non si limita a eseguire analisi di routine su campioni di routine, ma si impegna costantemente nel migliorare e rivoluzionare i metodi analitici consolidati. Negli ultimi due decenni, questa disciplina ha subito una vera e propria metamorfosi, una trasformazione radicale che ha spazzato via le vecchie certezze per lasciare spazio a qualcosa di completamente nuovo. Il punto di svolta si colloca intorno agli anni Sessanta del secolo scorso, quando la chimica analitica è entrata nell'era della *Big Science*: questo periodo ha portato con sé una complessità mai vista prima, sia nella natura dei campioni da analizzare che nelle metodologie impiegate. Grazie all'uso di strumentazioni avanzate basate sull'interazione tra radiazione e materia, si è potuto esplorare l'intero spettro elettromagnetico, dai terahertz ai raggi X, aprendo nuovi orizzonti nella spettroscopia e nella spettrometria di

massa, e garantendo sensibilità, specificità, e velocità di analisi senza precedenti.

La chiave di questa straordinaria evoluzione è stata la combinazione di strumentazione avanzata e idee innovative, connubio che ha consentito di esaminare in modo dettagliato materiali complessi, sia naturali che tecnologici, rivelando relazioni spazio-temporali tra composizione chimica, struttura e morfologia da un lato e proprietà e prestazioni dei materiali dall'altro; questa rivoluzione ha spinto la chimica analitica oltre i confini tradizionali, aprendola alla scienza dell'informazione e all'era dei *Big Data*. Nel XXI secolo, siamo testimoni di una nuova rivoluzione industriale, la rivoluzione digitale, che ha reso possibile la raccolta e l'analisi di dati provenienti da fonti diverse in quantità senza precedenti; tuttavia, in questo mondo dei *Big Data*, la fiducia nei dati è diventata cruciale, la mole di dati raccolti è inutile se non possiamo garantirne l'affidabilità e l'utilità. L'era dei *Big Data* non sostituisce i concetti tradizionali della chimica analitica, ma li arricchisce, tuttavia la disciplina deve ancora integrare appieno questa nuova dimensione concettuale. In questa era, non possiamo più basarci esclusivamente sulla qualità delle singole misurazioni; dobbiamo piuttosto sfruttare la potenza delle relazioni tra molti risultati analitici e altre informazioni pertinenti. Un elemento cruciale per l'accettazione di questa disciplina nella sua nuova forma è la sua utilità pratica, sia per la società che per la scienza. La chimica analitica dei *Big Data* deve affidarsi sempre di più all'intelligenza artificiale (IA) e al *machine learning*, eliminando il rischio di pregiudizi cognitivi umani. Tuttavia, questo cammino non è privo di sfide, tra cui la garanzia della qualità nella raccolta e nell'analisi dei dati; per trasformare dati in informazioni utili, è necessario ricorrere alla chemiometria. In questo straordinario panorama, la chimica analitica si evolve costantemente, contribuendo in modo fondamentale alla comprensione dei materiali complessi e aprendo nuove frontiere nella scienza e nella società. Con la sua capacità di adattarsi e innovare, la chimica analitica è pronta a svolgere un ruolo sempre più importante nell'era dei *Big Data* e della scienza avanzata.

**EDITORIALE****3 EVOLUZIONE DELLA CHIMICA ANALITICA: OLTRE LA METAMORFOSI**

Carmela Maria Montone, Silvia Bordiga

**FOCUS SULL'INDUSTRIA CHIMICA****7 LE ANALISI CHIMICHE INDUSTRIALI DI LIQUIDI**

Ferruccio Trifirò

**ATTUALITÀ****10 DAL C<sub>60</sub> AI PUNTI QUANTICI, NOBEL ALLE NANOTECNOLOGIE**

Gianfranco Pacchioni

**16 XX CONGRESSO NAZIONALE DEI CHIMICI E DEI FISICI: "CHIMICA E FISICA: IL CUORE DEL FUTURO SOSTENIBILE"**

Roberta Giacometti

**18 CONGRESSO NAZIONALE DEI CHIMICI E DEI FISICI: SPUNTI DI RIFLESSIONE**

Gianluca Maria Farinola

**20 ASSEMBLEA ANNUALE FEDERCHIMICA 2023**

a cura della Redazione

**CHIMICA & ANALITICA****22 METABOLOMICA E BIG DATA: DALLA CARATTERIZZAZIONE COMPLETA DI UN ORGANISMO ALL'IDENTIFICAZIONE DI BIOMARKER DIAGNOSTICI**

Carmela Maria Montone, Andrea Cerrato, Anna Laura Capriotti, Aldo Laganà

**28 LA TECNOLOGIA IKNIFE CONTRO LE FRODI ALIMENTARI**

Francesca Rigano, Cinzia Cafarella, Domenica Mangraviti, Paola Dugo, Luigi Mondello

**34 CHIMICA ANALITICA E SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO**

Benedetta Pasquini, Elena Pieri, Michele Vietri

**38 ANALISI DEL CAPELLO: COME E A CHE SCOPI**

Marco Vincenti, Alberto Salomone

**CHIMICA & TERMODINAMICA DEI COMPLESSI****44 ISMEC 2023 AND THE 16<sup>TH</sup> EDITION OF THE FERNANDO PULIDORI PRIZE**

Vieri Fusi, Mauro Formica, Luca Giorgi

**47 Pd(II)/Pt(II)/Au(III)-BASED COMPLEXES AS RNA BINDERS**

Francesca Binacchi

**52 POLYAMINE RECEPTORS AS FLUORESCENT PROBES FOR ANIONS**

Giammarco Maria Romano

**CHIMICA & MATERIALI****57 GOLD PERSPECTIVES**

Alberto Cremona, Giuliano Vecchiato

**RECENSIONI LIBRI****64 LA NUOVA CHIMICA DEL XXI SECOLO  
Rivoluzione verde e transizione ecologica**

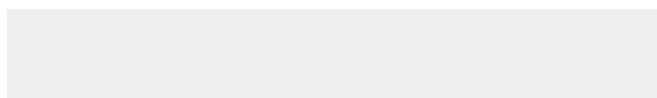
Mario Marchionna

**DALLA LETTERATURA****66** a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera**LA CHIMICA ALLO SPECCHIO****68 CHIMICA FINE E FINE DELLA CHIMICA**

Claudio Della Volpe

**AIDIC****70 LA SOSTENIBILITÀ DELLE MATERIE PLASTICHE**

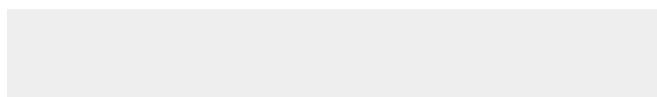
William Montanari, Giovanni Regattieri



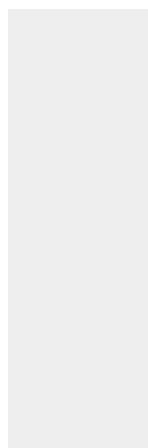
16



18



57



20



### 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

Catia Arbizzani, Tiziano Bandiera, Silvia Bordiga, Martino Di Serio,  
Matteo Guidotti, Mario Marchionna, Carmela Maria Montone,  
Oreste Piccolo, Anna Simonini, Adalgisa Sinicropi, Marco Taddia,  
Ferruccio Trifirò

### COMITATO SCIENTIFICO

Alessandro Abbotto, Eleonora Aquilini,  
Michael Assfalg, Maria Laura Bolognesi, Paolo Caliceti,  
Luigi Campanella, Sergio Carrà, Silvia Colombo,  
Claudio Greco, Gaetano Guerra, Alceo Macchioni,  
Piero Mastrorillo, Moreno Meneghetti,  
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  
domiciacipriani@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](http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo)





**KAHLBERG  
CONSULTING**

# UNA VISIONE STRATEGICA, OLTRE LA NORMATIVA

**REACH Europeo**

**POLIMERI** - Consorzi, Grouping, RegISTRAZIONI

**PRODUCT SAFETY** (GHS;SEA;CLP;GB-CLP)

**KKDIK** - REACH Turco

**UK REACH**

**K-REACH** - Corea

**COSMETICA**

**BIOCIDI**

**MOCA** - Materiali/oggetti a contatto con alimenti

## DB REACH Polymers

**IL MIGLIOR SOFTWARE**  
per la gestione del vostro  
**PORTFOLIO POLIMERI**  
secondo regolamento REACH

Formulazione  
Gruppi funzionali  
Proprietà chimico-fisiche  
Notifica  
Altre importanti funzioni

in collaborazione con



Know the rules, play your market.

EUROPA - TURCHIA - UK - COREA - RESTO DEL MONDO  
**[www.kahlbergconsulting.com](http://www.kahlbergconsulting.com)**



# LE ANALISI CHIMICHE INDUSTRIALI DI LIQUIDI

**L**e analisi chimiche industriali stanno diventando sempre più importanti all'interno delle imprese di ogni settore per la tutela dell'ambiente, la qualità dei prodotti, l'ottimizzazione dei processi e la sicurezza. Si accennerà in questa nota alle attività nel campo dell'analisi dei liquidi in processi industriali da parte dell'azienda Endress+Hauser.

Endress+Hauser Liquid Analysis, con sede a Gerlingen (Germania) è leader mondiale nella strumentazione di misura, servizi e soluzioni per i processi industriali di liquidi [1] ed è presente nel nostro Paese con Endress+Hauser Italia con sede a Cernusco sul Naviglio (MI) [2], con una rete commerciale che copre tutta la penisola, così come un supporto tecnico assicurato da una grande struttura di *service* e di *product management*. L'azienda offre soluzioni complete per la caratterizzazione di liquidi industriali in processi per l'ottimizzazione dell'efficienza economica degli impianti e per la sicurezza e la tutela dell'ambiente.

L'azienda è specializzata nei principi di misure, nelle soluzioni e nei sistemi per analizzare in maniera costante i seguenti liquidi nei processi produttivi: acqua, bevande, prodotti lattiero-caseari, liquidi chimici e farmaceutici.

### L'analisi dei liquidi nell'industria di processo

I sistemi di analisi dei liquidi all'interno degli impianti servono a caratterizzarli sia come materia prima per il processo produttivo o come materiale di scarto. In particolare l'acqua deionizzata per la produzione medica, elettronica e di trasformazione alimentare, deve essere analizzata per verificare le sostanze disciolte. Di seguito sono riportati i parametri più utilizzati: il monitoraggio del valore del pH è essenziale per il controllo di processo nell'industria chimica dei depuratori industriali e civili e nell'industria alimentare; il monitoraggio della conducibilità è importante nel trattamento delle acque reflue, per il controllo dei processi di pulizia (CIP) nelle industrie alimen-

tare e farmaceutica; il monitoraggio dell'acqua per uso iniettabile (WFI) nell'industria farmaceutica; il monitoraggio dei processi di pulizia (CIP) dell'acqua di alimentazione delle caldaie; il controllo del trattamento acque; la misura di torbidità per l'acqua potabile, importante per la sua qualità; il monitoraggio dei solidi sospesi con il torbidimetro, nel campo del trattamento delle acque reflue, per controllare i processi di trattamento dei fanghi primari, l'ispesimento dei fanghi e i processi nella vasca di ossidazione e nell'effluente finale; il monitoraggio della conducibilità, importante nel trattamento delle acque reflue e per il controllo dei processi di pulizia (CIP) nelle industrie alimentare e farmaceutica.

Nel settore chimico, la conducibilità viene in gran parte misurata da un conduttivimetro induttivo ed è utilizzata per determinare la concentrazione di acidi e basi per il monitoraggio dell'acqua per uso iniettabile (WFI) nell'industria farmaceutica, per il monitoraggio dei processi di pulizia (CIP), sul ritorno della linea e sui chemicals dell'acqua di alimentazione delle caldaie per il controllo del trattamento acque. La misura dell'ossigeno è un indicatore chiave della qualità delle acque superficiali o nei sistemi di trattamento e, in particolare, nel controllo nelle vasche di aerazione, del monitoraggio dell'acqua di alimentazione delle caldaie per il controllo dei fermentatori e per l'esecuzione di misure nell'inertizzazione e nell'imbottigliamento di bevande; la disinfezione sistematica è una fase fondamentale del trattamento delle acque e la misura di cloro e biossido di cloro ed è necessaria in tutti i settori della disinfezione per assicurare il trattamento acque sicuro ed efficiente.

### I principi di misura più comuni

I principi di misura più utilizzati da Endress+Hauser sono i seguenti [3, 4]: principio di misura potenziometrico che si basa su una membrana di vetro sensibile al pH, sulla quale si accumulano gli ioni di



### Analisi delle acque industriali

L'analisi dell'acqua dipende dal settore industriale ed è anche utile per diverse produzioni all'interno dello stesso settore, perché le acque devono rispondere a requisiti di qualità mutevoli. L'acqua ultrapura per la produzione alimentare è normata in modo diverso dall'acqua necessaria per l'estrazione e il trattamento di petrolio e gas. Questa, a sua volta, differisce dalla qualità dell'acqua per la produzione di bevande alcoliche e analcoliche.

idrogeno, causando così l'accumulo di potenziale elettrico; principio di misura transistor a effetto di campo ionoselettivo, dove nel cuore dell'elettrodo ionoselettivo (ISE dall'inglese "ion-selective electrode") vi è una membrana selettiva per lo ione da misurare e, integrato all'interno della membrana, è presente uno ionoforo che facilita la "migrazione" selettiva di un tipo specifico di ione (ad es. ammonio o nitrati) all'elettrodo; principio di misura conduttivo realizzato con due elettrodi che sono immersi nel fluido, dove a questi elettrodi è applicata una tensione alternata che genera una corrente nel fluido; principio di misura induttivo dove un circuito d'oscillazione genera nella bobina primaria un campo magnetico alternato, che induce una corrente nel fluido, e in cui la potenza della corrente prodotta dipende dalla conducibilità e, quindi, dalla concentrazione di ioni nel fluido; principio di misura ottico dove un raggio di luce passa attraverso il fluido e viene deviato dalle particelle più dense dal punto di vista ottico; principio di misura colorimetrico, dove il fotometro multispettrale determina il livello di assorbimento da parte del campione a lunghezze d'onda predefinite le cui lunghezze analizzate e il loro rapporto sono specifici del parametro; principio di misura amperometrico per l'ossigeno e il cloro, dove, per quanto riguarda l'ossigeno, quando esso raggiunge l'elettrodo di misura attraverso una membrana viene convertito in corrente elettrica, mentre se invece è presente il cloro, esso viene ridotto su un elettrodo in oro e il grado di accettazione dell'elettrodo è proporzionale alla concentrazione di cloro.

In particolare, gli analizzatori TOC, COD e SAC sono utilizzati per determinare il carico organico dell'acqua superficiale e delle acque reflue municipali e industriali e per l'analisi dell'acqua, ma anche dei prodotti lattiero-caseari e i preparati chimico-farmaceutici e industriali. Questi strumenti misurano il carbonio organico totale, la domanda chimica di ossigeno e il coefficiente di assorbimento spettrale.

### Conclusioni

L'analisi chimica svolge un ruolo di fondamentale importanza nell'industria chimica: dalla produzione di farmaci, al controllo dei processi nell'industria, dal monitoraggio ambientale fino alla produzione di alimenti. Endress+Hauser produce strumenti innovativi e precisi ed è leader mondiale per le analisi dei liquidi.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] [https://www.it.endress.com/it?store\\_locale=it](https://www.it.endress.com/it?store_locale=it)
- [2] **Endress+Hauser Italia S.p.A. | Endress+Hauser**
- [3] **Analisi chimiche industriali: principi, strumenti e soluzioni (connectendress.it)**
- [4] <https://www.it.endress.com/it/panoramica-strumentazione-da-campo/Analisi-dei-liquidi/Analizzatori-TOC-COD-SAC>
- [5] **I parametri e i principi di misura più comuni nell'analisi dei liquidi (connectendress.it)**
- [6] **Gli analizzatori per il trattamento delle acque industriali (connectendress.it)**



# COSTRUIAMO UN PRESENTE PENSATO PER AVERE FUTURO



Passione, spirito di squadra e uno sguardo sempre rivolto al futuro. Mapei contribuisce alle più importanti opere architettoniche e infrastrutturali, ai progetti in ambito residenziale, al restauro di edifici storici a livello globale. Nel segno dell'innovazione, ci impegniamo ogni giorno per un'edilizia sempre più sostenibile.

**È TUTTO OK,  
CON MAPEI**

Scopri di più su [mapei.it](https://mapei.it)





# DAL C<sub>60</sub> AI PUNTI QUANTICI, NOBEL ALLE NANOTECNOLOGIE

*Il premio Nobel per la Chimica 2023 alla scoperta dei punti quantici è solo un altro riconoscimento dell'importanza che le nanotecnologie hanno nella nostra vita. I punti quantici si aggiungono, infatti, ad altri Premi Nobel a materiali nanostrutturati come il C<sub>60</sub> (1996), il grafene (2010), le macchine molecolari (2016), senza dimenticare scoperte fondamentali premiate con il Nobel come il circuito integrato (2000) e il microscopio a scansione a effetto tunnel (1986).*

Fu verso gli anni Settanta del Novecento che gli scienziati incominciarono a porsi la questione di come preparare piccoli aggregati di atomi o molecole [1]. Le proprietà della materia cambiano in modo sostanziale quando si passa da una particella di qualche microgrammo a un microaggregato di poche decine, centinaia, o migliaia di atomi. E anche queste proprietà, d'altra parte, sono completamente diverse da quelle degli atomi isolati. A quei tempi si sapeva che fenomeni quantistici sono associati a particelle di dimensioni estremamente ridotte, ma era una previsione impossibile da verificare: non esistevano metodi semplici per creare, osservare e manipolare

particelle così piccole tranne che all'interno di altri materiali che ne avrebbero però mascherato le proprietà.

Una delle prime domande che i ricercatori si posero all'epoca fu "quanti atomi sono necessari per passare da un piccolissimo aggregato con le sue peculiarità a un solido (o un liquido) vero e proprio"? Era un po' come chiedersi quante persone ci vogliono per fare un popolo: cento? mille? un milione? Oggi sappiamo che la risposta non è univoca, perché non tutte le proprietà di un nanoaggregato evolvono verso quelle del solido con lo stesso andamento e la stessa rapidità man mano che le dimensioni aumentano. Gli aggregati atomici ultrapiccoli sono spesso chia-

## Cosa sono i punti quantici?

Sono nanoparticelle artificiali così piccole che le loro proprietà sono governate dalla meccanica quantistica. Queste proprietà includono l'emissione di luce: la lunghezza d'onda della luce che emettono dipende esclusivamente dalle dimensioni delle particelle. Gli elettroni nelle particelle più grandi hanno meno energia ed emettono luce rossa, mentre gli elettroni in particelle più piccole hanno più energia ed emettono luce blu. È possibile determinare con precisione il colore emesso dai punti quantici semplicemente controllandone le dimensioni. Ciò offre un enorme vantaggio rispetto all'uso di altri tipi di molecole fluorescenti, per le quali è necessario un nuovo tipo di molecola per ogni diverso colore. Ma controllando le dimensioni delle nanoparticelle, è anche possibile regolare i loro effetti elettrici, ottici e magnetici, nonché le proprietà fisiche come il punto di fusione o il modo in cui influenzano le reazioni chimiche.



mati con il termine inglese *cluster*, che indica un gruppetto di oggetti. I cluster contengono tipicamente da qualche atomo sino a qualche decina di atomi e costituiscono, dunque, una nuova fase di aggregazione della materia, con caratteristiche che non sono proprie né dello stato liquido o solido né di quello atomico. Quando invece si aggregano migliaia o decine di migliaia di atomi si entra in una nuova dimensione, quella di oggetti oggi noti come *punti quantici*, o *quantum dots*.

La storia di come sono stati prodotti e analizzati *clusters* e *quantum dots* è fondamentale per capire lo sviluppo delle moderne nanotecnologie. Le proprietà peculiari di questa nuova classe di materiali li rendono assai interessanti non soltanto dal punto di vista dei principi fisici e chimici generali, ma anche sul piano applicativo.

Avete mai avuto occasione di ammirare gli splendidi colori delle vetrate delle cattedrali del Duecento? E in particolare la brillantezza di certi colori come il rosso? Beh, tale colorazione è dovuta al fatto che nel vetro sono inglobate piccolissime particelle di oro che assorbono la luce in modo completamente diverso dall'oro metallico e producono la colorazione rosso rubino. Questi vetri sono sistemi colloidali e contengono quelli che oggi chiamiamo punti quantici, o *quantum dots*. I maestri vetrai del Medioevo avevano imparato a utilizzare sofisticate tecniche di preparazione dei vetri, mescolando sali o polvere d'oro all'impasto per ottenere l'effetto desiderato. Senza saperlo, usavano già una nanotecnologia.

La potenziale importanza dei micro o dei nanoaggregati era stata intravista già nel Seicento dal grande chimico inglese Robert Boyle. Neppure lui conosceva il segreto delle particelle d'oro nelle vetrate, ma nel suo *Sceptical Chymist* del 1661 parlava già di «minuscole masse o aggregati, difficili da scindersi nelle particelle costitutive» [2].

Per mettere insieme alcuni atomi e formare un cluster bisogna prima «smontare» la materia e separare gli atomi gli uni dagli altri. I primi tentativi sperimentali di produrre cluster utilizzavano litio e altri metalli alcalini, per via della loro facile evaporazione. Evaporare un metallo equivale, infatti, a separarlo in atomi che vanno a formare un gas. Il problema diventa poi quello di far ricombinare soltanto un numero piccolo di questi atomi ed evitare che i cluster si fondano tra di loro dando luogo a

particelle più grandi. Vari tentativi fatti verso la fine degli anni Settanta avevano prodotto risultati poco soddisfacenti.

Agli inizi degli anni Ottanta ci fu la svolta. Richard Smalley, della Rice University in Texas, inventò un complesso apparato sperimentale che fa espandere un gas di atomi a velocità supersonica attraverso un forellino molto piccolo, provocando il raffreddamento rapido del gas e la formazione di aggregati di varie dimensioni: da due, tre, quattro atomi a cluster via via più grandi, sino a dimensioni di decine o centinaia di atomi. Non solo: grazie a quella tecnica innovativa, divenne possibile determinare anche l'abbondanza dei cluster prodotti e, quindi, la loro stabilità.

Questo risultato fu poi alla base di una delle più importanti scoperte in campo nanotecnologico del secolo scorso [3]: parliamo del  $C_{60}$ , un aggregato di carbonio molto speciale, precursore di altre forme di nanocarbonio scoperte in seguito, come i nanotubi negli anni Novanta del Novecento [4], e il grafene all'inizio di questo secolo [5]. Queste scoperte hanno aperto la via verso l'ampio utilizzo di queste nuove forme di carbonio nanostrutturato che vanno ad aggiungersi a quelle ben note del diamante e della grafite. Non a caso sono state premiate con il Nobel a Curl, Kroto e Smalley nel 1996 per la scoperta del fullerene, o  $C_{60}$ , e a Geim e Novoselov per quella del grafene, nel 2010.

Lo studio degli aggregati di pochi atomi suscitò subito grande interesse e, sia pure con difficoltà, gli esperimenti di Smalley consentirono di produrre nuovi oggetti di dimensioni nanometriche e di osservarne le proprietà. Emerse subito anche un'altra particolarità: il mondo dei cluster non obbedisce alle leggi classiche della fisica; le loro proprietà possono essere spiegate soltanto con la *teoria quantistica* della materia, cioè usando la famosa equazione formulata nel 1927 dal fisico austriaco Erwin Schrödinger.

La scoperta di Smalley, Kroto e collaboratori sarebbe rimasta molto probabilmente una chicca per iniziati, se non fosse stato per un altro balzo in avanti. L'apparato di Smalley, infatti, produceva quantità minuscole di materiale, tali da consentire ben pochi esperimenti, oltre alla misura della stabilità relativa, e assolutamente inadatte per qualsiasi utilizzo pratico del nuovo materiale. Per non parla-

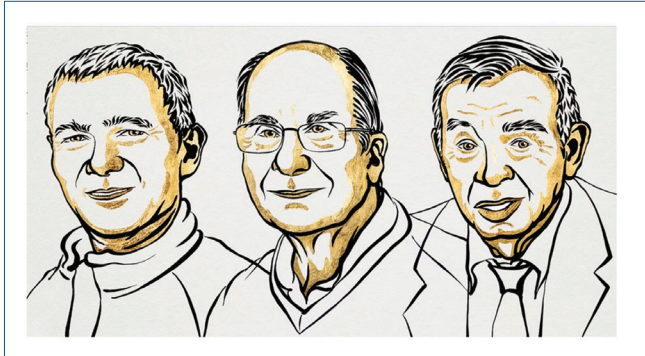


Fig. 1 - I vincitori del Premio Nobel 2023 per la Chimica: Moungi G. Bawendi, Louis E. Brus, Alexei I. Ekimov

re del costo delle strumentazioni, talmente elevato che solo pochissimi laboratori al mondo erano in grado di produrre e studiare il  $C_{60}$ . Agli inizi del 1990 Wolfgang Krätschmer, un chimico tedesco, insieme al suo collaboratore Kostas Fostiropoulos e a Donald Huffman dell'Università di Tucson in Arizona, pubblicarono sulla rivista *Chemical Physics Letters* un lavoro dal titolo «Spettri di assorbimento infrarossi e ultravioletti di polvere di carbonio prodotta in laboratorio: evidenza della presenza di  $C_{60}$ » [6]. Utilizzando un semplice arco voltaico prodotto da una scarica tra due elettrodi di carbonio, Krätschmer ottenne un sottile strato di materiale in polvere, il cui spettro infrarosso mostrava picchi interpretabili come dovuti alla presenza di  $C_{60}$ . In altre parole, usando una tecnica semplice e disponibile in ogni laboratorio e un po' di grafite, era possibile produrre  $C_{60}$  in quantità apprezzabili, milligrammi, grammi o anche più. Si trattava di una scoperta importantissima, che permetteva il passaggio da una

forma di materia esotica e a disposizione di pochi a una nuova molecola facilmente ottenibile a (relativamente) basso costo. Con la scoperta della nuova tecnica di sintesi prendeva il via una vera e propria corsa verso lo studio delle proprietà, delle caratteristiche e delle applicazioni potenziali dei fullereni. È importante capire questo passaggio per comprendere le ragioni che hanno portato al premio Nobel per la chimica del 2023, Fig. 1 [https://www.nobelprize.org/uploads/2023/10/advanced-chemistryprize2023.pdf]. Infatti, negli stessi anni in cui Smalley e Kroto scoprivano l'esistenza dei fullereni, Alexei I. Ekimov e Louis E. Brus, vincitori del Nobel per la Chimica del 2023 insieme a Moungi G. Bawendi, facevano progressi fondamentali nello sviluppo di metodi per sintetizzare punti quantici [7]. I punti quantici, a volte chiamati atomi artificiali, sono nanocristalli in silicio e altri materiali semiconduttori di pochi nanometri di grandezza, abbastanza piccoli da mostrare proprietà quantistiche proprio come fanno i singoli atomi, anche se sono da centinaia a poche migliaia di volte la dimensione atomica. Sono, quindi, molto più grandi dei cluster, ma ancora non hanno le proprietà dei materiali massivi. Ad esempio, poiché gli elettroni possono essere intrappolati in determinati livelli di energia al loro interno, i nanocristalli possono emettere solo determinate lunghezze d'onda della luce. Controllando le dimensioni delle particelle, è possibile programmare esattamente la lunghezza d'onda della luce che i punti quantici emetteranno se opportunamente stimolati. Il giorno dell'annuncio del Premio Nobel, Johan Oqvist, presidente del

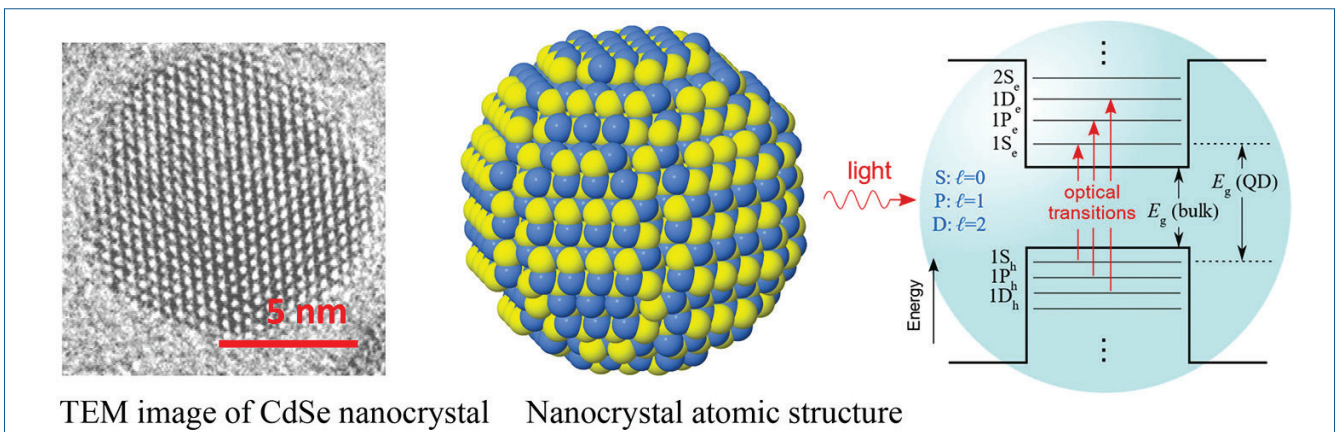


Fig. 2 - Sinistra: immagine al microscopio elettronico a trasmissione di un nanocristallo di CdSe. Centro: Struttura atomica di un nanocristallo. Destra: stati elettronici in un punto quantico. Riprodotto da [7]



Comitato Nobel per la Chimica, ha mostrato una serie di beute, ognuna contenente un liquido di un colore diverso. Le beute contenevano soluzioni liquide di punti quantici di pochi milionesimi di millimetro di dimensioni. In sostanza, la dimensione di un punto quantico ne determina il colore. Le particelle più piccole emettono luce blu, mentre quelle più grandi emettono nel giallo e nel rosso. Un passo fondamentale nella messa a punto dei quantum dots, che ancora non si chiamavano così, avvenne nel 1981 alla S.I. Vavilov State Optical Institute in Unione Sovietica quando Alexei Ekimov fece un'importante osservazione [8-10]. Mentre aggiungeva CuCl a un vetro, scoprì che il colore del vetro dipendeva interamente dalle dimensioni delle particelle aggiunte. Ekimov riconobbe subito che gli effetti quantistici erano la spiegazione del fenomeno (Fig. 2). Due anni dopo Luis Brus ai Bell Labs stava conducendo esperimenti sull'uso della luce per guidare le reazioni chimiche. Brus (ora alla Columbia University) notò che le dimensioni delle nanoparticelle influenzano le loro proprietà ottiche anche quando si trovano in sospensione in una soluzione liquida [11-13]. La bibliografia dei primi lavori di Brus e collaboratori indica che il suo team non era a conoscenza della scoperta dei punti quantici semiconduttori in una matrice vetrosa fatta da Ekimov due anni prima in quella che allora era l'URSS. La potenziale utilità di tali particelle fu subito compresa da chi si occupava di optoelettronica e i ricercatori cominciarono a riferirsi a questi oggetti come a "punti quantici", usando un termine coniato da Mark Reed dell'Università di Yale. Per il decennio successivo, i chimici hanno lavorato duramente per controllare con precisione dimensioni e qualità di queste particelle. E si arriva così al 1993, quando Mounji Bawendi e il suo team del Massachusetts Institute of Technology svilupparono un metodo per produrre punti quantici con una qualità molto superiore rispetto a quanto possibile all'epoca [14]. In particolare, misero a punto un metodo per far crescere i nanocristalli istantaneamente iniettando dei precursori chimici in un solvente molto caldo.

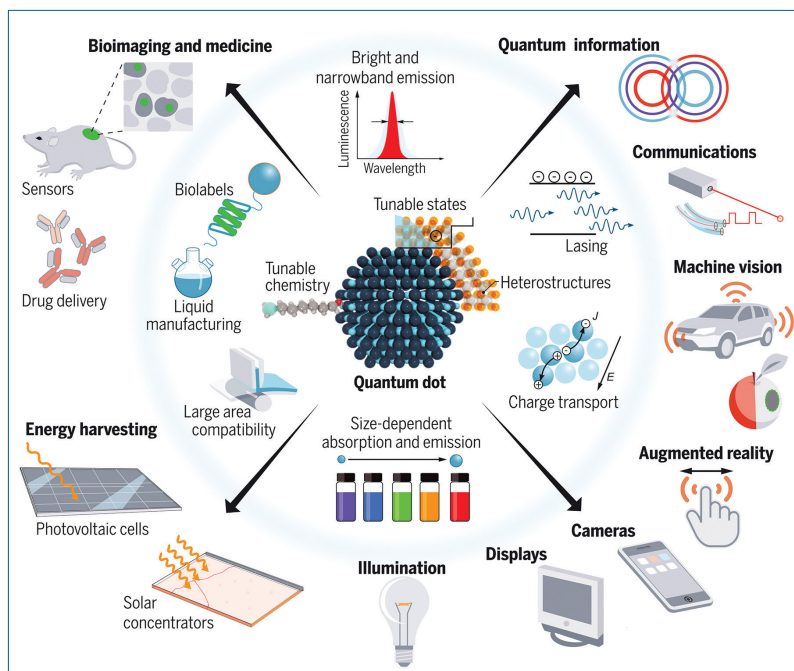


Fig. 3 - I punti quantici presentano proprietà ottiche, elettriche, chimiche e fisiche che possono essere modificate a piacimento. Questo apre a una vasta gamma di possibili applicazioni che vanno dalla cattura di energia solare, all'illuminazione, dai display, alle fotocamere, dai sensori, ad applicazioni in biologia e in medicina. Riprodotto da [15]

Abbassando bruscamente la temperatura del solvente diveniva possibile interrompere la crescita dei cristalli, creando "germi" cristallini infinitesimali. Riscaldando lentamente la soluzione, era poi possibile determinare l'ulteriore crescita dei nanocristalli. Il metodo produceva in modo efficace nanocristalli delle dimensioni desiderate e poteva essere applicato a vari sistemi.

In qualche misura le storie dello sviluppo della ricerca nel campo dei cluster e dei quantum dots, pur avendo seguito strade parallele e separate, presentano diversi punti di contatto. Il principale è che alla scoperta fondamentale di un nuovo stato di aggregazione della materia su scala nanometrica, basata su strumentazioni e tecnologie spesso molto sofisticate, è seguita la messa a punto di metodi di sintesi e preparazione semplici, controllabili e accessibili, aprendo così la strada allo sfruttamento pratico di queste scoperte. I metodi di preparazione possono essere molto diversi tra di loro: abbiamo visto come la procedura per preparare quantità macroscopiche di  $C_{60}$  messo a punto da Krätschmer era di tipo fisico, mentre lo sviluppo dei punti quantici segue una tipica via di sintesi chimica in fase liquida.

Le applicazioni dei punti quantici sono molteplici [15] (Fig. 3). Oggi si possono usare come marcatori fluorescenti in esperimenti biologici e in diagnostica medica. Finora questa funzione era stata affidata a molecole fluorescenti capaci di legarsi a un anticorpo e marcare così singole cellule: se opportunamente stimolate, le molecole emettono un segnale luminoso che permette di identificare le cellule marcate. Un problema con le molecole fluorescenti è che «si spengono» rapidamente, nel giro di uno o due minuti. I punti quantici, in questo caso di seleniuro di gallio, oltre a essere più luminosi, emettono per tempi molto più lunghi.

Le applicazioni di maggior successo dei punti quantici sono sicuramente nell'illuminazione e nella costruzione degli schermi televisivi. Le normali lampade a incandescenza sono state sostituite da quelle basate su diodi emettitori di luce (LED, da *light emitting diode*) costituiti, appunto, da punti quantici. E da qualche anno ormai tutti i prodotti commerciali, come i televisori LCD con il marchio QLED, utilizzano punti quantici di dimensioni da 2 a 10 nanometri come particelle foto-attive che generano impulsi luminosi (QLED sta proprio per LED a *quantum dot*, o punto quantico). Gli schermi a punti quantici, infatti, sono in grado di visualizzare una gamma di colori più ampia, e alcuni si avvicinano alla gamma completa. Con la creazione degli «atomi artificiali» si è realizzato qualcosa di simile al sogno degli antichi alchimisti. Per questi visionari un po' pazzi (che anticiparono però numerosi sviluppi della chimica) esisteva una sola sostanza preziosa, l'oro, e l'obiettivo era trasmutare ogni altro elemento nel raro metallo. Oggi però sappiamo che l'oro non è il metallo più prezioso: ci sono molte sostanze di valore ben maggiore. E imparare a trasformare la materia per farla funzionare in modi nuovi, sostenibili e utili può essere più importante - e persino più interessante economicamente - che non trasformare i metalli in oro. La chiave sta nel progettare e creare nanomateriali di elevato valore aggiunto, e in questo campo le nanotecnologie possono giocare un ruolo fondamentale. Il Nobel a Bawendi, Brus, e Ekimov fa quindi seguito a quelli sul circuito integrato, sul microscopio a scansione a effetto tunnel, alle macchine molecolari, oltre alle già citate scoperte del fullerene e del grafene. È un altro riconoscimento a questo settore della scienza moderna che ha già

prodotto rivoluzioni profonde (a partire dalla miniaturizzazione dei transistor e quindi a internet, allo smartphone e all'intelligenza artificiale) e che promette di portarne molte altre nel prossimo futuro.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Pacchioni, *Materiali fantastici e come crearli*, Zanichelli, Bologna, 2023.
- [2] R. Boyle, *The Sceptical Chymist*, 1661.
- [3] H.W. Kroto, J.R. Heath *et al.*, *Nature*, 1985, **318**, 162.
- [4] S. Iijima, *Nature*, 1991, **354**, 56.
- [5] K.S. Novoselov, A.K. Geim *et al.*, *Science*, 2004, **306**, 666.
- [6] W. Krätschmer, K. Fostiropoulos, D.R. Huffman, *Chem. Phys. Lett.*, 1990, **170**, 167.
- [7] A.L. Efros, L.E. Brus, *ACS Nano*, 2021, **15**, 6192.
- [8] A.I. Ekimov, A.A. Onushchenko, V. Tsekhomskii, *Sov. Glass Phys. Chem.*, 1980, **6**, 511.
- [9] V.V. Golubkov, A.I. Ekimov *et al.*, *Fizika i Khimiya Stekla*, 1980, **7**, 397.
- [10] A.I. Ekimov, A.A. Onushchenko, *JETP Lett.*, 1981, **34**, 345.
- [11] R. Rossetti, S. Nakahara, L.E. Brus, *J. Chem. Phys.* 1983, **79**, 1086.
- [12] R. Rossetti, J.L. Ellison *et al.*, *J. Chem. Phys.*, 1984, **80**, 4464.
- [13] L.E. Brus, *J. Chem. Phys.*, 1983, **79**, 5566.
- [14] C.B. Murray, D.J. Norris, M.G. Bawendi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 8706.
- [15] F.P. García de Arquer, D.V. Talapin *et al.*, *Science*, 2021, **373**, eaaz8541, DOI: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaz8541>

### From C<sub>60</sub> to Quantum Dots, Nobel to Nanotechnology

The 2023 Nobel Prize in Chemistry for the discovery of quantum dots is just another recognition of the importance that nanotechnology has in our lives. In fact, quantum dots join other Nobel Prizes for nanostructured materials such as C<sub>60</sub> (1996), graphene (2010), or molecular machines (2016), without forgetting fundamental discoveries awarded with the Nobel such as the integrated circuit (2000) and the scanning tunneling microscope (1986).

# SCI 2024

## *Chimica*

### ELEMENTI DI FUTURO



**XXVIII Congresso Nazionale**  
MILANO, 26 - 30 Agosto 2024

#### CHAIRS

**Alessandro Abbotto**, Università degli Studi di Milano-Bicocca  
**Eleonora Aquilini**, Presidente della Divisione Didattica Chimica (SCI)  
**Lidia Armelao**, Direttore del Dipartimento di Scienze Chimiche e Tecnologie dei Materiali, CNR  
**Maurizio Benaglia**, Università degli Studi di Milano  
**Cristiana Gaburri**, Direttore Centrale Tecnico Scientifico, Federchimica  
**Pierangelo Metrangolo**, Politecnico di Milano  
**Nausicaa Orlandi**, Presidente della Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici

Visita il sito [www.sci2024.org](http://www.sci2024.org) per non perdere i prossimi aggiornamenti sull'evento.



# XX CONGRESSO NAZIONALE DEI CHIMICI E DEI FISICI: “CHIMICA E FISICA: IL CUORE DEL FUTURO SOSTENIBILE”

*Lo scorso novembre si è svolto a Paestum (SA) il XX Congresso Nazionale dei Chimici e dei Fisici dedicato a “Chimica e Fisica: il cuore del futuro sostenibile”, organizzato dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici. È stato anche l'occasione per celebrare i 95 anni del riconoscimento della professione di Chimico e i 5 anni della professione di Fisico. Sono stati trattati i temi principali dove lo sviluppo sostenibile è forte e sentito: alimenti, cosmesi, energia, edilizia e restauro, mobilità sostenibile, sicurezza sul lavoro, prodotti e processi industriali sicuri per la salute, rispettosi per l'ambiente ed economicamente competitivi sul mercato. Sull'onda di questi si è anche svolta la cerimonia di premiazione delle due vincitrici del Premio “Chimica e Fisica al femminile”, voluto dalla Federazione, che si inserisce negli obiettivi dell'Agenda 2030 volti a favorire il diritto allo studio e la parità di genere nell'accesso alle lauree di area scientifico-tecnologica.*



Ed è di nuovo Congresso, per la comunità nazionale dei Chimici e dei Fisici che si è riunita a Paestum (SA), alle porte del Cilento, dal 23 al 25 novembre 2023, nella tre giorni di evento organizzata dall'Ordine dei Chimici e dei Fisici della Campania.

È bello ricordare, prima di tutto a noi stessi, che la parola congresso deriva dal latino *congressum*, vocabolo che indica il participio passato del verbo “avanzare insieme, incontrarsi”. Incontrarsi per riconoscersi negli interessi comuni ma anche per confrontarsi sugli ostacoli comuni per imparare a superarli grazie al prezioso confronto tra colleghi, che spesso si scoprono anche amici. Ma il confronto è anche su scenari che coinvolgono altre professioni, o che abbracciano contesti più ampi rispetto alla professione e alla sua promozione e difesa, quali quelli strettamente legati ad aspetti normativi, al mondo accademico, a quello delle Istituzioni, della politica e di Sistema Paese.

Oltre ai componenti del Consiglio Nazionale, del Comitato Centrale della FNCF e ad una compagine di iscrit-

Questo articolo è pubblicato congiuntamente su *La Chimica e l'Industria* e sulla newsletter della Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici.





Fig. 1 - Francesca De Prospo (chimica) (a sx) e Francesca Crestani (fisica) (a dx) ricevono il Premio 'Chimica e Fisica al femminile'

ti, erano presenti e sono intervenuti con contenuti ricchi e attuali anche esponenti del Ministero della Salute, di UNI con il Presidente Giuseppe Rossi, dell'EPAP, della Rete Professioni Tecniche e di Professioni Italiane con il Presidente ing. Armando Zambrano, della SCI con il Presidente prof. Gianluca Farinola e della SIF con la Presidente prof.ssa Angela Bracco, di EuChemS con la Presidente prof.ssa Angela Agostiano. Era presente con il ruolo di moderatore anche il già Presidente del Consiglio Nazionale dei Chimici prof. Armando Zingales, un vero e proprio riferimento non solo per gli iscritti ante 2016 ma anche per i più giovani, che con la sua esperienza e personale *verve* ha sempre partecipato al concetto di squadra con l'obiettivo eminente di portare in alto la professione di Chimico. In questa attività e con questo obiettivo instancabilmente e continuamente collabora con la FNCF e la sua Presidente, dott.ssa Chim. Nausicaa Orlandi.

In un momento storico in cui giungono tragiche notizie aventi per oggetto donne svilite o, peggio, maltrattate e finanche uccise, un momento importante nei lavori congressuali è stato rappresentato dall'attribuzione del Premio 'Chimica e Fisica al femminile', che è stato attribuito a giovani donne per i loro lavori di tesi di laurea nelle materie che ci stanno a cuore. Anche in questo contesto il fare comunità dei partecipanti al Congresso ha rappresentato un forte messaggio di incoraggiamento per la carriera delle vincitrici. Non è mancato da parte dei relatori un ricordo, nella giornata del 25 novembre, indirizzato alla giornata contro la violenza sulle donne (Fig. 1).

Il filo conduttore del Congresso è stata la sostenibilità declinata nei vari settori di interesse: alimentare, cosmetico, settore del restauro e dell'edilizia, settore della mobilità sostenibile nell'ambito della

rivoluzione verde, sicurezza sul lavoro, energia, prodotti e strategia. Temi al centro dell'interesse dei nostri colleghi e dell'esercizio della professione, approfonditi da relatori esperti e provenienti da un background importante che hanno restituito in relazioni esaustive e chiare. Già il titolo del Congresso, "Chimica e Fisica: il cuore dello sviluppo sostenibile" evoca la passione che deve esistere alla base dell'esercizio della nostra attività e voluta-

mente cita il cuore, centro vitale pulsante e motore della nostra vita. Commenta la Presidente Nausicaa Orlandi: "Il titolo di questo XX Congresso vuole essere un messaggio forte, chiaro e univoco di due categorie professionali, quelle dei Chimici e dei Fisici, che sono da sempre colonne portanti della ricerca, dell'innovazione e del cambiamento". Il forte richiamo è ai 95 anni della professione di Chimico e ai 5 anni del riconoscimento della professione di Fisico. Inoltre, difficilmente in queste situazioni si parla di quei momenti che esulano dai contenuti tecnici degli interventi, ma che pure contribuiscono fortemente a cementare i rapporti tra colleghi e gli attori che intervengono nella politica della professione: i momenti di pausa e di convivialità, momenti di stimolante confronto di esperienze diverse tra colleghi. Grande è stata la disponibilità da parte dei Presidenti degli Ordini e dei componenti del Comitato Centrale a costruire comunità in un clima di accoglienza e ascolto verso i colleghi iscritti presenti, nell'ottica della costruzione di una vera e propria comunità.

Il XX Congresso Nazionale dei Chimici e dei Fisici che si è celebrato a Paestum è stato quindi davvero un "avanzare insieme", e di cui al sopra citato etimo della parola congresso. Un evento inclusivo, ricco, interessante, istruttivo che senz'altro rimarrà conservato come esperienza arricchente e costruttiva. Questa considerazione è avvalorata anche dalle parole della Presidente dell'Ordine dei Chimici e dei Fisici della Campania, dott.ssa Chim. Rossella Fasulo: "Rinnoviamo l'impegno della nostra categoria a lavorare per un futuro sostenibile, e siamo convinti che questo XX Congresso produrrà straordinarie progettualità destinate a rendere migliori le innumerevoli applicazioni della chimica e della fisica al nostro vissuto."



# CONGRESSO NAZIONALE DEI CHIMICI E DEI FISICI: SPUNTI DI RIFLESSIONE

La partecipazione alla prima giornata del XX Congresso della Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici a Paestum lo scorso fine novembre, dove ho portato i saluti e il contributo della Società Chimica Italiana alla tavola rotonda “Formazione universitaria e professione: lauree abilitanti e specializzazioni”, è stata una preziosa occasione di riflessione. Una riflessione che nasce da tanti spunti emersi nella discussione e negli interventi. Provo a riassumerne alcuni:

- Le parole della Presidente Nausicaa Orlandi sul ruolo dei Chimici e dei Fisici nelle professioni sanitarie: professionalità a difesa e controllo della qualità del lavoro, del rischio, della sicurezza, dell’ambiente, dell’alimentazione; in sintesi, a salvaguardia della qualità della vita e della salute in ottica *one health*.

- La discussione sull’organizzazione delle lauree abilitanti, che rappresentano un’occasione per colmare il divario tra la formazione universitaria, in Italia eccellente ma sovente avulsa dal contesto lavorativo, e le reali competenze del chimico e del fisico professionista.
- La presa d’atto generale della necessità di percorsi formativi che saldino i fondamenti teorici della nostra scienza con l’impatto enorme dei suoi risvolti concreti, dalle professioni all’industria.
- La decisione di (ri)costruire scuole di specializzazione che riconoscano alte professionalità.
- La constatazione dell’emergere di una molteplicità di profili professionali che intersecano gli ambiti tradizionalmente propri della chimica.



Da questi numerosi spunti emerge la constatazione su come l’identità professionale e culturale del chimico mantenga la sua centralità unica ed insostituibile, pur attraversando tanti cambiamenti veloci e profondi del contesto storico, insieme alla consapevolezza che, come chimici, siamo portatori non solo di competenze tecnico-scientifiche più che mai oggi necessarie, ma anche di un approccio alle nostre attività professionali, qualunque esse siano, che ci viene dalla nostra *forma mentis*; siamo efficienti, oggettivi, rigorosi, precisi nel linguaggio e nella comunicazione, e questi sono preziosi valori etici, non solo professionali.

Questo articolo è pubblicato congiuntamente su *La Chimica e l’Industria* e sulla *newsletter* della Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici.



Eppure, nonostante l'evidente centralità della chimica nel fronteggiare le grandi sfide - cambiamento climatico, sostenibilità e circolarità, salvaguardia ambientale - il nostro contributo spesso non è valorizzato e la narrativa della nostra professionalità è talvolta negativa.

Un caso evidente di questa debolezza è l'assenza della chimica con una chiara identità culturale/industriale/professionale nel PNRR. Nella parte del programma dedicata a formazione e ricerca, finalizzata anche a colmare il divario tra l'università e l'impresa, con un investimento complessivo di oltre 30 miliardi di euro, la chimica non appare esplicitamente, se non a servizio di altre linee di intervento, ignorando con ciò uno dei *driver* principali dello sviluppo economico del nostro Paese, nonché un settore dove l'Italia eccelle in ricerca e formazione. La nostra comunità scientifica e professionale non è riconoscibile in nessuna delle tematiche di finanziamento dei Partenariati Estesi e dei Campioni Nazionali, mentre altre comunità sono immediatamente identificabili.

Credo che questo inadeguato riconoscimento del nostro ruolo, che va dal mancato credito sociale al limitato peso politico e decisionale, risieda anche nel fatto che spesso noi chimici non abbiamo messo nella comunicazione interna ed esterna e nell'impegno "politico" la stessa dedizione che approfondiamo nelle nostre attività professionali. Ho sempre

pensato che chi, come noi, detiene saperi, tecnologie, valori etico-professionali, abbia il dovere di comunicarli e promuoverli, non solo per una rivendicazione identitaria, ma anche, e soprattutto, a beneficio della crescita consapevole del nostro Paese.

Creare momenti di dialogo tra i chimici che operano nelle professioni, nell'industria, nell'università e nella ricerca, nell'insegnamento, diventa momento di consapevolezza, anche di orgoglio, dell'importanza del proprio ruolo e della necessità di renderlo evidente anche fuori dai nostri ambiti, nella società e soprattutto nelle sedi politiche e decisionali.

Ben si è visto nella giornata a cui ho partecipato al congresso di Paestum, quanto siano efficaci i momenti di sintesi e di discussione comune per sviluppare queste considerazioni e le azioni che ne conseguono. Comunicare, tra noi e fuori, raccontarci e costruire una identità comune è un dovere di primaria importanza.

La Società Chimica Italiana ha oltre cento anni di storia ed una tradizione di società prevalentemente accademica. Abbiamo avviato da tempo, e rinforzato più di recente, un percorso di trasformazione che vuol fare della nostra Associazione una casa comune della Chimica Italiana in tutte le sue componenti, non solo quella accademica. Per questa ragione, i Chair del nostro prossimo congresso, il primo generale dopo 7 anni, (XXVIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana - SCI2024, *Chimica: Elementi di Futuro*, Milano 26-30 agosto 2024) sono esponenti di tutte le voci del mondo della chimica, dell'industria, della scuola, delle professioni e della ricerca. Tra loro, la Presidente Nausicaa Orlandi, che ringrazio per l'energia e la passione che dedica alla Chimica Italiana, e per aver creato, insieme al Comitato Centrale e al Consiglio Nazionale della FNCF ed agli organizzatori locali dell'Ordine della Campania, nei giorni a Paestum, uno straordinario momento di incontro, di confronto e di consapevolezza del grande valore della nostra scienza e delle nostre professioni.



# ASSEMBLEA ANNUALE FEDERCHIMICA 2023

Lo scorso 30 ottobre a Milano si è svolta l'Assemblea Annuale di Federchimica in cui è stata ufficializzata la nomina di Francesco Buzzella quale nuovo Presidente dell'Associazione di Confindustria. Il neoeletto Presidente, ringraziando l'operato del suo predecessore

Paolo Lamberti, non ha nascosto viva preoccupazione sull'andamento del settore: "Nel 2023 l'Industria chimica in Italia subirà un calo della produzione stimato in un -9%: è un pessimo segnale per tutto il sistema economico, sociale e ambientale".

Con un valore della produzione di oltre 66 miliardi di euro nel 2022, la chimica è la quinta industria (dopo alimentare, metalli, meccanica, auto e componentistica) in Italia, con circa 2.800 imprese che occupano oltre 112 mila addetti.

Nel 2023 il saldo commerciale, pur avendo visto un parziale riassorbimento rispetto ad un 2022 segnato dall'esplosione dei costi energetici, mostra un significativo deterioramento nel confronto con il 2021. Nel 2024 si stima un recupero modesto della produzione chimica in Italia (+1%) e comunque soggetto a rischi al ribasso in relazione all'evolvere dei costi energetici e del quadro economico complessivo.

"La chimica - ha ricordato Buzzella - è presente nel 95% di tutti i manufatti di uso comune e contribuisce ad alimentare la competitività del Made in Italy e di tutta l'Industria. La nostra capacità di innovazione e le nostre ottime performance ambientali di processo e di prodotto ci rendono, di fatto, un veicolo di tecnologia e sostenibilità per tutti i settori a valle". "Siamo però il settore più impattato dal Green Deal in termini normativi - ha proseguito Buzzella; rischiamo di perdere vantaggio competitivo rispetto ai concorrenti extra-europei per adeguarci a un impianto regolatorio concepito, temo, con tempi e modalità che lo renderanno inattuabile o, peggio,



nocivo per lo sviluppo nostro e delle future generazioni.

"Gli obiettivi ambientali UE - ha continuato Buzzella - sono certamente virtuosi, ma non potranno avere incidenza significativa sull'inquinamento globale, non potendo certo compensare la cre-

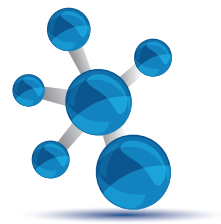
scita delle emissioni dei Paesi in via di sviluppo".

La transizione ambientale sarà impossibile da realizzare senza una chimica europea forte che fornisca innovazioni tecnologiche per:

- sostituire progressivamente le fonti fossili, al momento ancora necessarie,
- ridurre le emissioni,
- cambiare il mix energetico.

"Occorre accompagnare questo delicato e importante passaggio con risorse e strumenti di sostegno, che rimettano al centro dell'agenda europea l'industria e la sua competitività", sostiene Buzzella. Anche la transizione energetica, di grande rilevanza per un settore *energy intensive* come la chimica (che utilizza oltre il 30% dei consumi fossili in Italia, di cui il 60% serve come materia prima per la chimica di base), secondo Buzzella "dovrà essere sostenibile socialmente ed economicamente, pena il nostro progressivo impoverimento. Prezzi dell'energia troppo alti costringeranno molte delle nostre aziende a produrre fuori dall'Europa, una concorrenza "sleale" verso le aziende europee e anche tra i Paesi europei stessi [...]. L'attuale *energy crunch* è figlio di scarsi investimenti, che ci hanno reso dipendenti dai Paesi esteri; è necessario:

- estrarre tutto il gas disponibile in Europa e in Italia, dove l'estrazione si è ridotta a un decimo rispetto agli anni Novanta,
- riformare il mercato elettrico nazionale armonizzandolo con altri mercati, dove il meccanismo di definizione dei prezzi rifletta più direttamente le tecnologie e i costi di produzione,



**Francesco Buzzella**, 55 anni, laureato in Economia e Commercio, è proprietario e componente il Consiglio di amministrazione di C.O.I.M., Gruppo multinazionale fondato nel 1962, che conta 20 siti in 4 differenti continenti, di cui 10 produttivi. Nel 2022 il Gruppo ha fatturato 1,4 miliardi di euro con un totale di 1.250 addetti di oltre 25 nazionalità. Buzzella è anche contitolare e Amministratore Delegato di Green Oleo - società quotata al mercato azionario EGM (Euronext Growth Milan) - con un fatturato di 80 milioni di euro e 75 dipendenti. Dal 2017 al 2021 Francesco Buzzella è stato Presidente dell'Associazione degli Industriali della Provincia di Cremona; dal 2021 è Presidente di Confindustria Lombardia; in Federchimica è componente del Consiglio di Presidenza dal 2017; è altresì componente il Consiglio Generale di Confindustria.

- semplificare gli iter autorizzativi delle fonti rinnovabili, per poterle sfruttare e incrementare al massimo, anche nella consapevolezza che sono ancora insufficienti per il fabbisogno energetico,  
- valorizzare i rifiuti come materie prime da fonti rinnovabili con il paradigma dell'economia circolare, per ridurre le emissioni e la dipendenza dalle importazioni di materie prime.

Le Istituzioni devono aiutarci a rimuovere i blocchi burocratici, semplificando le norme e rendendo più efficienti le procedure autorizzative: un passaggio indispensabile per creare nuovi impianti al servizio della Transizione Ecologica sostenendo adeguatamente le sfide della trasformazione, con sempre maggiore sostenibilità dei processi e dei prodotti. [...] La politica non tiene in adeguato conto il rischio della bassa crescita, che avrà invece conseguenze molto negative, anche in termini sociali, riducendo la tolleranza, l'equità e la mobilità sociale".

Alle imprese servono non solo bonus "col fiato corto", ma politiche industriali serie e durevoli che ridiano fiducia sul futuro in particolare ai giovani ai quali, secondo Buzzella: "dobbiamo poter garantire maggiori opportunità di lavoro qualificato. [...] Mancano le figure professionali con competenze in ambito STEM, indispensabili per le imprese e per la crescita di un Paese che vuole realizzare trasformazioni tecnologiche che, come Industria 5.0, transizione digitale ed energetica e intelligenza artificiale, necessitano di scienziati e di tecnici. Periti chimici e laureati in discipline chimiche sono il motore delle nostre imprese e sono molto ricercati; basti pensare che, a tre anni dalla laurea, lavora il 96% dei chimici, il 97% degli ingegneri chimici e l'83% dei di-

plomati ITS trova un impiego il giorno del diploma". Risorse garantite da un Sistema di relazioni industriali, come quello chimico, considerato all'avanguardia e strumento per supportare competitività, buona occupazione e sviluppo sostenibile: "Per noi la migliore politica industriale, oggi e in futuro, è quella che pensa al capitale umano", ha affermato il Presidente di Federchimica, che ha concluso: "A pochi mesi dalle elezioni UE voglio ricordare che la chimica è il terzo settore industriale europeo, con una storia di innovazione e scoperte che risalgono a secoli fa [...] L'Europa è stata il luogo in cui sono nate molte delle principali scoperte e invenzioni che hanno plasmato l'industria chimica moderna: il supporto della nostra industria è imprescindibile per il raggiungimento degli obiettivi della Commissione Europea. Perché in Europa, come ovunque, vivere senza chimica è impossibile".

L'Assemblea è stata anche l'occasione per presentare il nuovo video "**Vivere senza Chimica?**".

Per la relazione integrale del Presidente Francesco Buzzella si rimanda al link:

[https://www.federchimica.it/docs/default-source/stampa-assemblea-2022/relazione-presidente-assemblea-2023.pdf?sfvrsn=51c65093\\_2](https://www.federchimica.it/docs/default-source/stampa-assemblea-2022/relazione-presidente-assemblea-2023.pdf?sfvrsn=51c65093_2)

Per approfondimenti riguardo la nota economica si rimanda al link:

<https://www.federchimica.it/webmagazine/dettaglio-news/2023/10/30/pubblicato-il-rapporto-sull'industria-chimica-in-italia-2022-2023>



# METABOLOMICA E BIG DATA: DALLA CARATTERIZZAZIONE COMPLETA DI UN ORGANISMO ALL'IDENTIFICAZIONE DI BIOMARKER DIAGNOSTICI

*La metabolomica rappresenta la disciplina più recente tra le scienze “omiche” e ha registrato una notevole crescita negli ultimi anni, grazie ai progressi nelle tecniche di misura e analisi. In particolare, negli ultimi anni, questa disciplina ha fatto enormi progressi, trovando ampie applicazioni in vari settori, tra cui la diagnostica, la biologia vegetale, la tossicologia, la microbiologia, l'industria agroalimentare e il settore medico-farmaceutico.*

## Introduzione

La metabolomica è la disciplina che si occupa dello studio delle piccole molecole chimiche, note come metaboliti. Quest'area di ricerca ha una vasta gamma di applicazioni che si estendono in numerosi settori della biologia e della biotecnologia. Esse comprendono la biochimica umana, vegetale e microbica, la scoperta di nuovi farmaci e biomarcatori, la tossicologia, la nutrizione e il controllo alimentare. Inoltre, la metabolomica ha contribuito alla scoperta di biomarcatori precoci di malattie umane come l'Alzheimer [1], il diabete di tipo 2 [2] e la progressione del cancro alla prostata [3]. Alcuni esempi del potenziale della metabolomica includono la comprensione di come le piante utilizzino piccole molecole nella loro difesa contro i patogeni [4] e come la modulazione della dieta possa influenzare il metabolismo [5]. Tuttavia, nonostante l'interesse diffuso per la metabolomica, questa disciplina non ha progredito allo stesso ritmo di altre scienze “omiche”. Ci sono diverse sfide analitiche da affrontare durante un'analisi metabolomica, dalla progettazione dello studio all'analisi dei dati. A differenza dei geni, dei trascritti o delle protei-

ne, che sono composti da sequenze ben definite di monomeri (nucleotidi e amminoacidi) e possono essere analizzati con tecnologie consolidate e strumenti bioinformatici, i metaboliti sono entità chimiche il cui sorgere non segue una sequenza predefinita all'interno delle cellule. La diversità chimico-fisica delle strutture dei metaboliti nei vari organismi deriva da una serie di trasformazioni chimiche, spesso catalizzate da enzimi.

Attualmente, l'analisi dei metaboliti può essere eseguita su una vasta gamma di campioni biologici, tra cui fluidi corporei umani e animali come urine, siero e plasma del sangue, tessuti ed estratti cellulari, tessuti vegetali e loro estratti, organismi modello come lieviti o batteri, studi cellulari *in vitro* e altri.

I metaboliti possono essere suddivisi in due categorie principali: endogeni, che sono prodotti naturalmente dall'organismo (ad esempio amminoacidi, acidi organici, zuccheri), ed esogeni, che includono farmaci, contaminanti ambientali, additivi alimentari, tossine e altre sostanze estranee assorbite dall'organismo attraverso l'ambiente. La grande diversità delle proprietà chimico-fisiche dei

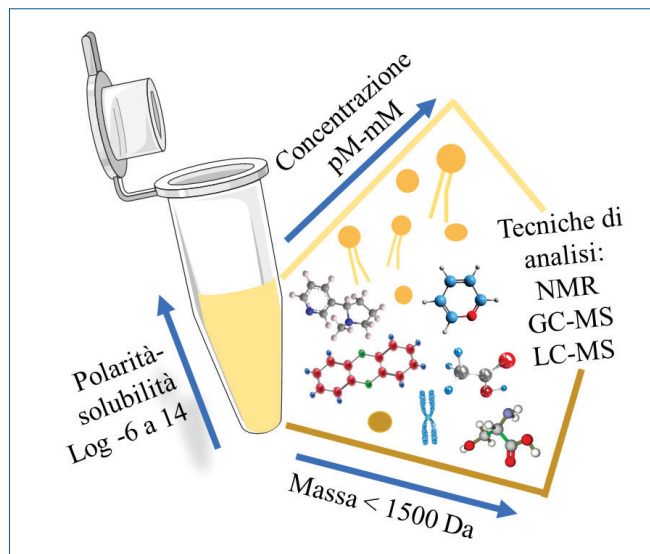


Fig. 1 - La gamma dinamica dei metaboliti è piuttosto ampia in termini di dimensioni, concentrazione e proprietà fisico-chimiche. Le dimensioni dei metaboliti variano di diverse grandezze d'ordine (~100-1500 Da), le concentrazioni vanno dai picomolari ai millimolari e le proprietà fisico-chimiche come la stabilità, l'idrofobicità, la stereochemica, la polarità, la volatilità e il  $pK_a$  possono mostrare notevoli differenze. Tipicamente, sono necessari diversi tipi di analisi analitiche per una copertura completa del metaboloma, anche assumendo che i metodi di estrazione siano ottimali

metaboliti si traduce in una vasta gamma di caratteristiche, come polarità, peso molecolare, gruppi funzionali, stereochemica, stabilità chimica e reattività. Questa diversità rende impossibile analizzare tutti i metaboliti di un campione con una singola tecnologia analitica. Pertanto, sono necessarie diverse configurazioni strumentali per coprire l'intero metaboloma, una sfida unica rispetto alla genomica o alla proteomica (Fig. 1).

Attualmente, due sono le piattaforme tecnologiche comunemente utilizzate per l'identificazione e la quantificazione dei metaboliti: la spettroscopia a risonanza magnetica nucleare (NMR) e la spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS), spesso utilizzate insieme a tecniche cromatografiche, come la cromatografia liquida (LC) e la cromatografia gassosa (GC). Altre tecniche accoppiate, come l'elettroforesi capillare (CE-MS) sono utilizzate in misura minore. La metabolomica presenta sfide uniche, tra cui l'ampia variazione nella concentrazione dei metaboliti, la presenza di contaminanti nella fase mobile, il rumore strumentale nei profili metabolici, la presenza di numerosi composti non identificati in singoli campioni e la rapida variabili-

tà temporale e spaziale dei metaboliti cellulari. La sovrapposizione di alcuni metaboliti può causare interferenze chimiche che limitano la capacità di profilare altri metaboliti con successo. L'identificazione e la caratterizzazione dei metaboliti rimangono una sfida, ma in alcuni casi, l'analisi statistica dei dati può portare a informazioni utili, anche se non si identificano tutti i metaboliti presenti in un campione. Ad esempio, potrebbe emergere che un metabolita particolare, sconosciuto, è correlato a un tratto di interesse (malattia o specifico trattamento), e quindi essere presente in tutti i campioni test rispetto ai campioni di controllo. Questo approccio permette di ridurre il numero di metaboliti da identificare in modo significativo [6].

### Work-flow di analisi

Per condurre un rigoroso esperimento di metabolomica, è di fondamentale importanza progettare un schema di lavoro che sia rigoroso. In Fig. 2, è mostrato un tipico work-flow di metabolomica. Brevemente, faremo un *excursus* delle varie fasi del lavoro.

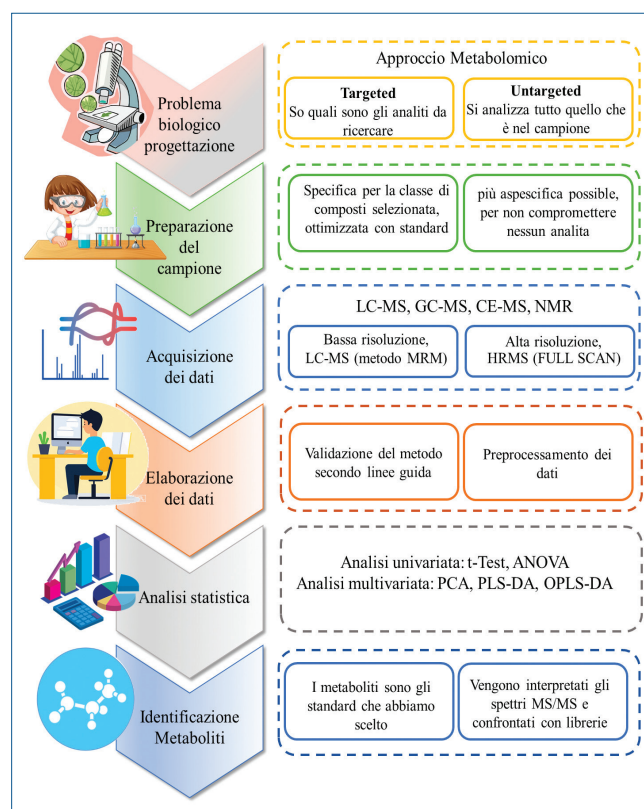


Fig. 2 - Work-flow analitico per uno studio metabolomico

## **Problema biologico e progettazione sperimentale**

Il primo punto di fondamentale importanza riguarda la chiara e diretta formulazione del problema biologico da affrontare. Questa fase riveste una cruciale importanza in quanto orienterà la successiva progettazione sperimentale. In base al problema biologico identificato, si definiscono diversi aspetti, tra cui l'approccio metabolomico da adottare (*targeted* o *untargeted*), il tipo di campione da utilizzare (fluidi biologici, tessuti, cellule o organismi integri), le dimensioni del campione (il numero di campioni da valutare), le condizioni sperimentali a cui verranno sottoposti i campioni, la frequenza di raccolta dei campioni, le modalità di inattivazione dell'attività enzimatica (attraverso l'aggiunta di solventi organici o il congelamento immediato dei campioni tramite l'uso di ghiaccio secco o azoto liquido), le condizioni di conservazione (di solito si preferisce il mantenimento a lungo termine dei fluidi biologici a -80 °C), le piattaforme analitiche da utilizzare e le strategie di preparazione dei campioni. È importante sottolineare che gli studi di metabolomica sono intrinsecamente comparativi e, pertanto, comportano tipicamente la definizione di un gruppo di campioni di controllo (quelli che non sono stati sottoposti alla condizione investigata) e di campioni di test (che forniscono informazioni sulla condizione investigata) all'interno della progettazione sperimentale.

## **Preparazione del campione**

Dopo aver definito il problema biologico e stabilito le condizioni sperimentali per la raccolta e la conservazione dei campioni, un passaggio successivo cruciale consiste nella preparazione dei campioni prima dell'analisi. La preparazione dei campioni è strettamente correlata al tipo di campione, all'approccio metabolomico scelto e alla piattaforma analitica impiegata. Nel caso della metabolomica *targeted*, la procedura di estrazione è solitamente ottimizzata per specifici metaboliti o classi chimiche di metaboliti in considerazione e può coinvolgere fasi di estrazione in fase solida per eliminare le interferenze della matrice del campione e/o per concentrare i metaboliti. Per quanto riguarda la metabolomica *untargeted* dei fluidi biologici, la preparazione del campione è generalmente mini-

male, coinvolgendo talvolta la precipitazione delle proteine come misura per preservare l'integrità del sistema cromatografico e massa-spettrometrico. In generale, spesso si effettua una semplice filtrazione seguita da una diluizione. Le preparazioni dei tessuti e/o delle cellule richiedono procedure di estrazione più complesse, generalmente effettuate attraverso estrazione su fase solida con solventi puri o miscele, seguite da centrifugazione e diluizione. Le analisi in GC dei fluidi biologici e degli estratti di cellule/tessuti richiedono ulteriori passaggi di derivatizzazione per convertire i metaboliti polari in addotti volatili. Questi passaggi, tuttavia, sono temporaneamente intensivi e soggetti a potenziali errori, il che limita il numero totale di campioni che possono essere elaborati in un singolo esperimento di metabolomica. Negli esperimenti di NMR, è di solito necessaria la diluizione del campione in opportuni solventi deuterati.

## **Acquisizione dei dati**

A differenza di altre discipline "omiche", la metabolomica affronta sfide analitiche significative dovute all'ampia varietà di composti chimici presenti nei campioni biologici. Questi composti possono differire notevolmente nelle loro proprietà chimiche, caratteristiche strutturali, funzionalità e livelli di concentrazione. È importante notare che attualmente non esiste una singola piattaforma analitica in grado di identificare e quantificare l'intero insieme di metaboliti presenti in un sistema biologico. La diversità chimica del metaboloma, insieme alla sua vasta gamma dinamica, richiede l'impiego di diverse tecniche analitiche combinate al fine di ottenere risultati complementari che aumentino la copertura metabolica complessiva. Le tecniche analitiche comunemente utilizzate negli studi di metabolomica includono la spettroscopia NMR e la HRMS. La spettroscopia NMR può essere considerata una tecnica universale per la rilevazione dei metaboliti, poiché consente l'analisi diretta dei campioni con una manipolazione minima e la misura contemporanea di molte classi di piccoli metaboliti. Tuttavia, la spettroscopia NMR presenta svantaggi significativi in termini di sensibilità e complessità spettrale, con sovrapposizione di segnali in alcune regioni spettrali che possono compromettere l'identificazione chiara. La HRMS, sebbene più sen-





sibile e specifica rispetto alla spettroscopia NMR, richiede generalmente una ifenazione con tecniche di cromatografia o elettroforesi al fine di ridurre la complessità dei campioni e minimizzare gli effetti di soppressione della ionizzazione, aumentando così la sensibilità e la copertura del metaboloma.

**Elaborazione dei dati** - Nella metabolomica *untargeted*, i dati grezzi acquisiti vengono sottoposti a una fase di preprocessamento in base alla piattaforma analitica utilizzata. Nel caso della NMR, il trattamento dei dati include la correzione della linea di base, l'allineamento e la normalizzazione, utilizzando software e algoritmi come PERCH (PERCH Solution Ltd.), Chenomx NMR Suite (Chenomx Inc.), MestReNova (MestreLab Research), MetaboLab, AutoFit, TopSpin (Bruker Corp.) e MATLAB (The MathWorks Inc.). Per quanto riguarda le tecniche di HRMS, il trattamento dei dati comprende la deconvoluzione spettrale, la creazione di dataset, l'allineamento, la compilazione dei dati mancanti, la normalizzazione e la trasformazione. La normalizzazione dei vari campioni sarà basata sull'utilizzo di campioni di Quality Control (QC) che vengono ottenuti con piccole aliquote di tutti i campioni analizzati. Esistono diverse opzioni di software gratuiti e a pagamento per l'elaborazione dei dati MS, tra cui XCMS, Mass Profiler Professional (MPP, Agilent Technologies), MZmine, MetAlign, MassLynx (Waters Corp.) e AMDIS.

**Analisi statistica** - Le matrici di dati metabolomici raccolte, essendo estremamente complesse, richiedono l'uso di strumenti chemiometrici per l'identificazione di metaboliti che discriminino tra campioni di controllo e campioni di test. I metodi chemiometrici generalmente utilizzati sono basati su analisi *supervised* per evidenziare la presenza di variabili discriminanti nei gruppi di campioni a confronto. In particolare, mediante analisi discriminante con il metodo dei minimi quadrati (*partial least square - discriminant analysis*, PLS-DA) in *repeated double cross validation* (rDCV) sarà possibile determinare variabili in grado di differenziare i gruppi di campioni e allo stesso tempo minimizzare effetti di overfitting.

**Identificazione dei metaboliti** - L'identificazione dei metaboliti è necessaria solo negli studi di meta-

bolomica *untargeted*, poiché nella metabolomica *targeted* il metabolita o la classe di metaboliti di interesse è già definita. A tal fine, sono disponibili database e librerie gratuiti, come HMDB, KEGG, PubChem, Metlin, MassBank, LIPID MAPS e ChEBI ma anche l'utilizzo di dati di letteratura e regole di frammentazione di classi di composti strutturalmente correlati. I composti tentativamente identificati verranno confrontati con standard analitici certificati per conferma. Nella metabolomica *targeted*, la quantificazione o semiquantificazione degli analiti costituisce una parte significativa dell'elaborazione dei dati ed è solitamente effettuata tramite MS, piuttosto che NMR. Sono sviluppati metodi specifici, seguendo linee guida adeguate, per ottimizzare l'analisi.

### Casi di studio - 1

Dagli inizi della metabolomica fino ad oggi, l'attenzione principale è stata incentrata sulla metabolomica delle piante. Tuttavia, con l'avvento recente della medicina personalizzata, la metabolomica clinica è diventata di primaria importanza grazie alla sua capacità di offrire una valutazione molecolare dei fluidi biologici, delle cellule e dei tessuti. In questo contesto, la metabolomica clinica sta guadagnando sempre più rilevanza nell'ambito della diagnosi delle malattie, della comprensione dei meccanismi patologici, dell'individuazione di nuovi obiettivi terapeutici, della personalizzazione dei trattamenti farmacologici e del monitoraggio degli esiti terapeutici. Poiché i metaboliti rappresentano i risultati finali dell'espressione genica e dell'attività cellulare, la metabolomica può offrire un approccio globale per comprendere il fenotipo di un organismo, svolgendo un ruolo cruciale nella biologia dei sistemi. La caratterizzazione dei fenotipi metabolici sostiene la medicina personalizzata identificando gli squilibri metabolici alla base delle malattie, individuando nuove possibilità di trattamento e indicando potenziali biomarcatori utilizzabili sia per la diagnosi che per il monitoraggio dell'efficacia delle terapie.

Il cancro alla prostata è il tumore più comunemente diagnosticato negli individui di sesso maschile, colpisce principalmente gli uomini di età superiore ai 50 anni ed è la principale causa di decessi correlati al cancro. Il metodo comunemente utilizzato

per la diagnosi del tumore alla prostata consiste nella misurazione del livello dell'antigene prostatico specifico nel sangue che, però, non permette di discriminare i casi di iperplasia prostatica benigna da quelli tumorali. Nello studio condotto nel nostro gruppo di ricerca: *"Comprehensive biomarker profiles and chemometric filtering of urinary metabolomics for effective discrimination of prostate carcinoma from benign hyperplasia"* [7], sono stati studiati 20 campioni di urina di pazienti con iperplasia benigna e 20 di pazienti con tumore prostatico per sviluppare una strategia metabolomica utile a distinguere la patologia maligna dall'iperplasia benigna. È stato effettuato un approccio *untargeted* UHPLC-HRMS per generare grandi matrici di dati (*big data*). Con l'ausilio di strumenti chemiometrici è stato costruito un modello PLS-DA rigorosamente convalidato; questo approccio ha, inoltre, filtrato i biomarcatori più significativi. Sono stati studiati per la prima volta un numero molto elevato di potenziali biomarcatori, 22 provenienti dalla ionizzazione massa-spettrometrica in positivo (ESI+) e 47

in negativo (ESI-). Il modello PLS-DA basato sui 22 biomarcatori in positivo ha fornito una sensibilità del  $95\pm 1\%$  e una specificità dell' $83\pm 3\%$ , mentre quello dei 47 biomarcatori in negativo ha prodotto una sensibilità dell' $88\pm 3\%$  e una specificità del  $91\pm 2\%$ . Questo sicuramente rappresenta un nuovo studio pionieristico per la scoperta di nuovi biomarcatori da testare su set più ampi di campioni per poi implementare nella pratica diagnostica di routine (Fig. 3).

## Casi di studio - 2

L'origine del prodotto è sinonimo di garanzia, sicurezza e qualità. Di conseguenza, negli ultimi anni sono emerse certificazioni di prodotto di vario tipo per informare i consumatori sulle caratteristiche uniche del prodotto e per proteggere i produttori dalle frodi; le certificazioni di origine variano da Paese a Paese.

La metabolomica può essere utilizzata come sistema di impronte digitali chimiche applicabile alle identificazioni geografiche, il che potrebbe migliorare i processi di registrazione e la protezione contro le frodi. L'approccio metabolomico viene utilizzato negli studi su larga scala dei metaboliti e, quando applicato alle piante, comporta analisi ad alto rendimento di miscele di metaboliti complessi. Il metaboloma vegetale comprende metaboliti primari e secondari. Quelli primari (amminoacidi, peptidi, carboidrati, acidi grassi ecc.) sono importanti per la crescita e lo sviluppo delle piante; quelli secondari (flavonoidi, alcaloidi, tannini, terpeni ecc.) sono legati all'attrazione degli impollinatori, alla protezione contro parassiti, agenti patogeni ed erbivori e sono anche coinvolti nella percezione del colore, dell'aroma e del sapore della pianta. Molti studi metabolomici hanno come oggetto di studio l'obiettivo di verificare e confrontare le differenze metaboliche tra campioni differenti derivanti da diverse aree geografiche.

Nello studio condotto dal nostro gruppo di ricerca: *"Untargeted cannabinomics reveals the chemical differentiation of industrial hemp based on the cultivar and the geographical field location"* [8] si è sfruttato un approccio di metabolomica *untargeted-suspect screening*, su classi di composti selezionati (cannabinoidi e composti fenolici) per valutare sette distinte *cultivar* di canapa industria-

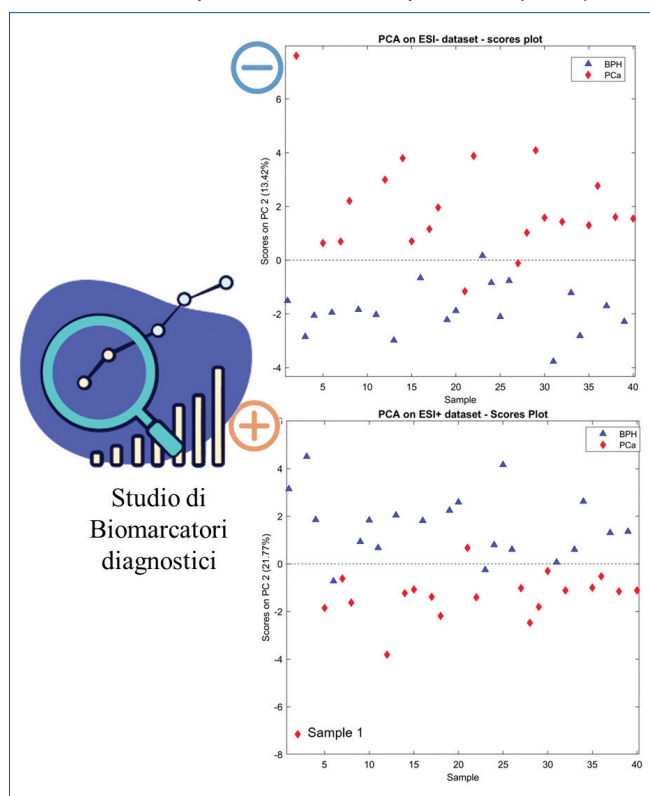


Fig. 3 - Profilo completo dei biomarcatori per una discriminazione efficace del carcinoma prostatico dall'iperplasia benigna

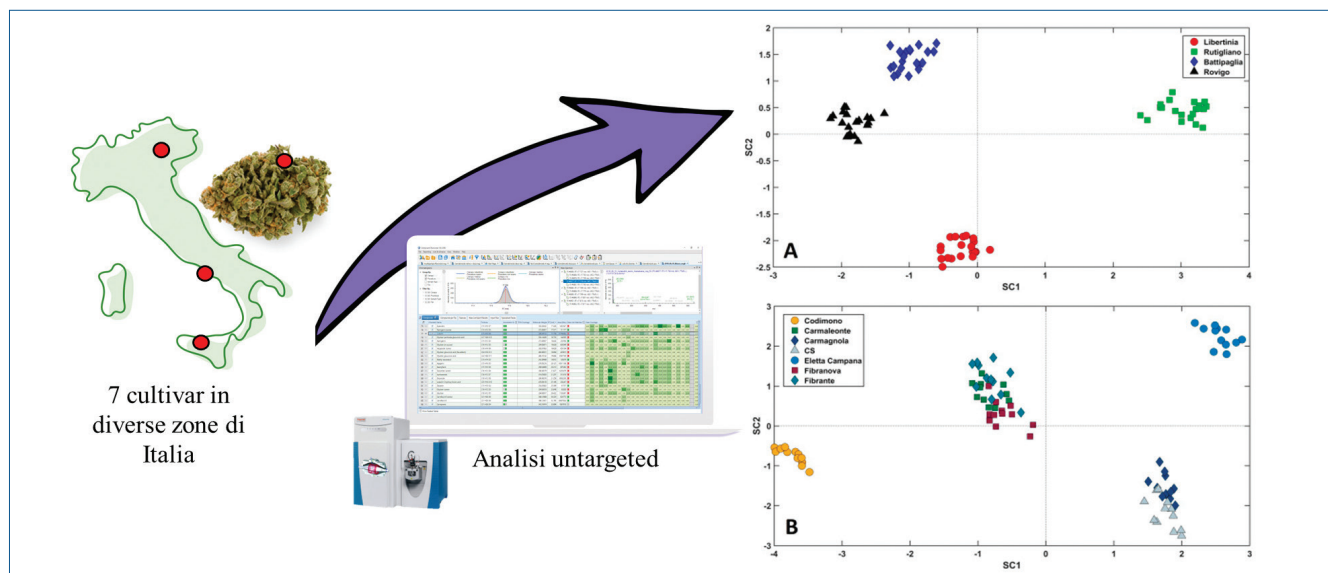


Fig. 4 - Schema riassuntivo di analisi, differenziazione mediante analisi *untargeted* di 7 varietà di canapa coltivate in diverse zone di Italia

le coltivate in quattro campi sperimentali nell'Italia settentrionale, meridionale e insulare.

La *Cannabis sativa* è stata a lungo raccolta per applicazioni industriali legate alle sue fibre, poiché conteneva una bassa concentrazione di sostanza psicoattiva; tale matrice è stata poco studiata in termini di contenuto in composti bioattivi. La metabolomica *untargeted* va oltre la caratterizzazione dei fitocomposti più studiati. Infatti caratterizzare in maniera completa tutti i fitocannabinoidi, i flavonoidi e gli acidi fenolici contenuti in queste *cultivar* è stato fondamentale per una buona differenziazione. Sono stati identificati un totale di 54 fitocannabinoidi, 134 flavonoidi e 77 acidi fenolici che hanno avuto un ruolo chiave nel distinguere i campioni di canapa in base alla posizione geografica del campo e alla *cultivar* (Fig. 4).

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Mapstone *et al.*, *Nature Medicine*, 2014, **20**(4), 415.
- [2] T.J. Wang *et al.*, *Nature Medicine*, 2011, **17**(4), 448.
- [3] A. Sreekumar *et al.*, *Nature*, 2009, **457**(7231), 910.
- [4] J.B. Rajniak, N.K. Barco *et al.*, *Nature*, 2015, **525**(7569), 376.
- [5] S.J. Mentch *et al.*, *Cell Metabolism*, 2015, **22**(5), 861.

- [6] R. Wehrens, R. Salek, *Advances in Experimental Medicine and Biology* ISBN 978-3-319-47655-1.
- [7] E. Amante *et al.*, *Scientific Reports*, 2022, **12**, 4361.
- [8] A. Cerrato *et al.*, *Analytica Chimica Acta*, 2023, **1278**, 341716.

#### Metabolomics and Big Data: from Comprehensive Organism Characterization to Diagnostic Biomarker Identification

Metabolomics represents the most recent discipline within the “omics” sciences and has experienced significant growth in recent years, owing to measurement and analytical techniques advancements. This term pertains to a field of study that enables the comprehensive characterization of small molecules, known as metabolites, produced by an organism at a given moment. In recent years, metabolomics has made substantial strides in diagnostics and research, thanks to the development of chemometric tools that allow for discriminative analysis of metabolomic data, thus facilitating differentiation among examined groups. Metabolomics has found extensive applications across various research sectors, including diagnostics, plant biology, toxicology, microbiology, the agro-food industry, and the pharmaceutical and medical sectors.



Francesca Rigano<sup>a</sup>, Cinzia Cafarella<sup>a</sup>, Domenica Mangraviti<sup>a</sup>,  
Paola Dugo<sup>a,b</sup>, Luigi Mondello<sup>a,b</sup>

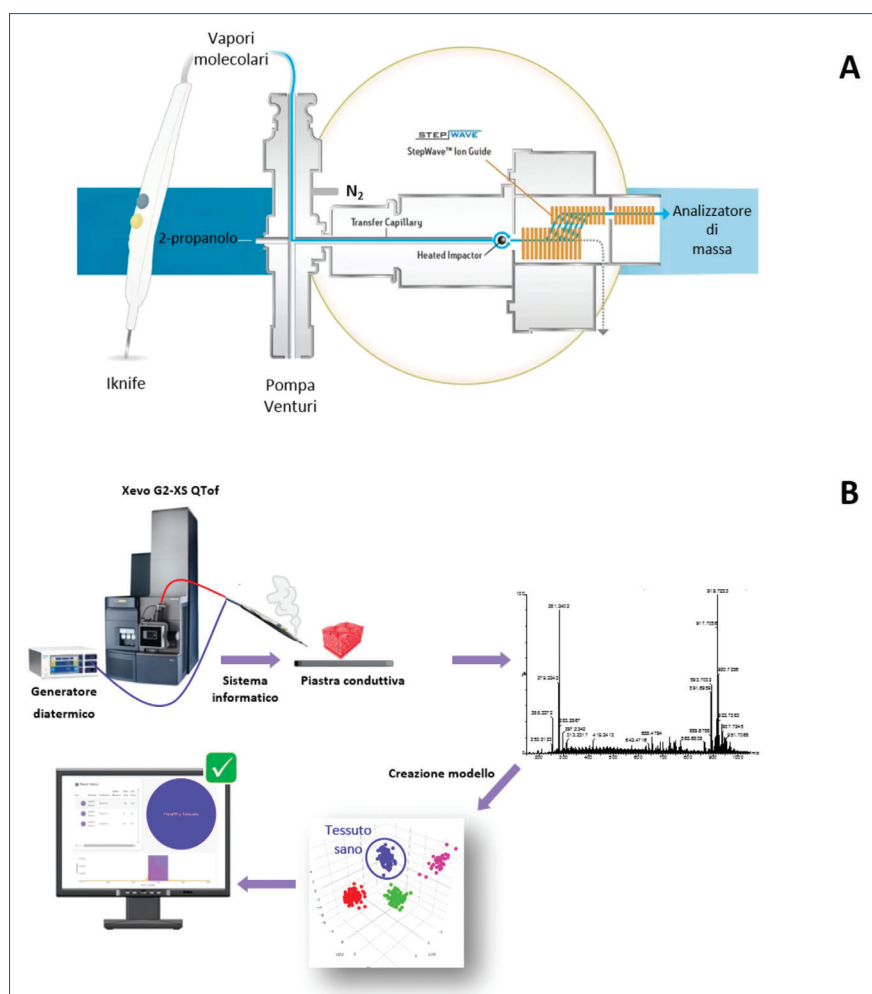
<http://dx.medra.org/10.17374/CI.2023.105.6.28>

<sup>a</sup>Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche e Ambientali  
Università degli Studi di Messina

<sup>b</sup>Chromaleont Srl, c/o Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche e Ambientali  
Università degli Studi di Messina  
frigano@unime.it

## LA TECNOLOGIA IKNIFE CONTRO LE FRODI ALIMENTARI

*Il presente articolo mira a fornire una panoramica delle potenzialità della tecnologia iknife in vari ambiti applicativi, con particolare attenzione alla salvaguardia del settore agro-alimentare. In tale contesto, sono discusse applicazioni a tutela sia della qualità che della sicurezza degli alimenti, preservando così sia i consumatori che i produttori, oltre che gli ecosistemi.*



### Introduzione: principi e origine della tecnica iknife

Il termine iknife, abbreviazione di “Intelligent Knife” (coltello intelligente) è stato coniato nel 2013 dal gruppo di ricerca dell’Imperial College di Londra, guidato dal Prof. Zoltan Takats, per indicare l’accoppiamento tra un elettrobisturi da sala operatoria con la spettrometria di massa a ionizzazione evaporativa rapida [1], nota con l’acronimo REIMS. La tecnica REIMS è basata sull’impiego di una sorgente di ionizzazione altrettanto recente, introdotta nel 2009 dallo stesso gruppo di ricerca [2]. Tale sorgente è stata ad oggi usata esclusivamente in approcci di spettrometria di massa a pressione atmosferica, in cui il campione viene analizzato nella sua forma nativa, a pressione atmosferica e a temperatura ambiente [3].

Lo schema di funzionamento della tecnica iknife è mostrato in Fig. 1A. L’elettrobisturi provoca, per effetto Joule, il riscaldamento locale del campione, nonché l’evaporazione termica dei suoi componenti mo-

Fig. 1 - A) Schema di funzionamento della strumentazione iknife, riprodotto dal sito <https://www.waters.com>; B) tipico work-flow sperimentale di un’applicazione iknife





lecolari. Questi, per effetto Venturi e guidati da un flusso di azoto e uno coassiale di 2-propanolo, raggiungono la sorgente REIMS dove la ionizzazione avviene per effetto termoionico, cioè per contatto con una superficie riscaldata ad oltre 800 °C. Gli ioni generati raggiungono così l'analizzatore e il rivelatore di massa.

La combinazione di tale configurazione strumentale con l'analisi chemiometrica dei dati consente, poi, la costruzione di database spettrali e modelli statistici che permettono la differenziazione tra una moltitudine di campioni classificati dall'operatore stesso, secondo il concetto di apprendimento automatico:

- 1) lo strumento viene dapprima istruito attraverso l'analisi di campioni noti (costruzione di una libreria spettrale);
- 2) l'analisi chemiometrica consente di clusterizzare i campioni minimizzando le differenze tra campioni appartenenti alla stessa classe e massimizzando quelle tra classi di campioni distinti (costruzione del modello statistico);
- 3) lo strumento è in grado di identificare campioni incogniti attraverso confronto col modello statistico costruito (riconoscimento in tempo reale del campione incognito).

L'intero work-flow sperimentale è riportato in Fig. 1B, nella quale si distinguono le 3 fasi sopra elencate precedute dal campionamento tramite elettrobisturi e analisi dei vapori generati attraverso spettrometria di massa con sorgente REIMS.

Dal momento che l'evaporazione termica è ciò che accade durante la resezione chirurgica dei tessuti, la tecnica *iknife* è stata usata, in principio, in ambito clinico a scopo diagnostico per l'analisi di tessuti biologici e per la differenziazione tra cellule sane e cellule cancerose. Ha riscosso da subito molto clamore per la possibilità di identificare i tessuti in tempo reale, ponendosi come alternativa alle più lunghe e laboriose tecniche di istopatologia, o alle più incerte metodiche di istologia estemporanea che mostrano un'alta probabilità di errore.

### Diffusione della tecnica *iknife*

La Fig. 2 mostra il numero di applicazioni della tecnica in oggetto suddivise per anno (Fig. 2A) e per ambito di applicazione (Fig. 2B).

Dall'unione delle informazioni schematizzate in Fig. 2A e Fig. 2B, è possibile costruire un istogramma che riporta l'andamento delle applicazioni *iknife* nei diversi ambiti nel corso degli anni (Fig. 2C).

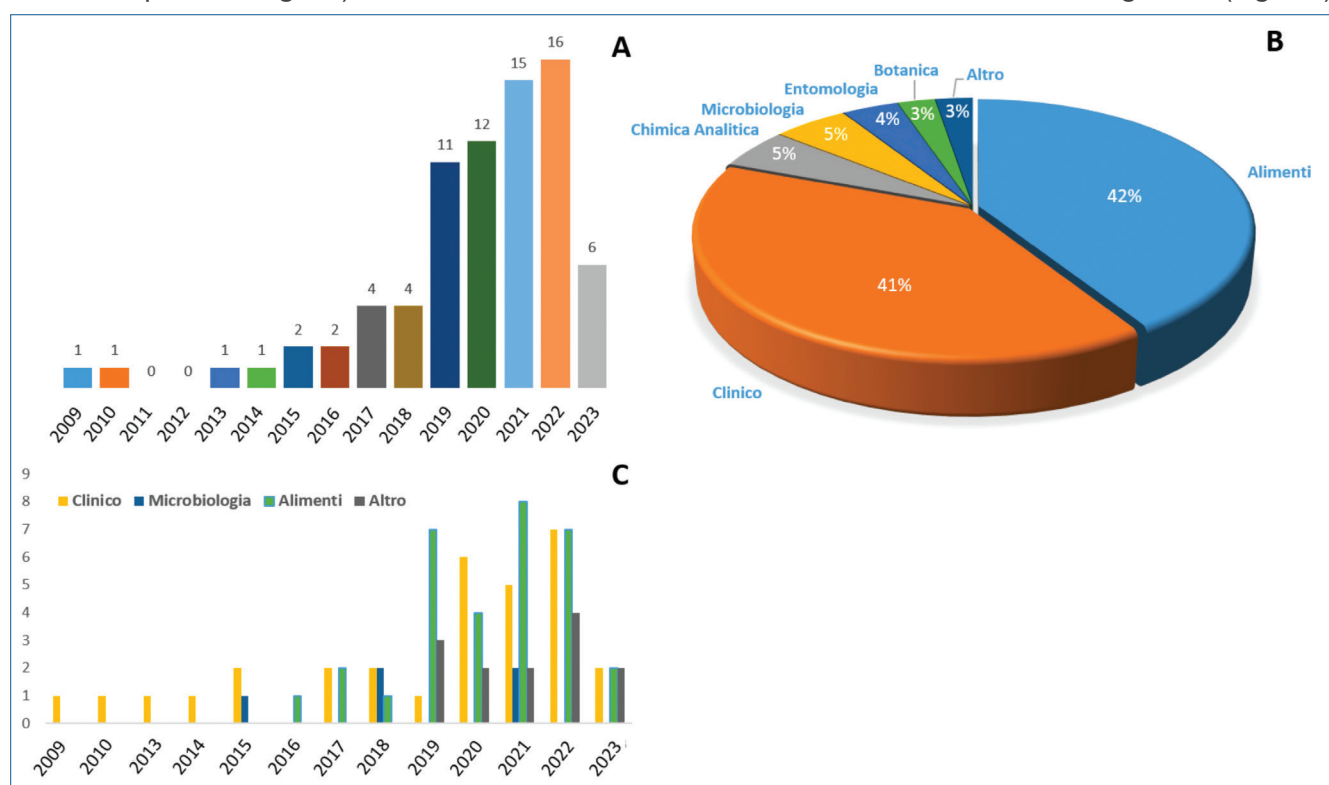


Fig. 2 - Applicazioni della tecnica *iknife*: A) dal 2009 ad oggi, B) suddivise per ambito di applicazione, C) suddivise nei principali ambiti di applicazione dal 2009 ad oggi. Fonte: Scopus (20 luglio 2023)

Emerge chiaramente che, dalla sua nascita fino al 2015, tale strumento è stato impiegato solo in ambito diagnostico, ad eccezione di un'applicazione in ambito microbiologico [4].

Nel 2016 appare la prima applicazione in campo alimentare per l'identificazione della specie animale da cui provenivano diverse carni. Lo studio ha preso in considerazione carni equine e bovine, differenziazione resa necessaria in seguito allo scandalo della carne di cavallo presentatosi tre anni prima, che ha messo in allarme gli organi che si occupano di sicurezza e tracciabilità alimentare, concetti distinti ma profondamente legati dal rispetto della normativa vigente in relazione all'etichettatura dei prodotti alimentari. In tale contesto, l'iknife si è rivelato uno strumento utile per la lotta alla contraffazione alimentare, andando a generare dei profili spettrali caratteristici per ogni tipologia di alimento [5]. I risultati promettenti di questa prima applicazione hanno aperto la strada a un cospicuo impiego della tecnologia iknife in ambito alimentare, superando il numero di applicazioni in ambito clinico.

A partire dal 2019, cominciano ad apparire applicazioni in svariati ambiti che spaziano dalla botanica [6-7] all'entomologia [8-10]. Esse impiegano due approcci analitici complementari: il primo è volto alla delucidazione della composizione chimica del campione; il secondo è invece un approccio di *fingerprinting* che mira ad ottenere dei profili caratteristici di varie tipologie di campione, senza mirare necessariamente all'identificazione e alla quantificazione dei singoli costituenti molecolari.

Nella maggior parte delle applicazioni presenti in letteratura i due approcci sono stati utilizzati congiuntamente per consentire sia la differenziazione dei campioni sulla base dei loro profili spettrali unici, sia l'identificazione delle cosiddette caratteristiche discriminanti.

Queste ultime sono state identificate in maniera accurata grazie all'utilizzo di uno spettrometro di massa ibrido ad alta risoluzione che consente di raccogliere dati di massa esatta ed effettuare esperimenti MS/MS utili per la delucidazione strutturale. In ambito oncologico, la combinazione di chirurgia tradizionale e analisi molecolare in tempo reale può contribuire a ridurre il rischio di recidive aumentando la precisione intraoperatoria nella definizione dei margini tumorali [1, 11-17]. In altri termini, l'asportazione completa della massa tumorale è guidata

da cambiamenti significativi rivelati nei profili lipidici [1, 11-17] al confine tra cellule sane e cancerose. Ciò è stato sfruttato anche dal nostro gruppo di ricerca in ambito veterinario per la differenziazione di diverse patologie mammarie canine [18].

Anche in ambito alimentare, i metaboliti principalmente rivelati e identificati sono stati lipidi, componenti delle membrane cellulari vegetali e animali, tale che l'iknife è risultato negli anni uno strumento idoneo per indagini lipidomiche.

### Applicazioni in ambito alimentare

L'utilizzo di una tecnologia così sofisticata e costosa in campo alimentare si giustifica con la crescente consapevolezza dell'importanza di un'alimentazione sana e sostenibile. Ciò significa assicurare ai consumatori prodotti di qualità ed esenti da rischi per la salute umana e dell'ecosistema.

L'iknife è stato impiegato con successo sia per la salvaguardia della qualità degli alimenti sia per la tutela della sicurezza alimentare. Nel primo caso ci si riferisce alla determinazione della composizione chimica dell'alimento, ovvero all'ottenimento di profili metabolomici correlati alla provenienza geografica/condizioni pedoclimatiche, varietà coltivate o specie allevate, e tecnologie produttive. In altri termini, tali profili metabolomici sono stati usati per confermare la genuinità del prodotto rispetto a quanto dichiarato in etichetta, incluse la denominazione di origine come nel caso dei marchi DOP (denominazione di origine protetta) e IGP (indicazione geografica protetta), consentendo quindi la distinzione tra alimenti autentici e contraffatti.

In tale contesto, l'Italia rappresenta il luogo ideale in cui cercare alimenti autentici da salvaguardare, considerato il numero significativo di marchi di origine presenti nel territorio (ad oggi risultano registrati oltre 300 marchi [19]).

La prima applicazione sviluppata dal nostro gruppo di ricerca ha riguardato la salvaguardia del pistacchio di Bronte DOP, in quanto prodotto intimamente legato alle caratteristiche territoriali della zona di coltivazione [20]. Esso è coltivato nella zona di Bronte in un'area limitrofa al vulcano Etna, dove il terreno lavico e il clima permettono la produzione di pistacchi dal colore verde intenso e dal gusto aromatico, molto apprezzati nei mercati internazionali. A causa della dimensione relativamente piccola della superficie coltivata, la produzione italiana è molto bassa rispetto ad Asia e California; tuttavia,

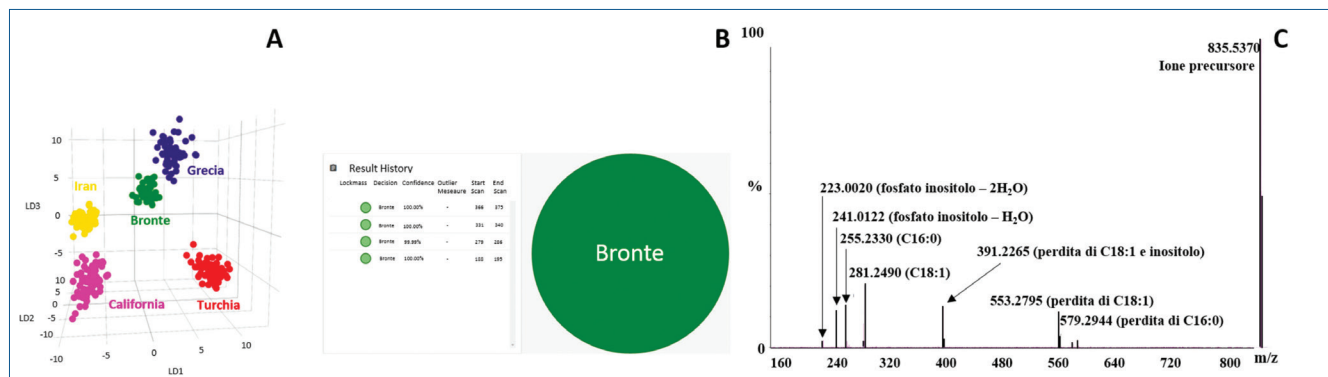


Fig. 3 - A) Modello statistico per la differenziazione di pistacchi provenienti da 5 diverse regioni geografiche; B) riconoscimento in tempo reale di un campione di pistacchio di Bronte; C) spettro MS/MS del fosfatidilinositolo PI (C16:0/C18:1). Immagine riprodotta con il permesso da Rigano *et al.* [20]

la qualità è riconosciuta superiore nel mondo, tale che il pistacchio di Bronte rappresenta una delle maggiori fonti economiche della Sicilia orientale. Un ulteriore scopo del lavoro è stato determinare marker di autenticità che consentano di differenziare il pistacchio di Bronte da quello proveniente da altre aree geografiche. La Fig. 3 riassume i punti chiave del lavoro pubblicato.

Una seconda applicazione a tutela di prodotti italiani è stata sviluppata nell'ambito del progetto VIOLIN (Valorizzazione di prodotti Italiani derivanti dall'OLiva attraverso tecniche analitiche INnovative), finanziato dalla fondazione in rete per la ricerca Agroalimentare (Ager), che ha consentito la costruzione di un database di 90 oli extravergine di oliva italiani al fine di differenziarli in base al marchio DOP e alle varietà di oliva [21]. Ciò si pone lo scopo di preservare i prodotti di qualità italiani e l'enorme biodiversità del nostro territorio dal momento che ogni cultivar mantiene determinate caratteristiche, incluse quelle organolettiche, solo se coltivata nelle specifiche condizioni pedoclimatiche di origine. Grazie alla velocità di analisi e accuratezza nel riconoscimento di campioni "incogniti", l'iknife si può considerare uno strumento potente a difesa dell'origine dei prodotti, contribuendo a tutelare gli interessi dei produttori e dei consumatori e l'economia del nostro Paese.

Un altro aspetto correlato alla qualità alimentare in cui l'iknife ha trovato applicazione è relativo all'ottimizzazione dei processi di produzione: l'analisi dei profili metabolici può fornire informazioni sulle variazioni chimiche durante i processi di trasformazione degli alimenti, consentendo di ottimizzare i parametri di produzione per migliorare la qualità del prodotto finale.

Rientra in questa categoria il lavoro di Song e colleghi per valutare la data di scadenza del pregiato cetriolo di mare in base al processo di essiccazione [22], o lo studio pubblicato degli stessi autori l'anno precedente per valutare l'ossidazione dei lipidi durante la frittura ad aria di mazzancolle del Pacifico a differenti temperature [23]. In particolare, i cambiamenti indotti da vari processi di trattamento hanno ripercussioni sulla sicurezza alimentare tale che le due macroaree della qualità e della sicurezza alimentare si intrecciano costantemente.

Infine, quando si parla di sicurezza alimentare non si può trascurare la delicata questione dell'approvvigionamento alimentare che garantisce che tutti gli individui abbiano accesso a cibo sufficiente, sicuro e nutriente che soddisfi le loro esigenze e preferenze dietetiche secondo uno stile di vita sano. Tale concetto è strettamente correlato alla biodiversità.

A tal riguardo, la differenziazione di specie ittiche provenienti da diverse zone costiere è di notevole rilevanza per la tutela della biodiversità. La salvaguardia di specie di piccola taglia o del periodo riproduttivo di alcune specie a rischio estinzione è di fondamentale importanza per tutelare l'ecosistema marino. In tale contesto si inquadra il lavoro condotto dal nostro gruppo di ricerca che ha portato alla costruzione di un database di 18 specie provenienti dal Mar Mediterraneo [24], nonché alla loro differenziazione in base alla classificazione tassonomica (Fig. 4A). Inoltre, la costruzione di sotto-modelli permette di discriminare specie molto simili, appartenenti alla stessa famiglia o anche stadi di maturazione diversi della stessa specie, come nel caso di cavagnola e ricciola, entrambe specie di *Seriola dumerilli* (famiglia *Carangidae*, Fig.

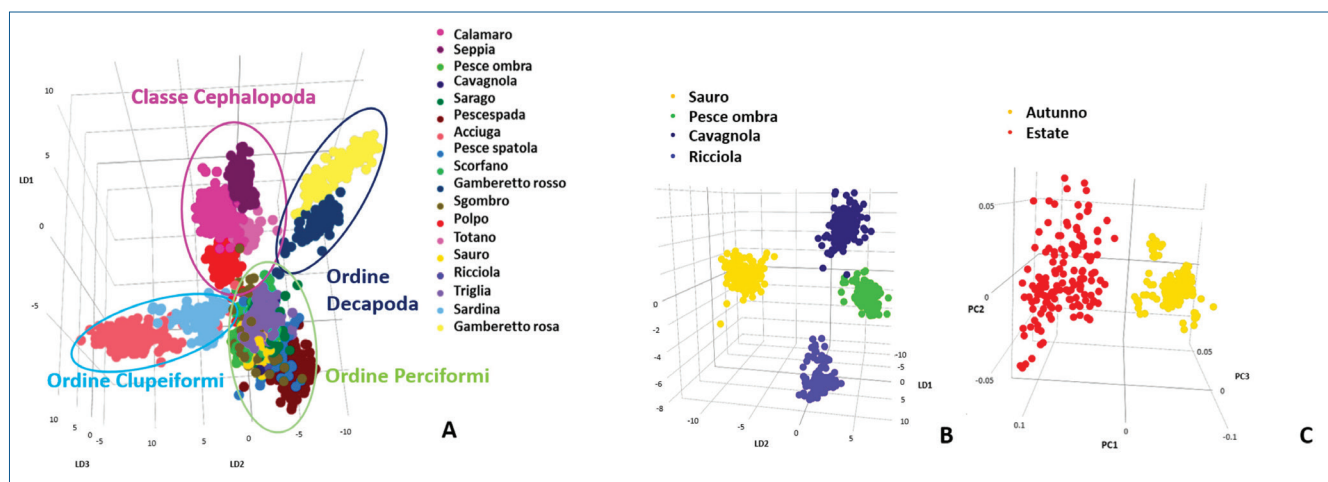


Fig. 4 - Modelli statistici per la differenziazione di A) 18 specie ittiche tipiche del Mar Mediterraneo, B) 4 specie appartenenti alla famiglia delle Carangidi, C) pesce spada pescato in due diverse stagioni. Immagine riprodotta con il permesso da Rigano *et al.* [24]

4B). Infine, nello stesso studio, sono stati comparati i profili spettrali di specie di pesce spada, pescate in due diverse stagioni, gettando le basi per la rivelazione di periodi di pesca illegale.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Balog, L. Sasi-Szabó *et al.*, *Sci. Transl. Med.*, 2013, **5**, 194.
- [2] K.C. Schäfer, J. Dénes *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 8240.
- [3] Z. Takáts, J.M. Wiseman *et al.*, *Science*, 2004, **306**, 471.
- [4] O. Golf, N. Strittmatter *et al.*, *Anal. Chem.*, 2015, **87**, 2527.
- [5] J. Balog, D. Perenyi *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2016, **64**, 4793.
- [6] K. Arena, F. Rigano *et al.*, *Molecules*, 2020, **25**, 962.
- [7] K. Arena, E. Trovato *et al.*, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2023, **230**, 115399.
- [8] I. Wagner, N.I. Koch *et al.*, *Open Biol.*, 2020, **10**, 200196.
- [9] I. Wagner, L. Grigoraki *et al.*, *BMC Biology*, 2023, **21**, 1882.
- [10] J. Morgan, J.E. Salcedo-Sora *et al.*, *Journal of Insect Science*, 2022, **22**, 1.
- [11] E.R. St John, J. Balog *et al.*, *Breast Cancer Research*, 2017, **19**, 59.
- [12] D.L. Phelps, J. Balog *et al.*, *British Journal of Cancer*, 2018, **118**, 1349.
- [13] S. Mason, E. Manoli *et al.*, *Surgical Endoscopy*, 2019, **34**, 3618.
- [14] M. Tzafetas, A. Mitra *et al.*, *PNAS*, 2020, **117**, 7338.
- [15] P.M. Vaysse, H.I. Grabsch *et al.*, *Laboratory Investigation*, 2021, **101**, 381.
- [16] D. Marcus, D.L. Phelps *et al.*, *Cancers*, 2022, **14**, 5892.
- [17] H. Wang, T. Li *et al.*, *Electrophoresis*, 2023, **44**, 1057.
- [18] D. Mangraviti, J.M. Abbate *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**, 10562.
- [19] Regolamento UE n. 1151/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio del 21 novembre 2012 sui regimi di qualità dei prodotti agricoli e alimentari (aggiornato al 23 marzo 2023).
- [20] F. Rigano, S. Stead *et al.*, *Food Anal. Methods*, 2019, **12**, 558.
- [21] D. Mangraviti, F. Rigano *et al.*, *LWT*, 2021, **138**, 110715.
- [22] G. Song, Q. Zhao *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, 2021, **69**, 14699.
- [23] G. Song, L. Li *et al.*, *Food Control*, 2020, **111**, 107066.
- [24] F. Rigano, D. Mangraviti *et al.*, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2019, **411**, 660.

## Iknife against Food Fraud

An overview of the potential of the iknife technology in several application field is provided, with a special focus on the preservation of agri-food sector. Within this context, we reported applications for the safeguard of both food quality and food security, demonstrating its applicability against food fraud, thus protecting producers and consumers, as well as ecosystems.





## THE SAFER THE BETTER

### Regulatory Affairs Services

Chemsafe è una società di consulenza in Affari Regolatori che opera nel settore chimico, farmaceutico, dispositivi medici, cosmetico, agrochimico ed alimentare con un forte background in Tossicologia Regolatoria. La società è omposta da 30 persone specializzate nella valutazione di sicurezza di sostanze e prodotti chimici. Chemsafe opera in collaborazione con la società sorella IntusLegereChemia, ILC Srl che opera nel settore GMP effettuando audit ed attività correlate.



**CHEMICAL**



**PHARMA**



**FOOD**



**MEDICAL  
DEVICES**



## Chemsafe srl

Sede Legale: Via Ribes 5, 10010 Colletterto Giacosa (TO)

Sede Operativa: Via Provinciale 4, 10010 Quagliuzzo (TO)

Tel.: +39 0125 538888

E-mail: [chemsafe@chemsafe-consulting.com](mailto:chemsafe@chemsafe-consulting.com)



## CHIMICA ANALITICA E SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO

*Lo sviluppo di un nuovo farmaco rappresenta un processo molto lungo e complesso che si articola in diverse fasi e viene effettuato prima in laboratorio e in modelli animali (sperimentazione preclinica), poi sull'uomo (sperimentazione clinica). In questo contesto, il contributo della chimica analitica risulta fondamentale al fine di garantire qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale, requisiti che qualsiasi farmaco deve possedere dallo sviluppo alla produzione fino alla commercializzazione.*

### Introduzione

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è un ente pubblico che protegge e promuove la salute dei cittadini valutando e monitorando i farmaci a uso umano in Italia. L'AIFA governa la spesa farmaceutica e segue il ciclo di vita del medicinale per garantirne efficacia, sicurezza e appropriatezza ai fini dell'accesso e della messa in commercio sul territorio nazionale. Ogni anno vengono esaminate decine di migliaia di sostanze da aziende farmaceutiche e biotecnologiche, per verificarne il potenziale per la cura delle malattie. Solo un numero limitato di queste si rivelerà promettente da essere testato sui pazienti e solo una piccola parte riuscirà a conseguire risultati abbastanza buoni da raggiungere il mercato.

I dati presentati dagli sviluppatori di medicinali nella loro domanda di autorizzazione all'immissione in

commercio devono essere conformi alla legislazione dell'Unione Europea. Essi devono includere una serie di informazioni: il modo in cui il medicinale è prodotto, i suoi effetti negli studi di laboratorio, i benefici e gli effetti indesiderati osservati nei pazienti, come saranno gestiti i rischi e le informazioni proposte da fornire a pazienti e medici.

All'interno di questo processo, il ruolo della chimica analitica nelle scienze regolatorie del farmaco è ampio: da sviluppo e convalida di metodi analitici per la determinazione dei principi attivi e delle loro impurezze per il controllo di qualità delle specialità farmaceutiche (laboratorio di ricerca) fino alla verifica di tali metodi analitici nel dossier di registrazione di un farmaco (sperimentazione clinica su farmaco), così come nel controllo routinario di prodotti finiti nelle produzioni di larga scala (produzione industria-



Fig. 1 - Chimica analitica e ciclo di vita di un farmaco

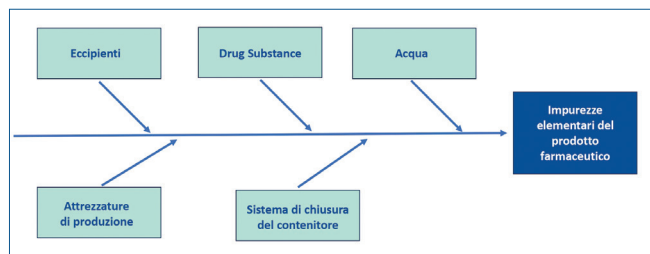


Fig. 2 - Fonti di impurezze nel prodotto finito

le). Lo schema presentato in Fig. 1 sintetizza il contributo della chimica analitica nel ciclo di vita di un farmaco e mette in evidenza come questa disciplina sia presente in diverse fasi, prima e dopo l'autorizzazione in commercio di esso.

### Laboratorio di ricerca

Le attività e i processi di controllo qualità farmaceutico si svolgono non solo nelle aziende farmaceutiche ma anche in laboratori di ricerca specializzati, ancora prima che il farmaco sia immesso in commercio. Ad esempio, da diversi anni alcune università italiane hanno laboratori di ricerca che hanno maturato grande esperienza proprio in questo settore. Il controllo di qualità dei farmaci è un requisito necessario per l'utilizzo sicuro di un prodotto farmaceutico e l'analisi dei farmaci, la determinazione simultanea del principio attivo e delle sue impurezze (*impurity profiling*) e la determinazione della purezza enantiomerica rappresentano processi regolamentati che devono essere documentati e verificati. Specifiche linee guida trattano il tema delle impurezze di sintesi e di degradazione, stabilendo i limiti di queste sulla base della dose massima giornaliera del farmaco e i casi in cui è necessario identificare e qualificare le impurezze da un punto di vista tossicologico mediante specifici studi. Le impurezze presenti in un farmaco possono avere diversa origine e natura, come mostra la Fig. 2. In questo contesto, sviluppare metodi analitici selettivi in modo da ottenere una risoluzione alla linea di base degli analiti in un basso tempo di analisi rappresenta una sfida analitica complessa in quanto nella forma farmaceutica coesistono composti che hanno spesso strutture e proprietà chimico-fisiche simili. In aggiunta, i metodi devono avere adeguata sensibilità poiché è richiesta la determinazione delle impurezze ad un livello di concentrazione pari allo 0,1% rispetto al componente principale, di cui nel campione test è presente un *overloading*. Recentemente, la Food and Drug Administration

(FDA) e le linee guida dell'International Conference on Harmonization (ICH) hanno anche raccomandato di ottimizzare i metodi analitici attraverso i principi del Quality by Design (QbD), modello di qualità che prevede l'utilizzo della valutazione dei rischi e di strategie multivariate, consentendo di raggiungere una profonda comprensione del processo analitico e di sfruttarne in modo efficace le potenzialità [1].

Per queste ragioni, per l'*impurity profiling* occorrono tecniche analitiche convalidate e la cromatografia liquida ad alta prestazione risulta la tecnica maggiormente raccomandata da diverse farmacopee.

### Sperimentazione clinica su farmaco

La modalità di conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea (UE) ha visto un cambiamento importante con l'entrata in vigore del regolamento sulla sperimentazione clinica [Regolamento (UE) n. 536/2014] in data 31 gennaio 2022 [2]. Il regolamento ha armonizzato i processi di presentazione, valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche nell'UE tramite il sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche (Clinical Trials Information System, CTIS). Oggi il CTIS è il punto di accesso unico per la presentazione delle informazioni sulla sperimentazione clinica nell'UE e nello Spazio Economico Europeo (SEE). Il CTIS è una piattaforma destinata ai promotori di sperimentazioni cliniche e alle organizzazioni che lavorano assieme a loro, uno spazio di lavoro riservato alle autorità per gli Stati membri dell'UE, i Paesi del SEE e la Commissione Europea nonché un sito web pubblico. I promotori di una sperimentazione clinica che desiderano ottenere l'approvazione normativa per un trial clinico in uno o più Stati membri dell'UE e nei Paesi del SEE dovranno presentare un unico modulo di domanda e un fascicolo di supporto tramite il CTIS.

Una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014. La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. La revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 e alla parte II di

tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7. La parte I entra nel merito della qualità tecnica, scientifica, non clinica e clinica, stato delle conoscenze, rilevanza clinica, obiettivi, sicurezza, rischio/beneficio. La parte II si focalizza, invece, su aspetti etici e di fattibilità locale: foglio informativo/consenso, lettera al medico curante, modalità di arruolamento, aspetti assicurativi, idoneità del *principal investigator* e del centro clinico e rimborsi. L'autorità competente (AIFA per l'Italia) valuta la documentazione della parte I, mentre i comitati etici possono essere coinvolti nella parte I dell'assessment e devono esprimersi sulla parte II. Nell'allegato I del Regolamento UE n. 536/2014 è riportato puntualmente, per ciascuna parte, ciò che è necessario sia presente nel fascicolo di domanda affinché questo sia completo e valutabile (Fig. 3). I dati presentati in una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco devono includere informazioni riguardanti la qualità del medicinale (comprese le sue proprietà chimiche e fisiche, stabilità, purezza e attività biologica). Tra i documenti necessari (punto G dell'allegato I) troviamo il dossier del medicinale sperimentale (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) che fornisce informazioni relative alla qualità di qualsiasi farmaco sperimentale, alla sua fabbricazione e al suo controllo nonché ai dati ottenuti da studi non clinici e dall'uso clinico. Al comma 40 del suddetto punto viene specificato che "I dati di qualità sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 3 del documento tecnico comune (CTD) dell'ICH". Il CTD, modello approvato a livello internazionale, il cui scopo è quello di armonizzare i requisiti tecnici

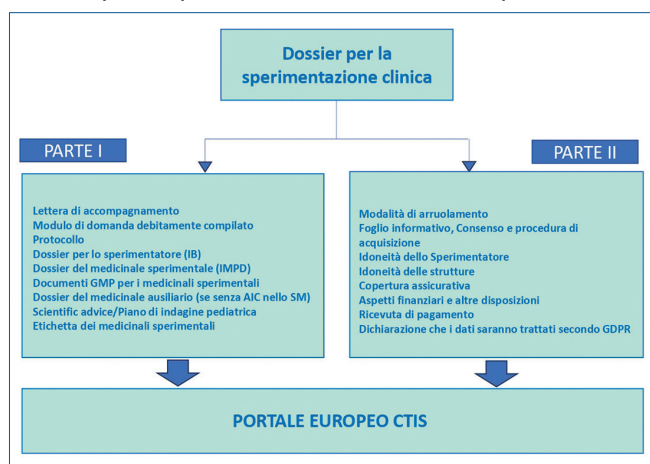


Fig. 3 - Documentazione di Parte I e Parte II

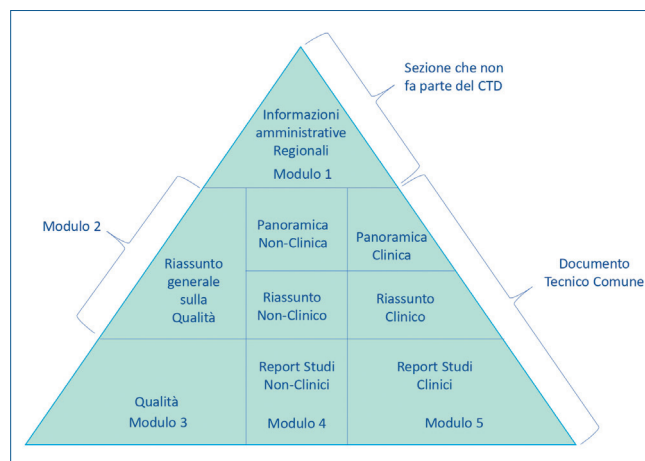


Fig. 4 - Il Documento Tecnico Comune (CTD)

(qualità, sicurezza ed efficacia) per la registrazione dei farmaci ad uso umano, è organizzato in 5 moduli e, nello specifico, il modulo 3 contiene tutte le informazioni relative alla qualità sia del principio attivo che del prodotto medicinale, fornendo informazioni di tipo chimico, farmaceutico e biologico (Fig. 4). Le principali sezioni del modulo ovvero la "Drug substance" e la "Drug product" provvedono, per esempio, a dare un modello e una struttura armonizzata per le informazioni CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) e definiscono i criteri di convalida per i test qualitativi e quantitativi del principio attivo e delle impurezze.

## Produzione industriale

Con controllo qualità intendiamo tutte le misure adottate per garantire prodotti farmaceutici finiti che siano conformi a quanto stabilito nelle specifiche per identità, forza, purezza e altre caratteristiche. Il controllo qualità assicura, attraverso le analisi, che il farmaco o il prodotto finale non devii dallo standard richiesto. Dalla materia prima al prodotto finito, i test sui farmaci avvengono in vari e precisi stadi della produzione, così che siano assicurati tracciabilità, un controllo puntuale e la sicurezza di non terminare la produzione di un prodotto farmaceutico con valori fuori dagli standard. In questo modo, prima dell'immissione in commercio, ogni lotto di farmaco di origine chimica viene controllato dal produttore con dei metodi convalidati e secondo delle specifiche di qualità autorizzate. Successivamente, nell'ambito dei controlli nazionali ed europei, campioni di farmaci verranno inoltre prelevati sul territorio ed inviati ai laboratori ufficiali di controllo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)



che è il rappresentante italiano per l'Europa e il riferimento nazionale per l'Italia. Nei laboratori dell'ISS il farmaco viene controllato sperimentalmente con tecniche strumentali. I controlli analitici riguardano sia il principio attivo, cioè la sostanza che possiede attività farmacologica, sia il prodotto finito, cioè la forma farmaceutica che contiene il principio attivo, generalmente in associazione con altri ingredienti inattivi (eccipienti). Vengono eseguite verifiche anche sugli eccipienti nel caso in cui ciò sia ritenuto necessario per valutare la qualità del medicinale. Nella definizione dei test analitici da effettuare sui principi attivi, oltre ai test routinari (Identificazione, Dosaggio, Determinazione della purezza) vengono considerate quelle caratteristiche che possono influenzare la sua biodisponibilità e, di conseguenza, la sua efficacia (p. es. le caratteristiche chimico fisiche, quali la dimensione delle particelle e la forma cristallina). Sui prodotti finiti, oltre ai test routinari (identificazione e dosaggio del principio attivo nella forma farmaceutica, uniformità di dose, determinazione degli eventuali prodotti di degradazione) vengono considerate le caratteristiche tecnologiche della formulazione che possono influenzare il rilascio del principio attivo.

### Conclusioni

Al termine di questo *excursus* attraverso le fasi di sviluppo e autorizzazione di un medicinale, tra ricerca e normativa, emerge che l'esperto in chimica analitica, dotato di competenze specifiche sul farmaco, rappresenta una figura professionale che, in ambito regolatorio, può contribuire alla salvaguardia del benessere dei pazienti in un team multidisciplinare. Molti sono gli attori coinvolti nella nascita e sviluppo di un nuovo farmaco (Fig. 5) e in questo contesto il chimico analitico può svolgere un compito specifico

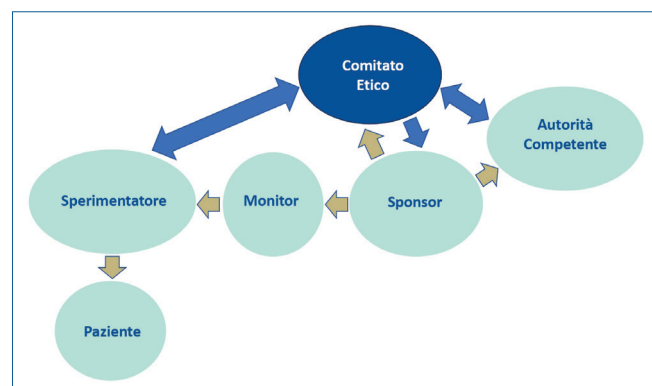


Fig. 5 - I principali attori coinvolti nella ricerca clinica

all'interno della ricerca preclinica, così come nelle fasi di valutazione dei dati nel dossier autorizzativo e nella produzione industriale. Tale ruolo pone le proprie basi in quelle competenze che i curricula accademici farmaceutici offrono ai propri studenti. L'evoluzione degli attuali modelli organizzativi deputati alla valutazione della documentazione relativa ai nuovi farmaci restituisce una fotografia di una professione in continua evoluzione ed innovazione. Sono proprio le conoscenze di base maturate nei percorsi di studi universitari e in master specialistici a dare al chimico analitico la capacità di verificare con metodo e rigore i requisiti regolatori nella documentazione di ricerca sottomessa da aziende e centri di ricerca. Al contempo, i corsi di studio universitari, vista la crescente domanda di questo genere di profili, dovranno sempre più dotarsi di programmi specifici e percorsi dedicati agli affari regolatori per far sì che i propri laureati possano cogliere al meglio le ampie opportunità che si presentano al termine della loro formazione. L'auspicio è quello di rafforzare una vera cultura alla ricerca etica e scientifica capace di tutelare la cura del paziente e la promozione del suo benessere in tutte le specifiche dimensioni.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2) (2009) International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
- [2] Regolamento (UE) n. 2014/536 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva n. 2001/20/CE.

### Analytical Chemistry and New Medicines

The development of a new drug represents a very long and complex process which is divided into different phases: it starts in the laboratory and in animal models (preclinical phase), then on humans (clinical phase). In this context, the contribution of analytical chemistry is fundamental in order to guarantee the quality, safety and efficacy of a medicine. All these represent the requirements that any drug must possess from development to production up to commercialization.



## ANALISI DEL CAPELLO: COME E A CHE SCOPI

*Con il miglioramento della sensibilità analitica, l'analisi chimica del capello ha acquistato notevole interesse tossicologico e clinico, sia perché il campionamento non è invasivo, sia per la ricchezza informativa che fornisce su intervalli temporali più ampi rispetto a sangue e urina. Sono illustrati i meccanismi biologici, i metodi analitici e i relativi rischi, le applicazioni principali.*

### Premesse

Gli esseri umani sono animali essenzialmente glabri, fatta eccezione per il capo, che è assai ricco di formazioni pilifere, le quali concorrono sostanzialmente a definire l'aspetto esteriore degli individui. A causa della loro rilevanza estetica, tali formazioni pilifere sono assoggettate a modellamento, cura e trattamenti cosmetici e alterativi, e hanno acquistato denominazione specifica, a seconda della loro localizzazione (capelli, barba, baffi, ciglia, sopracciglia). Tutte le altre formazioni pilifere non posseggono denominazione specifica (sono tutti definiti "peli"), se non attraverso aggettivazione, e, nell'alterna evoluzione culturale ed estetica degli esseri umani, hanno spesso sviluppato una connotazione negativa. Nella terminologia commerciale vengono spesso qualifi-

cati come "peli superflui" per evidenziare l'esigenza della loro rimozione, ai fini del miglioramento estetico. Un secondo importante elemento di premessa è che, benché la struttura interna di tutte le formazioni pilifere sia assai simile, la loro morfologia e, soprattutto, la loro cinetica di crescita ed evoluzione può essere assai differenziata. In tal senso, i capelli godono di una fase di crescita regolare (anagen) nel tempo (80-90%), rispetto alle fasi di stasi (telogen, 10-20%) e di regressione (catagen, 1-2%), mentre le altre formazioni pilifere hanno generalmente fasi di stasi molto più prolungate nel tempo, oltre che densità per unità di superficie minore [1]. Questi due fattori rendono i capelli la formazione pilifera privilegiata per svolgere le indagini analitiche su matrice cheratinica. In particolare, la crescita regolare dei capelli (circa 1 cm/

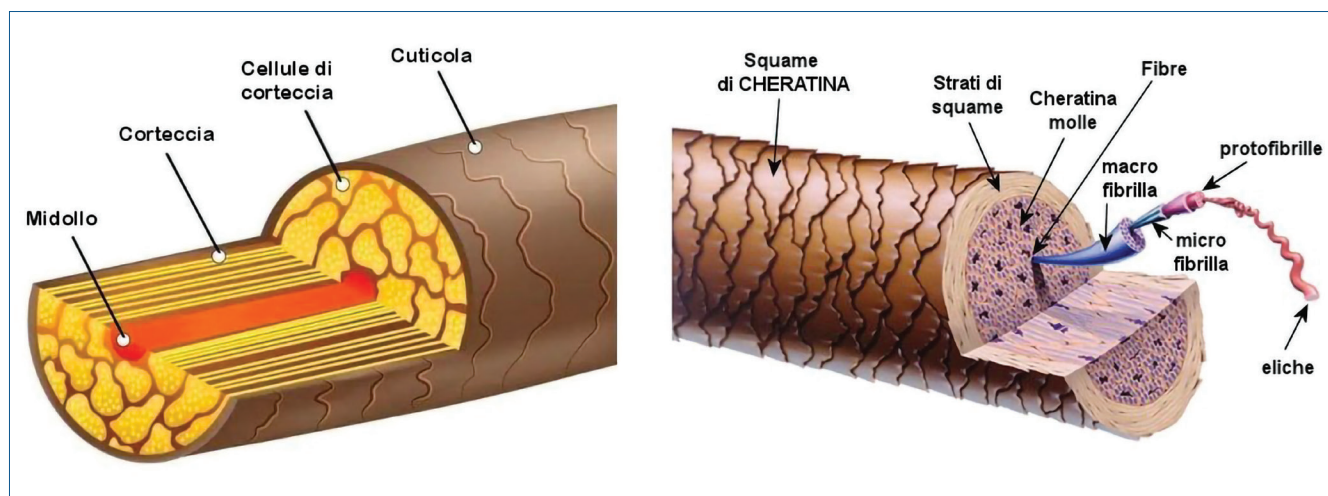


Fig. 1 - Struttura interna del capello



mese) consente di associare l'indagine analitica ad un intervallo temporale circoscritto, definito a partire dalla base di crescita dei capelli. Per esempio, l'analisi dei 3 cm di capelli più prossimi alla superficie del cranio corrisponde ad indagare eventi occorsi negli ultimi 3 mesi rispetto alla data del campionamento, mentre un'analisi "segmentale" svolta separatamente su segmenti di 0,5-1,0 cm consente di definire una cronologia approssimata dei suddetti eventi.

### La struttura morfologica del capello

I capelli sono formati da una porzione interna, definita "follicolo pilifero", che ha sede nel derma, e una porzione esterna che spunta dal cuoio capelluto, chiamato "fusto". Il fusto consiste di cellule totalmente cheratinizzate e strettamente impacchettate a formare micro- e macro-fibrille, di cui la cuticola squamosa forma lo strato protettivo esterno [2] (Fig. 1).

### Meccanismi di incorporazione

Per quanto ad un giudizio affrettato possa apparire inverosimile, è accertato che i capelli conservano al proprio interno una frazione infinitesima, ma ben determinabile, delle sostanze che sono circolate nel nostro organismo, purché esse non siano particolarmente volatili, né di grandi dimensioni. La grande maggioranza dei farmaci, degli inquinanti, delle sostanze ormonali e dei prodotti comuni di metabolizzazione degli alimenti rientrano nella categoria delle sostanze che vengono incorporate nei capelli, in piccola misura. In altre parole, i capelli "conservano la memoria" delle sostanze che sono state presenti in circolo nel corpo, a seguito di assunzione per qualunque via o di metabolizzazione.

I meccanismi attraverso i quali le molecole vengano incorporate all'interno della struttura cheratinica del capello, per rimanervi fissate per un tempo indeterminato (persino centinaia o migliaia di anni [3]), non sono chiari, ma attualmente viene accettata l'ipotesi che siano molteplici e che investano in proporzione variabile differenti matrici di distribuzione delle suddette sostanze. In particolare, si pensa che le proprietà chimico-fisiche delle molecole determinino il meccanismo prevalente di incorporazione, a partire dal sangue capillare, o dal sebo, o dal sudore. Data la diversa collocazione dei capillari, dei dotti delle ghiandole sebacee e sudoripare (Fig. 2), nei tre casi

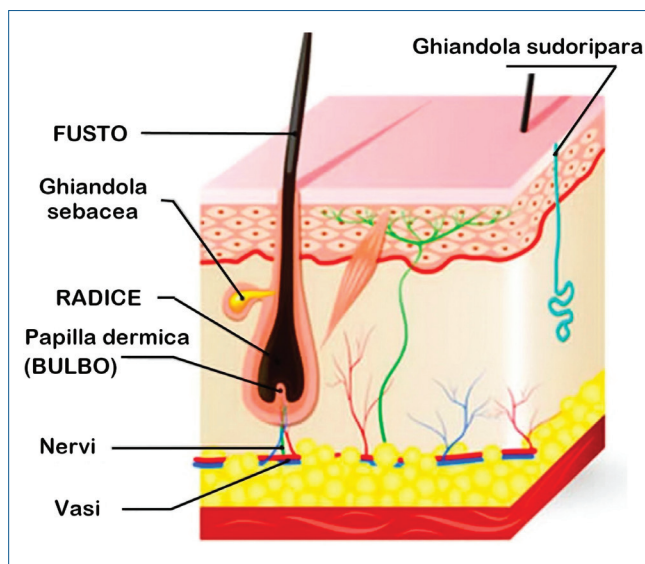
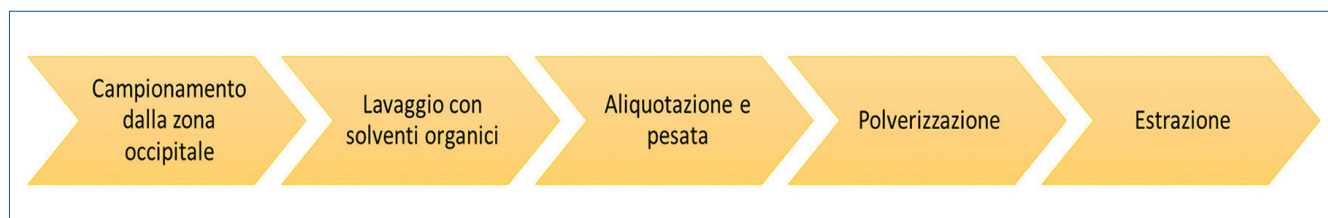


Fig. 2 - Struttura del cuoio capelluto

verrà coinvolta una differente fase della crescita del capello e struttura di esso (rispettivamente, il bulbo, la radice, il fusto). Il diverso meccanismo di incorporazione determina l'azione potenziale di eterogenei fattori di influenza e la corrispondente variabilità dei risultati quantitativi [4].

### Rischi di contaminazione esterna

L'accettazione del meccanismo di incorporazione nel capello che origina dall'escrezione degli analiti attraverso le ghiandole sudoripare, i cui dotti sboccano sulla cute, implica che, in particolari condizioni di forte sudorazione e/o idratazione prolungata della base del capello, gli analiti possano essere incorporati dall'esterno, cioè dalla cute medesima. Di conseguenza, non si può escludere che, in piccola misura, gli analiti ritrovati nel capello possano derivare da contaminazione esterna, anziché dall'assunzione diretta [5]. Nel caso in cui la determinazione analitica sia rivolta all'accertamento di assunzione di sostanze di uso illecito, è perciò importante che la concentrazione riscontrata superi un valore di soglia incompatibile con la contaminazione esterna. D'altra parte, è sempre preferibile che, unitamente alla sostanza assunta, si possa accertare la presenza anche di qualche suo metabolita, che ne confermi l'assunzione. In tutti i casi, è necessario rimuovere dai capelli i potenziali contaminanti esterni, prima di procedere all'estrazione degli analiti contenuti all'interno della struttura cheratinica.



Schema 1

## Trattamento pre-analitico del campione

Il campionamento e il successivo trattamento iniziale dei campioni rappresentano le fasi analitiche caratterizzate dalla maggiore criticità, sia per la variabilità campionaria, sia per la natura solida dei campioni, sia soprattutto perché gli analiti debbono essere estratti dall'interno della struttura cheratinica dei capelli, dove sono intrappolati abbastanza stabilmente e da cui è assai difficile rilasciarli in condizioni estrattive standard [6]. Prima di considerare in dettaglio le diverse fasi pre-analitiche, è opportuno definirne un quadro complessivo, riportato nello Schema 1.

Il campionamento richiede la recisione dei capelli il più vicino possibile alla cute e il mantenimento della posizione reciproca dei capelli, bloccandoli mediante alluminio e/o elastici. In genere, è sufficiente tagliare un ciuffo del diametro pari a quello di una matita.

Come accennato, è indispensabile effettuare più lavaggi dei capelli campionati al fine di eliminare eventuali contaminazioni esterne. Si utilizzano tipicamente solventi organici, come metanolo e diclorometano, più raramente solventi acquosi, per 1-2 minuti. Durante questi brevi intervalli temporali non si osserva di norma il rilascio delle sostanze contenute all'interno della struttura cheratinica, che rimane morfologicamente inalterata.

L'aliquotazione comporta la scelta della lunghezza del segmento o dei segmenti da analizzare, a partire dal punto di recisione, tenendo conto che ogni centimetro corrisponde a circa un mese di crescita. Nel caso in cui si voglia effettuare un'analisi segmentale, verranno aliquotati separatamente segmenti di 0,5-1 cm, avendo cura di mantenere ben allineati e paralleli i capelli rispetto alla linea di taglio. Le aliquote vengono inserite in fiale di plastica in cui sono introdotte alcune piccole biglie di acciaio. Mantenendo le fiale in agitazione per alcuni minuti, si ottiene la polverizzazione del campione, per effetto dell'azione meccanica delle biglie.

## Meccanismi di rilascio

Le squame sovrapposte di cheratina che costituiscono lo strato più esterno del capello, la cuticola, normalmente impediscono sia la permeabilità del capello alla penetrazione dei contaminanti esterni sia il rilascio delle sostanze incorporate nella corteccia del fusto. Affinché le sostanze incorporate possano essere rilasciate in un opportuno solvente è perciò necessario modificare tale struttura squamosa impermeabile, consentendo al solvente di entrare in contatto con la corteccia. Questo è il motivo per cui anche sostanze relativamente idrofobiche non vengono estratte durante i brevi lavaggi pre-analitici con solventi organici, mentre possono essere estratte successivamente in solventi meno affini, dopo che la struttura squamosa della superficie del capello sia resa permeabile, mediante il cosiddetto processo di "rigonfiamento" del capello. Nella maggior parte delle applicazioni descritte in letteratura, ciò si ottiene mediante immersione dei campioni in soluzione acquosa o metanolica per svariate ore (spesso "overnight"). L'estrazione può essere ulteriormente facilitata mediante riscaldamento, ultrasuoni, microonde e via dicendo [6]. Solo per la determinazione selettiva degli analiti stabili in condizioni di forte basicità, i capelli possono alternativamente essere trattati con idrossido di sodio, che ne provoca la dissoluzione completa.

## Determinazione e quantificazione

Dal punto di vista analitico, la complessità del meccanismo di rilascio delle sostanze incorporate all'interno del fusto genera svariati problemi, alcuni dei quali caratteristici di tutti i campioni solidi. Il primo problema riguarda l'impossibilità di determinare la resa di estrazione degli analiti presenti. Spesso si supplisce a tale vincolo usando il concetto di esaustività dell'estrazione, confrontando tempi diversi di estrazione o metodi differenti: qualora la quantità estratta sia equivalente, si può immaginare che l'estrazione sia esaustiva. Per gli analiti stabili in basi forti, la quantità estratta con metodi meno aggressivi può essere





confrontata con quella ottenuta dopo dissoluzione del capello con idrossido di sodio. Un secondo problema collegato al primo è l'impossibilità di preparare idonei "bianchi fortificati", in quanto la fortificazione con quantità note degli analiti può avvenire soltanto sulla superficie esterna dei capelli, ciò che rende le condizioni di estrazione differenti rispetto agli analiti presenti all'interno del capello [7]. Lo stesso problema si pone per l'aggiunta dello standard interno rispetto al quale effettuare le determinazioni quantitative. È spesso possibile far penetrare analiti e/o standard interno all'interno della matrice cheratinica mediante "soaking" prolungato dei capelli in soluzioni standardizzate, ma anche in questo caso è difficile determinare la quantità effettivamente incorporata. In conclusione, l'effettiva accuratezza delle determinazioni quantitative risente di queste limitazioni.

Per quanto riguarda gli aspetti strumentali, le analisi svolte sulla matrice cheratinica non presentano difficoltà differenti da quelle tipiche delle determinazioni di analiti in traccia in miscele complesse. Nel caso dei capelli, la scarsa disponibilità di campione (pochi mg) si accompagna alla minima quantità di analita che il capello ha potuto incorporare, da cui deriva la necessità di disporre di metodi e strumenti dotati di estrema sensibilità, oltre che di elevata specificità. I più moderni spettrometri di massa, tipicamente in abbinamento con cromatografi liquidi o gassosi, presentano entrambe le caratteristiche [8], a tal punto che oggi il problema principale da risolvere è la discriminazione fra la quantità di analita riscontrata ed effettivamente presente all'interno del capello e le potenziali fonti di contaminazione esterna, sulla matrice o nell'ambiente. In funzione dello specifico problema posto, si potranno usare spettrometri di massa a bassa o ad alta risoluzione, ad uno o più stadi di massa e/o di cromatografia, a metodi operativi "targeted" o "untargeted" dello spettrometro di massa [8].

### Fattori di variabilità e bias

L'insieme dei fattori che possono potenzialmente influenzare la relazione fra la quantità di sostanza assunta da un soggetto in esame e la quantità riscontrata nei suoi capelli è talmente ampio da scoraggiare teoricamente qualunque proponimento analitico [8]. Nonostante l'abbondanza dei

fattori di variabilità e di bias, l'analisi del capello si è dimostrata di indubbia utilità in una grande varietà di applicazioni pratiche. Alcuni di questi fattori sono ben noti e, in casi limitati, possono precludere l'utilità dell'analisi; per esempio, è risaputo che trattamenti cosmetici ripetuti e aggressivi (ossidanti e basi forti) deteriorano irreparabilmente la struttura squamosa della cuticola rendendo permeabile il capello sia al rilascio delle sostanze incorporate sia alla contaminazione esterna. Parimenti, lunghe e ripetute permanenze in acqua clorata (piscina) possono riprodurre in parte le condizioni di estrazione citate in precedenza. Altri, meno verificabili, fattori di variabilità si possono raggruppare nelle seguenti tipologie:

- 1) genetici e fenotipici;
- 2) personali e fisiologici;
- 3) comportamentali;
- 4) climatici e ambientali.

La Tab. 1 riporta in maggiore dettaglio, seppure non esaustivamente, un buon numero di fattori potenzialmente in grado di influire sulla quantità di analita riscontrato, a parità di assunzione o esposizione ad esso. Per esempio, è ragionevole ipotizzare che il grado di sudorazione del capo possa giocare un ruolo almeno per le sostanze veicolate principalmente attraverso il sudore, ed è influenzato sia dalle condizioni climatiche sia dall'abbigliamento.

Un fattore di influenza di particolare interesse per le implicazioni chimiche subordinate è quello relativo al colore dei capelli, che è determinato da contenuto e tipo di melanina. In particolare, è noto che la eumelanina, tipica dei capelli scuri e ricca di funzionalità acide, interagisce preferenzialmente con le molecole basiche e idrofobiche, determinandone una maggiore incorporazione nel capello dove essa è abbondante. Questa osservazione, che non manca di implicazioni etniche, è peraltro espressa in termini generici e qualitativi, di difficile utilizzo pratico. Una

Genetici e fenotipici	Processi di assimilazione, distribuzione, metabolismo, escrezione. Morfologia e colore dei capelli
Personali e fisio-patologici	Genere, età, indice di massa corporea, stress, sussistenza di patologie acute o croniche
Comportamentali	Frequenza nell'assunzione, dieta, abitudini igieniche, trattamenti cosmetici, abbigliamento (cappello, foulard)
Climatici e ambientali	Condizioni climatiche domestiche o nel luogo di lavoro, attività del tempo libero, sport, meteorologia e stagionalità

Tab. 1 - Possibili fattori di variabilità da tenere in considerazione nell'analisi del capello

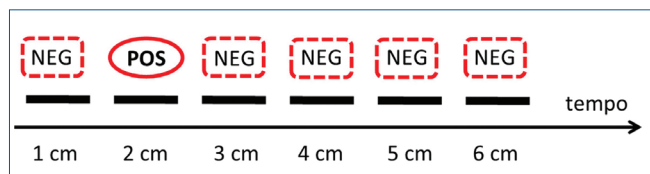


Fig. 3 - Esito dell'analisi segmentale: la positività è riscontrata solo sul segmento cronologicamente corrispondente al momento della somministrazione inconsapevole

ricerca in corso da parte degli autori del presente articolo è indirizzata a definire un modello teorico in grado di prevedere il grado di discriminazione in funzione del contenuto di melanina e dei descrittori molecolari degli analiti di interesse.

### Applicazioni in tossicologia analitica

A tutt'oggi, le più diffuse applicazioni pratiche dell'analisi del capello sono indirizzate alle problematiche di tossicologia analitica, sia forense sia igienistico-ambientale. La singola sostanza più diffusamente analizzata nei capelli è certamente l'etil-glucuronato, un metabolita minore dell'alcol etilico, che funge da biomarcatore per accertare il consumo cronico di alcol [9]. Tipicamente, la determinazione quantitativa dell'etil-glucuronato viene svolta sul segmento prossimale di 3 cm di capelli ed è correlata con il consumo medio di alcol nei 3 mesi precedenti il campionamento. Questa determinazione è utilizzata in gran parte del mondo dalle commissioni mediche incaricate di valutare l'eventuale restituzione della patente di guida ai soggetti a cui è stata revocata, a seguito di accertamento di guida sotto l'effetto di un eccesso di alcol [10].

Quasi altrettanto diffuse sono le analisi indirizzate alla ricerca delle sostanze stupefacenti, soprattutto nei contesti nei quali l'uso, anche sporadico, può risultare pericoloso per sé e per soggetti terzi (guida, mansioni professionali a rischio, ecc.) [11]. L'accertamento dell'abuso cronico di farmaci e/o di sostanze stupefacenti è altresì richiesto in molte indagini post-mortem, per verificare l'ipotesi di "overdose" [7]. Molte altre casistiche nelle quali è richiesta l'analisi del capello sono indirizzate ad accertare l'esposizione involontaria a sostanze tossiche, per esempio per accertare l'insalubrità di ambienti o postazioni di lavoro, per verificare l'esposizione a specifici inquinanti [12], per riscontrare l'esposizione a farmaci o sostanze stupefacenti di soggetti deboli (bambini, anziani, ecc.) [13].

Una fattispecie di reati al cui accertamento l'analisi del capello fornisce spesso informazione decisiva è

quella dei cosiddetti "drug-facilitated crimes", il più frequente dei quali è lo stupro dopo somministrazione inconsapevole di sostanza psicoattiva [14]. Se la vittima non denuncia prontamente il crimine, sottoponendosi a prelievo di sangue e urina prima che la sostanza sia escreta, il capello rimane l'unica matrice in grado di rilevarla a distanza di tempo. Trascorsi circa 45 giorni dal crimine, alla vittima viene prelevato un campione di capelli, su cui viene svolta l'analisi segmentale delle più comuni "droghe da stupro": la positività apparirà soltanto sul segmento cronologicamente corrispondente al momento del reato (Fig. 3), dimostrando che la vittima non è consumatrice abituale della stessa sostanza e fornendo supporto decisivo alla sua testimonianza. Occorre sottolineare l'estrema sensibilità e specificità che la moderna strumentazione di spettrometria di massa è in grado di offrire in queste analisi: la rilevazione della sostanza è possibile, nonostante la singola somministrazione e l'infinitesimale frazione incorporata nel segmento di capello.

### Applicazioni in metabolomica e chimica-clinica

L'analisi del capello fornisce una rappresentazione integrata nel tempo (mesi) di sostanze e metaboliti presenti nel corpo del soggetto analizzato, a differenza delle altre matrici biologiche (sangue, urina, fluido orale), la cui composizione metabolica risente di fluttuazioni casuali ed episodiche, dovute all'alimentazione, a fattori di stress, o ad altri eventi accidentali. Da questo punto di vista, il metaboloma presente nei capelli potrebbe risultare ideale per diagnosticare patologie evolutive e/o croniche che si manifestino attraverso variazioni sistematiche di qualche cammino metabolico [15].

Questo presupposto sostiene il progressivo interesse che l'analisi del capello suscita negli ambiti della chimica-clinica e della metabolomica. Nel primo caso, si dovrebbero conoscere a priori i biomarcatori utili da determinare analiticamente per evidenziare la patologia, mentre nel caso della metabolomica è il confronto esteso del profilo metabolico dei soggetti malati in confronto a quello dei soggetti sani a fornire il quadro dei biomarcatori di patologia [16]. Se in passato la modesta quantità di campione disponibile (mg) ha scoraggiato l'uso della matrice cheratinica per gli accertamenti diagnostici, oggi giorno i miglioramenti della strumentazione, in termini di miniaturizzazione e accresciuta sensibilità, nonché la capacità di processare grandi moli di dati in breve



tempo, hanno aperto nuove e promettenti attività di ricerca sperimentale fondata sull'analisi del capello.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Buffoli, F. Rinaldi *et al.*, *Int. J. Dermatol.*, 2014, **53**, 331.
- [2] M.R. Harkey, *Forensic Sci. Int.*, 1993, **63**, 9.
- [3] A.C. Springfield, L.W. Cartmell *et al.*, *Forensic Sci. Int.*, 1993, **63**, 269.
- [4] G.A.A. Cooper, in *Hair analysis in Clinical and Forensic Toxicology*, P. Kintz, A. Salomone, M. Vincenti (Eds.), Academic Press, San Diego (CA), 2015, 1.
- [5] C. Chatterton, *ibid.*, 47.
- [6] R. Kronstrand, M. Forsman *et al.*, *ibid.*, 23.
- [7] C. Jurado, *ibid.*, 241.
- [8] M. Vincenti, P. Kintz, *ibid.*, 337.
- [9] F. Pragst, *ibid.*, 71.
- [10] A. Cinquetti, C. Terranova *et al.*, *Drug Test. Anal.*, 2023, **15**, 953, DOI: [10.1002/dta.3426](https://doi.org/10.1002/dta.3426)
- [11] L. Tsanaclis, J. Nutt *et al.*, *Drug Test. Anal.*, 2023, **15**, 1027, DOI: [10.1002/dta.3434](https://doi.org/10.1002/dta.3434)
- [12] M. Ruiz-Castell, G. Le Coroller *et al.*, *Environ. Int.*, 2023, **173**, 107780.
- [13] C. García-Caballero, M.A. Martínez-González, *Drug Test. Anal.*, 2023, **15**, 941, DOI: [10.1002/dta.3478](https://doi.org/10.1002/dta.3478)
- [14] P. Xiang, M. Shen *et al.*, *J. Forensic Leg. Med.*, 2015, **36**, 126.
- [15] M. van de Lavoie, K.M. da Silva *et al.*, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2023, **415**, 5589, DOI: [10.1007/s00216-023-04851-z](https://doi.org/10.1007/s00216-023-04851-z)
- [16] C.W. Chang, J.Y. Hsu *et al.*, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2023, **34**, 550.

#### Hair Analysis: How and for What Purpose

Following the improved analytical and instrumental sensitivity, hair analysis gained increasing toxicological and clinical interest, due to both its simple noninvasive sampling and the crucial information it provides over wider time intervals, with respect to blood and urine. The biological mechanisms, the analytical methods and their inherent risks, and the main applications are presented.



## Laboratorio 4.0 con "ActiveLIMS®"

Il termine "Industria 4.0" nasce dalla cosiddetta **quarta rivoluzione industriale**, che delinea i concetti della produzione industriale interamente automatizzata ed interconnessa.

Tali concetti, applicati al Laboratori Prove, suggeriscono di disegnare **Progetti per un "Laboratorio 4.0"** che abbiano l'obiettivo di garantire l'interconnessione e la comunicazione fra Strumenti, Dispositivi e Software per governare i processi di Laboratorio in maniera organica ed efficiente, riducendo così drasticamente le probabilità di errore.

Il LIMS "ActiveLIMS®" di Polisystem dispone di tutti gli strumenti per realizzare il "Laboratorio 4.0", in quanto è in grado di:

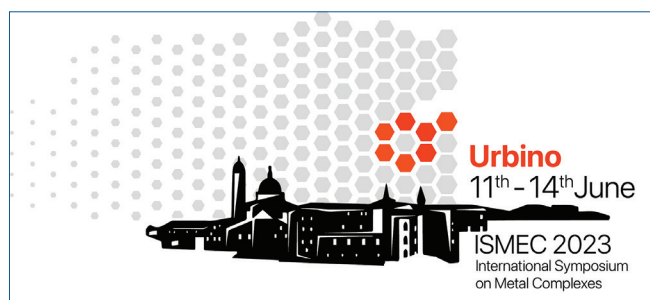
- ▶ Garantire la **sicurezza delle Informazioni**.
- ▶ **Acquisire i dati automaticamente**, in modo controllato e nel rispetto dei requisiti di integrità e tracciabilità (**Modulo LIMS-IP PRO**).
- ▶ Raccogliere nel proprio potente DataBase enormi quantità **di dati ed informazioni da tutte le fasi dei Processi di Laboratorio (Modulo ELN)**.
- ▶ Sottoporre i dati a potenti e Flessibili strumenti di **Statistica**.
- ▶ Mettere a disposizione una consistente Origine Dati per l'utilizzo della **Business Intelligence**.
- ▶ Avviare **Progetti di Intelligenza Artificiale** contando sulle competenze specifiche nella realizzazione di tali Progetti nelle più differenti aree applicative.



Vieri Fusi, Mauro Formica, Luca Giorgi  
Department of Pure and Applied Sciences  
University of Urbino "Carlo Bo" (Italy)

## ISMEC 2023 AND THE 16<sup>TH</sup> EDITION OF THE FERNANDO PULIDORI PRIZE

*The International Symposium of Metal Complexes 2023 (ISMEC 2023) took place in Urbino from June 11<sup>th</sup> to 14<sup>th</sup>, organized by the Supramolecular Chemistry Group of the University of Urbino. The event covered various aspects of metal complex chemistry and featured plenary and keynote speakers, oral presentations, and poster sessions. Ninety-three delegates from 12 countries participated. The conference also recognized two young scientists with the Fernando Pulidori Award: Francesca Binacchi (University of Pisa, Italy) and Giammarco Maria Romano (University of Florence, Italy).*



The International Symposium of Metal Complexes 2023 (ISMEC 2023) was organized, for the second time, in Urbino by the Supramolecular Chemistry Group of the University of Urbino from 11<sup>th</sup> to 14<sup>th</sup> of June 2023. ISMEC began in 1974 as a series of annual meetings of the Italian "Gruppo di Termodinamica dei Complessi (GTC)". Starting from 1989, with the addition of Spanish participants, it became the "Italian-Spanish Congress on Thermodynamics of Metal Complexes", alternating annual meetings between Italy (ISMEC) and Spain (SIMEC). In 2010 the meeting took the name of International Symposium on Metal Complexes, becoming a well-established international conference on metal complexes and their application in several fields. Since then, the "International Symposium on Metal Complexes" was successively held in Taormina (2011), Lisbon (2012), Burgos (2013), Pavia (2014), Wroclaw (2015), Barce-

lona (2016), Dijon (2017), Florence (2018), Debrecen (2019), Bialystok (2021) and Valencia (2022). The scientific program was organized in lectures, oral communications and poster sessions, focused on recent scientific advances in the thermodynamics and the kinetics of metal complexes in the fields of: Analytical, Biological, Environmental, Inorganic Medicinal and Physical Chemistry. Main topics included, but were not limited to:

- Complexation thermodynamics and kinetics;
- Solution equilibria and coordination chemistry;
- Complexation processes in supramolecular chemistry;
- Metal-based reactivity and catalysis;
- Metal-complex interactions with biomolecules;
- Metals in diseases: transport, homeostasis and toxicity;
- Metal-based drugs: diagnosis and therapy;
- Metal complexes of environmental and biological interests;
- Nanostructured metal complexes;
- Analytical methods and sensors based on complexation equilibria;
- Computer methods for equilibrium analysis.

Ninety-three delegates coming from ten European countries and two extra-UE countries participated in the event (Fig. 1). The plenary speakers dealt with dif-



Fig. 1 - Group photo of participants to ISMEC 2023

ferent topics of solution chemistry as metal complexes for catalysis and sensing (Prof. Lei Ye, University of Lund), self-assembly of luminescent molecules in living systems (Prof. Luisa De Cola, University of Milan) and metal complexes with biological active ligands (Prof. Iztok Turel, University of Ljubljana).

The keynote lectures addressed other topics of solution chemistry and metal complexes as the chelation of f-elements by hydroxamic siderochelates, porphyrinoids metal complexes-based sensors for environmental and biological applications, the medium and ionic strength dependence of formation constants, the potential of polyamines in the fight against antimicrobial resistance, the coordination properties of metal-binding sites of bacterial virulence proteins. Besides this, the conference had thirty-four oral communications and thirty-one poster presentations. As it is usual at these conferences, a high extent of involvement of young scientists into the program was assured at ISMEC 2023.

All the abstracts of the communications were published online as the Vol. 12 of the book series “Acta of the International Symposia on the Thermodynamics of Metal Complexes”, the “ISMEC ACTA” (ISSN 2239-2459, <https://www.ismecgroup.org/ismec-acta/>).

During ISMEC 2023, the International Group for the Thermodynamics of Complexes (<http://www.ismecgroup.org/>) conferred the Fernando Pulidori Award (16<sup>th</sup> Edition), ex-aequo, to two young scientists. The prize is awarded to a young coordination chemist, preferably an expert in thermodynamics and/or kinetics of complexation phenomena in solution, and author of an original paper published in the period 2020-2023. The two winners of the 2023 Prize were Francesca Binacchi, from the Department of Chemistry and Industrial Chemistry of the University of Pisa (Italy), and Giammarco Maria Romano, from the Department of Chemistry “Ugo Schiff” of the University of Florence (Italy).

Francesca Binacchi presented a paper entitled “A biophysical study of the interactions of palladi-

um(II), platinum(II) and gold(III) complexes of amino-pyridyl-2,2'-bipyridine ligands with RNAs and other nucleic acid structures” (*Dalton Trans.*, 2023, **52**, 598), while Giammarco Maria Romano presented the paper “Polyamine receptors containing anthracene as fluorescent probes for ketoprofen in H<sub>2</sub>O/EtOH solution” (*Chem. Commun.*, 2022, **58**, 7022). During the ceremony (Fig. 2), the two winners received the metal plaque of the award, a certificate and a small financial contribution from the President of the Evaluation Committee, Prof. Maurizio Remelli, and they presented the work reported on the publication submitted for the application to the prize.

An extended abstract of their scientific activity is published in this issue of *La Chimica e l'Industria*. The ISMEC 2023 was a very successful meeting in all respects, thanks to the all the participants and the sponsors. The next Edition of the Conference (ISMEC 2024) will be held in the beautiful city of Nice (France).



Fig. 2 - The award ceremony of Pulidori Prize. From the left: Vieri Fusi, Giammarco Maria Romano, Mauro Formica, Maurizio Remelli, Francesca Binacchi and Montserrat López-Mesas

### ISMEC 2023 e 16<sup>a</sup> Edizione del Premio “Fernando Pulidori”

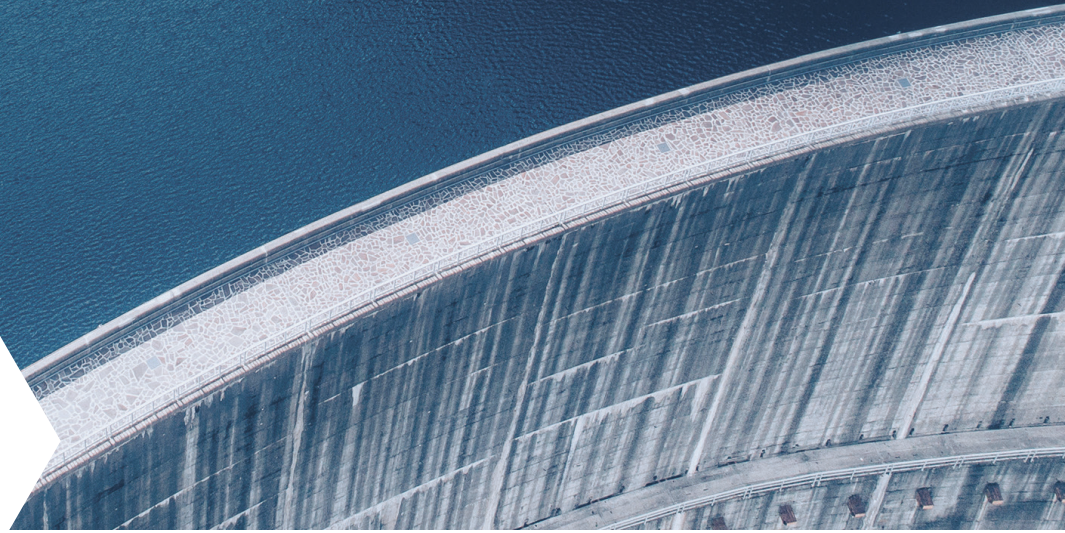
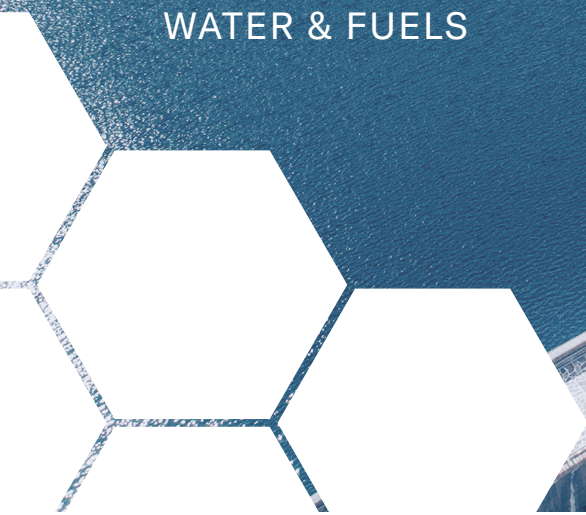
Dall'11 al 14 giugno si è svolto a Urbino il Simposio Internazionale sui Complessi Metallici 2023 (ISMEC 2023), organizzato dal Gruppo di Chimica Supramolecolare dell'Università di Urbino. L'evento ha trattato vari aspetti della chimica dei complessi metallici e ha visto la partecipazione di relatori plenari e principali, presentazioni orali e sessioni di poster. Hanno partecipato 93 delegati provenienti da 12 Paesi. La conferenza ha, inoltre, assegnato il Premio Fernando Pulidori a due giovani scienziati: Francesca Binacchi (Università di Pisa, Italia) e Giammarco Maria Romano (Università di Firenze, Italia).



**+** KELLER

# HYDROSTATIC PRESSURE MEASUREMENTS

WATER & FUELS



## KELLER SERIES 26X

- For liquid level and fill level measurements
- Highly accurate measured values
- Excellent long-term stability
- Extended lightning protection available
- Analogue & digital interfaces can be combined
- Scalable analogue output (turn-down)
- Many years of maintenance-free operation

[keller-pressure.com](http://keller-pressure.com)



## PD(II)/PT(II)/AU(III)-BASED COMPLEXES AS RNA BINDERS

*Five metal complexes bearing aminopyridyl-2,2'-bipyridine tetradentate ligands and possessing a quasi-planar geometry were challenged toward different types of nucleic acid molecules including RNA polynucleotides in the duplex or triplex form and an RNA Holliday four-way junction. Natural double helix DNA and a DNA G-quadruplex are also considered for comparison. The binding mechanism is studied in detail and showed high RNA affinity tuned by structural features.*

Beyond the cornerstone anticancer metal complex cisplatin, some research groups focus now their attention on other coinage metal centres [1, 2]. Au(III) and Pd(II) have similar coordination but different chemical properties, which may result in different biological activities. The choice of the ligand plays a major role: for Au(III) to limit the tendency to be reduced to Au(I) or Au(0) in biological media, for Pd(II) to restrict the greater kinetic lability [3, 4]. In this work, we focus more on Pd(II) complexes, but within a set of metal complexes which also contain the Pt(II) and Au(III) counterparts for comparison purposes. As for the ligands, we selected tetradentate nitrogen ligands, as they were found to form stable Pd(II) complexes, with improved ability to reach their biological target [5]. Despite the efforts of the scientific community to unravel the activity of many metal complexes to be used as drugs, there is still room for mechanistic studies on solution equilibria, which may both enlighten the potential medicinal interest of a new complex and help to define robust structure/reactivity relationships. This is particularly true for DNA-binding studies, where the role of non-canonical structures (G4, i-motifs) stabilisers has been evidenced [6, 7]. This is even more true for RNA studies that are less abundant, compared with DNA, and which may concern both polynucleotides or oligomers forming pecu-

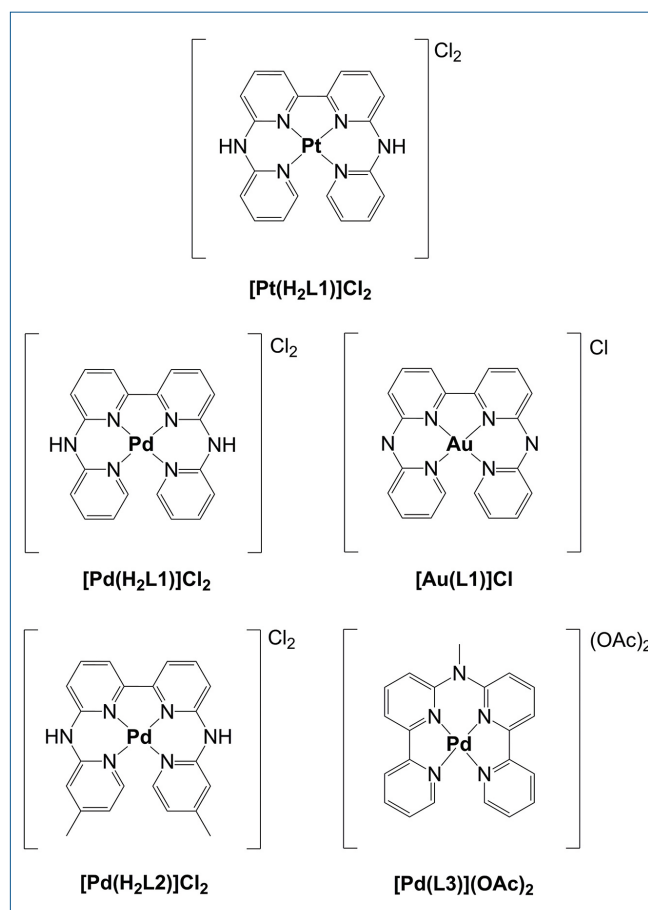


Fig. 1 - Molecular structures of the analysed complexes

The Fernando Pulidori Prize (16<sup>th</sup> Edition) was awarded to Francesca Binacchi during the 2023 edition of the International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2023) held in Urbino (Italy), from 11<sup>th</sup> to 14<sup>th</sup> of June 2023.

liar structures (as the Holliday four-way junction considered in this work). Mechanistic solution studies on the interaction between Pd(II) complexes and poly/oligo RNAs are quite rare whilst, to the best of our knowledge, RNA four-way junctions (4WJ) have never been analysed [8, 9]. RNA 4WJs belong to the different junctions which are common architectural features in RNA; they play a role in RNA folding which is a critical feature in the regulation of any RNA activity.

RNA 4WJs show a higher diversity with respect to those based on DNA, with a continuous interconversion between parallel and antiparallel conformations, whereas DNA 4WJs typically adopt a fixed antiparallel structure [10]. The structures of the metal complexes considered in this work are shown in Fig. 1. [Pt(H<sub>2</sub>L1)]Cl<sub>2</sub> complex (where H<sub>2</sub>L1 is N-(6-(6-(pyridin-2-ylamino)-pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridin-2-amine) was discovered by some of the authors of the present work, to drive the crystallization of a DNA oligomer into a 4WJ-like motif [11]. The logic is to analyse how the change in the geometry/rigidity of the tetradentate ligand or a different metal centre may modulate the reactivity with different nucleotide substrates.

## Polynucleotides binding

Spectrophotometric titrations were carried out with increasing amounts of the synthetic RNA duplex (poly(rA)poly(rU), made of one strand of adenine and one strand of uracil) or triplex (poly(rA)2poly(rU), a duplex with an additional strand of uracil) or natural DNA duplex (calf thymus DNA, or CT-DNA) added to the metal complex solution. The very significant changes observed in the absorbance profile indicate that some form of interaction does indeed take place for all systems. According to a simplified model, where a nucleotide reacting unit (base pair/triplet/G4) interacts with one complex molecule (dye, drug) the relevant binding constant,  $K_{app}$ , can generally be evaluated.  $K_{app}$  is an apparent equilibrium constant as it has to account also for possible metal complex self-aggregation. Tab. 1 reports the data collected; they immediately point

	$K_{app}$ ( $10^4$ M <sup>-1</sup> )				
	[Pd(H <sub>2</sub> L1)] <sup>2+</sup>	[Pd(H <sub>2</sub> L2)] <sup>2+</sup>	[Pd(L3)] <sup>2+</sup>	[Pt(H <sub>2</sub> L1)] <sup>2+</sup>	[Au(L1)] <sup>+</sup>
Auto-aggregation	yes	yes	no	yes	no
poly(rA)·poly(rU)	6.7±0.2	9.3±0.3	16±2	27±2	1.4±0.1
poly(rA)·2poly(rU)	2.5±0.5	12±1	50±5	17±3	5.4±0.5
CT-DNA	1.0±0.1	1.1±0.1	3.4±0.5	+∞	0.58±0.07
G-quadruplex	+∞	+∞	+∞	+∞	30±2

Tab. 1 - Binding constants for different metal/nucleic acid systems at 25.0 °C. NaCl 0.1 M, NaCac 2.5 mM, pH=7.0; for G-quadruplex the buffer is KCl 0.1 M, LiCac 2.5 mM, pH 7.0; +∞ = quantitative aggregation on the nucleotide/cooperative reaction

out that the binding affinity is the intricate result of the interaction between the ligand, the metal centre, and the substrate. The affinity for the RNA polynucleotides was further investigated using melting tests. The stabilisation of poly(rA)2poly(rU), even if lower than the double-stranded counterparts, remained high. This fact, together with the high  $K_{app}$  values for poly(rA)2poly(rU), indicates that the third strand does not significantly prevent binding. As in the triplex, the wide groove is hindered by the third strand, this observation would suggest that the binding occurs principally in the minor groove. Interestingly, the affinity of all the complexes is lower for double-stranded DNA with respect to both double and triple-stranded RNAs (Tab. 1). The very similar changes in the metal complex spectral profile upon metal complex/nucleotide interaction suggest that the binding mode is mainly the same (total/partial intercalation) for DNA and RNAs with an efficacy tuned by geometrical changes. An exception is [Pt(H<sub>2</sub>L1)]<sup>2+</sup>, the polynucleotide-bound absorbance profile of which is greatly different between DNA and RNAs. This observation agrees with the existence of a quantitative/cooperative binding for the [Pt(H<sub>2</sub>L1)]<sup>2+</sup>/CT-DNA binding. Such features may be related to aggregation of the platinum complex on the polynucleotide template, which would occur on the DNA grooves and not in the RNAs ones.

## DNA G-quadruplex binding

The affinity of this family of complexes for G4 structures (CTA-22 sequence, antiparallel DNA human telomere) was evaluated by means of absorbance titrations, melting tests and mass spectrometry experiments. With the exception of the [Au(L1)]<sup>+</sup>/G4



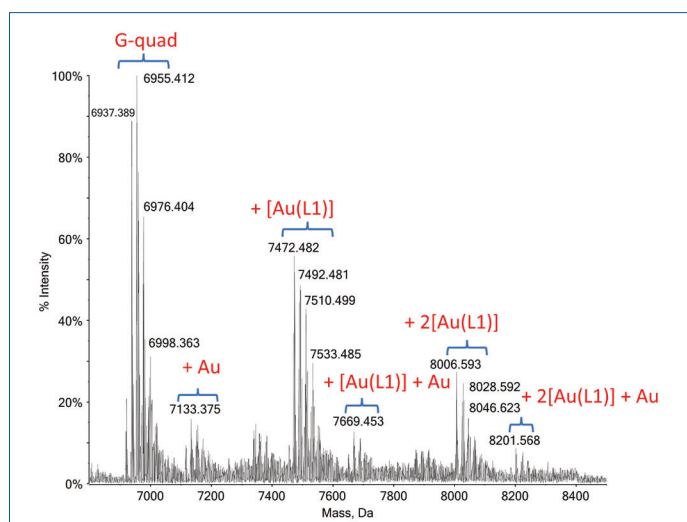


Fig. 2 - Mass spectrum of  $10^{-6}$  M G4 incubated for 24 h with  $[Au(L1)]$  Cl in 100 mM ammonium acetate solution (pH 7.0) and in the presence of 60% EtOH. 3:1 metal complex/G4 molar ratio

system, the reaction turned out to be quantitative (Tab. 1). Melting tests showed some non-negligible stabilisation of the oligonucleotide upon adduct formation. This strong interaction was hence further inspected by means of ESI mass spectrometry. The spectrum of G4 alone shows a signals cluster at 6937.358, 6954.347, 6975.375 and 6998.323 Da that was in perfect agreement with the CTA-22 molecular mass plus up to four ammonium ions, which promote the G4 assembly and are accommodated inside the structure [12, 13]. Subsequently, the obtained G4 was incubated for 24h with each of the metal complexes and the mass spectra of the respective solutions were recorded. The experiments highlight that both adducts of the metal ion alone, or of 1, 2, or 3 metal complexes, can be observed interacting with the G4. Overall, both the nature of the metal centre and the ligand geometry influence the reactivity of this type of metal complexes. In fact, the reactivity of  $[Au(L1)]Cl$  was much more complicated (Fig. 2). Probably, the presence of the Au(III) centre could trigger some redox equilibria during the reaction with the biomolecules leading to the consequent release of Au(I) ions. This reactivity behaviour is characteristic and quite common for Au(I-II)-based compounds and it has been well described in the literature [14].

### RNA 4WJ interactions

Coming back to the main focus of our work, we switched from the RNA polynucleotides above to the analysis of the possible binding to peculiar RNA oli-

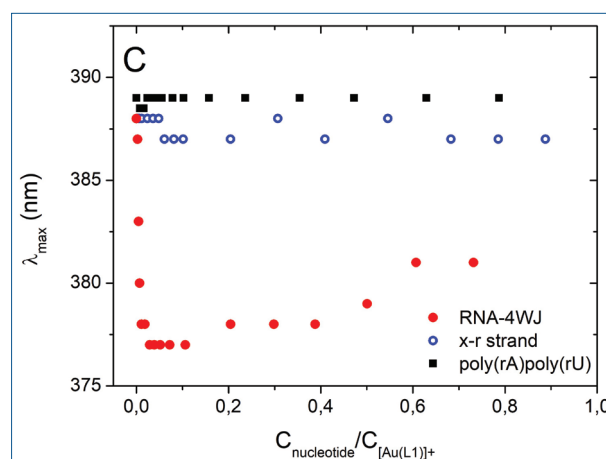
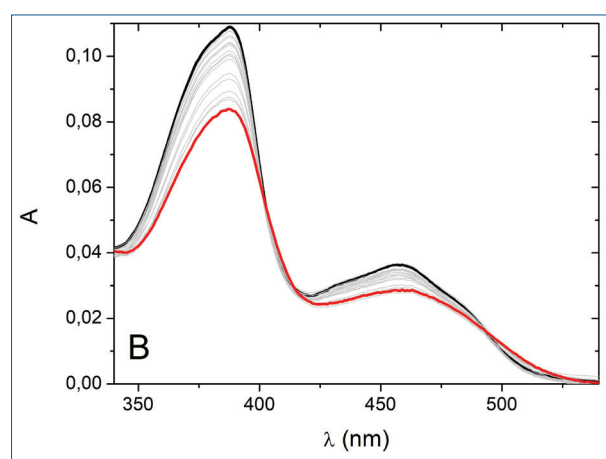
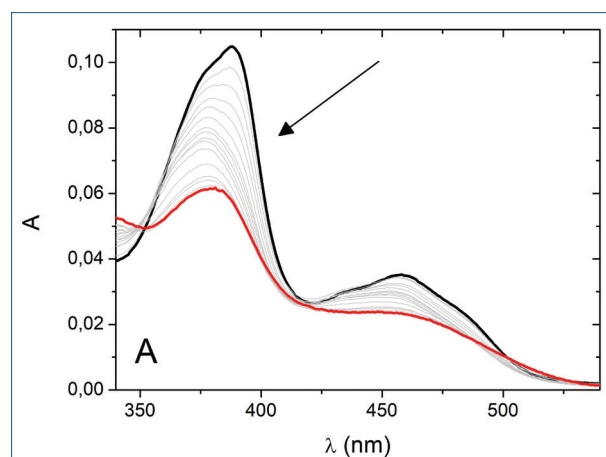


Fig. 3 - UV-vis titrations  $[Au(L1)]^+$  ( $C_{Au} = 6.36 \times 10^{-6}$  M) with RNA oligonucleotides,  $CaCl_2$  182  $\mu$ M, pH 7.0,  $T = 25.0$  °C. (A)  $[Au(L1)]^+/RNA-4WJ$  system,  $C_{RNA4WJ}$  from 0 M (—) to  $4.65 \times 10^{-6}$  M (.....); the arrow points to the  $[Au(L1)]^+$  band which, interestingly, upon RNA-4WJ increase, undergoes first a blue and then a redshift.; (B)  $[Au(L1)]^+/x-r$  strand system,  $C_{xrstrand}$  from 0 M (—) to  $4.54 \times 10^{-6}$  M (.....); (C) position of the absorption maximum (nm) of  $[Au(L1)]^+$  as a function of the nucleotide added for addition of RNA-4WJ (full red circles), x-r strand (open blue circles) or poly(rA)·poly(rU) (black full squares)

gos. RNA-4WJ deserve much interest as a possible specific anticancer drug target. They have an active role in RNA folding but, to the best of our knowledge, no information about metal complexes binding is available. Given the tendency of  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L}_2)]^{2+}$  to lose its ligand in solution, this complex was discarded from our studies with the delicate RNA-4WJ substrate. The spectral profile changes indicate the presence of an interaction in all four cases. This is not surprising as the RNA-4WJ junction contains four double-stranded RNA appendices. Thus, some dye binding may occur here, as already evidenced by the experiments with poly(rA)poly(rU). On the other hand, a different behaviour with respect to what was already observed for the polynucleotide would suggest specific binding to the RNA-4WJ. Such an observation was made for the  $[\text{Au}(\text{L}1)]^+$  complex, where the spectral evolution upon RNA-4WJ addition differed from what was observed for poly(rA) poly(rU) titrations. Also, binding to RNA-4WJ did not generate the same spectroscopic signature as when two only (x and r) coupled strands were added (Fig. 3A-C). There are two opposite shifts (first blue, then redshift) which suggest the formation of two types of adducts: Fig. 3C emphasises this behaviour by plotting the position of the maximum against the nucleotide content. The same panel shows that these shifts happen only for the RNA-4WJ and not for RNA polynucleotides nor x-r two-strands coupling. Melting tests were done on RNA-4WJ systems. The mixtures were heated, cooled down slowly until r.t. and then re-heated a second time. This procedure enables to enlighten possible peculiar adduct geometries which become accessible only when the junction is opened. The same experiments were repeated also using known reference dyes such as ethidium bromide (EB), thiazole orange (TO), coralyne and TMPyP4. Fig. 4 shows the results: it can be observed that there are two different behaviours. (A) EB, TO and Coralyne undergo reversible binding modes and produce a RNA-4WJ stabilisation which is reproducible over the two consecutive runs; (B) TMPyP4 first stabilises the system, then places itself in a position which strongly destabilises the RNA-4WJ in the second run.  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{L}1)]^{2+}$  and  $[\text{Pd}(\text{L}3)]^{2+}$  belong to type (A), whereas  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L}1)]^{2+}$  and  $[\text{Au}(\text{L}1)]^+$  belong to type (B), probably correlated to peculiar interactions with RNA-4WJ cavity.

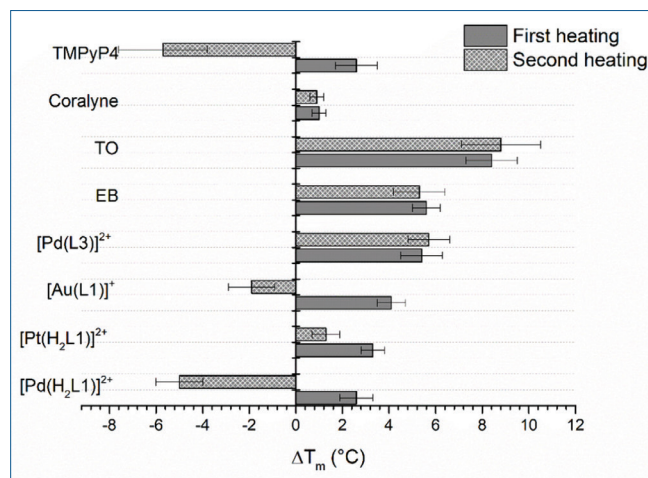


Fig. 4 - Melting temperature difference ( $\Delta T_m$ , °C) between that of a drug/RNA-4WJ mixture and that of the RNA-4WJ alone;  $C_{\text{drug}}=20 \mu\text{M}$ ,  $C_{\text{RNA4WJ}}=10 \mu\text{M}$ ,  $\text{CaCl}_2$  182  $\mu\text{M}$ , pH 7.0

## Conclusions

According to this study, all the metal complexes interact with RNA (and DNA) fragments, but the exact features of this interaction are in each case the result of a complex structure-reactivity relationship (SAR) involving both the ligand, the metal centre, and the polynucleotide. The different metal centre and/or the ligand produces planar geometries with different distortion degrees. A higher planarity may produce two opposite effects: on the one hand, it favours intercalation between DNA base pairs, and on the other hand, it favours (also on the polynucleotide grooves) dye-dye aggregation processes which inhibit intercalation. The net effect will thus be a delicate compromise of these two opposite trends. Interestingly, the analysed metal complexes seem to react better with RNAs with respect to DNA, even in the triplex form. As for the binding with the RNA-4WJ,  $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{L}1)]^{2+}$  and  $[\text{Au}(\text{L}1)]^+$  metal complexes seem to be species able to bind RNA at the junction. These species, similarly to  $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{L}1)]^{2+}$ /DNA-4WJ structure, may possess those specific molecular properties which trigger/stabilise a peculiar superstructure [10]. Further studies are ongoing to elucidate this point.

## Acknowledgements

This project is the result of a collaboration between different authors: Cassandra Elia, Damiano Cirri, Corjan Van de Griend, Xue-Quan Zhou, Luigi Messori, Sylvestre Bonnet, Alessandro Pratesi and



Tarita Biver. Thanks to my supervisors Biver and Pratesi for the support.

## REFERENCES

- [1] B.W. Harper, F. Li *et al.*, in *Supramolecular Systems in Biomedical Fields*, H.-J. Schneider (Ed.), The Royal Society of Chemistry, 2013, pp. 260-299.
- [2] F. Guarra, A. Pratesi *et al.*, *J. of Inorg. Biochem.*, 2021, **217**, 111355.
- [3] J.J. Criado, J.L. Manzano, E. Rodríguez-Fernández, *J. Inorg. Biochem.*, 2003, **96**, 311.
- [4] B. Bertrand, M.R.M. Williams, M. Bochmann, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 11840.
- [5] M. Heydari, M.E. Moghadam *et al.*, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2017, **182**, 110.
- [6] J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian, *Trends in Chemistry*, 2020, **2**, 123.
- [7] B. Chu, D. Zhang, P. J. Paukstelis, *Nucleic Acids Research*, 2019, gkz1008.
- [8] C.E. Miron, M.R. Colden Leung *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 18718.
- [9] S.A. Elsayed, H.E. Badr *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, 2021, **223**, 111549.
- [10] V.H.S. van Rixel, A. Busemann *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 9378.
- [11] F. Macii, C. Perez-Arnaiz *et al.*, *J. of Inorg. Biochem.*, 2020, **212**, 111199.
- [12] V. Gabelica, *Acc. Chem. Res.*, 2021, **54**, 3691.
- [13] F. Guarra, T. Marzo *et al.*, *Dalton Trans.*, 2018, **47**, 16132.
- [14] L. Massai, C. Zoppi, D. Cirri *et al.*, *Front. Chem.*, 2020, **8**, 581648.

### Complessi di Pd(II), Pt(II) e Au(III) come leganti di RNA/DNA

In questo lavoro si analizzano le interazioni di cinque nuovi complessi metallici costituiti da ligandi amminopiridil-2,2'-bipiridinici tetradentati con differenti tipologie di RNA, in particolare doppia e tripla elica e una RNA "Holliday four-way junction". La doppia elica di DNA naturale e DNA G-quadruplex sono studiate a fini comparativi. Il meccanismo di interazione è stato analizzato in dettaglio, osservando un'elevata affinità per l'RNA modulata dalla struttura dei complessi metallici.

## LIBRI E RIVISTE SCI

### Targets in Heterocyclic Systems Vol. 26

È disponibile il 26° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele, Pedro Merino e Domenico Spinelli

[https://www.soc.chim.it/it/libri\\_collane/th/s/vol\\_26\\_2022](https://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_26_2022)

Sono disponibili anche i volumi 1-25 della serie.

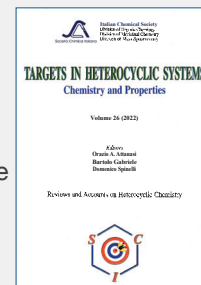
I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:

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

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

- ChemPubSoc Europe Journal
- Chemistry A European Journal
- EURJOC
- EURJIC
- ChemBioChem
- ChemMedChem
- ChemSusChem
- Chemistry Open
  
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
- Chemistry An Asian Journal
- Asian Journal of Organic Chemistry
- Angewandte Chemie
- Analytical & Bioanalytical Chemistry
- PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

**Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a [segreteria@soc.chim.it](mailto:segreteria@soc.chim.it)**





## POLYAMINE RECEPTORS AS FLUORESCENT PROBES FOR ANIONS

*Polyamine-based receptors can be exploited as fluorescent probes to detect emerging polluting ionizable compounds in aqueous media. Receptors L1 and L2 in their protonated forms have been used to detect the emerging pollutants ketoprofen and perfluorooctanoic acid. The salt bridge interaction between the carboxylate group of the targets and the ammonium groups of the receptors results in a change of L1 and L2 emission properties.*

### Introduction

Due to the significant role that anions play in a variety of biological and environmental processes, the study of anion recognition and sensing by synthetic molecular receptors has emerged as one of the most crucial fields of supramolecular chemistry. However selective recognition of anions may be a hard task, especially in water [1, 2]. An efficient and selective anion receptor is based on the co-operative action of weak non-covalent interactions including hydrogen bonding, electrostatic contacts, hydrophobic effects, and  $\pi$ -stacking interactions. In water at neutral pH, many anions can typically exist in several deprotonated states with different neg-

Equilibrium	L1	L2
$L + H^+ = HL^+$	6.76(8)	9.44(2)
$HL^+ + H^+ = H_2L^{2+}$	5.84(7)	7.67(1)
$H_2L^{2+} + H^+ = H_3L^{3+}$	-	3.64(2)

Tab. 1 - Protonation constants (log K) of L1 and L2 in H<sub>2</sub>O/EtOH (50:50 v/v) ([L1] = [L2] = 5x10<sup>-4</sup> M, 0.1 M NMe<sub>4</sub>Cl, 298.1±0.1 K)

ative charges. For these reasons, a good receptor should be positively charged and equipped with H-bond donor and acceptor groups [3]. In this context, polyamines scaffolds provide the proper properties needed for the design and development of anion receptors. Polyamines protonation at a neutral pH in water solution results in the formation of polyammonium cations, which can bind anionic substrates *via* salt bridging (simultaneous H-bonding and electrostatic) interactions with the negatively charged functionalities of the anion [4-6]. The inclusion of fluoro-

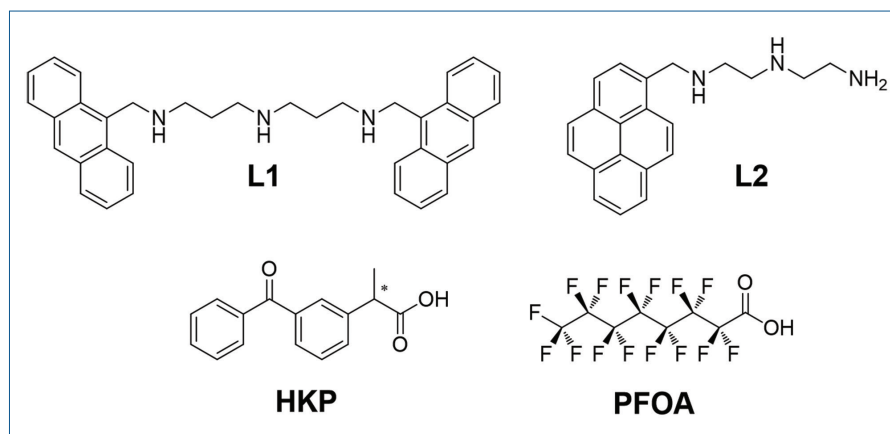


Fig. 1 - Molecular structure of polyamine-based fluorescent receptors, L1 and L2, and target anions, HKP and PFOA

genic units, which responds to the presence of the analyte by changing its photophysical properties, within the receptor structure, may lead to selectivity and

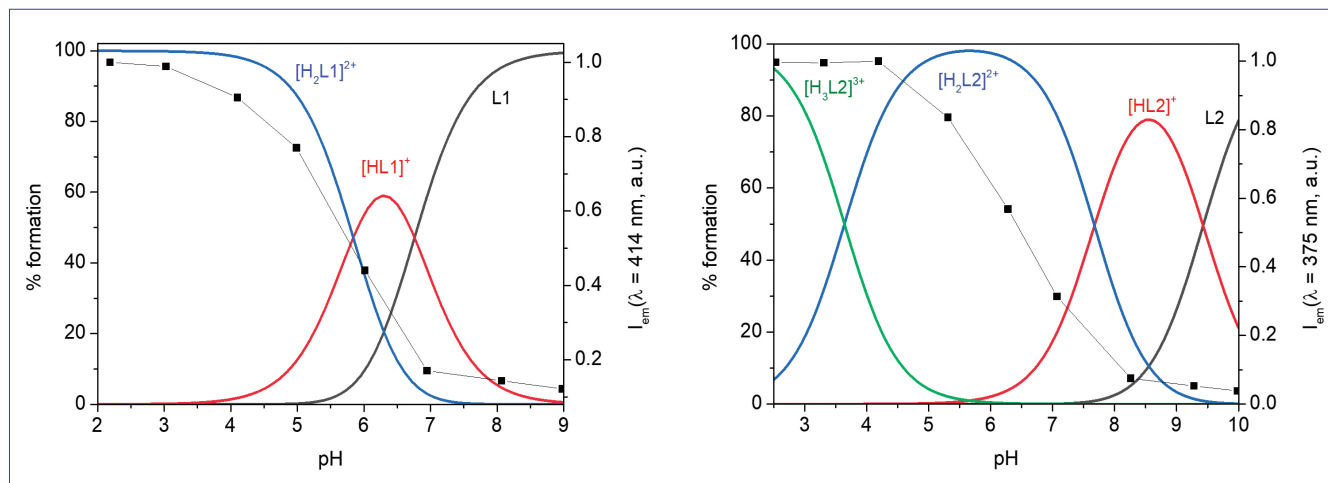


Fig. 2 - Fluorescence emission at 414 and 375 nm (black squares) of L1 (left) and L2 (right) superimposed to the distribution diagrams of the protonated species present in solution ( $[L1] = [L2] = 5 \times 10^{-4}$  M), calculated on the basis of the equilibrium constants in Tab. 1 ( $H_2O/EtOH$  50:50 (v/v), 0.1 M  $NMe_4Cl$ ,  $298.1 \pm 0.1$  K)

optical sensing of a target anion [7, 8]. Nowadays there is a growing interest in the development of new chemical sensors for “Emerging Pollutants” (EPs), substances whose environmental concern is recently emerged and often not yet regulated by the Italian or European rules. They include several substances, among which pharmaceuticals, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antibiotics, waterproofing agents, plasticizers etc., whose use and release in the environment can lead to a continuous intake from living beings, with possible long-term toxic effects [9-11]. Most of these pollutants present a general chemical structure, composed of one or more ionizable sites, in most cases a carboxylic group, which is in its deprotonated form at neutral pH in aqueous solution. Here we briefly report the results obtained for two triamine-based receptors (L1 and L2 in Fig. 1), bearing two anthracene units and one pyrene unit respectively, as fluorescent probes for the recognition of ketoprofen (HKP) [12] and perfluorooctanoic acid (PFOA) [13] in aqueous solution.

### Receptors protonation in water/ethanol mixture

Potentiometric titrations have been used to analyse the acid-base behaviour of the two receptors L1 and L2, identifying the species formed in solution and their protonation constants (Tab. 1). As shown by the distribution diagrams of the species in solution (Fig. 2), at neutral pH, L1 is mainly in its monoprotinated and not protonated forms,

whereas, in the case of L2,  $[H_2L_2]^{2+}$  is the most abundant species in solution.

In L1, the central amino group undergoes the first protonation equilibrium, while, in the second protonation step, the two protons are likely localized on the two lateral amine groups to minimize electrostatic repulsion, as also confirmed by  $^1H$  NMR measurements. In L2, the quite high constant relative to the first protonation equilibrium can be attributed to the protonation of the terminal primary amine group, while the in the  $H_2L_2^{2+}$  species, the two acidic protons can be localized on the primary amine group and on the benzylic one, adjacent to the pyrene unit. The fluorescence emission properties of both receptors show a marked pH dependence (Fig. 2) and the progressive deprotonation of the triamine chains induces a considerable decrease of the emission. In the not protonated polyamine receptors, the emission is likely inhibited by a photoinduced electron transfer (PET) process from the benzylic nitrogen atom to the excited fluorophore.

Equilibrium	Log K
$L + KP^- = [L(KP)]^-$	2.95(4)
$HL^+ + KP^- = [HL(KP)]$	2.47(7)
$H_2L^{2+} + KP^- = [H_2L(KP)]^+$	2.98(4)

Tab. 2 - Formation constants of the L1 adducts with HKP in  $H_2O/EtOH$  (50:50 v/v) ( $[L1] = 5 \times 10^{-4}$  M, 0.1 M  $NMe_4Cl$ ,  $298.1 \pm 0.1$  K)

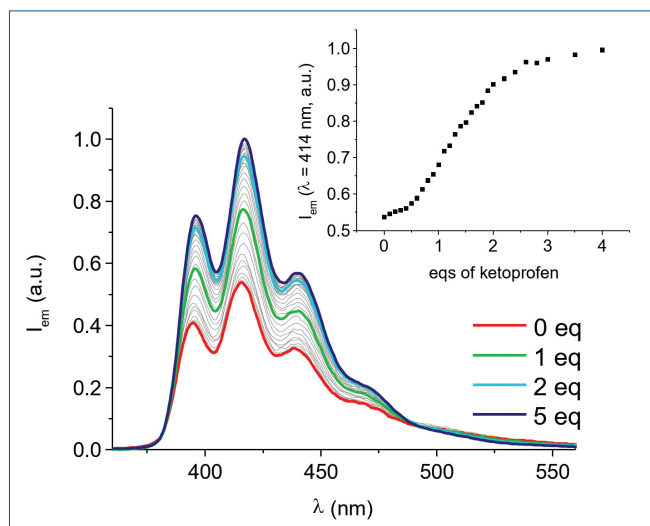


Fig. 3 - Fluorescence emission spectra of L1 at pH 7 (0.001 M TRIS buffer) in H<sub>2</sub>O/EtOH 50:50 (v/v) and (inset) emission intensity at 414 nm in the presence of increasing amounts of KP ( $\lambda_{\text{exc}} = 340 \text{ nm}$ , [L1] =  $10^{-5} \text{ M}$ , 298 K)

## Binding and fluorescence sensing of ketoprofen by L1

Potentiometric titrations shows that the protonated forms of receptor L1 can bind HKP, in its anionic form, leading to the formation of 1:1 complexes (Tab. 2), at least in the condition of potentiometric measurements (NMe<sub>4</sub>Cl 0.1 M). The adducts formation is most likely due to hydrophobic forces and salt bridging between the anionic site of KP<sup>-</sup> and the positively charged amine groups. As shown in Tab. 2, the charge of the receptor does not significantly affect the complex stability, and the neutral receptor can also bind neutral HKP, implying that hydrophobic interactions are strongly involved in complex formation.

To investigate the receptor ability to optically signal HKP, acting as fluorescent probe in aqueous solution, we performed fluorescence titrations by adding increasing amounts of HKP (in its anionic form at pH 7) to a solution of L1, buffered at pH 7 with TRIS. The addition of HKP induces a 2-fold increase of the fluorescence emission of the anthracene (Fig. 3). The emission at 414 nm increases almost linearly up to the addition of 2 equiv. of HKP (inset of Fig. 3) to achieve an almost constant value for molar ratio greater than 3. This could suggest the formation of complexes with 1:1 and 2:1 stoichiometry between HKP and L1, at least in the condition of fluorimetric measurements (without ionic medium). The emission enhancement in the presence of HKP

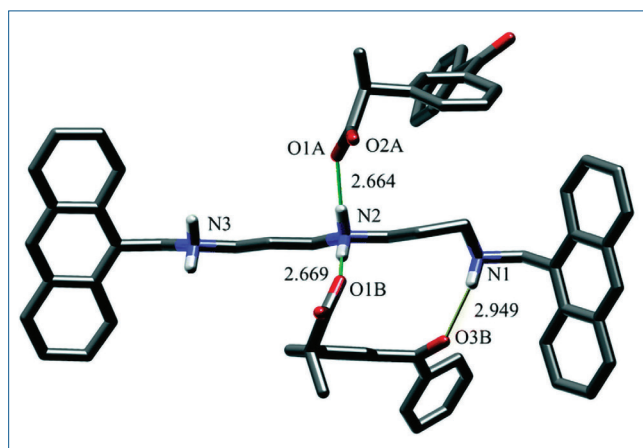


Fig. 4 - Asymmetric unit of the [H<sub>2</sub>L1](KP)<sub>2</sub>·0.75EtOH·2.75H<sub>2</sub>O complex, comprising one ligand molecule and 2 KP<sup>-</sup> anions, KP<sub>A</sub> and KP<sub>B</sub> [12]

may be ascribed to the mechanism of interaction between the protonated receptor and the carboxylate group of KP<sup>-</sup>, as clarified by <sup>1</sup>H NMR experiments. The coordination of KP<sup>-</sup> induces a proton transfer process from the protonated central amine group to the not protonated benzylic nitrogen, inhibiting the PET process and partially restoring the fluorescence emission. KP<sup>-</sup> adduct stabilization by salt bridging is also supported by the crystal structure of the [H<sub>2</sub>L1](KP)<sub>2</sub>·0.75EtOH·2.75H<sub>2</sub>O complex. The asymmetric unit (Fig. 4) contains two anionic molecules of HKP, KP<sub>A</sub> and KP<sub>B</sub>, bound to the ligand *via* 2 salt bridges. KP<sub>B</sub> is further stabilized by an additional H-bond between the not-protonated amino group and KP<sub>B</sub> carbonyl function.

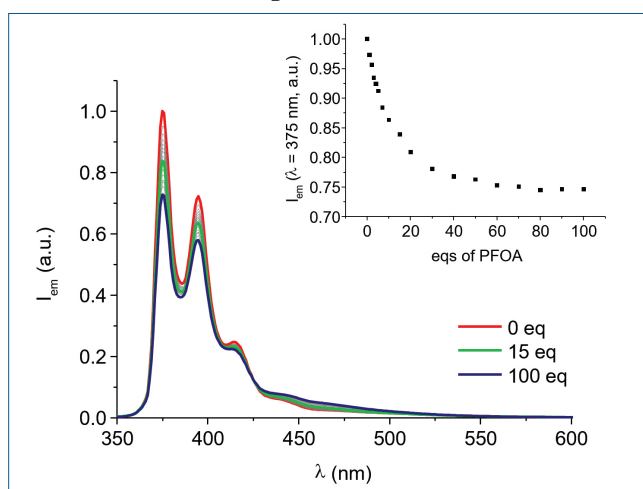


Fig. 5 - Fluorescence emission spectra of L2 at pH 7 (0.005 M TRIS buffer) in H<sub>2</sub>O/EtOH 50:50 (v/v) and (inset) emission intensity at 375 nm in the presence of increasing amounts of KP ( $\lambda_{\text{exc}} = 340 \text{ nm}$ , [L2] =  $10^{-5} \text{ M}$ , 298 K)



### Fluorescence sensing of PFOA by L2

The same experimental conditions have been chosen for the investigation of receptor L2 as fluorescent probe for PFOA in neutral water/ethanol solution. The addition of 10 equivs. of PFOA to the solution of L2 at pH 7 induces an almost linear slight decrease of the emission (ca. 10%, Fig. 5); a higher amount of PFOA (more than 80 equivs.) gives rise to a smoother emission decrease (ca. 25%). The low emission decrease observed may be related to the presence in solution of the poorly emissive species [HL2]<sup>+</sup>. To clarify the relevance of the protonation state of the polyamine chain in the formation of the complexes and the consequent changes in the emission properties of the fluorophore, a fluorescence emission titration at pH 4 have been also performed. At this pH value the fully protonated and emissive species of the receptor is present in solution. The increasing concentration of PFOA in solution induces an overall 80% quenching of the pyrene emission. These results suggest that the interaction involves salt bridging contacts between the ammonium groups of the receptors and the carboxylate group of PFOA. This interaction mode can also explain the quenching observed upon PFOA binding. In fact, the interaction of the protonated amine groups with the anionic PFOA *via* salt bridging implies a partial sharing *via* H-bonding of the acidic proton located on the amine group, thus favouring a PET process from the nitrogen atom of the polyamine chain to the excited fluorophore.

### Conclusions

The presented results highlight how the presence of multiple H-bond donor group, together with the ability of polyamines to be protonated in solution at neutral pH are two fundamental features in anion coordination. The protonated triamine scaffold of receptors L1 and L2 can efficiently bind the target molecules *via* formation of electrostatic contacts. Moreover, the coupling of the polyamine chain with fluorescent molecules, like anthracene or pyrene, leads to the development of fluorescent molecular probes able to optically sense anionic species, such as ketoprofen and PFOA, in solution. The performance of the chemosensors in anion detection can be, in perspective, enhanced by their incorporation in nanostructured materials, in which energy transfer cooperative effects may occur between closely placed fluorescent probes.

### Acknowledgments

This research was the result of the collaboration of different authors: Prof. Andrea Bencini, Prof. Luca Prodi, Prof. Matteo Savastano, Prof. Paola Paoli, Prof. Patrizia Rossi, Liviana Mummolo, Yshtar Tecla Simonini Steiner, Lara Massai, Martina Lippi. All the authors, supervisor Prof. Andrea Bencini and the financial support from the Italian Ministry for University and Research (PRIN 2017EKCS35 project) are gratefully acknowledged.

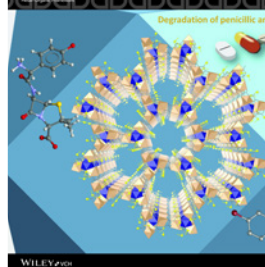
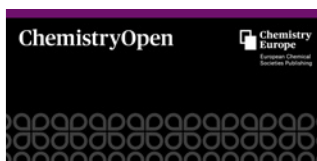
### References

- [1] P. Molina *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 9907.
- [2] N.H. Evans, P.D. Beer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 11716.
- [3] K. Bowman-James, A. Bianchi, E. García-España, *Anion Coordination Chemistry*, Wiley-VCH, New York, 2012.
- [4] E. García-España *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 2952.
- [5] C. Bazzicalupi *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3709.
- [6] V. Amendola *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 1451.
- [7] P.A. Gale, C. Caltagirone, *Coord. Chem. Rev.*, 2018, **354**, 2.
- [8] T.L. Mako *et al.*, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 322.
- [9] N.Z. Arman *et al.*, *Water*, 2021, **13**, 3258.
- [10] A. Barra Caracciolo *et al.*, *Microchem. J.*, 2018, **136**, 43.
- [11] N. Patel *et al.*, *Pollution*, 2020, **6**, 99.
- [12] G.M. Romano *et al.*, *Chem. Commun.*, 2022, **58**, 7022.
- [13] Y.T. Simonini Steiner *et al.*, *Molecules*, 2023, **28**, 4552.

### Recettori poliamminici come sonde fluorescenti per anioni

I chemosensori triamminici L1 e L2, funzionalizzati con unità fluorescenti di antracene e pirene, sono in grado di coordinare specie anioniche come ketoprofene e PFOA tramite interazioni elettrostatiche tra il gruppo carbossilato degli analiti e il gruppo amminico protonato del recettore, segnalandone la presenza in soluzione acquosa tramite variazione delle loro proprietà di emissione.

# European Chemical Societies Publishing



## Chemistry Europe

- 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Which co-own 20 scholarly journals
- Over 19 million downloads in 2022
- Over 120,000 articles published since 1995
- With 128 Chemistry Fellows and 8 Honorary Fellows recognized for excellence in chemistry

[www.chemistry-europe.org](http://www.chemistry-europe.org)

Analysis & Sensing

Analytical Science Advances 

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem 

ChemistryEurope 

Chemistry - A European Journal

Chemistry - Methods 

ChemistryOpen 

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem


ChemSusChem

ChemSystemsChem

Electrochemical Science Advances 

European Journal of Inorganic Chemistry

European Journal of Organic Chemistry

 Open Access





# GOLD PERSPECTIVES

***Gold is a fascinating precious metal with unique physico-chemical properties exploited in important technological applications including heterogeneous catalysis. The present article aims at a concise update concerning main current and future uses, production, reserves, and recycling prospects.***

Gold continues to fascinate across millennia by its unique beauty and properties [1]. Its contemporary industrial importance is growing, and catalysis constitutes a relevant use, although limited in quantitative terms: global gold catalysts market was estimated to be over US\$ 430 million in 2020 and is expected to expand in the next years [2].

Among the rarest elements in the continental crust with a concentration around 5 parts per billion (ppb), it can occur naturally in a native form. It is soft, lustrous, and the most malleable and ductile of all metals; values of melting point and density are 1,064 °C and 19.3 g/cm<sup>3</sup> respectively. It does not oxidize nor reacts with water, ozone, and hydrogen. Alloys can be formed with different other metals: particularly mercury, zinc, lead, and copper act as collecting agents [3].

Gold belongs to group IB transition metals with a [Xe]4f<sup>14</sup>5d<sup>10</sup>6s<sup>1</sup> electronic structure. The 6s<sup>1</sup> shell is the principal valence orbital, which accounts for the oxidation state +1 (aurous) and, less commonly, +3 (auric). The relatively high ionization energy of Au affords this metal little attraction in terms of molecular or complex chemistry and in the past it has conventionally been regarded as catalytically inert. In fact, dissociative adsorption of O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub> on the surface of Au does not occur at temperatures below 473 K [4].

It shares, together with platinum group elements and silver, the application of a specific weight unit, the troy ounce, and the gold/silver ratio, *i.e.* the ratio of gold and silver prices, is reported in historical charts reflecting the market strength of the respective metals. Karats are a measure of fineness and refer to the gold percentage in an alloy: pure gold is 24 karats (1000/000 fine expressed in parts per thousand) [5].

The most important market is the London Bullion Market Association (LBMA), whose members are companies involved in trading, brokering, refining, mining, and assaying of precious metals. The LBMA issues the “Good Delivery Rules”, containing international regulative standards for gold and silver bars, and the ‘Good Delivery List’ including the refineries fulfilling the selection criteria. The rules contain requirements concerning the fineness, weight, dimensions, appearance, marks, and production of precious metals bars [6].

Gold represents a traditional refuge investment, and its price reacts to macroeconomic trends with less volatility than the sister metal silver and platinum group elements. The major central banks hold large reserves and the US Treasury detained more than 8,000 metric tons in 2022 [7].

Different governmental, industrial, and financial organizations offer a wide source of specialized information: most notably, the World Gold Council (London, UK) is an international association comprising the world’s leading gold mining companies [8]. The environmental and human issues of gold mining and metallurgy, associated with the important contribution of artisanal mining, favored the development of several non-governmental organizations with the goal to raise a sustainable awareness among the stakeholders. As a result, gold-related activities are subjected to several standards and certification programs as well as to the OECD Due Diligence Guidance for Responsible Supply Chains of Minerals.

The present note aims at a concise update about uses, production and market, providing such as usual specialized bibliographic references for further reading.

## Uses

Consumer and investor purchases constitute over 90% of gold demand: in times of exceptional events, behavior changes especially concerning luxury goods, and statistics since 2020 do not give an adequate picture of global demand. Therefore, although in the last years jewelry has been confirmed by far the most important sector, numerous applications taking advantage of gold's unique physico-chemical properties make it an important industrial metal for the electronics, weapons, and aerospace industry (Fig. 1). Its reflective powers protect spacecraft and satellites from infrared solar radiation, and it is extensively used due to high corrosion resistance and electrical conductivity in the manufacture of connectors, printed circuits, semi-conductors, relays, and switches: products mainly involved are smartphones, personal computers, and light-emitting diodes [9].

In 2022, gold demand raised to 4,741 tons, the strongest over a decade and almost on a par with 2011, a time of extraordinary investment demand [10]. The technological sector contributed with 308.5 tons (around 6%), and electronics with 251.7 tons was the main driver.

Despite being a minor application, gold use in heterogeneous catalysis is a field particularly important for vinyl acetate and vinyl chloride production [11, 12].

Vinyl acetate monomer (VAM) can be polymerised to form polyvinyl acetate (PVA), or with other mon-

omers to prepare copolymers such as ethylene-vinyl acetate (EVA), vinyl acetate-acrylic acid (VA/AA) and polyvinyl chloride acetate (PVCA). This makes VAM an important building block in a wide variety of products including construction, packaging, paints, coatings, adhesives, and textiles. Global VAM demand was 5.5 million metric tons in 2021 and is expected to evolve at an annual growth rate around 5% until 2030 [13].

Vinyl chloride monomer (VCM) is a precursor compound for polyvinyl chloride (PVC), one of the most important polymers used for production of pipes, fittings, profiles, cables, wires and sheets. In 2020, world VCM capacity amounted to 57.4 million metric tons, and China accounted for over 40% of the share [14].

Vinyl acetate monomer (VAM) is produced from acetic acid, ethylene and oxygen using palladium-gold catalysts in fixed/fluid bed processes according to the reaction:



The reaction is typically carried out at 130-200 °C and 5-12 bar pressure and proceeds with VAM selectivities as high as 95%.

Palladium exhibits a strong catalytic activity for the total combustion of ethylene and acetic acid and therefore has a low selectivity for VA synthesis: the addition of Au to a supported Pd catalyst significantly enhances selectivity and silica-supported Pd-Au bimetallic catalysts promoted with potassium acetate have been used as commercial catalysts for VA synthesis since the 1990s. The presence of gold as promoter leads to a strong increase in space time yield (STY) compared with the use of Pd alone and its role is probably linked to an electronic interaction, weakening the bonding strength of carbon monoxide (CO) and blocking the path to ethylene decomposition.

It is estimated that 4 tons of gold are held up in industrial reactors for VAM production worldwide: since the operational cycle is between 2 and 3 years, 2 tons of gold would be theoretically needed per year [15, 16].

Regarding the manufacture of VCM, there are two key routes: ethylene oxidative hydrochlorination and acetylene hydrochlorination. Over 66%

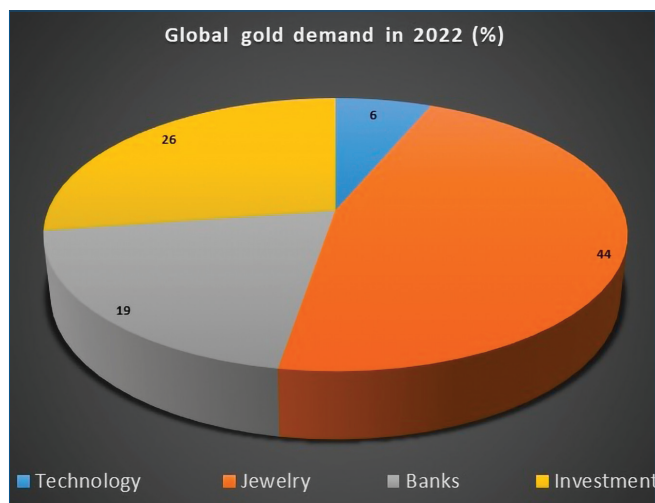
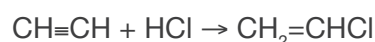


Fig. 1 - Global gold demand, in % (from Gold Demand Trends, World Gold Council, 31 January 2023)



of global production in 2020 was via the ethylene route, and the remainder was acetylene-based. In the oil-based economies the ethylene route dominates, but the coal-based acetylene hydrochlorination process remains economically advantageous in China and India. This process uses mercuric chloride as a catalyst and is the second largest demand sector for mercury: direct replacement of mercuric chloride with an alternative catalyst represents an environmental breakthrough.

The scheme of the strongly exothermic reaction via acetylene is the following:



Different studies identified that active, carbon-supported gold (0.1-0.3 wt%) catalysts display at 180 °C up to three times more activity than commercial mercuric catalysts and the mechanism is influenced by the  $\text{Au}^{3+}/\text{Au}^{1+}$  redox couple. Deactivation phenomena concerning  $\text{Au}^{3+}$  reduction to  $\text{Au}^0$  and oligomer formation can be minimized by operating at lower temperatures, high metal loadings and on-stream treatment with several reagents (e.g., hydrogen chloride, chlorine, and nitrogen monoxide). Estimates suggest that, in case of widespread application of gold catalysts in the acetylene-based process, relevant amounts of precious metal could be required per manufacturing plant, but full commercial switch must still take place [17, 18].

Other emerging sectors for gold use in heterogeneous catalysis concern direct synthesis of hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [19], carbon monoxide (CO) oxidation [20, 21], and nitrogen oxides ( $\text{NO}_x$ ) reduction [22]. Gold increases efficiencies in the specific reactions while helping to thrift platinum group metals: however, price considerations are economically predominant and constitute the real hurdle to diffusion of the yellow metal also in homogeneous catalysis, where a relatively high loading is needed in gold-catalyzed reactions (1-10 mol %) [23]. Novel special applications of gold-based nanoparticles are also rising in medicine for antitumor diagnosis and therapy [24].

### Production & market

Total annual gold supply increased by 2% in 2022, to 4,755 tons and mine production increased to a four-year high of 3,612 tons [10].

The metal occurs in nature as a native element also in the form of nuggets (Fig. 2) often alloyed in various percentage with silver as electrum ( $\text{AgAu}$ , cubic) and it is a constituent of various alloys containing mainly copper and platinum group elements [25]. Quartz-pebble conglomerate deposits supply approximately 50% of the world's gold production and their erosion can lead to veins in rocks or deposits in rivers.

The following ores classification was proposed [26]:

- *native ores*, in which the precious metal can be removed by gravity separation, amalgamation, and/or cyanidation (e.g., in placer deposits);
- *sulfides*, occurring either as free particles or disseminated in auriferous sulfides [e.g., pyrite ( $\text{FeS}_2$ ), chalcopyrite ( $\text{CuFeS}_2$ ) or arsenopyrite ( $\text{FeAsS}$ )];
- *tellurides*, calaverite and krennerite [ $\text{AuTe}_2$ ] contain about 40 wt% gold, sylvanite [ $(\text{Ag,Au})\text{Te}_2$ ] and petzite [ $\text{Ag}_3\text{AuTe}_2$ ] about 25 wt%;
- *other minerals*, as with arsenic and/or antimony (e.g., aurostibite,  $\text{AuSb}_2$ ), with copper porphyries (as selenide and telluride), with lead and zinc minerals, and with carbonaceous materials.

Gold is one of the few metals for which artisanal small-scale mining (ASGM) is still practiced in secondary deposits (e.g., alluvial) located in developing countries, providing a livelihood for millions of



Fig. 2 - Native gold mineral from Colorado (USA). Photograph by R.M. Lavinsky, distributed under a [CC-BY 2.0 license](#)



people predominantly in Africa, Latin America, and Asia. The specific production is difficult to quantify and may give rise to discrepancies in reported data: it is estimated that “dirty gold” represents around 20% of the world’s annual newly mined supply. Many of these small-scale mining operations use amalgamation, a process reputed the largest source of mercury pollution [27-29].

In large-scale gold mining (LSGM) gold is mined both in open-pit and underground mines at depths up to 4 km, depending on the grade, size, and shape of the deposit. Better-quality underground mines contain around 8-10 g/t (*i.e.*, ppmw) gold, with some underground mines having averages of around 4-6 g/t; open-pit mines usually display lower grades from 1 g/t (or less) to 4 g/t [30, 31]. The ore can be transported by rail or conveyor belts to the processing plants, where gold is separated from the other minerals according to a site-specific process. First, mechanical steps and physical methods such as crushing, grinding, sieving, and gravity separation take place in a mill. When gold is associated with sulfides, it may be concentrated by froth flotation and cannot be processed by cyanide leaching directly because the sulfides hinder the leaching of gold. Therefore, the ore is pretreated by roasting at 600-800 °C to oxidize off sulphur and arsenic as their oxides. Bio-oxidation is another technology applied to reduce the environmental effect of cyanide consumption [32]. These steps are followed by chemical processes, which can be used to extract up to 99% of the gold. The most common chemical process used in LSGM is cyanide leaching followed by precipitation [33]. After milling, the ore containing 5-10 ppm gold is leached with a NaCN solution with formation of a  $\text{NaAu}(\text{CN})_2$  complex adsorbed on carbon. The loaded carbon particles with about 4-8 kg Au/t carbon are sieved off, and gold is removed from carbon using a concentrated cyanide solution that is subject to electrowinning (Fig. 3).

Usually, low-grade doré - a gold-silver bullion of variable composition - ingots are produced on site and transported to refining plants to produce high-purity gold by the long-established Miller and Wohlwill processes. The first one uses chlorine to separate gold from silver, copper, iron, zinc, and lead impuri-



Fig. 3 - Aerial view of the Chapada mine at Goiás, Brasil's largest gold/copper mine, <http://www.dsr.inpe.br>



ties. In the Wohlwill process raw gold cast as anode plates is placed in an electrolyte containing hydrochloric acid and tetrachloroauric  $\text{HAuCl}_4$  acid to obtain the degree of purity necessary for advanced technological applications (99.999%) [34].

The Americas and Africa were the largest producing continents, with a total production volume that reached 1,049 tons and 981 tons respectively. China, Russia, and Australia led the producing countries ranking with 332 tons, 331 tons, and 315 tons each [35]. South Africa, until 2006 the world’s major producer, lagged with 114 tons, although no country ever approached its peak production in the 1970s at more than 1,000 tons and around two-thirds of the world’s total production [36].

Estimates indicate that around 200,000 tons of gold have been mined throughout history (of which around two-thirds since 1950) and almost all this metal is reputed still available due to its value, resistance to corrosion and oxidation, and consequent reuse [37].

Global mine reserves are well diversified across regions and are reckoned to be around 52,000 tons with Australia and Russia holding the main shares with 8,400 tons (16%) and 6,800 tons (13%) respectively (Fig. 4) [38]. Strikingly analogously to its sister metal silver, a short burn-off time around 15 years (defined as the ratio between known reserves and average annual mining rate at the current consumption rates) can be calculated. Despite

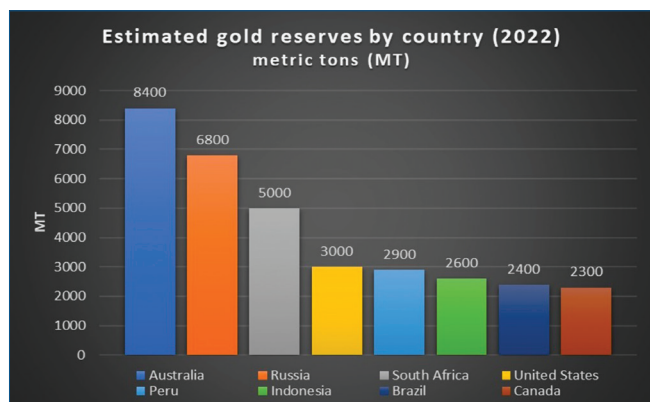


Fig. 4 - Gold reserves in metric tons (from Gold, Mineral Commodity Summaries, U.S. Geological Survey, January 2023)

several tipping points such as limited mining supply, low market potential for above-ground stocks, rising industrial applications and classification as a “conflict mineral”, gold is not enclosed in any critical raw materials list.

### Recovery & Sustainability

Over the last centuries the environmental price exacted for gold extraction and treatment was enormous especially in proportion to the low production volumes [39] and the issue persists today even in most developed countries. Substitution attempts are difficult to realize in high-tech applications due to unique physico-chemical properties and recycling assumes an essential role: social and environmental impacts of secondary production, also in relation to carbon footprints and slags, are minimal when compared to primary gold mining [40-42].

Total annual recycled gold increased by 1% in 2022 to 1,144 tons and constituted around 25% of global supply [10]: although it remains 30% below all-time highs reached in 2009, the recycled gold supply shows a raising trend over time, particularly swelling during economic crises in correlation to gold prices [43].

Precious metal recovery progresses also as mine deposits are shrinking and the market for consumer electronics continues to grow as well as the “urban” mines. For instance, typical gold concentrations are 300-350 g/t in smartphones and 200-250 g/t in personal computers circuit boards, approximately 100 times higher than that of the rich alluvial ores (2-4 g/t Au) [44].

Gold recycling industry includes two main sources [45]:

- high-value materials with a precious metal purity of at least 40% -mostly jewelry - account for over 95% of the total supply with end-of-life recycling rates over 90%.
- industrial materials contribute to the remaining 3-5% and consist primarily of gold recovered from Waste Electric and Electronic Equipment (WEEE).

High-value materials contain a significant proportion of gold alloyed with one or more metals and the separation processes are well-established physico-chemical procedures, such as heating and melting. Such methods are not adequate to reach the levels of purity often required by the hi-tech industry and further refining is executed by the Miller and Wohlwill processes [46].

The electronic sector is an “open-loop” where it was estimated that the formal documented collection and recycling was globally limited to 9.3 million metric tons (17.4% compared to e-waste generated) in 2019. Besides the arduous collection stage, reclaiming gold from WEEE, where it is used primarily in the form of thin wires and as a plating metal, is considerably complicated: these materials can contain up to 60 different elements and numerous complex chemicals. A pretreatment process involves washing, crushing, separation and incineration depending on the nature of scraps and the low purity metal obtained is converted into crude precious metal by dissolution, filtration, concentration, and reduction steps. Furthermore, typical difficulties are encountered, such as losses of precious metals in the dust and ferrous fractions during mechanical treatments [47, 48].

Similarly to primary production, unregulated recovery remains widely practiced by chemical leaching processes involving mercury, cyanide and aqua regia with pollution impact in developing countries, where a large share of WEEE is exported [49].

Few major companies operate state-of-the-art recovery techniques with integrated metals scrap cycles and gold, although constituting on average around 0.02 wt% of the metal mix volume, makes up for around 30% of the value, thus being a key enabler of the process economy [50]. In these

cases, the range of waste streams includes WEEE, spent catalytic converters and chemical catalysts, industrial materials, and other manufacturing waste. Revenue figures are conceivable considering for example that only in 2021 over 1.4 bn smartphones were sold to end users worldwide.

Effective and original methods for valorizing the waste are becoming a priority and recently two gold (III) complexes obtained as recovery products from WEEE and their anion metathesis products were promisingly investigated as homogeneous catalysts in the first direct application in catalysis of gold sourced from e-waste [51].

After a long time, the principles of sustainability are showing the way for the most circular metal of mankind.

## REFERENCES

- [1] R.W. Boyle, *Gold*, Van Nostrand Reinhold, 1987, 23.
- [2] Global Gold Catalyst Market Research Report 2023, Market Insights Reports, May 2023. <https://exactitudeconsultancy.com/reports/20026/gold-catalyst-market/>
- [3] F. Habashi, *Handbook of extractive metallurgy*, vol. III, Wiley-VCH, 1997, 1186.
- [4] S.A. Cotton, *Chemistry of Precious Metals*, Blackie, 1997, 273.
- [5] P. Gotthelf, *Precious Metals Trading*, Wiley, 2005, 326.
- [6] T. Warwick-Ching, *The international gold trade*, Woodhead, 1993, 28.
- [7] S. Arslanalp, *Gold as International Reserves*, IMF, 2023, 7.
- [8] <https://www.gold.org/>
- [9] C.W. Corti, R. Holliday, *Gold*, CRC, 2010, 8.
- [10] *Gold Demand Trends*, World Gold Council, 31 January 2023.
- [11] A.S.K. Hashmi, F.D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, 2012.
- [12] F.C. Jentoft, B.C. Gates, *Advances in catalysis*, Vol. 55, Elsevier, 2012.
- [13] <https://www.chemanalyst.com/industry-report/vinyl-acetate-monomer-market-605#:~:text=The%20global%20Vinyl%20Acetate%20Monomer,the%20forecast%20period%20until%202030> (accessed on 31 March 2023).
- [14] *Vinyl Chloride Monomer (VCM)*, CEH, IHS Markit, March 2021.
- [15] G.C. Bond *et al.*, *Catalysis by Gold*, Imperial College Press, 2006, 344.
- [16] TG. Avgouropoulos, T. Tabakova, *Environmental catalysis Over Gold-Based Materials*, RSC publishing, 2013, 202.
- [17] G.J. Hutchings, *ACS Central Science*, 2018, **4**, 1095.
- [18] Y. Liu *et al.*, *Catalysts*, 2020, **10**, 1218.
- [19] A. Laguna, *Modern Supramolecular Gold Chemistry*, Wiley-VCH, 2008, 480.
- [20] L. Prati, A. Villa, *Gold Catalysis*, CRC, 2016, 285.
- [21] Z. Ma, S. Dai, *Heterogeneous Gold Catalysts and Catalysis*, RSC publishing, 2014, 73.
- [22] N.K. Mishra, *Catalytic Application of Nano-Gold Catalysts*, ExLi4EvA, 2016, 39.
- [23] F. Mohr, *Gold Chemistry*, Wiley-VCH, 2009, 321.
- [24] L. Polito, *La Chimica e l'Industria online*, 2018, **2**(5), 54.
- [25] E.H. Macdonald, *Handbook of gold exploration and evaluation*, Woodhead, 2007, 11.
- [26] J.O. Marsden, C.I. House, *The Chemistry of Gold Extraction*, SME, 2006, 19.
- [27] N. Pirrone, R. Mason, *Mercury Fate and Transport in the Global Atmosphere*, Springer, 2009, 131.
- [28] *The impact of gold*, WWF, November 2021, 26.
- [29] S. Ilyas, J. Kee, *Gold Metallurgy and the Environment*, CRC, 2018, 29.
- [30] N. Phillips, *Formation of Gold Deposits*, Springer, 2022, 10.
- [31] R.P. Foster, *Gold Metallogeny and Exploration*, Springer, 1993, 399.
- [32] D.B. Johnson *et al.*, *Biomining Technologies*, Springer, 2023, 67.
- [33] M.D. Adams, *Gold Ore Processing*, Elsevier, 2016, 191.
- [34] J.C. Yannopoulos, *The Extractive Metallurgy of Gold*, Van Nostrand Reinhold, 1991, 241.
- [35] *Gold Mine Production*, WorldGoldCouncil, 2022.
- [36] G.G. Stanley, *The Extractive Metallurgy of*



- Gold in South Africa, Vol. 2, South African Institute of Mining and Metallurgy, 1987, 615.
- [37] W.C. Buttermann, E.B. Amey, Gold, Mineral Commodity Profiles, U.S. Geological Survey, 2005, 49.
- [38] Gold, Mineral Commodity Summaries, U.S. Geological Survey, January 2023.
- [39] J.O. Nriagu, *The Science of the Total Environment*, 1994, **149**, 167.
- [40] C. Hagelüken, C.W. Corti, *Gold Bulletin*, 2010, 43, 209.
- [41] M.O. Fashola, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, **13**, 1047.
- [42] S. Lezak *et al.*, *Environmental Research Letters*, 2023, **18**, 11001.
- [43] The Ups and Down of Gold Recycling, Boston Consulting Group, March 2015, 5.
- [44] S. Syed, *The Recovery of Gold from Secondary Sources*, Imperial College Press, 2016, 8.
- [45] Spotlight on Gold Recycling, London Bullion Market Association, April 2022, 7.
- [46] T.A. Engh *et al.*, *Principles of Metal Refining and Recycling*, Oxford University Press, 2021, 516.
- [47] V. Forti *et al.*, *The Global E-waste Monitor 2020*, United Nations University, 2020.
- [48] E. Worrell, M.A. Reuter, *Handbook of recycling*, Elsevier, 2014, 129.
- [49] A Golden Opportunity, RBC - Sociaal-Economische Raad, September 2020.
- [50] B. Fritz *et al.*, *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 2020, **25**, 1930.
- [51] S. McCarthy *et al.*, *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 2022, **10**, 15726.

#### Oro: prospettive

L'oro è un metallo prezioso affascinante con proprietà fisico-chimiche sfruttate in importanti applicazioni tecnologiche, tra cui la catalisi eterogenea. Il presente articolo mira ad un sintetico aggiornamento sui principali usi attuali e futuri, sulla produzione, sulle riserve e sulle prospettive di riciclo.

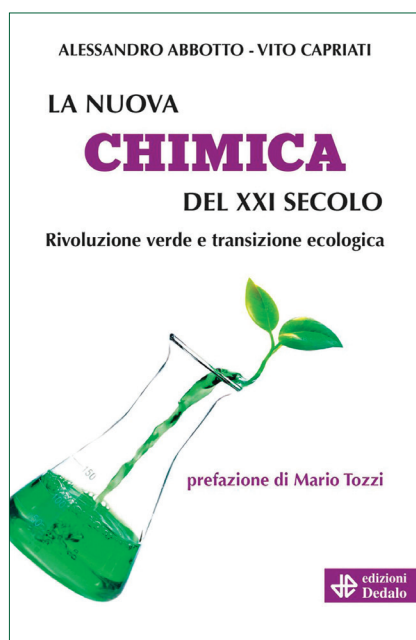
NUOVA  
ENERGIA PER LA  
TUA AZIENDA

 **AGICOM** S.r.l.  
CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ PER QUESTA RIVISTA  
[www.agicom.it](http://www.agicom.it)



## LA NUOVA CHIMICA DEL XXI SECOLO Rivoluzione verde e transizione ecologica

a cura di A. Abbotto, V. Capriati  
Ed. Dedalo (Bari, 2023)  
Pag. 137, brossura, 17 euro



**A**lessandro Abbotto, professore ordinario di Chimica Organica e Materiali per le Energie Rinnovabili presso l'Università di Milano Bicocca, e presidente della Divisione di Chimica Organica e coordinatore dei Giochi della Chimica entrambi della SCI, dopo aver recentemente pubblicato "Idrogeno. Tutti i colori dell'energia" (Dedalo, 2021) e "La mobilità elettrica" (Carocci, 2022) continua la propria "saga" con questo nuovo libro e questa volta con un compagno di viaggio (e di scrittura): Vito Capriati, professore ordinario di Chimica Organica presso l'Università di Bari e coordinatore del Consorzio Interuniversitario Nazionale "Metodologie e Processi Innovativi di Sintesi". L'argomento nodale discusso nel libro è cercare di capire come le principali "driving force" e principi alla base della transizione energetica possano anche esplicarsi nel portare alla concezione di una nuova chimica, ambientalmente ancora più corretta. Si tratta di una riflessione molto profonda, "cataliz-

zata" anche dal periodo pandemico che ha portato tutti noi a concentrarci sui temi strutturali alla base dell'evoluzione della nostra società (... e anche della sua possibile devoluzione).

Nel primo capitolo vengono ben descritti i principali concetti alla base di una transizione energetica sempre più necessaria e nei tempi più veloci possibili; nel secondo gli autori descrivono le proprie sensazioni di cosa è e rappresenta la chimica al giorno d'oggi e "sognare" come la sua immagine potrebbe ancora migliorare.

Particolarmente azzeccata è la scelta di concentrarsi subito nel terzo capitolo sull'ammoniaca "star dell'industria chimica", come ben definito nel titolo. Effettivamente l'ammoniaca, rinomata per la sua importanza nella produzione di fertilizzanti, è uno dei primi cinque prodotti chimici per produzione annuale, con circa 8 milioni di tonnellate all'anno.

I fertilizzanti sono alla base della crescita dei Paesi in via di sviluppo e la loro produzione è chiave per quella di cibo e per innalzare il livello economico di un Paese; d'altro canto, la produzione corrente di ammoniaca, sostanzialmente da gas naturale, è assai intensiva da un punto di vista energetico e, da sola, corrisponde a più dell'1% (sembra un numero piccolo ma non lo è affatto) della produzione globale di CO<sub>2</sub>, considerando che per ogni tonnellata di ammoniaca, sono generate circa 2 ton di CO<sub>2</sub>. La sua produzione fa parte di quel settore "hard to abate" dell'industria che è responsabile del 25-30% delle emissioni di CO<sub>2</sub> per il quale le soluzioni sono meno semplici e dirette rispetto al settore della produzione di energia (vedasi anche il **n. 1 de La Chimica & l'Industria** di quest'anno). È perciò imperativo rendere ambientalmente più sostenibile la produzione di ammoniaca e, conseguentemente, la produzione mondiale di cibo.

La via delineata nel libro è certamente affascinante come in genere lo è tutta la sua lettura. Gli autori legano, infatti, concetti profondi a un eloquio molto gradevole per il lettore. Per un chimico industriale come me abituato a confrontarsi con la cruda realtà (malgrado non disdegni affatto gli slanci) il target posto nel caso specifico non potrà essere raggiunto in tempi brevi: su questo argomento consiglio come riferimento anche un mio articolo che tocca proprio l'idrogeno e l'ammoniaca, a valle di una presentazione agli Avogadro Colloquia 2022, pubblicato nel





**n. 5 de La Chimica & l'Industria** di quest'anno. Detto questo, apprezzo assai chi getta l'asticella molto in alto, non sarà facile ma stimolo le ambizioni.

La trattazione si sposta poi sulla nuova Chimica Sostenibile, con tutti i diversi settori di applicazione compresi la Green Chemistry, la riduzione degli inquinanti..., per concentrarsi, poi, su una nuova chimica dove l'energia solare potrà giocare un ruolo chiave.

Infine, il libro si concentra su come si potrebbe rivoluzionare il mondo dei solventi che tanta importanza gioca in molti processi industriali. Devo osservare che l'impiego di solventi è molto comune nella chimica organica di sintesi, mentre lo è assai meno nelle produzioni chimica di larghissima scala ma certamente è un mondo chiave e mi ha fatto ricordare che, quando tanti anni fa lavoravo in laboratorio da giovane laureando o dottorando mi era chiarissima la correlazione diretta fra capacità solvente e tossicità correlata: più un solvente scioglieva l'insolubile, più era tossico. Il problema quindi esiste e come!

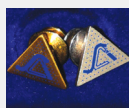
Nell'ambito di questa trattazione il libro mi ha poi sorpreso portandomi verso una nuova classe di solventi a me totalmente sconosciuta, quella dei NADES (Natural Deep Eutectic Solvents), capaci di portare in ambiente acquoso reazioni chimiche finora condotte in solventi organici. La dimensione di sogno, che aleggia in tutto il libro, ha raggiunto il picco ma si tratta in realtà di un argomento molto concreto e all'attenzione della ricerca mondiale (vedasi anche l'articolo relativo nel numero del 17 luglio di quest'anno di *Chemical & Engineering News*). La lettura di questo capitolo mi permette, inoltre, di sottolineare, e vale per tutto il libro, la virtuosa commistione fra due buone penne da una parte e il rigore scientifico della trattazione con moltissimi riferimenti bibliografici caratteristico delle rassegne scientifiche.

In conclusione, consiglio certamente la lettura di questo libro assai godibile ma profondo, con grandi contenuti e una dimensione di sogno che dobbiamo tutti sempre coltivare: in fondo la chimica gioca un ruolo chiave nella transizione energetica e le sue arti devono essere rivolte anche verso il proprio mondo direttamente. Certamente non sarà immediata la realizzazione di tutto questo ma non per questo l'ambizione è meno importante.

Mario Marchionna

## VETRINA SCI

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



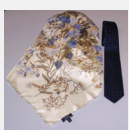
**Distintivo SCI** - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.

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

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



**Francobollo IYC 2011** - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: [www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino\\_illustrativo.pdf](http://www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf). Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



**Foulard e Cravatta** - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como ([www.mantero.com](http://www.mantero.com)) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta. Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

**Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio8, [simone.fanfoni@soc.chim.it](mailto:simone.fanfoni@soc.chim.it)**



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

Dipartimento di Chimica  
Università di Milano  
silvia.cauteruccio@unimi.it  
monica.civera@unimi.it

## Donatori di legami ad idrogeno: strategie di progettazione per farmaci

I legami ad idrogeno (HBs) stabilizzano la struttura tridimensionale di molte macromolecole biologiche, come proteine, enzimi e filamenti di DNA/RNA, e sono elementi fondamentali per il riconoscimento farmaco-target. Molte proprietà farmacocinetiche, come la solubilità o la permeabilità, dipendono dal numero e dalla tipologia di gruppi funzionali capaci di donare (HBD) o accettare (HBA) legami ad idrogeno. Ad esempio, per migliorare la bassa permeabilità passiva e la scarsa biodisponibilità orale, Pfizer ha modificato un inibitore della proteasi M<sup>pro</sup> di Sars-Cov2, (PF-00835231)[D.R. Owen *et al.*, *Science*, 2021, DOI: [10.1126/science.abl4784](https://doi.org/10.1126/science.abl4784)] eliminando alcuni gruppi HBDs e questa strategia ha portato all'ottenimento del farmaco orale Nirmatrelvir (PF-07321332, Fig. 1). In generale i gruppi HBDs tendono ad essere meno idratati rispetto a HBAs e quindi, se 'eliminati', hanno un costo di desolvatazione minore. Inoltre, dato che un farmaco orale deve essere solubile in acqua per essere assorbito, l'eliminazione di HBDs ridondanti è una tattica appropriata per ottimizzare la permeabilità di una molecola senza aumentarne troppo la lipofilità (al contrario dei gruppi HBAs). Infatti, nei farmaci orali il numero di HBDs tende ad essere inferiore rispetto a quello dei HBAs [P.W. Kenny, *J. Med. Chem.*, 2022, DOI: [10.1021/acs.jmedchem.2c01147](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01147)]. Tuttavia, in numero di HBD sembra dipendere dal numero di HBA, per cui il loro rapporto non può essere variato a

piacere: per ogni HBD sembra dover essere presente un HBA (ma non vale il viceversa).

In un ambiente acquoso, la forza con cui un legame ligando-recettore stabilizza il complesso è determinata da quanto efficacemente i gruppi HBDs e HBAs interagiscono per compensare la solvatazione persa. Il coefficiente di partizione cicloesano/acqua è un descrittore sperimentale adatto a valutare e confrontare i contributi dei vari HBDs/HBAs alla solvatazione. Scelte delle opportune molecole di riferimento, da questo coefficiente si possono calcolare le polarità dei singoli HBA/HBD, quantificando in questo modo il costo di portare ciascun gruppo a contatto con una regione non polare di una superficie molecolare.

Il range di HBD disponibili per la progettazione di farmaci è più limitato rispetto agli HBA. Per il gruppo ossidrilico, HBD e HBA funzionano in modo cooperativo. La formazione di un legame idrogeno aumenta la basicità del legame dell'atomo di ossigeno ossidrilico e la sua penalità di desolvatazione. Quindi, una penalità di desolvatazione significativa può annullare i benefici della formazione di un HB se l'HBA dell'ossigeno non forma, a sua volta, un HB con un HBD del bersaglio. Contrariamente ai gruppi ossidrilici, l'azoto legato all'idrogeno di solito non può funzionare come HBA a pH fisiologico. In generale utilizzare un alogeno come HBD, visto che non necessita di un gruppo HBA per 'bilanciare' il gruppo HBD, è una tattica particolarmente appropriata per mirare a tasche di legame strette.

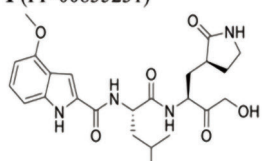
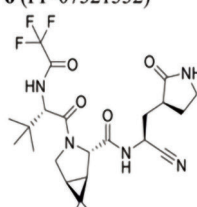
Number/Structure	SARS-CoV2 M <sup>pro</sup> K <sub>i</sub> (nM) <sup>*</sup>	VeroE6-enACE2 CPE EC <sub>50</sub> (nM) <sup>†</sup>	MDCK-LE P <sub>app</sub> (x 10 <sup>-6</sup> cm/sec) <sup>‡</sup>	HLM CL <sub>int</sub> (μl/min/mg) <sup>§</sup>	Rat CL <sub>p</sub> (mL/min/kg) <sup>¶</sup>	Oral F (%) <sup>##</sup>	F <sub>a</sub> x F <sub>g</sub> (%) <sup>††</sup>
<b>1</b> (PF-00835231) 	0.271 (0.155 – 0.471, n=6)	231 (158 – 338, n=8)	< 0.207 ± 0.048 (n=6)	7.47 ± 0.88	27.0 ± 3.1	1.4 ± 0.8	3.3
<b>6</b> (PF-07321332) 	3.11 (1.47 – 6.59, n=6)	74.5 (66.5 – 83.4, n=20)	1.71 ± 0.28 (n=4)	24.5 ± 0.2	27.2 (22.5, 31.9)	50 (30, 71), 34 ± 19**	95, 65**

Fig. 1



## Reazioni di trifluorometilazione

Le reazioni di fluorurazione, che prevedono l'introduzione di uno o più atomi di fluoro in un composto organico, sono ancora oggi oggetto di intenso studio, come dimostrato dalle numerose pubblicazioni presenti negli ultimi decenni relative allo sviluppo di strategie sintetiche per la preparazione di composti organici fluorurati. Tali composti continuano, infatti, ad attirare particolare attenzione grazie al loro impiego in ambito agrochimico, nell'optoelettronica e, soprattutto, in campo farmaceutico, dove l'atomo di fluoro viene spesso introdotto in una molecola per migliorarne la biodisponibilità e conferirle una maggiore stabilità nei confronti delle trasformazioni metaboliche. In questo contesto, è ben nota la sostituzione di un gruppo metilico e/o l'introduzione in molecole di interesse farmacologico e agrochimico del gruppo trifluorometilico (-CF<sub>3</sub>) al fine di ottenere composti con maggiore carattere lipofilo e stabilità metabolica. Il gruppo -CF<sub>3</sub> presenta, infatti, caratteristiche spiccatamente idrofobiche e conferisce al composto di interesse differenti proprietà steriche ed elettroniche a causa delle maggiori dimensioni del fluoro rispetto all'idrogeno e della maggiore elettronegatività del fluoro, che, a sua volta, altera le proprietà acido-base dei gruppi vicini. Tra gli esempi più recenti di metodologie sviluppate per l'introduzione di gruppi -CF<sub>3</sub> in substrati organici, troviamo lo studio di Armido Studer [A. Studer *et al.*, *Angew.*

*Chem. Int. Ed.*, 2023, e202310288] per l'ottenimento di chetoni  $\alpha$ -trifluorometilati a partire da difluoroalcheni geminali con arilo fluoruri quali reagenti bifunzionali, mediante un processo radicalico promosso da una catalisi foto-ossidriduttiva in combinazione con un catalizzatore di natura carbenica (Fig. 2a). Rispetto alle procedure precedentemente riportate per l' $\alpha$ -trifluorometilazione di chetoni, questa reazione non prevede una pre-funzionalizzazione del substrato carbonilico e l'impiego di reagenti fluoruranti costosi e sensibili, ma permette di ottenere un diverso numero di chetoni  $\alpha$ -trifluorometilati diversamente sostituiti oltre a dare accesso anche ad  $\alpha$ -mono e  $\alpha,\alpha$ -difluoroalchil chetoni. Alternativamente, il gruppo di Ignacio Colomer [I. Colomer *et al.*, *Chem. Sci.*, 2023, DOI: [10.1039/d3sc03868h](https://doi.org/10.1039/d3sc03868h)] ha sviluppato una procedura per la reazione di trifluorometilazione di alcheni ad opera dello ioduro trifluorometilato **A** (Fig. 2b) quale agente fluorurante in presenza di derivati anilinnici che non prevede l'impiego di catalizzatori a base di metalli di transizione. Lo studio meccanicistico riportato dagli autori suggerisce che l'esafluoroisopropanolo (**HFIP**), utilizzato come solvente, non ha solo il ruolo di attivare lo ioduro **A** per produrre una specie più elettrofila, ma sembra stabilisca anche una serie di legami a idrogeno tra il derivato anilinnico e il reagente trifluorometilante, a loro volta responsabili della peculiare reattività e selettività ottenute in questo processo (Fig. 2b).

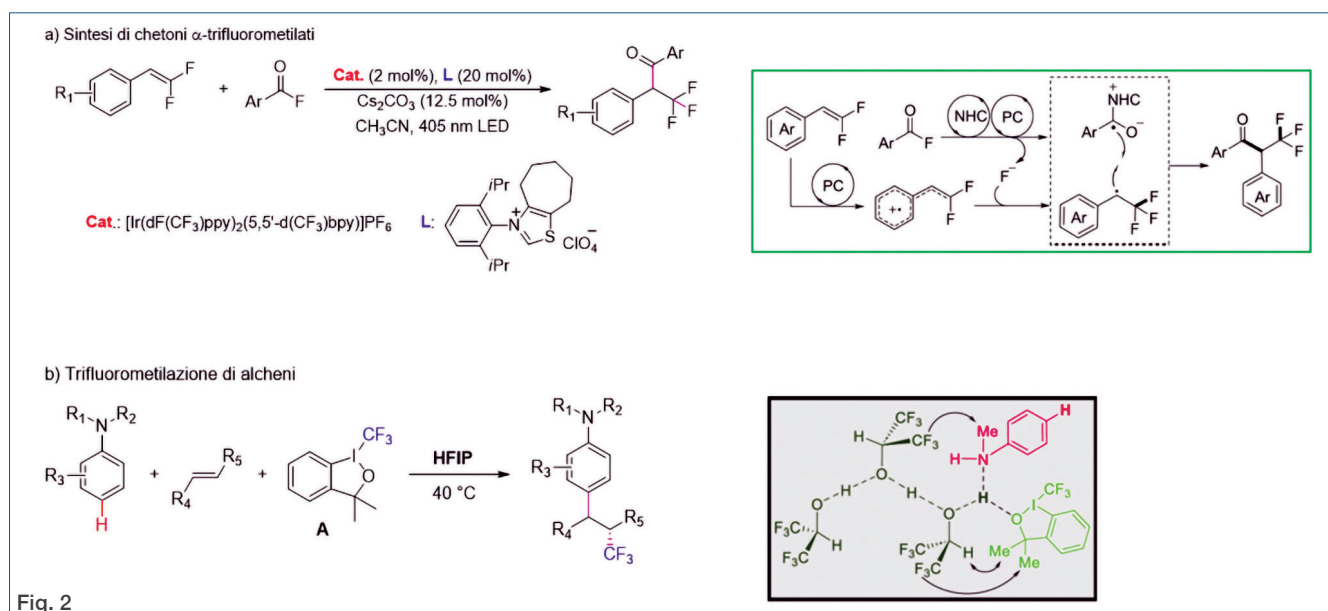


Fig. 2



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

## IL MERCATO E L'ANALISI CHIMICA

**N**egli ultimi decenni l'analisi chimica ha fatto certamente dei passi da gigante; in un **recente articolo di review** (2017) si commenta questo sviluppo: «*Michael Ramsey, Goldby Professor di Chimica presso l'Università della Carolina del Nord (UNC) a Chapel Hill, riferisce che un collega definiva sfacciatamente la chimica analitica come "ciò che fanno i chimici analitici". La definizione di Ramsey era un po' più ampia: "I chimici analitici tendono a concentrarsi sulle misurazioni chimiche e biochimiche e sul modo in cui possono essere eseguite al meglio" (J. Michael Ramsey, comunicazione personale, 2016). Comunque la si chiami, la strumentazione analitica non è certamente nuova, di per sé. Come riportato da Chemical & Engineering News (C&EN) nel giugno 2016, uno dei sostenitori dei laboratori di chimica analitica - la cromatografia liquida ad alte prestazioni - ha appena festeggiato il suo cinquantesimo anniversario nel giugno. La spettroscopia Raman risale agli anni '20, mentre la spettrometria di massa è ormai nel suo secondo secolo. Ma ciò non significa che i ricercatori non stiano scoprendo nuovi modi per esercitare il loro mestiere*».

Nell'articolo si enumerano i settori che sono considerati particolarmente attivi:

- Spettrometria di massa (nuovi metodi di frammentazione LC-MS, la tecnica Orbitrap a pressione atmosferica, l'analisi proteomica unicellulare con citometria di massa);
- Miniaturizzazione (Analisi cartacea, Saggi su singole cellule);
- Tecniche di separazione (a pressioni ultra-alte o con colonne che si restringono);
- NMR (Decodifica della struttura delle proteine con NMR allo stato solido. Vincoli strutturali con tag paramagnetici);
- Immagini Raman.

Uno degli effetti di queste innovazioni è che le tecniche di analisi diventano sempre più "automatiche"

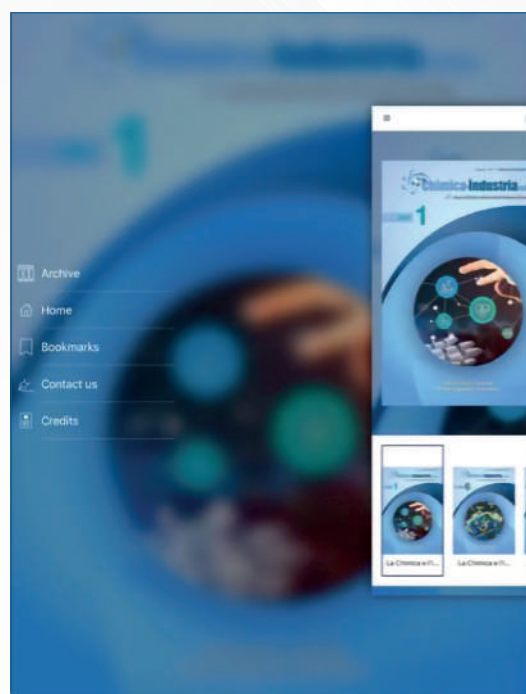
e questo dà l'impressione che l'analisi possa farla chiunque, dopo tutto si tratta di seguire le istruzioni e premere un bottone. La prospettiva è ingannevole perché poi i dati devono sempre essere interpretati, compresi nell'ambito del sistema che si sta esaminando. L'effetto principale, in un contesto di mercato, è la perdita di controllo della Chimica e dei chimici sulle proprie medesime risultanze; le procedure diventano appannaggio di altri specialisti ai quali però manca spesso il "senso" della Chimica, la visione corretta del sistema e delle sue caratteristiche, sostituita da un numero.

L'altro aspetto da sottolineare è più sottile e non dipende dall'analisi chimica in sé, ma dal crescente controllo che il mercato esercita sulle attività umane. L'episodio da ricordare è stato già al centro di una riflessione sul blog della SCI e riguarda l'impatto dei meccanismi brevettuali sulle analisi chimiche: supponete di voler analizzare l'inquinamento da intermedi o da prodotti finali (coperti da brevetto) in un certo mezzo; avete bisogno di uno standard e potreste scoprire che lo standard non è in vendita; chi produce *non vuole* che voi facciate controlli su quella molecola. Ma voi potreste allora sintetizzare da voi la sostanza e poi farvi lo standard, procedura complessa e difficile ma a volte potrebbe rivelarsi indispensabile. E a questo punto scatta l'intervento della legge: voi non siete detentori del brevetto e dunque non avete il diritto di sintetizzare quella molecola; vi sembra una storia impossibile? **Affatto, è una realtà che abbiamo raccontato**. Nel caso in questione si trattava di standard che in realtà erano prodotti, ma il detentore dei brevetti ha citato in causa il produttore degli standard. L'amara conclusione è che le analisi chimiche potranno crescere in qualità e di livello e fare cose fantastiche, ma non basta per parlare di progresso. Potrà sembrarvi strano ma la Chimica moderna si scopre incompatibile con la logica del mercato.



**La Chimica e l'Industria online**

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



# SCARICA LA APP!!

Leggi la rivista  
sul telefonino e sui tuoi dispositivi.

È gratuita!  
Disponibile per sistemi Android e iOS.



## LA SOSTENIBILITÀ DELLE MATERIE PLASTICHE

*La sostenibilità delle materie plastiche è un tema centrale ai giorni d'oggi: sebbene già contribuiscano a ridurre le emissioni di gas serra in diverse applicazioni, è necessario incrementare ulteriormente la loro sostenibilità, attraverso le diverse leve che il settore ha a disposizione, come lo sviluppo delle tecnologie di riciclo e l'utilizzo di materie prime rinnovabili.*

### Introduzione

Le materie plastiche sono ormai parte integrante della nostra vita quotidiana. Grazie al loro basso costo e alle loro proprietà fisico-chimiche uniche, come, ad esempio, leggerezza, elasticità, malleabilità e resistenza, sono diffusamente impiegate in numerose applicazioni.

Packaging, edilizia, trasporti, elettrodomestici, farmaceutica, sono solo alcuni dei settori in cui le plastiche sono diventate insostituibili, contribuendo a rendere la nostra vita più facile, sicura, sana ed economica.

Basti pensare al settore medicale, in cui diversi strumenti e dispositivi, come ad esempio le siringhe, sono realizzate con materie plastiche, che ne garantiscono la sterilità, la rigidità o l'elasticità a seconda delle esigenze e un costo sicuramente inferiore rispetto ad altri materiali come il vetro.

Tale successo ha comportato una crescente richiesta di produzione che ad oggi ha raggiunto quasi i 400 Mton (Fig. 1) [1].

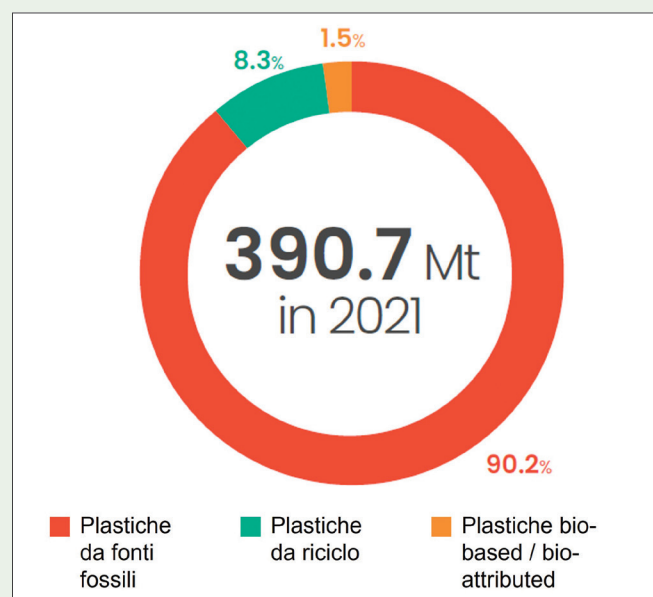


Fig. 1 - Produzione globale plastiche 2021 [1]

La richiesta è prevista in ulteriore crescita nei prossimi anni soprattutto nei Paesi emergenti. Questo aspetto unito alla necessaria attenzione alle problematiche ambientali, pone l'intero settore di fronte a un'importante sfida: quella di rendere il settore più sostenibile, riducendo il consumo di risorse fossili e le emissioni di gas serra in atmosfera legate alla produzione.

### 1. La sostenibilità del settore

Per verificare quanto un materiale sia più o meno sostenibile, anche a confronto con alternative, è necessaria una valutazione articolata che prenda in esame l'intero ciclo di vita, dalla scelta delle materie prime impiegate e dei criteri di progettazione, fino alle fasi di commercializzazione, utilizzo, e fine vita del prodotto.

Se applichiamo questo approccio a molti oggetti in plastica, soprattutto in ottica di un'economia circolare, è possibile scoprire che già attualmente contribuiscono a ridurre complessivamente le emissioni di gas serra, rispetto a materiali alternativi apparentemente più sostenibili. Ad esempio, nel settore alimentare l'imballaggio in plastica consente di preservare la qualità del cibo e garantirne la stabilità chimico-fisica e microbiologica. I materiali plastici proteggono i prodotti dalle reazioni con agenti esterni come ossigeno o raggi UV e permettono di aumentare notevolmente la durata di conservazione, in alcuni casi fino a 18 mesi, senza la necessità di aggiungere conservanti o utilizzare refrigerazione. Nel caso degli alimenti freschi, l'utilizzo di imballaggi in plastica aumenta la durata di conservazione da 5 a 10 giorni, e quindi riduce lo spreco alimentare dal 16% al 4% [2].

Inoltre, le plastiche stanno dando un contributo fondamentale alla transizione energetica, poiché vengono utilizzate nella produzione di pannelli fotovoltaici, pale eoliche, batterie e per costruire veicoli più leggeri. Ad esempio, la rapida diffusione dell'energia eolica è stata possibile grazie all'utilizzo di materiali plastici compositi: le elevate prestazioni meccaniche unite ad una grande leggerezza hanno contribuito allo

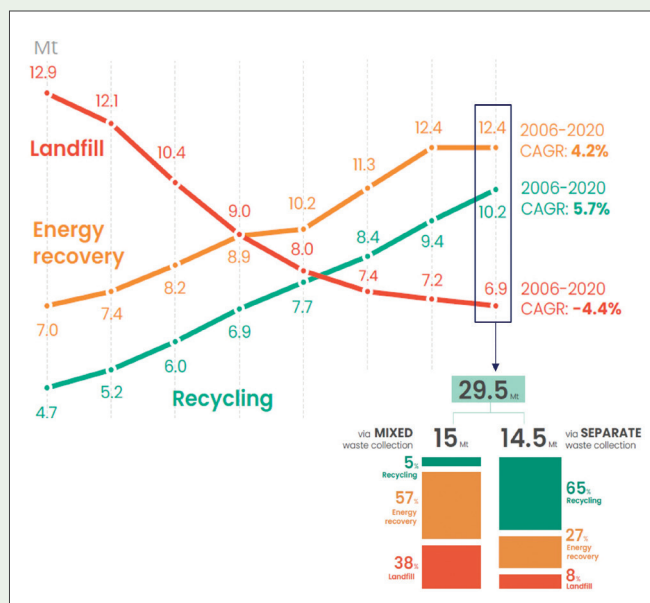


Fig. 2 - La gestione dei rifiuti plastici in EU27+3 [1]

sviluppo di turbine eoliche sempre più grandi, riducendo allo stesso tempo i costi di trasporto, montaggio e soprattutto di manutenzione, rispetto ai materiali tradizionali.

Come detto sopra, le proprietà peculiari delle materie plastiche possono essere ulteriormente sfruttate ai fini della decarbonizzazione e dello sviluppo di un'economia pienamente circolare: per far questo sarà necessario adottare un approccio olistico e ripensare a tutte le fasi del ciclo di vita degli oggetti e introdurre nuove soluzioni e tecnologie che riducano le emissioni di gas serra.

Sono diverse le leve che il settore ha a disposizione:

- utilizzo di materie prime alternative, come materie prime biologiche, scarti organici e soprattutto materiali riciclati;
- applicazione dei principi di eco-design in fase di progettazione, che consentano un riciclo facilitato dei vari componenti a fine uso;
- aumento dell'efficienza del processo produttivo e della logistica;
- utilizzo di energie rinnovabili;
- incremento del riuso e riparazione dei beni, al fine di rendere più efficiente l'impiego dei materiali;
- miglioramento della raccolta e della gestione dei rifiuti e sviluppo delle tecnologie di riciclo.

È fondamentale che tutte le possibili azioni siano valutate con un approccio scientifico e oggettivo, attraverso tecniche quantitative che analizzino l'impatto ambientale sull'intero ciclo di vita (come ad esempio le tecniche LCA - Life Cycle Assessment), in modo da indirizzare il settore verso gli sviluppi a minor impatto ambientale.

## 2. La gestione dei rifiuti plastici

Dal 1950 ad oggi si stima che siano state prodotte globalmente 8,3 miliardi di tonnellate di plastica, generando circa 6,3 miliardi di tonnellate di rifiuti. Di questi, quasi l'80% non è stato gestito in modo appropriato, finendo disperso nell'ambiente. Ad oggi si stima che negli oceani siano presenti circa 150 Mton di rifiuti plastici [3].

Considerando questi numeri, la sostenibilità di tutto il settore delle materie plastiche è inevitabilmente legato a sviluppare idonee filiere di gestione dei prodotti a 'fine vita'.

Infatti l'attuale presenza di materiali plastici nell'ambiente è causato principalmente dalla non corretta gestione dei rifiuti. Secondo uno studio pubblicato nel 2018 da McKinsey&Company, circa l'80% dei rifiuti mondiali sono prodotti da solo 15 Paesi. Tra questi, alcuni come India, Indonesia, Thailandia e Vietnam, non hanno ancora sviluppato standard di gestione del rifiuto plastico idonei a ridurre l'impatto sull'ambiente [4].

In Europa e USA, che insieme producono quasi il 30% dei rifiuti plastici mondiali, la situazione è sicuramente migliore. Ad oggi quasi il 100% dei rifiuti plastici prodotti viene gestito e destinato in idonee discariche, a termovalorizzazione, oppure riciclato per produrre nuovi oggetti.

In particolare, nei Paesi europei, la situazione è notevolmente migliorata negli ultimi anni: dal 2006, la quantità totale di rifiuti plastici post-consumo avviati al riciclo è più che raddoppiata, raggiungendo il 35% del totale, mentre il conferimento in discarica è diventato l'opzione minoritaria (Fig. 2).

I numeri sono ancora più positivi se si restringe l'analisi ai rifiuti da imballaggio che nel 2020 ammontano a 17,9 Mt. In questo caso, infatti, la percentuale di riciclo sale al 46%, mentre la termovalorizzazione (detta anche «recupero energetico») e il conferimento in discarica scendono rispettivamente al 37% e al 17% [1].

Questo notevole risultato è stato ottenuto grazie al miglioramento dei sistemi di raccolta differenziata e delle tecnologie di selezione e separazione dei rifiuti indifferenziati: quando la plastica viene raccolta e gestita separatamente, il tasso di riciclo è 13 volte superiore [1].

Concentrandosi sull'Italia, nel 2020 sono stati raccolti 3,5 Mt di rifiuti di plastica, di cui circa il 62% proveniva dal settore degli imballaggi. In linea con gli altri Paesi europei, anche in Italia la gestione dei rifiuti è migliorata notevolmente negli ultimi anni, con il riciclo aumentato del 77% rispetto al 2006 [1]. Questi risultati dimostrano l'attenzione e l'impegno del nostro Paese verso le tematiche ambientali, che, tuttavia, non sono sufficienti per centrare gli obiettivi UE di riciclo dei rifiuti di imballaggio in plastica pari al 50% entro il 2025 e al

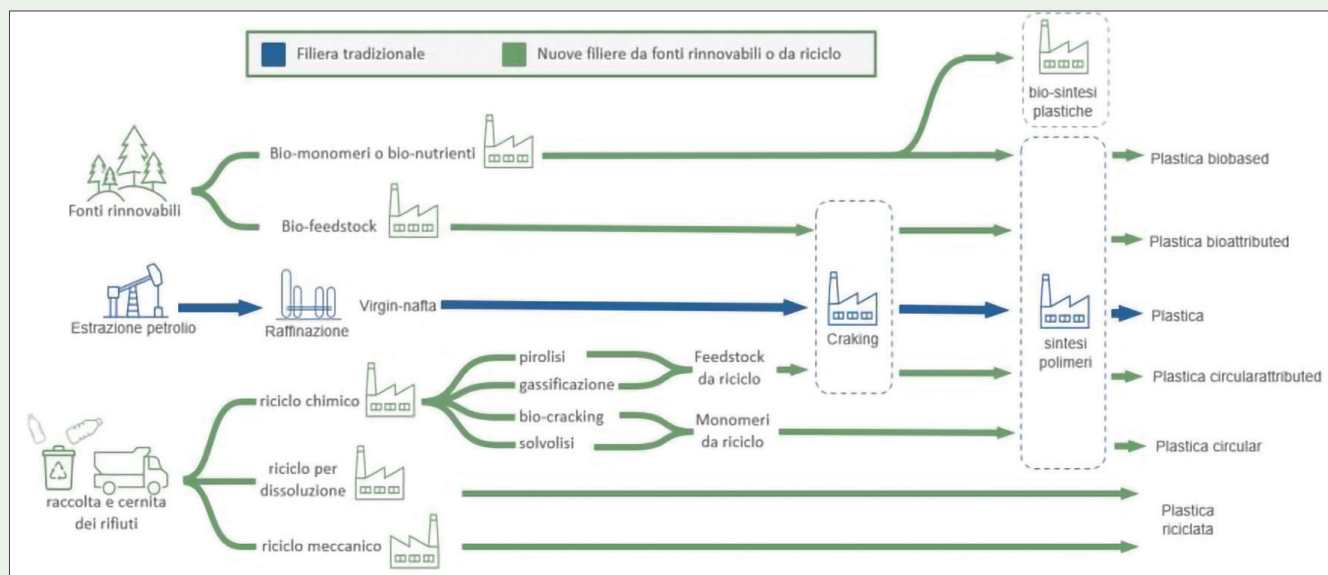


Fig. 3 - Le diverse filiere di produzione della plastica

55% entro il 2030. Di conseguenza, ulteriori sforzi sono necessari per incrementare la circolarità delle materie plastiche e rendere quindi l'intera filiera più sostenibile.

### 3. Tecnologie emergenti

Negli ultimi vent'anni sono state lanciate numerose iniziative volte ad aumentare la sostenibilità dell'intera industria della plastica sia in termini di riduzione dell'impronta carbonica della filiera produttiva, sia in termini di miglioramento della gestione dei materiali plastici a fine vita.

Tutte queste iniziative possono essere sostanzialmente raggruppate in due filoni tecnologici generali con l'obiettivo comune di ridurre l'impiego di materie prime di origine fossile: l'utilizzo di feedstock da fonti rinnovabili (fonti biologiche) per produrre bioplastiche e la valorizzazione dei rifiuti plastici come nuove materie prime attraverso tecnologie di riciclo (Fig. 3).

#### 3.1 Utilizzo di materie prime rinnovabili

Le bioplastiche rappresentano una famiglia di materiali con diverse proprietà e possibilità applicative. Un materiale plastico può essere definito "bioplastica" se è biobased (ovvero prodotto almeno in parte da fonti rinnovabili) o biodegradabile (ovvero se può essere degradato dall'azione microbica in elementi quali acqua, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, compost), oppure se presenta entrambe le caratteristiche (<https://www.european-bioplastics.org/bioplastics/>). Infatti la biodegradabilità di un materiale dipende dalla sua struttura chimica e non dalla fonte da cui viene prodotto.

La produzione globale di bioplastiche è attualmente molto bassa (1,5% della produzione globale di plastica), principal-

mente a causa dei maggiori costi di produzione, in alcuni casi della ridotta disponibilità di materie prime e talvolta per le performance inferiori di plastiche prodotte da microrganismi rispetto a quelle sintetiche. Nonostante ciò, il loro mercato è in rapida crescita e nei prossimi anni si stima un aumento significativo della capacità produttiva, che passerà da circa 2,2 milioni di tonnellate nel 2022 a 6,3 nel 2027. Le diverse tipologie di bioplastiche possono essere utilizzate in molteplici applicazioni, tra le quali il settore degli imballaggi rappresenta quello predominante, con il 48% di share nel 2021 (<https://www.european-bioplastics.org/market/>). Attualmente, le bioplastiche biobased vengono prodotte principalmente a partire da piante ricche di carboidrati, come mais e canna da zucchero, ma c'è un crescente interesse per l'utilizzo di colture non alimentari, come cellulosa e alghe, o residui/scarti dell'agricoltura e industria alimentare, nonché dalla frazione organica dei rifiuti solidi urbani (FORSU) [5]. La scelta della materia prima è un punto chiave per valutare la sostenibilità delle bioplastiche: l'utilizzo di biomasse di scarto, non in competizione con la filiera alimentare, consente di ridurre/eliminare il consumo di acqua e suolo legato alla produzione della materia prima biologica e permette di acquisire i vantaggi dell'economia circolare anche in questo settore.

Le materie prime di origine biologica (oli) possono anche essere utilizzate nelle filiere produttive tradizionali insieme a materie prime fossili per ottenere prodotti con attribuzione biologica ("bioattributed" o "circularattributed"). Con l'approccio del "bilancio di massa" le caratteristiche di quantità e sostenibilità delle materie prime biologiche possono essere



tracciate lungo la catena di produzione e attribuite al prodotto finale sulla base di una contabilità dimostrabile.

### 3.2 Valorizzazione dei rifiuti plastici attraverso il riciclo

Tra le principali leve per ridurre l'utilizzo di materia prima da fonte fossile, le tecnologie di riciclo ricoprono sicuramente un ruolo di primo piano nel settore della plastica. Attualmente la tecnologia di riciclo più diffusa è quella meccanica, che ha consentito, soprattutto in Europa, di raggiungere gli importanti risultati descritti al punto 2. Il processo di riciclo meccanico consiste prevalentemente nella rifusione e miscelazione (calore e shear) che permette di ottenere un nuovo materiale che può essere utilizzato come plastica.

Questo processo, svolto con estrusori, generalmente non spezza le catene polimeriche; tuttavia, una piccola frazione del polimero si degrada portando ad un progressivo peggioramento delle proprietà del materiale e quindi difficoltà nel mantenere le performance dell'oggetto in plastica. Inoltre, con il riciclo meccanico è possibile trattare solo alcune tipologie di plastiche. Di conseguenza per raggiungere la piena circolarità di tutte le plastiche è necessario sviluppare su scala industriale anche altre tecnologie complementari a quella meccanica. In particolare, le tecnologie ad oggi emergenti dette di 'riciclo chimico', come la pirolisi o la gassificazione, sono adatte a recuperare anche quelle frazioni di rifiuti plastici non riciclabili meccanicamente, come ad esempio i rifiuti plastici misti. Con il riciclo chimico, i rifiuti plastici vengono trasformati in un olio, che può essere alimentato a monte dei processi produttivi tradizionali per ottenere nuovi intermedi e plastiche con caratteristiche e prestazioni esattamente equivalenti a quelle ottenute attualmente da fonti fossili.

Secondo uno studio LCA condotto da Sphera per BASF [6], la pirolisi dei rifiuti plastici misti non riciclabili meccanicamente riduce le emissioni complessive di CO<sub>2</sub> del 50% rispetto alla combustione con recupero di energia, che attualmente è il destino di tali rifiuti (Fig. 4).

#### Conclusioni

Per poter superare le importanti sfide che il settore delle plastiche ha di fronte non esiste una soluzione unica, ma è necessario ripensare l'intero ciclo di vita secondo il modello dell'economia circolare, dalla selezione delle materie prime e dalla fase di progettazione dei materiali, alla produzione e utilizzo

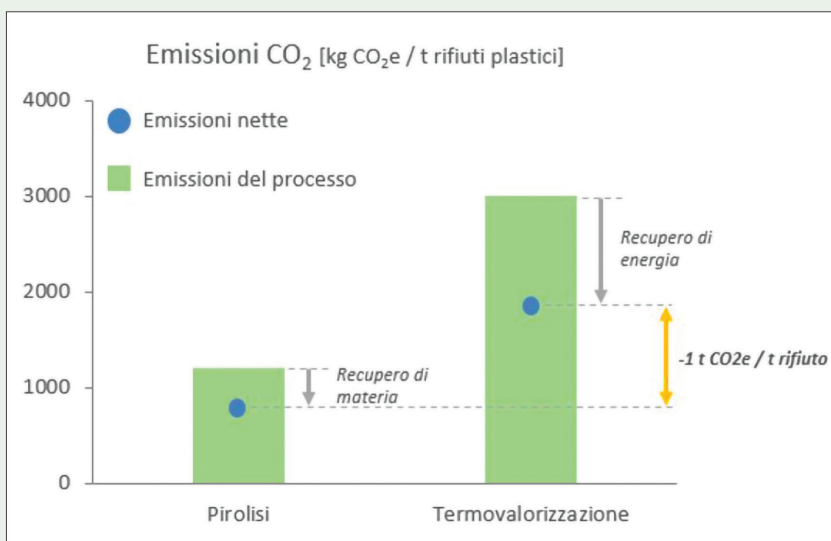


Fig. 4 - Confronto tra riciclo chimico e termovalorizzazione (elaborazione grafico ChemCycling™: Environmental Evaluation by Life Cycle Assessment, BASF, 2020)

dei manufatti, fino alla gestione virtuosa dei rifiuti. Facendo leva su ricerca e innovazione, l'impiego di materie prime rinnovabili, lo sviluppo delle bioplastiche e l'industrializzazione di tecnologie avanzate di riciclo daranno un contributo fondamentale per decarbonizzare l'intera filiera e dare valore ai materiali a fine vita.

Associazioni ed alleanze tra player industriali e mondo accademico possono accelerare questo percorso virtuoso.

La gestione dei rifiuti plastici rappresenta ad oggi una questione cruciale per la sostenibilità dell'intero settore. Tante iniziative sono già state avviate con risultati positivi specialmente in Europa, ma tanto ancora c'è da fare, soprattutto nei Paesi emergenti.

Far diventare le materie plastiche completamente sostenibili è possibile, solo se tutti gli stakeholder in ogni fase della catena del valore daranno il proprio contributo, utilizzando sempre un approccio scientifico.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] Plastics Europe, Plastics The Fact, 2022.
- [2] British Plastics Federation, Shelf life extension, 2022.
- [3] European Parliament, Plastic in the ocean: the facts, effects and new EU rules, 2018.
- [4] T. Hundertmark, M. Mayer *et al.*, McKinsey&Company, 2018, How plastics waste recycling could transform the chemical industry.
- [5] G. Moretto, I. Russo *et al.*, *Water Research*, 2020, **170**, 115371.
- [6] BASF, ChemCycling™: Environmental Evaluation by Life Cycle Assessment, 2020.

# Il progresso della **SCIENZA** parte da qui.



## **6** buoni motivi per associarsi alla SCI

### **1** VOCE UNICA

Rappresentiamo e valorizziamo ogni singolo membro della comunità chimica

### **2** NETWORKING

Organizziamo attività congressuali ricche di opportunità e relazioni

### **3** FORMAZIONE

Progettiamo attività di formazione per docenti, insegnanti, ricercatori e professionisti

### **4** OPPORTUNITÀ

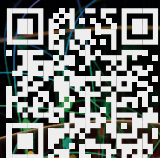
Agevoliamo percorsi scientifici e professionali con borse di studio, progetti e diffusione di informazione

### **5** PUBBLICAZIONI

Valorizziamo l'eccellenza nella ricerca e la comunicazione della nostra scienza in Italia, in Europa e nel mondo

### **6** NUOVE GENERAZIONI

Ogni anno ideiamo iniziative per appassionare gli studenti alla bellezza e all'importanza della Chimica



**Associati subito**

[www.soc.chim.it](http://www.soc.chim.it)