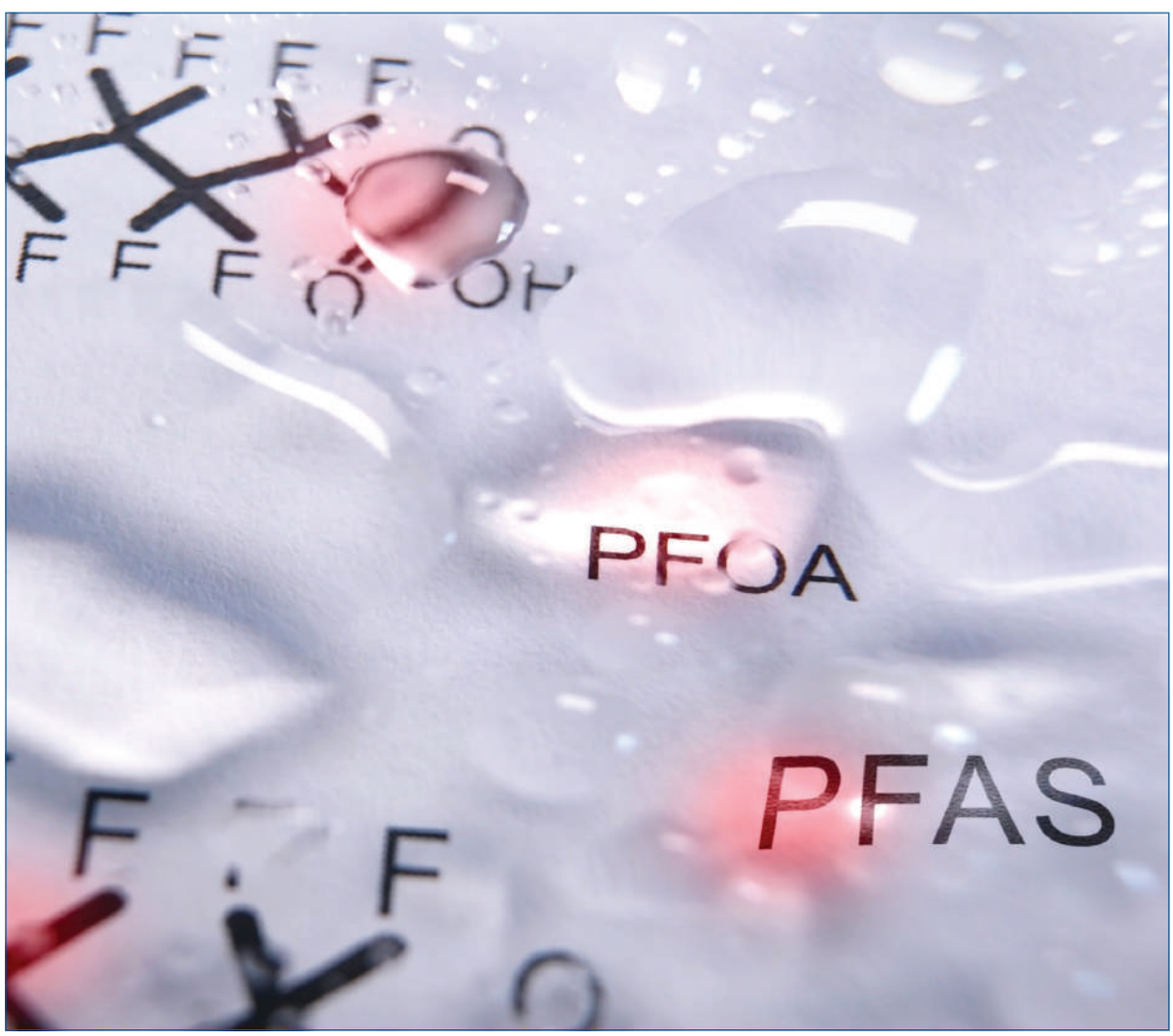
03 MAGGIO/GIUGNO

anno IX - N° 3 - 2025

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



ISSN 2283-544X

PFAS: l'allarme silenzioso che minaccia salute e ambiente

Premi SCI a giovani ricercatori

KAHLBERG
CONSULTING

REACH

Consorzi, Registrazioni,
Supporto Tecnico-Amministrativo-Legale

POLIMERI

Microplastiche, Nanomateriali

NEW APPROACH METHODOLOGIES

Grouping, Read Across, QSAR, OMICS

VALUTAZIONE INTERFERENTI ENDOCRINI (ED)

PRODUCT SAFETY

Regolamento CLP, SDS, Notifiche PCN e SCIP, SVHC

KKDIK – REACH Turco

UK REACH

K-REACH – Corea

UA-REACH – Ucraina

UNA VISIONE STRATEGICA, OLTRE LA NORMATIVA

Valutazione di Persistenza Bioaccumulo / Mobilità / Tossicità

Linee guida tradizionali, Matabolomica, Grouping

Costruire insieme una strategia di testing che mira a ridurre i test, i tempi e i costi grazie a un team tecnico altamente qualificato composto da esperti in:

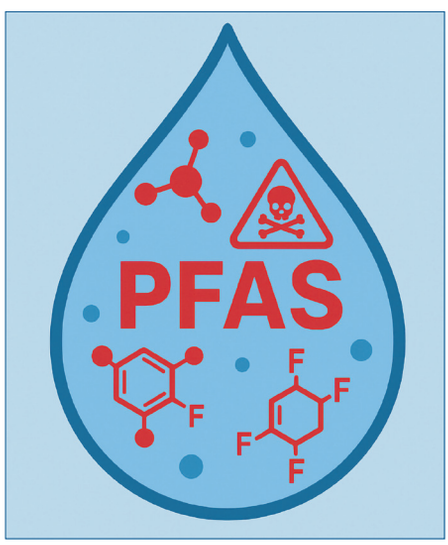
Chimica - Biologia - Tossicologia Umana e Ambientale
Valutazione del Rischio

EUROPA - TURCHIA - UK - COREA - UCRAINA

www.kahlbergconsulting.com

Carmela Maria Montone, Tiziano Bandiera

PFAS: L'ALLARME SILENZIOSO CHE MINACCIA SALUTE E AMBIENTE



Da oltre vent'anni le sostanze per- e polifluoroalchiliche, comunemente note come PFAS, sono sotto i riflettori della comunità scientifica internazionale. Il motivo? La loro inquietante presenza ovunque nell'ambiente e l'evidente esposizione umana, ormai confermata da numerosi studi.

Uno degli ultimi, pubblicato da Greenpeace nel gennaio 2025, ha portato alla luce un dato preoccupante: il 79% dei campioni di acqua potabile raccolti in Italia risultava contaminato da PFAS. L'accumularsi di prove simili ha spinto le autorità a intervenire con direttive mirate, imponendo limiti precisi per PFAS sia nell'acqua che negli alimenti.

Ma cosa sono esattamente i PFAS? Si tratta di composti chimici sintetici, utilizzati per decenni in un'ampia gamma di applicazioni industriali e commerciali, noti per la loro capacità di resistere all'acqua, al calore e alle sostanze oleose. Alcune molecole, come il PFOA (acido perfluoroottanoico) e il PFOS (acido perfluoroottansolfonico), sono state trovate in campioni biologici umani anche a concentrazioni di parti per miliardo, infatti la loro emivita nel sangue può superare gli otto anni, contribuendo così ad accrescerne la pericolosità. L'accumulo prolungato di PFAS nei tessuti è stato collegato a una serie di effetti tossici, con impatti significativi sulla salute; in quest'ottica, il biomonitoraggio del sangue rappresenta uno strumento prezioso per le politiche di salute pubblica. Tecniche innovative come il microcampionamento su carta (Dried Blood Spots, DBS) si stanno rivelando particolarmente utili, offrendo un'alternativa semplice ed efficace per raccogliere piccole quantità di campioni in maniera sicura e non invasiva. Con il progressivo abbandono delle molecole storiche PFOS e PFOA, l'industria ha risposto introducendo nuove varianti fluorurate, dando origine a oltre 4700 composti diversi appartenenti a più di 130 famiglie chimiche, tra cui acidi carbossilici, solfonici, solfonammidi ed eteri. Questa proliferazione rende ancora più complessa l'identificazione e la gestione del rischio ambientale e sanitario. Fortunatamente, il progresso scientifico ha fornito strumenti sempre più sofisticati. Tra questi spicca la cromatografia liquida bidimensionale (LCxLC), abbinata alla spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS), che permette di analizzare campioni complessi e identificare sia sostanze note che composti ancora non classificati. L'approccio "non-target" offerto da questa tecnica si sta affermando come un alleato fondamentale per comprendere meglio l'universo ancora in gran parte sconosciuto dei PFAS.

Un'altra importante area di ricerca è quella relativa alla valutazione alla tossicità dei PFAS. Data la varietà e la vastità degli utilizzi in diversi ambiti industriali, è necessario chiarire eventuali relazioni tra struttura chimica e tossicità per verificare se esistano PFAS che, pur mantenendo le loro utilissime proprietà, presentino una ridotta tossicità per gli ecosistemi e per l'uomo. Il bando totale dei PFAS è previsto, infatti, avere un impatto significativo su molti settori industriali, dal packaging alimentare al tessile, dall'industria elettronica a quella aerospaziale, per finire con la farmaceutica, con il rischio, per quest'ultima, di rendere impossibile la produzione in Europa di intermedi e principi attivi per il trattamento di molte patologie. Si impone, pertanto, la necessità di sviluppare composti alternativi ai PFAS, oltre a identificare metodologie capaci di rimuovere questi composti dagli ecosistemi contaminati.

SOMMARIO

EDITORIALE

3 **PFAS: L'ALLARME SILENZIOSO CHE MINACCIA SALUTE E AMBIENTE**
Carmela Maria Montone, Tiziano Bandiera

ATTUALITÀ

7 **IN RICORDO DI PAPA FRANCESCO**
Ferruccio Trifirò

FOCUS SULL'INDUSTRIA CHIMICA

10 **ULTERIORI RESTRIZIONI DELL'ECHA SUI PFAS E POSIZIONE CONTRARIA DI CONFINDUSTRIA**
Ferruccio Trifirò

CHIMICA & PFAS

12 **LCxLC-HRMS PER L'ANALISI "NON-TARGET" DI PFAS**
Lapo Renai, Massimo Del Bubba

20 **PFAS E BIOMONITORAGGIO PER LA SALUTE PUBBLICA**
Martina Galletto, Alberto Salomone

25 **PFAS: I CONTROVERSI "*FOREVER CHEMICALS*"**
Adriana Arigò

30 **PFAS e PROTEINE TRASPORTATRICI: UNO STUDIO PREDITTIVO**
Francesca Spyrakis, Gioele Antonio Tiburtini

35 **RESTRIZIONI DEL REGOLAMENTO REACH PER PROTEGGERE LA SALUTE UMANA E L'AMBIENTE DAL RISCHIO DI ESPOSIZIONE AI PFAS**
Costanza Rovida, Ilaria Geremia, Edwin Albonico

40 **PFAS NELLA FARMACEUTICA E NON SOLO**
Silvia Selleri, Marco Fontani

44 **RESTRIZIONI POP E REACH SULL'UTILIZZO DI ALCUNE FAMIGLIE DI PFAS A BASE DI PERFLUOROACIDI**
Ferruccio Trifirò

CHIMICA & TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

46 **WEMBRANEX: MEMBRANE PER LE ACQUE**
Alberto Figoli, Simone Arizzi, Francesco Galiano, Francesca Russo

CHIMICA & ECONOMIA CIRCOLARE

50 **UNA MINIERA DI FOSFORO NELLE ACQUE REFLUE**
Marco Tagliabue, Alberto Tenca, Alessandra Bertoli, Andrea Chiodini, Marco Botta

CHIMICA & FISICA

56 **INCAPSULAMENTO DI QUANTUM DOTS**
Elena Cambiotti

59 **NANOSISTEMI: AMPLIFICARNE LA FLUORESCENZA**
Noemi Gallucci

CHIMICA & ORGANICA

62 **TECNOLOGIE EMERGENTI PER LA SINTESI ORGANICA**
Luca Capaldo

CHIMICA & PREMIO LEVI

66 **INVERSIONE SINGOLETTO-TRIPLETTO IN NITRURO DI CARBONIO**
Arianna Actis

68 **IL "COLLO DI BOTTIGLIA" DELLA REAZIONE DI OSSIDAZIONE DELL'ACQUA**
Matteo Capone

72 **IN RICORDO DI DOMENICO SPINELLI, SETTANT'ANNI TRA E CON GLI ETEROCICLI**
Renato Noto

RECENSIONI LIBRI

75 **TRAME CHIMICHE**
Matteo Guidotti

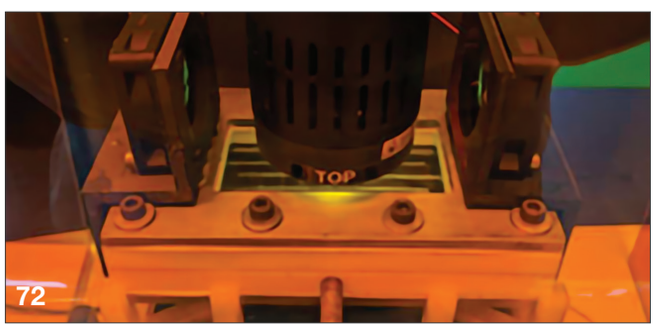
76 **DALLA LETTERATURA**
a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

78 **INQUINAMENTO MONDIALE**
Claudio Della Volpe

AIDIC

81 **IL RISCHIO NATECH E I CAMBIAMENTI CLIMATICI**
Giuseppe Maschio, Giulia De Cet, Chiara Vianello



La Chimica e l'Industria online
Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

DIRETTORE RESPONSABILE
Matteo Guidotti

VICE-DIRETTORE
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, Franco Calascibetta, Martino Di Serio, Matteo Guidotti, Mario Marchionna, Carmela Maria Montone, Anna Simonini, Adalgisa Sinicropi, Ferruccio Trifirò, Paolo Vacca

COMITATO SCIENTIFICO
Alessandro Abbotto, Stefano Alcaro, Giuliana Bianco, Luigi Campanella, Sergio Carrà, Dario Compagnone, Mario Chiesa, Silvia Colombo, Claudio Greco, Gaetano Guerra, Alessandra Magistrato, Piero Mastrorilli, Paola Minghetti, Nadia Mulinacci, Antonio Proto, Anna Maria Raspolli Galletti, Raffaele Riccio, Monica Santamaria, Mariano Venanzi, Margherita Venturi

DIRETTORE ONORARIO
Ferruccio Trifirò

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
domenicacipriani@agicom.it
Skype: agicom.advertising

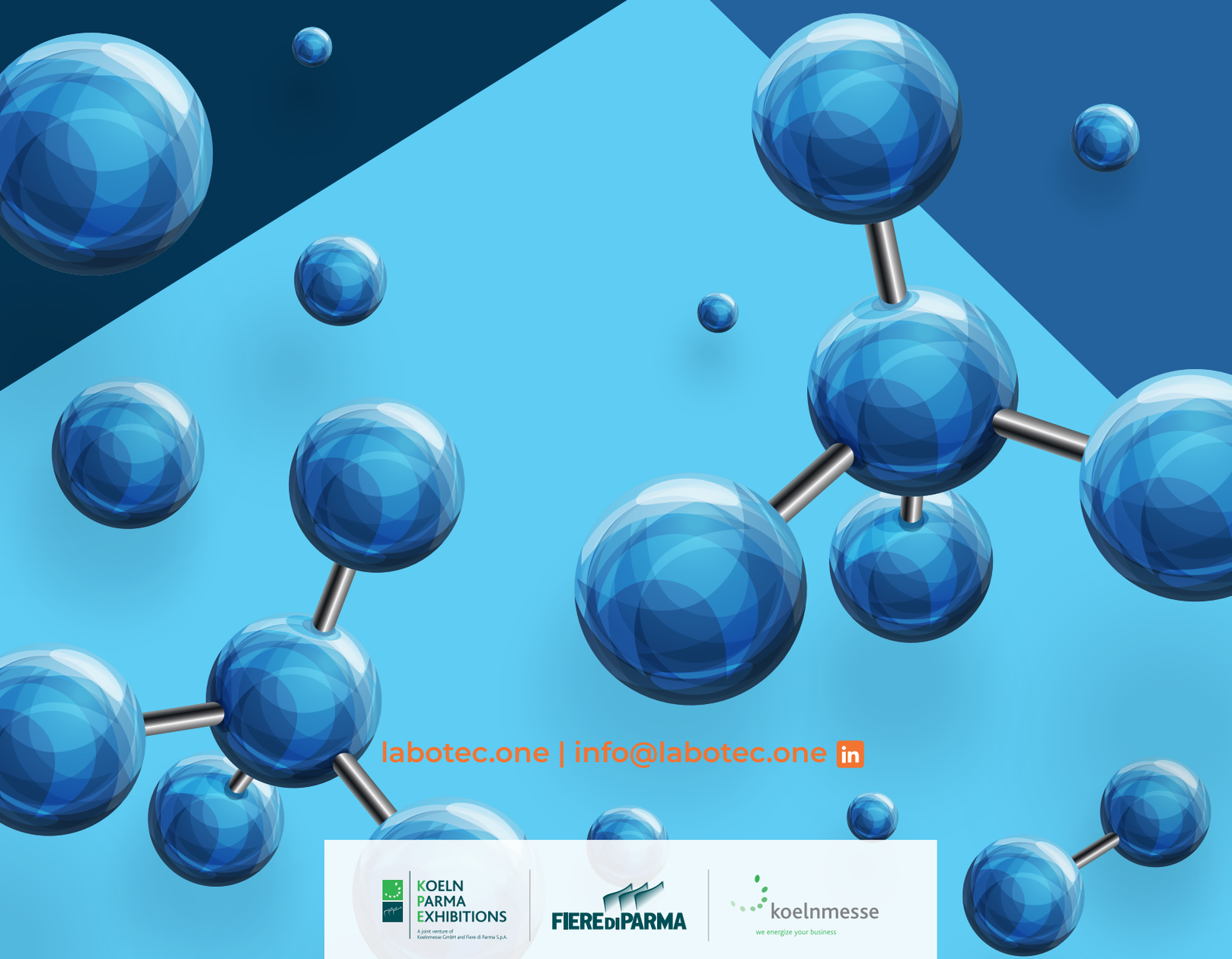
EDITORE
PAS-SCI Srl
Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017
ISSN 2283-544X
http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo

LABOTEC

28|29 OCT. 2025 | PARMA | ITALY

ADVANCING TECHNOLOGY
DRIVING ANALYSIS



labotec.one | info@labotec.one

KOELN PARMA EXHIBITIONS
A joint venture of Koelnmesse GmbH and Fiere di Parma S.p.A.

FIEREDIPARMA

koelnmesse
we energize your business

Ferruccio Trifirò
Direttore Onorario de *La Chimica e l'Industria*

IN RICORDO DI PAPA FRANCESCO

Per ricordare Papa Francesco (Jorge Mario Bergoglio), che da giovane fu perito chimico e che è scomparso il 21 aprile scorso, riportiamo alcuni estratti di due articoli pubblicati su questa rivista, nei quali si fa riferimento ai suoi legami con la chimica.
Il primo contributo è tratto dall'articolo intitolato *"Etica e Chimica: i messaggi di tre Papi"* **[1]**, dedicato a Giovanni Paolo II, Benedetto XVI e Papa Francesco. Ogni chimico deve possedere i principi etici propri della sua professione, da cui derivano i codici di condotta e i codici morali di responsabilità, per rispettare le procedure di sicurezza sul lavoro e adempiere alle leggi nazionali e alle convenzioni internazionali. Tutti e tre gli ultimi Pontefici, al di là del loro legame più o meno diretto con la chimica, ci hanno ricordato le basi etiche della nostra professione. Papa Francesco si è recentemente rivolto ai potenti del mondo, invitandoli a rispettare l'ambiente e l'intero creato: "L'intero pianeta dovrebbe essere considerato come un dono da rispettare, da parte dei credenti - e non solo - oltre che come un'eredità da proteggere, affinché possa essere trasmessa alle future generazioni".
Questa dichiarazione richiama la figura di San Francesco d'Assisi, noto non solo per la sua scelta di povertà, ma anche per l'attenzione al rispetto della terra espressa attraverso le sue preghiere. Tutti e tre i Pontefici citati ci hanno ricordato l'importanza dell'etica in ogni attività umana, inclusa la professione del chimico.
Il secondo contributo è un estratto dall'articolo *"Messaggio Papale al mondo per cercare di salvare la casa comune (la Natura)"* **[2]**, in cui sono riportati alcuni passaggi dell'esortazione apostolica *Laudate Deum* **[3]**, presentata da Papa Francesco il 4 ottobre 2023: "Sono passati ormai otto anni dalla Lettera enciclica *Laudato si'*, con la quale ho voluto condividere con tutti voi, sorelle e fratelli del nostro pianeta sofferente, le mie accorate preoccupazioni per la cura della nostra casa comune. Tuttavia, col passare del tempo, mi rendo conto che non stiamo reagendo abbastanza: il mondo che ci accoglie si sta sgretolando e, forse, si sta avvicinando a un punto di rottura.
Al di là di questa possibilità, non c'è dubbio che l'impatto del cambiamento climatico danneggerà sempre più la vita di molte persone e famiglie. Ne

Per un approfondimento sull'attenzione rivolta da Papa Francesco al tema della tutela dell'ambiente si può consultare il seguente articolo sulla nostra Rivista del 2015 a firma di Vincenzo Balzani: "Laudato si'. La lettera enciclica di Papa Francesco sulla cura della casa comune", *La Chimica e l'Industria Web*, 2015, 2(9), https://www.soc.chim.it/sites/default/files/chimind/pdf/2015_9_3939_on.pdf

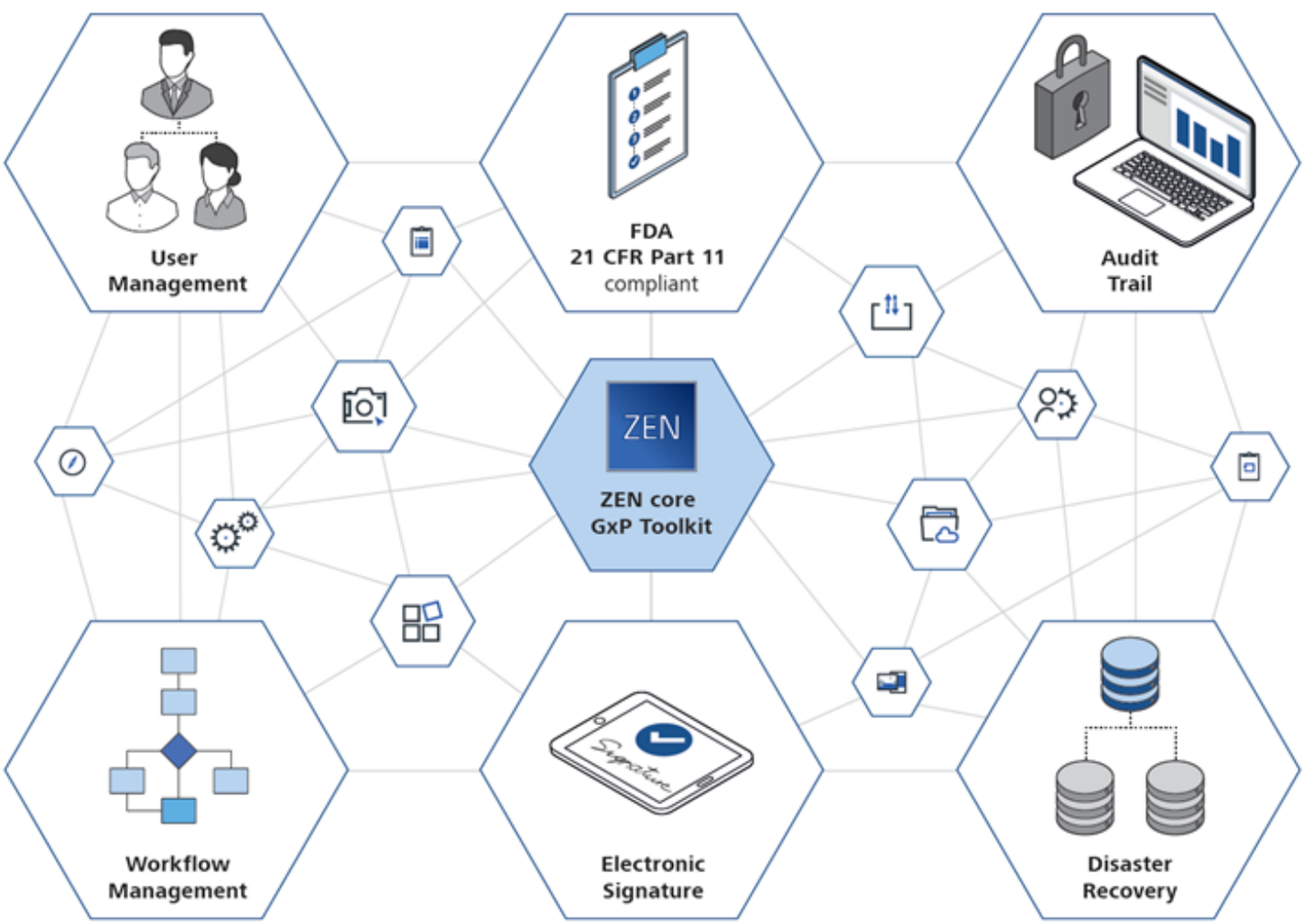
sentiremo gli effetti in termini di salute, lavoro, accesso alle risorse, abitazioni, migrazioni forzate e in altri ambiti. Il cambiamento climatico è una delle principali sfide che la società e la comunità globale devono affrontare. Gli effetti del cambiamento climatico sono subìti dalle persone più vulnerabili, sia in patria che nel mondo.
Per quanto si cerchi di negarli, nasconderli, dissimularli o relativizzarli, i segni del cambiamento climatico sono lì, sempre più evidenti. Nessuno può ignorare che negli ultimi anni abbiamo assistito a fenomeni estremi, frequenti periodi di caldo anomalo, siccità e altri lamenti della Terra che sono solo alcune espressioni tangibili di una malattia silenziosa che colpisce tutti noi. È vero che non tutte le catastrofi possono essere attribuite al cambiamento climatico globale. Tuttavia, è verificabile che alcuni cambiamenti climatici indotti dall'uomo aumentano significativamente la probabilità di eventi estremi più frequenti e più intensi. Per porre in ridicolo chi parla di riscaldamento globale, si ricorre al fatto che si verificano di frequente anche freddi estremi. Si dimentica che questi e altri sintomi straordinari sono solo espressioni alternative della stessa causa: lo squilibrio globale causato dal riscaldamento del pianeta. Siccità e alluvioni, prosciugamento di laghi e popolazioni spazzate via da maremoti o inondazioni hanno in fondo la stessa origine. D'altra parte, se parliamo di un fenomeno globale, non possiamo confonderlo con eventi transitori e mutevoli, che sono in gran parte spiegati da fattori locali. Dobbiamo superare la logica dell'apparire sensibili al problema e allo stesso tempo non avere il coraggio di effettuare cambiamenti sostanziali. Bisognerebbe prendere misure in maniera precipitosa, con costi enormi e con conseguenze economiche e sociali estremamente gravi e intollerabili. Se le misure che adotteremo ora hanno dei costi, essi saranno tanto più pesanti quanto più aspetteremo".
L'articolo includeva anche un paragrafo redazionale dedicato a Jorge Mario Bergoglio come perito chimico e "chimico onorario".
Nel 1955, Jorge Mario Bergoglio si diplomò come perito chimico a Buenos Aires, prima di intraprendere il cammino verso il sacerdozio. Il 4 dicembre 2019 è stato iscritto *ad honorem* all'Ordine dei Periti Industriali di Roma con la seguente motivazione: "Il riconoscimento nasce dal fatto che si diplomò *Técnico Químico* (perito chimico) presso la Escuela Industrial Hipólito Yrigoyen del Gran Buenos Aires, un istituto tecnico della grande metropoli argentina. A questo diploma seguì un periodo di insegnamento della materia in un'altra scuola del Paese, percorso che gli ha permesso di conservare una grande attenzione per la cultura scientifica".
Nel discorso rivolto ai membri dell'Associazione Italiana dei Chimici del Cuoio, il 29 gennaio 2022, Papa Francesco dichiarò: "La vostra professione applica le conoscenze scientifiche e tecniche a un'attività artigianale di antica tradizione, sia in Italia sia in altri Paesi, tra cui anche il mio, l'Argentina. Da giovane ho studiato in un istituto tecnico con indirizzo chimico, e questo mi fa sentire in qualche modo vicino alla vostra associazione".
Il 26 maggio 2022, in occasione delle Finali Nazionali dei Giochi della Chimica, fu inviato un telegramma a Giorgio Cevasco della Società Chimica Italiana, firmato dal cardinale Pietro Parolin, con le seguenti parole di Papa Francesco: "In occasione delle Finali Nazionali dei Giochi della Chimica, Papa Francesco è lieto di inviare ai partecipanti il suo affettuoso saluto".
Il 22 giugno 2022, la Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici, guidata dalla presidente Nausicaa Orlandi, ha conferito a Papa Francesco il titolo di "chimico onorario" con la seguente motivazione: "Per la sua vicinanza alle Scienze Chimiche quale fondamento delle attività poste a tutela dell'ambiente e per il suo impegno volto a creare una coscienza ecologica universale, capace di determinare un'inversione di rotta e di promuovere un progresso scientifico, produttivo e tecnologico che coniughi sostenibilità sociale con l'uso equo e universale delle risorse del pianeta".
Infine, va ricordato che sul sito della Società Chimica Italiana, nella sezione *SCI Informa - Notizie*, è riportato che il 6 febbraio 2022 Papa Francesco ha concesso una lunga intervista alla trasmissione *Che tempo che fa* di Rai 3, nella quale ha ricordato i suoi studi da perito chimico e dichiarato il suo amore per la chimica e per il laboratorio: "Sono stato molto sedotto dallo studio della chimica".

Bibliografia

[1] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria*, 2013, **95**(4), 1.
[2] *La Chimica e l'Industria Newsletter*, 2023, **10**(6), 4.
[3] *Laudate Deum*, Esortazione Apostolica a tutte le persone.

GxP Toolkit in ZEISS ZEN core

Il modulo software per le industrie regolamentate



Perfettamente progettato per l'impiego nelle industrie farmaceutiche e alimentari, il modulo integra la ricca dotazione di strumenti e funzionalità nelle tue postazioni di microscopia con tutte le attività necessarie di qualificazione e validazione. Il sistema risulta così conforme alle normative vigenti, come la FDA 21 CFR Parte 11 o la Farmacopea.

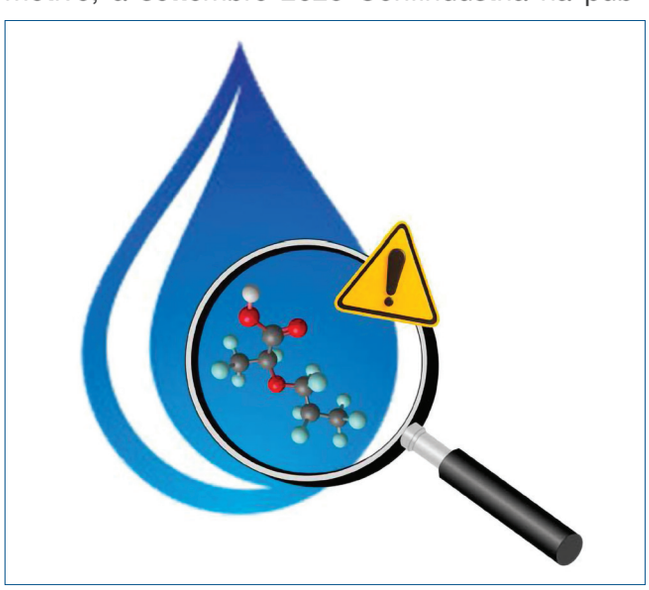
ZEISS

Seeing beyond

Ferruccio Trifirò
Professore Emerito Università di Bologna
ferruccio.trifiro@unibo.it

ULTERIORI RESTRIZIONI DELL'ECHA SUI PFAS E POSIZIONE CONTRARIA DI CONFINDUSTRIA

Il 7 febbraio 2023, l'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA) ha pubblicato una proposta di nuove restrizioni **[1]** all'interno del Regolamento REACH, con l'obiettivo di ridurre le emissioni di PFAS **[1]**, ossia di sostanze che contengono almeno un gruppo CF3- o -CF2- e un atomo di carbonio senza H/Cl/Br/I legati, secondo due approcci: divieto di fabbricazione, immissione sul mercato e utilizzo senza deroghe e con un periodo transitorio di 18 mesi di PFAS come tali, come costituenti in altre sostanze o in miscele, così come in articoli; una restrizione condizionata per altre famiglie, accompagnata da deroghe e specifiche condizioni d'uso.
Secondo Confindustria per la maggior parte degli impieghi attuali dei PFAS non esistono ancora alternative tecnicamente valide laddove sono presenti, infatti queste nuove sostanze replicano solo parzialmente le proprietà dei PFAS. Per questo motivo, a settembre 2023 Confindustria ha pubblicato un documento **[2]** contenente proposte di esenzioni e deroghe alle restrizioni proposte dall'ECHA, alcuni dei cui contenuti sono riportati in questa nota.



I PFAS trovano impiego in numerosi settori, tra cui: sistemi elettrochimici di accumulo e produzione di energia; settore automobilistico; aerospazio e difesa; settore tessile e conciario; edilizia; settore elettrico ed elettronico; energia rinnovabile; industria alimentare; settore farmaceutico e medicale; chimica ed energia; rifiuti, riciclo e riuso dei materiali; infrastrutture per il gas; lavorazione dei metalli; automazione industriale, monitoraggio e controllo; oltre a molteplici altri ambiti.

Proposte di esenzioni alle restrizioni proposte dall'ECHA

Confindustria ha avanzato le seguenti diverse richieste di esenzione delle restrizioni per l'utilizzo dei PFAS proposte dall'ECHA:

- per i fluoropolimeri plastici ed elastomerici, impiegati negli accumulatori agli ioni di litio, nelle celle a combustibile e nel settore elettrotecnico ed elettronico, si richiede l'esenzione in quanto considerati non pericolosi;
- per i semiconduttori è stata proposta un'esenzione alle restrizioni, al momento solo ipotizzate;
- per i gas, per la manutenzione e la ricarica di impianti di refrigerazione e condizionamento esistenti, la richiesta è di esenzione totale delle restrizioni;
- per il settore farmaceutico, le restrizioni sui PFAS potrebbero avere un forte impatto su ricerca, sviluppo e produzione di farmaci. Pertanto, è necessario escludere dalle restrizioni non solo i farmaci e i principi attivi farmaceutici, ma anche tutte le materie prime, i prodotti intermedi, i reagenti, le

attrezzature e i materiali di consumo utilizzati in questo settore contenenti PFAS;
- per i dispositivi medici e i dispositivi medico-diagnostici *in vitro* è necessario un ampliamento delle esenzioni, poiché le restrizioni proposte dall'ECHA potrebbero comportare il rischio di una futura indisponibilità di tali dispositivi, inclusi quelli salva-vita, essenziali per la cura e il trattamento dei pazienti;
- per l'industria chimica è richiesta l'eliminazione dell'esenzione delle restrizioni nell'utilizzo di PFAS negli impianti chimici, essendo utili per motivi di sicurezza.

Proposte di estensione delle deroghe alle restrizioni proposte dall'ECHA

Confindustria ha proposto l'estensione dei tempi di deroga delle restrizioni da parte dell'ECHA per i seguenti diversi settori che utilizzano PFAS:
- per il tessile è richiesta una deroga alle restrizioni per articoli contenenti materie prime integralmente o parzialmente rigenerate, con una durata non inferiore a 12 anni, per favorire la circolarità, la sostenibilità e contenere l'impatto socio-economico;
- per gli elettrodomestici è richiesta una deroga di 12 anni per i fluoropolimeri impiegati, con una eventuale revisione intermedia dopo 6 anni;
- per l'aerospaziale e la difesa i periodi di deroga attualmente previsti (da 5 a 12 anni) sono ritenuti insufficienti;
- per l'automazione industriale è richiesta una deroga di 12 anni per l'utilizzo di fluoropolimeri.

Utilizzi ritenuti insostituibili di due famiglie di PFAS

Confindustria ha sottolineato l'importanza di due famiglie di PFAS, i gas fluorurati e i fluoropolimeri, per i quali ritiene le restrizioni proposte inaccettabili. I gas fluorurati (F-Gas), che possono essere idrofluorocarburi (HFC), perfluorocarburi (PFC) ed esafluoruro di zolfo (SF_6), grazie alle loro proprietà fisiche, garantiscono elevata efficienza energetica nei sistemi di refrigerazione e condizionamento, sicurezza per gli operatori e un impatto ambientale ridotto. Secondo Confindustria, non esistono attualmente alternative valide per tutti i loro usi; in particolare, nel settore dei semiconduttori eventuali restrizioni comprometterebbero la continuità produttiva, perché le alternative attuali presentano criticità legate a ingombro, efficienza, infiammabilità o tossicità. Nel settore dei gas industriali, medicinali ed alimentari, dove i PFAS sono utilizzati essenzialmente in guarnizioni, valvole di tenuta e per la resistenza dei materiali alle basse temperature (-280 °C) non ci sono alternative. Inoltre, è necessaria una totale eliminazione delle restrizioni all'utilizzo di gas fluorurati utilizzati nella manutenzione e nella ricarica di apparecchiature di refrigerazione e condizionamento che sono già in uso.

I fluoropolimeri (plastici ed elastomerici), che sono il tipo di PFAS più diffuso sul mercato, sono presenti in articoli (guarnizioni, cavi ecc.) o integrati negli articoli (vernici, rivestimenti, sigillanti ecc.) o componenti di miscele (ad esempio lubrificanti, detergenti) e sono impiegati sempre più diffusamente in elettronica, edilizia, energie rinnovabili, trasporti e attrezzature industriali, offrendo elevata resistenza agli agenti atmosferici. Limitarne l'uso, ad esempio nella produzione di celle fotovoltaiche, comporterebbe un aumento dei costi delle batterie e un freno alla transizione verso la mobilità elettrica e l'energia da fonti rinnovabili. Inoltre, senza un'adeguata deroga, verrebbe ostacolata anche la produzione di semiconduttori.

Nell'edilizia, i fluoropolimeri contribuiscono al miglioramento delle prestazioni energetiche degli edifici, grazie alle loro proprietà isolanti, alla sicurezza antincendio (bassa propagazione della fiamma, ridotta emissione di fumo) e alla loro lunga durata, in coerenza con gli obiettivi europei di sostenibilità e riduzione dei rifiuti. Alcuni fluoropolimeri plastici, come il PVDF, sono utilizzati come componenti di tenuta nelle macchine per agricoltura e giardinaggio, grazie alla loro resistenza meccanica, all'abrasione e alla corrosione. I fluoropolimeri ad alto peso molecolare, come il PTFE, sono ampiamente utilizzati in una varietà di prodotti: dai dispositivi medici alle applicazioni industriali, grazie alle caratteristiche di stabilità, atossicità e bassissimo potenziale di rilascio ambientale e, se prodotti, utilizzati e smaltiti con tecnologie adeguate, il loro impatto ambientale e sanitario è considerato minimo, quindi non è necessario proporre restrizioni.

BIBLIOGRAFIA

[1] **ECHA released PFASs Restriction Proposal**
[2] **Proposte di restrizione REACH sui PFAS. Osservazioni Confindustria**

Lapo Renai[a], Massimo Del Bubba[b]
http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.12
[a]Istituto di Scienze Molecolari "van't Hoff" (HIMS), Università di Amsterdam (NL)
[b]Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff", Università di Firenze
l.renai@uva.nl

LCxLC-HRMS PER L'ANALISI "NON-TARGET" DI PFAS

La cromatografia liquida bidimensionale (LCxLC) combinata alla spettrometria di massa in alta risoluzione (HRMS) è una soluzione analitica vantaggiosa per l'analisi di campioni complessi e l'identificazione di strutture note o incognite. Questo studio riassume i vantaggi della tecnica LCxLC-HRMS per l'identificazione "non-target" di sostanze poli- e perfluoroalchliche (PFAS).

Introduzione

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche o PFAS (dall'inglese "per- and polyfluoroalkyl substances") sono al centro dell'attenzione della comunità scientifica da ormai più di due decenni, proprio a causa delle crescenti evidenze sperimentali sulla loro presenza ubiquitaria nell'ambiente e sulla nostra esposizione [1]. Infatti, i risultati recentemente pubblicati da Greenpeace a gennaio 2025 a seguito di una campagna di monitoraggio sulle acque potabili italiane, hanno riportato che il 79% dei campioni analizzati sono risultati positivi alla contaminazione da PFAS [2].

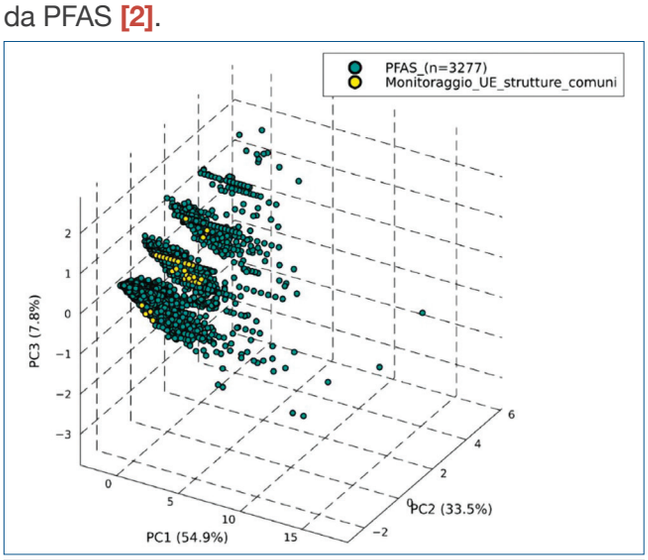


Fig. 1 - Grafico degli scores dell'analisi delle componenti principali sulle variabili (i) peso molecolare, (ii) XLogP, siti (iii) donatori e (iv) accettori di protoni e (v) area superficiale polarizzabile (estratte da PubChemCrawler.jl; https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2023.100775) di 3277 strutture uniche di PFAS. Le strutture in giallo indicano i PFAS monitorati a livello europeo a livello ambientale e alimentare

I risultati dello studio di Greenpeace rappresentano solo uno degli scenari allarmanti che, a livello europeo, hanno portato all'emanazione di direttive comunitarie volte a introdurre limiti per i PFAS sia nelle acque potabili [3] che in matrici alimentari [4].

Per comprendere meglio i rischi e le conseguenze per gli organismi viventi derivanti dall'esposizione a queste sostanze, è fondamentale possedere una conoscenza accurata dello spazio chimico dei PFAS. Infatti, dalle prime evidenze di una contaminazione su larga scala di acido perfluoroottanoico (PFOA) e acido perfluoroottansolfonico (PFOS), a causa delle diffuse esigenze industriali, si è assistito alla sintesi di precursori e prodotti alternativi fluorurati, che hanno portato a oltre 4.700 strutture uniche di PFAS distribuite in più di 130 serie omologhe (*e.g.*, acidi carbossilici, acidi solfonici, solfonammidi ed eteri) [5].

Per avere un'immagine più nitida di questo complesso spazio chimico, in Fig. 1 è riportata la distribuzione per più di 3000 strutture uniche di PFAS, risultante dall'analisi delle componenti principali di variabili fisico-chimiche e strutturali come peso molecolare e XLogP, estratte da *PubChem* (**https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/**). È interessante notare come le strutture in giallo, che comprendono l'elenco di PFAS monitorate dall'Unione Europea nelle matrici sopramenzionate e altre strutture comunemente analizzate in campioni ambientali, coprano uno spazio chimico molto limitato, rispetto alla complessità strutturale che caratterizza questo gruppo di sostanze.

Si rende, quindi, necessario l'impiego di strategie analitiche in grado di "catturare" l'ampio spazio chimico dei PFAS. In questo contesto, infatti, sono sempre più diffusi gli approcci di analisi "non-target" ("non-target analysis", NTA), che, grazie all'utilizzo della spettrometria di massa in alta risoluzione ("high-resolution mass spectrometry", HRMS) in combinazione con la cromatografia liquida ("liquid chroatography", LC) e/o la mobilità ionica **[6]**, risultano efficaci nel monitoraggio dell'esposizione ambientale di PFAS. Infatti, l'acquisizione "comprehensive" della massa accurata degli ioni precursori e dei frammenti durante la separazione cromatografica permette di ottenere "features" analitiche con un'elevata informazione strutturale (formula molecolare e frammenti diagnostici), svincolando questo approccio dalla necessità di standard di riferimento, che sono impiegati nei protocolli routinari di monitoraggio, ma che per molte di queste strutture non sono disponibili **[7]**. Recentemente, per supportare questo contesto, è stato anche definito un sistema di assegnazione di livello di confidenza specifico per l'identificazione di PFAS mediante NTA LC-HRMS **[8]**.

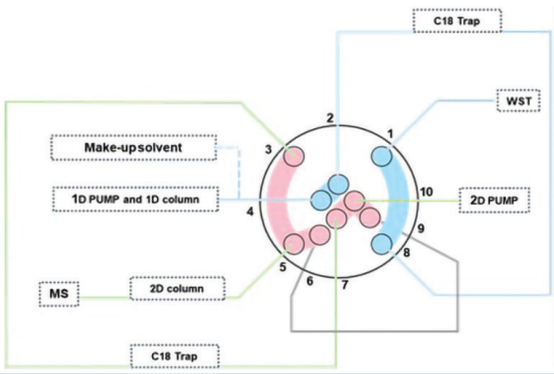
Grazie all'impiego di questa tecnica è stato possibile espandere la conoscenza dello spazio chimico delle serie omologhe di PFAS, inclusi composti anionici, cationici e zwitterionici presenti in specifici prodotti industriali come, ad esempio, le schiume acquose filmogene ("aqueous film-forming foams", AFFF), nonché il loro impatto e la loro diffusione in diverse matrici ambientali **[9, 10]**. Tuttavia, esistono ancora delle limitazioni in ambito analitico nell'analisi "comprehensive" dello spazio chimico di PFAS. Infatti, poiché circa il 90% delle piattaforme NTA LC-HRMS dedicate impiega metodi standard su fasi stazionarie ottadeciliche in combinazione con un'eluizione a gradiente lineare in metanolo o acetonitrile, vi è una maggiore copertura nella rilevazione e nell'identificazione di strutture con XLogP compreso tra 1,5 e 10. Questo implica che i PFAS a più basso peso molecolare (note anche come "PFAS a catena corta") e i precursori di sintesi più polari (es. acido triflico e trifluoroacetico, XLogP<1) non sono rilevati in queste condizioni analitiche, in quanto scarsamente o per nulla ritenuti. Inoltre, l'elevata idrofobicità che guida la ritenzione in fase inversa, può generare un'elevata co-eluizione di diverse serie omologhe di PFAS che influisce sulla qualità della deconvoluzione degli spettri di massa dei precursori e dei frammenti, fondamentale per eseguire un'indagine strutturale di elevata qualità che garantisca un elevato tasso di annotazione. Per questo motivo, pur impiegando un approccio NTA virtualmente "comprehensive", lo spazio chimico effettivamente rilevabile dei PFAS si riduce a circa un 10% delle strutture esistenti **[11]**.

La necessità di ampliare il numero di PFAS rilevabili con un unico metodo ha portato all'impiego di fasi stazionarie alternative, come quelle a "modalità di ritenzione mista" ("mixed-mode chromatography", MMC) funzionalizzate con scambiatori anionici deboli. Sebbene questi studi siano stati condotti in modo "target", sono stati ottenuti risultati ottimali nella rilevazione simultanea di differenti serie omologhe di PFAS nell'intervallo C1-C14 della lunghezza della catena alchilica **[12, 13]**. Infatti, variando opportunamente pH e forza ionica della fase mobile, il contributo dello scambio ionico alla ritenzione in funzione del gruppo polare carico (ad esempio carbossilato *vs* solfonato) è reso ancora più effettivo, incrementando così la distribuzione dei PFAS nello spazio cromatografico.

Dall'evidenza di questa opportunità di incrementare lo spazio chimico rilevabile dei PFAS, nasce l'idea di declinare la combinazione di fase stazionarie C18 con fasi MMC in un approccio di cromatografia liquida bidimensionale "comprehensive" (LCxLC) accoppiato alla rilevazione NTA HRMS.

Questa configurazione permette teoricamente, grazie all'ortogonalità dei meccanismi di separazione impiegati, di aumentare la "peak capacity", ovvero il numero di picchi risolti all'interno del dominio cromatografico **[14, 15]**; inoltre, il costante frazionamento dalla prima dimensione analitica, permette di trasferire tutte le frazioni del campione in esame alla seconda dimensione e quindi all'analizzatore HRMS, che nell'ottica NTA è ottimale per raccogliere la più ampia informazione sullo spazio chimico investigato.

Vedremo come ottimizzando la separazione nelle due dimensioni cromatografiche, sia possibile ottenere un guadagno nella qualità della rilevazione e della identificazione di PFAS nel dominio MS (sia precursori che frammenti).



	Colonna analitica	Fase mobile	Flusso	Gradiente	TM	CM
1D	Atlantis C18 AX (2.1 × 30 mm, 1.7 µm)	A1: Water 20 mM AcNH4 (pH 4) B1: ACN:H2O 9:1 20 mM AcNH4 (pH 4)	0.1 mL/min	0–1min - 25%B 1–51min - 100%B 51–55min - 100%B 55–55.50min - 35%B 55.50–60min - 35%B	0.55 min	SPAM 1.0 mL/min
2D	Zorbax Eclipse Plus C18 (2.1 × 50 mm, 1.8 µm)	A2: 2 mM AcNH4 B2: ACN 2 mM AcNH4	0.7 mL/min	0.00–0.02min - 10%B 0.02–0.08min - 45%B 0.08–0.27min - 65%B 0.27–0.45min - 100%B 0.45–0.48min - 100%B 0.48–0.49min - 10%B 0.49–0.55min - 10%B		

Fig. 2 - (Sinistra) Sistema di valvole 2D-LC adottato per le strategie di modulazione assistita da fase stazionaria ("stationary phase assisted modulation" SPAM). (Destra) Fasi stazionarie e composizione delle fasi mobili, flusso operativo (mL/min) e programma di gradiente per le due dimensioni. Tempo di modulazione (TM) e configurazione di modulazione (CM), incluso flusso operativo del "make-up solvent"

Il Metodo LCxLC-HRMS

La piattaforma analitica impiegata per l'analisi LCxLC (Infinity LC Agilent, Waldbronn, Germania) è costituita da moduli opportunamente dedicati a ciascuna dimensione cromatografica, tra cui un autocampionatore con un "loop" da 50 µL, due pompe binarie, una pompa isocratica, un comparto termostatato per le colonne analitiche e un sistema di modulazione a valvole che impiega la modulazione assistita in fase stazionaria ("Stationary Phase Assisted Modulation", SPAM). L'uso di SPAM consente di ridurre il fenomeno di "break-through" e sdoppiamento del picco in seconda dimensione riducendo il contenuto della frazione organica dalla prima dimensione utilizzando un eluente di "make-up" (soluzione 2 mM di acetato di ammonio in acqua MilliQ). La configurazione del sistema è schematizzata in Fig. 2 (sinistra). Inoltre, per evitare la potenziale contaminazione delle analisi da PFAS derivanti dal cromatografo e dai solventi impiegati, è stata installata una colonna di ritardo con una fase stazionaria ottadecilica.

In Fig. 2 (destra) sono riportate le condizioni ottimizzate del metodo bi-dimensionale, sia in termini di fase stazionaria che di fase mobile, modificatori e gradiente impiegati. Per la separazione cromatografica in prima dimensione è stata impiegata una colonna a scambio anionico debole Atlantis C18 AX, mentre in seconda dimensione è stata utilizzata una colonna a fase inversa Zorbax Eclipse Plus C18.

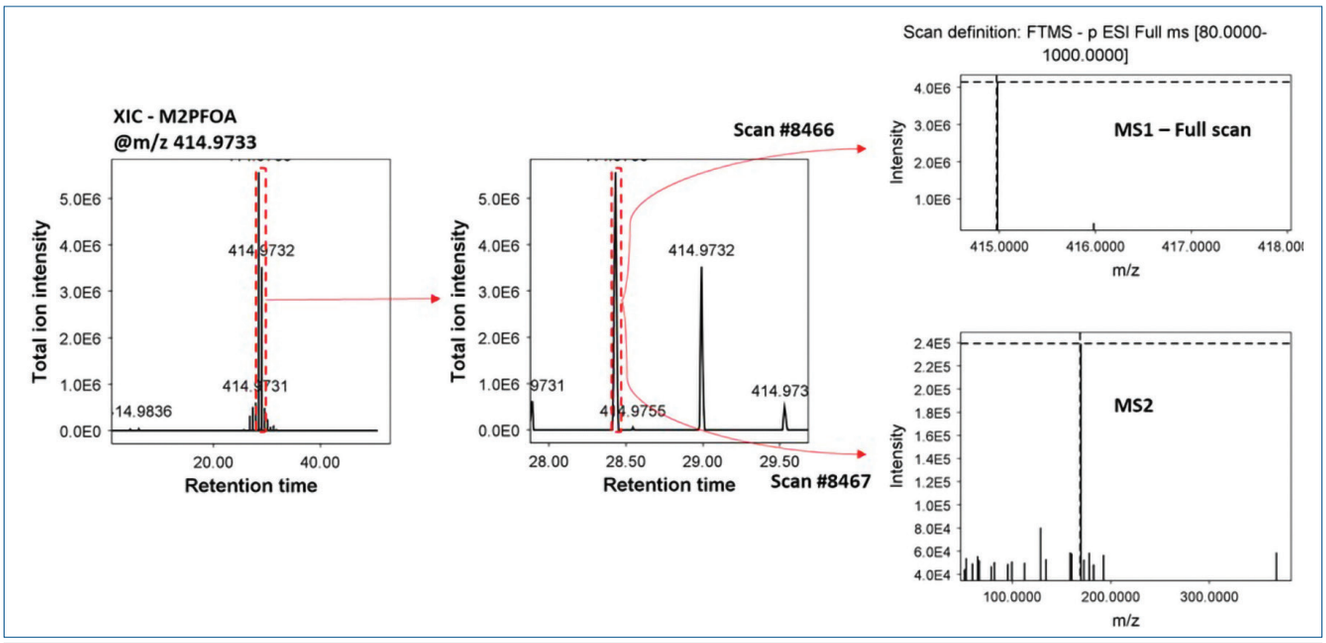


Fig. 3 - Dettagli del contributo della modulazione nel frazionamento del picco (M2PFOA, standard marcato isotopicamente) dalla prima alla seconda dimensione cromatografica e qualità dei dati HRMS (livelli MS1 e MS2)

Il volume d'iniezione è stato fissato a 20 μL sia per l'iniezione della miscela standard di 24 PFAS (0,5-1 mg L^{-1} in acqua/metanolo 80/20, v/v), che dei campioni di AFFF impiegati come caso studio rilevante in ambito analitico e ambientale.
Il sistema LCxLC è accoppiato ad un analizzatore di massa HRMS Orbitrap Q Exactive Plus di Thermo-Fisher Scientific tramite una sorgente di ionizzazione elettrospray (HESI-II). L'acquisizione in modalità "full scan" (MS1) sull'intera finestra cromatografica è stata eseguita applicando un potenziale negativo per la ionizzazione degli analiti, nel range di massa 80-1000 Da con risoluzione di 35.000 a 200 m/z.
La miscela di standard analitici ed i campioni sono stati acquisiti anche in modalità "tandem" (sia "data-dependent" che "data-independent") per registrare gli spettri di massa dei frammenti (MS2 o MS/MS) dei PFAS (note e non) per individuare gli ioni diagnostici funzionali alla loro identificazione. Come riportato in Fig. 3, la modulazione del picco cromatografico dalla prima alla seconda dimensione genera un sottoinsieme di separazioni per il singolo analita che garantisce un campionamento ottimale del picco in seconda dimensione (tempo di iniezione dell'analizzatore ≤100 ms) per acquisire entrambi gli spetttri MS1 e MS2.
Ulteriori dettagli sul metodo analitico LCxLC-HRMS e -HRMS/MS sono reperibili nelle rispettive pubblicazioni **[16, 17]**.

Risultati e discussione

Risoluzione nel dominio cromatografico del metodo LCxLC-HRMS

In Fig. 4 sono riportati i grafici di dispersione dello spazio bidimensionale relativi all'analisi di una miscela standard di 24 PFAS (Fig. 4A) e di un campione di AFFF (Fig. 4B) impiegando le condizioni LCxLC-HRMS sopramenzionate. Questa ricostruzione dei cromatogrammi LCxLC è stata ottenuta grazie ad un algoritmo NTA opportunamente sviluppato per l'identificazione di "feature" bidimensionali **[16]**.
Un primo risultato molto interessante si riflette nell'elevata "peak capacity" del sistema LCxLC ($n'_{c,2D}$ = 342) rispetto ad approcci monodimensionali impiegati per l'analisi di PFAS (n'_c~100) **[16]**.
Inoltre, la maggiore efficienza cromatografica nella prima e seconda dimensione (Fig. 4A) ha permesso di (i) separare in modo significativo i PFASs a catena corta (cioè <C8) e di (ii) mantenere la separazione della perfluoroottansulfonamide (PFOSA) dalle altre

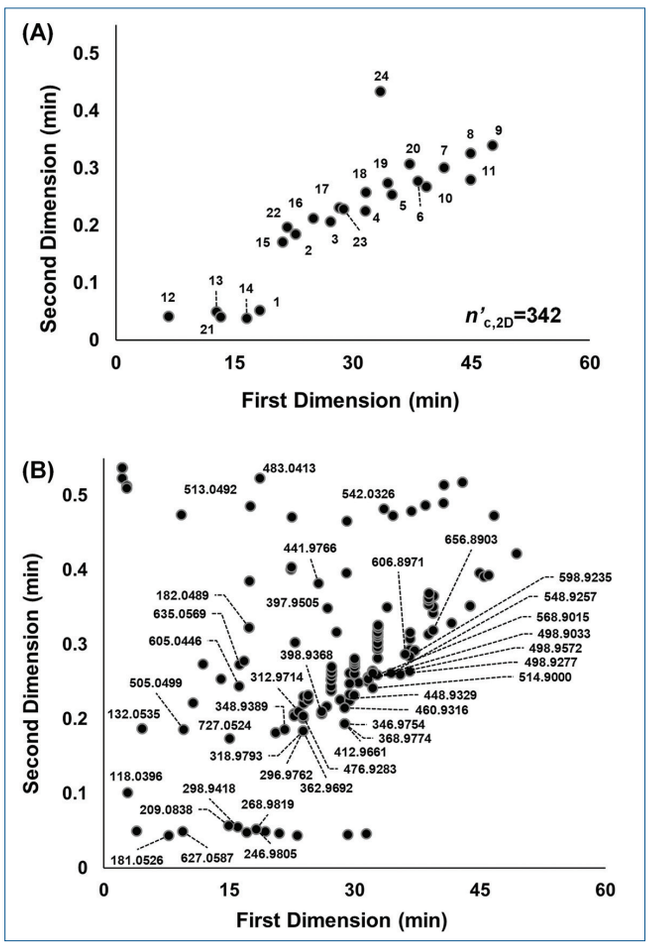


Fig. 4 - Grafici di dispersione bidimensionali (A) della miscela standard di 24 PFAS e (B) di un campione di AFFF (3M Light Water 3%). $n'_{c,2D}$ = capacità di picco per sistemi bidiminsionali; 1 = PFHxA, 2 = PFHpA, 3 = PFOA, 4 = PFNA, 5 = PFDA, 6 = PFUnDA, 7 = PFDoDA, 8 = PFTrDA, 9 = PFTeDA, 10 = Me-FSA, 11 = Et-FSA, 12 = BuFA, 13 = FPFPeA, 14 = BuS, 15 = FPFPePeS, 16 = FPHxS, 17 = PFHpS, 18 = PFOS, 19 = PFNS, 20 = PFDS, 21 = Hx-FTS, 22 = Oc-FTS, 23 = D-FTS, 24 = PFOSA. I valori di massa accurata riportati nel grafico di disperisone del campione di AFFF si riferiscono ai potenziali PFAS in base all'analisi del difetto di massa di Kendrick

serie omologhe della miscela standard, evidenziando anche aree selettive di eluizione in funzione della struttura del gruppo polare di ciascun PFAS (come, ad esempio, acidi carbossilici *vs* solfonici). La Fig. 4B supporta questa evidenza, in quanto si ottiene una buona separazione nello spazio bidimensionale anche per il campione, in linea con la capacità di picco prevista per il sistema LCxLC. Infatti, seppur il campione sia caratterizzato da una maggiore complessità rispetto alla miscela standard, si possono distinguere le zone di eluizione approssimativamente comprese tra i seguenti intervalli di tempo di ritenzione t_R: (i) tra t_{R1D} = 0-30 min. e t_{R2D} = 0,0-0,1 min. attribuibile alla regione delle potenziali PFAS più polari, (ii) tra t_{R1D} = 15-50 min. e t_{R2D} = 0,1-0,4 min.

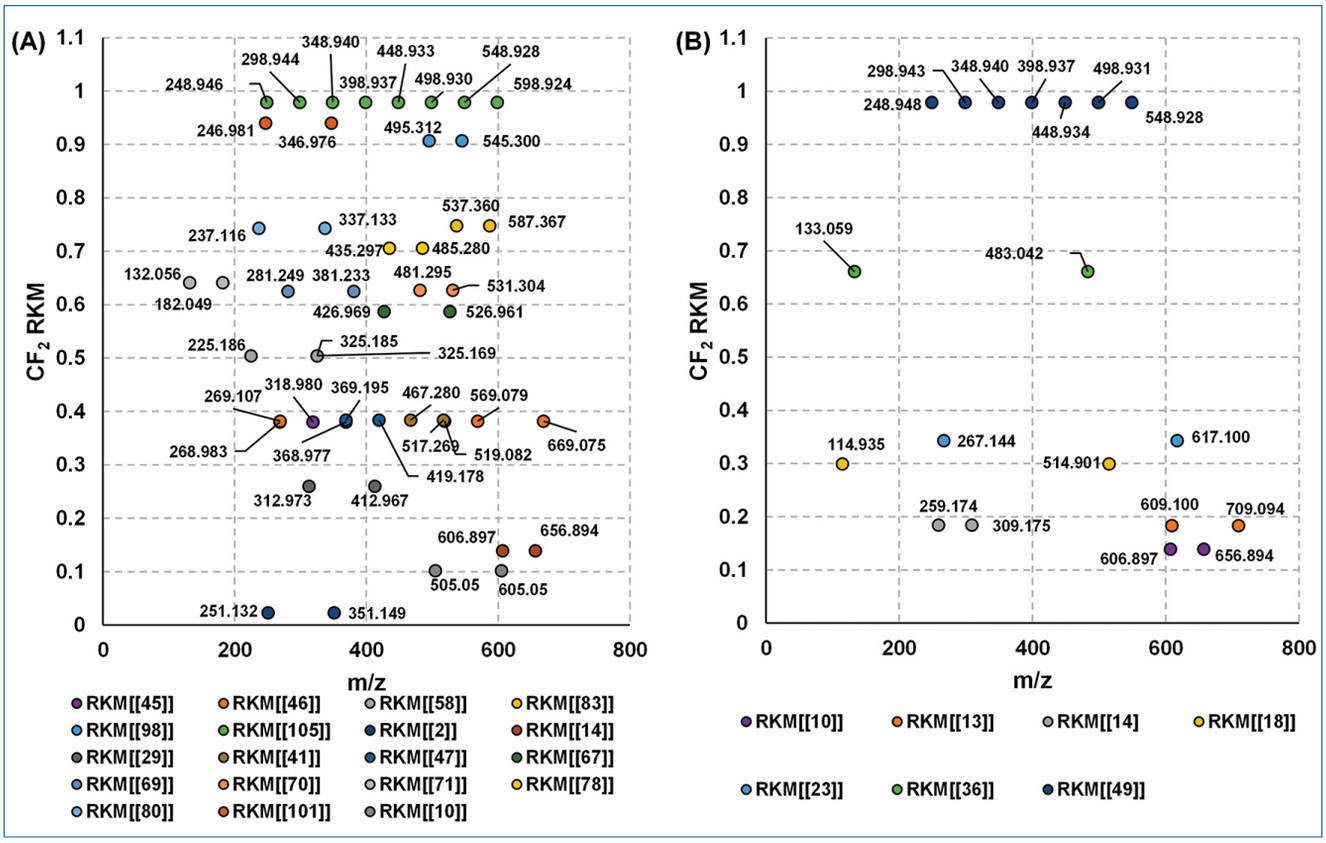


Fig. 5 - Grafici dell'andamento delle potenziali PFAS (m/z) *vs* il difetto di massa calcolato secondo l'approccio del "remainder of Kendrick mass" (RKM) per l'unità ripetente CF_2 (49,9968 Da). I grafici sono relativi all'allineamento dei dati (A) LCxLC-HRMS e (B) LC-HRMS di 2 campioni di AFFF (3M Light Water 3% e Orchidex 3% Eco). RKM[[*i*]] sono le potenziali serie omologhe di PFAS rilevate

relativa all'incremento di idrofobicità nella struttura chimica (ad esempio, allungamento della catena di serie omologhe).

Risoluzione nel dominio HRMS e HRMS/MS

In linea teorica, l'incremento della risoluzione cromatografica ottenuto con il metodo LCxLC-HRMS permette di aumentare anche la capacità di rilevazione nel dominio di massa di potenziali PFAS in campioni complessi. In Fig. 5 sono riportate le potenziali serie omologhe di PFAS rilevate in dati allineati dall'analisi di due campioni di AFFF, confrontando il metodo LCxLC-HRMS (Fig. 5A) con un metodo monodimensionale LC-HRMS (Fig. 5B). Le serie omologhe sono raggruppate in funzione del difetto di massa valutato come "remainder of Kendrick mass" (RKM[[*i*]]) per l'unità ripetente CF_2 **[17]**. È evidente a colpo d'occhio come il numero dei potenziali PFAS identificati sia maggiore nella configurazione bidimensionale rispetto all'analisi LC monodimensionale. Infatti, nell'ultimo caso, l'elevata frequenza di co-eluizione tra le serie omologhe di PFAS nei 2 campioni penalizza la deconvoluzione dei segnali nel dominio di massa per l'estrazione dei *features*, già a livello delle scansioni MS1 (ovvero, l'acquisizione dei segnali degli ioni precursori generati dopo la ionizzazione ESI). L'incremento della risoluzione nel dominio MS1 porta dei vantaggi anche nella qualità della frammentazione diagnostica delle PFAS. A tal proposito, in Fig. 6 vengono confrontati gli spettri di massa tandem LCxLC *vs* LC di due precursori di PFAS nei campioni investigati, valutando il rispettivo numero di frammenti ottenuti e la loro intensità espressa come rapporto segnale-rumore (S/N) in entrambe le configurazioni. La qualità degli spettri HRMS/MS ottenuti sotto separazione LCxLC è caratterizzata da un significativo miglioramento, sia in termini di aumento del numero di frammenti provenienti dallo stesso precursore, che di rapporto S/N a seconda del frammento considerato.

Il sinergismo tra risoluzione cromatografica e risoluzione nel dominio di massa ottenuto nella configurazione LCxLC-HRMS permette di ottenere dati spettrali di altissima qualità, agevolando il processo di

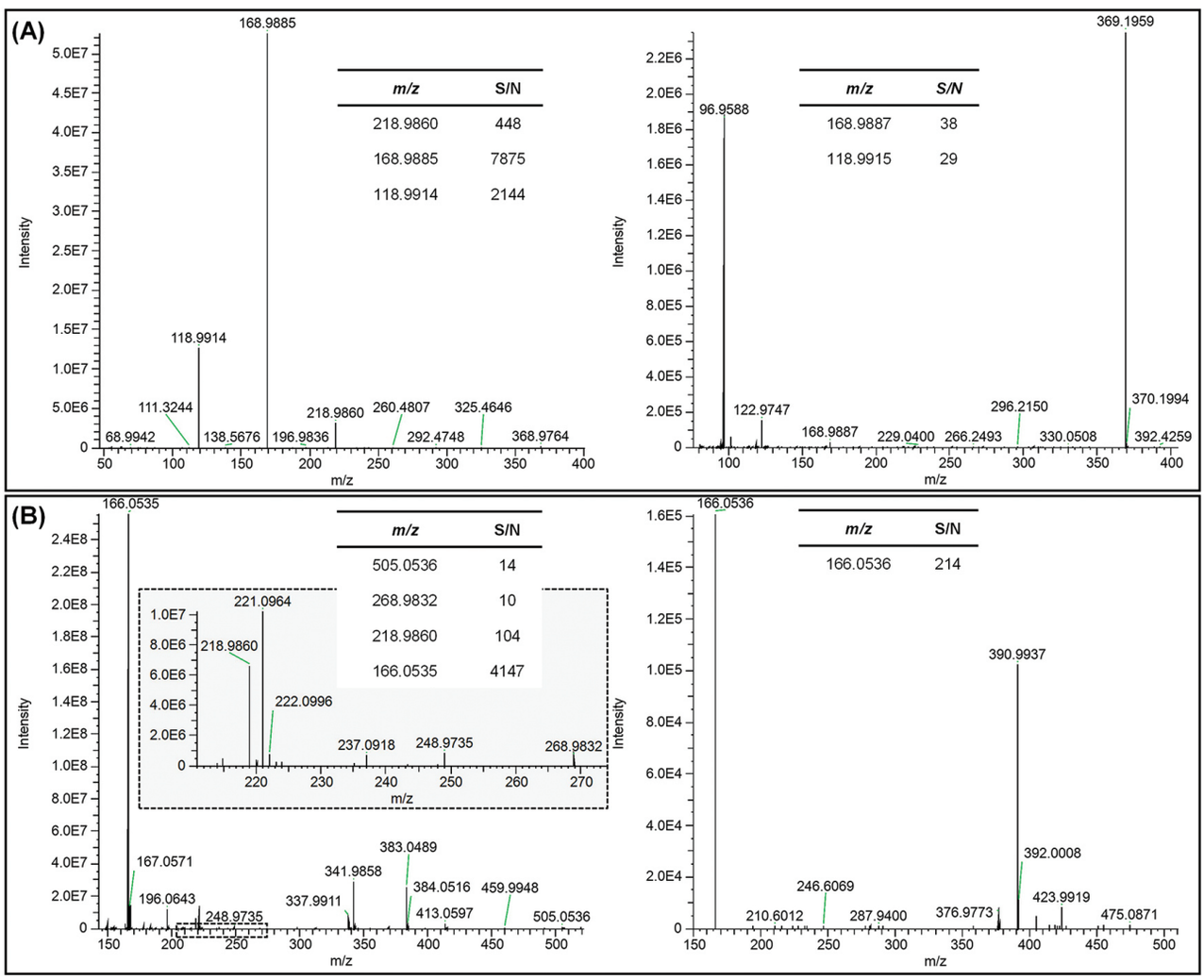


Fig. 6 - Confronto degli spettri di massa tandem per i precursori PFAS (A) m/z=368,9773 e (B) m/z=519,0817 nelle configurazioni LCxLC (colonna di sinistra) *vs* LC-HRMS (colonna di destra). I rapporti segnale-rumore (S/N) sono riportati per i principali frammenti diagnostici tra gli spettri

identificazione delle strutture PFAS verso una maggiore comprensione e conoscenza del complesso spazio chimico di questa famiglia di composti.

Nel caso dell'analisi delle miscele AFFF qui menzionate, questo approccio ha permesso di identificare 12 serie omologhe di PFAS, compresi composti appartenenti alle serie degli acidi perfluoroalchilcarbossilici (PFACAs), acidi perfluoroalchilsolfonici (PFASAs), (*N*-pentafluoro(5)solfuro)-perfluoroalcani sulfonati (SF5-PFASAs), *N*-sulfopropildimetilammoniopropil perfluoroalcansulfonammidi (*N*-SPAmP-FASA), e *N*-carbossimetildimetilammoniopropil perfluoroalcansulfonammidi (*N*-CMAmP-FASA). In aggiunta, sono state identificate per la prima volta nei campioni analizzati le serie omologhe relative ad aldeidi perfluoroalchiliche e PFASA clorurati.

Ringraziamenti

Ringraziamo vivamente il Prof. Andrea F.G. Gargano e il Prof. Saer Samanipour dell'Istituto di Scienze Molecolari "van't Hoff" dell'Università di Amsterdam per la loro collaborazione a supporto dei risultati di questa attività di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

[1] Z. Wang *et al.*, *Environmental Science & Technology*, **55**(23), DOI: **10.1021/acs.est.1c06896**.

[2] G. Ungherese, **https://www.greenpeace.org/italy/storia/26119/pfas-analisi-acqua-potabile-in-tutte-le-regioni-d-italia/**, accessed: Mar. 15, 2025.

[3] **https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32020L2184**, accessed: Mar.

14, 2025.
[4] https://eur-lex.europa.eu/eli/reco/2022/1431/oj/eng, 2022.
[5] H. Joerss, F. Menger, *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 2023, **40**, 100775, DOI: 10.1016/j.cogsc.2023.100775.
[6] K. Gao *et al., TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, **133**, 116114, DOI: 10.1016/j.trac.2020.116114.
[7] B. Bugsel, J. Zweigle, C. Zwiener, *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 2023, **40**, e00216, DOI: 10.1016/j.teac.2023.e00216.
[8] J.A. Charbonnet *et al., Environ. Sci. Technol. Lett.*, 2022, **9**(6), DOI: 10.1021/acs.estlett.2c00206.
[9] K.A. Barzen-Hanson *et al., Environ. Sci. Technol.*, 2017, **51**(4), 2047, DOI: 10.1021/acs.est.6b05843.
[10] M. Liu, G. Munoz *et al., Environ. Sci. Technol.*, 2022, **56**(2), 885, DOI: 10.1021/acs.est.1c04798.
[11] S.R. Newton *et al., Environ. Sci. Technol. Lett.*, 2025, **12**(2), 104, DOI: 10.1021/acs.estlett.4c00930.
[12] X.Z. Niu, L. Abrell *et al., J. Chromatogr. A*, 2022, **1664**, 462817, DOI: 10.1016/j.chroma.2022.462817.
[13] R. Montes, R. Rodil *et al., Anal. Bioanal. Chem.*, 2020, **412**(20), 4849, DOI: 10.1007/s00216-020-02434-w.
[14] B.W.J. Pirok, A.F.G. Gargano, P.J. Schoenmakers, *Separation Science*, 2018, **41**(1), 68, DOI: 10.1002/jssc.201700863.
[15] D.R. Stoll, P.W. Carr, *Anal. Chem.*, 2017, **89**(1), 519, DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03506.
[16] L. Renai, M. Del Bubba *et al., Anal. Chim. Acta*, 2022, **1232**, 340485, DOI: 10.1016/j.aca.2022.340485.
[17] L. Renai, M. Del Bubba *et al., Science of the Total Environment*, 2024, **952**, 175908, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.175908.

Non-target LCxLC-HRMS for PFAS Analysis

Two-dimensional liquid chromatography (LCxLC) combined with high-resolution mass spectrometry (HRMS) is a powerful analytical method for analyzing complex samples and identifying both known and unknown structures. This study highlights the benefits of the LCxLC-HRMS technique for the non-target identification of poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS).

Anton Paar

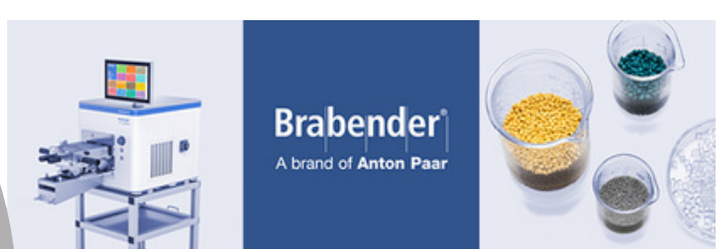
SOLUZIONI AVANZATE PER LAVORAZIONE E ANALISI DEI POLIMERI

Sviluppa nuovi prodotti e formulazioni, valuta la qualità delle materie prime e dell'imballaggio sul prodotto finito, monitora l'efficienza del processo, con strumenti per l'analisi chimica e la caratterizzazione fisico-meccanica.

Scopri la gamma di soluzioni Brabender, ora parte del portfolio Anton Paar, per analisi complete di prodotti polimerici e molto altro.

SCARICA SUL SITO L'E-BOOK GRATUITO!

- Massima continuità operativa
- Webshop online
- Supporto di tecnici certificati sul territorio



www.anton-paar.com

Martina Galletto, Alberto Salomone
Dipartimento di Chimica
Università di Torino
martina.galletto@unito.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.20

PFAS E BIOMONITORAGGIO PER LA SALUTE PUBBLICA

I PFAS sono una classe di composti chimici sintetici che tendono ad accumularsi nei fluidi e nei tessuti del corpo umano. Diversi effetti tossici sono stati riportati in associazione ad alti livelli di esposizione. Il biomonitoraggio su sangue si configura, quindi, come uno strumento fondamentale al servizio delle politiche di salute pubblica. Il microcampionamento di tipo Dried Blood Spots (DBS) rappresenta un approccio innovativo e vantaggioso per questo scopo.

Introduzione

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche, indicate con l'acronimo PFAS, rappresentano una classe di composti chimici di sintesi ubiquitari nel mondo moderno. I PFAS sono persistenti nell'ambiente e tendono a bioaccumularsi nei fluidi e nei tessuti umani ed animali.

Dal punto di vista della struttura chimica, i PFAS sono costituiti da uno scheletro carbonioso caratterizzato da saturazioni degli atomi di carbonio con atomi di fluoro e dalla presenza di un gruppo funzionale, solitamente un acido carbossilico o un acido solfonico, al termine della catena (Fig. 1) **[1]**. La peculiare caratteristica molecolare definisce le proprietà fisiche e chimiche dei PFAS, le quali ne hanno decretato l'intenso impiego per una vasta gamma di applicazioni a partire dagli anni Quaranta in molti prodotti di consumo e settori industriali, quali elettronico, aerospaziale, militare, tessile e dell'automotive. Tali composti, infatti, presentano lipofobicità e idrofobicità al tempo stesso; inoltre, grazie al legame carbonio-fluoro sono altamente resistenti alla degradazione termica **[2]**.

L'*allarme PFAS* è scattato all'inizio del ventunesimo secolo quando due delle più conosciute molecole, l'acido perfluoroottansolfonico (PFOS) e l'acido perfluoroottanoico (PFOA), sono state rilevate a concentrazioni quantificabili in parti per miliardo (ppb) in campioni biologici umani. Ricercatori e scienziati hanno iniziato, di conseguenza, ad indagare i possibili effetti tossici provocati dalla presenza di PFAS nell'organismo, evidenziando poi il fatto che, a causa di elevata persistenza, stabilità e tendenza al bioaccumulo, il valore di emivita nel sangue può raggiungere anche un intervallo di tempo pari a otto anni per alcune molecole, influendo ulteriormente sugli aspetti avversi per la salute umana **[3]**. È comprensibile, quindi, come ai PFAS sia valsa la denominazione di '*forever chemicals*'.

Tossicità ed effetti avversi per la salute umana

In letteratura sono riportati numerosi studi inerenti ai potenziali effetti tossici dei PFAS sulla salute umana. In particolare, alcuni studi epidemiologici hanno cercato di correlare le concentrazioni di PFAS rilevate su sangue umano ai problemi di salu-

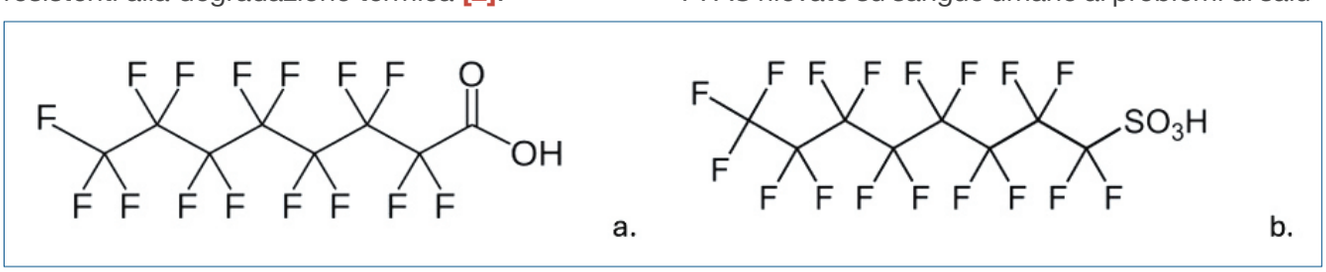


Fig. 1 - Molecole di acido perfluoroottanoico (a) e di acido perfluoroottansolfonico (b)

te dei soggetti appartenenti alla coorte analizzata. Dai più recenti dati pubblicati sono emersi diversi effetti correlati all'esposizione all'agente PFOA [4]: dislipidemia, con particolare riferimento al colesterolo; ipertensione; alterazioni a livello tiroideo; cancerogenicità renale e testicolare; immunosoppressione. Inoltre, è stato ampiamente dimostrato come i PFAS siano in grado di attraversare la barriera placentare nelle donne in gravidanza, provocando così effetti avversi sul futuro nascituro, tra i quali, possibili ritardi nella crescita e nello sviluppo fisico e mentale.
Alla luce dei dati sperimentali condotti sulla valutazione della cancerogenicità dei due composti più studiati, PFOA e PFOS, nel novembre 2023 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha inserito il PFOA nel Gruppo 1 dei "cancerogeni per l'uomo", mentre il PFOS è stato classificato come "possibilmente cancerogeno" all'interno del Gruppo 2B.

Esposizione dell'uomo a fonti di PFAS

L'organismo umano può essere esposto ad agenti xenobiotici, incluse le sostanze per- e polifluoroalchiliche, attraverso tre vie.
Specificatamente, l'incorporazione di PFAS può aver luogo principalmente secondo le seguenti modalità [5]: ingestione di acqua potabile e di cibi contaminati; inalazione di polveri sia *indoor* sia *outdoor*; contatto dermico con tessuti contenenti i composti in questione. Mentre le prime due vie sono riconducibili soprattutto ad un tipo di esposizione non-occupazionale, la terza può essere tipica di mansioni che riguardano lavoratori altamente esposti ad agenti fluoro-chimici, come ad esempio i vigili del fuoco e i tecnici degli impianti sciistici.

Human Biomonitoring (HBM)

Il biomonitoraggio umano (*Human Biomonitoring*, HBM) si configura come uno strumento di notevole efficacia e beneficio al fine di caratterizzare i livelli di contaminanti ambientali e di tossine esogene presenti nell'organismo, e di offrire quindi informazioni utili per lo sviluppo di politiche di salute pubblica. Esso offre la possibilità di monitorare longitudinalmente le concentrazioni di un pannello di molecole selezionate durante un arco temporale predefinito.
La matrice di elezione sulla quale effettuare le analisi è il sangue, il quale a seguito dell'incorporazione degli xenobiotici attraverso le vie di esposizione illustrate in precedenza, porta ad avere nel circolo sanguigno, in forma legata o libera, quantità di agenti tossici che possono essere facilmente identificati e quantificati [6].
Negli ultimi vent'anni, diversi programmi di biomonitoraggio su larga scala sono stati implementati negli Stati Uniti e in Europa per caratterizzare i livelli di alcuni contaminanti organici persistenti, come i pesticidi organoclorurati e i ritardanti di fiamma bromurati. I biomonitoraggi relativi alle sostanze per- e polifluoroalchiliche sono stati attuati in misura maggiore nel Nord America, luogo in cui si è iniziato a prendere coscienza sulla reale entità dell'*emergenza PFAS*. In Europa, invece, è nato nel 2020 un ambizioso progetto, l'*Human Biomonitoring for Europe* (HBM4EU), il quale si è prefissato l'obiettivo di armonizzare le procedure di biomonitoraggio di sostanze chimiche [7]. Tra queste, molta attenzione è stata dedicata allo studio dell'esposizione ai PFAS per rintracciare i fattori determinanti che incidono sui livelli di concentrazione e per stabilire dal punto di vista tossicologico la relazione dose-effetto; in tal modo, si conta di poter fornire un supporto nella ridefinizione delle politiche regolatorie.

Selezione del pannello di analiti

L'insieme delle sostanze per- e polifluoroalchiliche è molto ampio. Per quelli che sono gli scopi del biomonitoraggio, le molecole di cui è utile avere dati epidemiologici sono quelle a cui sono stati associati i maggiori effetti avversi per la salute dell'uomo e che sono state misurate ad alte concentrazioni in passato, richiedendo quindi una valutazione della loro variazione nel corso del tempo. Le due principali molecole di interesse sono PFOA e PFOS, a cui si aggiungono PFHxS e PFNA in quanto le regolamentazioni in ambito alimentare gestite dall'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) hanno stabilito i limiti di legge in merito a queste quattro molecole. Il *National Academies of Science, Engineering, and Medicine* (NASEM) nel 2022 ha pubblicato una guida molto dettagliata circa gli aspetti clinici sull'esposizione e l'analisi di PFAS (*Guidance on PFAS Exposure, Te-*

Fig. 2 - Biomonitoraggio di una coorte di soggetti attraverso l'analisi di campioni DBS

sting, and Clinical Follow-up), dove viene suggerito di misurare 9 PFAS nei campioni di plasma o siero, ovvero MeFOSAA, PFHxS, PFOA (isomeri lineare e ramificato), PFDA, PFUnDA, PFOS (isomeri lineare e ramificato), e PFNA **[8]**.

Tuttavia, l'inclusione dei PFAS emergenti, quali GenX e ADONA, permetterebbe di ottenere un quadro di esposizione più completo in termini qualitativi poiché tali molecole stanno sostituendo gradualmente i *legacy* PFAS nei processi produttivi e dal punto di vista epidemiologico è utile apprendere se questo passaggio abbia una reale ripercussione sul grado di esposizione dei soggetti campionati.

Determinazione di PFAS su matrice ematica

Il sangue liquido può essere analizzato come sangue intero, plasma o siero. Nel caso specifico dei PFAS, questi ultimi due rappresentano le matrici solitamente trattate a causa della forte affinità di legame delle molecole con le proteine, in particolare con l'albumina sierica e le proteine che legano gli acidi grassi, ragione per cui si dovrebbero rintracciare nella frazione liquida del sangue. In realtà, i PFAS hanno proprietà chimico-fisiche diverse tra di loro che impattano direttamente sull'affinità di legame con i componenti del sangue. Sono ancora in corso approfonditi studi sulla distribuzione dei PFAS al fine di garantire una corretta caratterizzazione dei loro livelli e di fornire un fattore di conversione che metta in relazione la concentrazione analizzata su sangue intero con quella relativa al plasma/siero **[9]**.

I metodi analitici per la determinazione della dose interna di PFAS si basano sulla cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa in modalità *selected reaction monitoring* (SRM). Molti metodi sviluppati garantiscono un'ottima sensibilità (con limiti di rilevabilità uguali o inferiori a 0,05 ng/mL) a partire da un campione di volume di sangue compreso tra 50 e 300 µL.

Dried Blood Spots (DBS) come approccio di campionamento alternativo per il biomonitoraggio

Il microcampionamento quantitativo mediante Dried Blood Spots (DBS) si basa sul prelievo di una goccia di sangue capillare dal dito e sulla sua deposizione su un dispositivo che permette di ottenere un campione di volume noto compreso tra 10 e 50 µL di sangue essiccato su un supporto di materiale cellulosico o polimerico (Fig. 2).

I vantaggi associati ai DBS sono molteplici **[10]**:

- il campionamento può essere effettuato senza la presenza di personale sanitario qualificato, anche da casa o in luoghi appositamente allestiti;
- la micro-invasività rende la tecnica maggiormente attrattiva, soprattutto per i bambini ed i soggetti fragili, permettendo anche di compiere campionamenti longitudinali ad intervalli di tempo regolari senza provocare stress e dolore alle persone coinvolte;
- la stabilità degli analiti nella matrice essiccata richiede minori precauzioni legate al trasporto ed alla conservazione dei campioni;
- il minor volume di campione implica un notevole risparmio nell'utilizzo dei reagenti, perfettamente in linea con i principi della *Green Analytical Chemistry*.

Nonostante i benefici illustrati, ad oggi le maggiori azioni di biomonitoraggio di PFAS in popolazioni selezionate si basano sul campionamento tradizionale di sangue venoso e sulla successiva analisi di plasma o siero.

Fig. 3 - Workflow della procedura di estrazione per l'analisi di PFAS su campioni DBS da 10 µL

Nello studio pubblicato dal nostro gruppo di ricerca, *Development and validation of the UHPLC-MS/MS method for the quantitative determination of 25 PFAS in dried blood spots* **[11]**, è stato sviluppato e validato un metodo analitico UHPLC-MS/MS per la determinazione di un pannello di 25 PFAS, sia *legacy* sia *emerging* (Fig. 2). La procedura utilizza volumi di sangue di 10 µL ottenuti con il dispositivo di microcampionamento *Capitainer®B*, il quale garantisce un prelievo quantitativo grazie ad un apposito sistema microfluidico.

Il protocollo estrattivo è stato ottimizzato attraverso un Design of Experiment allo scopo di massimizzare la resa estrattiva. L'estrazione avviene sonicando per 30 minuti a temperatura ambiente gli spot immersi in 500 µL di metanolo, a cui fa seguito la centrifugazione dell'estratto e la sua pre-concentrazione prima dell'iniezione (Fig. 3). I valori di LOD raggiunti sono compresi tra 0,4 ng/mL e 1,0 ng/mL. Tali limiti di rilevabilità sono comparabili con quelli raggiungibili con i volumi dalle 5 alle 30 volte superiore tipici del sangue venoso.

Perciò, i DBS offrono l'opportunità di un loro utilizzo per scopi tossicologici ed epidemiologici con la potenzialità di poter analizzare un ampio spettro di molecole, concedendo così la possibilità di pianificare degli studi focalizzati sull'impatto sulla salute umana a diversi momenti e gradi di esposizione grazie alla semplicità delle fasi pre-analitiche di raccolta, trasporto e conservazione dei campioni biologici.

È fondamentale, in questa ottica di valutazione quantitativa dell'esposizione, la validazione delle metodiche analitiche, accompagnate da materiali di riferimento e da campioni di controllo e di qualità per esibire dati accurati e precisi.

La microinvasività del prelievo per i DBS si presta perfettamente ai fini valutativi della salute pubblica. Infatti, mentre per scopi prettamente medici i pazienti sono più proni a ripetuti prelievi di sangue e raccolte di urina, la popolazione generale potrebbe non essere così accondiscendente per il monitoraggio biologico. Da qui deriva quindi l'enorme supporto offerto dai DBS come inestimabile risorsa per il biomonitoraggio umano su larga scala di xenobiotici ambientali, prime fra tutte le sostanze perfluoroalchiliche.

Definizione dei livelli di concentrazione di allerta dei PFAS nel sangue

Un aspetto cruciale legato al biomonitoraggio dei PFAS è l'interpretazione del risultato, ovvero, una volta quantificati i livelli nella matrice ematica, è necessario comprendere la probabilità di eventuali effetti avversi per la salute.

Nel 2016 la *German Human Biomonitoring Commission* (HBM-C) ha pubblicato una dichiarazione nella quale vengono comunicati i valori di concentrazione di PFOA e di PFOS appellati come 'HBM-I values', ovvero le concentrazioni rilevate in materiale biologico umano al di sotto del quale non sono attesi effetti avversi per la salute. Successivamente, nel 2019 sono stati pubblicati gli 'HBM-II values', da intendersi come le concentrazioni oltre le quali la salute umana potrebbe essere compromessa **[12]** (Tab. 1).

È quindi chiaro come i LOD ottenuti nel nostro recente lavoro (PFOA 1,0 ng/mL; PFOS 0,4 ng/mL) possano essere idonei a verificare la presenza di queste molecole ai livelli ritenuti pericolosi per la salute umana.

Molecola	HBM – I values	HBM – II values	HMB – II (donne in gravidanza)
PFOA	2 ng/mL	10 ng/mL	5 ng/mL
PFOS	5 ng/mL	20 ng/mL	10 ng/mL

Tab. 1 - Valori di concentrazioni di allerta di PFOA e PFOS quantificati su plasma o siero secondo la HBM-C

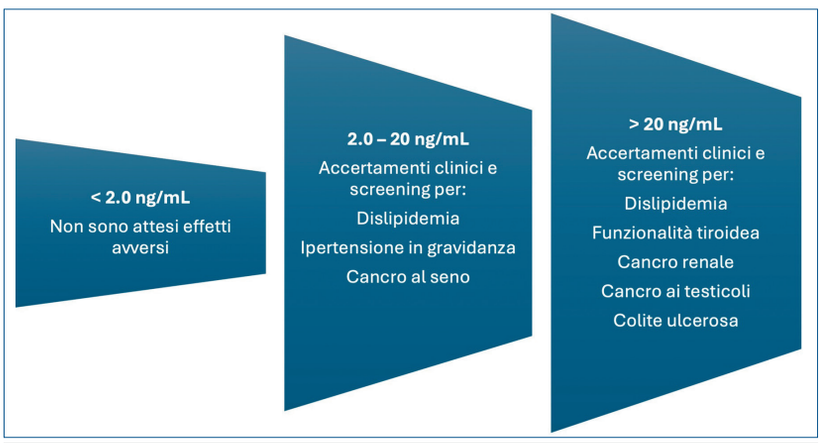


Fig. 4 - Accertamenti clinici raccomandati dalla guida NASEM in relazione alla somma delle concentrazioni su plasma/siero delle 9 molecole del pannello

Tuttavia, le linee guida forniscono valori in riferimento alla matrice liquida plasmatica o sierica. Pertanto, sarebbe utile verificare la correlazione delle concentrazioni quantificate su plasma, sangue intero e DBS per ogni composto analizzato per determinare un eventuale fattore di conversione.
La guida fornita dal NASEM, come già citato, considera nel proprio pannello nove molecole da quantificare, prevedendo poi di sommare le concentrazioni rilevate di ciascuno. Sia nel caso di risultati compresi tra 2,0 e 20 ng/mL, sia laddove la somma degli analiti target sia superiore a 20 ng/mL, sono raccomandati degli accertamenti clinici con un maggior livello di allerta nell'ultimo caso.
La somma delle concentrazioni delle nove molecole in esame inferiore a 2,0 ng/mL inquadra, invece, uno scenario di esposizione di *background* **[13]**, ovvero data dall'utilizzo quotidiano di oggetti contenenti PFAS riconducibile ad una esposizione non-occupazionale. La Fig. 4 illustra i provvedimenti clinici proposti sulla base della quantificazione risultante.
Al fine di garantire un risultato affidabile e riproducibile, per il futuro è auspicabile una standardizzazione delle metodiche analitiche affiancata da programmi di valutazione esterna di qualità. Inoltre, è di fondamentale importanza avere una precisa indicazione circa la quantificazione degli analiti scelti in relazione al tipo di matrice. In questo modo, ci potrà essere concordanza tra i programmi di biomonitoraggio condotti su matrice plasmatica e quelli basati sul sangue intero.

BIBLIOGRAFIA

[1] C.M. Taylor, M.C. Breadmore, N.L. Kilah, *Chemistry-Methods*, 2024, **4**, e202300017.
[2] L.G.T. Gaines, *Am. J. Ind. Med.*, 2023, **66**, 353.
[3] R.A. Brase, E.J. Mullin, D.C. Spink, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 995, DOI: **10.3390/ijms22030995**.
[4] J. Zodrow, U. Vedagiri *et al., Remediat. J.*, 2022, **32**, 29.
[5] S. Poothong, E. Papadopoulou *et al., Environ Int.*, 2020, **134**, 105244.
[6] S.A. Batterman, S. Chernyak, S. Feng-Chao, *Frontiers in Genetics*, 2016, **7**, 64.
[7] M. Uhl, G. Schoeters, *et al., International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2023, **250**, 114168.
[8] W. Dui, M.P. Smith, S.H. Bartock, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2024, **416**, 6333.
[9] S. Poothong, C. Thomsen *et al., Environmental Science & Technology*, 2017, **51**(22), 13388.
[10] J.D. Freeman, L.M. Rosman *et al., Clinical Chemistry*, 2018, **64**(4), 656.
[11] M. Galletto, C. Ververi, M. Massano *et al., Anal. Bioanal. Chem.*, 2024, **416**, 5671.
[12] M. Schümann, H. Lilienthanl, J. Hölzer, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2021, **63**, 356.
[13] J. Downs, N. Nacca *et al., Toxicology Communications*, 2024, **8**(1), DOI: **10.1080/24734306.2024.2349474**.

PFAS and Biomonitoring for Public Health

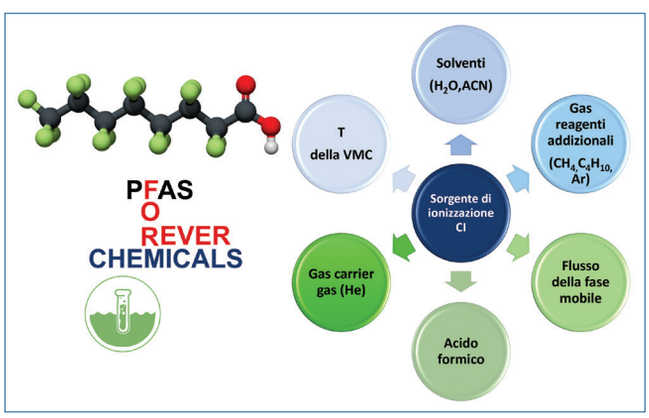
PFAS are a class of synthetic chemical compounds that tend to bioaccumulate in human body fluids. Several toxic effects have been reported in association with high levels of exposure. Blood biomonitoring thus emerges as a fundamental tool for public health policies. Dried Blood Spots (DBS) microsampling represents an innovative and advantageous approach for this purpose.

Adriana Arigò
Dipartimento di Scienze Pure e Applicate (DiSPeA)
Università di Urbino Carlo Bo
adriana.arigo@uniurb.it
https://www.uniurb.it/persone/adriana-arigo

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.25

PFAS: I CONTROVERSI "*FOREVER CHEMICALS*"

***Le sostanze per- e polifluoroalchiliche sono definite "forever chemicals" per il loro carattere bioaccumulabile che comporta significativi rischi per la salute. La ricerca condotta è stata finalizzata a valutare i parametri (gas reagenti, presenza di acqua e acido formico come componenti della fase mobile cromatografica e flusso) coinvolti nella ionizzazione chimica negativa dei PFAS accoppiata alla LC tramite interfaccia* liquid electron ionization.**



Introduzione

Chimica dei PFAS

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) rappresentano un gruppo esteso di composti alifatici perfluorurati sintetici (>3000) noti come "forever chemicals" a causa della loro persistenza nell'ambiente. Queste sostanze organiche fluorurate, note anche come "contaminanti preoccupanti" (*contaminant of concern*, COC) e come inquinanti organici persistenti (*persistent organic pollutants*, POP), vengono prodotte in vari processi industriali, causando conclamati rischi per l'ambiente e la salute **[1]**.

I composti PFAS appartengono a diverse categorie di sostanze chimiche fluorurate lineari/ramificate e cicliche con proprietà fisico-chimiche distinte quali lipofilia, idrofobia, oleofobia ed emivita prolungata. Sono stati ampiamente utilizzati in vari settori industriali a partire dagli anni Cinquanta grazie anche alla loro eccezionale stabilità termica derivante dalla presenza del legame carbonio-fluoro (C-F) **[2]**. La Fig. 1 illustra l'acido perfluoroottansolfonico (PFOS) come esempio di struttura dei PFAS non polimerici, che comprende una coda fluorurata idrofobica e una testa polare idrofila. La coda idrofobica contiene legami C-C posizionati centralmente, circondati da legami C-F, e può essere costituita da un numero variabile di atomi di carbonio e fluoro. I composti con catene carboniose fino a cinque atomi sono considerati a catena corta, da sei atomi di carbonio si parla di catena lunga. La testa idrofila contiene gruppi polari come solfonati, carbossilati e fosfati, dando origine a categorie distinte di composti PFAS, rispettivamente perfluorosolfonati, perfluorocarbossilati e perfluorofosfati **[3]**.

L'acronimo PFAS dovrebbe, quindi, includere una famiglia di composti che soddisfano questi criteri:

- sostanze perfluoroalchiliche, in cui tutti gli atomi di idrogeno legati agli atomi di carbonio nella sostanza non fluorurata sono stati sostituiti da atomi di fluoro, ad eccezione di quegli atomi di idrogeno la cui sostituzione modificherebbe la natura di eventuali gruppi funzionali presenti;
- sostanze polifluoroalchiliche, in cui tutti gli atomi di idrogeno legati ad almeno un atomo (ma non tutti) di carbonio sono stati sostituiti con atomi di fluoro.

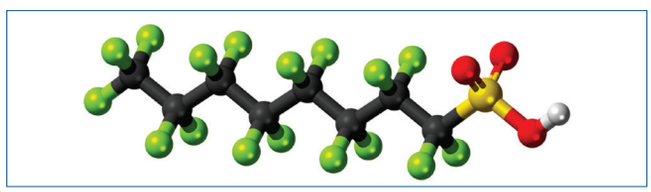


Fig. 1 - Struttura dell'acido perfluoroottansolfonico

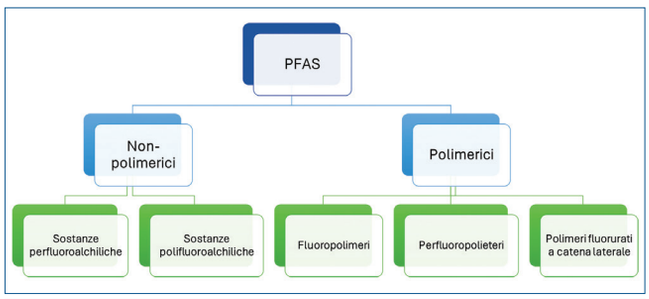


Fig. 2 - Classificazione gerarchica dei PFAS

Più in generale, la famiglia dei PFAS può essere suddivisa in due sottogruppi principali: polimerici e non polimerici (Fig. 2).

Impiego dei PFAS

Grazie alle loro caratteristiche chimiche, i PFAS sono ampiamente utilizzati nei prodotti per la casa, come imballaggi per alimenti e pentole antiaderenti, nonché in contesti industriali di produzione, tra cui tensioattivi, tessuti, abbigliamento, additivi per rivestimenti, detergenti e semiconduttori.
La forza del legame C-F contribuisce alla loro resistenza alla degradazione e li rende bioaccumulabili [4].
I PFAS sono ampiamente segnalati a livello globale in contesti ambientali e ora sono comunemente rilevati in acqua, aria, suolo e animali a causa delle loro proprietà fisico-chimiche, dell'uso diffuso nei prodotti commerciali, della persistenza ambientale e della mobilità fino alla contaminazione delle falde acquifere [5]. È generalmente accettato che l'acqua potabile, l'aria e l'assunzione di alimenti di origine vegetale e animale siano le principali vie di esposizione degli esseri umani ai PFAS, che rappresentano una seria preoccupazione per la salute umana, inducendo potenzialmente alterazioni nello sviluppo, nel sistema endocrino, nell'immunotossicità e nell'epatotossicità [6].

Prospettiva storica dei PFAS

La storia dei PFAS risale agli anni Trenta, quando il politetrafluoroetilene (PTFE) fu scoperto come risultato della ricerca chimica condotta da DuPont sui refrigeranti fluorurati. Il PTFE fu poi commercializzato come Teflon nel 1947 e il metodo della fluorurazione elettrochimica fu utilizzato per preparare i PFAS. La società 3M iniziò a produrre composti a base di PFOS nel 1949, realizzando una miscela di catene di carbonio pari e dispari. Nel 1976, l'acido perfluorooctanoico (PFOA) fu rilevato per la prima volta nel siero del sangue umano [7].
Ci vollero altri due decenni prima che emergessero i dati sulla tossicità dei PFAS e dei composti correlati, spingendo l'Agenzia di Protezione Ambientale degli Stati Uniti (*United States Environmental Protection Agency*, EPA) a indagare sulla loro tossicità e sulla loro distribuzione. Il millennio successivo portò a decisioni epocali sul destino dei PFAS e iniziò con l'eliminazione graduale della produzione di PFAS da parte della 3M. Dal 2002 al 2007, l'EPA ha elaborato nuove importanti norme sugli 88 composti PFAS esistenti, limitando la futura produzione e importazione di questi composti e, nel 2007, ha aggiornato le normative vietando altri 183 PFAS e interrompendone la produzione negli Stati Uniti.
Nel 2009, il PFOA e i composti correlati sono stati elencati come inquinanti organici persistenti (POP) ai sensi dell'Allegato B della Convenzione di Stoccolma, limitando l'uso di PFOS nei settori dei semiconduttori e della placcatura dei metalli. Circa un decennio dopo, solo la Cina ha continuato la produzione ed è diventata un produttore e consumatore leader di PFOS a causa della domanda. Nel 2019 e nel 2022, PFOA, PFHxA e composti simili sono stati inclusi nell'elenco dei POP della Convenzione di Stoccolma.

Tecniche analitiche convenzionali per l'analisi dei PFAS

I recenti progressi nei metodi analitici hanno migliorato significativamente l'estrazione e la quantificazione dei PFAS in diverse matrici, con conseguente rilevamento più accurato e sensibile, contribuendo a una migliore comprensione della loro prevalenza e del loro impatto in vari contesti ambientali, industriali e biologici.
È degno di nota che la maggior parte dei PFAS elencati dall'EPA sono rilevabili mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem con ionizzazione elettrospray (LC-ESI-MS/MS) [8]. Nel regno dei PFAS, esistono anche PFAS volatili analizzabili mediante gascromatografia [9].
L'estrazione in fase solida (SPE) è una tecnica versatile di preparazione dei campioni ampiamente utilizzata per isolare i PFAS da matrici solide e liquide. Comporta l'uso di un materiale adsorbente solido per separare e concentrare i composti target.

Questo metodo è particolarmente vantaggioso per isolare i PFAS da campioni ambientali e biologici complessi grazie alla sua elevata selettività ed efficienza. La microestrazione in fase solida (SPME) rivoluziona il processo, integrando campionamento, estrazione, pulizia e arricchimento in un unico passaggio. Ciò si traduce in un metodo di analisi altamente efficiente e rapido che semplifica l'intera procedura di preparazione del campione.

I nuovi approcci per l'analisi dei PFAS

Ionizzazione chimica

La spettrometria di massa a ionizzazione chimica (CI-MS) è un metodo di ionizzazione *soft* che prevede la ionizzazione di una molecola tramite una reazione con ioni reagente. Nella CI, un gas reagente (comunemente metano, isobutano o ammoniaca) viene introdotto nella sorgente ionica, dove viene ionizzato, in genere tramite impatto elettronico. Gli ioni risultanti reagiscono quindi con le molecole campione, portando alla formazione di ioni molecolari e ioni frammento, principalmente tramite meccanismi di trasferimento protonico.

La tecnica di ionizzazione chimica impiega una sorgente strettamente correlata a quella della ionizzazione elettronica (EI), ma specificamente progettata per funzionare a pressioni più elevate di circa 1 torr **[10]**. Questo design distinto consente un livello di frammentazione relativamente basso e la formazione di ioni molecolari, rendendo la CI utile nell'elucidazione strutturale e nell'identificazione di molecole organiche di piccole e medie dimensioni. A polarità negativa è particolarmente preziosa per l'analisi di composti contenenti atomi o gruppi elettronegativi e in varie applicazioni analitiche in cui sensibilità e selettività risultino essere cruciali **[11]**.

Liquid Electron Ionization

La *Liquid Electron Ionization* (LEI) è un'interfaccia innovativa concettualizzata da A. Cappiello e coll. **[12]**, sviluppata per connettere la cromatografia liquida alla ionizzazione elettronica, e successivamente impiegata anche con la ionizzazione chimica (CI) **[13]**.

La Fig. 3 mostra lo schema dettagliato dell'interfaccia LEI che include tre componenti principali:

1) un connettore liquido-gas per l'introduzione del flusso di gas elio;

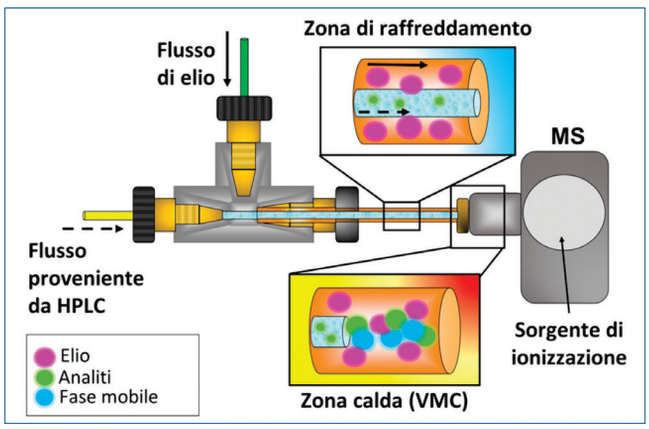


Fig. 3 - Schema dettagliato dell'interfaccia LEI

2) un gap di raffreddamento per separare la regione di vaporizzazione calda dal connettore;
3) una zona di conversione liquido-gas (microcanale di vaporizzazione, VMC) dove l'eluato vaporizza e si mescola con l'elio.

Nella tecnica LEI, la trasformazione dell'eluato in gas avviene prima che gli analiti entrino nella sorgente ionica. Questo processo è fondamentale poiché aiuta a mantenere l'integrità chimica dei composti e a conservare le informazioni cromatografiche e, soprattutto, consente l'acquisizione di spettri EI ricercabili in libreria. L'eluato cromatografico subisce una vaporizzazione a pressione atmosferica all'interno di un microcanale di vaporizzazione, che è strettamente collegato alla sorgente EI. Questo microcanale, appositamente progettato, svolge la funzione essenziale di separare il processo di vaporizzazione dalla successiva fase di ionizzazione, assicurando che ogni fase avvenga in modo efficiente.

Un video esplicativo sul funzionamento dell'interfaccia LEI è disponibile sulla piattaforma web YouTube al link **https://www.youtube.com/watch?v=ZzLRmvcnxcg**. Dalla sua ideazione a oggi, l'interfaccia LEI ha ampiamente dimostrato di consentire la corretta vaporizzazione dei composti prima di raggiungere la sorgente di ionizzazione sottovuoto, EI o CI, e ha prodotto validi risultati in numerosi ambiti di applicazione **[13]**.

L'EPA statunitense utilizza principalmente protocolli LC-ESI-MS/MS per la rilevazione dei PFAS a causa dell'elevata sensibilità di questa tecnica. Metodi analitici alternativi per l'analisi dei PFAS si basano sulla ionizzazione chimica (CI). Conven-

zionalmente, le sorgenti CI sono accoppiate alla GC e il meccanismo di ionizzazione è influenzato principalmente dal tipo di gas reagente utilizzato, mentre il flusso del gas reagente (2 mL/min) e la temperatura della sorgente ionica (250 °C e 150 °C, rispettivamente per CI positiva e negativa) sono generalmente parametri predefiniti. La tecnica CI in modalità negativa (NCI) offre diversi vantaggi, come un migliore rapporto segnale/rumore dovuto a una maggiore selettività verso molecole elettron-attrattive. La NCI si verifica quando una molecola cattura un elettrone con energia cinetica inferiore, infatti il ruolo preliminare del gas reagente è quello di ridurre l'elevata energia degli elettroni, piuttosto che fornire uno ione reagente. Gli spettri sono caratterizzati da una frammentazione limitata e da ioni molecolari. Le tecniche di ionizzazione soft, come la CI, stanno quindi riscuotendo un rinnovato interesse, dimostrando i loro vantaggi e la loro idoneità in diversi campi, che vanno dall'ambiente e dalla biologia all'alimentazione, grazie all'elevata sensibilità e specificità verso i composti contenenti ioni elettronegativi e specifici gruppi funzionali. Il forte carattere elettrofilo dei PFAS è dato dalla presenza di F e del gruppo carbossilico terminale, rendendo questi composti sensibili alle modalità NCI piuttosto che a quelle EI o PCI.

Valutazione dei parametri implicati nella ionizzazione chimica negativa dei PFAS e metodo UHPLC-LEI-NCI-MS

Considerata l'elevata selettività della CI per i composti alogenati **[14]**, nello studio condotto presso il laboratorio LC-MS del Università di Urbino Carlo Bo (**https://www.linkedin.com/company/lc-ms-group/**), un sistema UHPLC è stato accoppiato a una sorgente CI, utilizzando l'interfaccia LEI, per l'analisi di cinque PFAS selezionati (acido perfluorotridecanoico (PFTrDA); acido perfluorododecanoico (PFDoDA); acido perfluorodecanoico (PFDA); acido perfluorononanoico (PFNA) e perfluorottanoico (PFOA)) **[15]**.

È stato quindi necessario valutare come diversi parametri influenzassero l'efficienza di ionizzazione dei PFAS in questa specifica condizione analitica, in cui l'eluato cromatografico raggiunge la sorgente CI. Una volta vaporizzato all'interno dell'interfaccia LEI, il solvente eluito dal sistema UHPLC raggiunge la sorgente ionica CI e può fungere da gas reagente. Pertanto, il ruolo di gas reagente dell'acetonitrile come componente della fase mobile è stato valutato da solo o in combinazione con i gas reagenti convenzionali. È stata, inoltre, stimata l'influenza dell'acqua, come componente necessaria della fase mobile cromatografica in gradiente e il flusso, insieme all'effetto dell'acido formico usato come additivo.

Come risultato dell'ottimizzazione di queste variabili è stata dimostrata una migliore efficienza di ionizzazione dei composti selezionati impiegando l'ACN della fase mobile come unico gas reagente, quindi svelando la possibilità concreta di utilizzare la sola fase mobile come gas reagente per analisi LEI-CI-MS.

Il flusso che ha generato la migliore risposta è stato 400 μL/min, pari ad un flusso in ingresso nella sorgente di ionizzazione di 1 μL/min a seguito della riduzione operata da uno *splitter* passivo. La presenza di acqua ha influenzato negativamente l'abbondanza relativa dei frammenti monitorati, tuttavia il metodo analitico sviluppato, tenendo conto delle variabili analizzate, ha evidenziato che i PFAS

Parametro	Set
Colonna	Eclipse Plus C18 (50x2,1 mm; 1,8 μm)
Fase mobile	H2O (solvente A), ACN (solvente B)
Gradiente	0 min, 20% B; 5 min, 70% B; 10 min, 100% B
Flusso	400 μL/min (ridotto a 1 μL/min)
Volume di iniezione	20 μL
T della sorgente	150 °C
T della transfer line	350 °C
Gas reagente	-
Flusso del gas reagente	-
Range m/z (modalità scan)	60-800 m/z
m/z selezionati (modalità SIM)	
Acronimo	**m/z**
PFOA	312
PFNA	362
PFDA	390
PFDoDA	490
PFTrDA	540

Tab. 1 - Condizioni analitiche del metodo UHPLC-LEI-NCI-MS sviluppato per l'analisi dei PFAS e ioni selezionati per l'acquisizione in modalità SIM

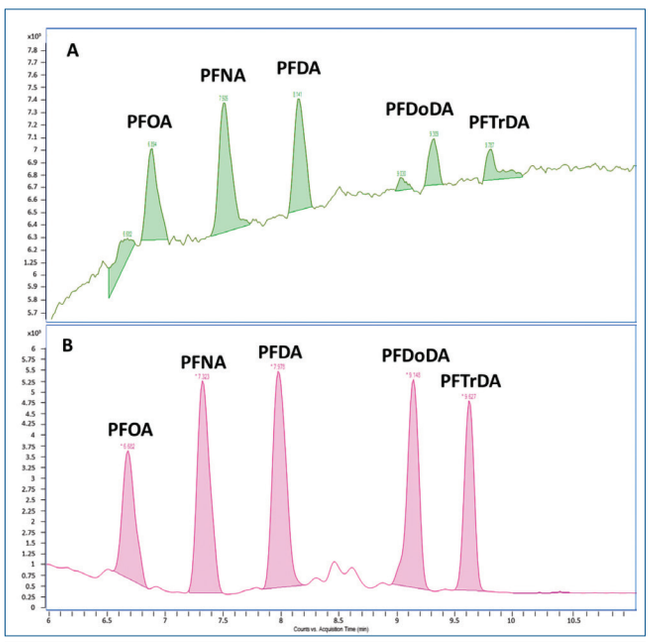


Fig. 4 - Cromatogrammi UHPLC-LEI-NCI-MS della miscela di PFAS in modalità di acquisizione TIC (A) e SIM (B) nelle condizioni analitiche descritte in Tabella 1. I frammenti selezionati per l'analisi SIM sono riportati in Tab. 1

in esame eluiscono a rapporti ACN/H_2O superiori al 50% riducendo l'influenza negativa dell'acqua sull'efficienza di ionizzazione.

Il metodo sviluppato (Tab. 1) sulla base dei risultati ottenuti, ha consentito l'analisi UHPLC-LEI-NCI-MS dei PFAS in modalità *Selected Ion Monitoring* (SIM) in un tempo inferiore a dieci minuti (Fig. 4).

Questo studio presenta l'ottimizzazione di un metodo non convenzionale per l'analisi dei PFAS, che accoppia la cromatografia liquida alla ionizzazione chimica negativa mediante l'interfaccia LEI.

L'elevata adattabilità dell'interfaccia LEI viene ancora una volta evidenziata, facilitando efficacemente il processo di NCI dei composti target dopo la loro separazione cromatografica.

Lo studio esplora la frammentazione NCI anche attraverso una serie di vie di frammentazione proposte. L'impiego di ACN come unico gas reagente ha semplificato le condizioni analitiche delucidando alcuni meccanismi come la formazione di esteri metilici per tutti i composti analizzati, che potrebbero essere considerati ioni specifici per la rilevazione e l'identificazione dei PFAS.

Considerando questi risultati, questa ricerca getta le basi per ulteriori approfondimenti nell'analisi dei PFAS e nelle metodologie NCI-MS.

Fig. 5
QR code di collegamento al profilo Linkedin del gruppo di ricerca afferente al laboratorio LC-MS dell'Università di Urbino guidato dal Prof. Achille Cappiello

BIBLIOGRAFIA

[1] D. Dey, T. Shafi *et al., Chemosphere,* 2024, **351**, 141164.
[2] M. Kalyn, H. Lee *et al., Environmental Pollution*, 2023, **326**, 121479.
[3] S.F. Nakayama, M. Yoshikane *et al., TrAC*, 2019, **121**, 115410.
[4] M. Ateia, A. Maroli *et al., Chemosphere*, 2019, **220**, 866.
[5] M.W. Sima, P.R. Jaffé, *Science of the Total Environment*, 2021, **757**, 143793.
[6] E. Panieri, K. Baralic *et al., Toxics*, 2022, **10**, 44.
[7] G.L. Kennedy, J.L. Butenhoff *et al., Critical Rev. in Toxicol.*, 2004, **34**, 351.
[8] J. Fang, S. Li *et al., J. of Environm. Chem. Engin.*, 2023, **12**, 111833.
[9] U. Shafique, S. Schulze *et al., ACA*, 2017, **949**, 8.
[10] J. Gross, J. Mass Spectrometry - A Textbook, Third Edition, Springer, 2017.
[11] R. Húšková, E. Matisová *et al., J. Chromatogr. A*, 2009, **1216**, 6326.
[12] V. Termopoli, G. Famiglini *et al., Anal. Chem.*, 2017, **89**, 2049.
[13] G. Grasselli, A. Arigò *et al., Critical Reviews in Anal. Chem.*, 2024, 1.
[14] Y. Yang, M. Lin *et al., Anal. Bioanal. Chem.*, 2020, **412**, 6679.
[15] M. Dutt, A. Arigò *et al., J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2024, **35**, 890.

PFAS: the Hot-Button "*Forever Chemicals*"

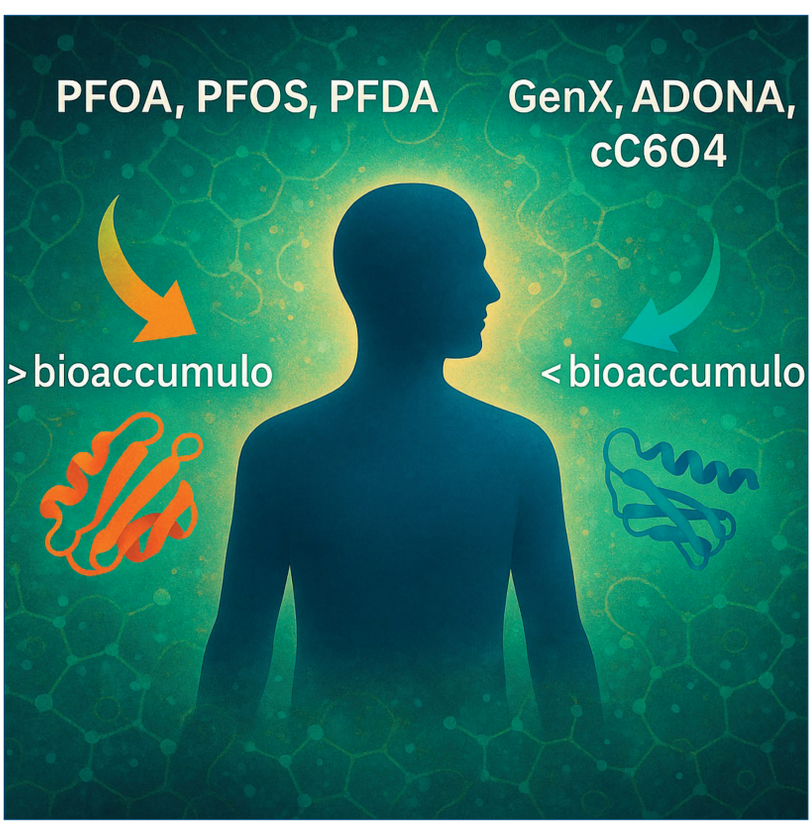
Per- and polyfluoroalkyl substances are defined as "forever chemicals" due to their bioaccumulative character, posing significant health hazards. The research was aimed at evaluating the parameters (reagent gases, presence of water and formic acid as chromatographic mobile phase components, and mobile phase flow rate) involved in the negative chemical ionization of PFASs coupled with LC *via* liquid electron ionization interface.

Francesca Spyrakis, Gioele Antonio Tiburtini
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino
francesca.spyrakis@unito.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.30

PFAS E PROTEINE TRASPORTATRICI: UNO STUDIO PREDITTIVO

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) sono composti ampiamente usati nell'industria. Tramite simulazioni* in silico *abbiamo valutato l'interazione tra PFAS di vecchia e nuova generazione con proteine umane di trasporto (HSA, TTR, TBG, FABP, OAT). PFOA e PFOS mostrano legami più forti, suggerendo un maggiore bioaccumulo rispetto a composti recenti come GenX o cC6O4.



I composti per- e polifluoroalchilici (PFAS), anche noti come *forever chemicals*, rappresentano una vasta e complessa classe di sostanze chimiche sintetiche, caratterizzate da una straordinaria stabilità termica e chimica [1, 2]. Utilizzate per decenni in applicazioni industriali e di consumo, queste molecole si trovano oggi diffuse in ogni comparto ambientale, dal suolo all'acqua potabile, e sono state rilevate anche nel sangue umano [3-5]. La loro struttura unica, costituita da una catena carboniosa completamente fluorurata, le rende estremamente resistenti e in grado di accumularsi nell'ambiente e anche nel corpo umano per molti anni, sfruttando l'interazione con proteine specifiche [6-8].

La predizione dell'interazione fra una proteina e una piccola molecola può essere agilmente effettuata utilizzando metodi computazionali basati sulla meccanica molecolare, come il docking molecolare e la dinamica molecolare. In questo studio [9] abbiamo applicato i suddetti metodi per simulare l'interazione di una serie di 26 PFAS, riportati in Tab. 1, con specifici trasportatori umani. I PFAS sono stati selezionati in modo da rappresentare le molecole più note di vecchia generazione, come PFOA (acido perfluoroottanoico) e PFOS (acido perfluoroottansolfonico) ma anche formulazioni più recenti, meno idrofobiche e più ramificate (Fig. 1), come GenX o cC6O4 [10], specificatamente progettate allo scopo di ridurne il bioaccumulo. In particolare, abbiamo conside-

Acronimo	Nome comune	CAS	Categoria chimica
PFBA	Acido perfluorobutirrico	375-22-4	Acido carbossilico
PFPeA	Acido perfluoropentanoico	2706-90-3	Acido carbossilico
PFHxA	Acido perfluoroesanoico	307-24-4	Acido carbossilico
PFHpA	Acido perfluoroetanoico	375-85-9	Acido carbossilico
PFOA	Acido perfluorottanoico	335-67-1	Acido carbossilico
PFNA	Acido perfluorononanoico	375-95-1	Acido carbossilico
PFDA	Acido perfluorodecanoico	335-76-2	Acido carbossilico
PFUnA	Acido perfluoroundecanoico	2058-94-8	Acido carbossilico
PFDoDA	Acido perfluorododecanoico	307-55-1	Acido carbossilico
PFTrDA	Acido perfluorotridecanoico	72629-94-8	Acido carbossilico
PFTeDA	Acido perfluorotetradecanoico	376-06-7	Acido carbossilico
PFHxDA	Acido perfluoroesadecanoico	67905-19-5	Acido carbossilico
PFODA	Acido perfluorottadecanoico	16517-11-6	Acido carbossilico
PFBS	Acido perfluorobutansolfonico	375-73-5	Acido solfonico
PFPeS	Acido perfluoropentansolfonico	2706-91-4	Acido solfonico
PFHxS	Acido perfluoroesansolfonico	355-46-4	Acido solfonico
PFHpS	Acido perfluoroepansolfonico	375-92-8	Acido solfonico
PFDS	Acido perfluorodecansolfonico	335-77-3	Acido solfonico
PFOS	Acido perfluorottansolfonico	1763-23-1	Acido solfonico
6:2 FTOH	1,1,2,2-Tetraidroperfluoro-1-ottanolo	647-42-7	Fluorotelomero alcolico
8:2 FTOH	1,1,2,2-Tetraidroperfluoro-1-decanolo	678-39-7	Fluorotelomero alcolico
PFOO	Perfluorottano	307-34-6	Alcano perfluorurato
PFTeCO	Perfluorotetracosano	1766-41-2	Alcano perfluorurato
ADONA	ADONA	919005-14-4	Perfluoroetere carbossilato
GenX	GenX	13252-13-6	Perfluoroetere carbossilato
cC6O4	cC6O4	1190931-41-9	Perfluoroetere carbossilato

Tab. 1 - PFAS analizzati

rato l'albumina sierica umana (HSA), la principale proteina plasmatica deputata al trasporto di acidi grassi e molecole idrofobiche dotate di un gruppo carico negativamente nel sangue [11, 12]. La seconda proteina considerata è la transtiretina (TTR), coinvolta nel trasporto dell'ormone tiroideo T4. TBG (thyroxine binding globulin) è un'altra proteina fondamentale nel trasporto degli ormoni tiroidei, con un'affinità molto elevata per T4 e T3 [13]. Sono state inoltre incluse le FABPs (fatty acid binding proteins), una famiglia di proteine presenti in diversi tessuti, responsabili del trasporto intracellulare di acidi grassi. In particolare, abbiamo considerato L-FABP (fegato), I-FABP (intestino), H-FABP (cuore e muscoli), A-FABP (adipociti), PmP2 (proteina della mielina periferica). Infine, sono stati inclusi nello studio i trasportatori anionici organici (OATs), localizzati principalmente a livello renale. Questi ultimi sono responsabili del passaggio di soluti anionici attraverso le membrane cellulari e rivestono un ruolo chiave nell'escrezione dei PFAS [14, 15].

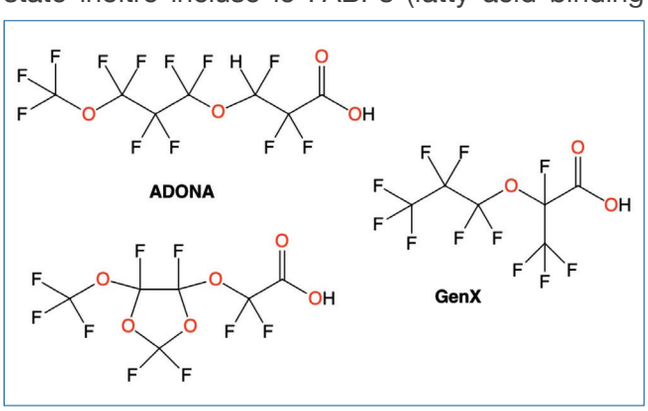


Fig. 1 - Struttura chimica di ADONA, GenX e cC6O4

Per predire l'interazione dei PFAS selezionati con le proteine indicate sono state effettuate simulazioni di docking molecolare, utilizzando il software Glide (suite Schrödinger 2022-04), che consente di stimare sia la posizione migliore del ligando nel sito della proteina che l'energia associata all'interazione. In particolare, è stata utilizzata la tecnica del docking Induced Fit, che permette di adattare sia la conformazione della proteina che quella del ligando durante la formazione del complesso, ottenendo simulazioni più realistiche, soprattutto per molecole molto diverse tra loro. Una volta predette le modalità di legame, i complessi proteina-PFAS più interessanti sono stati ulteriormente analizzati tramite dinamica molecolare, utilizzando il software GROMACS [16]. Alcuni sistemi, come il complesso HSA-PFOA, sono stati simulati fino a 500 nanosecondi, un tempo che consente di osservare cambiamenti strutturali anche lenti e di verificare la reale stabilità dell'interazione. Grazie a queste simulazioni è stato possibile distinguere tra PFAS che si legano in modo stabile alle proteine analizzate e PFAS che, invece, tendono a staccarsi facilmente, suggerendo un comportamento diverso in termini di bioaccumulo nell'organismo umano.

Nel complesso, lo studio ha dimostrato che la propensione all'interazione dei PFAS con i trasportatori umani, e conseguentemente al bioaccumulo, è strettamente legata alle loro caratteristiche strutturali. Le molecole più lineari e idrofobiche si associano più stabilmente con le proteine plasmatiche e i trasportatori, mentre quelle più corte, ramificate e idrofile, come cC6O4, tendono a mostrare affinità minori, interazioni più fugaci e un profilo cinetico più favorevole all'escrezione. Questo si traduce, in ultima analisi, in un potenziale tossicologico inferiore.

PFAS:HSA

Nel caso dell'albumina sierica umana, i risultati ottenuti tramite docking molecolare indicano che PFOA si lega preferenzialmente al sito FA4 (fatty acid 4) con un'energia di legame calcolata intorno a -13,4 kcal/mol, un valore significativamente più favorevole rispetto a quelli ottenuti per PFAS a catena più corta o per i nuovi PFAS, come GenX e cC6O4. Tali risultati sono stati confermati da simulazioni di dinamica molecolare della durata di 500 ns. Le simulazioni hanno mostrato che, complessivamente, la struttura della proteina rimane stabile in entrambi i casi. Analizzando nel dettaglio i singoli siti di legame, è emerso che sia PFOA sia cC6O4 mantengono una buona stabilità nel sito FA4, con interazioni forti e persistenti. Tuttavia, in altri siti come FA7 e soprattutto FA6, le differenze diventano più evidenti: mentre PFOA rimane ben ancorato, cC6O4 tende a perdere contatto con i residui chiave della proteina e a spostarsi lungo la sua superficie, indicando una minore stabilità del legame. Un comportamento simile è stato osservato nella tasca detta "cleft", molto esposta al solvente, dove entrambi i composti risultano instabili, suggerendo che questa zona venga occupata solo ad alte concentrazioni. Questi risultati suggeriscono che il PFOA si lega in modo più saldo e duraturo all'albumina rispetto al cC6O4, e che la differenza non dipende tanto dalla forza dei legami chimici, quanto piuttosto dalla maggiore libertà di movimento consentita dalla struttura più corta e ramificata di cC6O4. Per confermare queste osservazioni, sono stati eseguiti esperimenti di legame su albumina bovina: il PFOA ha mostrato una percentuale di legame dell'82%, contro il 62% del cC6O4, rafforzando l'idea che i nuovi PFAS abbiano una minore tendenza ad accumularsi attraverso il legame all'albumina rispetto a quelli tradizionali.

Interazione PFAS:TTR

La transtiretina presenta due siti di legame simmetrici, dove il T4 viene stabilizzato da interazioni idrofobiche e da legami ionici con due residui chiave (Lys15 e Lys15'). Lo stesso sito d'interazione è noto essere occupato da PFOA in modo simile (PDB ID 5JID **[17]**). Dal docking, il PFOA ha mostrato un buon adattamento e un'energia di legame di circa -7 kcal/mol, una delle più basse tra i composti studiati. Anche altri PFAS a catena media (6-10 atomi di carbonio) hanno mostrato una discreta affinità, mentre molecole più piccole o più grandi (come PFBA o cC6O4) hanno registrato energie di legame meno favorevoli. Anche in questo caso, sono state effettuate simulazioni di dinamica molecolare sui complessi più interessanti (PFOA-TTR e cC6O4-TTR). Durante queste simulazioni, la struttura generale della proteina è rimasta stabile. Tuttavia, mentre il PFOA è riuscito a mantenere la sua posizione e le interazioni chiave, cC6O4 ha mostrato maggiori fluttuazioni, uscendo in alcuni casi dal sito di legame. Questa instabilità sembra dipendere dalla struttura più corta e ciclica di cC6O4, in grado di formare meno contatti idrofobici rispetto a PFOA. Infine, per confrontare ulteriormente i due composti, sono state effettuate simulazioni di "unbinding", in grado di stimare quanto tempo ciascun PFAS è in grado di rimanere nel sito di legame **[18]**. Mentre PFOA ha mostrato un tempo medio di residenza di circa 10,8 nanosecondi, cC6O4 tende a lasciare il sito di legame in circa 8,5 nanosecondi. Questo conferma come PFOA abbia un'affinità maggiore per TTR rispetto a cC6O4.

PFAS:TBG

La proteina thyroxine-binding globulin possiede un unico ampio sito di legame, caratterizzato dalla presenza di due residui di arginina (Arg378 e Arg381), essenziali per l'interazione con i substrati naturali. Nonostante non ci siano dati cristallografici riportanti l'interazione fra PFAS e TBG, esperimenti precedenti avevano mostrato che mutazioni di questi residui riducono fortemente l'affinità di legame **[19]**. Per questo motivo, il docking è stato impostato cercando interazioni tra i gruppi polari dei PFAS e almeno una delle due arginine. I risultati di docking hanno mostrato che i PFAS, in generale, si legano con affinità piuttosto modeste. Molecole di media lunghezza come ADONA e PFUnA hanno ottenuto i migliori punteggi, mentre composti più recenti come GenX e cC6O4 hanno mostrato affinità più basse e meno pose di legame. Le simulazioni di dinamica molecolare hanno confermato che sia PFOA che cC6O4 interagiscono principalmente con Arg381 e stabiliscono legami aggiuntivi con residui vicini. Tuttavia, il cC6O4 ha mostrato

una maggiore variabilità nella posizione, a causa della sua struttura più compatta, che non è in grado di riempire completamente il sito di legame.

PFAS:FABPs

Le simulazioni hanno evidenziato come i PFAS siano generalmente buoni ligandi per le proteine che legano gli acidi grassi (FABPs), grazie alla loro somiglianza strutturale. Nei siti di legame delle FABPs, infatti, i PFAS instaurano sia interazioni idrofobiche con i residui lipofili, sia interazioni elettrostatiche con residui di arginina conservati. Un fattore importante che influenza il legame è la dimensione della tasca delle diverse FABPs. Ad esempio, tra le proteine analizzate (L-FABP, I-FABP, H-FABP, A-FABP, PmP2), L-FABP ha la tasca più grande e può ospitare facilmente PFAS a lunga catena, come confermato dalle simulazioni: in particolare, il PFDoDA ha mostrato il valore di legame più favorevole (-13,0 kcal/mol) in L-FABP. Risultati simili sono stati osservati anche per I-FABP, dove nuovamente PFDoDA ha ottenuto il miglior punteggio (-13,6 kcal/mol), mentre molecole più corte come PFOA si sono adattate bene grazie alla tasca più piccola. Anche i PFAS nuovi come ADONA e GenX hanno mostrato buone affinità, sebbene con valori leggermente meno favorevoli rispetto ai PFAS più lineari. cC6O4 ha invece mostrato affinità inferiori e meno pose di legame. Non sono stati trovati invece legami significativi per i PFAS completamente perfluorurati senza gruppi funzionali (PFOO e PFTeCO), probabilmente per la loro incapacità di interagire efficacemente con i residui polari del sito. Simulazioni di dinamica molecolare hanno evidenziato nuovamente come il legame con cC6O4 risulta più instabile rispetto a quello con PFOA.

PFAS:OATs

Dato che l'escrezione urinaria rappresenta la principale via di eliminazione dei PFAS **[5, 7, 20]**, ci siamo infine concentrati sull'interazione di questi composti con i trasportatori renali, in particolare gli OAT, che utilizzano l'acido urico come principale substrato fisiologico. OAT1 e OAT3 mediano l'escrezione dal sangue all'urina, mentre OAT4 e URAT1 facilitano il riassorbimento dall'urina al circolo sanguigno. Questi *antiporter* funzionano attraverso diversi stati conformazionali - "outward-facing" (aperti verso l'esterno) e "inward-facing" (aperti verso il citoplasma) - che possono facilitare l'escrezione o il riassorbimento a seconda del tipo e della localizzazione del trasportatore. OAT1, nella conformazione outward-facing, mostra forte affinità per gli acidi carbossilici come PFDA (-13,2 kcal/mol), mentre i PFAS di nuova generazione, come ADONA e cC6O4, presentano affinità più basse. Nello stato inward-facing, i PFAS mostrano affinità generalmente più basse e uniformi (-4,2 kcal/mol per cC6O4 RS). OAT3 è meno compatibile con PFAS di grandi dimensioni nello stato outward-facing, ma mostra buone affinità per composti più piccoli come PFPeA (-10,2 kcal/mol). La conformazione inward-facing, invece, mostra affinità più elevate per vari PFAS nuovi, in particolare ADONA R (-10,7 kcal/mol), GenX R e cC6O4. OAT4 segue un andamento simile, con affinità inferiori nello stato outward-facing (-11,3 kcal/mol per PFOA; -7,6 kcal/mol per cC6O4 RS) e migliori nello stato inward-facing (-12,0 kcal/mol per PFOA; -10,2 kcal/mol per GenX S). URAT1, nella conformazione outward-facing, mostra pochi risultati rilevanti (-10,9 kcal/mol per PFDA) e affinità generalmente scarse per i PFAS di nuova generazione. Nello stato inward-facing, si osservano affinità inferiori per i PFAS più recenti. Questi risultati sono coerenti con

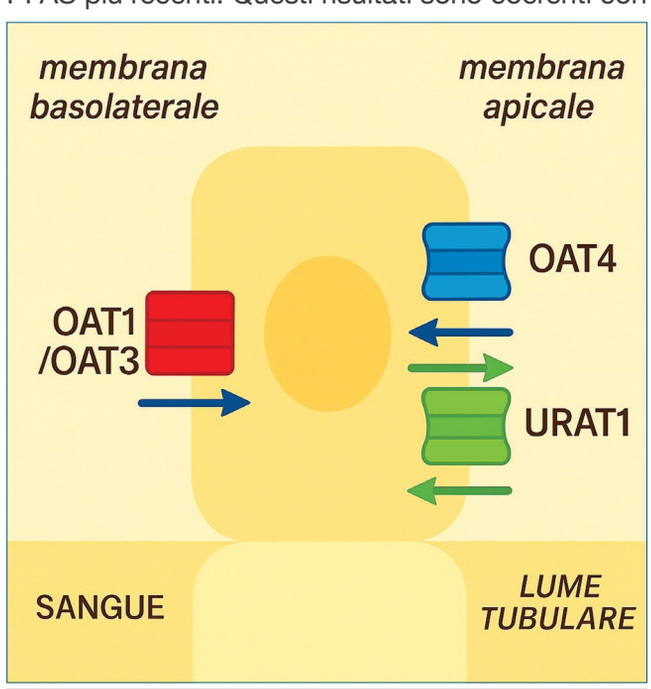


Fig. 2 - Localizzazione cellulare dei trasportatori anionici

quanto riportato da Bruno *et al.* **[10]**, secondo cui si ha una scarsa interazione tra cC6O4 e gli OAT, il che potrebbe spiegare la sua escrezione più rapida rispetto ai composti di vecchia generazione come PFOA e PFOS, noti per il forte legame con questi trasportatori e la loro lunga permanenza nell'organismo. La bassa affinità dei PFAS di nuova generazione, più voluminosi e a catena corta, suggerisce una minore probabilità di riassorbimento (Fig. 2).

Nel complesso, i risultati ottenuti tramite questo approccio integrato convergono nel delineare un quadro differenziato tra PFAS di vecchia e nuova generazione: i primi sono caratterizzati da elevata affinità per le proteine plasmatiche e i trasportatori renali, lunga permanenza nel corpo e rischio di bioaccumulo sistemico; i secondi, invece, presentano affinità inferiori e profili cinetici più compatibili con l'eliminazione. Dal punto di vista tossicologico, ciò implica che nuove molecole possano avere un minore potenziale di bioaccumulo e, quindi, un profilo di rischio apparentemente più favorevole. Tuttavia, ciò non esclude effetti tossici di altra natura, come interazioni con bersagli non convenzionali, metaboliti reattivi o effetti sistemici di tipo endocrino o immunologico. Pertanto, sebbene la minore affinità per i vettori biologici tradizionali sia un indicatore positivo, non può essere considerato un parametro esaustivo.

Emerge chiaramente la necessità di rafforzare gli studi predittivi e sperimentali sui PFAS alternativi, valutandoli non solo in termini di persistenza, ma anche in base al loro comportamento nei sistemi biologici complessi. Un'approfondita comprensione delle interazioni molecolari, combinata con modelli farmacocinetici in grado di prevedere l'assorbimento, la distribuzione e l'escrezione dei PFAS nella popolazione, rappresenta uno strumento fondamentale per la progettazione di molecole fluorurate più sicure.

BIBLIOGRAFIA

[1] C.D. Vecitis, H. Park *et al., Front. Environ. Sci. Eng. China*, 2009, **3**, 129.
[2] S.C.E. Leung, D. Wanninayake *et al., Sci. Total Environ.*, 2023, **905**, 166764.
[3] A. Meneguzzi, C. Fava *et al., Front. Endocrinol.*, 2021, 12.
[4] K. Gao, T. Zhuang *et al., Environ. Sci. Technol.*, 2019, **53**, 6529.
[5] B. Göckener, T. Weber *et al., Environ. Int.*, 2020, **145**, 106123.
[6] N. Sheng, R. Cui *et al. Arch. Toxicol.*, 2018, **92**, 359.
[7] S.E. Fenton, A. Ducatman *et al., Environ. Toxicol. Chem.*, 2021, **40**, 606.
[8] Y. Xu, T. Fletcher *et al., Environ. Health Perspect.*, 2020, **128**, 077004.
[9] G.A. Tiburtini, L. Bertarini *et al., Arch. Toxicol.*, 2024, **98**, 3035.
[10] S. Bruno, M. Bersani *et al., Toxicology*, 2022, **476**, 153257.
[11] A.M. Crisalli, A. Cai, B.P. Cho, *Chem. Res. Toxicol.*, 2023, **36**, 703.
[12] M. Forsthuber, A.M. Kaiser *et al., Environ. Int.*, 2020, **137**, 105324.
[13] S. Refetoff, Thyroid hormone serum transport proteins, in Endotext [Internet], K.R. Feingold, B. Anawalt *et al.* (Eds.), South Dartmouth (MA), MDText.com, Inc., 2000-, PMID: 25905421.
[14] L. Zhao, M. Teng *et al., Environ. Int.*, 2023, **175**, 107951.
[15] A. Janaszkiewicz, Á. Tóth *et al., Biomed. Pharmacother.*, 2023, **160**, 114342.
[16] M.J. Abraham, T. Murtola *et al., SoftwareX*, 2015, **1-2**, 19.
[17] J. Zhang, A. Begum *et al., Environ. Sci. Technol.*, 2016, **50**, 11984.
[18] S. Decherchi, G. Bottegoni *et al., J. Chem. Inf. Model.,* 2018, **58**, 219.
[19] X.-M. Ren, W.-P. Qin *et al., Toxicology*, 2016, **366-367**, 32.
[20] C.A. Ng, K. Hungerbuehler, *Environ. Sci. Technol.*, 2015, **49**, 12306.

PFAS and Carrier Proteins: a Predictive Study

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are widespread industrial chemicals. We performed *in silico* simulations to assess how legacy and novel PFAS interact with human transport proteins (HSA, TTR, TBG, FABPs, OATs). Legacy PFAS like PFOA and PFOS showed stronger binding, suggesting greater potential for bioaccumulation than newer PFAS as GenX or cC6O4.

Costanza Rovida, Ilaria Geremia, Edwin Albonico
TEAM mastery Srl, Como
costanzarovida@team-mastery.eu

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.35

RESTRIZIONI DEL REGOLAMENTO REACH PER PROTEGGERE LA SALUTE UMANA E L'AMBIENTE DAL RISCHIO DI ESPOSIZIONE AI PFAS

Il Regolamento REACH tutela salute e ambiente regolando le sostanze chimiche. I PFAS, noti per la loro persistenza e diffusione industriale, sono oggetto di restrizioni per i rischi sanitari che comportano. L'UE valuta un divieto totale entro il 2025. La sfida spinge industrie e ricerca verso soluzioni sostenibili e innovative, nel rispetto delle nuove norme.

Introduzione

Il Regolamento CE 2006/1907 è comunemente conosciuto come REACH, acronimo usato per indicare "Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals". Il REACH non solo richiede che tutte le sostanze chimiche prodotte o importate sopra 1 t/a debbano essere registrate, ma indica chiaramente che le sostanze chimiche sono anche valutate per definire eventuali restrizioni all'uso e più in generale all'immissione sul mercato, fino ad arrivare alla completa proibizione, con deroghe permesse solo con specifiche autorizzazioni. È in questo ambito che si inseriscono le risposte che la Commissione Europea vuole dare ai propri cittadini per proteggerli dalla crescente preoccupazione legata alle sostanze alchiliche perfluorurate (perfluoroalkyl substances, PFAS).

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) costituiscono una vasta classe di composti chimici caratterizzati dalla presenza di legami carbonio-fluoro, tra i più forti in chimica organica (Fig. 1). Questa caratteristica conferisce ai PFAS un'eccezionale stabilità termica e chimica, anche ad alte temperature e pressioni, oltre a una generale inerzia chimica. Inoltre, possiedono proprietà idrofobiche e lipofobiche, che si aggiungono a un'elevata mobilità ambientale, che ne favorisce la diffusione.

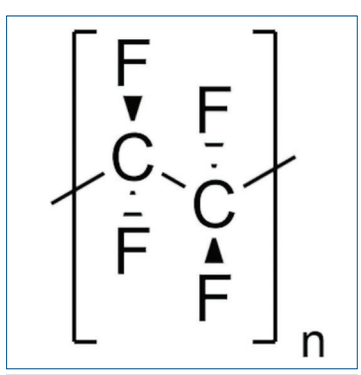


Fig. 1 - Struttura del tetrafluoroetilene, monomero del polytetrafluoroethylene (PTFE), un polimero PFAS ampiamente utilizzato come antiaderente

Queste proprietà rendono i PFAS ideali per numerose applicazioni industriali e di consumo. Sono ampiamente utilizzati nei rivestimenti antiaderenti (come nelle padelle da cucina), nei contenitori per alimenti, nei tessuti impermeabilizzati e nei trattamenti antimacchia. Tuttavia, il loro impiego si estende anche ad altri prodotti di largo consumo: i PFAS trovano applicazione nelle schiume antincendio, nei detergenti, nei cosmetici, in agricoltura (per migliorare la distribuzione dei fitosanitari) e come additivi in pitture e vernici. Inoltre, i polimeri

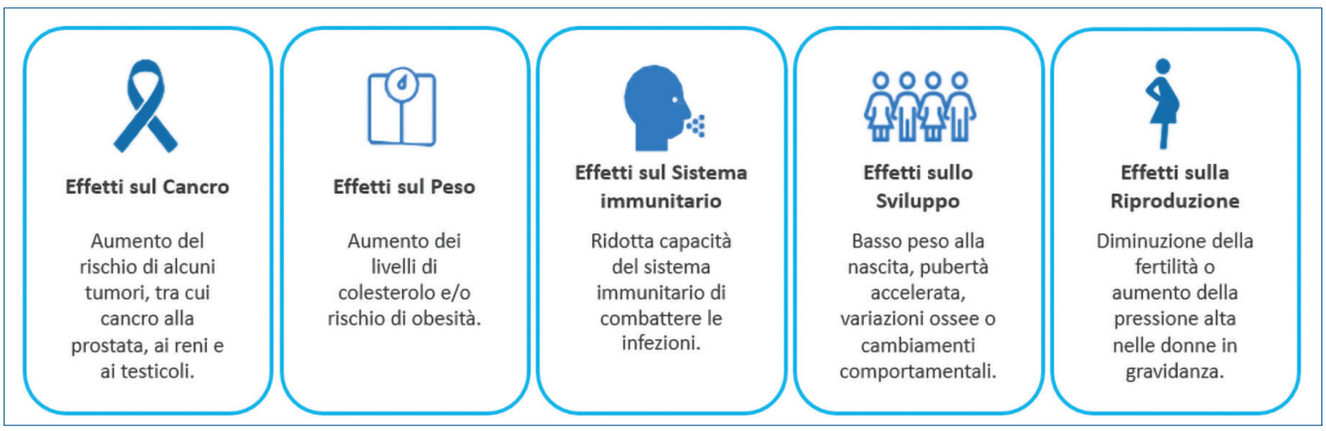


Fig. 2 - Bioaccumulo dei PFAS e rischi per la salute umana (adattata da EPA)

perfluorurati, grazie alla loro elevata resistenza chimica, vengono impiegati nella produzione di valvole e componenti per impianti industriali, in particolare nei settori chimico e farmaceutico.

Al di là di questi aspetti quasi idilliaci, nel tempo ci si è resi conto che i PFAS hanno problematiche tossicologiche e ambientali molto pesanti. Proprio la loro stabilità e la loro capacità di dispersione nell'ambiente hanno provocato una diffusione preoccupante. Sono stati soprannominati composti eterni ("forever chemicals") a causa della loro persistenza e capacità di accumulare negli organismi viventi. Diversi studi scientifici hanno inoltre evidenziato che l'esposizione prolungata a queste sostanze può avere effetti negativi sulla salute umana. In particolare, è ormai dimostrato che molti PFAS hanno proprietà di interferenza endocrina, provocando disfunzioni con effetti sulla tiroide e sulla funzione riproduttiva, ma anche impatti sul sistema immunitario, con possibili riduzioni della risposta immunitaria e potenziali implicazioni sulla vaccinazione e sulla resistenza alle infezioni, oltre a effetti sul metabolismo con conseguenze quali il diabete e l'obesità (Fig. 2).

A peggiorare il quadro, ci sono seri sospetti di cancerogenicità, con conseguenze sui reni, sulle mammelle e sui testicoli. Tutto questo è sicuramente più che sufficiente per chiedere e imporre una regolamentazione più stringente su queste sostanze.

CLP

Secondo il Regolamento CLP (CE 1272/2008), alcuni derivati perfluorurati con catene alchiliche C7-C9 hanno già una classificazione armonizzata che ne evidenzia la pericolosità, con indicazioni di pericolo quali tossici per la riproduzione di categoria 1B (H360) e molto tossici per gli organismi acquatici (H400, H410), con effetti a lunga durata (Fig. 3).

La loro elevata persistenza e propensione al bioaccumulo ha portato alla designazione di alcune di queste sostanze come SVHC ("Substances of Very High Concern") nell'ambito del Regolamento REACH, con l'obbligo di notificarne la presenza negli articoli se superano la soglia dello 0,1% in peso[a].

A partire dal 1° maggio 2025, il Regolamento CLP introdurrà nuove classi di pericolo e criteri di classificazione, che potrebbero avere un forte impatto sulla regolamentazione dei PFAS (Tab. 1). Tra le novità più rilevanti, si includono le classificazioni per:

- Interferenza endocrina con effetti sulla salute umana e sull'ambiente;
- Persistenza e mobilità ambientale, con l'introduzione delle categorie PBT (Persistente, Bioaccumulabile e Tossico), vPvB (Molto Persistente e Molto Bioaccumulabile), PMT (Persistente, Mobile e Tossico) e vPvM (Molto Persistente e Molto Mobile).

Attualmente, non è stata ancora condotta un'analisi sistematica della classificazione dei PFAS alla luce di questi nuovi criteri, ma è prevedibile un impatto significativo. L'introduzione della categoria PMT/vPvM, in particolare, potrebbe rafforzare ulteriormente le restrizioni sul rilascio ambientale di queste sostanze, soprattutto per quelle che contaminano le acque sotterranee e il ciclo idrico globale.

Fig. 3 - Pittogrammi di pericolo

Restrizioni attive sui PFAS

Al momento, alcune categorie di PFAS risultano inserite nell'allegato XVII del REACH, che riguarda restrizioni in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune

[a] https://echa.europa.eu/it/scip

Classe di pericolo	Definizione
ED HH (Endocrine Disruption for Human Health)	Sostanze che interferiscono con il sistema endocrino umano, causando effetti avversi (es. disfunzioni tiroidee, riproduttive)
ED ENV (Endocrine Disruption for the Environment)	Sostanze che interferiscono con il sistema endocrino di specie non umane, con effetti sull'ambiente
PBT (Persistent, Bioaccumulative, Toxic)	Sostanze persistenti nell'ambiente, bioaccumulabili negli organismi e tossiche
vPvB (Very Persistent, Very Bioaccumulative)	Sostanze molto persistenti e molto bioaccumulabili, con rischi a lungo termine
PMT (Persistent, Mobile, Toxic)	Sostanze persistenti, altamente mobili in acqua e tossiche, con rischio di contaminazione delle acque sotterranee
vPvM (Very Persistent, Very Mobile)	Sostanze molto persistenti e molto mobili, con alto potenziale di contaminazione idrica

Tab. 1 - Nuove classi di pericolo del Regolamento CLP (adattata da ECHA)

sostanze, miscele e articoli pericolosi.
La prima ad essere inserita è stata la nota 68 con il Regolamento UE 2017/1000, ma aggiornata già due volte con i Regolamenti UE 2020/784 e 2021/1297, per arrivare, ora, a imporre limiti severi su fabbricazione, uso e immissione sul mercato di acidi perfluoroalchilcarbossilici (PFCA) a catena lunga (C9-C14), dei loro sali e dei composti correlati. Per composti correlati ai PFCA si intendono quei composti che, pur non essendo direttamente PFCA (C9-C14) o loro sali, possono degradarsi o trasformarsi in essi nell'ambiente o negli organismi viventi. Ad oggi, il limite massimo ammesso in miscele e articoli è di 25 ppb per la somma di tutti PFCA e di 260 ppb per la somma delle sostanze correlate. L'unica eccezione è per gli intermedi trasportati ed isolati, per cui il limite sale a 10 ppm. La restrizione include l'utilizzo per la fabbricazione di tessuti e materiali trattati per la resistenza all'acqua e alle macchie (ad es., abbigliamento tecnico, moquette, rivestimenti), schiume antincendio, prodotti cosmetici, inchiostri, vernici e rivestimenti contenenti PFCA C9-C14 come tensioattivi o stabilizzanti. Importantissima è l'inclusione in questo ambito anche della produzione di politetrafluoroetilene (PTFE) e fluoruro di polivinilidene (PVDF), ampiamente utilizzati in impianti dove è necessaria la resistenza alla corrosione e al calore. Per questa restrizione sono previste deroghe soprattutto per dispositivi medici e schiume antincendio, che dovranno comunque adeguarsi entro date stabilite.

Tralasciando i dettagli della restrizione n. 73 (Regolamento UE 2019/957) che è solo relativa ai derivati perfluorottanoici con silanetriolo, proibiti come componenti di prodotti spray, è importante focalizzare l'attenzione sulla restrizione 79 (Regolamento UE 2024/2462), che allarga le limitazioni ai prodotti contenenti composti con un gruppo C_6F_{13} (acido perfluoroesanoico, PFHxA) nella molecola, includendo come per i PFCA, tutti i sali e le sostanze correlate, ossia composti che possono trasformarsi in PFHxA nell'ambiente. Dal 10 ottobre 2026, sarà proibita l'immissione sul mercato di questi ultimi, sia in miscela che in articoli. La quantità massima ammessa sarà di 25 ppb per la somma dei PFHxA e di 1000 ppb per le sostanze correlate. In particolare, non potranno essere presenti:

a) nei prodotti tessili, nel cuoio, nelle pellicce e nelle pelli utilizzati nell'abbigliamento e nei relativi accessori destinati al pubblico; nei prodotti per lavoratori professionale potranno essere utilizzati fino al 10/10/2027;
b) nelle calzature destinate al pubblico;
c) nella carta e nel cartone utilizzati come materiali a contatto con gli alimenti;
d) nelle miscele destinate al pubblico;
e) nei prodotti cosmetici;
f) nelle schiume antincendio, escludendo alcune applicazioni specifiche in area industriale o quando è possibile dimostrare che l'utilizzo rimane confinato.

Per ulteriori dettagli, si può fare riferimento all'articolo di Ferruccio Trifirò riportato nelle pagine seguenti e al testo del regolamento.

Regolamento POP

In tutte queste restrizioni, sembra mancare qualcosa di specifico per i derivati a catena C8. Il motivo è che non c'era bisogno di aggiungere una limitazione nel REACH, in quanto i derivati C8 e, più precisamente, dell'acido perfluorottanoico (PFOA) e i corrispondenti solfonici (PFOS) sono stati inseriti nel regolamento EU 2019/1021 sugli inquinanti organici persistenti (POP, Persistent Organic Pollutant). Questo regolamento deriva direttamente dalla convenzione di Stoccolma del 2001 che è un trattato internazionale che regola i POP nell'ambiente su scala globale. PFOA, PFOS con i loro sali, le sostanze correlate e i polimeri derivati, sono inclusi nell'allegato I del Regolamento POP con limitazioni severe.
Il PFOS è stato il primo tra i due a essere inserito nel Regolamento POP imponendo importanti limitazioni alla sua produzione e utilizzo, come conseguenza del

ruolo di questa sostanza come inquinante ambientale, con decisioni prese sia dal Conference of the Parties (COP) che dal Persistent Organic Pollutants Review Committee (POPRC) (COP Decision SC 4-17, POPRC decisions 1-7, 2-5. 3-5, 3-11[b]). Per anni, il PFOS è stato impiegato principalmente in schiume antincendio, trattamenti idrorepellenti per tessuti e rivestimenti metallici, ma il suo impatto sulle acque e sugli ecosistemi ne ha reso necessaria un'eliminazione quasi totale. Il Regolamento POP ha fissato una soglia di 1 ppm per la presenza di PFOS nei prodotti, consentendone solo usi essenziali in settori specifici. Sebbene il divieto abbia ridotto drasticamente le emissioni, la contaminazione storica derivante dal suo utilizzo in schiume antincendio AFFF (Aqueous Film-Forming Foam) continua a rappresentare una sfida per la bonifica ambientale (Fig. 4).
Il caso del PFOA è più recente, ma altrettanto significativo. Fino a pochi anni fa, questa sostanza era ancora ampiamente utilizzata in rivestimenti antiaderenti (Teflon), tessuti tecnici (Gore-tex), vernici e semiconduttori. Tuttavia, nel 2019, la Convenzione di Stoccolma ha deciso di inserirlo nell'elenco dei POP, imponendone l'eliminazione globale. L'Unione Europea ha recepito il divieto nel 2020 (Regolamento EU 2020/784), stabilendo limiti di concentrazione ancora più severi rispetto a quelli imposti per il PFOS: 0,025 ppm per il PFOA e 1 ppm per i suoi composti correlati.
L'industria ha dovuto adattarsi rapidamente, eliminando il PFOA da molti processi produttivi. Tuttavia, alcune deroghe sono rimaste in vigore per applicazioni specifiche, come la produzione di semiconduttori e dispositivi medici, sebbene con scadenze progressive per la completa eliminazione. Il problema principale del PFOA, rispetto al PFOS, è la sua mobilità nell'ambiente: si disperde facilmente nelle acque sotterranee, rendendo il suo impatto ancora più difficile da contenere. Si ricorda che tra tutti i PFAS, PFOA e PFOS sono quelli più diffusi, con tracce rilevate anche nel plasma di animali artici oltre che in quasi tutta la popolazione mondiale.

Fig. 4 - Contaminazione ambientale da PFOS nelle schiume antincendio (fonte: EPA)

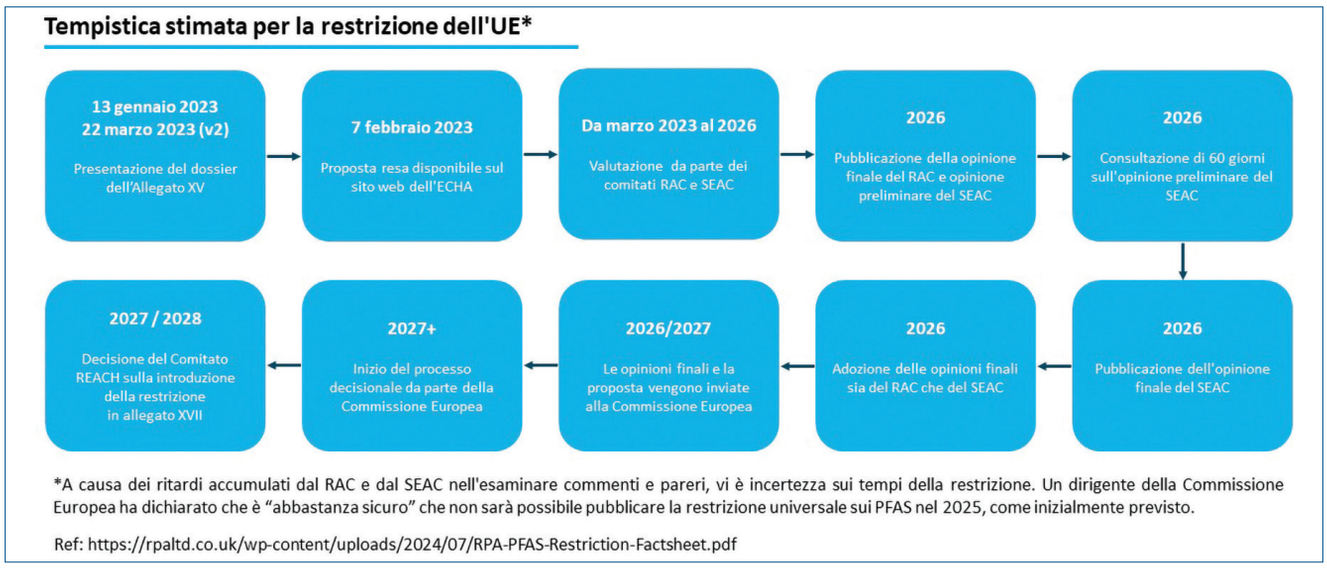
Futura proibizione completa per tutti i PFAS?

All'interno del "Risk Assessment Comittee" (RAC) di ECHA e al "Committee for Socio-Economic Analysis" (SEAC), si sta discutendo la modalità per proibire completamente tutte le sostanze perfluorurate. Si tratta di almeno 10.000 sostanze con ripercussioni importanti per l'industria. Una consultazione pubblica ha raccolto oltre 5.600 commenti, riflettendo l'ampio interesse e le preoccupazioni delle parti interessate.
La discussione andrà avanti per tutto il 2025, verificando settore per settore la fattibilità e l'analisi di costi e benefici dell'operazione. In particolare, per ogni applicazione, sarà necessario verificare che esistano alternative valide prima di imporre la restrizione a tutte le sostanze perfluorurate.
Le date riassuntive sono riportate in Tab. 2.

Conclusioni e prospettive future

L'eliminazione dei PFAS sta avendo un impatto significativo su diversi settori industriali, costringendo le aziende a ripensare materiali e processi produttivi per adattarsi alle nuove restrizioni. L'industria tessile è tra le più colpite, poiché per anni i PFAS sono stati utilizzati per conferire proprietà idrorepellenti e antimacchia a tessuti tecnici, abbigliamento outdoor e divise professionali. La ricerca si sta ora concentrando su alternative prive di fluoro, come trattamenti basati su silicio o cere speciali, che garantiscano prestazioni simili senza gli effetti ambientali negativi.
Anche il settore del packaging alimentare sta affrontando una trasformazione importante. I PFAS sono stati a lungo impiegati nei rivestimenti di carta e cartone per creare barriere contro grassi e liquidi, in particolare negli imballaggi per fast food e nei contenitori per alimenti da asporto. Con l'imminente restrizione, l'industria sta sviluppando nuove soluzioni, tra cui rivestimenti polimerici privi di fluoro e trattamenti superficiali innovativi a base di materiali biodegradabili.
Nel campo dell'elettronica, i PFAS sono utilizzati per le loro eccellenti proprietà dielettriche e di resistenza termica, risultando fondamentali nella produzione di semiconduttori, circuiti stampati e isolanti per cavi ad alte prestazioni. L'eliminazione di queste sostanze impone lo sviluppo di nuovi materiali isolanti che possano garantire lo stesso livello di prestazioni sen-

[b] https://chm.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PFAS/Decisions/tabid/5222/Default.aspx



Tab. 2 - Fonte Eurofins

za compromettere la miniaturizzazione e l'affidabilità dei dispositivi elettronici avanzati.

L'industria aerospaziale e della difesa è un altro settore in cui i PFAS hanno avuto un ruolo chiave, soprattutto nei fluidi idraulici, nei lubrificanti ad alte prestazioni e nei rivestimenti antiaderenti per componenti soggetti a condizioni estreme. La ricerca si sta ora orientando verso composti alternativi, tra cui polimeri ad alte prestazioni e nuovi trattamenti superficiali, capaci di mantenere le caratteristiche tecniche richieste in ambienti estremi senza l'uso di sostanze perfluorurate.

Di fronte a questa rivoluzione industriale, l'industria chimica sta investendo massicciamente nello sviluppo di alternative sicure ed efficaci. Le soluzioni emergenti includono polimeri innovativi privi di fluoro, nuovi rivestimenti idrorepellenti a base di silicio e avanzate tecnologie di trattamento delle acque, capaci di rimuovere i PFAS dai sistemi idrici già contaminati. Questi cambiamenti rappresentano una sfida, ma anche un'opportunità per innovare e ridurre l'impatto ambientale di interi settori produttivi. Una solida conoscenza del quadro normativo alla base di queste richieste è essenziale per affrontarle con successo e trasformarle in un vantaggio per le aziende, contribuendo al contempo alla tutela della salute e dell'ambiente. Per questo, è fondamentale avvalersi di esperti del settore, in grado di guidare le imprese nell'adattamento alle nuove normative e nell'implementazione di soluzioni efficaci (Fig. 5).

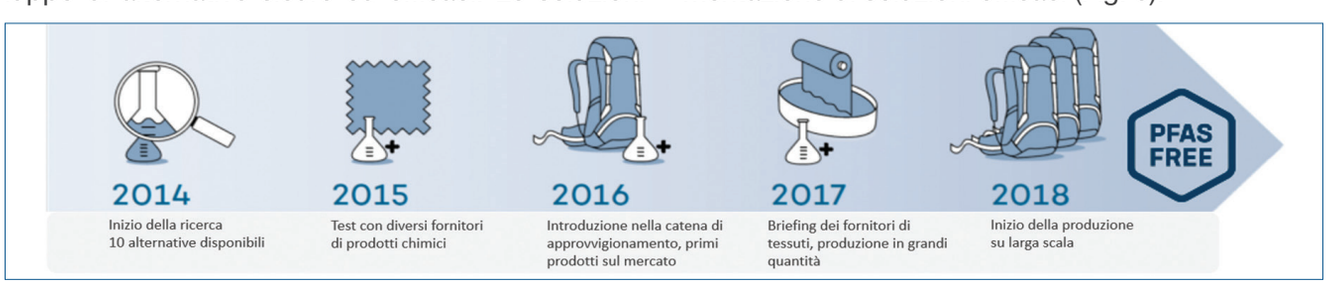


Fig. 5 - Evoluzione possibile verso prodotti tessili privi di PFAS. L'esperienza di un'azienda tessile (adattata da https://www.deuter.com/it-it/deuter/pfc-free)

Restrictions in the Scope of REACH Regulation to Protect Human Health and the Environment from PFAS Exposure Risks

The REACH Regulation protects health and the environment by regulating chemicals. PFAS, known for persistence and widespread use, face restrictions due to health risks. The EU is considering a total ban by 2025. This challenge drives industries and research toward sustainable, innovative solutions that comply with evolving regulations.

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.40

Silvia Selleri[a], Marco Fontani[b]
[a]Dipartimento di NEUROFARBA
Sezione di Scienze Farmaceutiche e Nutraceutiche
Università di Firenze - silvia.selleri@unifi.it
[b]Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff" - DICUS
Università di Firenze- marco.fontani@unifi.it

PFAS NELLA FARMACEUTICA E NON SOLO

Dagli anni 2000 le sostanze per- and polifluoroalchiliche (PFAS) sono segnalate come importanti e pericolosi contaminanti per la salute dell'uomo; questo articolo si propone di valutare quale sarebbe l'impatto in ambito farmaceutico e non solo nell'ipotesi di una loro messa al bando.

L'acronimo PFAS indica in modo generale le sostanze di origine sintetica alchiliche per- e poli-fluorurate, dall'inglese "Per- and Poly Fluorinated Alkylated Substances, ovvero composti chimici sintetici contenenti atomi di fluoro legati a catene di atomi di carbonio. La struttura chimica dei PFAS e la natura del più forte legame (carbonio-fluoro) che la chimica organica conosca, conferisce loro una grande stabilità tanto da meritare l'epiteto "forever chemicals" [1]. Molti anni di uso massiccio e diffuso dei PFAS hanno provocato una vasta disseminazione di queste sostanze nell'ambiente [2]. Apprezzate per la loro estrema versatilità, queste molecole hanno permesso la realizzazione di prodotti ad alte prestazioni, con vantaggi concreti, ad oggi difficilmente rinunciabili. Complesso e avulso dal presente lavoro, sarebbe il tentativo di ricostruire la storia dei PFAS; basti qui ricordare il capostipite, il tetrafluoruro di carbonio, sintetizzato nel 1886 e la prima molecola PFAS, degna di nota a livello industriale, il politetrafluoroetilene, scoperta da R. Plunkett [3].
I PFAS sono stati utilizzati in un'ampia varietà di applicazioni, tecnologiche, industriali. Una recente ricerca di L.G.T. Gaines [4], apparsa nel 2021, li riassume in 25 categorie (Tab. 1).

PFAS nell'industria farmaceutica, cosmetica e alimentare

Fra tutti i settori industriali fortemente impattati dalla messa al bando di PFAS c'è il settore farmaceutico: sono più di seicento le specialità medicinali a rischio concreto di blocco produttivo in Europa nei prossimi due anni, come indicato dalla stessa EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Il divieto sui PFAS proposto da alcune autorità regolatorie di cinque Paesi del nord Europa, ai sensi del regolamento Reach, porterebbe a spostare la produzione farmaceutica al di fuori dello spazio europeo, con un impatto gravissimo a livello economico ed una pericolosa dipendenza nella produzione di API (Active Pharmaceutical Ingredients) da Paesi extra EU. L'ampia varietà di medicinali a rischio per le limitazioni imposte ai PFAS, deriva dall'inclusione di materie prime utilizzate nella sintesi, reagenti, gli stessi principi attivi, oltre che materiali per il packaging farmaceutico primario e secondario. L'intero processo di produzione ma anche lo sviluppo di nuovi farmaci dipende direttamente da PFAS in una vasta gamma di applicazioni; la

Classe	Impiego
Adhesives	I PFAS vengono utilizzati negli adesivi con solventi ad acqua per garantire un contatto completo tra le superfici di giunzione e impedire la formazione di schiuma
Building and construction industry	Cementi contenenti PFAS sono più resistenti agli agenti atmosferici
Ceramics and nanostructures synthesis	Sono stati studiati fluidi supercritici per produrre polveri ceramiche a base di PFAS
Clea ning products	A causa delle proprietà tensioattive, i PFAS sono stati utilizzati per migliorare la bagnabilità, facilitare il risciacquo e migliorare le caratteristiche antiappannanti di molti prodotti per la pulizia industriale e domestica
Coatings, wax, paint, varnish, and inks	I PFAS sono stati utilizzati in combinazione con vari prodotti di rivestimento per ridurne o aumentarne la bagnabilità, la capacità di penetrazione o di stesura di un supporto disperso o migliorare la brillantezza
Cosmetics, and personal care	I PFAS sono utilizzati nei cosmetici come emulsionanti, lubrificanti o oleorepellenti, ma entrano anche nelle formulazioni di creme e oli per capelli
Dry cleaning	È stato riportato da tempo che i PFAS vengono utilizzati nei sistemi di lavaggio a secco in sostituzione del vecchio sistema a base di tetracloroetilene
Electronics industry	I PFAS furono utilizzati per produrre numerose componenti elettroniche a partire dagli anni Cinquanta
Etching	I PFAS sono utilizzati come agenti bagnanti nei bagni di attacco, compresi quelli per vetro, plastica, silice fusa e incisioni su alluminio
Explosives, propellants and ammunition	Il primo utilizzo documentato di fluorocarburi come ossidanti in pirotecnia e come traccianti nell'infrarosso
Fire-fighting foam	Schiume acquose filmogene (AFFF) trovano impiego militare o civile in aeroporti, presso vigili del fuoco e naviglio mercantile per estinguere gli incendi di idrocarburi
Medical uses	Il primo uso medico di PFAS risale all'esperimento del 1966 su animali per realizzare un'emulsione di PFC proposta come sostitutivo del sangue per le capacità di tali sostanze di trasportare ossigeno
Metal plating, and finishing	I PFAS sono stati utilizzati come tensioattivi, agenti bagnanti, antiappannanti e hanno trovato impiego per la cromatura
Mining industry	I PFAS possono trovare impiego come tensioattivi per migliorare il recupero dei metalli nelle miniere di rame e di oro
Oil and gas industry	I PFAS possono essere utilizzati come tensioattivi per migliorare il recupero del petrolio o del gas nei pozzi di perforazione
Packaging, paper, and cardboard	I PFAS sono stati utilizzati per fornire resistenza all'acqua e all'olio della carta in uso per prodotti alimentari e non
Pesticides and fertilizers	I PFAS sono stati utilizzati per la realizzazione di pesticidi
Photography and lithography industries	I PFAS sono stati utilizzati nella produzione di pellicole, come agenti per ridurre la tensione superficiale e l'elettricità statica
Plastics, resins, and rubber	Numerosi PFAS sono stati utilizzati come coadiuvanti per materie prime o intermedi di produzione di fluoropolimeri
Recycling and material recovery	I metalli delle terre rare, possono essere recuperati dagli scarti metallici di raffinamento con solventi PFAS
Refrigerants	Tra tutti i PFAS i PFC sono certamente i più famosi per il loro impiego come refrigeranti
Scientific, general use	Molti PFAS vengono utilizzati nella routine di laboratorio. Ad esempio l'acido trifluoroacetico è diventato un indispensabile agente di accoppiamento ionico in cromatografia
Semiconductor industry	I PFAS vengono utilizzati nell'industria dei semiconduttori per ridurre la tensione superficiale e riflettività delle soluzioni di incisione per facilitarne la fotolitografia di precisione
Textiles	L'industria tessile utilizza ampiamente i PFAS per la loro capacità repellente di solventi idrocarburici (petrolio) o polari (acqua)
Transportation industry	I PFAS vengono utilizzati nella componentistica nei settori del trasporto (auto, aerei, navi)

Tab. 1 - Classificazione e impiego dei PFAS [4]

regolamentazione di questi PFAS nel settore sanitario più di ogni altro, evidenzia un complesso equilibrio tra sostenibilità ambientale e necessità mediche. Regolamentare i PFAS più pericolosi è di importanza vitale, così come avviare una transizione intelligente promuovendo la ricerca volta a sostituire queste sostanze, fornendone di nuove, con livelli di sicurezza adeguati. Purtroppo,

Alcuni API

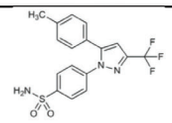
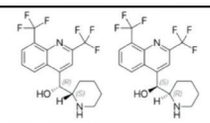
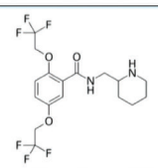
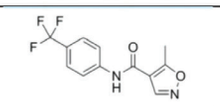
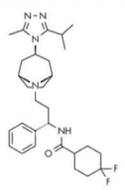
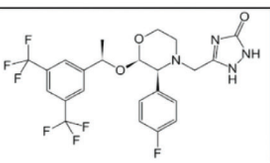
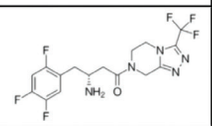
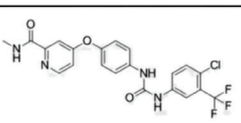
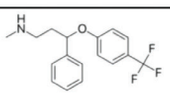
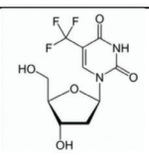
Struttura	Nome e indicazione terapeutica *data di commercializzazione*	Struttura	Nome e indicazione terapeutica *data di commercializzazione*
	**Celecoxib** (Coxib) FANS inibitore selettivo della COX-2 *2000*		**Meflochina** farmaco per la cura e la prevenzione della Malaria *1979*
	**Flecainimide** (antiaritmico) usato come diagnostico per la sindrome di Brugada *Anni 80*		**Leflunomide** farmaco dotato di proprietà immunosoppressive ed antiinfiammatorie. Appartiene alla categoria degli antireumatici DMARDs *1999*
	**Maraviroc** (anti HIV) In particolare, è un antagonista del recettore CCR5, impedendo al virus HIV di entrare nelle cellule. *2007*		**Aprepitant** farmaco antagonista del recettore neurochininico-1 (NK1) utilizzato per la prevenzione della nausea e del vomito *2003*
	**Sitagliptina** antidiabetico inibitore della DPP-4 *2017*		**Sorafenib** farmaco usato come antitumorale nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato e del carcinoma epatocellulare *2007*
	**Fluoxetina (Prozac)** antidepressivo inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) *1987*		**Trifluridina** conosciuta come **trifluorotimidina (T FT)** farmaco antivirale uso topico in oftalmologia per le infezioni da herpes simplex (HSV-1 e HSV-2) e da vaccinia virus usato come antitumorale in associazione *2016*

Fig. 1 - API contenenti -CF_3 e -CF_2

tali alternative in grado di sostituire rapidamente gli ingredienti farmaceutici contenenti PFAS non ci sono ancora, e tale sostituzione richiederebbe cambiamenti importanti e una profonda revisione del dossier registrativo del farmaco (AIC = Autorizzazione all'Immissione in Commercio). Infatti, una specialità medicinale richiede un iter autorizzativo lungo e dispendioso volto ad accertarne qualità, sicurezza, efficacia e stabilità. Riguardo a quest'ultima proprietà, preme sottolineare che la "shelf life" di un farmaco è dimostrata nel suo confezionamento, pertanto se quest'ultimo subisce modifiche, queste richiedono importanti modifiche dell'AIC! Ecco quindi, che la complessità della regolamentazione dei PFAS deve sostenere di pari passo politiche in grado di mantenere un corretto equilibrio fra tutela ambientale, salute dell'individuo e accesso continuativo ai farmaci. Da sottolineare che i composti trifluorometilati rivestono una grande importanza in ambito farmaceutico, cosmetico ed agrochimico. In Fig. 1 sono riportati noti API, taluni considerati essenziali dall'OMS. Lo sviluppo di metodi sintetici per l'aggiunta di gruppi trifluorometilici a composti chimici è attivamente perseguito nella ricerca farmaceutica; il gruppo CF_3, non trova equivalenti alchilici adeguatamente isosterici, è simile per dimensioni all'isopropile, ma in alcuni casi l'analogia è debole perché l'isoproprile è più ingombrante e non assialsimmetrico; è opportuno ricordare che, in genere, l'introduzione di un gruppo CF_3 in un composto porta ad un miglioramento dell'attività biologica e del profilo farmacocinetico di tale composto

Anche l'industria cosmetica fa un uso importante di PFAS, come risulta dall'elenco obbligatorio degli ingredienti (INCI) di prodotti a marchi anche assai noti: ombretti, rossetti, fard a lunga durata (politetrafluoroetilene o PTFE o Teflon), matite per gli occhi (perfluorononildimeticone), cosmetici per la cura e la toilette del capello, maschere purificanti (metilperfluoroisobutiletere), talune creme (poliperfluorometilisopropiletere), cosmetici per ciglia e sopracciglia (poliperfluoroetossimetossidifluoroetile peg fosfato) contengono PFAS! Il successo di queste molecole è strettamente connesso alla loro straordinaria idrorepellenza, lunga tenuta, resistenza e proprietà liftanti. Queste sostanze inserite nei cosmetici possono essere facilmente assorbite dalla pelle per l'applicazione topica o addirittura assunti *per os* (rossetti) e raggiungere il circolo ematico **[5]**. Per una tabella dei PFAS contenuti in prodotti per uso

cosmetico si rimanda alla Fig. 2 riportata in **[6]**. Esiste, inoltre, un pericolo ancora più grave che riguarda i giovani consumatori di cosmetici. È noto che i PFAS agiscano come interferenti endocrini con potenziale alterazione degli ormoni dell'asse gonadico e tiroideo, impattando con il loro potenziale tossico bambini e adolescenti! È possibile pertanto affermare che, nel settore cosmetico come in quello farmaceutico, trovare soluzioni alternative a basso costo richiede ricerca e investimenti: si segnala che la voce autorevole di Cosmetics Europe, associazione ultrasessantenne per l'industria cosmetica EU, si è espressa raccomandando l'eliminazione dei PFAS nei cosmetici entro il 31 dicembre 2025. L'Europa, dopo aver per alcuni anni monitorato la presenza dei PFAS e gli effetti sulla salute, ha emanato nel Dicembre del 2022 il Regolamento 2388 **(UE) 2022/2388** definendo i livelli massimi per PFOS, PFOA, PFNA e PFHxS e la somma di questi in pesce, uova, carne e frattaglie di animali (allegato del **regolamento (UE) 2023/915**) stabilendo un'assunzione complessiva settimanale tollerabile (TWI) di 4,4 ng/kg di peso corporeo. La direttiva europea impone anche la misurazione di un altro parametro, *PFAS totale*, non obbligatorio per la cui misurazione pochi mesi fa sono state pubblicate le linee guida europee. In Italia, l'ISPRA si è occupato, di coordinare il monitoraggio nazionale dei PFAS finalizzato a delineare la contaminazione dei corpi idrici superficiali e sotterranei per l'individuazione di siti potenzialmente impattati dai PFAS; gli esiti del monitoraggio sono stati pubblicati alla fine del 2018 **[7]**. Più recentemente, sempre in Italia, la Direttiva sull'acqua potabile (**D.Lgs. 18/2023**), ha portato ad introdurre un limite di 0,1 μg/L per tutti i PFAS. La UE nel recente regolamento imballaggi PPWR (Packaging and Packaging Waste Regulation) ha bandito i PFAS dal packaging del cibo.
Possiamo senz'altro affermare che l'approccio europeo tende a essere più precauzionale dello statunitense: invece di valutare e regolamentare ciascuna singola PFAS, l'UE considera queste sostanze in un'unica classe, individuandone un valore massimo di concentrazione nociva per la salute umana. Proprio nel marzo 2025, è stato fissato un limite per l'acido trifluoroacetico TFA nelle acque potabili (10 μg/L): esso non rientra nella "somma dei PFAS" ma è incluso nella determinazione dei "PFAS totale". Il TFA è una sostanza persistente di difficile rimozione con i più comuni trattamenti delle acque potabili; esso riveste una notevole importanza dal punto di vista farmaceutico per la produzione di API, in particolare è essenziale nella sintesi peptidica in fase solida, in cui agisce come agente di deprotezione, ma anche come catalizzatore nelle reazioni di esterificazione e acilazione.

BIBLIOGRAFIA

[1] D.C. Perera, J.N. Meegoda, *Appl. Sci.*, 2024, **14**, 8611.
[2] J.I. Lundin, B.H. Alexander *et al., American Journal of Epidemiology*, 2009, **20**, 921; D. Consonni, K. Straif *et al., American Journal of Epidemiology*, 2013, **178**, 350; G. Costa, S. Sartori, D. Consonni, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2009, **51**, 364.
[3] The history of PFAS: From World War II to your Teflon pan, December 6, 2023, Sara Samora, Visual editing by Shaun Lucas **https://www.manufacturingdive.com/news/the-history-behind-forever-chemicals-pfas-3m-dupont-pfte-pfoa-pfos/698254/**
[4] G.T.L. Gaines, *Am. J. Ind. Med.*, 2023, **66**, 353.
[5] O. Ragnarsdo´ttir, M Abou-Elwafa Abdallah, S. Harrad, *Enviroment Poll.*, 2022, **307**, 119478.
[6] K. Winkens Putz *et al., Environ. Sci.: Processes Impacts*, 2022, **24**, 1697.
[7] **https://www.isprambiente.gov.it/it/evidenza/pubblicazioni/no-homepage/indirizzi-per-la-progettazione-delle-reti-di-monitoraggio-delle-sostanze-perfluoroalchiliche-pfas-nei-corpi-idrici-superficiali-e-sotterranei**

PFAS in Pharmaceuticals and More

PFAS are a class of chemical compounds with unique chemical and physical properties; their extensive applications dated back at the late 1930s. This class of chemicals provides a long list of different cosmetics, pharmaceuticals, personal care, and food products in which they may be found. However, many Environmental Protection Agencies performed a risk assessment of these fluorinated substances.

Ferruccio Trifirò
Professore Emerito, Università di Bologna
ferruccio.trifiro@unibo.it

RESTRIZIONI POP E REACH SULL'UTILIZZO DI ALCUNE FAMIGLIE DI PFAS A BASE DI PERFLUOROACIDI

In questo articolo sono riportate le restrizioni all'uso di alcuni perfluoroacidi presenti sul mercato europeo, proposte nell'ambito del Regolamento POP e del Regolamento REACH. In particolare, il Regolamento POP riguarda i derivati dell'acido perfluoroottansolfonico, nonché le sostanze appartenenti alla famiglia dell'acido perfluoroesan-1-solfonico e dell'acido perfluoroottanoico. Il Regolamento REACH, invece, si riferisce alle sostanze della famiglia dell'acido undecafluoroesanoico e agli acidi perfluorocarbossilici PFCA C9-C14. In entrambi i Regolamenti quando si parlerà di famiglia di PFAS si intende l'acido, i suoi sali e composti correlati che sono quelli che possono rilasciare o trasformarsi nell'acido.

Le restrizioni da parte del Regolamento POP da parte dell'ECHA

Le sostanze POP (Persistent Organic Pollutant) **[1, 2]** sono disciplinate a livello mondiale dalla Convenzione di Stoccolma (e dalla Convenzione di Aarhus) che in Europa è applicata mediante il Regolamento POP da parte dell'ECHA. Le sostanze POP sono sostanze organiche che persistono nell'ambiente, si accumulano negli organismi viventi, rappresentano un rischio per la nostra salute e l'ambiente e possono essere trasportate dall'aria, dall'acqua e dalle specie migratorie, raggiungendo regioni in cui non sono mai state prodotte o utilizzate. In questo articolo sono riportate le restrizioni da parte del Regolamento POP di tre famiglie di sostanze PFAS, che, al momento, sono le uniche presenti nella lista delle sostanze POP **[3]**.

Per l'acido perfluoroottansolfonico (PFOS) e i suoi derivati ($C_8F_{17}SO_2X$, dove X = OH, sale metallico (O-M^+), alogenuro, ammidi e altri derivati compresi i polimeri) nel Regolamento del 2014 **[4]** è stato proposta una concentrazione limite di 50 mg/kg **[3, 4]**.

Le sostanze della famiglia dell'acido perfluoroesan-1-solfonico (PFHxS) e dei suoi sali devono avere un limite di concentrazione nei prodotti di 1 mg/kg, mentre per la somma dei composti correlati il limite è stato fissato a 40 mg/kg **[2, 3]**.

Le sostanze della famiglia dell'acido perfluoroottanoico (PFOA) devono avere un limite di concentrazione nei prodotti di 1 mg/kg per l'acido ed i suoi sali, mentre per i composti correlati il limite di concentrazione è stato fissato a 40 mg/kg **[2, 3]**.

Le restrizioni da parte del Regolamento REACH dell'ECHA

In un precedente articolo **[5]** erano state riportate informazioni sui seguenti perfluoroacidi utilizzati in Europa e presenti nelle liste dell'ECHA secondo il Regolamento REACH: gli acidi perfluoroalchilici da 2 a 16 atomi di carbonio e gli acidi perfluoroalchilsolfonici da 4 a 8 atomi di carbonio. Tra queste famiglie, solo due sono soggette a restrizioni nell'ambito del Regolamento REACH, e quindi presenti nella Restriction List **[6]**: la famiglia dell'acido undecafluoroesanoico (posizione 79), già descritta in **[7]**, e quella degli acidi perfluorocarbossilici C9-C14, presenti nella Restriction List (in posizione 68), trattata singolarmente in un documento dell'ECHA **[8]** e che sarà approfondita nel presente articolo.

Le restrizioni da parte dell'ECHA della famiglia degli acidi perfluorocarbossilici C9-C14

L'acido undecaperfluoroesanoico, che, alla data dell'18 maggio 2025, risulta ancora l'ultima voce nella Restriction List, è stato trattato su questa rivista **[7]** prima delle sostanze C9-C14. Queste ultime, infatti, sono state collocate nella stessa posizione prima occupata dall'acido perfluorottanoico, già trattato in un articolo precedente **[5]**, poi rimosso in seguito al suo inserimento nell'elenco delle sostanze

POP. Per questo motivo, viene solo ora trattata l'intera famiglia.
È bene ricordare che la Restriction List **[6]** comprende non solo le sostanze commercializzate nell'UE in quantità superiori a 1 t/a, ma anche quelle in quantità inferiori e quelle solo note ma non attualmente in uso, al fine di impedirne l'impiego come sostituti di quelle presenti sul mercato che saranno soggette a restrizione.
L'ECHA prevede i seguenti due tipi di restrizione per la famiglia dei PFCAs C9-C14:
- la restrizione 1 che prevede il divieto della loro produzione e immissione sul mercato come sostanze isolate a partire dal 25 febbraio 2023;
- la restrizione 2 che prevede il divieto della loro immissione sul mercato in altri composti (sostanze, miscele, articoli) dalla stessa data, salvo per concentrazioni inferiori a 25 ppb per la somma dei PFCA C9-C14 e relativi sali, ed a 260 ppb per le sostanze correlate.

Esempi di applicazione della restrizione 2

Dal 4 luglio 2023, la restrizione 2 è applicata alla presenza dei PFCAs C9-C14: nei seguenti prodotti:
- in tessuti idro- e oleorepellenti per la protezione dei lavoratori da liquidi pericolosi;
- nella produzione di PTFE e PVDF destinati alla produzione di membrane di filtro per gas ad alte prestazioni e resistenti alla corrosione, membrane di filtro per acqua e membrane per tessuti medici;
- attrezzature per scambiatori di calore da rifiuti industriali;
- sigillanti industriali in grado di prevenire la fuoriuscita di composti organici volatili e particelle PM 2,5.

La restrizione 2 è stata applicata a decorrere dal 31 dicembre 2023 ai semiconduttori singoli e ai semiconduttori in apparecchiature elettroniche finite e semifinite.
La restrizione 2 sarà applicata a decorrere dal 31 dicembre 2030 ai semiconduttori destinati a ricambi per apparecchiature elettroniche finite, immesse sul mercato prima del 31 dicembre 2023.

Deroghe alla restrizione 2

È previsto un limite di 10 ppm per la somma dei PFCAs C9-C14, dei loro sali e dei prodotti correlati impiegati nelle sostanze intermedie isolate o utilizzate nella produzione di composti fluorurati con catena di perfluorocarburi di sei atomi o più corta.
L'uso dei PFCAs C9-C14, dei sali e delle sostanze correlate è autorizzato fino al 4 luglio 2025 nei seguenti casi:
- processi fotolitografici e di incisione nella fabbricazione di semiconduttori;
- rivestimenti fotografici per pellicole;
- dispositivi medici impiantabili e invasivi, schiume antincendio per vapori o incendi di combustibili liquidi (classe B), che sono già presenti in sistemi fissi o mobili.

Le schiume sopra citate devono rispettare le seguenti condizioni: non devono essere utilizzate in attività di formazione; non devono essere impiegate per prove, salvo che tutti i rilasci siano contenuti; dal 1° gennaio 2023 possono essere utilizzate solo in siti dove è garantito il contenimento totale dei rilasci; devono essere gestite in conformità all'articolo 5 del regolamento (UE) 2019/1021.
Per la somma di PFCAs C9-C14 nelle fluoroplastiche e nei fluoroelastomeri contenenti gruppi perfluoroalcossi fino al 25 agosto 2024 l'utilizzo era consentito per il limite a 2000 ppb; dal 26 agosto 2024, il limite è stato ridotto a 100 ppb e durante la fabbricazione ed Il loro uso devono essere evitate, o ridotte al minimo, le emissioni di PFCAs C9-C14.
Per le micropolveri di PTFE prodotte tramite radiazioni ionizzanti o degradazione termica, nonché per articoli e miscele ad uso industriale o professionale che contengono sostanze della famiglia dei PFAS C9-C14 la soglia massima di concentrazione è stata fissata a 1000 ppb, inoltre durante la fabbricazione ed il loro uso devono essere evitate o, almeno, minimizzate le emissioni di questi PFAS.

Esclusioni dalla restrizione 2

La restrizione 2 non si applica ai rivestimenti interni delle bombolette per inalatori-dosatori pressurizzati fino al 25 agosto 2028 e a tutti gli articoli immessi sul mercato per la prima volta prima del 25 febbraio 2023.

BIBLIOGRAFIA

[1] **Comprensione dei POP - ECHA**
[2] **Regulation - 2022/2400 - EN - EUR-Lex**
[3] **Elenco delle sostanze soggette al regolamento POP - ECHA**
[4] **Regulation - 1342/2014 - EN - EUR-Lex**
[5] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria Newsletter*, 2021, **8**(1), 4.
[6] **Elenco di restrizioni - ECHA**
[7] F. Trifirò, *La Chimica e l'Industria Newsletter*, 2024, **11**(6), 4
[8] **Regolamento - 2021/1297 - EN - EUR-Lex**

Alberto Figoli[a], Simone Arizzi[b], Francesco Galiano[a], Francesca Russo[a]
[a]WembraneX e CNR-ITM (Rende, CS)
[b]WembraneX
alberto.figoli@cnr.it

WEMBRANEX: MEMBRANE PER LE ACQUE

La scarsità di acqua richiede soluzioni sostenibili ed efficienti. Le membrane SAFTEK di WembraneX, sviluppate con tecnologia brevettata CNR, offrono elevate prestazioni e resistenza al (bio-)fouling grazie a un rivestimento antimicrobico stabile, efficiente e duraturo, consentendo di ridurre i costi, la manutenzione e l'impatto ambientale nei processi a membrana di trattamento delle acque.

La scarsità di acqua è un problema globale rilevante che si sta intensificando a causa della crescita della popolazione, dell'industrializzazione e dei cambiamenti climatici **[1]**. Meno del 3% dell'acqua presente sul pianeta è dolce e gran parte di essa non è accessibile. In questo contesto, le tecnologie a membrana giocano un ruolo sempre più cruciale, offrendo soluzioni efficienti e sostenibili per il trattamento e il riutilizzo delle acque reflue, contribuendo così a preservare le risorse idriche disponibili e a garantire un approvvigionamento sicuro anche in scenari di crescente pressione ambientale.

I processi a membrana sono oggi una realtà consolidata in numerosi ambiti, grazie alla loro capacità di separare, concentrare e frazionare diverse sostanze in modo efficace. Ciò che li rende particolarmente apprezzati è la loro semplice gestione e scalabilità, l'elevata selettività, la flessibilità nelle applicazioni, il basso consumo energetico e la possibilità di operare in diverse condizioni operative.

Tra le tecnologie a membrana più diffuse rientrano quelle basate sulla differenza di pressione, come la microfiltrazione, l'ultrafiltrazione, la nanofiltrazione e l'osmosi inversa. Questi sistemi sono ampiamente impiegati nel trattamento e nella purificazione delle acque, dove rappresentano una soluzione ormai largamente consolidata **[2]**.

Tuttavia, nonostante i molti vantaggi, un problema comune ed inevitabile della maggior parte dei processi a membrana per il trattamento delle acque è il cosiddetto *fouling*, ovvero lo sporcamento della membrana. Questo fenomeno riduce l'efficienza e la durata delle membrane, influenzando negativamente sia le prestazioni che la qualità dell'acqua prodotta.

Il fouling avviene quando particelle, colloidi o macromolecole si depositano o si legano alla superficie o ai pori della membrana, a causa di interazioni fisiche e/o chimiche. Il risultato più diretto è una riduzione o completa ostruzione dei pori, con un netto calo del flusso attraverso la membrana.

Al fenomeno del fouling si affianca spesso un'ulteriore criticità: il biofouling. Si tratta di una forma specifica di sporcamento causata dalla crescita e dall'accumulo di microrganismi, come batteri, alghe o funghi, sulla superficie della membrana. Questi organismi formano veri e propri biofilm che, oltre a ridurre le prestazioni del sistema, rendono più difficile la pulizia e aumentano i costi operativi.

Per gestire queste problematiche, oggi si adottano principalmente due strategie: la pulizia delle membrane e la prevenzione del (bio-)fouling. La prima prevede l'uso di sostanze come acidi, basi o enzimi per rimuovere i depositi e cercare di ripristinare le prestazioni iniziali della membrana. La seconda si basa su una serie di accorgimenti, come il pretrattamento delle acque in ingresso, l'ottimizzazione delle condizioni operative, oppure l'uso di membrane con superfici modificate *ad hoc* per contrastare l'insorgenza di questi fenomeni.

Tuttavia, tutte queste soluzioni, seppur efficaci, hanno un costo in termini economici e/o ambientali: che si tratti di ridurre i flussi, aumentare l'aerazione, effettuare controlavaggi o usare prodotti chimici,

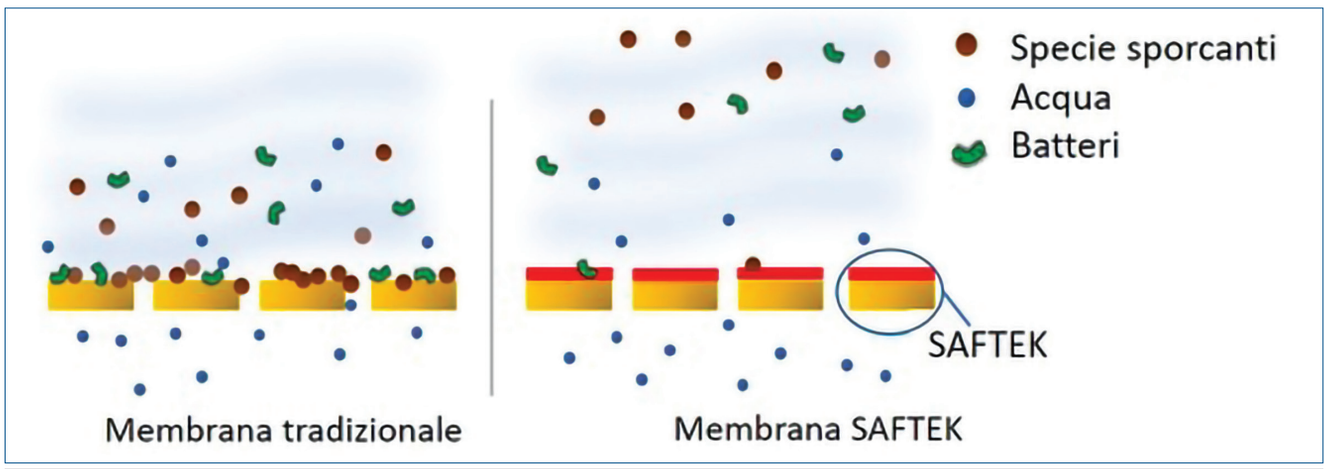


Fig. 1 - Rappresentazione schematica dell'insorgenza del (bio-)fouling in membrane tradizionali e membrane SAFTEK

ogni strategia comporta, infatti, un compromesso. Una delle strade più promettenti è basata su sviluppo e produzione di membrane che abbiano intrinseche proprietà anti-fouling. In altre parole, materiali in grado di resistere allo sporcamento grazie a caratteristiche strutturali progettate appositamente per questo scopo. Un approccio innovativo che potrebbe davvero fare la differenza, rendendo i processi a membrana ancora più sostenibili, efficienti e duraturi.

È proprio all'interno di questo contesto che entra in gioco WembraneX (**www.wembranex.com**) che ha introdotto membrane di nuova concezione, pensate per rispondere alle sfide attuali nel campo del trattamento e della purificazione delle acque.

WembraneX Srl è una start-up italiana, spin-off del Consiglio Nazionale delle Ricerche, fondata nel 2023 con l'ambizione di contribuire concretamente al Sesto Obiettivo di Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite: garantire a tutti l'accesso ad acqua pulita entro il 2030.

La tecnologia alla base di WembraneX è stata originariamente sviluppata dai ricercatori dell'Istituto per la Tecnologia delle Membrane (CNR-ITM), del Laboratorio LISOC-CTC dell'Università della Calabria e della University of Applied Sciences di Karlsruhe (HSKA), nell'ambito del progetto europeo BIONEXGEN (GA n. 246039, 2010-2014), con l'obiettivo di realizzare membrane avanzate con proprietà anti-fouling superiori **[3]**. La validazione della tecnologia è proseguita nel progetto VICINAQUA (GA n. 689427, 2016-2019), dove le membrane sono state testate in impianti di trattamento delle acque reflue nella regione del Lago Vittoria. La tecnologia è attualmente protetta da un brevetto internazionale (WO 2015/044335), di cui WembraneX è licenziataria esclusiva **[4]**.

Nel 2021, la tecnologia è stata selezionata da Progress Tech Transfer per un programma di Proof of Concept (PoC), con lo scopo di accelerarne lo sviluppo e favorirne il trasferimento al mercato.

WembraneX è stata costituita ufficialmente a settembre 2023, con l'obiettivo di industrializzare e commercializzare la tecnologia SAFTEK. Nel 2024, Progress Tech Transfer è entrata nel capitale sociale per supportare lo sviluppo e la crescita dell'azienda.

Il cuore della tecnologia di WembraneX sono le membrane SAFTEK, progettate per offrire elevate prestazioni nel trattamento delle acque e ridurre in modo significativo il fenomeno del (bio-)fouling. Grazie a un rivestimento antimicrobico, modulabile e altamente stabile, applicato su supporti commerciali, le membrane SAFTEK combinano efficienza, durata e sostenibilità (Fig. 1). Questa tecnologia consente di migliorare la qualità dell'acqua trattata, ridurre i costi operativi legati alla manutenzione e prolungare la vita utile degli impianti.

La tecnologia SAFTEK si basa su una speciale formulazione a base di acrilati, applicata sulla superficie di membrane polimeriche. In presenza di un opportuno stimolo (es. radiazione UV), la formulazione polimerizza formando un sottile strato continuo che ne modifica e potenzia le proprietà superficiali.

Le membrane SAFTEK hanno già dimostrato eccellenti benefici in test di laboratorio in impianti pilota, quando applicate in bioreattori a membrana (MBR)

per il trattamento di acque reflue provenienti da industrie tessili, in confronto a membrane commerciali da ultrafiltrazione **[5-7]**.

I principali vantaggi offerti dalle membrane SAFTEK rispetto a quelle commerciali, risiedono nelle sue peculiari proprietà chimico-fisiche (Fig. 2) che si traducono in una serie di benefici:

- proprietà anti-fouling superiori, conferite principalmente da una superficie liscia, da una natura idrofila e da una caratteristica microstruttura a canali;
- proprietà antimicrobiche grazie alla presenza di uno specifico tensioattivo polimerizzabile, che contrasta l'adesione e la proliferazione di microrganismi sulla superficie della membrana, garantendo un'azione efficace contro il biofouling;
- stabilità intrinseca del rivestimento ottenuta tramite la fase di polimerizzazione;
- capacità di modulazione del rivestimento, che permette di affrontare specifici problemi di separazione industriale, adattando la formulazione e le condizioni di polimerizzazione alle necessità applicative.

Un'analisi comparativa delle prestazioni di filtrazione (permeabilità, tendenza al fouling, capacità di separazione) in sistemi MBR tra membrane SAFTEK e membrane commerciali ha evidenziato una riduzione fino a:

- 75% nell'utilizzo di agenti chimici per la pulizia delle membrane;
- 75% nel tempo necessario per le operazioni di pulizia;
- 30% nella frequenza di sostituzione delle membrane;
- 50% nell'aumento della vita utile delle membrane.

Questi risultati dimostrano come l'adozione di tecnologie innovative, come le membrane SAFTEK sviluppate da WembraneX, possa rappresentare un cambiamento di paradigma nel settore del trattamento delle acque. Riducendo drasticamente i costi operativi e ambientali legati alla gestione del (bio-)fouling delle membrane e prolungando la vita utile degli impianti, tali soluzioni offrono un contributo concreto alla sostenibilità e all'efficienza dei processi di depurazione. In un mondo dove la disponibilità di acqua pulita è sempre più minacciata, l'innovazione tecnologica diventa una leva fondamentale per garantire un futuro più resiliente e accessibile per tutti.

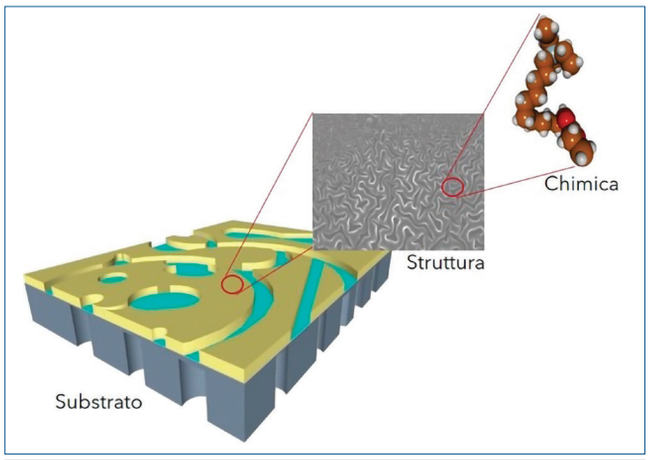


Fig. 2 - Caratteristiche delle membrane SAFTEK

BIBLIOGRAFIA

[1] J. Harlin, Water supply in shared waters, in Drinking Water - Sources, Sanitation and Safeguarding, J. Förare (Ed.), Formas Publisher, 2009, 9.

[2] K. Zuo, K. Wang *et al., Materials Today*, 2021, **50**, 516.

[3] A. Figoli, J. Hoinkis *et al.*, Bicontinuous microemulsion polymerized coating for water treatment, 2015, PCT/EP20 14/070603; WO 2015/044335 A2. Granted in EU on 08.04.2020

[4] F. Galiano, A. Figoli *et al., J. Memb. Sci.*, 2015, **482**, 103.

[5] S.A. Deowan, F. Galiano *et al., J. Memb. Sci.*, 2016, **510**, 524.

[6] F. Galiano, S. André Schmidt *et al., Sep. Purif. Technol.*, 2018, **194**, 149.

[7] F. Galiano, I. Friha *et al., J. Colloid Interface Sci.*, 2018, **515**, 208.

WembraneX: Membranes for Water

Water scarcity demands sustainable and efficient solutions. SAFTEK membranes developed by WembraneX with a patented CNR technology deliver high filtration performance and resistance to (bio-)fouling thanks to a stable, efficient, and long-lasting antimicrobial coating helping to reduce operating costs, maintenance costs and environmental impact in membrane-based water treatment and industrial separation processes.

Chemistry Europe

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

- 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

Chemistry Europe
European Chemical Societies Publishing

published in partnership with

WILEY VCH

Marco Tagliabue[a], Alberto Tenca[a], Alessandra Bertoli[b], Andrea Chiodini[b], Marco Botta[c]
[a]Eni SpA, San Donato Milanese (MI), Italia
[b]Eni SpA, Novara (NO), Italia
[c]Eni Rewind SpA, San Donato Milanese (MI), Italia
marco.tagliabue@eni.com

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.50

UNA MINIERA DI FOSFORO NELLE ACQUE REFLUE

Nei fanghi che provengono dal trattamento delle acque reflue civili sono presenti quantità rilevanti di fosforo (riconosciuto come materia prima critica dalla Unione Europea). Lo scopo dell'articolo è fornire un quadro della tecnologia e della legislazione per lo sfruttamento di questa risorsa.

Il fosforo come materia prima critica

Il fosforo, P, è l'11° elemento per abbondanza nella crosta terreste avente un ruolo fondamentale per la vita [1]:

- è un costituente degli acidi nucleici, delle molecole dedicate al trasporto dell'energia cellulare e delle ossa;
- è uno dei macronutrienti utili alla crescita dei vegetali insieme all'azoto, N, e al potassio, K.

A differenza del carbonio, C, dell'azoto e dell'ossigeno, O, non può essere estratto dall'atmosfera terrestre. Al contrario, può essere ricavato sotto forma di fosfato (*i.e.*, il sale dell'acido orto-fosforico, H_3PO_4) disperso nell'acqua e nel suolo dove è presente grazie al rispettivo ciclo. Gli esseri viventi lo estraggono da queste due matrici ambientali per eliminarlo con le loro deiezioni o con i loro resti [2]. Il fosforo è principalmente richiesto dall'industria dei fertilizzanti come fosfato.

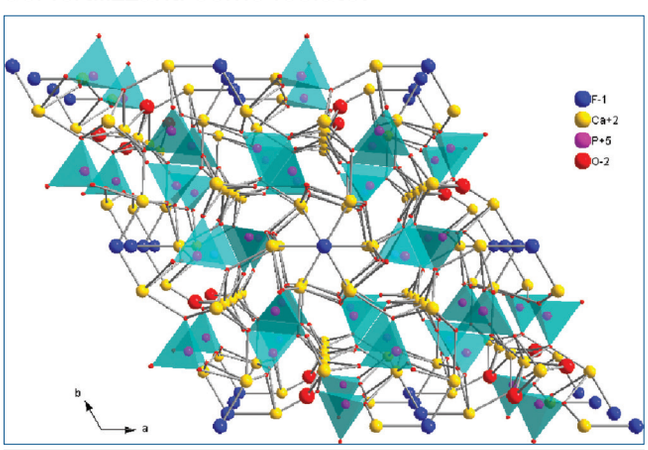


Fig. 1 - La struttura della fluoroapatite (cortesia di Michela Bellettato, Eni SpA)

Fig. 2 - Le attività di bonifica di un impianto per la produzione di acido fosforico. In evidenza, il reattore per la lisciviazione della fluoro-apatite

Il principale minerale è la fluoro-apatite, $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ (Fig. 1). L'acido fosforico a bassa purezza adatto all'industria dei fertilizzanti viene prodotto tramite lisciviazione della fluoro-apatite con l'acido solforico, H_2SO_4 [3] (Fig. 2 e Reazione 1):

$$Ca_{10}(PO_4)_6F_2 + H_2SO_4 + 20H_2O \rightarrow 6\ H_3PO_4 + 10\ CaSO_4{\cdot}2H_2O + 2HF \quad (1)$$

Quello ad elevata purezza, richiesto dall'industria elettronica, viene prodotto dall'idratazione dell'anidride fosforica, P_2O_5, a sua volta ottenuta dalla combustione del fosforo bianco. Questo trova impiego anche nella sintesi di specialità chimiche.
Il fosforo bianco è ottenuto mediante riduzione della fluoro-apatite tra i 1400 °C ed i 1600 °C in presenza di carbone coke e silice, SiO_2, utilizzando forni ad arco elettrico [4] (Reazioni 2, 3):

$4Ca_{10}(PO_4)_6F_2 + 40SiO_2 + 58C \rightarrow 12P_2 + 58CO + [4SiO_2 \cdot CaSiO_3 \cdot Ca_3Si_3O_9 \cdot Ca_8(Si_2O_7)2F_4SiO_3]$ (2)

$12P_2 \rightarrow 6P_4$ (3)

I materiali di risulta ottenuti dall'acido fosforico e dal fosforo devono essere gestiti con attenzione in quanto ricchi di metalli pesanti e di radionuclidi, TENORM, naturalmente presenti nei minerali di origine ma concentrati dalle operazioni di estrazione. In particolare, quelli derivanti dalla lisciviazione con acido solforico prendono il nome di fosfo-gessi per la presenza prevalente di gesso, calcio solfato di-idrato, $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ [5].

Gli attuali processi di raccolta e di trattamento delle acque reflue civili hanno migliorato le condizioni igienico-sanitarie, ma contemporaneamente hanno distorto il ciclo del fosforo che si trova concentrato nei fanghi considerati rifiuti, pertanto non rilasciabili nell'ambiente come tali.

Il recupero dello stesso, seppur considerato virtuoso in un'ottica di economia circolare, non può prescindere da una serie di aspetti tecnologici, politici e culturali attualmente in divenire [6].

Recentemente, grazie all'intelligenza artificiale, IA, si è operato per ottimizzare le molte variabili in gioco [7].

Il fosforo viene reimmesso nel suolo tramite l'utilizzo di fertilizzanti a base di fosfati minerali, per garantirne la produttività.

Le riserve maggiori si trovano soprattutto in Marocco e nel Sahara Occidentale (il 73% del totale mondiale), mentre la Cina risulta essere il maggior produttore di fosfati minerali e di fosforo elementare (rispettivamente, il 48% ed il 74% del totale mondiale) [8].

La recente scoperta di un giacimento in Norvegia con risorse di fosfati minerali stimate almeno pari a quelle del Marocco potrebbe riequilibrare il mercato [9].

La domanda di fosforo è in aumento a causa dell'espandersi delle pratiche agricole intensive per fini alimentari o energetici ma anche a causa dell'elettrificazione degli autoveicoli: la batteria al litio-ferro-fosfato di un'automobile richiede circa 60 kg di fosforo (Fig. 3) [1].

Le previsioni sui tempi per l'esaurimento dei fosfati minerali variano da qualche decennio a qualche secolo a causa della scarsa attendibilità dei dati

Fig. 3 - Le batterie stato-solido per l'autotrazione sono costituite da litio-ferro-fosfato

disponibili (*e.g.*, il Marocco ha recentemente decuplicato la stima delle sue riserve di fosfati minerali; alcuni Paesi invece non l'hanno mai fornita per ragioni strategiche) e dei modelli previsionali (*e.g.*, consumo ad andamento incrementale piuttosto che consumo con andamento a campana).

È certo che la qualità dei fosfati minerali andrà progressivamente peggiorando (*e.g.*, crescerà contaminazione da metalli pesanti e radionuclidi), così come aumenterà la difficoltà di estrazione. Al tempo stesso, la ricostituzione di ciascun giacimento richiederà milioni di anni [1].

Per questo, in base alle precedenti considerazioni l'Unione Europea, UE, ha incluso il fosforo ed i fosfati tra le materie prime critiche, CRM [8, 9].

Gli scenari economico e legislativo

Il recupero del fosforo dai fanghi di trattamento delle acque reflue civili (di seguito, brevemente denominati fanghi) deve tenere conto della presenza di contaminanti organici (*e.g.*, prodotti farmaceutici e per la cura della persona, PPCP) ed inorganici (*e.g.*, i metalli pesanti).

Tra i procedimenti maggiormente utilizzati vi è il mono-incenerimento (*i.e.*, l'incenerimento di una carica costituita dai soli fanghi) a circa 1000 °C che permette di rimuovere completamente i contaminanti organici e di produrre energia. I metalli pesanti rimangono nelle ceneri, SSA, insieme ad un tenore di fosforo paragonabile a quello dei fosfati minerali: più del 5,0% in peso sul secco [10].

È stato valutato che lo sfruttamento di queste ceneri potrebbe coprire il 40% del fabbisogno annua-

Fig. 4 - Gli impianti per il trattamento delle acque reflue: da necessità ad opportunità, https://www.eni.com/enirewind/it-IT/acque-rifiuti.html

le di fosforo della Germania [11].
Nel 2022 [12] l'UE, a fronte di queste evidenze e dell'esistenza di processi già efficaci, ha regolamentato lo strumento per valorizzare i fosfati ottenuti da materiali di risulta (*i.e.*, i criteri di cessazione di qualifica di rifiuto, EOW).
Il recupero del fosforo dai fanghi è richiamato da una Direttiva sul trattamento delle acque reflue in fase di emissione (Fig. 4). In particolare, si raccomanda il miglioramento della gestione dei fanghi al fine di garantire un recupero adeguato e sicuro del fosforo insieme agli altri nutrienti e la definizione dei tassi minimi di recupero [13].
Pertanto, l'UE si sta muovendo verso questa direzione, così come altri Paesi come l'Italia dove nel 2019 il Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica, MASE, ha istituito la Piattaforma Nazionale per il Fosforo coordinata dall'Ente Nazionale per le Energie Alternative, ENEA [14]. Lo stesso MASE sta attuando la revisione della disciplina sui fanghi per incrementarne la circolarità [15].

Lo scenario tecnologico

Le tecnologie prevedono il mono-incenerimento a circa 1000 °C per la rimozione dei contaminanti organici e la concentrazione del fosforo. Può essere necessaria l'aggiunta di calcio cloruro, $CaCl_2$ o magnesio cloruro, $MgCl_2$, per indurre la formazione di cloruri volatili dai metalli pesanti.
I solidi così ottenuti possono essere formulati ed utilizzati come fertilizzanti in accordo con le normative vigenti (*e.g.*, sul contenuto di metalli pesanti) [11, 16].
Tuttavia, non tutti i metalli pesanti possono essere facilmente rimossi:

- il cadmio, Cd, ed il piombo, Pb, formano ossidi volatili;
- lo zinco, Zn, ed il rame, Cu, formano cloruri semi-volatili;
- il cromo, Cr, ed il nichel, Ni, formano, rispettivamente, ossi-cloruri ed ossidi non-volatili.

La rimozione del cromo e del nichel è pertanto difficile e può richiedere di operare in atmosfera controllata (*e.g.*, povera di acqua, per evitare la formazione di ossidi refrattari) tanto da privilegiare i forni a riscaldamento indiretto (nei quali il calore è trasportato da un fluido diverso dai fumi di combustione) rispetto a quelli diretti (nei quali il calore è trasportato dai fumi di combustione) [10].
I metalli pesanti, alcuni dei quali a loro volta considerati critici dalla UE, possono essere rimossi dai fumi oppure a monte del processo di termodistruzione.
Un aspetto a favore del recupero del fosforo dai fanghi piuttosto che dai minerali risiede nell'assenza di TENORM, almeno in linea di principio.
Le valutazioni-tecnico economiche attualmente disponibili qualificano i processi termici tra i più convenienti tra quelli aventi il medesimo scopo (*e.g.*, i processi per il recupero del fosforo delle acque reflue civili mediante la precipitazione della struvite, $MgNH_4PO_4$) anche se il costo del fosforo estratto è almeno il doppio di quello rilevato per i fosfati minerali pari a circa 1 euro/kg [17].
Per questo motivo, i processi termici per il recupero del fosforo attualmente disponibili sono stati eserciti su scala industriale solo per un periodo di tempo limitato o sono in fase di passaggio di scala, nell'attesa che si definiscano meglio le prescrizioni (*e.g.*, l'obbligatorietà del recupero del fosforo in carico a chi ed in quale misura). Alcuni di questi sono esemplificati nella Tab. 1. L'Austria, la Germania e la Svizzera sono tra i Paesi più attivi.
L'impianto di Haldesleben (D) da 60.000 t/a di fertilizzante prodotto, basato sul processo Phos 4 Green™ di Glatt, (D) è forse l'unico attualmente pienamente operativo.

Conclusioni

Il fosforo è riconosciuto come materia prima critica dalla UE che per questo ne raccomanda il recupero dai materiali di risulta.
La lisciviazione delle ceneri dal mono-incenerimen-

Processo	Licenziatario	Operazioni	Prodotto finale	Impianto	Sito
Ash Dec™	Metso (a) [18], (b) [19]	Trattamento termico per eliminare i metalli e rendere disponibili i nutrienti	Fertilizzante solido	0,3 t/h Ceneri I (a) 100.000 t/a Fanghi I (b)	Leoben (A) (a) Zurigo (CH) (b)
Ash2™Phos	Easy Mining, Ragn Sells (c) [20], (d) [21]	Lisciviazione acida, neutralizzazione del lisciviato	Calcio fosfato	30.000 t/a Ceneri I (c) 56.000 t/a Ceneri I (d)	Schkopau (D) (c) Helsinborg (S) (d)
Eco Phos™	Eco Phos, HVC, SNB, Prayon [22]	Lisciviazione acida di minerali poveri e ceneri, separazione degli inerti per filtrazione, purificazione del filtrato per scambio ionico	Acido fosforico, calcio fosfato	50.000 t/a Ceneri I	Dunquerque (F) Zeebrugge (B)
Leach Phos™	AIK Technik [23]	Lisciviazione acida, neutralizzazione del lisciviato	Variabile a seconda della base usata per la neutralizzazione	45 t Fanghi I	Berna (CH)
Phos 4 Green™	Glatt [24]	Lisciviazione acida, neutralizzazione del lisciviato	Fertilizzante solido	60.000 t/a Fertilizzante solido U	Haldensleben (D)
Phos 4 Life™	Tecnicas Reunidas [25]	Lisciviazione acida	Acido fosforico	40.000 t/a Ceneri I	Vienna (A)
Tetra Phos™	Remondis [26]	Lisciviazione acida	Acido fosforico	20.000 t/a Ceneri I	Amburgo (D)

Tab. 1 - Alcuni processi per il recupero del fosforo dalle ceneri dal mono-incenerimento dei fanghi: I = Ingresso; U = Uscita

to dei fanghi di trattamento delle acque reflue civili consente il recupero del fosforo contenuto in queste, seppur ad un costo maggiore rispetto a quello dei fosfati minerali. Di conseguenza, il legislatore ed il tecnologo dovranno agire di comune accordo per attuare la circolarità del fosforo.

BIBLIOGRAFIA

[1] D. Cordell, S. White, *Sustainability*, 2011, **3**, 2027.

[2] Y. Liu, J. Chen, Phosphorus Cycle in Encyclopedia of Ecology, Elsevier, Amsterdam (NL), 2014.

[3] R. Gilmour, Phosphoric Acid and Phosphates, in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Hoboken (USA), 2019.

[4] R. Gilmour, Phosphorus, *ibid.*, 2019,

[5] K. Kovler, Radioactive Materials in Toxicity of Building Materials, Woodhead Publishing, Oxford (GB), 2012.

[6] A. Soo, H.K. Shon, *Desalination*, 2024, **592**, 118090.

[7] A. Soo, L. Gao, *Desalination*, 2024, **317**, 100253.

[8] C. El Latunussa, K. Geogitzikis *et al.*, Study on the EU's List of Critical Raw Material, 2020, Critical Raw Material Factsheet - Final, Publication Office of the EU, Lussemburgo, L, 2020, **https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8dabb4c1-f894-11ea-991b-01aa75ed71a1/language-en**, ultimo accesso 17 settembre 2024.

[9] Businesswire, Publication of Mineral Resource Estimate for Storeknuten in the Oyland Exploration Area, Businesswire, San Francisco, USA, 2021, **www.businesswire.com/news/home/20210503005833/en/Publication-of-Mineral-Resource-Estimate-for-Storeknuten-in-the-H%C3%B8yland-Exploration-Area**, ultimo accesso 17 settembre 2024.

[10] G. Fraissler, M. Joeller *et al., Chem. Eng. Process. Process Intensification*, 2009, **48**, 152.

[11] H. Weigand, M. Bertau *et al., Waste Manage.*, 2013, **33**, 540.

[12] EU Commission, Commission Delegated Regulation (UE) 2021/2086, 05 July 2021, *Official Journal of the EU*, Publication Office of the EU, Lussemburgo, L, 2021, **eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2086&from=EN**, ultimo accesso 17 settembre 2024.

[13] EU Commission, Proposal for a Directive

of the European Parliament and of the Council Concerning Urban Watewater Treatment (Recast), Directorate General for the Environment of the EU, Brussel, B, 2022, **environment.ec.europa.eu/system/files/2022-10/Proposal%20for%20a%20Directive%20concerning%20urban%20wastewater%20treatment%20%28recast%29.pdf**, ultimo accesso 17 settembre 2024.
[14] ENEA, National Italian Phosphorus Platform, ENEA, Roma, I, 2024, **www.piattaformaitalianafosforo.it/en/**, ultimo accesso 17 settembre 2024.
[15] MASE, Disciplina della Gestione dei Fanghi di Depurazione delle Acque Reflue ed Attuazione della Direttiva 86/278/CEE Concernente la Protezione dell'Ambiente, in Particolare del Suolo, nell'Utilizzazione dei Fanghi di Depurazione in Agricoltura - Bozza, MASE, Roma, I, 2024, **www.mase.gov.it/sites/default/files/archivio/allegati/rifiuti/direttive_rifiuti/contributi/discariche_fanghi/280619/mipaf_bozza.pdf**, ultimo accesso 17 settembre 2024.
[16] J. Havukainen, M.T. Nguyen, *et al.*, *Waste Manage.*, 2016, **49**, 221.
[17] L. Egle, H. Rechberger *et al.*, *Sci. Total Environ.*, 2016, **571**, 522.
[18] SUSAN, Sustainable and Safe Re-use of Municipal Sewage Sludge for Nutrient recovery - Final, Publication Office of the EU, Lussemburgo, L, 2009, **cordis.europa.eu/docs/results/16/16079/120694461-6_en.pdf**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[19] Metso, Sustainable Sewage Sludge Incineration for Zürich Canton, Metso, Helsinki, Finlandia, 2016, **www.metso.com/corporate/media/news/2016/3/sustainable-sewage-sludge-incineration-for-zurich-canton/**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[20] P. Hugo, The Clean Phosphorus Initiative Promotes the Removal of Pollutants from P-recycling (in Tedesco), Euwid Recycling und Entsorgung, 2022, **www.euwid-recycling.de/news/wirtschaft/initiative-sauberes-phosphor-2029-wirbt-fuer-schadstoffentfrachtung-beim-p-recycling-080622/**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[21] Ragn Sells, Phosphorus Recovery Solution Receives Multi-million Grant from Swedish EPA, Ragn Sells, Sollertuna, S, 2021, **newsroom.ragnsells.com/posts/pressreleases/phosphorus-recovery-solution-receives-multi-m**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[22] Umwelt Bundesamt, The Eco Phos™ technology to close the P-cycle and safeguard the World's food chain, Umwelt Bundesamt, Dessau Rosslau, D. **www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/ruiter_ecophos_ecophostechnology.pdf**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[23] AIK Technik, Phosphorus recycling - Phosphorus as a critical element - Recovery from sewage sludge, AIK Technik, Sursee, CH, **www.aiktechnik.ch/wp-content/uploads/Phosphor_recycling_EN.pdf**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[24] Glatt, Phos 4 Green™: First Industrial Production Plant in Operation at Seraplant, Glatt, Weimar, D, 2021, **phos4green.glatt.com/glatt-phos4green-first-production-plant-for-fertilizer-from-sewage-sludge-in-operation-at-seraplant/**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[25] Tecnicas Reunidas, Proprietary technology. Did you know Phos 4 Life™ technology? Tecnicas Reunidas, Madrid, E, 2022, **www.tecnicasreunidas.es/articulo/did-you-know-phos4lifetm-technology/**, ultimo accesso 19 settembre 2024.
[26] Remondis, Phosphorus recovery, Remondis, Luenen, D, 2024. **www.remondis-sustainability.com/en/acting/phosphorus-recovery/**, ultimo accesso 19 settembre 2024.

A Mine of Phosphorus in Wastewater

Significant amounts of phosphorus (recognized as a critical raw material by the European Union) are concentrated in sludge from the treatment of civil wastewater. The paper provides an overview of the technology and legislation for the exploitation of this resource.

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

Da più di cento anni la rivista per chi si occupa di Chimica in Italia

La Chimica e l'Industria è un periodico di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici.
Fondata nel 1919 con lo scopo di promuovere lo studio e la diffusione della chimica e delle sue applicazioni, La Chimica e l'Industria è da allora l'organo di stampa ufficiale della Società Chimica Italiana.

La rivista ospita articoli su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano in questo settore e propone approfondimenti scientifici di carattere applicativo, tecnologico e informativo nei molteplici ambiti della chimica.

Scarica la app gratuita per leggere La Chimica e l'Industria sui tuoi dispositivi elettronici

DISPONIBILE SU Google Play

Scarica su App Store

Per proposte pubblicitarie contattare domenicacipriani@agicom.it

Redazione scientifica: P.le R. Morandi, 2 ▪ 20121 Milano
Tel. +39 345 0478088 ▪ E-mail: chimicaeindustria@gmail.com

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.56

Elena Cambiotti
Università degli Studi di Firenze
Dipartimento di Chimica 'Ugo Schiff' (DICUS)
elena.cambiotti@unifi.it

INCAPSULAMENTO DI QUANTUM DOTS

La ricerca premiata con il Premio Senatore 2024 della Divisione di Chimica Fisica della SCI riguarda la fabbricazione di capsule di silice contenenti quantum dots (QDs) di diversa composizione. Le capsule con nucleo oleoso e guscio di silice preservano la luminescenza dei QDs, offrendo un approccio innovativo per soluzioni compatibili con l'acqua e tolleranti all'aria, destinate ad applicazioni allo stato solido.

L'attività di ricerca riconosciuta con il Premio Senatore 2024 rappresenta una parte significativa del mio dottorato presso l'Università degli Studi di Perugia, svolto al Nano4Light Lab guidato dalla prof.ssa Loredana Latterini. La ricerca si concentra sulla sintesi di quantum dots (QDs), nanocristalli semiconduttori che, se dimensionati sotto il raggio di Bohr caratteristico del materiale, presentano proprietà optoelettroniche modulabili [1]. I QDs vengono successivamente incapsulati in gusci di silice per la fabbricazione di materiali luminescenti allo stato solido.

I QDs rappresentano una delle scoperte più rivoluzionarie degli ultimi decenni, con applicazioni che spaziano dal fotovoltaico al bioimaging [2]. Questo contesto interdisciplinare ha permesso di raggiungere progressi significativi, culminati nel Premio Nobel per la Chimica 2023 assegnato a M. Bawendi, L. Brus e A. Ekimov per il loro contributo pionieristico sui QDs. Tuttavia, la manipolazione dei QDs richiede condizioni controllate, come un'atmosfera priva di ossigeno, per evitarne il deterioramento, e ligandi specifici per stabilizzare la dimensione alla nanoscala [3]. Sebbene questi materiali siano prevalentemente studiati in soluzione o come film sottili per prevenire l'aggregazione e ottimizzarne la manipolazione, lo sviluppo di metodi per l'integrazione in fase solida apre nuove opportunità applicative nei dispositivi a stato solido.

Il nostro studio mira a superare tali limiti attraverso la preparazione di capsule *core/shell* di tipo *oil/silica*. In questa configurazione la capsula ospita una dispersione dei QDs in olio, mentre il guscio di silice agisce come barriera protettiva all'ossidazione e preserva le proprietà ottiche dei QDs. L'acido oleico (OA) è stato scelto come fase oleosa poiché, a temperatura ambiente, si presenta sotto forma di liquido, garantendo una maggiore stabilità ai QDs. Il guscio di silice offre, invece, un'elevata biocompatibilità, rendendo queste capsule ideali anche per applicazioni biologiche.

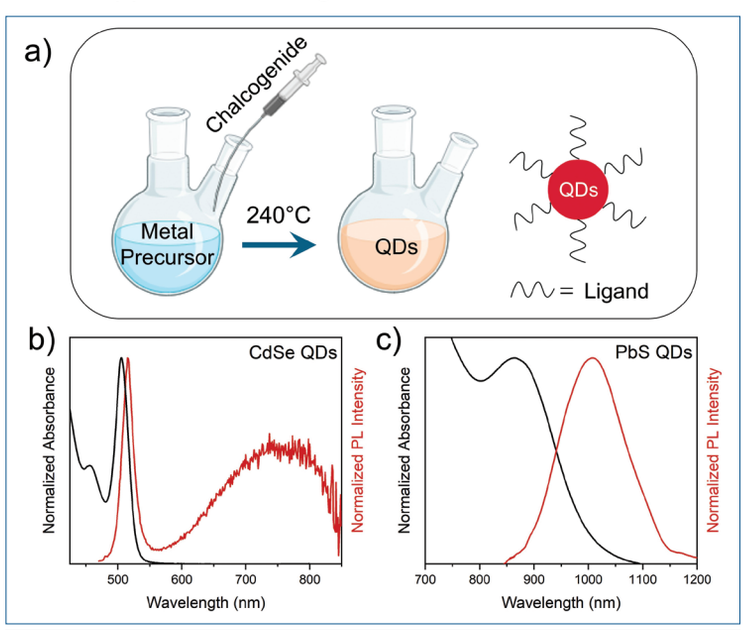


Fig. 1 - Schema della preparativa dei QDs tramite sintesi a caldo (a). Spettri di assorbimento ed emissione QDs a base di CdSe (b) e di PbS (c) scambiati con dodecantiolo

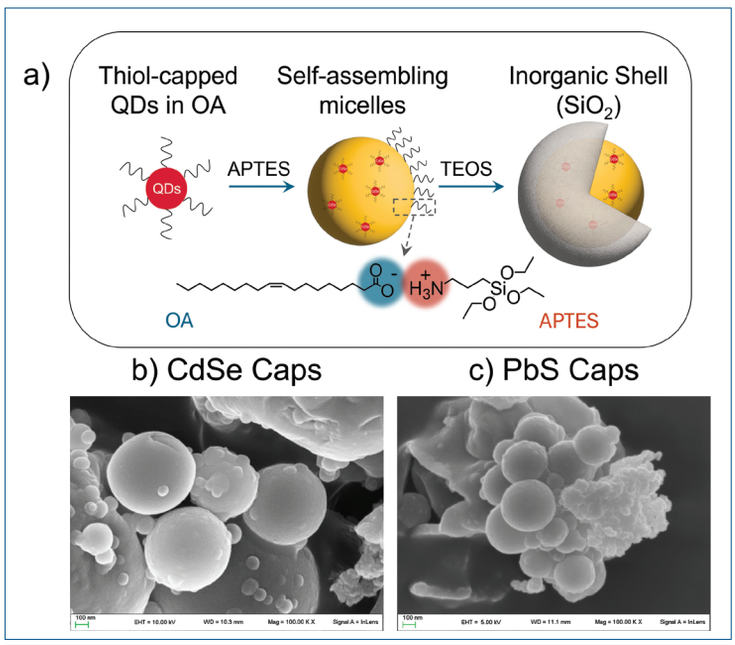


Fig. 2 - Schema preparativa capsule (a). Immagini SEM delle capsule contenenti QDs a base di CdSe (b) e di PbS (c)

La sintesi dei QDs è stata eseguita tramite iniezione a caldo [4], come rappresentato in Fig. 1a, utilizzando acido oleico come ligando iniziale. Per aumentare la stabilità dei QDs nella fase oleosa è stato effettuato uno scambio di ligando con il dodecantiolo.
Sono stati preparati e analizzati QDs con diversa natura chimica: CdSe e PbS. Questa scelta è strategica per valutare come la metodica di incapsulamento possa essere applicata a materiali con proprietà ottiche diverse. I QDs di CdSe presentano un assorbimento e una luminescenza nel visibile (Fig. 1b), mentre i QDs di PbS sono otticamente attivi nel vicino infrarosso (Fig. 1c), permettendo di esplorare un ampio intervallo spettrale.
Per la preparazione delle capsule *oil/core-silica/shell*, i QDs dispersi in acido oleico sono stati sottoposti a una vigorosa agitazione con un eccesso di acqua per formare un'emulsione olio-in-acqua. L'aggiunta di (3-amminopropil)-trietossisilano (APTES) ha svolto un ruolo cruciale nella stabilizzazione delle gocce d'olio grazie alle interazioni elettrostatiche tra APTES e l'acido oleico, come illustrato in Fig. 2a. Infine, l'introduzione del tetraetil-ortosilicato (TEOS) ha consentito la formazione *in situ* di un guscio rigido di biossido di silicio all'interfase acqua/olio [5]. Questo processo ha portato alla formazione di capsule sferiche, la cui morfologia su scala nanometrica è stata confermata tramite microscopia elettronica a scansione (SEM), come illustrato nelle Fig. 2b e 2c, rispettivamente per i QDs di CdSe e PbS. Le analisi in dispersione di energia di raggi X (EDX) hanno rivelato una distribuzione omogenea di silicio, mostrando la corretta formazione del guscio di silice. L'assenza di segnali di cadmio, selenio, piombo e zolfo nelle mappe EDX suggerisce un incapsulamento efficace dei QDs che risultano confinati esclusivamente nella fase olio.
Dopo aver confermato l'assenza di QDs all'interfase acquosa, sono stati eseguiti ulteriori esperimenti per verificare la loro localizzazione all'interno della capsula. Grazie alla collaborazione con il prof. Emiliano Fratini presso l'Università degli Studi di Firenze, abbiamo approfondito lo studio dei QDs su stato solido tramite diffusione di raggi X a basso angolo (SAXS). Il confronto dei profili SAXS tra le capsule vuote e le capsule contenenti QDs ha rivelato un significativo aumento dell'intensità di scattering (Fig. 3a,b), correlato alla presenza di particelle di dimensioni di circa 3 nm all'interno delle capsule.

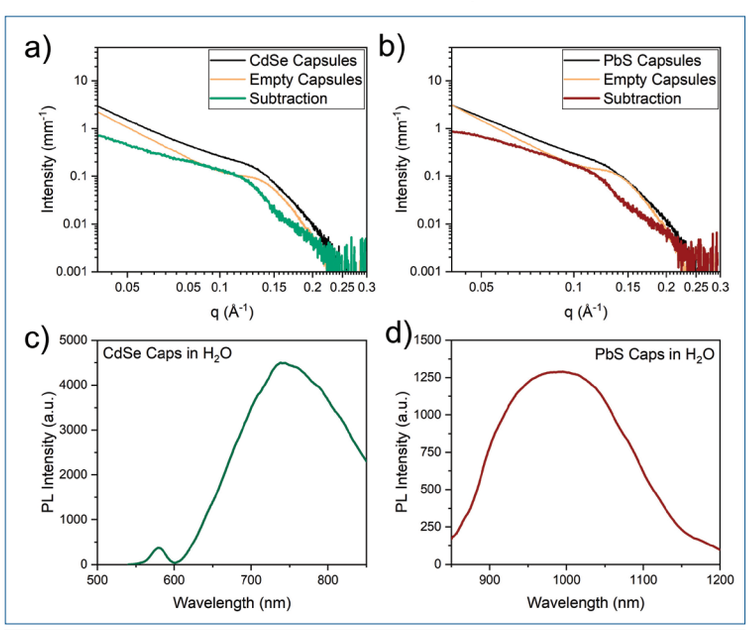


Fig. 3 - Profili SAXS delle capsule contenenti CdSe (a) e PbS (b) QDs. Spettri di luminescenza delle capsule contenenti CdSe (b) e PbS (c) QDs in dispersione acquosa

Le misure di luminescenza allo stato solido, invece, hanno mostrato profili di emissione comparabili a quelli registrati in dispersione, fornendo ulteriore conferma di un incapsulamento efficace dei QDs. Le capsule disperse in acqua a una concentrazione di 0,5 mg/mL presentano gli spettri di emissione riportati nelle Fig. 3c (CdSe QDs) e 3d (PbS QDs). I profili di luminescenza mostrano ancora una volta i segnali caratteristici dei QDs, con alcune variazioni dovute all'indice di rifrazione dell'acqua usata come mezzo disperdente. Questo studio preliminare sull'incapsulamento dei QDs ha mostrato risultati positivi per entrambi i nanomateriali, confermando che la strategia proposta è versatile e adattabile a semiconduttori con differenti caratteristiche ottiche, garantendo una protezione efficace contro l'ossidazione e mantenendo l'attività ottica dei QDs in fase solida.

Ringraziamenti

Il mio lavoro di ricerca si inserisce nelle tematiche promosse dalla Divisione di Chimica Fisica, alla quale esprimo la mia sincera gratitudine per il riconoscimento ricevuto. Questo lavoro è supportato dal progetto LUNARLIGHT: "LUminescent modular NAno-composites for Responsive LIGHTing devices" (PRIN2022NHLX2M)

BIBLIOGRAFIA

[1] Y. Shirasaki *et al., Nature Photonics*, 2013, **7**(1), 13.
[2] A.L. Efros *et al., ACS nano*, 2021, **15**(4), 6192.
[3] H. Moon *et al., Advanced Materials*, 2019, **31**(34), 1804294.
[4] Z.A. VanOrman *et al., Chemistry of Materials*, 2020, **32**(11), 4734.
[5] O.S. Kwon, *ACS nano*, 2016, **10**(1), 1512.

Quantum Dots Encapsulation

The research awarded by the Premio Senatore 2024 investigates the fabrication of silica capsules containing quantum dots (QDs) with different composition. The oil-core/silica-shell capsules preserve luminescence in solid state and remain stable in water, providing a novel approach for air-tolerant, water-compatible solutions in solid-state applications.

Istruzioni per gli Autori

La *Chimica e l'Industria* è una rivista di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici.
Nella rubrica "Attualità" ospita articoli o comunicati brevi su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano nella chimica, richiesti dalla redazione o ricevuti come lettere al direttore.
Nella sezione "Chimica e..." ospita articoli in italiano o in inglese di carattere applicativo, tecnologico e informativo per tutti i settori rilevanti della chimica.
Tutti gli articoli saranno sottoposti al giudizio di almeno un referee.

Testi

I testi possono essere trasmessi via e-mail con chiara indicazione dei nomi degli autori, scrivendo per esteso anche il nome di battesimo, gli Istituti o Enti presso i quali svolgono la loro attività e relativo indirizzo.
I testi dovranno rispettare le seguenti norme editoriali:
- l'articolo, da inviare in formato word, dovrà essere preferibilmente in italiano; non è necessaria alcuna particolare formattazione;
- lunghezza totale (compresi riassunto, abstract, riferimenti bibliografici e didascalie delle figure): 16.000 caratteri spazi inclusi (corrispondenti a circa 5 pagine di rivista).

In particolare:
- il titolo non dovrà essere lungo più di 40 caratteri;
- l'articolo dovrà essere corredato di un riassunto di 400 caratteri e di un abstract in inglese (con traduzione anche del titolo) della medesima lunghezza;
- immagini, schemi, figure: gradite almeno 1 per pagina. Le immagini vanno inviate in formato jpg, tiff o gif in file separati. Si raccomanda di uniformare la lingua delle immagini a quella del testo. Si consiglia di inserire anche un'immagine esplicativa da utilizzare in apertura dell'articolo;
- gli eventuali riferimenti bibliografici (max 30) vanno inseriti in ordine numerico all'interno del testo entro parentesi quadre, posti alla fine del testo e redatti secondo i seguenti esempi:

[1] D.W. Breck, Zeolite Molecular Sieves, J. Wiley, New York, 1974, 320.
[2] R.D. Shannon, T. Finningan, *Acta Crystallogr.*, 1976, **32**, 751.
[3] R.P. Mason, S.M. Macdonald et al., *Water Air and Soil Pollution*, 1992, **64**, 617.

Si ricorda che "La Chimica e l'Industria" viene pubblicata esclusivamente online: si consiglia di inserire link a collegamenti esterni da cui poter scaricare eventuale materiale integrativo (immagini, testi, ecc.) a completamento dell'articolo.

Tutto il materiale deve essere inviato per e-mail a:
dott. Anna Simonini, anna.simonini@soc.chim.it

Noemi Gallucci
Dipartimento di Scienze Chimiche
Università di Napoli 'Federico II'
noemi.gallucci@unina.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.59

NANOSISTEMI: AMPLIFICARNE LA FLUORESCENZA

In questo progetto si è investigato come, modificando la struttura inter- e intra-particellare, è possibile amplificare le proprietà intrinseche delle nanoparticelle (NP) e quindi espandere i loro campi di applicazione. Le CeO_2 NP sono state impiegate per uno studio fondamentale di chimica fisica, mentre le ZnO NP sono state esaminate per una loro possibile applicazione tecnologica.

Il premio Semerano è un riconoscimento della Divisione di Chimica Fisica, che dal 2000 viene conferito alla miglior tesi di dottorato di ricerca in questo settore. L'argomento, che quest'anno mi ha consentito di vincere tale premio, riguarda lo sviluppo e la caratterizzazione di sistemi ibridi organici/inorganici nanostrutturati. In particolare, il progetto è stato suddiviso in due fasi principali. La prima si è concentrata sulla comprensione di come la modulazione dei parametri geometrici ed energetici potesse favorire un'organizzazione gerarchica di nanoparticelle rivestite di ossido di cerio (CeO_2 NP), con l'obiettivo di amplificarne le proprietà di fotoluminescenza. La seconda fase, invece, ha riguardato l'ottimizzazione di nanoparticelle di ossido di zinco dopate con fluoro (F/ZnO NP), finalizzate allo sviluppo di un sensore ottico avanzato. In tutti i casi si è adottato un approccio interdisciplinare, in cui aspetti di ricerca fondamentale e tecnologica si intrecciano in maniera concertata.

La formazione di strutture nanometriche ordinate di NP inorganiche in soluzione è un processo complesso a causa delle diverse forze in gioco. Un approccio pratico per maneggiare queste forze è l'utilizzo di una corona organica sulla superficie delle NP. Questo rivestimento è in grado di prevenire l'aggregazione disordinata, regolare i potenziali di interazione interparticellari e controllare la struttura ordinata, grazie alla modulazione delle distanze tra nanoparticelle (NP) vicine. I potenziali di interazione considerati includono quelli attrattivi, come le forze di van der Waals e idrofobiche, e quelli repulsivi, come le forze elettrostatiche ed elastiche. Utilizzando la teoria XDLVO, considerando il caso più semplice di interazione fra due NP e combinando parametri sperimentali, estrapolati e teorici, è stato dimostrato che all'aumentare della lunghezza della catena alchilica delle molecole che ricoprono la superficie il minimo del potenziale di interazione si muove verso valori sempre più bassi e a una distanza superficie-superficie minore. Questo significa che le forze predominanti sono quelli di van der

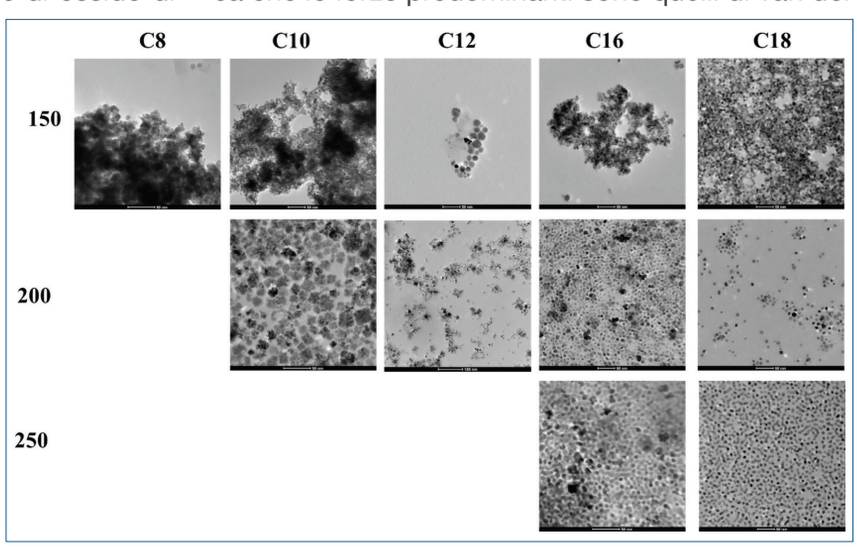


Fig. 1 - Immagini TEM di NP di CeO_2 rivestite da ammine primarie (scalebar 50 nm)

Waals e quella idrofobica. Partendo da questa considerazione e valutando i parametri sperimentali che possono essere modulati durante la sintesi e la successiva formazione di questi aggregati ordinati, ovvero il raggio del core inorganico, r_c, la lunghezza della catena alchilica, l_s, e la distanza fra due NP vicine, δ, sono state preparate NP di CeO_2 rivestite con ammine primarie di varia lunghezza della catena alchilica (da C8 a C18). Questo processo ha permesso di ottenere NP con dimensioni, morfologie e stati di aggregazione differenti. Di fatti, si è osservata una diminuzione di r_c, una migliore uniformità morfologica e una maggiore dispersione in soluzione all'aumentare della temperatura di sintesi e di l_s (Fig. 1).

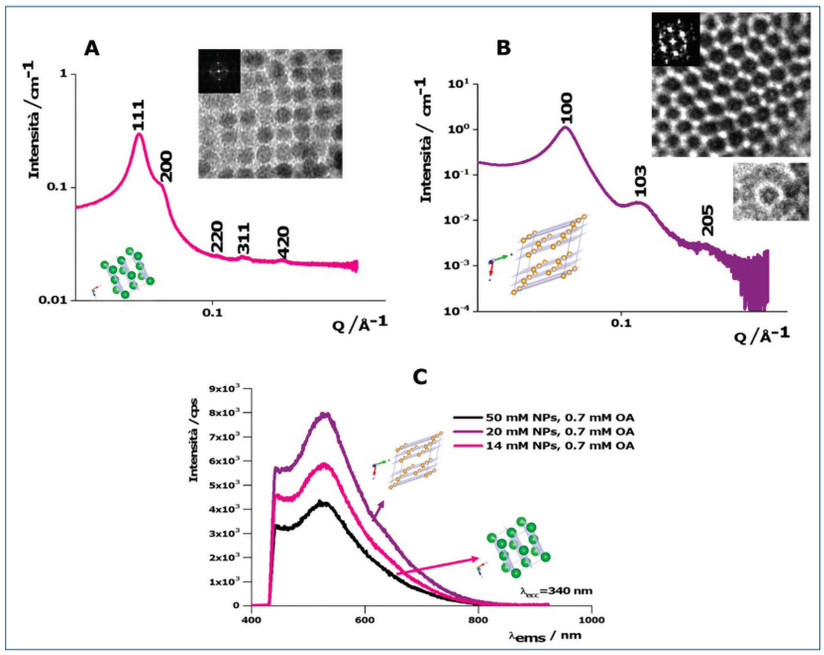


Fig. 2 - SAXS e Cryo-TEM di una fase FCC (A), di una fase quasi-esagonale (B), fotoluminescenza di strutture ordinate di CeO_2 NP (C) primarie (scalebar 50 nm)

Vista la forte tendenza all'aggregazione delle NP sintetizzate a 150 °C, si è deciso di funzionalizzare con acido oleico solo i sistemi sintetizzati a 200 e 250 °C. La funzionalizzazione dei sistemi sintetizzati a 200 °C con le ammine più corte, C10 e C12, ha portato alla formazione di aggregati disordinati dispersi in acqua. Con l'aumento di l_s, nei sistemi sintetizzati a 200 °C, l'ordine nell'aggregato aumenta, sebbene permanga una certa frazione di NP che si organizzano in modo disordinato. Inoltre, combinando l'aumento di l_s con una diminuzione di r_c, è stato possibile indurre un'organizzazione di tipo cubico a facce centrate (FCC) o una fase quasi-esagonale. Di particolare interesse sono risultati i sistemi ottenuti a partire da NP sintetizzate a 250 °C in presenza dell'ammina C18. In questo caso, al variare della concentrazione di NP utilizzata è stato possibile indurre una variazione strutturale, passando da una fase FCC (14 mM di NP, Fig. 2A) a una pseudo-esagonale (20 e 50 mM, Fig. 2B). È stato anche dimostrato che queste diverse organizzazioni interne inducono una diversa risposta ottica del sistema, che non dipende dalla concentrazione di NP, bensì dal tipo di ordine (Fig. 2C) [1].

Infine, mediante misure di SANS è stato possibile determinare δ, che è risultata essere di circa 3,5 nm; quindi, inferiore rispetto alla lunghezza di due catene C18. Ciò significa che è proprio questa penetrazione delle catene a stabilizzare l'organizzazione ordinata. Se, invece, δ si avvicina al valore teorico, come nel caso di una funzionalizzazione con oleato di sodio, non si ottengono più aggregati ordinati in soluzione, ma nanoparticelle singole incapsulate in un doppio strato anfifilico e piccoli aggregati funzionalizzati. Mentre nel primo caso le interazioni di van der Waals e idrofobiche predominavano, in questo caso sono le interazioni repulsive elettrostatiche a giocare un ruolo fondamentale. Questa diversa conformazione del sistema comporta una minore amplificazione dell'intensità di fotoluminescenza [1]. Tuttavia, le dimensioni ridotte del sistema funzionalizzato in acqua ne consentono l'utilizzo in ambito biomedico. A tal fine, è stata valutata la biocompatibilità su due linee cellulari, HaCaT e Balb/c-3T3, oltre alla capacità di ridurre la concentrazione delle specie reattive dell'ossigeno indotte dallo stress ossidativo [2].

Un'applicazione più tecnologica è stata investigata per le ZnO NP. In questo caso, si è ottimizzato il sistema al fine di adoperarlo come trasduttore nello sviluppo di un aptasensore ottico. Il trasduttore è la parte del sensore capace di convertire la ricognizione fra la biomolecola e l'analita in un se-

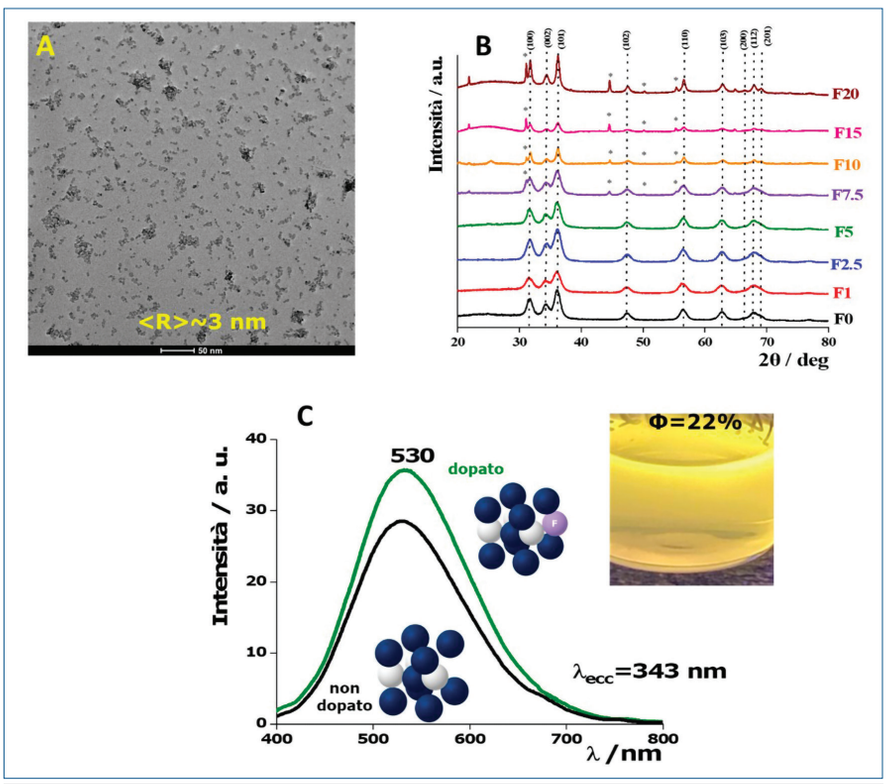


Fig. 3 - Immagine TEM (scalebar: 50 nm) (A), spettri XRD (B), spettri di fluorescenza (C) di NP di ZnO non dopato e dopatoprimarie (scalebar 50 nm)

gnale misurabile: in questo caso si volevano sfruttare le già buone proprietà ottiche delle ZnO NP, implementando l'intensità di fluorescenza dopandole con il fluoro. Al fine di comprendere la migliore concentrazione atomica di agente dopante capace di amplificare l'intensità di fluorescenza, sono state condotte sintesi a diversa concentrazione di agente dopante, dallo 0 al 20%at. In tutti i casi si sono ottenute NP cristalline di circa 3 nm di raggio (Fig. 3A); quindi, la presenza del fluoro non ha alterato la struttura cristallina di ZnO (Fig. 3B). Mediante misure di XPS si è determinata la concentrazione di F effettivamente presente nel cristallo, che varia da 0 a 1,5%at. fino a un massimo del 7%at. Tutte le NP presentano un assorbimento nella regione dell'UV, con un massimo che varia in funzione dello stato di aggregazione e della concentrazione di agente dopante del sistema in soluzione fra 332 e 343 nm. Maggiormente evidente, rispetto alla %at. di agente dopante, è l'andamento del *band gap*, che aumenta dal sistema non dopato a quello dopato con circa 1,5%at. di F, per poi diminuire nuovamente. Andamento analogo a quello che si osserva considerando l'intensità di fluorescenza e la corrispondente resa quantica relativa, che assume un valore massimo di circa il 22% per il campione con circa l'1,5%at (Fig. 3C) [3].

Dopo aver selezionato le NP con le migliori proprietà ottiche, è stato scelto il supporto (vetro o silicio) e sono state stabilite le condizioni di deposizione per ottenere un film omogeneo e sottile di NP di ZnO. La deposizione sul silicio porta alla formazione di due strati con spessore e rugosità differenti, mentre sul vetro si ottiene un unico strato sottile (~14 nm) e poco rugoso (~4 nm). Inoltre, sono stati ottimizzate la concentrazione delle NP da depositare e la velocità di rotazione nel processo di spin coating. Valutando un intervallo di concentrazione da 0,5 a 36 mg mL^{-1} e velocità di rotazione da 1000 a 4000 rpm, si è dimostrato che il film migliore si ottiene adoperando alte concentrazioni di sospensione di NP e basse velocità di rotazione. Infine, sono state condotte delle prove preliminari di immobilizzazione di un aptamero specifico per il riconoscimento di batteri Gram (-), al fine di ottenere una nano-bio-interfaccia selettiva.

BIBLIOGRAFIA

[1] N. Gallucci *et al., JCIS*, 2024, **659**, 926.
[2] N. Gallucci *et al., Nanomaterials*, 2021,**542**, 1.
[3] N. Gallucci *et al., Mater. Chem. Front.*, 2024, **8**, 3973.

Nanosystems: Amplify their Fluorescence

In this work, we want to study how changing the inter- and intra-particle structure is possible to amplify the intrinsic properties of nanoparticles (NPs) and thus expand their fields of application. CeO_2 NPs were employed for a fundamental physicochemical study, while ZnO NPs were examined for their possible technological application.

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.62

Luca Capaldo
Dipartimento di Scienze Chimiche,
della Vita e della Sostenibilità Ambientale
Università di Parma
luca.capaldo@unipr.it

TECNOLOGIE EMERGENTI PER LA SINTESI ORGANICA

L'attività di ricerca premiata con il riconoscimento "Chimica Organica nei suoi Aspetti Metodologici Junior" dalla Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana si focalizza sulla combinazione di metodologie sintetiche e tecnologie avanzate per la generazione controllata di intermedi ad alta energia, quali i radicali. L'impiego di queste specie reattive sta aprendo nuove prospettive nella chimica organica, consentendo l'esplorazione di percorsi sintetici innovativi e sostenibili.

La mia curiosità accademica è focalizzata sulla scoperta di metodologie innovative per la generazione di intermedi altamente reattivi, come i radicali, e sullo sviluppo di strategie sintetiche all'avanguardia, sfruttando appieno il potenziale offerto dalle tecnologie emergenti.

Durante i miei studi di dottorato all'Università di Pavia, ho dato un contributo significativo allo sviluppo del trasferimento di atomi di idrogeno (HAT) fotocatalizzato **[1-3]**, sia attraverso la progettazione di metodologie sintetiche innovative basate su questo meccanismo sia introducendo nuovi fotocatalizzatori capaci di ampliarne le applicazioni (Fig. 1). Nel processo di HAT fotocatalizzato, il fotocatalizzatore, dopo aver assorbito un fotone di luce appropriata, strappa un atomo di idrogeno da un substrato, definito donatore di idrogeno. Questa metodologia è particolarmente rilevante in quanto i legami C-H, onnipresenti nelle molecole organiche, rappresentano una sfida significativa per quanto riguarda la loro funzionalizzazione regioselettiva. Una delle principali frontiere della ricerca in questo ambito è anche la scoperta di fotocatalizzatori capaci di operare in condizioni più

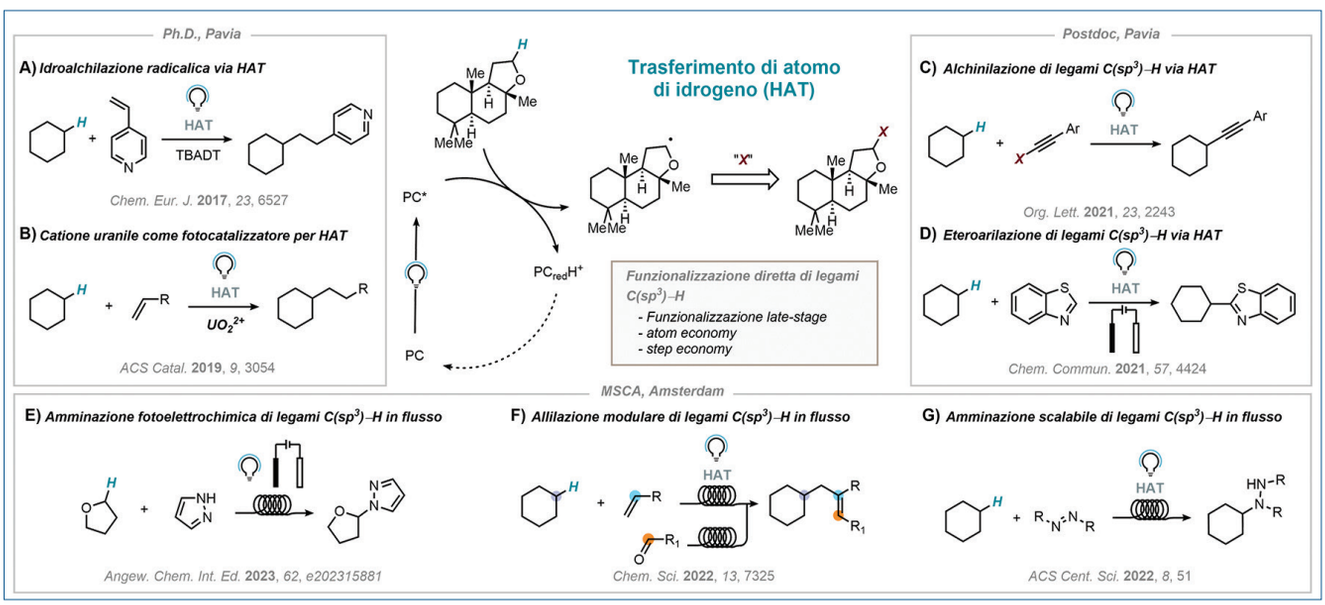


Fig. 1 - Trasferimento di atomo di idrogeno

blande, come sotto irraggiamento con luce visibile anziché ultravioletta, rendendo i processi più sostenibili e accessibili.
Nel 2017, abbiamo dimostrato l'utilità delle vinilpiridine come trappole radicaliche per radicali centrati sul carbonio generati via HAT **[4]**. Le alchilpiridine ottenute con questo approccio rivestono un ruolo importante come additivi alimentari, evidenziando il valore applicativo di questa metodologia (Fig. 1A). Nel 2018, abbiamo proposto il catione uranile come nuovo fotocatalizzatore per promuovere in modo estremamente efficiente reazioni di HAT sotto irraggiamento con luce blu **[5]**. Questo sistema si è rivelato capace di attivare legami C-H presenti in idrocarburi, eteri, ammine e ammidi, consentendo la loro funzionalizzazione regioselettiva attraverso la formazione di legami C-C mediante idroalchilazione radicalica (Fig. 1B). Questi risultati dimostrano il potenziale della fotocatalisi per espandere i confini della sintesi organica verso processi più efficienti e sostenibili.
Successivamente, durante il mio primo postdoc, ho ulteriormente espanso le possibilità dell'HAT fotocatalizzato, riportando un processo di alchinilazione radicalica di diversi donatori di idrogeno (eteri, aldeidi, alcani, ammidi) con alchinil solfoni (Fig. 1C) **[6]**. Questa metodologia ha permesso di sintetizzare alchini interni in modo complementare alle più comuni alchinilazioni nucleofiliche ed elettrofiliche **[7]**.
Nel 2019, in collaborazione con il Prof. Davide Ravelli dell'Università di Pavia, abbiamo ipotizzato che uno step di ossidazione anodica potesse rimpiazzare l'aggiunta di ossidanti chimici per condurre reazioni ossidative via HAT fotocatalizzato in modo sostenibile. Abbiamo dimostrato la fattibilità di questo concetto nella realizzazione di una strategia fotoelettrochimica per il *cross-dehydrogenative coupling* di donatori di idrogeno alifatici non attivati (es. idrocarburi) con benzotiazoli, utilizzando il decatungstato di tetrabutilammonio come fotocatalizzatore (Fig. 1D) **[8]**.
Per espandere questa chimica, mi sono spostato all'Università di Amsterdam come *MSCA Individual Fellow* (progetto HAT-TRICK) nel gruppo del Prof. Timothy Noël. Qui ho avuto l'opportunità di introdurre la chimica in flusso come tecnologia emergente nella mia ricerca sull'HAT fotocatalizzato. Infatti, ho approfondito l'approccio fotoelettrochimico iniziato durante il postdoc sviluppando un nuovo reattore in flusso dedicato (Fig. 2) **[9]**. Il reattore consiste di un catodo trasparente in FTO (Fluorine-doped Tin Oxide) rivestito di platino per migliorarne le proprietà di evoluzione di idrogeno; l'anodo è fatto di grafite. L'impiego di un catodo trasparente garantisce che i fotoni raggiungano la miscela di reazione sottoposta all'elettrolisi. Per mantenere una distanza micrometrica tra i due elettrodi, è stato utilizzato un distanziatore in PTFE. Con questa tecnologia abbiamo sviluppato un processo efficiente per l'eteroarilazione elettrofotocatalitica di legami C(sp^3)-H (Fig. 1E).
Parallelamente alla fotoelettrochimica, ho anche integrato la chimica in flusso per ottimizzare le reazioni fotochimiche, ottenendo risultati significativi in termini di efficienza e scalabilità. Un esempio concreto di questa integrazione è lo sviluppo di

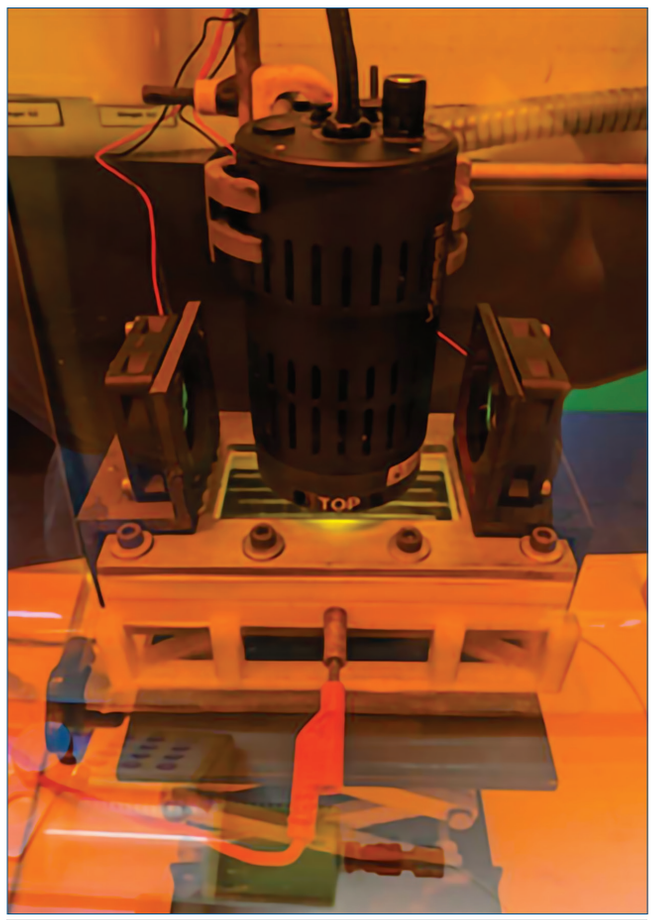


Fig. 2 - Fotografia del reattore realizzato per condurre reazioni fotoelettrochimiche in flusso

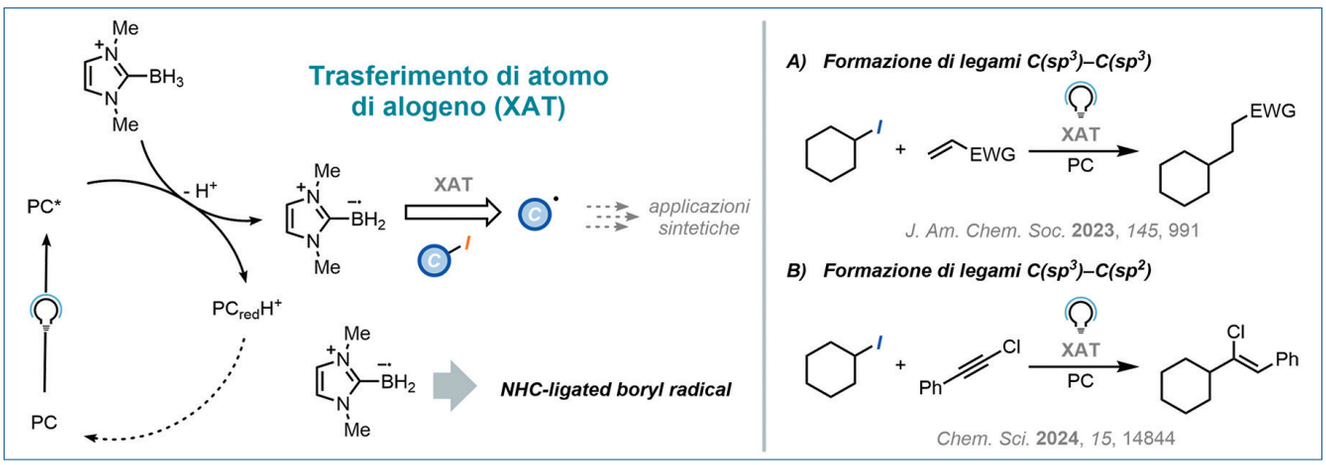


Fig. 3 - Trasferimento di atomo di alogeno

una sequenza multistep per l'allilazione di legami C(sp^3)-H alifatici via HAT (Fig. 1F) **[10]**. In dettaglio, abbiamo progettato un sistema a flusso che prevede l'utilizzo di un fotoreattore per l'idroalchilazione radicalica via HAT di un vinilfosfonato. Successivamente, nel secondo reattore (termico), viene condotta una reazione di Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) per ottenere il prodotto desiderato. Questo protocollo innovativo consente di realizzare un'allilazione modulare e scalabile, con l'ulteriore vantaggio di applicarsi a molecole strutturalmente complesse. La capacità di combinare processi fotocatalitici e termici in un ambiente di flusso rappresenta una strategia potente per accelerare le reazioni, migliorare i rendimenti e ridurre i tempi di sintesi, portando a un approccio più sostenibile e adatto a scenari industriali.

Successivamente, abbiamo riportato l'uso di un nuovo fotoreattore in flusso, equipaggiato con tecnologia LED chip-on-board ad alta intensità (144 W), per condurre l'amminazione regioselettiva e scalabile di legami C(sp^3)-H tramite fotocatalisi con decatungstato (Fig. 1G) **[11]**. Questa piattaforma ad alta intensità consente di ottenere risultati rapidamente e garantisce la scalabilità in un unico dispositivo, colmando così il divario tra le scoperte accademiche (scala millimolare) e la produzione industriale (produttività >2 kg/giorno). Più in dettaglio, la trasformazione fotocatalizzata è stata applicata per la formazione di prodotti idrazinici protetti tramite reazione dei radicali al carbonio generati via HAT con azodicarbossilati. Abbiamo inoltre validato la robustezza del nostro sistema progettando approcci telescopici in flusso per la sintesi di pirazoli, ftalazinoni e ammine libere.

Più recentemente, nel contesto della mia ricerca indipendente, mi sono concentrato sul trasferimento di atomo di alogeno fotoindotto (XAT) come un approccio programmabile e selettivo per la generazione di radicali centrati sul carbonio. In particolare, ho dimostrato la fattibilità dell'impiego degli NHC-boril radicali (NHC: *N*-heterocyclic carbene) come una nuova classe di estrattori di atomo di alogeno, facilitando la formazione di legami C(sp^3)-C(sp^3) a partire da legami C-X (X: alogeno) in condizioni di fotocatalisi con luce visibile (Fig. 3A) **[12]**. Questo approccio offre un controllo superiore sulla regioselettività, permettendo la generazione di radicali centrati sul carbonio in modo altamente specifico e conveniente.

In uno studio successivo, ho esteso questa strategia per la formazione di legami C(sp^3)-C(sp^2) tramite l'addizione radicalica su cloroalchini, ottenendo cloruri vinilici con elevata selettività *Z:E* ed alte rese (Fig. 3B) **[13]**. Questi prodotti hanno mostrato un'alta utilità sintetica, trovando applicazione in reazioni di *cross-coupling* catalizzate da metalli di transizione, evidenziando così il potenziale della metodologia nel migliorare l'efficienza e la versatilità della sintesi organica.

In conclusione, la mia attività di ricerca si concentra sulla combinazione di metodologie all'avanguardia per la generazione di intermedi altamente reattivi in condizioni blande, sfruttando le potenzialità offerte dagli approcci fotochimici ed elettrochimici. Ho integrato la chimica in flusso nei miei studi in

quanto essa rappresenta una piattaforma versatile e scalabile che consente di migliorare la sicurezza dei processi, ottimizzare l'efficienza delle trasformazioni chimiche e ridurre l'impatto ambientale, facilitandone il trasferimento su scala industriale.

BIBLIOGRAFIA

[1] S. Bonciolini, T. Noël, L. Capaldo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, **24**, e202200417.
[2] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2056.
[3] L. Capaldo, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 1875.
[4] L. Capaldo, M. Fagnoni, D. Ravelli, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 6527.
[5] L. Capaldo, D. Merli *et al., ACS Catal.*, 2019, **9**, 3054.
[6] L. Capaldo, D. Ravelli, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 2243.
[7] F. Le Vaillant, J. Waser, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 8909.
[8] L. Capaldo, L.L. Quadri *et al.*, *Chem. Commun.*, 2021, **57**, 4424.
[9] D.I. Ioannou, L. Capaldo *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, e202315881.
[10] L. Capaldo, S. Bonciolini *et al., Chem. Sci.*, 2022, **13**, 7325.
[11] T. Wan, Z. Wen *et al., ACS Cent. Sci.*, 2022, 8, 51.
[12] T. Wan, L. Capaldo *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**, 991.
[13] L. Capaldo, T. Wan *et al., Chem. Sci.*, 2024, **15**, 14844.

Emerging Technologies in Organic Chemistry
The research activity awarded with the "Organic Chemistry in its Methodological Aspects" Award by the Organic Chemistry Division of the Italian Chemical Society focuses on the combination of synthetic methodologies and advanced technologies for the controlled generation of high-energy intermediates, such as radicals. The use of these reactive species is opening new horizons in organic chemistry, enabling the exploration of innovative and sustainable synthetic pathways.

Chemistry Europe
European Chemical Societies Publishing

WILEY VCH

The Journal for Excellence in Chemistry, Open to All

Why publish with *ChemistryEurope*?

- Fully open access for global reach and impact
- No article publication charges until June 2026
- Highest publishing standards backed by a team of academic Editors-in-Chief and expert in-house editors
- Rapid dissemination of your research through fast editorial decisions and efficient article processing

The flagship journal of the Chemistry Europe publishing association

Arianna Actis
Centre de RMN à Très Hauts Champs de Lyon, Lione (F)
arianna.actis@univ-lyon1.fr

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.66

INVERSIONE SINGOLETTO-TRIPLETTO IN NITRURO DI CARBONIO

Una recente ricerca basata sull'impiego della spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica ha permesso per la prima volta di osservare l'inversione singoletto-tripletto nello stato eccitato del nitruro di carbonio, un semiconduttore allo stato solido di notevole importanza nell'ambito della fotocatalisi. Questa ricerca è stata premiata con il premio Primo Levi 2023.

La ricerca nell'ambito della cattura dell'energia solare e la sua conversione in energia chimica si concentra da tempo su materiali economici e privi di elementi critici, che siano in grado di assorbire la luce visibile. Il nitruro di carbonio (CN) è un semiconduttore polimerico allo stato solido che possiede queste proprietà, ma caratterizzato da scarsa efficienza per via della rapida ricombinazione delle specie foto-generate. Qualunque strategia per migliorarne l'efficienza richiede di conoscere nel dettaglio la sua fotofisica e la sua fotochimica, in particolare i processi di evoluzione delle specie foto-generate e la loro reattività **[1]**. La bassa costante dielettrica di CN permette l'esistenza di eccitoni, coppie elettrone-buca correlati, che possono presentarsi sia in stato di singoletto che di tripletto di spin. Gli eccitoni di tripletto, la cui ricombinazione è spin-proibita, possiedono tempi di vita compatibili con la reattività chimica (ns-ms). Questo permette loro di reagire direttamente oppure di evolvere in *charge carriers* su scale dei tempi più lunghi con maggiore probabilità di diffondere alla superficie del catalizzatore e lì reagire a loro volta. In CN è stato predetto teoricamente, ma mai fino ad ora osservato sperimentalmente, che lo stato di tripletto si trova ad energia maggiore dello stato di singoletto **[2]**. Questa inusuale inversione energetica, comunemente chiamata inversione della regola di Hund, permette in linea di principio di preservare nel tempo l'energia di eccitazione luminosa, con un potenziale beneficio in applicazioni ottiche e catalitiche.

La prima osservazione sperimentale dell'inversione tra stati di singoletto e tripletto nel CN polimerico è al centro del lavoro pubblicato su *Angewandte Chemie* dal titolo "Singlet-Triplet Energy Inversion in Carbon Nitride Photocatalysts" (**https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.202313540**) **[3]**, ed è stata possibile grazie all'impiego della spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica

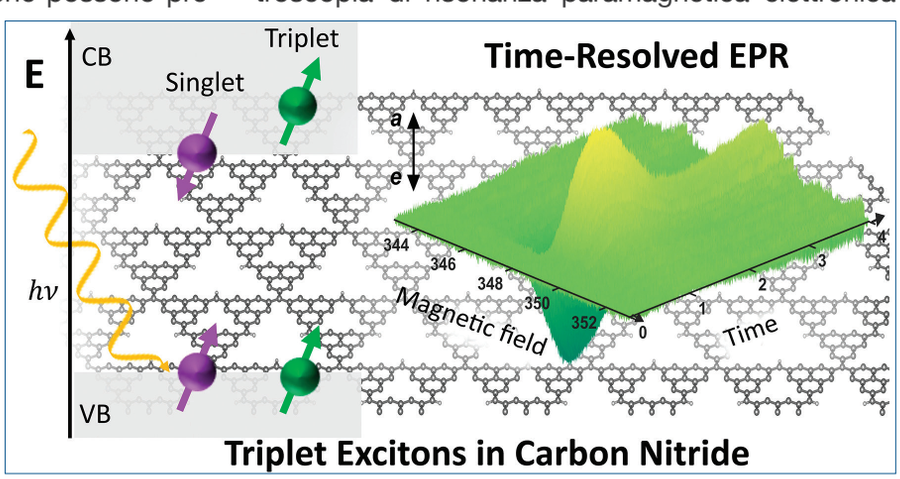


Fig. 1 - Immagine riassuntiva dell'oggetto della ricerca **[3]**

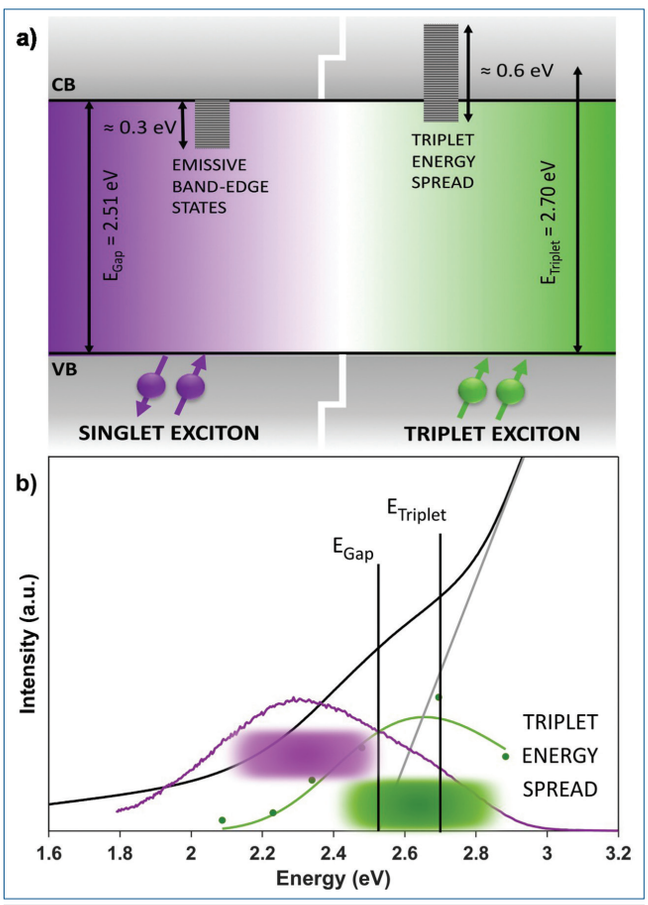


Fig. 2 - a) Diagramma di Jablonski illustrativo dell'inversione singoletto-tripletto e b) risultati sperimentali che hanno portato al risultato [3]

risolta nel tempo (TR-EPR), in combinazione con la spettroscopia di assorbimento e di emissione ottica. Il TR-EPR consente, a differenza di altri metodi, di osservare direttamente la nascita e l'evoluzione temporale di uno stato di tripletto foto-generato. Seguendo la sua formazione a diverse lunghezze d'onda di eccitazione, è stato possibile tracciare il profilo della banda di assorbimento dello stato di tripletto, estraendolo senza ambiguità dal generale comportamento ottico del CN. Questo ha permesso di assegnare l'energia allo stato di tripletto, che risulta maggiore del corrispondente singoletto, e ha anche permesso di collocare il tripletto all'interno del panorama energetico del semiconduttore, completandone il diagramma di Jablonski.

Questo lavoro è frutto di una collaborazione tra l'Università di Torino e l'Università di Trieste coordinata dal Prof. Enrico Salvadori dell'Università di Torino. Coautori della ricerca sono Arianna Actis, Prof. Michele Melchionna, Dott. Giacomo Filippini, Prof. Paolo Fornasiero, Prof. Maurizio Prato e Prof. Mario Chiesa. Inoltre, la Dott.ssa Actis, primo autore del lavoro e attualmente ricercatrice post-dottorato presso l'Université Claude Bernard di Lione, è stata insignita del Premio Primo Levi 2023 assegnato dal Gruppo Giovani della Società Chimica Italiana. Questo lavoro rappresenta un'ulteriore tappa di una più ampia ricerca incentrata sullo studio delle specie paramagnetiche native e foto-generate in CN. In particolare, a partire dallo studio dell'influenza della morfologia del CN sulla sua reattività **[4]**, già in precedenza era stato possibile caratterizzare l'energia e la distribuzione spaziale delle specie foto-generate **[5]**. Con lo studio dello stato di tripletto transiente si è dunque aggiunto un importante tassello alla descrizione della fotofisica del CN, di cui potrà beneficiare la comprensione della sua fotochimica. Si tratta dunque di una ricerca completa e di vasto respiro su uno dei materiali di punta nell'attuale panorama della fotocatalisi che, allo stesso tempo, ha permesso di sviluppare tecniche di indagine innovative e non-convenzionali per sistemi allo stato solido.

BIBLIOGRAFIA

[1] A. Actis *et al., ChemPhotoChem*, 2024, **8**, 4, e202300203, DOI: **doi.org/10.1002/cptc.202300203**

[2] J. Ehrmaier *et al., J. Phys. Chem. A*, 2019, **123**, 8099, DOI: **doi.org/10.1021/acs.jpca.9b06215**

[3] A. Actis *et al., Angew, Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, 48 e202313540, DOI: **doi.org/10.1002/anie.202313540**

[4] F. Longobardo *et al., Mater. Chem. Front.*, 2021, **5**, 7267, DOI: **doi.org/10.1039/D1QM01077H**

[5] A. Actis *et al., Angew, Chem. Int. Ed.*, 2022, 61, **43**, e202210640, DOI: **doi.org/10.1002/anie.202210640**

Singlet-Triplet Energy Inversion in Carbon Nitride

Time-resolved EPR (TR-EPR) demonstrates the formation of well-defined spin triplet excitons in carbon nitride. By employing monochromatic light excitation in the VIS range the triplet exciton is proved to lie above the corresponding singlet.

Matteo Capone
Post-doc fellow @ S3-center, CNR-NANO, Modena
matteo.capone@nano.cnr.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.68

IL "COLLO DI BOTTIGLIA" DELLA REAZIONE DI OSSIDAZIONE DELL'ACQUA

L'uso combinato di spettroscopia infrarossa tempo-risolta e simulazioni quanto-meccaniche fanno luce su uno dei passaggi più complessi della fotosintesi.

La fotosintesi è il processo fondamentale che sostiene la vita sulla Terra: grazie alla luce del Sole, piante, alghe e batteri trasformano l'acqua e l'anidride carbonica in zuccheri, liberando ossigeno come sottoprodotto. Senza questa reazione, il nostro pianeta non avrebbe un'atmosfera ricca di ossigeno e la vita, così come la conosciamo, non sarebbe possibile. Ma questo lo sappiamo tutti, un mantra da libro di scienze. Tuttavia, se andiamo a esaminare nel dettaglio le reazioni chimiche coinvolte, emergono ancora molti aspetti da comprendere!

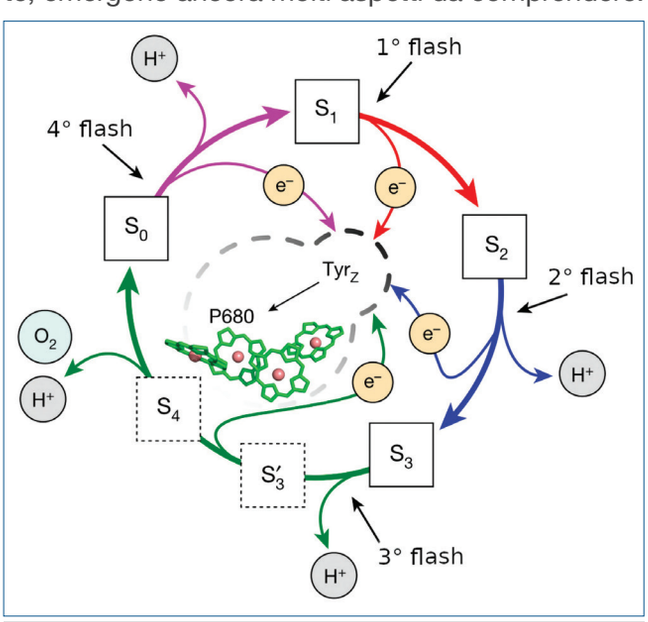


Fig. 1 - Schema del ciclo di Kok-Joliot: ogni impulso luminoso innesca l'ossidazione della clorofilla P680, seguita dall'ossidazione del cluster di manganese attraverso una tirosina intermedia (TyrZ), fino all'accumulo di quattro lacune elettroniche nel cluster Mn_4CaO_5 nello stato S_4

Ad esempio, uno dei passaggi cruciali della fotosintesi risiede nella prima fase, ovvero la reazione di ossidazione dell'acqua che porta alla produzione di protoni, elettroni e ossigeno molecolare. Questo processo è catalizzato dal fotosistema II (PSII) ed è alimentato dalla luce. Il cuore catalitico del PSII è un cluster metallico composto da manganese, calcio e ossigeno. Durante il ciclo catalitico, che si articola in cinque fasi (Fig. 1), ogni fotone assorbito incrementa lo stato di ossidazione degli atomi di manganese e induce il rilascio di un protone dalle molecole d'acqua coordinate al cluster. Si arriva così allo stato finale, lo stato S_3, in cui l'assorbimento di un ultimo fotone porta al rilascio di due protoni e di una molecola di ossigeno, rigenerando il cluster per un nuovo ciclo reattivo.

Su questa reazione pesano decenni di studi, da quando il ciclo catalitico fu descritto per la prima volta nel 1970 da Kok e Joliot **[1]**. Tuttavia, ancora oggi il meccanismo esatto con cui si forma il primo legame tra i due atomi di ossigeno e il modo in cui l'ossigeno molecolare viene rilasciato rimangono oggetto di accesi dibattiti scientifici.

Lo studio a cui ho partecipato, pubblicato nel 2023 sulla rivista *Nature* **[2]** e frutto della collaborazione tra il gruppo sperimentale guidato dal prof. Holger Dau della Freie Universität di Berlino e il gruppo teorico-computazionale guidato dal prof. Leonardo Guidoni dell'Università degli Studi dell'Aquila (dove ho lavorato fino al termine del mio dottorato di ricerca), ha permesso di svelare un tassello cruciale di questa reazione. Abbiamo identificato quello che sembra essere il vero "collo di bottiglia" del proces-

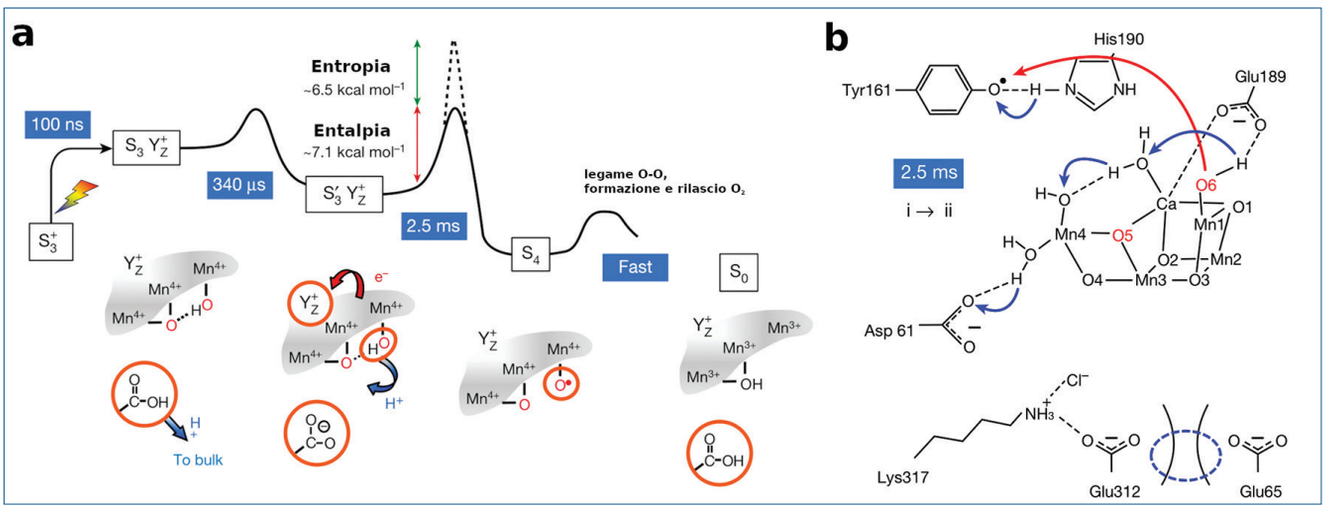


Fig. 2 - a) Schema delle costanti cinetiche della transizione S_3 a S_0;
b) dettaglio molecolare degli eventi chimici associati alla cinetica più lenta

so, ovvero il passaggio più lento, che determina la velocità complessiva dell'intero ciclo catalitico.
La qualità e la rilevanza di questo e altri contributi alla letteratura scientifica sull'argomento mi sono valsi il riconoscimento del premio "Primo Levi" 2023 della Divisione Giovani della Società Chimica Italiana e il premio "Eolo Scrocco" 2023 come miglior giovane ricercatore, assegnato dalla Divisione Teorica e Computazionale della Società Chimica Italiana.

Come si studia una reazione così complessa?

Per rispondere a questa domanda, abbiamo combinato tecniche sperimentali e teoriche. *In primis*, abbiamo utilizzato la spettroscopia infrarossa risolta nel tempo (*time-resolved* FTIR) per monitorare in tempo reale le variazioni di assorbimento su specifiche bande spettrali, ottenendo informazioni sulle variazioni strutturali del PSII durante la reazione.
L'analisi di migliaia di cicli di reazione, acquisiti in mesi di misurazioni, ha rivelato due eventi chiave nell'ultima fase della reazione, ciascuno caratterizzato da una costante di tempo ben definita, entrambe legate alla variazione dello stato di protonazione di uno o più residui carbossilici.
Come mostrato in Fig. 2a, in una prima fase rapida (τH^+ = 340 µs) ha luogo la deprotonazione di un acido carbossilico, precedentemente alla formazione del primo legame O-O.
Successivamente, una fase più lenta (τO_2 = 2,5 ms), che determina la velocità complessiva della reazione, è associata alla protonazione di un carbossilato. Tuttavia, vista la complessità del sistema, la sola spettroscopia infrarossa non permette di identificare con precisione i residui carbossilici coinvolti. Per superare questa limitazione, abbiamo integrato i dati sperimentali con simulazioni atomistiche ibride (*QM/MM*), che combinano meccanica quantistica e meccanica classica, che permettono di ricostruire a livello molecolare gli eventi reattivi.
La Fig. 2b mostra il risultato delle simulazioni: il trasferimento dell'elettrone dal cluster alla tirosina e il trasferimento del protone dal cluster a un carbossilato avvengono in modo accoppiato, ma solo se il "cancello protonico", costituito da due residui carbossilici (Glu65-Glu312) posti a più di una decina di angstrom di distanza, è aperto. La barriera entalpica di questo processo, che porta alla formazione del radicale ossigeno, è moderata (circa 7 kcal/mol) ed è in perfetto accordo con i dati sperimentali. Tuttavia, a essa si somma un contributo entropico di analoga entità **[2, 3]**. Questa caratteristica è insolita per questo tipo di reazioni ed è indotta dall'energia di riorganizzazione dell'estesa rete di legami idrogeno, necessaria per spostare due protoni per oltre 1 nanometro. In altre parole, affinché il processo avvenga, le molecole d'acqua e i protoni devono muoversi in modo coordinato lungo un percorso ben definito. È come se, prima di poter aprire una porta, si dovesse risolvere un complesso puzzle tridimensionale: finché i pezzi non sono nella giusta posizione, pagando il relativo costo entropico, il passaggio resta bloccato.

Combinando questi risultati con quelli riportati in altre pubblicazioni **[4-6]**, siamo riusciti a proporre per la prima volta uno schema completo di tutti i passaggi della transizione finale della reazione di foto-ossidazione catalizzata dal PSII, in accordo con i dati sperimentali disponibili.

Perché è importante studiare la fotosintesi?

Comprendere i dettagli molecolari della fotosintesi non è solo una sfida scientifica, ma ha implicazioni pratiche significative. Uno degli obiettivi più ambiziosi della ricerca odierna è lo sviluppo di dispositivi per la fotosintesi artificiale, capaci di convertire la luce solare in energia chimica senza l'uso di organismi viventi. Questi sistemi potrebbero produrre combustibili sostenibili, come l'idrogeno, riducendo la nostra dipendenza dai combustibili fossili. Capire quali siano le caratteristiche molecolari dell'evento più lento e complesso della fotosintesi naturale è essenziale per progettare catalizzatori più efficienti. Il nostro studio offre dunque nuove prospettive per migliorare l'efficienza dei materiali ispirati alla fotosintesi.

BIBLIOGRAFIA

[1] B. Kok, B. Forbush, M. McGloin, *Photochem. Photobiol.*, 1970, **11**, 457.
[2] P Greife, M. Schönborn, M. Capone *et al.*, *Nature*, 2023, **617**, 623.
[3] R. Assunção, I. Zaharieva, H. Dau, *BBA-Bioenergetics*, 2019, **1860**, 533.
[4] D. Narzi, M. Capone *et al., Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 10820.
[5] M. Capone, D. Narzi, L. Guidoni, *Biochemistry*, 2021, **60**, 2341.
[6] M. Capone, L. Guidoni, D. Narzi, *Chem. Phys. Lett.*, 2020, **742**, 137111.

The Bottleneck of Water-Oxidation Reaction

Photosynthesis powers life by storing solar energy in chemical form. Molecular oxygen forms in the S_4 state, which accumulates four electron holes in photosystem II. Using time-resolved IR spectroscopy and computational chemistry, we reveal the details of the slowest phase of water-oxidation reaction. These results advance our understanding of O_2 evolution and artificial water-splitting design.

Libri e riviste Sci

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 28

È disponibile il 28° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele e Domenico Spinelli

https://www.soc.chim.it/it/libri_collane/ths/vol_28_2024

Sono disponibili anche i volumi 1-27 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:
- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

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

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

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

Vuoi essere sulla rivista che da più di 100 anni si occupa della **Chimica in Italia?**

La Chimica e l'Industria online

PIANO EDITORIALE 2025

NUMERO	TEMA PRINCIPALE	DISPONIBILE ONLINE
▸ **n. 1/2025** gennaio/febbraio	La chimica nell'accumulo elettrochimico di energia: batterie e materiali critici	**20 febbraio**
▸ **n. 2/2025** marzo/aprile	Intelligenza artificiale e chimica	**22 aprile**
▸ **n. 3/2025** maggio/giugno	PFAS	**20 giugno**
▸ **n. 4/2025** luglio/agosto	Anidride carbonica: risorsa o rischio?	**5 settembre**
▸ **n. 5/2025** settembre/ottobre	Nuove sfide della chimica	**24 ottobre**
▸ **n. 6/2025** novembre/dicembre	Chimica forense e nuove tecnologie	**16 dicembre**

C'è SPAZIO anche per la tua Azienda!

Per proposte pubblicitarie personalizzate contattare
domenicacipriani@agicom.it

Società Chimica Italiana soc.chim.it

agicom.it

Renato Noto
Professore Emerito, Università di Palermo
renato.noto@people.unipa.it

DOMENICO SPINELLI, SETTANT'ANNI TRA E CON GLI ETEROCICLI

Il prof. Spinelli è stato un punto di riferimento, come ricercatore, divulgatore e promotore, nell'ambito della sintesi, della reattività e dell'attività biologica dei composti eterociclici. Spinelli è stato un punto di riferimento umano e professionale: maestro generoso e presente, un collega appassionato, un uomo di scienza che ha saputo lasciare un'impronta indelebile in chi lo ha conosciuto.

L'attività scientifica del professor Domenico Spinelli, dedicata quasi interamente allo studio della chimica dei composti eterociclici, si è sviluppata lungo un arco di settant'anni. Ebbe inizio a metà degli anni Cinquanta del secolo scorso con la discussione della sua tesi di laurea dal titolo "*Sulla reazione del 4(o 5)-nitroso-2,5(o 4)-difenilimidazolo con acido cloridrico*", relatore il professor Sigismondo Cusmano, per concludersi nell'anno corrente con una pubblicazione riguardante la sintesi di nuovi sistemi eterociclici **[1]**.

Per cercare di capire il ruolo del professor Spinelli nel panorama della chimica organica italiana è utile ripercorrere le tappe della sua carriera accademica. Nato a Bari nel 1932, si laureò nel 1955 presso l'Ateneo della sua città. Dopo la laurea entrò a far parte del gruppo di ricerca del professor Giuseppe Leandri che riconoscerà sempre come suo maestro. Nel 1962 si trasferì a Genova, anticipando lo stesso Leandri che fu poi raggiunto dagli allora giovani ricercatori Carlo Dell'Erba e Giuseppe Guanti e con questi iniziò ad occuparsi della chimica del tiofene. Per un tacito accordo a livello nazionale, il gruppo di Genova si interessò del comportamento del tiofene nei confronti dei nucleofili, in particolare delle reazioni di sostituzione nucleofila. Parallelamente, il gruppo del professor Gianlorenzo Marino (Perugia) delle reazioni di sostituzione elettrofila, mentre quello del professor Antonino Arcoria (Catania) delle reazioni in catena laterale.

Vincitore di un concorso a cattedra, Spinelli si trasferì a Sassari nel 1968 e l'anno successivo alla Facoltà di Scienze MM.FF.NN. dell'Università di Palermo come straordinario di Chimica Organica Superiore. Infine, nel 1974 si trasferì alla cattedra di Chimica Organica della Facoltà di Farmacia dell'Università di

Bologna, dove concluse la sua carriera accademica. Scorrendo le sue numerose, più di trecento, pubblicazioni scientifiche si può notare che anche dalla sede bolognese continuò a collaborare sia con i colleghi genovesi che palermitani e tali collaborazioni si sono protratte anche dopo il suo pensionamento. Al nucleo storico dei colleghi genovesi, Leandri, Dell'Erba e Guanti, si aggiunsero negli anni Marino Novi, Giovanni Petrillo, Fernando Sancassan e Angelo Mugnoli. Con questo gruppo iniziò lo studio meccanicistico della reazione di sostituzione nucleofila su substrati tiofenici e selenofenici. Sulla base di alcuni risultati ottenuti, iniziò lo studio della reazione di cine-sostituzione sul 3,4-dinitrotiofene **[2]**; successivamente, investigando il comportamento benzenoide e non-benzenoide di tiofeni nitrosostituiti si giunse alla sintesi di prodotti, derivanti dall'apertura d'anello, di tipo nitro- o dinitro-butadienico che non solo si sono rivelati utili e interessanti *building blocks* ma che possiedono interessanti proprietà farmacologiche. Con il gruppo genovese, Spinelli ottenne lusinghieri risultati sia in ambito meccanicistico che in quello sintetico per poi arrivare a esplorare le interessanti proprietà di tipo biologico e farmacologico (Fig. 1). A Palermo diede vita al gruppo di chimica organica fisica e meccanicistica e con i suoi allievi, Antonio Corrao, Giovanni Consiglio, Renato Noto e Vincenzo Frenna, e condusse interessanti ricerche essenzialmente in due direzioni: lo studio degli effetti di vicinanza nei derivati tiofenici **[3]** e lo studio meccanicistico della reazione di trasformazione eterociclica mononucleare (reazione di Boulton-Katritzky) **[4]**. La geometria pentatomica del tiofene fa sì che i sostituenti su carboni vicinali sono più distanti rispetto agli analoghi derivati benzenici; per tale motivo nel caso di tiofeni *orto* sostituiti vengono minimizzati gli effetti di vicinanza (effetti sterici) che in serie benzenica non consentono l'applicazione di relazioni lineari di energia libera. Inoltre, la particolare distribuzione elettronica π nell'anello tiofenico fa sì che le due possibili relazioni *orto* 2,3 e 3,4 sono diverse

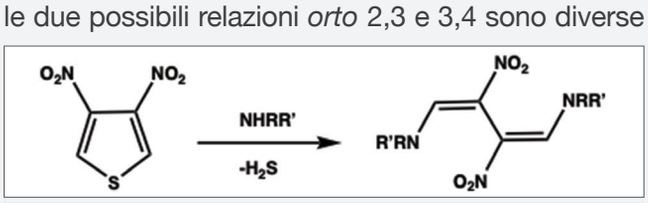


Fig. 1 - La reazione di apertura del 3,4-dinitrotiofene con nucleofili azotati

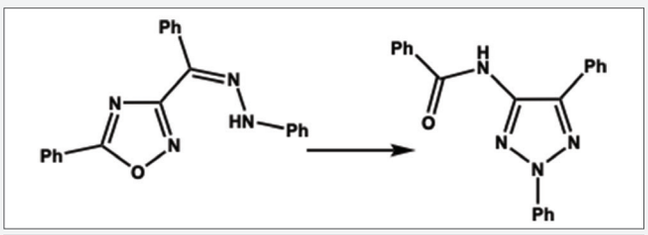


Fig. 2 - La reazione di Boulton-Katritzky sullo (Z)-fenilidrazone del 3-benzoil-5-fenil-1,2,4-ossadiazolo

e caratterizzate da quello che fu battezzato, da Spinelli e coautori, effetto iper-*orto* (2,3) e ipo-*orto* (3,4). Per quanto riguarda l'indagine circa la reazione di riarrangiamento eterociclico, questa veniva ampiamente studiata presso l'istituto di Chimica Organica dal gruppo del professor Michele Ruccia, collega e amico di Spinelli fin dai tempi in cui ambedue lavoravano nello stesso laboratorio presso l'Università di Bari. La collaborazione fra i gruppi Ruccia e Spinelli chiarì il meccanismo della reazione; ad esempio, nel caso degli (Z)-fenilidrazoni del 3-benzoil-5-fenil-1,2,4-ossadiazolo, fu trovato che questi riarrangiavano attraverso tre diverse vie (acido-catalizzata specifica, non catalizzata e base-catalizzata generale) **[4]** (Fig. 2).

Anche dopo il trasferimento a Bologna, Spinelli mantenne attive e proficue collaborazioni con i colleghi palermitani; in particolare, il gruppo palermitano si interessò di studiare la trasmissione degli effetti elettronici nei tiofeni sostituiti, la basicità di ammine e chetoni tiofenici. Un altro filone di ricerca particolarmente innovativo fu quello riguardante mezzi di reazione organizzati od organizzabili quali ciclodestrine, micelle e liquidi ionici. Il comportamento di tali sistemi venne indagato attraverso l'influenza che questi avevano nei confronti di reazioni di substrati eterociclici di cui era stato in precedenza studiato il meccanismo. Ad esempio, la reazione di Boulton-Katritzky fu scelta poiché gli studi meccanicistici avevano indicato che avveniva attraverso uno stato di transizione planare e pseudo-aromatico, quindi idoneo a verificare come mezzi di reazione quali, micelle **[5]**, la β-ciclodestrina **[6]** o come i liquidi ionici con cationici aromatici quali ioni imidazolio **[7]** influenzavano il cammino di reazione.

Nel trasferimento a Bologna lo seguirono Corrao, Consiglio e Caterina Arnone, e successivamente entrarono a far parte del gruppo bolognese anche Susanna Guernelli e Barbara Cosimelli. A Bologna

venne accuratamente studiata la reazione di sostituzione nucleofila di derivati tiofenici, in particolare il tipo di catalisi basica che agisce in questa reazione **[8]**. Con i collaboratori bolognesi riscoprì un vecchio "amore": la reazione denominata Cusmano-Ruccia che era stata argomento della sua tesi di laurea e che consiste nell'apertura e chiusura di anelli eterociclici **[9]**. Nell'ultimo periodo bolognese sono di particolare rilievo i lavori rivolti alla sintesi di sistemi eterociclici capaci di svolgere attività in qualità di bloccanti dei canali del calcio **[10]**. La curiosità di Spinelli, verso altri sistemi di indagine, utili ad ampliare le conoscenze sui sistemi eterociclici e le reazioni degli stessi, lo portò a collaborare con il professor Andrea Bottoni. Ciò condusse a una decina di pubblicazioni riguardanti la sinergia tra la sintesi eterociclica, le proprietà biologiche dei sistemi sintetizzati e lo studio computazionale **[11]**.

Quando nel 2007, per raggiunti limiti d'età, andò in quiescenza non interruppe la sua attività di ricercatore attivo nel campo della chimica degli eterocicli. La sua esperienza, fantasia e sagacia tornò utile per instaurare una proficua collaborazione con la professoressa greca Athina Geronikaki e con il gruppo armeno guidato dal professor Samvel Sirakanyan. Tale collaborazione è attestata da circa trenta pubblicazioni riguardanti, per lo più, la sintesi di nuovi sistemi eterociclici e l'attività biologica degli stessi.

Il suo impegno nella ricerca ha ricevuto numerosi riconoscimenti, premi e medaglie, tra cui il "Sigillum Magnum" dall'Università di Palermo e la medaglia d'oro "Angelo Mangini" della Divisione di Chimica Organica della SCI.

Per avere un quadro più completo del professor Domenico Spinelli, del suo impatto nella comunità chimica e nell'ambiente della chimica degli eterocicli, è indispensabile ricordare che è stato co-editore delle serie "Topics in Heterocyclic Systems" e "Targets in Heterocyclic Systems", ed è stato, insieme al professor Giuseppe Musumarra, referente, per la parte italiana, delle 15 edizioni del *RSC-SCI Joint Meeting on Heterocyclic Chemistry*. Da ultimo è bene ricordare che ha promosso il SAYCS (Sigma Aldrich Young Chemists Symposium), utile luogo di incontro e confronto di giovani chimici.

Il professor Spinelli si è lungamente e proficuamente impegnato al servizio della Società Chimica Italiana: è stato infatti Presidente della Divisione di Chimica Organica (1993-1995) e successivamente, dapprima Vicepresidente (1996-1998) e, infine, Presidente nazionale (1999-2001) della Società. In riconoscimento della sua preziosa attività organizzativa volta a diffondere la cultura chimica nel 2003 gli fu conferita la medaglia d'oro "Domenico Marotta" e, nel 2007, ha ricevuto il sigillo d'oro della SCI.

Oltre che uno scienziato di grande rigore e creatività, Domenico Spinelli è stato per molti un punto di riferimento umano e professionale: un maestro generoso e presente, un collega appassionato e, un uomo di scienza che ha saputo lasciare un'impronta indelebile in chi lo ha conosciuto.

BIBLIOGRAFIA

[1] S.N. Sirakanyan, D. Spinelli *et al., Chemistry Open*, 2025.
[2] D. Spinelli, C. Dell'Erba *et al., Gazz. Chim. It.*, 1997, **127**, 753.
[3] D. Spinelli, G. Consiglio *et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1975, 620.
[4] D. Spinelli, A. Corrao *et al., J. Heterocycl. Chem.*, 1976, **13**, 357.
[5] S. Guernelli, R. Noto *et al., J. Colloid Sci.*, 2001, **239**, 217.
[6] S. Guernelli, S. Riela *et al., J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2948.
[7] F. D'Anna, V. Frenna *et al., J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2828.
[8] D. Spinelli, G. Consiglio *et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1977, 1316.
[9] B. Cosimelli, V. Frenna *et al., Tetrahedron Letters*, 2014, **55**, 1488.
[10] R. Budriesi, B. Cosimelli *et al., Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, **52**, 2352.
[11] A. Bottoni, V. Frenna *et al., Journal of Physical Chemistry A*, 2004, **108**, 1731.

Domenico Spinelli, Seventy Years between and with Heterocycles

Prof. Spinelli was a reference, as a researcher, science communicator and promoter, in the field of the synthesis, reactivity and biological activity of heterocyclic compounds. Spinelli was for many people a human and professional reference point: a generous and present teacher, a passionate colleague, a man of science who was able to leave an indelible mark on those who knew him.

TRAME CHIMICHE
Gli imprevedibili intrecci tra chimica e letteratura

di E. Gianotti, A. Quincoces Loren
tab edizioni
Pag. 204, brossura, 16 euro
ISBN 979-12-5669-033-6

Quando si pensa al binomio chimica e letteratura, il pensiero corre subito allo scrittore-chimico, o chimico-scrittore, Primo Levi. Eppure gli intrecci tra chimica e scrittura sono ben più complessi, in termini sia di ampiezza temporale del periodo da considerare, sia di profondità delle relazioni. Questo è il filo conduttore che si ritrova in "Trame Chimiche", libro uscito nel dicembre 2024 e scritto da Enrica Gianotti e Aharon Quincoces. La prima, docente di chimica-fisica presso la sede di Vercelli dell'Università del Piemonte Orientale, è un personaggio ben noto nell'ambito della SCI e molto attivo nella diffusione della cultura chimica. Il secondo è un filologo, saggista, romanziere, con una vasta conoscenza delle culture semitiche.

Il testo si sviluppa lungo due principali direzioni: una cronologica e una tematica. Con una carrellata che va dalle prime testimonianze scritte conosciute fino alle soglie dell'epoca moderna, gli autori dapprima passano in rassegna opere letterarie che trattano di chimica, o meglio di concetti e di "oggetti" che noi oggi definiamo chimici, ma che in passato facevano parte della cultura "a tutto tondo", ben prima che il sapere si settorializzasse e che le conoscenze scientifiche fossero considerate qualcosa di diverso rispetto al sapere umanistico, filosofico o teologico. Si trova così la descrizione di ciò che, probabilmente, può essere considerata la prima ricetta chimica della storia: una tavoletta assira del XIII sec. a.C. in caratteri cuneiformi, su cui è riportata la formulazione di un profumo. Successivamente il profondo nesso tra materia e parola presente nell'alchimia diventa una chiave di interpretazione per leggere in modo diverso una vasta parte della letteratura antica, medievale e moderna delle civiltà del Mediterraneo, dagli scritti della tradizione classica greca, latina e della Bibbia, fino a Paracelso o a una lettura inusuale delle opere di Goethe.

Allo stesso modo però la chimica è presa come modello cognitivo, che va a influenzare la letteratura non tanto parlando di se stessa, quanto condizionando il modo di scrivere, di organizzare la sintassi e, nei casi di innovazione più spinta, addirittura il lessico. Spicca, tra le pagine, la descrizione delle originali sperimentazioni condotte da alcuni scrittori francesi della fine degli anni Cinquanta del XX secolo. Nei loro scritti, gli schematismi delle reazioni chimiche di sintesi, di metatesi, di sostituzione sono stati presi a modello per generare un linguaggio insolito e audace che mescola sezioni di parole e parti del discorso, superando così i limiti comunicativi imposti dalla lingua convenzionale e inventando la "chimica sillabica", in cui "le parole sono usate come molecole, che si uniscono in nuove parole con nuovi sensi, come se formassero nuove molecole".

Interessante è anche vedere in che modo scrittori e letterati abbiano visto e considerato il laboratorio chimico: le descrizioni spaziano, infatti, dal luogo esoterico, fruibile e decifrabile solo dai pochi iniziati alle astruse scienze chimiche, all'ideale di santuario delle certezze positiviste di fine Ottocento e inizio Novecento. In molti casi però, gli autori puntualizzano quanto le descrizioni di ambienti, di strumenti o di procedure analitiche presentino spesso non poche incongruenze, come in alcuni passi dei testi di Conan Doyle o, più tardi, nei racconti di Agatha Christie.

Una parte importante del libro affronta poi come la letteratura occidentale degli ultimi cento anni abbia affrontato un tema di grande attualità ancora oggi, efficacemente riassunto dal sottotitolo: "Ciò che la chimica fa, la chimica disfa", ossia la possibilità che la "buona" chimica dà al genere umano di liberarsi dalle spesso catastrofiche conseguenze di ciò che un uso sconsiderato e anche criminale della chimica da parte dell'uomo ha prodotto nell'ultimo secolo. La figura letteraria della "nube tossica che tutto avvolge" diventa così non solo un'eco dell'uso delle armi chimiche sui campi di battaglia di inizi Novecento, ma anche un monito e una minaccia di uno sviluppo industriale indiscriminato e non rispettoso della società e dell'ambiente che, nei casi più sventurati, ha generato disastri come a Seveso e Bhopal.

Il libro, pur configurandosi come un saggio e pur contenendo un'amplissima selezione di citazioni letterarie - alcune presentate per la prima volta nella traduzione italiana, redatta con cura scientifica e filologica, dagli autori stessi - si legge con scorrevolezza e sarà certamente in grado di stimolare la curiosità di tanti che si occupano di Chimica per lavoro, ricerca o insegnamento e che magari sono meno avvezzi a frequentare la saggistica letteraria.

Matteo Guidotti

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

La scoperta di nuovi farmaci tramite una piattaforma autonoma guidata da una ottimizzazione bayesiana *multi-fidelity*

L'ottimizzazione bayesiana (BO) offre un'alternativa alla tradizionale strategia di scoperta di farmaci, generalmente strutturata da una serie di esperimenti condotti in modo progressivo, a partire dallo screening virtuale, seguito da saggi a basso costo per poi passare a esperimenti via via più costosi e affidabili. Al contrario di questo processo lineare, la BO è un processo iterativo in cui ogni set di esperimenti è progettato sulla base dei risultati dell'iterazione precedente ed è capace di integrare da subito i costi e le diverse tipologie di dati.

In questo studio [M.A. McDonald, *ACS Cent. Sci.*, 2025, **11**, 2], gli autori integrano la tecnica BO con un approccio *multifidelity* (MF-BO) per identificare automaticamente nuovi inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC). La procedura si basa su diversi passaggi (Fig. 1). All'inizio un algoritmo genetico generativo (basato su modelli di reazione che possono essere eseguibili da una piattaforma autonoma) propone delle molecole per la sintesi. Le molecole generate sono poi filtrate dall'algoritmo MF-BO che utilizza dati a tre livelli: calcoli di docking, il cui risultato o score è poco correlato al valore reale della attività biologica sperimentale (*low fidelity*); la previsione dell'attività ad una data concentrazione (*single point*), un valore che è moderatamente correlato alla vera potenza (*medium fidelity*); la misurazione tramite la curva dose-risposta, che è una misura diretta della potenza (*high fidelity*). Ad ogni iterazione l'algoritmo consuma un budget fisso (fissato dall'utente, in questo caso il tempo) selezionando diverse combinazioni di esperimenti, ciascuno pesato dal proprio costo. Il costo dipende dal tipo di *fidelity-level* ed è sempre lo stesso per tipologia di esperimento: il *docking* ha un costo basso, il saggio *single-point* medio e quello dose-risposta alto.

Per selezionare le molecole, sono stati testati tre diversi algoritmi BO combinati a tre diverse tipologie di rappresentazione molecolare. Il modello apprende la correlazione tra struttura molecolare e attività sperimentale, e seleziona le coppie molecola-esperimento che massimizzano il valore atteso della misura a livello *high fidelity*, ovvero il valore dell'attività previsto per la misurazione dose-risposta.

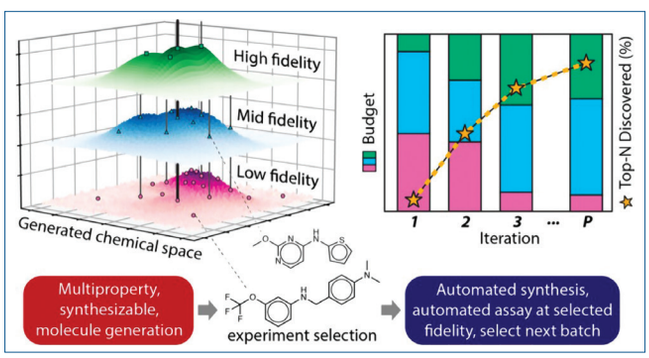


Fig. 1

La piattaforma - dotata di HPLC-MS con raccolta frazioni, lettori di piastre, bracci robotici e reattori personalizzati - esegue poi autonomamente sia la sintesi che i saggi *single point* per le molecole selezionate da MF-BO. La piattaforma è in grado di condurre fino a 200 reazioni al giorno, con intervento umano minimo.

Il generatore molecolare è stato utilizzato per costruire uno spazio chimico di molecole sintetizzabili di circa 5.000 composti. Le molecole generate, combinate con gli inibitori di HDAC8 riportati in ChEMBL, costituivano uno spazio di ricerca 'diverso' e con una debole correlazione tra i *fidelity levels*, ideale per MF-BO. Per le condizioni di reazione e la sintesi gli autori hanno utilizzato il tool ASKCOS, una suite di strumenti che permette di generare gli schemi sintetici operativi e ideali per l'esecuzione in piattaforma automatica.

Nella prima iterazione, l'algoritmo ha proposto 3.385 molecole per il docking (39% del budget), ne ha selezionate 261 per il saggio *single point* (61%) e nessuna per il test dose-risposta (0%). Nella seconda iterazione, il numero di molecole per il docking è sceso a 380 (4%), mentre si è mantenuto elevato per i saggi *single point* (67%), con

l'aggiunta di 8 molecole per la caratterizzazione manuale dose-risposta (29%).
Dopo solo due iterazioni, il sistema ha identificato diverse nuove molecole con attività inibitoria verso HDAC, fornendo un promettente punto di partenza per ulteriori campagne di ottimizzazione.

Il riarrangiamento di Piancatelli: una riscoperta nella valorizzazione della biomassa

Nel corso dei loro studi sulla reattività degli steroidi eterociclici, Giovanni Piancatelli insieme ai suoi collaboratori riportarono nel 1976 [G. Piancatelli *et al., Tetrahedron Lett.*, 1976, **17**, 3555] la conversione diretta di 2-furfurilcarbinoli in 4-idrossiciclopentenoni mediante un processo di apertura dell'anello furanico promosso dal riscaldamento in catalisi acida utilizzando l'acqua quale specie nucleofila (Fig. 2a). Dopo quasi cinquant'anni da questa scoperta, la reazione (o riarrangiamento) di Piancatelli si sta ritrovando al centro di un rinnovato e crescente interesse da parte della comunità scientifica, come mostrato dalla letteratura raccolta nelle due principali *reviews* riportate nel 2013 e nel 2018 [C. Piutti *et al., Molecules*, 2013, **18**, 12290; C. Verrier *et al., Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 676]. Questa trasformazione risulta, infatti, altamente versatile e permette di ottenere facilmente una vasta gamma di 2-ciclopentenoni funzionalizzati, con elevato controllo stereochimico, quali intermedi chiave nella sintesi di prostaglandine. L'impiego di nucleofili alternativi all'acqua in reazioni di Piancatelli intra ed intermolecolari ha permesso di ottenere inoltre diversi composti spirociclici contenenti azoto o/e ossigeno molto complessi.
Sebbene tale riarrangiamento risulti un metodo molto elegante per la formazione stereoselettiva di molecole complesse, il recente interesse verso questa reazione è soprattutto legato al ruolo chiave che tale processo può avere nel contesto della valorizzazione della biomassa per produrre composti ad alto valore aggiunto a partire da materie prime di carbonio basate su piattaforme furaniche derivanti a loro volta da materiali lignocellulosici. È ben noto, infatti, che la sostituzione delle fonti fossili con biomasse costituite da materiali lignocellulosici risulta particolarmente vantaggiosa in quanto permette di sfruttare terreni marginali e le notevoli quantità di scarti derivanti dall'agricoltura. D'altra parte, il riarrangiamento di Piancatelli rappresenta un processo più che adatto alla sintesi di ciclopenteni sostituiti a partire da furfurale, 5-idrossimetilfurfurale (HMF) e 5-clorometilfurfurale (CMF) ottenuti per disidratazione di carboidrati. Ad esempio, è stata realizzata la sintesi di diversi 4-(azidometil)ciclopentenoni mediante riarrangiamento di 5-azidometilfurfurali (AMF) utilizzando $Dy(OTf)_3$ quale catalizzatore in una miscela di *t*-butanolo e acqua sotto irraggiamento di microonde (Fig. 2b) [J.-F. Betzer *et al., Green Chem.*, 2025, DOI: **10.1039/d4gc06306f**]. Questi ciclopentenoni, caratterizzati dalla presenza di due centri stereogenici contigui, sono stati ottenuti con rese da moderate a buone e con elevata diastereoselettività. Inoltre, l'azido gruppo in essi presente rappresenta un gruppo funzionale ad alto potenziale sintetico, che può essere utilizzato per avere accesso ad un'ampia gamma di composti azotati di rilevanza biologica e/o per la realizzazione di materiali funzionali.

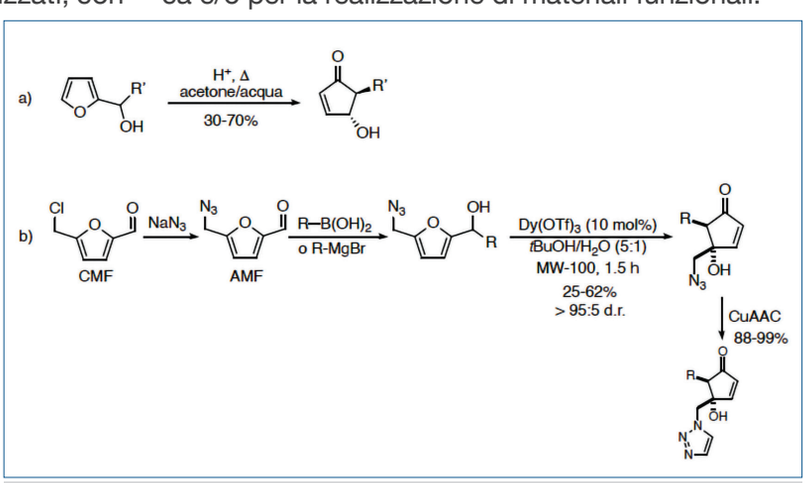


Fig. 2

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

INQUINAMENTO MONDIALE

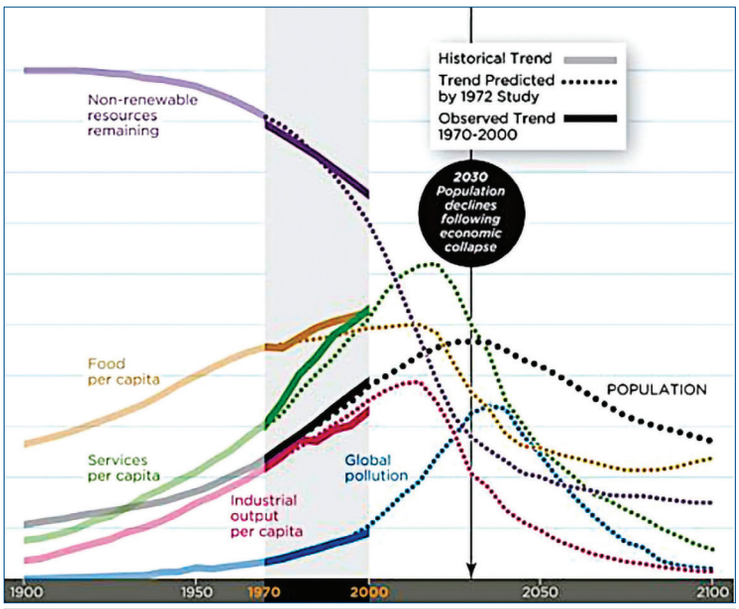


Fig. 1 - Da https://www.resilience.org/wp-content/uploads/2021/09/smithsonian.jpg

C'è un libro, pubblicato ormai oltre cinquant'anni fa, che racconta con dovizia di particolari la situazione che stiamo vivendo. Nel grafico in Fig. 1 riporto un confronto tratto da un testo di controllo pubblicato dopo trent'anni.

Le curve a punti sono le stime originali di LTG (**The Limits to Growth**), mentre i dati in colore continuo sono i dati del periodo storico successivo, **riscalati dagli autori**.

Ho guardato più volte questo grafico chiedendomi a cosa si potesse riferire l'inquinamento; nel modello originale i 5 fattori di controllo erano connessi fra di loro e non si forniva alcuna stima di specifici inquinamenti.

Il modello originale, denominato World3, considerava la complessa interazione tra crescita della popolazione, produzione industriale, produzione alimentare, esaurimento delle risorse e inquinamento, generando vari scenari, tra cui uno BAU (Business As Usual, senza modifiche significative, che è quello mostrato in figura) e altri che esploravano diversi interventi politici e vincoli di risorse.

Simulando questi scenari, il modello fornì proiezioni di come i livelli di inquinamento sarebbero potuti cambiare nel tempo in base a diverse ipotesi di crescita, tecnologia e disponibilità di risorse. Sebbene il modello fornisse proiezioni dei livelli di inquinamento, non forniva stime precise della concentrazione di inquinanti specifici, concentrandosi sulle tendenze generali dell'aumento e della diminuzione dell'inquinamento nei diversi scenari.

Oggi, dopo 53 anni dalla pubblicazione, possiamo scegliere a volontà: inquinamento climatico da gas serra, inquinamento da "inquinanti eterni", i PFAS, che sono arrivati all'acqua potabile e di cui si parla in questo numero del giornale, le microplastiche che da lontano fenomeno di inquinamento oceanico (vi ricordate i primi articoli sulla plastica *neustonica*?) sono divenute addirittura parte dei nostri corpi; potrei continuare ma credo sia chiaro il concetto. Non ci sono molecole puzzolenti in nessun caso, a stento possiamo accorgerci di questo "*inquinamento globale*" con i nostri sensi, ci servono apparecchiature sofisticate per renderci conto di cosa abbiamo combinato al nostro pianeta.

La cosa che impressiona è la capacità del modello World3 di cogliere i nessi e fare previsioni di lungo periodo pur senza conoscere "i dettagli": nel 1972 nessuno parlava di PFAS o di microplastiche anche se invece il problema dei gas serra stava lievitando ed era già conosciuto almeno nei circoli più attenti; le misure della CO_2 di Mauna Loa erano iniziate dal 1956, da meno di vent'anni; perfino la conoscenza del "buco dell'ozono" era di là da venire (i primi dati furono pubblicati nel 1974 da Rowland e Molina). Si tratta quindi di un parametro "incluso" (gli inglesi direbbero "embedded") nel sistema in studio.

Nel grafico si vede che l'inquinamento globale è l'ultimo parametro a "piccare" ossia a raggiungere il massimo e, dunque, l'ultimo a mostrare segni di riduzione; secondo il ragionamento adottato nel modello solo il crollo della produzione industriale potrebbe bloccare la crescita dell'inquinamento.

A proposito dei PFAS la cosa è perfino peggiore; sono molecole molto stabili e che rimarranno in circolo per decenni o secoli e continueranno a

diffondersi: l'unica cosa che possiamo fare, oltre a bloccarne la produzione (e anche questo sarà complicato vista l'importanza che hanno assunto nel mondo moderno e gli interessi in ballo) è quella di distruggere le molecole almeno nell'acqua che beviamo o che depuriamo, applicando trattamenti specifici.

Ma esistono? Certamente c'è una corsa al loro sviluppo e sono certo si troveranno dei costosi rimedi; alcuni **sono stati elencati recentemente sulle riviste del settore**: acqua supercritica, catalisi, metodi elettrochimici. Come catturarli lo sappiamo già, il carbone attivo è perfettamente in grado di catturarli, con questi metodi potremo distruggerli, trasformandoli in fluoruri inorganici, che sono poi la forma naturale dominante del fluoro. Il fluoro organicato, legato con forti legami C-F, in natura è quasi inesistente, perché, come ho scritto più volte qui, la Natura è più saggia degli uomini. Esistono una ventina di molecole organo-fluorurate e sono presenti in pochissimi distretti ecologici; mentre noi chimici furbastri abbiamo sviluppato *milioni* di diverse molecole organo-fluorurate, adottandone alcune migliaia in quasi tutti i settori produttivi. Rimane che, una volta che avremo messo a punto un costoso metodo di distruzione dei PFAS, saremo costretti per alcuni decenni o forse secoli a continuare a depurare la nostra acqua prima di berla o di restituirla all'ambiente; sarà un affare molto più grande e costoso perfino di quanto sia stato il produrli per alcuni decenni (il teflon è stato inventato per caso appena prima della II guerra mondiale, meno di 100 anni fa).

Per un marziano che ci osservasse forse questo sarebbe il punto cruciale; come mai questa strana scimmia senza peli sia in grado di autodistruggersi in un batter di ciglia cosmico sfruttando all'uopo eventi casuali; forse è questo lo scopo dell'intelligenza? O è solo un vicolo cieco dell'evoluzione? Una specie mediamente dura 5 milioni di anni (anche se ce ne sono che esistono da alcune centinaia di milioni di anni); noi in 2-300 mila anni siamo già **a pochi secondi dall'autodistruzione**.

I PFAS (e il resto dell'inquinamento) forse sono solo uno strumento di autocontrollo di una mutazione mal riuscita.

www.soc.chim.it

Società Chimica Italiana

SIAMO LA SCIENZA DEL CAMBIAMENTO

SCOPRI PERCHÈ UNIRTI ALLA SCI

VOCE UNICA
Rappresentiamo e valorizziamo ogni singolo membro della comunità chimica

NETWORKING
Organizziamo attività congressuali ricche di opportunità e relazioni

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

OPPORTUNITÀ
Agevoliamo la ricerca con borse di studio, progetti e promuoviamo programmi didattici

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

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

ASSOCIATI SUBITO

Iscrizione a costo agevolato per studenti universitari

mezzabianca

AIDIC

Giuseppe Maschio, Professore Emerito - UniSafe Spin-off di Università di Padova
Commissione Nazionale per la previsione e prevenzione dei Grandi Rischi - AIDIC
giuseppe.maschio@unipd.it
Giulia De Cet - Dipartimento di Ingegneria Civile, Edile e Ambientale, Università di Padova
Chiara Vianello - Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università di Padova

IL RISCHIO NATECH E I CAMBIAMENTI CLIMATICI

Il rischio NaTech rappresenta una sfida complessa che richiede un approccio multidisciplinare. La combinazione di eventi naturali estremi e vulnerabilità tecnologiche crea scenari unici che mettono alla prova le nostre capacità di previsione, prevenzione e risposta. In un mondo sempre più interconnesso e dipendente dalla tecnologia, la capacità di prevenire e mitigare gli eventi diventa un fattore critico per la competitività economica e la sostenibilità a lungo termine.

Introduzione

Il termine "NaTech" è una fusione delle parole "naturale" e "tecnologico", e si riferisce a un tipo di rischio complesso che si verifica quando disastri naturali innescano incidenti tecnologici. Questi eventi, spesso imprevedibili e potenzialmente catastrofici, rappresentano una sfida crescente per le società moderne, sempre più dipendenti da infrastrutture tecnologiche complesse e vulnerabili agli eventi naturali estremi.

Il rischio NaTech si manifesta quando un evento naturale, come un terremoto, un'alluvione, una frana o un uragano, causa danni a impianti industriali, infrastrutture energetiche, reti di trasporto o altre installazioni tecnologiche, portando a conseguenze secondarie come incendi, esplosioni, rilasci di sostanze tossiche o interruzioni di servizi essenziali. Questi incidenti "a cascata" possono amplificare notevolmente l'impatto del disastro naturale iniziale, creando scenari di emergenza complessi e difficili da gestire.

Gli eventi NaTech rappresentano una sfida crescente a causa dell'aumento di fenomeni meteorologici estremi legati al cambiamento climatico.

Un rischio multidisciplinare

Il rischio NaTech è intrinsecamente multidisciplinare, richiedendo l'integrazione di conoscenze e competenze provenienti da diversi campi scientifici e tecnici. Questa caratteristica deriva dalla complessità degli scenari NaTech, che coinvolgono l'interazione tra sistemi naturali e tecnologici, ciascuno con le proprie dinamiche e vulnerabilità.

La comprensione dei fenomeni naturali che possono innescare eventi NaTech è fondamentale. Geologi, sismologi e meteorologi svolgono un ruolo cruciale nell'identificazione e nella previsione di eventi naturali e le loro conoscenze sono essenziali per valutare la probabilità e l'intensità di questi eventi in specifiche aree geografiche.

Gli ingegneri di diverse specializzazioni (civile, chimica, elettrica e meccanica) sono coinvolti nella progettazione e nella gestione delle infrastrutture tecnologiche potenzialmente a rischio. La loro *expertise* è fondamentale per sviluppare sistemi resistenti agli eventi naturali e per implementare misure di sicurezza e di contenimento in caso di incidenti.

In molti scenari NaTech, il rilascio di sostanze chimiche pericolose rappresenta una delle principali preoccupazioni. È essenziale per valutare i rischi associati a queste sostanze, prevedere il loro comportamento in caso di rilascio e sviluppare efficaci strategie di mitigazione.

Anche l'aspetto umano del rischio NaTech non può essere trascurato. Sociologi, psicologi ed esperti di comunicazione del rischio svolgono un ruolo cruciale nella comprensione della percezione del rischio da parte della popolazione, nella pianificazione dell'evacuazione e nella gestione del panico durante le emergenze.

Questi sono solamente alcuni degli ambiti coinvolti nel processo di valutazione e analisi di questo rischio (Fig. 1).

Fig. 1 - Il rischio NaTech: un approccio multidisciplinare

L'approccio multirischio nella gestione del rischio NaTech

Data la complessità degli eventi NaTech, un approccio multirischio è essenziale per una gestione efficace. L'approccio multirischio inizia con una valutazione completa che considera non solo i singoli pericoli naturali e tecnologici, ma anche le loro possibili interazioni ed effetti a cascata. Questo processo richiede l'integrazione di dati e modelli provenienti da diverse discipline, come la geologia, la meteorologia, l'ingegneria e l'analisi del rischio.

La creazione di mappe di rischio multilivello è un elemento chiave dell'approccio multirischio. Queste mappe sovrappongono informazioni su pericoli naturali, infrastrutture critiche, densità di popolazione e altri fattori rilevanti, fornendo una visione completa della vulnerabilità di un'area.

Tale approccio implica anche lo sviluppo di scenari che considerano la possibilità di eventi concatenati. Ad esempio, un terremoto potrebbe causare il cedimento di una diga, portando a inondazioni che a loro volta danneggiano un impianto chimico, causando un rilascio tossico. La modellazione di questi scenari complessi richiede una collaborazione interdisciplinare e l'uso di tecniche avanzate di simulazione.

Le misure di mitigazione del rischio devono affrontare simultaneamente diverse vulnerabilità. Ciò può includere il rafforzamento strutturale degli impianti industriali contro i terremoti, la costruzione di barriere contro le inondazioni, l'implementazione di sistemi di contenimento chimico e lo sviluppo di piani di evacuazione multirischio.

I sistemi di allerta precoce per gli eventi devono integrare informazioni provenienti da diverse fonti: previsioni meteorologiche, monitoraggio sismico, sensori industriali etc. Questi sistemi devono essere in grado di interpretare rapidamente dati complessi e fornire avvisi chiari alle autorità e al pubblico.

La preparazione a scenari NaTech richiede esercitazioni che simulino eventi complessi e multirischio. Queste esercitazioni devono coinvolgere diversi attori - servizi di emergenza, operatori industriali, autorità locali e comunità - e testare la capacità di risposta a situazioni che evolvono rapidamente e presentano minacce multiple.

Infine, a livello istituzionale l'approccio multirischio richiede una governance integrata. Ciò implica la creazione di piattaforme di coordinamento tra diverse agenzie e livelli di governo, e lo sviluppo di politiche e normative che affrontino in modo olistico i rischi NaTech.

Il cambiamento climatico e il rischio NaTech

Il cambiamento climatico sta emergendo come un fattore cruciale nell'evoluzione del rischio NaTech, amplificando sia la frequenza che l'intensità degli eventi naturali estremi che possono innescare incidenti tecnologici.

Il riscaldamento globale sta portando a un aumento della frequenza e dell'intensità di eventi meteorologici estremi come uragani, inondazioni, ondate di calore e siccità. Questi eventi possono mettere a dura prova le infrastrutture tecnologiche, aumentando il rischio di incidenti.

Eventi NaTech

Analizzando eventi passati, emergono *pattern* ricorrenti come effetti a cascata in cui il pericolo naturale innesca molteplici guasti tecnologici con conseguenze amplificate (si veda Tab. 1).

Raccomandazioni per il futuro

Alla luce dell'analisi condotta, emergono diverse raccomandazioni chiave per migliorare la gestione del rischio NaTech in Italia e oltre:

- lo sviluppo di sistemi di monitoraggio integrati che combinino dati da diverse fonti (satelliti, sensori terrestri, reti sociali) può migliorare significativamente la capacità di prevedere e rispondere agli eventi. L'implementazione di sistemi di allerta precoce multirischio dovrebbe essere una priorità a livello nazionale e locale;
- le normative esistenti dovrebbero essere riviste e aggiornate

Evento	Anno	Luogo	Note
Alluvione del fiume Oder	1997	Germania/Polonia	Causò ingenti danni a numerosi impianti chimici e petrolchimici, con rilasci di sostanze pericolose nell'ambiente
Catastrofe di Baia Mare	2000	Romania	Un'inondazione colpì l'impianto minerario di Aurul, che causò il cedimento di dighe di contenimento, rilasciando cianuro e metalli pesanti nei fiumi
Alluvione	2011	Tailandia	Provocò l'allagamento di numerosi stabilimenti industriali, con conseguenti rilasci di sostanze inquinanti e interruzioni prolungate delle attività produttive
Uragano Harvey	2017	USA	Colpì lo stabilimento chimico Arkema a Crosby, Texas, causando la perdita di contenimento di perossidi organici a causa dell'interruzione dell'alimentazione elettrica e del sistema di raffreddamento
Tifone Fitow	2013	Cina	Causò ingenti danni e rilasci di sostanze pericolose in numerosi impianti chimici nella provincia cinese di Zhejiang

Tab. 1 - Eventi catastrofici naturali e conseguenze NaTech

Fig. 2 - Raccomandazioni per la gestione del rischio NaTech in Italia

per tenere conto della natura complessa del rischio;
- la normativa relativa ai requisiti minimi di sicurezza in materia di pianificazione urbanistica e territoriale per le zone interessate da stabilimenti a rischio di incidente rilevante andrebbe aggiornata;
- coinvolgimento attivo delle comunità locali nella pianificazione e gestione degli eventi NaTech;
- innovazione nel settore assicurativo per fornire copertura finanziaria e incentivi per l'adozione di misure di mitigazione;
- rafforzamento della cooperazione internazionale per la gestione di rischi transfrontalieri;
- è necessario un impegno a lungo termine per aggiornare e rafforzare le infrastrutture critiche contro i rischi NaTech. Ciò richiede non solo investimenti finanziari significativi, ma anche l'adozione di nuovi approcci di progettazione che integrino la resilienza fin dall'inizio (Fig. 2).

Guardando al futuro, è chiaro che il rischio NaTech continuerà a essere una sfida significativa per le società moderne. Tuttavia, con l'avanzamento della tecnologia e della conoscenza scientifica, si aprono nuove opportunità per migliorare la nostra capacità di prevedere, prevenire e rispondere a questi eventi complessi:
- l'uso dell'intelligenza artificiale e del machine learning potrebbe rivoluzionare la modellazione e la previsione degli eventi. Questi strumenti possono analizzare enormi quantità di dati in tempo reale, identificando pattern e correlazioni che potrebbero sfuggire all'analisi umana;
- l'implementazione diffusa di sensori IoT potrebbe creare una rete di monitoraggio capillare, fornendo dati in tempo reale sulle condizioni ambientali e lo stato delle infrastrutture critiche. Questo potrebbe migliorare significativamente la capacità di rilevare precocemente potenziali situazioni di rischio;
- le tecnologie di realtà virtuale e aumentata potrebbero rivoluzionare la formazione per la gestione delle emergenze NaTech, permettendo di simulare scenari complessi in modo realistico e sicuro;
- lo sviluppo di nuovi materiali intelligenti e resistenti potrebbe portare alla creazione di infrastrutture più resilienti agli eventi naturali estremi, riducendo il rischio di incidenti tecnologici secondari;
- l'integrazione di soluzioni basate sulla natura, come infrastrutture verdi e blu nelle aree urbane, potrebbe offrire una protezione aggiuntiva contro alcuni rischi naturali, riducendo al contempo l'impatto ambientale delle misure di mitigazione.

Conclusioni

Il rischio NaTech rappresenta una sfida complessa e in evoluzione per le società moderne. La sua natura multidisciplinare richiede un approccio integrato che coinvolga esperti di diverse discipline.

Il cambiamento climatico aggiunge ulteriore complessità, richiedendo un approccio adattativo che integri le proiezioni climatiche future nelle strategie di gestione del rischio.

La gestione efficace del rischio NaTech necessita di una stretta collaborazione tra settori diversi: pubblico e privato, accademia e industria, assicurazioni e ingegneria. Solo attraverso un approccio veramente integrato sarà possibile affrontare le sfide complesse poste dagli eventi NaTech in un mondo in rapido cambiamento.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

[1] E. Krausmann, F. Mushtaq, *Natural Hazards*, 2008, **46**(2), 179.
[2] E. Krausmann, A.M. Cruz, *Natural Hazards*, 2013, **67**(2), 811.
[3] U.S. Chemical Safety Board, Investigation Report: Arkema Inc. Final Investigation Report, 2018.
[4] D. Shao, X. Yang *et al., Natural Hazards*, 2017, **87**(1), 171.

www.soc.chim.it

SIAMO LA SCIENZA DEL CAMBIAMENTO

Unisciti alla Società Chimica Italiana e contribuisci alla trasformazione scientifica che sta plasmando il futuro e affrontando le sfide globali del nostro tempo. Avrai accesso a risorse esclusive, opportunità di formazione e connessioni con professionisti e ricercatori impegnati per un mondo più sostenibile e innovativo. Insieme, possiamo guidare il cambiamento e ispirare il futuro attraverso la chimica.

SCOPRI DI PIÙ

DIVENTA PARTE DEL FUTURO. UNISCITI ALLA

Società Chimica Italiana