STELLUTIS ALPINIS

IL RUOLO DELLA CHIMICA NELLA PRIMA GUERRA MONDIALE Se vieni quassù tra le rocce, là dove mi hanno sepolto, c'è uno spiazzo pieno di stelle alpine: dal mio sangue è stato bagnato.

Come segno una piccola croce è scolpita lì nella roccia: fra quelle stelle nasce l'erbetta. sotto a loro dormo sereno.









Ad aprile 2016 torna SAVE Milano, mostra convegno verticale di una giornata dedicata ad automazione, strumentazione, sensoristica.

Da quest'anno le opportunità per aziende e operatori triplicano, per la concomitanza con mcT Alimentare / Visione e Tracciabilità a coinvolgere il mondo delle tecnologie per il food & bev, per la logistica e l'identificazione automatica.

SAVE dà appuntamento anche a Verona con il grande evento di due giorni di fine ottobre.

Il programma prevede:

- cinque sessioni plenarie in contemporanea
- ✓ una parte espositiva con più di cento aziende partecipanti
- workshop, seminari, corsi di formazione
- ✓ coffee-break e buffet offerti dagli sponsor

14 aprile 2016

Crowne Plaza Hotel - San Donato Milanese (MI)

Registrazione gratuita per gli operatori professionali

Supported by

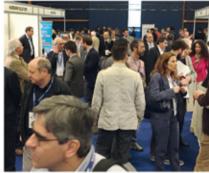
Organizzato da



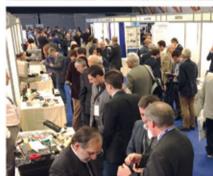














MARCO TADDIA







È cosa talmente risaputa, al punto da apparire scontata, che la scienza e la tecnologia abbiano contribuito in maniera massiccia non solo a migliorare la vita degli esseri umani ma anche, in talune occasioni, a rovinarla o distruggerla. Occorre prenderne atto con realismo, meditando sulle scelte dei nostri predecessori e ricavando dalle conseguenze che ne derivarono qualche insegnamento utile ai giorni nostri. Da oltre un anno, ad esempio, si susseguono lungo l'intera Penisola manifestazioni commemorative di vario genere per il Centenario della Prima Guerra Mondiale. Essa costituì la prima, infausta, occasione in cui scienza e tecnologia ebbero un ruolo di primo piano negli eventi bellici. Come tutti sanno, l'Italia entrò in guerra il 24 maggio 1915 ma il nostro Paese ha dato il via agli eventi per ricordare il Centenario nel maggio 2014, anche per affiancare le altre nazioni del continente europeo coinvolte nel conflitto prima di noi. Il Governo italiano ha provveduto, con DPCM del 15/05/2014, a programmare e finanziare le iniziative culturali e gli interventi di restauro conservativo, approvati per il 2014 dalla Struttura di Missione per gli Anniversari di Interesse Nazionale, Alla Struttura sono state affidate le verifiche di congruità delle iniziative da intraprendere negli anni successivi e quelle di controllo delle realizzazioni. La prima iniziativa culturale di rilievo del 2014 è stata l'inaugurazione della mostra "La Grande Guerra",

da parte del Presidente della Repubblica, il 2 giugno 2014. Venendo ad ambiti più specifici e vicini agli interessi dei chimici, occorre citare la serie di convegni programmati dall'Accademia Nazionale delle Scienze, detta dei XL, con il supporto di altre associazioni scientifiche. Il primo convegno, tenutosi a Roma, presso la sede del CNR, nel mese di dicembre 2014. s'intitolava "La Grande Guerra rivoluziona la comunità scientifica. Il ruolo dell'Italia". Il secondo si è svolto a Milano pochi giorni fa ed è stato dedicato al tema dell'agricoltura durante il conflitto. Anche in questa occasione, come è avvenuto in precedenza, il Gruppo Nazionale di Fondamenti e Storia della Chimica (www. gnfsc.it) ha collaborato all'organizzazione in virtù del rapporto che lo lega all'Accademia fin dai tempi della sua fondazione (1986).

Occorre poi ricordare che nello scorso mese di settembre si è svolto a Rimini il XVI Convegno di Storia e Fondamenti della Chimica organizzato dal Gruppo. Come in quello bolognese del 2013, alle sessioni dedicate alla storia della chimica antica e moderna, si è affiancata quella speciale a ricordo di un anniversario. Nel 2013 fu la volta del Premio Nobel a Karl Ziegler e Giulio Natta. Quest'anno non si poteva trascurare la Prima Guerra Mondiale, che qualcuno si è spinto a definire la "guerra dei chimici". Senza semplificare, è utile capire come reagì la comunità chimica italiana, come tanti personaggi illustri si convertirono dal

neutralismo all'interventismo e quali iniziative furono intraprese. La conferenza di Icilio Guareschi del 29 gennaio 1916 è, a tal riguardo, rivelatrice da diversi punti di vista. È noto a tutti che a partire dai gas asfissianti e dagli esplosivi le competenze chimiche sono state ampiamente sfruttate a scopo bellico, anche dagli italiani, con conseguenze terrificanti. Ma l'impegno dei chimici non si è limitato a questo settore e va ricordato che a partire da quello agricolo, proseguendo con quello dei carburanti, per finire con la ricerca di materie prime sostitutive di quelle non più importabili, solo per citarne alcuni, non mancarono le occasioni in cui misurarsi scientificamente con gli altri belligeranti. Al Convegno di Rimini, nella sessione "Chimica e Grande Guerra", si è parlato soprattutto della chimica come arma, di maschere difensive, sensori e saggi rapidi, oltreché di alimentazione dei soldati. La relazione generale l'ha tenuta il Gen. Giorgio Seccia, chimico e storico militare. In questo fascicolo de "La Chimica e l'Industria" si trova una versione abbreviata di tutti gli interventi. Chi vorrà approfondire potrà farlo leggendo gli Atti in forma estesa che verranno pubblicati sui Rendiconti dell'Accademia. La Struttura di Missione della Presidenza del Consiglio ha riconosciuto al Convegno lo status di manifestazione del Centenario e questo fascicolo de "La Chimica e l'Industria" ne rappresenta una testimonianza pratica.



A LOW CARBON **ENERGY FUTURE:**

challenges for governments and industry

SEDITION

9/10 MARCH 2016 Ravenna, ITALY

Register online on www.remenergy.it







SUPPORTERS















ORGANIZERS

Exhibition Organizer



Ph. +39 06 30883030 Fax +39 06 30883040

Conference Organizer

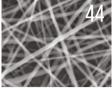


Ph. +39 0544 219418 Fax +39 0544 39347

SOMMARIO









1 EDITORIALE

I CHIMICI E LA GRANDE GUERRA Marco Taddia

4. ATTUALITÀ

PREMI DELLA DIVISIONE DI CHIMICA FARMACEUTICA Daniele Donati

CHIMICA &...

GRANDE GUERRA

LA GRANDE GUERRA E LA CHIMICA COME ARMA

Giorgio Seccia

. GRANDE GUERRA

I GAS DI GUERRA NEL PRIMO CONFLITTO Mondiale

Giuliano Dall'Olio

14. GRANDE GUERRA

PATERNÒ E LA SCELTA DEL FOSGENE Franco Calascibetta

16. GRANDE GUERRA

EFFETTI DEL FOSGENE: TESTIMONIANZE DI SOPRAVVISSUTI 29 GIUGNO 1916

Piero Andrea Breda - Giorgio Boccato

18. grande guerra

I PRIMORDI DELLA DIFESA ITALIANA Dagli attacchi chimici durante La prima guerra mondiale

Mara Fausone - Marco Montagnani

20. grande guerra

ANGELO ANGELI E LA DIFESA ANTIGAS DELL'ESERCITO ITALIANO

Silvia Selleri - Cecilia Bartoli - Marco Fontani

22. **Grande Guerra**

OTTIMO E ABBONDANTE.
LA POLEMICA A SEGUITO DELLE
MODIFICHE ALL'ALIMENTAZIONE
DEL SOLDATO ITALIANO DURANTE
LA GRANDE GUERRA
Domenico Priori

'24. grande guerra

LA GRANDE GUERRA E IL LIBERO Pensiero di un Chimico Marco Taddia

32. INDUSTRIA

LE OPERAZIONI UNITARIE NELLE INDUSTRIE ALIMENTARI, FARMACEUTICHE E BIOTECNOLOGICHE. TRA "TRASPORTI" TRADIZIONALI E NON CONVENZIONALI Gianni Grasso - Gennaro Bufalo

38. FARMACEUTICA

MODIFICA DELL'APTAMERO ANTITROMBINA PER MIGLIORARNE STABILITÀ, AFFINITÀ VERSO IL TARGET E RESISTENZA ALLE NUCLEASI

Aldo Galeone - Veronica Esposito Antonella Virgilio - Michela Varra Rita Santamaria

44. MATERIALI

IRRAGGIAMENTO GAMMA DI NANOFIBRE Raffaele Morelli - Maurizio Fiorini - Rezio Antonio Buscaroli - Andrea Borella

50. materiali

SULFUR AND SELENIUM IN OXIDATION PROTECTION

Michael J. Davies

55. MATERIALI

THERAPEUTICALLY-USEFUL SELENIUM HETEROCYCLES

Amber N. Hancock - Carl H. Schiesser

60. RIVISITANDO

Enrico Prenesti

63. DALLA LETTERATURA

Silvia Cauteruccio

64. LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

CHIMICA E CLIMA: AZIONI NECESSARIE Claudio Della Volpe



Chimica Industria

EDITO DA CONSIGLIO NAZIONALE DEI CHIMICI

DIRETTORE RESPONSABILE ARMANDO ZINGALES

VICE - DIRETTORE FERRUCCIO TRIFIRÒ anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE

Ferruccio Trifirò (vice-direttore)
Anna Simonini (segreteria di redazione)
Alessandro Abbotto - Nicola Cardellicchio
Martino di Serio - Daniele Donati - Matteo Guidotti
Oreste Piccolo - Giuseppe Sant'Unione
Marco Taddia - Paolo Zanirato - Fiorenza Viani

COMITATO SCIENTIFICO

Alberto Albinati - Angela Agostiano
Luigi Ambrosio - Roberto Ballini
Vincenzo Barone - Luigi Campanella
Girolamo Cirrincione - Silvia Colombo
Salvatore Coluccia - Carlo Giavarini
Gianluca Giorgi - Roberto Gobetto
Benedetta Mennucci - Marco Musiani
Giuseppe Palleschi - Fabrizio Passarini
Michele Pavone - Roberto Purrello
Raffaele Riccio - Silvana Saiello - Giorgio Strukul
Ferruccio Trifirò (vice-direttore)
Armando Zingales (Direttore)

COMITATO D'ONORE

Sergio Carrà Alberto Girelli Italo Pasquon

REDAZIONE SCIENTIFICA

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

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Segni e Suoni srl info@segniesuoni.it

STAMPA

Grafica Ripoli snc

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

AGICOM srl

La Chimica e l'Industria è online: www.soc.chim.it (solo per gli associati e abbonati)

La quota di iscrizione dei singoli iscritti è comprensiva del costo e delle spese di spedizione della rivista in misura pari al 5%. Una copia: € 8,00. Abbonamento annuo (6 numeri): Italia € 40,00. Estero: € 80,00

Reg. Tribunale di Milano n. 164 del 28/07/1948

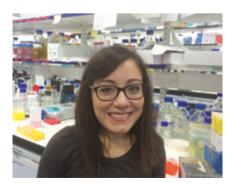
DANIELE DONATI

PREMI DELLA DIVISIONE DI CHIMICA FARMACEUTICA

NEL CORSO DEL 2015, LA DIVISIONE DI CHIMICA FARMACEUTICA (DCF) DELLA SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA, NELL'AMBITO DELLE INIZIATIVE MIRANTI A RICONOSCERE E PROMUOVERE LE ATTIVITÀ DEI GIOVANI RICERCATORI, HA CONFERITO DUE DISTINTI PREMI IN OCCASIONE DI EVENTI SCIENTIFICI INTERNAZIONALI: IL PREMIO PER LE MIGLIORI TESI DI DOTTORATO ED IL PREMIO DCF PER I GIOVANI RICERCATORI

Il Premio annuale per le migliori tesi di Dottorato, di nuova istituzione, vuole riconoscere l'eccellenza scientifica dei giovani ricercatori nel campo della chimica farmaceutica, nelle sue varie espressioni, che hanno superato l'esame finale di Dottorato nel corso dell'anno precedente a quello d'assegnazione del Premio. Quest'anno, il Premio è stato conferito, nel corso del convegno "Spanish Italian Medicinal Chemistry Congress (SIMCC)" tenutosi a Barcellona nel mese di luglio, a Elisabetta Barresi (Università di Pisa) e a Francesca Morreale (Università di Messina).

Francesca Morreale ha conseguito con lode la Laurea in Farmacia (2010) ed il Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche (2014) presso l'Università degli Studi di Messina, sotto la supervisione della prof. Alba Chimirri, discutendo una tesi dal titolo 'New challenges in drug discovery: targeting protein-protein interactions' ed ottenendo la menzione aggiuntiva di 'Doctor Europaeus' per aver svolto parte della ricerca all'estero.



Francesca Morreale

La sua formazione è stata, infatti, arricchita da esperienze di ricerca presso altre istituzioni italiane ed estere: l'Università degli Studi di Siena, nel gruppo di ricerca del prof. Maurizio Botta, l'Università di Cambridge (UK) e l'Università di Dundee (UK), nel gruppo di ricerca del dott. Alessio Ciulli.

La dott. Morreale è co-autore di 10 pubblicazioni scientifiche e diverse comunicazioni a congressi internazionali; attualmente lavora come ricercatrice post-doc presso l'MRC Protein Phosphorylation and Ubiquitylation Unit (School of Life Sciences, University of Dundee, UK) nel gruppo di ricerca della dott. Helen Walden ed in collaborazione con Alessio Ciulli. Si occupa di biologia strutturale e chimica farmaceutica finalizzate alla scoperta di molecole capaci di modulare processi cellulari coinvolti nel mantenimento dell'integrità del DNA.

Dopo la laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (2010), Elisabetta Barresi ha conseguito il Dottorato in "Scienza del Farmaco e delle Sostanze Bioattive" (2014) presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università di Pisa, sotto la supervisione del prof. Federico Da Settimo, discutendo una tesi dal titolo "Design and synthesis of novel heterocyclic compounds as receptor or protein/protein interaction modulators". Nell'ambito del lavoro per la tesi di Dottorato, la dott. Barresi ha trascorso un periodo presso il Molecular Imaging Branch (MIB), National Institute of Mental Health, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA (2013); attualmente è titolare di un assegno di ricerca dal titolo "Progettazione, sintesi e studi biologici di farmaci innovativi verso importanti target nella terapia del cancro". Dipartimento



Elisabetta Barresi

di Farmacia, Università di Pisa (Italia) sotto la supervisione del prof. Da Settimo.

È autore di undici pubblicazioni in riviste internazionali ad alto impact factor ed ha presentato tre comunicazioni orali e sedici comunicazioni poster a congressi nazionali ed internazionali. Il Premio annuale DCF per i giovani ricercatori (fino al 2014 sponsorizzato anche da Farmindustria) istituito per riconoscere attività di ricerca rilevanti nell'ambito della Chimica Farmaceutica, svolte sia in ambito accademico sia presso enti di ricerca non accademici, è stato conferito, nel corso del "XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry - 9th Young Medicinal Chemists Symposium", che si è svolto presso il campus dell'Università di Salerno a Fisciano nel mese di settembre, a Barbara Parrino (Università di Palermo) e a Giovanni Bottegoni (Istituto Italiano di Tecnologia, Genova e BiKi



Technologies Srl, Genova). Durante il convegno, i vincitori hanno presentato i risultati recenti delle loro attività di ricerca. In particolare, la dott. Parrino ha svolto una relazione dal titolo "New condensed cinnolines and triazine with antitumor activity", mentre il dott. Bottegoni ha presentato la relazione "Dual modulators of dopamine D3 receptor and fatty acid amide hydrolase: modeling and structure activity relationship studies".

Barbara Parrino ha conseguito la Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche con lode (2007) ed il Dottorato Europeo in Scienze Farmaceutiche (P. Ehrlich MedChem Euro-PhD Network Certificate, 2012) presso l'Università di Palermo, sotto la supervisione del prof. Girolamo Cirrincione. Parte della tesi di laurea è stata condotta presso il laboratorio di Chimica Organica dell'Università di Valencia sotto la supervisione del prof. José Sepulveda. Inoltre, la dott. Parrino ha svolto attività di ricerca



Barbara Parrino

come PhD visiting student presso l'Università di Nottingham (2011), sotto la supervisione del prof. Christopher Moody, e presso l'Università Semmelweis di Budapest (2010), sotto la supervisione del prof. Peter Matyus. Da novembre 2012, la dott. Parrino è Post-doc Research fellow presso l'Università di Palermo, Dipartimento STEBICEF, svolgendo la propria attività nel campo della sintesi e reattività di sistemi eterociclici policondensati a potenziale attività antitumorale. I principali risultati sono stati riportati 24 pubblicazioni su riviste specializzate ed un brevetto.

Giovanni Bottegoni ha conseguito la Laurea in Biotecnologie Farmaceutiche con lode (2002) ed il Dottorato in Chimica Farmaceutica (2005) presso l'Università di Bologna, sotto la supervisione del prof. Maurizio Recanatini. Dopo varie esperienze come Post-Doc (IIT - Genova; The Scripps Research Institute, La Jolla, CA - USA. The Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences and San Diego Supercomputer Center (SDSU), University of California, San Diego, CA - USA) e la specializzazione in management delle politiche sanitarie (Master SDA Bocconi ed EFPL Certificate presso Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne), il dott. Bottegoni ha assunto la posizione attuale di Team Leader presso il Dipartimento di Drug Discovery, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova. Il suo principale interesse di ricerca riguarda l'impiego e lo sviluppo di tecnologie computazionali a supporto della ricerca chimico-farmaceutica. Contemporaneamente, ha contribuito a fondare BiKi Technologies - Genova, di cui ha assunto il ruolo di CEO, una start-up focalizzata sullo sviluppo e commercializzazione di software innovativi per computer-assisted drug design.

Il dott. Bottegoni è co-autore di oltre 40 pubblicazioni in riviste scientifiche internazionali e di capitoli di libro.

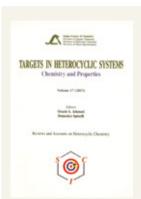


Giovanni Bottegoni

DANIELE DONATI

DIRETTIVO DELLA DIVISIONE DI CHIMICA FARMACEUTICA - SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA E NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL

DANIELE.DONATI@NERVIANOMS.COM



Targets in Heterocyclic Systems

Vol. 17 È uscito il 17° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi e Domenico Spinelli.

Sono disponibili anche i volumi 1-16 della serie

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

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

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

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

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

Ventilatori anticorrosione per laboratori

POLYSINK
Piani e vasche per laboratori

FILTERBOX
Filtri a carboni attivi per laboratori

Aspirazione localizzata per laboratori

I nostri prodotti sono installati in

122.000 Aziende industriali -

34.000 Centri di ricerca, Laboratori, Ospedali - 590 Università in oltre 50 Paesi nel mondo.



chemical resistant solution

Modernizzare gli impianti. Ridurre lo spazio di installazione. Migliorare l'efficienza.

I/O Remoti serie LB e FB

Sistemi di I/O remoti LB per zona 2 o Classe I, Div. 2 o zona 22 o area sicura

- Sistema compatto con ingombro minimo
- Manutenzione del cablaggio e dei dispositivi in campo
- I Moduli I/O consentono connessioni verso il campo a sicurezza intrinseca e per area sicura

FB remote I/O systems for Zone 1

- Robust system for harsh environments
- Preservation of field level
- I/O modules offering intrinsically safe and increased safety field connections

www.pepperl-fuchs.com/rio





GIORGIO SECCIA
DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.8

LA GRANDE GUERRA E LA CHIMICA COME ARMA

L'IMPIEGO DELLA CHIMICA COME ARMA HA CARATTERIZZATO LA GRANDE GUERRA DIVENENDONE UNO DEI SIMBOLI PIÙ NOTI. SCIENZIATI, SOSTANZE CHIMICHE, TATTICHE E MEZZI PROTETTIVI NE FURONO I PROTAGONISTI

> Aprile 1915, preparativi per l'emissione di cloro da bombole



Giovedì 22 aprile 1915 nelle Fiandre, intorno alle cinque del pomeriggio, una spessa e pesante nube giallo-verdastra, si alzò dalle trincee tedesche che contornavano l'antica città di Ypres e, spinta da una leggera brezza, si diresse verso le linee francesi. Questa l'immagine che la storiografia ufficiale ci ha tramandato come primo momento della guerra chimica.

Non si trattò, tuttavia, di uno dei molteplici atti bellici avvenuti nel corso del primo conflitto mondiale. La comparsa sullo scenario bellico della chimica, una scienza giovane e molto vitale, che nei primi anni del XX secolo aveva già conseguito brillanti risultati, aperto scenari avveniristici in tutti i settori delle attività umane e fatto sperare le società del tempo in un'epoca di prosperità e benessere in virtù delle sostanze e dei materiali che suo tramite era possibile realizzare, fu invece il segno più visibile della «tecnicizzazione» della guerra. La Prima Guerra Mondiale è stato, infatti, il primo conflitto nel quale la scienza e la tecnica hanno giocato un ruolo determinante. Fanno la loro comparsa sui campi di battaglia, in cielo e sul mare innovativi, micidiali e sempre più perfezionati armamenti, dalle mitragliatrici ai grossi calibri di artiglieria, dagli aerei alla contraerea, dai sommergibili ai mezzi da sbarco.

La guerra chimica, proprio per la sua caratteristica di originalità e imprevedibilità ed in quanto il prodotto di una scienza giovane e di entusiasmanti prospettive, suscitò una viva attenzione fin dal suo primo impiego. L'interesse scientifico volto alla ricerca di nuove sostanze aggressive e di apparati in grado di neutralizzarne gli effetti, si accompagnò a quello finalizzato ad individuare appropriati ed affidabili mezzi di diffusione e allo studio di tattiche militari che ne potessero sfruttare appieno i vantaggi. Si sviluppò così, fra le comunità tecnico-scientifiche delle nazioni in lotta, una guerra nella guerra, avente per obiettivo quello di sopravanzarsi sul piano delle conoscenze chimiche ed ingegneristiche. «La storia della guerra chimica fu quindi una successione di tentativi più o meno disordinati dei belligeranti di sorprendere l'avversario, nello stesso tempo, con mezzi offensivi e difensivi, suscettibili di giovarsi di ogni miglioramento. Fu una corsa all'invenzione» [1].

Nel corso del conflitto vennero studiati, valutati, confrontati e verificati gli effetti fisiologici di circa tremila sostanze chimiche di possibile impiego bellico. Di queste una trentina, da sole o in miscela, furono usate in combattimento, ma solamente una dozzina conseguirono i risultati che i militari speravano.

Quel 22 aprile 1915 fu il cloro la prima sostanza chimica ad essere impiegata per fini bellici; fra quelle successivamente utilizzate spiccano, nel 1916, il fosgene, altro potente asfissiante; nel 1917 il solfuro di etile biclorurato, più noto come iprite o mustard gas, un vescicante divenuto simbolo emblematico della guerra chimica, ma, a dire il vero, anche tra le sostanze che hanno provocato meno vittime; alla fine dello stesso anno debuttano nella scena bellica le arsine, prima le alifatiche poi le aromatiche, dalle elevate proprietà tossiche e irritanti; nel 1918, il disfosgene, un triclorometil cloro formiato, altro asfissiante ad alta tossicità.

Fu la Germania, da colosso scientifico e industriale quale era, ad intraprendere e a mantenere l'iniziativa nell'ambito della guerra chimica. Ne fu promotore il professor Fritz Jacob Haber [2], che aveva già manifestato interesse per le ipotesi riguardanti l'utilizzo di agenti chimici come arma ed una particolare attenzione aveva rivolto alle modalità di impiego al fine di evitare un suo prematuro fallimento. In proposito aveva valutato che la



carica chimica, per avere efficacia, avrebbe dovuto possedere requisiti di alta tossicità e al tempo stesso potesse essere diffusa in grandi quantità in tempi ristretti.

Haber riuscì a fornire soluzione ad entrambe le esigenze: lo sfruttamento delle enormi quantità di sottoprodotti altamente tossici resi disponibili dalla industria chimica e, in



Fig. 1 Militare tedesco con la Gummimaske completa di facciale, filtro e borsa di trasporto

particolare, del cloro, un gas stoccato presso gli impianti per la produzione di coloranti, e della forza propulsiva del vento per inviare il cloro dalle posizioni tedesche verso quelle nemiche. Essendo più pesante dell'aria, il gas avrebbe formato una nube che, spinta dal vento, sarebbe avanzata verso l'objettivo pur restando a contatto del suolo. Grazie alla sua volatilità, inoltre, il cloro possedeva la caratteristica, conveniente dal punto di vista militare, di non persistere per molto tempo sul campo di battaglia, rendendo in tal modo possibile l'avanzata delle fanterie subito dietro le nubi. Haber suggerì anche di utilizzare come sistema di diffusione, bombole commerciali di grande capacità, così da poter emettere le centinaia di tonnellate di cloro necessarie, in un ristretto lasso di tempo.

Da quel momento il gas, come era comunemente chiamata qualsiasi sostanza chimica impiegata in battaglia, divenne l'arma se non la più mortale, sicuramente la più crudele, pur in un oceano di sofferenze umane, in quanto non soltanto feriva la carne, ma entrava nello spirito del combattente, ne comprometteva l'equilibrio psicologico. Infatti mentre all'epoca rientrava nell'ordine naturale delle cose che il soldato al fronte potesse ricevere ferite a seguito di un colpo d'arma da fuoco o da taglio, era del tutto illogico che egli dovesse paventare addirittura l'aria che respirava.

L'esteso uso dell'arma chimica costituì da un punto di vista tattico una completa novità. Mai le scuole militari avevano preparato gli allievi a guesta forma di combattimento. Solo l'esperienza acquisita al fronte permise di stabilire, prima in maniera rudimentale, poi in forma più evoluta e sottile, i principi tattici con cui affrontare la guerra chimica. In guesto senso tedeschi e inglesi furono i soli ad elaborare proprie dottrine. Il pensiero tedesco era semplice: «...poiché i mezzi classici si erano rivelati impotenti a rompere il fronte avversario, gli agenti chimici potevano consentire di neutralizzare le difese, incunearsi nelle linee opposte e acquisire un vantaggio tattico» [3]. Per gli inglesi invece l'esigenza prioritaria era quella di «...ridurre le risorse umane del nemico, influenzarne il morale e l'equilibrio psicologico al fine di alterare la sua capacità di combattere» [4].

L'attacco del 22 aprile aveva sorpreso le forze francesi completamente sprovviste di un qualsiasi mezzo di difesa. Chimici e medici di entrambi gli schieramenti furono chiamati a studiare e individuare materiali e mezzi in grado di proteggere i combattenti dagli effetti dell'arma chimica. Tutti pervennero ad un'identica conclusione: il solo metodo efficace per preservare l'incolumità degli uomini investiti da una nube di das tossico era in tutta evidenza la difesa passiva. Il das da combattimento inizialmente impiegato, e questa peculiarità contraddistinse la quasi totalità degli agenti chimici utilizzati nel corso del conflitto, aveva attaccato le vie respiratorie e naturalmente le prime misure adottate puntarono a proteggere questi organi, naso e bocca.

L'evoluzione della maschera antigas fu un processo a prova di errore, con l'aggiunta di dover prevedere le nuove minacce che l'avversario avrebbe messo in campo.

Questa lotta altalenante fece sì che il fallimento nell'adottare rapidamente un'idonea tecnologia di contrasto poteva risultare letale e provocare la morte o l'invalidità di centinaia di migliaia di uomini o addirittura la possibile sconfitta nella guerra stessa. Tuttavia ben presto divenne chiaro che gli effetti del gas potevano essere fortemente ridotti se la truppa fosse stata equipaggiata con appropriati ed efficaci dispositivi di protezione. Una volta adottate queste misure, il gas da combattimento perdeva gran parte del suo potenziale. Ne derivò anche in questo campo una competizione tecnica per mettere a punto protezioni sempre più efficaci ed in grado di proteggere i combattenti da agenti chimici sempre più tossici e penetranti.

Dai tamponi di garza imbevuti di soluzioni neutralizzanti a base di iposolfiti e carbonati si passò a cappucci integrali di cotone impregnati anche di esametilentetrammina in funzione antifosgene. Infine i tedeschi, per primi e a seguire anche gli altri belligeranti, adottarono un manufatto da fissare ad un facciale che copriva l'intero volto: il filtro.

Il suo riempimento, la sua capacità protettiva è ottimizzata nel corso del conflitto, dai frammenti di pomice impregnati di neutralizzanti ai granuli di carbone attivo dalle elevate capacità adsorbenti.

La maschera antigas, frutto di impegnativi studi e sperimentazioni, pur con tutte le sue limitazioni e carenze, è stata comunque in grado di minimizzare la natura, ragionevolmente vincente, dei gas tossici, pur non riuscendo a impedirne tutti gli effetti dannosi per i combattenti.

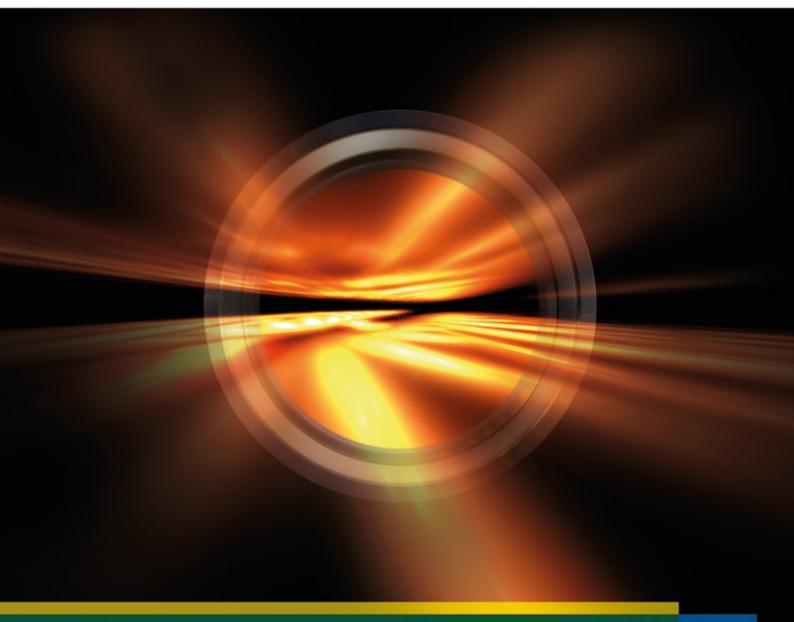
BIBLIOGRAFIA

- [1] V. Lefebure, The Riddle of the Rhine: Chemical Strategy in Peace and War, Collins, London, 1921, p. 109.
- [2] Fritz Jacob Haber (Breslau, 9 dicembre 1868 - Basilea, 29 gennaio 1934); Direttore del Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie und Elektrochemie; premio Nobel per la Chimica nel 1919.
- [3] O. Lepick, La Grande Guerre Chimique, Presses Universitaires de France, Paris, 1998, p. 233.
- [4] D. Clarck, Effectiveness of Chemical Weapons in World War One, Johns Hopkins University, Bethesda 1959, p. 54

GIORGIO SECCIA

GIORGIO _ SECCIA@TIN.IT





TECA®: energia in sicurezza.

I materiali plastici ideali per gli inserti e i seggi delle valvole.

- Affidabilità garantita da materie prime selezionate e costanti controlli qualitativi
- Flessibilità di fornitura con ampia gamma, consegne rapide e formati personalizzabili
- · Materiali facilmente lavorabili per ottimizzare la vostra produzione
- · Massima efficienza nel controllo dei fluidi in applicazioni gravose

TECAPEEK® (+260 °C), barre tonde e tubi estrusi fino a 12" A richiesta anche conformi ISO 23936-1 e Norsok M-710 Rev. 3.

TECASINT® (+300 °C), semilavorati in poliimmide.



GIULIANO DALL'OLIO
DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.11



I GAS DI GUERRA NEL PRIMO CONFLITTO MONDIALE

LA "GUERRA CHIMICA", INIZIATA DALLA GERMANIA CHE DISPONE DI NOTEVOLI SCORTE DI MATERIALE CHIMICO DI GUERRA, PONE ALLE POTENZE DELL'INTESA NUOVI E IMPREVISTI PROBLEMI. IN PRIMO LUOGO POTENZIARE LA PRODUZIONE INDUSTRIALE DI AGGRESSIVI CHIMICI E STUDIARE ADEGUATI METODI DI DIFESA



Produzione industriale

L'uso di armi chimiche nel Primo Conflitto Mondiale (1GM), iniziato dai Tedeschi nell'aprile 1915, mette i Paesi belligeranti dell'Intesa nella necessità di apprestare rapidamente valide difese dagli effetti deleteri dei veleni e soprattutto organizzare la produzione su vasta scala di analoghi mezzi di offesa, progetti non privi di difficoltà tecniche, scientifiche, logistiche. Molte sono le sostanze chimiche studiate nel corso del conflitto, ma le più adatte per l'uso bellico risultano essere cloro. fosgene, cloropicrina e iprite [1, 2]. Il cloro in particolare, oltre al suo impiego come aggressivo chimico, è essenziale "poiché entra in tutte le sostanze usate in larga scala in questa tecnica di combattimento" [3]. Il mezzo per privare la Germania dell'arma chimica in un futuro conflitto - ribadisce un editoriale del 1919 - sarebbe semplice: "proibire la produzione di cloro" [3]. Va sottolineato che la maggior parte dei gas di guerra era già nota prima dell'inizio delle ostilità, utilizzata per scopi pacifici. L'industria chimica europea,

quella tedesca in particolare, produceva grandi quantità di cloro e fosgene, il primo come coprodotto degli impianti elettrochimici cloro-soda, il secondo prevalentemente per l'industria dei coloranti. Felice Garelli (1869-1936) nel 1919 afferma: "L'industria dei gas asfissianti si collega in special modo a quella dei prodotti organici: niuna meraviglia pertanto che la Germania fosse da tempo preparata alla produzione industriale di quantità ingenti di questi nuovi mezzi di attacco" [4].

"In Italia- continua Garelli- ad onta delle difficoltà molto maggiori costituite dalla mancanza di grande industria chimica dei corpi organici, dello scarsissimo numero di chimici, per di più spesso male utilizzati, sorsero, abbastanza rapidamente, grandi impianti per la fabbricazione industriale del cloro, del fosgene, della cloropicrina, i tre tossici che vennero, dal nostro esercito, impiegati in maggior proporzione (...)". Era necessario studiare nuovi processi di sintesi e modificare quelli già noti "con ingegnose disposizioni di apparecchiature per produrre quantità ingenti

di sostanze straordinariamente pericolose, pur tutelando efficacemente la sicurezza degli addetti a queste lavorazioni" [4] (Tab. 1).

Vengono attivate e potenziate per impiego bellico fabbriche già esistenti prima della guerra e costruite di nuove. Per citarne alcune: Ditta ing. Vitale, Rumianca (Novara); Società Italiana Prodotti Azotati, Piano d'Orta (Pescara); Industrie Caffaro, Brescia; Società Elettrochimica Italiana, Bussi (Pescara).

Tutte queste industrie producono cloro, mentre per il fosgene solo Rumianca è attiva per tutta la guerra; a Piano d'Orta e Bussi gli impianti sono ultimati negli ultimi mesi del 1918. Dopo l'uso dell'iprite da parte dei Tedeschi (luglio 1917) anche in Italia, a Rumianca e a Bussi si studiano impianti per la sua fabbricazione collaudati però solo in prossimità o addirittura dopo l'armistizio [5]. La Francia all'inizio della guerra incontra qualche difficoltà in quanto dipendente dalla Germania per l'importazione

Tah. 1

Metodi industriali per la produzione di fosgene

1. Schüttzenberger, 1869; mod. V. Grignard 1919

 $SO_3 + CCI_4 = COCI_2 + SO_2CI_2$

2. J. Davy, 1812; mod. E. Paternò 1878

CO + Cl₂ = **COCl₂**

catalizzatori: carbone vegetale o animale

Metodo 1 utilizzato in Italia e Francia all'inizio 1GM. In seguito sostituito dal metodo 2, già in uso in Germania prima della guerra e adottato da tutte le potenze dell'Intesa.

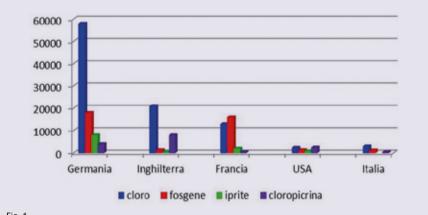


Fig. 1
Produzione gas di guerra 1GM (ton) (https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_weapons_in_World_War_I)

di cloro. "La grande industrie chimique des matières organique est à peine existante en France" [6]. Riesce comunque a produrre le necessarie quantità di cloro, fosgene e iprite per l'uso bellico. Gli Inglesi hanno problemi con il fosgene; nonostante i loro considerevoli sforzi arrivano a produrne in quattro anni solo piccole quantità. "Il fosgene fu per tutta la guerra il grande insuccesso dell'industria chimica inglese" [1]. La produzione di cloro è invece considerevole. tanto che viene in parte ceduto alla Francia in cambio di fosgene [1, 7]. Lo sforzo bellico nella produzione degli aggressivi chimici in America ed i lusinghieri successi vengono ampiamente descritti in un lavoro pubblicato nel gennaio 1919 [8]. In pochi mesi, dopo il loro tardivo ingresso nelle ostilità (aprile 1917), gli Stati Uniti approntano un importante apparato per la chimica di guerra. Dal novembre 1917 ai primi mesi del 1918 sorgono a Gundpowder (MD) un impianto per il riempimento con gas di projettili per l'artiglieria e di contenitori per il trasporto in Europa e nella vicina Edgewood un arsenale federale per produrre cloro, fosgene, cloropicrina, iprite. Anche altre industrie del Paese vengono coinvolte nella fabbricazione di gas bellici, soprattutto fosgene (Olbury Electrochemical Co., Niagara Falls, NY; Frank Hemingway Inc., NJ). La loro produzione totale, data la considerevole potenzialità degli impianti ed efficienza logistica, è notevole (Fig. 1), considerato il breve tempo di partecipazione alla guerra e al fatto che all'inizio "molto poche informazioni erano disponibili in America su quali sostanze erano impiegate e come erano preparate (...)" [8]. Per la Germania risulta interessante una relazione del settembre 1919 sull'industria di guerra tedesca, del chimico James Flack Norris (1871-1940), tenente colonnello del Chemical

Warfare Service americano [9]. Norris, alla fine dalla guerra, è in Germania come componente della Commissione interalleata per l'ispezione delle fabbriche di materiale bellico nelle zone occupate da Francesi e Inglesi. Il suo resoconto delle opinioni della commissione mostra immagini inaspettate della chimica tedesca al primo posto nella produzione degli aggressivi chimici (Fig. 1) [8, 9]. I rappresentanti Inglesi, Francesi, Belgi, Italiani e Americani ispezionano le più importanti industrie chimiche della zona del Reno: la Bayer a Leverkusen, la Badische Anilin-und Sodafabrik (BASF) a Ludwigshafen, la Kalle & Co a Biebrich, la Meister, Lucius und Brüning a Höchst-am-Main e altre minori. "Fummo delusi e piuttosto sorpresi - riferisce Norris - della mancanza di novità nei metodi per la preparazione dei gas di guerra. Erano, in generale, quelli descritti nella letteratura. È un fatto sorprendente che i Tedeschi non inventarono un nuovo gas per l'uso bellico. Si limitarono a scegliere le sostanze più efficaci per questo scopo da composti già noti, ma come risultato degli studi e della vasta sperimentazione in questo campo, non furono usate da parte loro nuove sostanze. L'iprite, che fu forse il più importante gas della querra, era prodotto dai Tedeschi con il tedioso e costoso processo descritto in letteratura. Abbiamo comunque trovato nelle fabbriche tedesche molto da ammirare. La organizzazione dei grandi complessi era meravigliosa (...). L'efficienza era il segreto del successo (...)" [9].

Chimica tossicologica

Base della difesa nell'aggressione chimica, è la rivelazione dell'aggressivo usato dal nemico, dedotta dalle indicazioni degli organi di senso o, in modo più scientifico, utilizzando appropriati reattivi chimici [10].

Cloro: Cartina amido-iodurata: in presenza di cloro assume colorazione azzurra [2].

Fosgene: Strisce di carta da filtro imbevute di una soluzione di p-dimetilamminobenzaldeide e difenilammina poi asciugate. La cartina reattiva bianca pronta all'uso in presenza di tracce di fosgene assume in pochi secondi una colorazione che va dal giallo all'arancio (reazione non specifica, interferisce Cl₂ e HCl) [10, 11].

Reazione del fosgene con una soluzione acquosa satura di anilina: Si ottiene un precipitato bianco cristallino di difenilurea identificabile dalla forma dei cristalli, insolubilità in H_2O , p.f. 236 °C [10].

Iprite: Aria contenente iprite decolora una soluzione di KMnO $_4$ 0,003% acidificata con H $_2$ SO $_4$; aria con tracce di iprite provoca su una soluzione di H $_2$ SeO $_3$ in H $_2$ SO $_4$ (1:1) una sospensione rosso-arancio di selenio che, oltre ad una indicazione qualitativa, si presta a determinazioni quantitative nefelometriche [11].

BIBLIOGRAFIA

- L.F. Haber, The Poisonous Cloud. Chemical Warfare in the First World War, Clarendon, Oxford, 1986.
- [2] M. Sartori, Chimica delle sostanze aggressive, Hoepli, Milano, 1939.
- [3] Editorials, Chlorine manufacture in Germany, *J. Ind. Eng. Chem.*, 1919, **11**, 90.
- [4] F. Garelli, I gas velenosi impiegati nella guerra e loro fabbricazione industriale, Annuario di Chimica Scientifica e Industriale. UTET, Milano,1920.
- [5] F. Cappellano, B. Di Martino, La guerra dei gas, Rossato Ed., Novale (VI), 2006.
- [6] http://www.guerredesgaz.fr/Industrie/ Industriefrancaise/IndustrieFrancaise. htm
- [7] T.A. Ryan, C. Ryan et al., Phosgene and related carbonyl halides, Elsevier, New York, 1996.
- [8] C.H. Herty, *J. Ind. Eng. Chem.*, 1919, **11**,
- [9] J.F. Norris, *J. Ind. Eng. Chem.*, 1919, **11**, 817
- [10]A. Izzo, Guerra chimica e protezione antigas, Hoepli, Milano, 1938.
- [11]E. Mameli, Tossicologia di guerra, in I. Guareschi, Nuova Enciclopedia di Chimica, Torino, UTET, 1927.

GIULIANO DALL'OLIO GIULIANO DALL OLIO@YAHOO IT





POLIZZA RC PROFESSIONALE OBBLIGATORIA PER TUTTI I LIBERI PROFESSIONISTI.

DIASS srl, broker assicurativo specializzato ed affermato nel campo della Responsabilità Civile Professionale, propone soluzioni specifiche e competitive con le principali Compagnie Assicuratrici nazionali ed internazionali.

La procedura per la ricerca e l'attivazione della polizza più idonea è semplice e rapida.

Viene eseguita interamente a mezzo e-mail con il completo supporto (anche telefonico) del team Diass durante ogni passaggio. Diass monitora costantemente le condizioni proposte dal mercato assicurativo ed assiste i propri clienti nella globalità delle loro esigenze.

Per qualsiasi informazione, chiarimento o preventivo è possibile contattarci ai seguenti recapiti:

DIASS s.r.l. Insurance Brokers

Via del Rione Sirignano, 7 80121 - **Napoli** - Italy tel. 081 240 40 30 - fax 081 240 41 20 Via di Santa Costanza, 13 00198 - **Roma** - Italy tel. 06 862 031 89 - fax 06 811 517 50

Responsabile Settore

Valeria Di Somma mail: valeria.disomma@diass.it www.diass.it FRANCO CALASCIBETTA
DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.14

PATERNÒ E LA SCELTA DEL FOSGENE

VIENE DESCRITTA L'ATTIVITÀ DELLA COMMISSIONE PER I GAS ASFISSIANTI CHE OPERÒ DAL 1915 AL 1916. FU DA ESSA CHE VENNE SCELTO IL FOSGENE QUALE AGGRESSIVO SU CUI BASARE LA GUERRA CHIMICA DI OFFESA DELL'ITALIA. UN RUOLO PREDOMINANTE NELLA SCELTA LO EBBE IL PRESIDENTE DELLA COMMISSIONE, EMANUELE PATERNÒ



Francesco Paternò

Paternò e la Commissione per i gas asfissianti

Allo scoppio della prima guerra mondiale, Emanuele Paternò, direttore dell'Istituto Chimico dell'Università di Roma, vicepresidente del Senato, era una delle figure di maggior risalto nella comunità nazionale dei chimici [1]. Non stupisce pertanto il fatto che egli fu chiamato sin dall'inizio in quelle commissioni in cui le competenze chimiche risultavano indispensabili.

In particolare egli fu Presidente della "Commissione pei gas asfissianti" che operò dall'agosto 1915 fino al luglio 1916. In essa fu compiuta la scelta del fosgene come principale mezzo di offesa su cui orientare la nostra guerra chimica. Dall'analisi della documentazione dei lavori della Commissione [2]

emergono le resistenze che Paternò dovette combattere per imporre tale scelta rispetto a diverse idee provenienti dagli ambienti militari, spesso prive di serio fondamento scientifico. Domando in anticipo scusa se nei brani citati si farà riferimento a concetti quali superiorità o efficacia per descrivere gli effetti letali che migliaia di soldati dovettero tragicamente subire.

La scelta del fosgene

Fin dall'inizio dei suoi lavori la Commissione per i gas asfissianti, che oltre a Paternò comprendeva chimici (tra cui Ciamician, Pesci, Piutti), militari e medici (tra essi il Direttore del Laboratorio di Sanità di Roma, Gosio), stabilì di "passare in rassegna i diversi gas asfissianti o prodotti volatili che si diceva fossero adoperati in guerra". Furono svolte esperienze sui seguenti prodotti:

- 1) cloro;
- 2) fosgene;
- 3) carbilammine aromatiche;
- 4) cloruro di cromile;
- 5) cloruro stannico.

I primi esperimenti furono condotti chiudendo animali in scatole di vetro a chiusura ermetica, ponendo in esse un grammo di sostanza e poi aumentandone la concentrazione finché gli animali non davano evidenti segni di sofferenza. Essi erano quindi lasciati in osservazione, facendo l'autopsia di quelli morti. Si osservò che solo il fosgene ed il cloro mostravano un'azione energica. Anche una successiva più larga esperienza, condotta facendo scoppiare in trincee proiettili contenenti le sostanze da esaminare, diede analogo risul-

tato. La Commissione suggerì perciò l'uso di fosgene e cloro. Il primo aveva sul secondo il vantaggio "del peso specifico maggiore allo stato gassoso e della grandissima difficoltà di premunirsene". Il cloro fu lasciato come alternativa soprattutto perché disponibile da subito, mentre per il fosgene la costruzione di impianti avrebbe richiesto del tempo.

Il fosgene "gas estivo"

Il Ministero della Guerra iniziò quindi l'allestimento degli impianti di produzione, allorché alcuni mesi dopo venne pubblicato un articolo che sembrò contestare tale scelta. Ne era autore Ettore Bravetta, da qualche anno collocato a riposo dalla Marina per un'infermità, ma assai stimato come esperto di esplosivi e corazzatura di navi. Sul fosgene egli affermava: "Recentemente è stato proposto l'uso del fosgene, gas pesante tre volte e mezza come l'aria, di odore caratteristico e proprietà tossiche; ma le esperienze eseguite in Inghilterra lo hanno fatto escludere dall'uso di guerra, perché non è chimicamente stabile. Inoltre esso potrebbe chiamarsi un gas primaverile, od estivo, perché a temperature basse è allo stato liquido e non ha effetti nocivi. Ne consegue che non potrebbe essere adoperato nelle regioni alpestri dove noi combattiamo la nostra guerra" [3].

Pochi giorni dopo una lettera firmata dal Capo di Stato Maggiore Cadorna fu spedita al Sottosegretario per le Armi e Munizioni, generale Alfredo Dallolio. In essa si palesava esplicitamente un senso di timore per le affermazioni presenti nell'articolo. Il comando aveva anche fatto esaminare alcune pubblicazioni chimi-



che, quali il Dizionario di Wurtz e la Enciclopedia di Guareschi, trovando conferma del fatto che il fosgene condensava facilmente bollendo a 8 °C. La lettera si concludeva con le seguenti parole: "Questo Comando, pur confidando che la Commissione dei nostri Chimici nel dare la preferenza al gas fosgene, avrà ben considerato la questione, gradirà ricevere da cotesto Ministero un particolare cenno di assicurazione al riguardo".

Ebollizione ed evaporazione

La lettera fu trasmessa a Paternò che rispose in pochi giorni, definendo l'articolo di Bravetta "privo di alcun valore". Innanzitutto il chimico siciliano faceva notare come esso fosse, nella parte essenziale, copia, errori compresi, di un testo scritto da Nabor Soliani, Direttore dell'Ansaldo, che aveva a sua volta fatto un sunto in italiano di una conferenza tenuta a Londra da Vivian B. Lewis, professore di chimica al Royal Naval College [4]. Il testo di Soliani era infarcito di marchiani errori, quali tradurre in "tetrogeno di azoto" l'inglese "nitrogen tetroxide" e considerarlo sinonimo di acido nitroso, oppure confondere l'acido fosforoso con il fosgene. Bravetta aveva ripetuto nel suo articolo le stesse grossolane inesattezze. In realtà né in Inghilterra né in Francia il fosgene era stato escluso come gas tossico, anzi esso era stato incluso dai francesi al primo posto tra le sostanze aggressive. La lettera di Paternò così continuava: "La parte dell'articolo che riguarda le proprietà fisiche del fosgene e la sua non stabilità chimica non può confutarsi senza provare un senso di umiliazione... Il fosgene è uno dei corpi più stabili che siano conosciuti e si scinde parzialmente in ossido di carbonio e cloro a temperature solo al di sopra di 500 °C. È così stabile rispetto ai comuni reagenti che, mentre è stato facile trovare il mezzo di premunirsi dal cloro, dal bromo, etc., finora non si è trovato un metodo pratico per garantirsi da esso e questo solo carattere giustificherebbe la preferenza ad esso accordata... Dire che il fosgene, perché bolle a temperatura poco superiore allo zero non può servire nei climi freddi è come affermare che l'acqua perché bolle a 100 °C non produce umidezza a temperature più basse, o che il cloroformio che bolle a 61 °C non produce nessun effetto quando viene aspirato. Certe nozioni in certe menti sono pericolose alla logica e alla verità". Il 2 novembre 1915 l'ufficio del Capo di Stato Maggiore rispose definendo "dotta e analitica" l'esposizione fatta da Paternò, tuttavia chiese ulteriori rassicurazioni sul fatto che il fosgene mantenesse "le sue proprietà esizialissime anche alle bassissime temperature". Paternò il 6 novembre nel rispondere di nuovo si cimentò in una lezione di chimica, ricordando che anche sotto la temperatura di ebollizione tutte le sostanze hanno "una tensione di vapore che cresce col crescere della temperatura sino a quando, assumendo un valore superiore alla pressione che il vapore sopporta, si ha l'ebollizione". La spiegazione continuava sottolineando come una sostanza troppo volatile sarebbe stata al contrario sconsigliata per gli usi di guerra. L'ossido di carbonio, ad esempio, efficacissimo in un ambiente chiuso, non poteva utilizzarsi con successo in un ambiente aperto. Era per questo motivo che in taluni casi si cercava nell'uso dei das asfissianti di unirli a sostanze meno volatili come nel caso della vincennite, prodotta dai francesi mescolando acido cianidrico con tricloruro di arsenico. La risposta si concludeva con un "Mi sembra che basti!". indicativo dello sforzo fin lì fatto da Paternò per frenare la sua insofferenza.

Conclusione

Nel proseguimento della guerra non sarebbero mancati altri attriti dovuti spesso all'insistenza da parte di sedicenti esperti, a cui magari i comandi militari concedevano credito, nel proporre sostanze nuove. Ogni volta Paternò dovette obiettare, notando magari come per esse ci fosse carenza di materie prime, oppure non si avessero dati utili per passare da una sintesi di laboratorio ad una produzione industriale, il tutto senza nemmeno sapere se gli effetti da esse arrecati fossero davvero superiori a ciò che già si utilizzava.

Per il fosgene comunque quanto detto bastò ed esso per tutta la guerra restò quanto meno l'aggressivo più utilizzato dal nostro esercito. Ed il 26 dicembre 1916 il Ministro della Guerra poté trasmettere a Paternò quanto seque: "Il Comando Supremo ha informato che i nostri proiettili hanno prodotto felici ed importanti risultati, effetti che si debbono in buona parte alla competenza dei signori della Commissione ed in particolar modo a V.S. che ne tenne validamente la Presidenza". Fa effetto veder definire la morte di migliaia di infelici in pochi giorni un risultato "felice" ma lo abbiamo detto all'inizio: nello scrivere di un simile tema dobbiamo far finta di poter dimenticare quale terribile tragedia può celarsi dietro le parole.

BIBLIOGRAFIA

- F. Calascibetta, M. D'Auria, Synthesis in organic chemistry by means of light, Roma 2009, 25.
- [2] Accademia delle Scienze detta dei XL, Archivio storico, Fondo Paternò, Scat. 4, fasc. 13
- [3] E. Bravetta, *Corriere d'Italia*, 13 ottobre 1915. 3.
- [4] V.B. Lewis, Nature, 1915, 95, 605.

FRANCO CALASCIBETTA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA UNIVERSITÀ DI ROMA "LA SAPIENZA"

FRANCO.CALASCIBETTA@UNIROMA1.IT

PIERO ANDREA BREDA - GIORGIO BOCCATO DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.16

EFFETTI DEL FOSGENE: **TESTIMONIANZE** DI SOPRAVVISSUTI 29 GIUGNO 1916



SUL CARSO. ALLE FALDE DEL MONTE SAN MICHELE. NEL 1916. PER LA PRIMA VOLTA SUL FRONTE ITALIANO VENNE UTILIZZATO UN GAS ASFISSIANTE: IL FOSGENE. NELLO SPAZIO DI POCHE DECINE DI MINUTI MIGLIAIA DI SOLDATI ITALIANI FURONO MESSI FUORI COMBATTIMENTO. ALTRI. CHE ANCORA CORAGGIOSAMENTE CERCAVANO DI FRONTEGGIARE IL NEMICO FURONO FATTI PRIGIONIERI. E HANNO POTUTO LASCIARE LA LORO TESTIMONIANZA

La sintesi del fosgene

Il fosgene (nome chimico ossido dicloruro di carbonio, formula COCl₂) deve il suo nome al medico (e chimico per passione) John Davy (1790-1868) che fu il primo a sintetizzarlo nel 1812. È un gas incolore dall'odore caratteristico che ricorda Iontanamente il fieno, 3,4 volte più denso dell'aria.

È fortemente velenoso e aggressivo (circa 15 volte più venefico del cloro), il suo indice di tossicità Haber è CxT=450 ossia si ha la morte respirando per 10 minuti un'atmosfera che contenga 45 mg di fosgene per metro cubo di aria.

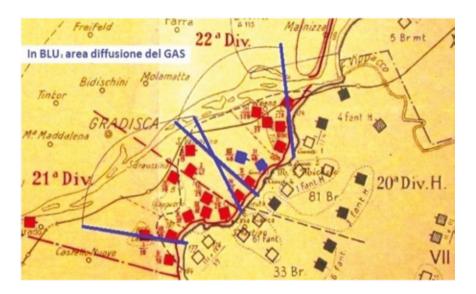
Nella sua relazione del 1812 Davy segnalava che "Il suo odore era diverso da quello del cloro... anche meno tollerabile più soffocante, colpisce gli occhi in maniera peculiare, producendo una rapida lacrimazione e provocando sensazioni dolorose"; evidentemente la dose inalata da John Davy, fortunatamente per lui, doveva essere minima.

Gli impieghi industriali

Il fosgene ha ancora utilizzo come intermedio nella sintesi di polimeri, pesticidi, coloranti e molecole di interesse in campo farmaceutico ed è importante nella produzione dei policarbonati e dei poliuretani.

Gli effetti

È un veleno particolarmente insidioso in quanto, in caso di inalazione, dopo un'iniziale forte



L'area di diffusione del gas in seguito all'attacco austriaco sul Monte San Michele

irritazione delle fauci con tosse convulsiva, una volta all'aria pura i disturbi spariscono. Ma individui apparentemente in stato di benessere dopo l'inalazione di fosgene possono morire improvvisamente, infatti l'acido cloridrico che si forma nei polmoni attacca le membrane delle cellule delle vie respiratorie riempiendole di liquido e causando edema polmonare, emorragie interne e conseguente insufficienza respiratoria che porta alla morte.

L'utilizzo bellico

Il primo, massiccio ed efficace utilizzo bellico dei gas asfissianti avvenne in Belgio il 22 aprile 1915 di fronte alla città di Ypres quando le truppe tedesche liberarono nell'aria poco meno di duecento tonnellate di cloro, provocando circa 5.000 morti. Nei mesi successivi si iniziò ad utilizzare il fosgene, molto più tossico; era conservato in bombole d'acciaio e la diffusione avveniva più o meno velocemente



a seconda del vento strisciando sul terreno stante le elevate densità rispetto all'aria, solo successivamente il gas venne inserito nei proiettili d'artiglieria.

L'attacco austriaco con i gas sul Monte San Michele, 29 giugno 1916

Nel giugno del 1916 l'esercito austro-ungarico attraversava un momento difficile: l'offensiva in Trentino era stata bloccata e i Russi stavano guadagnando molto terreno in Galizia (Ucraina Occidentale). Sul fronte del Carso il comando austro ungarico voleva comunque fare qualcosa per cercare di migliorare le posizioni: Il comando di divisione aveva considerato sin dall'aprile le possibilità di un nostro attacco con gas, il quale, riuscendo, avrebbe eliminato gli svantaggi della nostra difesa... causandoci anche perdite relativamente lievi, Gen. Lukachich comandante della 20° Div. Honved parte dell'VII Corpo d'Armata A.U.

Da parte italiana era presente l'XI Corpo d'Armata, comprendente anche la 22° Divisione, con la Brig. Ferrara nel settore della cima 3 del Monte San Michele avendo il 48° Reggimento Fanteria a sinistra (in blu nella Fig. 1) e il 47° sulla destra; cinque ufficiali del 48° Fanteria furono fatti prigionieri la mattina del 29 giugno 1916 e le loro relazioni, in cui essi hanno descritto la loro cattura, sono conservate a Roma presso l'AUSSME, Archivio Ufficio Storico dello Stato Maggiore dell'Esercito.

Le testimonianze

Estremamente drammatiche sono le descrizioni dell'attacco, che fu il primo ed il più grave con l'uso dei gas di tutta la guerra in Italia e che colse completamente impreparate le truppe italiane. Dal racconto degli ufficiali del 48° Fanteria emerge la certezza di essere sopravvissuti a qualcosa di veramente terribile. Tutti e cinque raccontano di essere avanzati verso l'alto, evidentemente consapevoli che il gas tendeva a scendere verso il basso: Mi onoro riferire quanto segue: verso le ore 5... fu ordinata una corvée di 70 uomini con l'aspirante Ferrari Sig. Carlo per portare il caffè in prima linea. Dopo appena 10 minuti si avvertì un puzzo di gas ed una grande nube giallognola avanzarsi. Immediatamente si ricorse alle poche maschere che si avevano (di vecchio modello) ed alla raccolta di materiale infiammabile da bruciare. Pochi riuscirono a far ciò poiché i gas incuniatisi nel valloncello tolsero a tutti il respiro e le forze necessarie... Allora con quanto fiato e spirito

mi era ancora rimasto, con la rivoltella in pugno facendo comprendere che andando in alto avrebbero sofferto meno andai... (Il gruppo fu quindi catturato) Fummo accompagnati in una caverna... viste le sofferenze evidenti dei gas ci fornirono delle pezzuole bagnate di medicinali... il mattino dietro insistenze fummo condotti in un ospedaletto ove fu subito ordinata la respirazione artificiale (Capitano Ettore Gizzi n. 433); fare dei fuochi per smuovere l'aria era un tentativo disperato per cercare di disperdere i gas. L'ufficiale partito con la corvée del caffè così ricorda: Il mattino del 29 aiuano del 1916 il nemico lanciò contro le nostre posizioni di S. Michele e S. Martino grosse nubi di gas asfissiante. Io mi trovavo con la mia compagnia (9a) al valloncello di cima 3... in un anno di guerra non erano mai stati adoperati tali gas e perciò al principio si credette trattarsi di cosa di lieve importanza. Ma tosto se ne sentirono i gravi effetti: la respirazione divenne man mano soffocante e ci si sentiva svenire, quantunque fossimo tutti muniti della maschera. In men che non si dica parecchi dei nostri soldati erano distesi a terra spasimanti colla schiuma alla bocca... con preghiere e con minacce per raccogliere gli uomini e con essi ci trascinammo... a stento verso la prima linea. Catturati tutti... Subito dopo ci portarono all'ospedale di Castagnevizza ove ci fecero aspirare dell'ossigeno (Sottotenente Carlo Ferrari n. 694) Il terzo ufficiale della 9° compagnia ricorda invece distintamente la nuvola del gas che avanzava quella mattina: Subito dopo partita la corvée per l'aria s'intese un rumore simile a quello dell'acido solforico gettato a terra. ... Guardai verso la prima linea per vedere cosa succedeva, ma con mia sorpresa vidi delle nuvole giallastre alte 3 o 4 metri, che lentamente scendevano avvolgendo tutto nelle tenebre. ... le nostre truppe stavano nelle trincee, ma si lamentavano con grida di spasimo. L'aria intanto era diventata insopportabile e opprimente, non si poteva più respirare gli occhi si gonfiavano e un dolore alla gola ed al petto sembrava facesse soffocare (Sottotenente Giuseppe Patroncini, n. 6.362)

Un altro ufficiale del 48° Fanteria dà una testimonianza diretta dell'uso di mazze ferrate: Altre ondate di gas si sono susseguite... quand'ecco pattuglioni nemici invasero le trincee facendo prigionieri quelli che si trovavano ancora in vita... il sottotenente De Mouschy è spirato per i gas e il tenente Cesari è stato freddato con un colpo di mazza ferrata (Sottotenente Gaetano Inserra n. 2.201)

L'aspirante medico Arrigo Ancona n. 117, appare bene informato sulla natura del gas: Il sottoscritto era al posto avanzato di visita medica... venne svegliato alle 5 del mattino dai gas che, invasi i ricoveri, li rendeva inabitabili. Alzatosi ed allontanati vari soldati entrati nel posto avanzato a chiedere soccorso, avvertendo che a stare lì sotto era peggio perché si faceva la morte del topo, e salì al comando di battaglione, più elevato di un metro e mezzo o due, sperando di trovare aria più respirabile. Percorsi pochi passi infatti nella trincea, che era un po' più alta del comando di battaglione, sentirono che pur respirando male ed a stento, per i gas già assorbiti, pur soffrendo di dolori e di bruciori al petto e di tosse, avevano lì quel tanto di aria respirabile che doveva tenerli in vita. Giunto nelle linee austriache fu portato al comando di battaglione del reggimento ungherese dove gli fu dato del rhum, dell'acqua minerale e, molto indicata per un' asfissiato, una sigaretta! Il conteggio finale, dalla Relazione ufficiale italiana: Per l'XI corpo le perdite si può ritenere ascendano a 200 ufficiali e 6500 uomini di truppa, dei quali rispettivamente circa 100 e 2600 morti, il resto asfittici e feriti. L'avversario complessivamente 23 ufficiali e 1549 uomini di truppa (dei quali rispettivamente 7 e 215 per effetto dei gas di cui 3 ufficiali morti con 206 uomini).

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Davy, "On a Gaseous Compound of Carbonic Oxide and Chlorine", Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 1812, **102**, 144.
- [2] OPCW Commemoration of the centenary of the first large-scale use of chemical weapons, 21 April 2015, leper, Belgium.
- [3] Ufficio storico dello Stato Maggiore dell'Esercito, L' Esercito Italiano nella grande guerra, III Vol., Le operazioni del 1916, Tomo 2°, Narrazione- Documenti.

PIERO ANDREA BREDA¹ - GIORGIO BOCCATO²

VENETO LAVORO MESTRE (VE)

²ordine dei Chimici di Venezia

GIORGIO.BOCCATO@ALICE.IT

PIEROANDREA.BREDA@VENETOLAVORO.IT

MARA FAUSONE - MARCO MONTAGNANI DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.18

I PRIMORDI DELLA DIFESA ITALIANA DAGLI ATTACCHI CHIMICI DURANTE LA PRIMA GUERRA MONDIALE

A TORINO LA REALE ACCADEMIA DI MEDICINA CON AMEDEO HERLITZKA E L'ASSOCIAZIONE CHIMICA INDUSTRIALE CON ICILIO GUARESCHI FORMULARONO INTERESSANTI PROPOSTE INNOVATIVE PER PROTEGGERE I SOI DATI AL FRONTE IN CASO DI ATTACCO CHIMICO

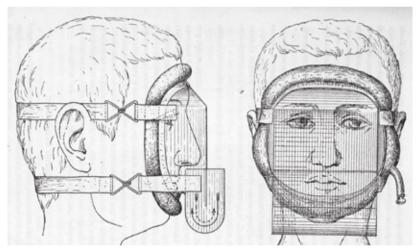


Fig. 1 La maschera Herlitzka

Il 24 maggio 1915 è una data tristemente nota per l'intervento dell'Italia nella Prima Guerra Mondiale. Le altre potenze europee erano già coinvolte nel conflitto da quasi dieci mesi e in Italia l'eco degli avvenimenti era notevole: anche le terribili battaglie di Ypres con l'utilizzo dei gas velenosi erano state descritte sui principali quotidiani e periodici del tempo e riguardo ciò, a Torino ben due istituzioni si mobilitarono subito, consapevoli del rischio che correvano i soldati italiani al fronte senza adeguate protezioni.

Il contributo della Reale Accademia di Medicina di Torino

Il "Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino" nel verbale della seduta del 28 maggio 1915, quindi solo quattro giorni dopo l'ingresso dell'Italia in guerra, riporta l'intervento di un socio, Lodovico Isnardi (1859-1927), che presenta un "apparecchio per proteggere i soldati contro i gas asfissianti". Non sono giunte fino a noi immagini di questo dispositivo, ma dalla descrizione possiamo intuire che si trattasse di un facciale con un tubo che pescava

in una bottiglia di Wolff contenente una soluzione acquosa di carbonato di sodio. Conscio dei limiti della sua invenzione lo stesso Isnardi chiarì che sicuramente potevano esserci neutralizzanti migliori. I suoi colleghi mostrarono molte perplessità e Icilio Guareschi (1847-1918), professore di farmacologia e tossicologia dell'Università di Torino, insistette sulla necessità di approfondire gli studi e le sperimentazioni prima di arrivare ad una gualsiasi conclusione. La seduta successiva dell'Accademia fu convocata pochi giorni dopo, il 18 giugno 1915. Vi partecipò anche Amedeo Herlitzka (1872-1948), il fisiologo torinese allievo di Angelo Mosso, con una comunicazione dal titolo "Sulla difesa dei gas asfissianti" [1]. La sua relazione fu dettagliata e ricca di elementi sperimentali. Prima di tutto egli sintetizzò quali dovessero essere le caratteristiche fondamentali per una buona maschera antigas:

- 1) ottima chiusura ermetica intorno a bocca e
- 2) il materiale assorbente non doveva venire a contatto con la cute per nessun motivo;
- il neutralizzante doveva avere una superficie molto ampia di contatto con l'aria che entrava nella maschera:
- il materiale assorbente non doveva essere in nessun modo di impedimento o di intralcio alla respirazione;
- 5) il dispositivo non doveva avere meccanismi



- che potessero incepparsi o non funzionare al momento del bisogno;
- 6) la maschera non doveva a sua volta liberare altri gas dannosi.

Dati questi presupposti, validi ancora ai giorni nostri, Herlitzka presentò un prototipo di maschera costruito in celluloide e in grado di proteggere non solo naso e bocca ma anche gli occhi. Il prototipo è ancora oggi conservato presso la sala espositiva dell'ASTUT, Archivio Scientifico e Tecnologico dell'Università di Torino. Come si può notare in Fig. 1, la tenuta ermetica sul viso era assicurata da una camera d'aria tipo quella delle biciclette, che aderiva al bordo dell'intera maschera e che veniva gonfiata a bocca al momento del bisogno. Inoltre un paio di strisce elastiche regolabili permettevano di bloccare la maschera intorno alla testa. La parte bassa della maschera era una sorta di scatola a fondo tondo che conteneva il materiale assorbente. Herlitzka dedicò molto tempo per sperimentare il materiale neutralizzante e arrivò alla conclusione che i migliori risultati si potevano ottenere con la pietra pomice arroventata per eliminare l'aria, frantumata in pezzetti di dimensioni tra 1 e 3 mm e imbibita con una soluzione acquosa contenente 25 grammi di idrossido di sodio e 70 grammi di iposolfito di sodio per 100 cc di soluzione. Il fisiologo era giunto a questa conclusione dopo una serie di esperimenti condotti su cani, conigli e su se stesso in presenza di vapori di cloro e bromo. Il Regio Esercito dopo aver esaminato il prototipo comunicò che questa maschera aveva alcuni gravi inconvenienti: era delicata, costosa e di non facile realizzazione.

I lavori dell'Associazione Chimica Industriale

L'altro epicentro di Torino ove, sempre nel corso del 1915, si eseguirono studi ed esperienze finalizzati a trovare una maschera antigas efficiente per il Regio Esercito, fu l'Associazione Chimica Industriale. Membri di essa formarono, il 29 maggio, la "Commissione torinese per lo studio dei gas asfissianti e mezzi di difesa", che sull'argomento doveva raccogliere quante più notizie possibili e formulare proposte concrete. Di tale gruppo, il personaggio principale fu il già citato scienziato Icilio Guareschi [2]. I lavori di tale Commissione durarono poco meno di due mesi e furono oggetto di una dettagliata relazione che, fra le altre cose, valutò come migliore sostanza per neutralizzare gli aggressivi chimici ritenuti di possibile impiego campale da parte nemica, la calce sodata. La Commissione (per meglio dire il figlio di Icilio, ing. Pietro, insieme al chimico Giuseppe Rotta), progettò anche una maschera (comunemente chiamata "maschera Guareschi", Fig. 2), strutturata su due parti ben distinte: la scatola filtro, contenente per l'appunto la calce sodata e il facciale di gomma elastica piuttosto consistente, collegati fra loro da un tubo flessibile anch'esso di gomma. Il filtro era munito di due aperture, una per l'entrata dell'aria, l'altra, dotata di un collarino per il collegamento al tubo flessibile, cui era applicato un condotto metallico che si prolungava fin quasi al fondo del recipiente. All'interno del condotto era posto un filtro di panno della forma di un dito in grado di trattenere il pulviscolo caustico che si formava a seguito della disgregazione della calce sodata. Un paio di occhiali antilacrimogeni completava il tutto. Tale manufatto finì a Roma all'esame della "Commissione dei gas asfissianti", che ne riconobbe la validità a meno dei seguenti difetti: imperfetta adattabilità del facciale e incomodo provocato dallo stesso su naso e viso; insufficiente tenuta degli occhiali; pesantezza (circa 900 g). La maschera Guareschi non fu adottata dal Regio Esercito soprattutto per il problema del peso. Va evidenziato che Icilio Guareschi, così come Herlitzka, elaborò anche uno studio sulla capacità del carbone di neutralizzare i gas velenosi, giungendo alla conclusione, dopo aver eseguito una comparazione fra differenti tipi, che il migliore fosse quello ottenuto dalle noci di cocco. Solo dopo la morte, Icilio Guareschi ottenne gli importanti encomi che avrebbe meritato in vita. Il Chemical Warfare Service americano gli riconobbe il merito della priorità dell'impiego della calce sodata: il nostro Servizio Chimico Militare così si espresse "[...] chi è al corrente della struttura e dei pregi del respiratore inglese [Small Box Respirator] e della più perfezionata maschera tedesca [Lederschutzmaske], non può fare a meno di attribuire al nostro Guareschi il merito di aver fin dal 1915 precisati i requisiti fondamentali della protezione individuale contro i gas asfissianti [...]" [3].

Conclusioni

Non ci si può che dolere della mancata collaborazione fra i due istituti torinesi, perché resta il dubbio che, in caso contrario, alla luce delle molte proposte certamente innovative avanzate in seno ad essi, nel campo della difesa individuale antigas l'Italia avrebbe potuto raggiungere migliori e più tempestivi risultati. In



Fig. 2 La maschera Guareschi

ogni caso vanno messe in risalto due cose: al tempo in cui la maschera Guareschi fu bocciata, tutti gli altri belligeranti, alleati compresi, utilizzavano protezioni antigas individuali che, rispetto a essa, erano strutturalmente molto più primitive e usavano reattivi neutralizzanti meno efficaci; la miglior maschera antigas della prima guerra mondiale, ovverosia l'inglese Small Box Respirator, pesava molto di più della maschera Guareschi (circa 1.500 g).

BIBLIOGRAFIA

- A. Herlitzka, Sulla difesa dai gas asfissianti, in Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1915, Anno LXXVIII, vol. XXI, 277-305.
- [2] I. Guareschi La chimica dei gas velenosi e la guerra, in *L'industria chimica* mineraria e metallurgica, Torino, 1915, Anno II, n. 12, 257-268.
- [3] Servizio Chimico Militare, L'opera di Icilio Guareschi precursore della maschera a filtro contro i gas asfissianti, Tipografia Riva, Torino, 1925.

MARA FAUSONE¹ - MARCO MONTAGNANI²

¹ASTUT, ARCHIVIO SCIENTIFICO E TECNOLOGICO - UNIVERSITÀ DI TORINO

2RICERCATORE STORICO-MILITARE E COLLABORATORE DELL'UFFICIO STORICO DELLO S.M.E.

MARA.FAUSONE@UNITO.IT

SILVIA SELLERI - CECILIA BARTOLI - MARCO FONTANI DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.20

ANGELO ANGELI E LA DIFESA ANTIGAS DELL'ESERCITO ITALIANO

NEL 1914 (1915 PER L'ITALIA) IL MONDO SPERIMENTÒ LA PRIMA GUERRA DI MASSA TRA "PAESI CIVILI"; GLI ESERCITI NAZIONALI SI AVVALSERO DELLE ARMI PIÙ MODERNE E MICIDIALI. TRA QUESTE INVENZIONI NON POTEVANO MANCARE LE ARMI CHIMICHE. E NEL PERENNE ANTAGONISMO TRA ARMI DI OFFESA E DI DIFESA, I CHIMICI CHE PROGETTAVANO I GAS VENEFICI PER STERMINARE GLI AVVERSARI ERANO CHIAMATI AD ESCOGITARE SISTEMI DIFENSIVI PER PROTEGGERSI DALLE LORO STESSE SCOPERTE. NACQUERO LE MASCHERE ANTIGAS. IL PERSONAGGIO CARDINE DELLA PRESENTE NARRAZIONE È ANGELO ANGELI (1864-1931), PROFESSORE DI CHIMICA ORGANICA A FIRENZE



Angelo Angeli (per cortesia di Giovanni Battista di Giusto a Marco Fontani)

La difesa chimica presso l'Esercito Italiano

A pochi mesi dell'apertura delle ostilità, sia sul fronte orientale che su quello occidentale, i belligeranti iniziarono un nuovo sistema di guerra a base di aggressivi chimici. Il problema della difesa si presentò subito molto pressante e complesso, specie a causa della molteplicità dei prodotti messi in campo; così per tutta la durata del conflitto, la guerra chimica non fu che una strenua lotta fra l'impiego di un nuovo e inatteso aggressivo e la ricerca del mezzo adeguato di protezione da questo. Secondo statistiche "alleate", con il progredire del servizio chimico di difesa e l'impiego

delle maschere antigas - indipendentemente dalla novità dell'aggressivo e dalla quantità del suo utilizzo - la mortalità andò abbassandosi. In Italia, fin dai primi giorni di guerra, il professor Icilio Guareschi (1847-1918), nel trattare quali gas asfissianti avrebbero potuto trovare applicazione in guerra, non mancò di occuparsi altresì di "mezzi di difesa individuale del soldato". Come per l'esercito avversario, la prima maschera protettiva era molto rudimentale e risultava costituita da semplici strati di mussola di cotone impregnati di soluzione alcalina (iposolfito e carbonato di sodio). Alcune maschere antigas in dotazione all'esercito avversario furono recuperate e il respiratore di una di queste fu inviato al professor Angelo Angeli [1]. L'analisi della scatola filtro del "respiratore austriaco" condotta da Angeli dette i seguenti risultati: il primo strato, 70 g, di granuli di mattone e polvere di carbone, carbonato di potassio e ossido di mercurio. Il secondo strato, 35 g, di granuli di carbone e urotropina; il terzo strato, 29 g, granuli di mattone, urotropina e ossido di mercurio. L'urotropina, meglio nota come esametilentetrammina, prodotta facendo reagire formaldeide con ammoniaca ha una struttura a gabbia con simmetria tetraedrica. simile all'adamantano. Angeli dimostrò che essa serviva ad arrestare il fosgene (COCl₂); il mercurio allo stato di ossido era impiegato con una certa misura per neutralizzare il bromuro di cianogeno (CNBr), nonché il fosgene sopra menzionato. Con l'istituzione del Mini-

- stero Armi e Munizioni, fu nominata una "Giunta permanente" costituita da sei commissioni e presieduta dal Sottosegretario alle Armi e Munizioni e dai Tenenti-Generali Claudio Sforza e Filippo Rho [2]:
- la prima commissione aveva lo scopo di ricercare nuovi gas e di condurre su di essi le esperienze relative al loro impiego; era presieduta dal senatore Emanuele Paternò (1847-1935);
- la seconda commissione, "Studio delle maschere di difesa" era presieduta dal professor Angelo Angeli coadiuvato dal capitano Chimico-Farmaceutico Giuseppe Cappelli (1889-1953):
- la terza commissione per "l'analisi dei gas usati dal nemico" era presieduta dal professor Pietro Spica (1854-1929);
- la quarta commissione per "i fumogeni e le sostanze e le bombe incendiarie" era composta dall'ingegner Cattaneo e dal dottor Poma;
- la quinta commissione, per "l'ispezione della produzione degli stabilimenti di materiale bellico dal punto di vista scientifico", era presieduta dal professor Giacomo Ciamician (1857-1922);
- la sesta commissione per il "collegamento tra le Nazioni Alleate" era diretta dal Senatore professor Emanuele Paternò.

L'organizzazione italiana per la difesa da yprite

L'yprite (o iprite) viene portata a simbolo di arma letale, fin dal suo primo impiego nella Grande



Guerra; le difficoltà pressoché insuperabili per conseguire una difesa efficace obbligano a trattarla separatamente da tutte le altre impiegate come gas venefici. L'yprite altro non è che il bis(2-cloretil)solfuro in grado di attaccare oltre al sistema respiratorio anche l'epidermide. Se lo sforzo di proteggere adeguatamente le vie respiratorie fu più o meno fattibile, la protezione dell'epidermide costituì un problema pressoché insormontabile. L'yprite, penetrando con facilità attraverso i tessuti delle uniformi, delle mollettiere e perfino attraverso le scarpe, era un aggressivo subdolo ad azione differenziata, che non si manifestava se non dopo molte ore da che la persona ne veniva a contatto.

I respiratori si prestavano alla difesa del viso, ma per l'intera persona, specie per le zone più delicate dell'epidermide occorse approntare ulteriori precauzioni che si rivelarono di difficile applicazione. Furono anche proposti test chimici che potessero evidenziarne la presenza. Il primo dei test proposti, forse il più utilizzato, si basa sulla reazione di Grignard; tuttavia esso dimostrò rapidamente la sua inattendibilità, non soltanto perché la presenza di alogeni poteva falsarne il risultato, ma anche perché al di sotto del valore soglia di 50 mg/m³ esso perdeva di sensibilità. Venne quindi proposta una soluzione acquosa fresca di acido iodidrico con cui l'yprite dava luogo ad un precipitato giallo (solfuro di iodio etile) secondo la reazione:

 $S(C_2H_4CI)_2 + 2HI \rightarrow S(C_2H_4I)_2 + 2HCI$

Per contro il metodo americano [3] era sensibile già con 0,005 mg/L di aria. Tuttavia la reazione non specifica risultava positiva anche in presenza di aggressivi chimici a base di arsenico. Per quanto riguarda il nostro Paese, il professor Spica [4] studiò due reattivi per il riconoscimento dell'yprite; il primo ricorreva ad una soluzione acetica in acqua ossigenata al 30% in volume e l'altra soluzione contenente bisolfuro di sodio.

Angelo Angeli, esperto della chimica dell'azoto, studiò un indicatore per il riconoscimento dell'yprite basato sull'impiego di una soluzione stabile di un "di-azoidrato normale", il quale agiva come blando ossidante del gas. rivelandone la presenza per via cromatica [5]. Furono utilizzate delle vernici gialle al cromo o altri prodotti che assumevano, in presenza di yprite, colorazione rossa o nera. Tali vernici più che per scopi difensivi venivano impiegate dagli artiglieri per esaminare l'ermeticità dei proiettili. Il lavoro infaticabile e l'abilità tecnico-scientifica di Angeli furono così apprezzati dai comandi militari, che al termine del conflitto gli vennero riconosciuti il diritto alle campagne militari per gli anni 1915-18 e poté fregiarsi della croce di guerra. Il generale Armando Diaz (1861-1928), Capo di Stato Maggiore dell'Esercito, si recò a conoscere Angeli congratulandosi per il suo operato [6].

Angeli tornò all'Ateneo fiorentino nel 1921 e si dedicò allo studio dei neri di pirrolo [7], degli azo-ossicomposti e dei composti naturali, arrivando a formulare "la teoria della conducibilità dei composti organici", precorritrice del

modello di aromaticità sviluppato in seguito da Linus Pauling (1901-1994) e da molti altri [8].

Già sofferente per un'insufficienza cardiaca, Angeli pur avvertendo una recrudescenza della malattia, la sera di sabato 30 maggio 1931 si trattenne fino a tardi in laboratorio. Rientrò alla pensione, dove alloggiava fin dal 1905 e, senza invocare alcun soccorso, attese la fine che sopraggiunse alle prime ore del mattino seguente. Ironicamente l'uomo che aveva salvato tante vite, con le sue maschere antigas, morì per asfissia a causa di un episodio di edema polmonare acuto [6].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Angelo Angeli era nato il 20 agosto 1864 a Tarcento. Studiò prima a Padova e successivamente a Bologna, laureandosi nel 1891. Conseguita la libera docenza, fu nominato nel 1897 professore a Palermo. Nel 1905 passò a Firenze. Scienziato di fama mondiale, fu eletto membro dell'Accademia di Uppsala e del comitato d'onore della Deutsche Chemische Gesellschaft.
- [2] A. Pagniello, I grandi pilastri della guerra, Biblioteca di Scien. Moderne n. 102, F.Ili Bocca, Torino, 1928.
- [3] M. Yablich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, **41**, 266.
- [4] P. Spica, Gazz. Chim. It., 1919, 49, 299.
- [5] A.R. Poggi, *Giornale di Chim. Ind. e Appl.*, 1931, **4**, 188.
- [6] L. Cambi, Gazz. Chim. It., 1930, 63, 527.
- [7] A. Angeli, Gazz. Chim. It., 1918, 48(II), 21.
- [8] M. Fontani, M.V. Orna, M. Costa, Chimica e chimici e Firenze. Dall'ultimo dei Medici al padre del Centro Europeo di Risonanze Magnetiche, Florence University Press, Firenze, 2015, 73-75.

Tab. 1
Vittime dei gas asfissianti nel primo conflitto mondiale. Fonte del Ministero della Guerra Italiano.
L'Italia detenne il triste primato della più alta mortalità tra gli asfissiati

Nazione	Numero di colpiti da gas	Morti	% di mortalità
Russia	475.340	56.000	11,7
Francia	190.000	8.000	4,2
Italia	13.300	4.627	34,7
Stati Uniti	70.752	1.421	2,0
Gran Bretagna	180.983	6.062	3,3
Germania	78.663	2.280	2,9
Totale	1.009.038	78.390	7,7

SILVIA SELLERI¹ - CECILIA BARTOLI¹ MARCO FONTANI²

¹NEUROFARBA UNIVERSITÀ DI FIRENZE SESTO FIORENTINO (FI)

²DIPARTIMENTO DI CHIMICA "UGO SCHIFF" UNIVERSITÀ DI FIRENZE SESTO FIORENTINO (FI)

MARCO.FONTANI@UNIFI.IT

DOMENICO PRIORI

DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.22

OTTIMO E ABBONDANTE. LA POLEMICA A SEGUITO DELLE MODIFICHE ALL'ALIMENTAZIONE DEL SOLDATO ITALIANO DURANTE LA GRANDE GUERRA

NEL FEBBRAIO DEL 1917, SU PROPOSTA DEL PROF. SILVESTRO BAGLIONI, FU MODIFICATA L'ALIMENTAZIONE DEL SOLDATO ITALIANO. LA VARIAZIONE FU CRITICATA CON ESTREMA DUREZZA DAL PROF. FILIPPO BOTTAZZI CHE ARRIVÒ A SCRIVERE CHE I SOLDATI PRIMA DI CAPORETTO ERANO INSUFFICIENTEMENTE ALIMENTATI

- «Tu, assaggia il tuo rancio e dimmi che te ne pare.
- Ottimo e abbondante, signor generale.
- Invece è uno schifo.» [1]

Questo celebre scambio di battute, alla somministrazione del rancio, nel film *La Grande Guerra* di Monicelli ci permette di iniziare il discorso sull'alimentazione del soldato italiano durante la Prima Guerra Mondiale. Chi aveva ragione? Il pusillanime soldato, interpretato magistralmente da Alberto Sordi, o il generale?

Proviamo a rispondere. L'alimentazione del soldato [2], all'inizio della guerra, prevedeva al mattino una tazza di caffè nero, alle 10 un brodo preparato con 375 grammi di carne bovina, in cui il soldato poneva fette di pane e la corrispondente fetta di bollito. Il pasto del pomeriggio era riso o pasta, conditi con lardo e conserva di pomodoro. La razione prevedeva una pagnotta di pane di 750 grammi. Notiamo la stucchevole ripetitività del menù e i 750 grammi di pane al giorno, ma l'aspetto eccezionale per l'epoca era la quantità di carne. Nella vita civile la quantità di carne consumata era molto inferiore (Fig. 1). Il rancio era quindi abbondante. Sulla qualità del pasto del soldato pesava l'uso delle casse di cottura che assicuravano il cibo caldo e questo era un aspetto decisamente positivo, ma la consistenza del riso e della pasta non era sicuramente ottimale. Probabilmente avevano ragione sia il generale che Alberto Sordi: il rancio era pessimo e abbondante e, inoltre, molto costoso, tanto che la popolazione civile veniva invitata a risparmiare e a non consumare la carne (Fig. 2). Le critiche all'alimentazione del soldato non evidenziavano, però, l'aspetto economico: «...l'errore più grave (benché comune ad altri eserciti) è quello di aumentare nella razione di guerra unicamente la carne, il che si fa sotto lo specioso motivo di fornire in piccolo volume un alimento sostanzioso: si danno quindi così g 151 di albuminoidi, quota veramente eccessiva e che nei climi e nelle stagioni calde, a lungo andare, può anche risultare dannosa» [3]. L'argomentazione del generale Rho era condivisa da Angelo Pugliese: «...non mi pare provata in modo incontrovertibile l'affermazione di fisiologi insigni, che la carne esalta l'energia fattrice dell'uomo. Ma è questione di misura! 375-425 grammi di carne al giorno sono eccessivi...» [4]. Silvestro Baglioni (1876-1957) condivide e ricorda: «È stato il Luciani, in Italia, che nella sua magistrale Fisiologia dell'uomo pel primo, mise in evidenza i vantaggi del regime economico. L'eccessivo uso di carne non sarebbe soltanto causa di spreco, ma produrrebbe, a lungo andare, non lievi disturbi nel benessere generale del corpo e nel retto funzionamento di diversi organi» [5]. Conclude con la necessità di formulare proposte concrete e «affidarne lo studio preparatorio agli uffici ministeriali coadiuvati da scienziati competenti» [6]. Le sue parole furono ascoltate tanto che: «Incaricato, nell'agosto del 1916, dal Ministro della Guerra di uno studio sull'alimentazione del soldato e sulla confezione del rancio» [7] elabora una

Città	Abitanti	Quoziente earneo per abitante	
		Kg.	giernaliere gr.
Catania	203, 708	16,130	44
Bari	103.670	18, 835	51
Palermo	341,088	19.261	52
Messina	126,557	21,687	59
Napoli	678, 631	25, 519	72
ivorno	105, 315	32.639	89
Venezia	160,719	41, 238	112
Roma	542, 123	41,363	113
Firenze	232, 860	42, 406	116
Genova	272, 221	42, 497	116
Torimo	427, 106	44, 121	120
Bologna	172, 628	56,651	155
Milano	593, 200	57, 227	157

Fig. 1

Il quoziente carneo annuo e giornaliero per abitante nelle città italiane con popolazione superiore ai centomila abitanti prima della guerra. A. Pugliese opera cit



proposta basata sostanzialmente nell'avvicinare il rancio all'alimentazione civile, fondata sul superamento «della preponderante importanza che, per il lavoro muscolare, avrebbe dovuto avere l'alimento carneo» [8] e sulla critica a due concetti: «l'isodinamia dei tre gruppi di principi alimentari, secondo il loro coefficiente di combustione, si è dimostrato erroneo [...] neanche il principio della isovalenza delle diverse proteine si è dimostrato esatto» [9].



Fig. 2 Massaie! La commissione delle minute della Lega pro limitazione dei consumi. Roma. 1917

La sua proposta fu accolta. Le modifiche più salienti furono la diminuzione della carne, da 375 g a 250 g, con la facoltà di sostituirla, per due giorni alla settimana, con altra carne, anche in scatola, o con del baccalà; l'aumento della pasta a g 200 invece di g 150; e nell'aggiunta di g 200 di verdure e di g 40 di formaggio ogni giorno [10]. La nuova razione prevedeva anche una diminuzione del lardo in favore dell'olio di oliva. Baglioni non manca di evidenziare che con la sua riforma «si economizzano, quasi 800.000 buoi da 400 kg ogni anno» [11]. Filippo Bottazzi (1867-1941) in Note critiche sull'alimentazione dell'uomo [12], scrive che solo in Italia le pubblicazioni sull'alimentazione mostrano una tendenza «...verso una riduzione della razione alimentare, in generale, e di quella di carne, delle sostanze proteiche, in particolare» [13]. Riporta diversi lavori e concentra la sua attenzione su un opuscolo che: «...presta alle idee sostenute dagli Autori precedenti l'autorità di un Maestro e di un giovane cultore della fisiologia» [14]. Il Maestro è Luigi Luciani, Senatore e direttore dell'Istituto di Fisiologia dell'Università di Roma, il giovane cultore della fisiologia è il «tenente colonnello medico di complemento Silvestro Baglioni» [15]. Queste poche righe polemiche preparano la pesante accusa alla riforma Baglioni: «Scienziati competentissimi in questo genere di studi hanno affermato che il soldato italiano, poco prima di Caporetto, era insufficientemente alimentato!» [16]. Non cita alcuna fonte e argomenta: «Queste idee, abbracciate senza propria critica sperimentale da Luciani. Rho etc., fanno capo essenzialmente a un libro del chimico-fisiologo americano Chittenden» [17]. Elenca, poi, studiosi stranieri ed italiani che confermerebbero i molteplici benefizi dall'uso di una dieta ricca di proteine di origine animale, mentre in Italia il «Regio Esercito si è affidato, al tenente colonnello Baglioni, il quale in materia ha al suo attivo solamente qualche ricerca di digestione artificiale» [18]. Alla fine dell'articolo Bottazzi argomenta, con dati, la sua accusa: «Avanti Caporetto, i soldati italiani territoriali ricevevano una razione corrispondente a 2.794 calorie [...] rilevando che all'inizio della guerra erano 4.082 calorie» [19]. La replica di Baglioni [20]: «Filippo Bottazzi, prof. Ordinario di Fisiologia della Regia Università di Napoli, sotto la speciosa veste di un'obiettiva critica demolitrice di opinioni scientifiche e pratiche alimentari, esposte in recenti pubblicazioni da Luciani, Rho, Belli, Intrito e da me, ha tentato di colpire più specialmente me con un rude attacco di polemica personale. Non spenderò parole per ribattere le accuse di ignoranza né per svelare il meschino motivo (del resto ben noto nel mondo accademico), che ha provocato lo scoppio del bottazzesco accesso polemico...» [21]. Il meschino motivo è, forse, da ricercare nella recente nomina di Baglioni alla direzione dell'Istituto di Fisiologia dell'Università di Roma al posto del conterraneo Luciani. Baglioni evidenzia un passo del Trattato di Fisiologia di Bottazzi: «la razione proteica d'un uomo adulto potrebbe essere ridotta a quella minima quantità stabilita come indispensabile» [22], rilevando un'evidente concordanza con le sue idee e con quelle di Chittenden. All'accusa di incompetenza replica citando i suoi lavori sulla alimentazione e gli studi fatti in questi due anni. In merito all'accusa di avere sulla coscienza la responsabilità del disastro di Caporetto scrive: «Per eliminare ogni menomo dubbio in proposito forse non sembrerà superfluo ricordare che la razione dell'esercito operante all'epoca di Caporetto vigeva sin dal febbraio 1917; quindi nella radiosa epoca di inobliati fatti di armi precedenti la fine dell'ottobre del 1917; che essa era uguale per tutte le armate, e non limitata alla 2ª Armata, e che essa permise l'epica resistenza sul Piave» [23]. Le idee all'origine della polemica continuano ad alimentare discussioni accademiche, articoli su riviste specializzate, sui quotidiani e sui social network.

BIBLIOGRAFIA

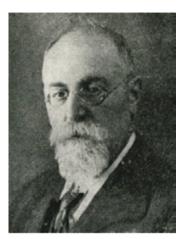
- [1] https://www.youtube.com/ watch?v=vH_UXMqnyXE
- [2] S. Baglioni, Annali d'Igiene, 1917, XXVII(VIII), 3.
- [3] F. Rho, L'alimentazione del soldato di terra e di mare in pace e in guerra, Ravà Editori, Milano, 1915, pp. 22-23.
- [4] A. Pugliese, L'alimentazione del soldato di terra e di mare in pace e in guerra, Gazzette degli ospedali, n° 84, Ravà Editori, Milano, 1915, p. 11.
- [5] S. Baglioni, L'alimentazione del soldato italiano, Nuova Antologia, 1915, Roma, p. 6.
- [6] *ibid.*, p. 7.
- [7] S. Baglioni, *Annali d'Igiene*, 1917, XXVII(VIII), 2.
- [8] *ibid.*, p. 7.
- [9] ibid.
- [10] *ibid.*, p. 4.
- [11] ibid., p. 6.
- [12] *ibid.*, p. 13.
- [13] F. Bottazzi, Note critiche sull'alimentazione dell'uomo, *Riforma Medica*, 1918, anno XXXIV, n° 24.
- [14] ibid., p. 4.
- [15] ibid.
- [16] *ibid.*. p. 5.
- [17] *ibid*.
- [18] ibid., p. 11.
- [19] *ibid.*, p. 13.
- [20] S. Baglioni, A proposito di Note critiche sull'alimentazione dell'uomo del prof. Filippo Bottazzi, *Riforma Medica*, 1918, anno XXIII, n° 24.
- [21] ibid., p. 3.
- [22] ibid., p. 8.
- [23] ibid., p. 13.

DOMENICO PRIORI ITT "E. FERMI" - ASCOLI PICENO DOMENICOPRIORI@GMAIL.COM MARCO TADDIA

DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.24

LA GRANDE GUERRA E IL LIBERO PENSIERO DI UN CHIMICO

ALLO SCOPPIO DELLA PRIMA GUERRA MONDIALE NUMEROSI INTELLETTUALI E ARTISTI ITALIANI SI SCHIERARONO A FAVORE DELL'INTERVENTO, ANCHE QUELLI CHE PRIMA SOSTENEVANO IL DISARMO. TRA LORO CI FU IL CHIMICO E STORICO DELLA CHIMICA GIULIO PROVENZAL, MILITANTE E SEGRETARIO DELL'ASSOCIAZIONE NAZIONALE PER IL LIBERO PENSIERO.



Giulio Provenzal (1872-1954)

È raro che una rivista scientifica italiana dedichi un intero fascicolo ad uno storico della chimica ma risalendo indietro nel tempo (1948), se ne trova un esempio nel numero di agosto-settembre del mensile "Chimica", diretto da Gino Testi (1892-1951), noto come autore di una "Storia della Chimica" (1940) e di un "Dizionario di alchimia e chimica antiquaria" (1950).

Il personaggio cui la rivista tributò l'omaggio in occasione del 75° compleanno fu Giulio Provenzal (Livorno, 1872 - Roma, 1954). Scrivendo di lui e della sua opera, Testi [1] non trascurava alcuni aspetti, oggi meno noti, dell'attività di Provenzal tra cui il suo attivismo patriottico nella "Dante Alighieri" e l'impegno nell'Associazione del Libero Pensiero. Quest'ultimo è in relazione alla posizione interventista nella Grande Guerra, documentata in alcuni scritti [2-3].

Cenni biografici

Giulio Provenzal nacque a Livorno il 14 giugno 1872. Tre anni dopo la famiglia si trasferì a Tunisi e fu là che il giovane Provenzal compì i primi studi per poi conseguire il baccelierato in Scienze alla Facoltà di Algeri. Tornato in Italia si iscrisse all'Istituto di Studi Superiori di Firenze, a Chimica Farmaceutica. Ottenuto il diploma di farmacista nel 1894, ritornò a

Tunisi. Vi rimase per circa dieci anni esercitando la professione di farmacista poi, dopo la morte del padre, rientrò in Italia e si iscrisse alla Facoltà di Scienze dell'Università di Roma per laurearsi in Chimica. Conseguì il titolo a pieni voti discutendo, con Cannizzaro e Paternò, una tesi sperimentale dal titolo "Sull'acido timotico e i suoi derivati". Dopo la laurea continuò ad esercitare con impegno l'attività di pubblicista già iniziata in Tunisia. Stabilitosi definitivamente in Italia, fu assunto prima all'Istituto Italiano di Agricoltura, che gli affidò la direzione del "Bollettino d'Informazioni Tecniche", poi al Consiglio Nazionale delle Ricerche dove diresse "La Ricerca Scientifica". Nel 1930 fondò, insieme a Raffaello Nasini e al citato Gino Testi, l'Istituto Italiano di Storia della Chimica, di cui Nasini fu il primo Presidente. L'anno dopo, alla scomparsa di Nasini, Provenzal assunse la Presidenza. La mantenne fino al 1938 quando fu rimosso a causa delle leggi razziali benché, poco prima, avesse organizzato, per desiderio del Duce, una mostra sui primati scientifici degli italiani [4]. Durante l'occupazione di Roma visse in clandestinità con la famiglia. Nel 1944 fu reintegrato negli incarichi. Morì a Roma il 14 giugno 1954, rimpianto come "un galantuomo e un grande patriota" [5]. Benché questo articolo non si occupi dell'opera di Provenzal come storico della chimica, documentata da Testi [1], non si può fare a meno di menzionare il volume sui chimici italiani sec. XV-XIX [6].

II Libero Pensiero

Una breve ricostruzione storica della nascita del movimento denominato del "Libero Pensiero" e dell'Associazione Nazionale del Libero Pensiero, di cui Provenzal fu prima l'alfiere [7] poi il Segretario Generale, è contenuta nel testo citato [2], laddove è riportata la cronaca di una riunione dell'Associazione, svoltasi a Roma il 4 luglio 1916. La riunione, parole di Provenzal, intendeva "riaffermare solennemente i sentimenti che agitano la coscienza dei liberi pensatori italiani in queste epiche giornate". In quell'occasione erano presenti anche autorevoli esponenti stranieri del movimento. Il belga On. George Lorand (1860-1918) ricordò che l'idea di dar corpo a un'organizzazione era nata in Belgio, in occasione dei funerali del triumviro romano Carlo Armellini (1777-1863), morto nei pressi di Bruxelles e al quale gli amici volevano assicurare un funerale dignitoso anche in assenza di guello religioso [2]. Nel 1863 si costituì la "Société de la Libre Pensée", da cui sorsero altre società in altri Paesi, promotrici di congressi tra i quali si distinse quello che si svolse a Roma nel 1904. In altro passo del testo, quello de-



dicato a Pier Giovanni Camboni, il Tesoriere dell'Associazione, morto in Trentino il 16 giugno 1916, premiato con la medaglia al valore, Provenzal spiega perché nacque l'Associazione. In precedenza, sia lui che Camboni, erano entrambi soci della "Giordano Bruno", prima Associazione del genere in Italia ma c'era la necessità tattica di "separare l'opera della Società nostra da quella di un'Associazione che dovesse agire più che sulle forze attive della politica. su quelle direttive della filosofia".

Il libero pensiero e la guerra

Il volumetto sulla guerra, della collana "Liberi Pensieri" (Fig. 1), contiene sedici contributi, tredici dei quali sono di Provenzal.

Quelli più attinenti al tema sono sei. Fra quelli che Provenzal scrisse di suo pugno interessano qui: "Chi siamo e cosa vogliamo", "Ai 93 intellettuali tedeschi", "Una circolare programma", "Un'assemblea di affermazione" e "Guerra di libertà".

La risposta al Manifesto che 93 intellettuali tedeschi pubblicarono il 4 ottobre 1914 è in-



Fig. 1 Frontespizio "Il libero pensiero e la guerra" (1917)

dignata. Scrive Provenzal: "Quando uomini come voi firmano un foglio di menzogna e si sentono solidali di un governo assassino, spergiuro e barbaro, un dilemma orribile si pone alla nostra coscienza: la viltà o la complicità quida il vostro gesto... se la nostra intelligenza ci vieta di cancellarvi dal novero degli uomini eminenti per scienza, essa ci ordina di escludervi dalla lista dei galantuomini... alla nostra venerazione si sostituisce il disprezzo..." [2]. L'assemblea di affermazione di cui si parla si tenne a Roma il 4 luglio 1916. In quell'occasione l'irredentismo di Provenzal si manifestò così: "Oggi noi non pensiamo che alla vittoria delle armi alleate contro la prepotenza germanica. Oggi noi vogliamo liberi i nostri fratelli del Trentino, dell'Istria e della Dalmazia. Oggi noi vogliamo la resurrezione e l'apoteosi dell'eroico Belgio. Oggi noi aspettiamo che la Polonia e la Serbia siano ricostituite a nazione; che l'Alsazia e la Lorena siano rese alla Francia; che l'Armenia getti a terra il giogo infame del sultano... Vorremmo il popolo tedesco liberato da quella turba di malfattori che lo ha trascinato al disonore" [2]. Anche il quarto numero di "Liberi Pensieri", interamente a firma Provenzal e intitolato "Il delitto del 1° agosto 1914" [3], riferito al giorno in cui la Germania dichiarò guerra alla Russia, è una chiara testimonianza della presa di posizione a favore della guerra, assunta dopo che erano crollate le illusioni per la costruzione di un mondo di pace e di collaborazione tra le Nazioni. Ecco le espressioni del disincanto dell'autore: "credevamo di aver logicamente ragione" oppure "noi avevamo sperato" e ancora "noi avevamo inneggiato alla Internazionale" ed anche "era logico pensare". Le speranze svanivano tristemente: "Né la scienza, né la banca, né l'industria, né il commercio, né il lavoro hanno saputo o potuto rimanere quel che dicevano di essere" [3]. Occorreva prendere atto della fine di un'utopia e pertanto agire di conseguenza. Era un risveglio amaro e, scrive Provenzal, "purtroppo oggi l'esperienza ci chiama a correggere i nostri ragionamenti, a rivedere le basi sulle quali posavano, a rifare i conti con la realtà e con la logica". Il nemico era individuato perché: "La terribile esplosione di tutti gli odi, di tutte le violenze avviene il giorno 1 agosto 1914." Secondo Provenzal: "Data per sempre maledetta negli Annali della Storia. Dirà la storia... delle responsabilità d'una simile sciagura; noi oggi non possiamo non farne risalire l'immediata colpa agli imperi centrali" [3]. Gli interventisti, forse, non avevano previsto il numero spaventoso di vittime e la mole impressionante di rovine che il conflitto provocò, senza contare i feriti, gli invalidi e il resto. Qualcuno di loro alla fine si pentì e fu costretto a correggere di nuovo i suoi ragionamenti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] G. Testi, *Chimica, rivista mensile per la diffusione della cultura chimica*, 1948, 3(8-9), 277.
- [2] G. Provenzal, Il libero pensiero e la guerra, L'Agave, Roma, 1917, pp. 32, 92-93.
- [3] G. Provenzal, Il delitto del 1° agosto 1914, L'Agave, Roma, 1917, p. 6-7.
- [4] G. Provenzal, Il documentario dei primati scientifici e tecnici italiani, in L. Silla (a cura di), Atti della XXVII Riunione Società Italiana per il Progresso delle Scienze (SIPS), vol. 3, fasc. 3, SIPS, Roma, 1939, p. 587.
- [5] L. Longo, *Chimica nell'industria*, nell'agricoltura, nella biologia, 1955, **10**(5), 203.
- [6] G. Provenzal, Profili bio-bibliografici di chimici italiani sec XV-XIX, s.d., Istituto Serono. Roma.
- [7] G. Provenzal, Riorganizziamo il libero pensiero, Libreria editrice dell'acacia, Roma, 1914.

MARCO TADDIA

DIPARTIMENTO DI CHIMICA "GIACOMO CIAMI-CIAN" UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

MARCO.TADDIA@UNIBO.IT

NEWS DALLE AZIENDE



PIÙ OPPORTUNITÀ PER LE AZIENDE ITALIANE: IL "PATTO" DI REMTECH CON L'INDUSTRIA **ELACHIMICA**

DAL 23 AL 25 SETTEMBRE ALLA FIERA DI FERRARA, INDUSTRIA E CHIMICA PROTAGONISTE DELLA IX EDIZIONE DI REMTECH (WWW.REMTECHEXPO.COM), IL PRINCIPALE EVENTO IN ITALIA SULLA TUTELA DEL TERRITORIO.

La centralità dei due comparti è testimoniata dalla presenza e i contributi che Confindustria e aziende quali Enel, Eni, Syndial e Q8 porteranno alla manifestazione di Ferrara Fiere (partner la Regione Emilia-Romagna, sponsor Eni Saipem) sin dal convegno inaugurale "L'Italia delle opportunità: industria, ambiente, territorio, grandi opere, sostenibilità", cui interverranno anche il Consiglio dei Ministri e il Ministero dell'Ambiente.

Nello stesso solco, la "Conferenza Nazionale dell'Industria sull'Ambiente e sulle Bonifiche - Direttiva IED e semplificazioni rete carburanti" [23 Settembre], promossa con Confindustria e con la partecipazione di Federchimica, Unione Petrolifera. MATTM e ISPRA.

Questi "stati generali" dell'Industria rientrano nel "Progetto Confindustria-RemTech", per rendere sistemica e continuativa la collaborazione tra il mondo imprenditoriale e l'evento di Ferrara Fiere, eletto al ruolo di problem-solver permanente delle numerose questioni ambientali che le imprese devono affrontare. Senza contare che Confindustria e RemTech stanno redigendo il primo "Position Paper sulle bonifiche dei siti contaminati".

Non meno focale il ruolo di Confindustria nell'esposizione di Ferrara dove, in partnership con UP. ospiterà la "I Mostra Fotografica sui Siti Industriali", cui è collegato un premio per l'azienda che meglio avrà saputo esprimere i concetti di operosità e sostenibilità ambientale.

A RemTech, l'Industria parlerà, inoltre, per voce dei maggiori general contractor (Anas, Astaldi, Autostrade, Condotte, Expo 2015, Impregilo, Terna) che, coordinati da Italferr, il 25 Settembre prenderanno parte al convegno sulla "Sostenibilità Ambientale delle Opere Pubbliche". Sempre con il supporto di Italferr, è stato istituito il "I Premio per la Sostenibilità delle Opere", per la stazione appaltante più "green".

Al servizio dell'Industria, poi, il Progetto di Internazionalizzazione di RemTech, cofinanziato dalla RER, per favorire l'incontro fra domanda e offerta, e creare occasioni di business: B2B, promozione degli strumenti tecnologicamente più avanzati, formazione degli operatori e apertura di nuove strade verso i mercati emergenti.



In foto / La Sala Ross

I MOTORI **WEG** RENDONO PIÙ EFFICIENTI I COMPRESSORI PER L'ALIMENTARE E IL FARMARCEUTICO

LA COMPRESSIONE DEL GAS È AMPIAMENTE UTILIZZATA IN SVARIATI SETTORI IN CUI LA REFRIGERAZIONE È NECESSARIA, A PARTIRE DALL'INDUSTRIA ALIMENTARE FINO A QUELLA FARMACEUTICA. IN TALI AMBITI, QUESTA TECNOLOGIA PUÒ SVOLGERE UN RUOLO FONDAMENTALE A LIVELLO DI POTENZIAMENTO DELLA PRODUTTIVITÀ E DELL'EFFICIENZA ENERGETICA. PERTANTO, NON É DIFFICILE CAPIRE PERCHÉ PRODUTTORI GLOBALI COME MAYEKAWA SI IMPEGNINO A GARANTIRE UN FUNZIONAMENTO REGOLARE DEI PROPRI COMPRESSORI DEL GAS. L'AZIENDA SI È QUINDI AFFIDATA ALLA TECNOLOGIA WEG PER EQUIPAGGIARE LE PROPRIE UNITÀ COMPRESSORI DI CONFEZIONAMENTO DI ULTMA GENERAZIONE CON MOTORI AD ALTA EFFICIENZA.

Mayekawa è un fornitore leader di tecnologie di congelamento e compressione con 3.500 dipendenti in tutto il mondo. L'azienda offre una gamma completa di compressori del gas per soddisfare le esigenze di numerose applicazioni che necessitino di refrigerazione. Uno degli obiettivi fondamentali di Mayekawa è fornire ai propri clienti soluzioni ad elevata efficienza e risparmio energetico per processi di progettazione linee comprendenti l'accettazione del materiale, lo scongelamento, il riscaldamento, il raffreddamento, il congelamento, il confezionamento, l'inscatolamento e lo stoccaggio dei prodotti.

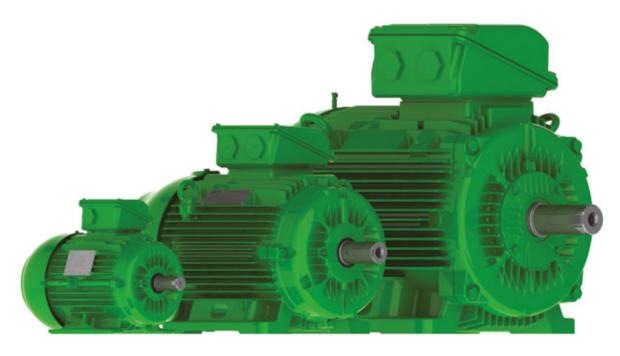
Presso i propri stabilimenti in Belgio, Mayekawa é incentrata sulla produzione di unità di compressione per il confezionamento per i settori alimentare, farmaceutico e petrolchimico. Queste apparecchiature svolgono un ruolo importante nei processi di gestione termica che sono fondamentali per garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali farmaci liofilizzati o persino l'aroma, la qualità e il sapore degli alimenti.

Affidabilità ed efficienza garantite

Considerato il ruolo fondamentale dei compressori nei processi di gestione termica, l'efficienza e l'affidabilità sono un'assoluta priorità per Mayekawa. Per esempio, la

serie SCV rappresenta un pacchetto compressore a vite a injezione d'olio assolutamente affidabile e di facile manutenzione che offre prestazioni elevate per tutta la durata di utilizzo. L'uso della serie SCV in migliaia di impianti di refrigerazione nel mondo ne testimonia la qualità. Oltre alla serie SCV, la serie GH di compressori a vite ad alta pressione di Mayekawa è in grado di funzionare in modo continuo a una pressione di scarica di 50 barG. Utilizzando uno speciale profilo rotore, la serie GH garantisce un'elevata efficienza di funzionamento. I compressori della serie GH sono progettati per svariati gas: idrocarburi, elio, idrogeno, CO2, NH3 e altri. Pertanto, questi compressori sono ideali per applicazioni quali impianti di congelamento a bassa temperatura a CO2 con un ciclo di scongelamento. La gamma Mayekawa comprende anche i compressori della serie J che offrono un coefficiente di prestazione (COP) superiore a temperature di evaporazione più elevate grazie a una forma rotore speciale e le serie HK e HS che generano pressioni più elevate, necessarie nelle applicazioni con pompe di calore.

Per poter essere azionato, ogni compressore necessita di un motore elettrico, pertanto Mayekawa esige motori elettrici affidabili che possano garantire un funzionamento regolare ed efficiente. Per soddisfare queste esigenze, l'azienda si è rivolta a WEG, che ha raccomandato i propri motori industriali aperti anti-sgocciolamento (ODP), W22 super premium e W40. "I motori WEG sono rinomati per la loro elevata qualità e affidabilità, pertanto si abbinano perfettamente ai nostri compressori, che vengono utilizzati in settori dove evitare tempi di inutilizzo e mantenere elevati di livelli di produttività sono priorità assolute", commenta Michel Ernemann, responsabile acquisti presso Mayekawa Europe. "Non solo WEG





produce apparecchiature molto affidabili e sicure, ma offre anche un servizio di assistenza clienti eccezionale che grazie ad una rete mondiale è sempre pronto a fornire assistenza in tutte le nostre sedi in Europa, Africa e Medio Oriente".

Rispetto delle normative ambientali

Oltre a garantire l'affidabilità, sostenibilità e ambiente sono anch'essi aspetti fondamentali per Mayekawa.

"Ridurre il nostro impatto ambientale è una nostra priorità e quando si tratta di scegliere motori elettrici per l'azionamento delle nostre unità di compressione per il confezionamento mettiamo l'efficienza energetica al primo posto", afferma Michel. "I motori WEG sono rinomati per i loro elevati standard di efficienza e ci aiutano a ottenere una totale conformità con la normativa IE3".

Mayekawa necessitava di apparecchiature WEG per conformarsi con le più recenti norme sull'efficienza energetica. Dal mese di giugno 2011 fino ad oggi, le normative europee volte a ridurre le emissioni di CO2 hanno stabilito che i motori debbano raggiungere livelli di efficienza minimi IE2. Tuttavia, la nuova normativa entrata in vigore il primo gennaio scorso stabilisce che i motori con una potenza nominale tra 7,5 e 375 kW debbano raggiungere livelli di efficienza minimi IE3 oppure IE2, ma solo se dotati di un azionamento a velocità variabile [VSD].

Poiché i motori contribuiscono ad oltre il 40% del consumo globale di energia e al 70% del consumo energetico industriale, i motori WEG ad elevata efficienza che azionano i compressori Mayekawa sono vantaggiosi per gli utilizzatori finali in quanto favoriscono il consequimento di importanti risparmi energetici.

Il W22 Super Premium è la sola gamma standard completa disponibile sul mercato che superi la normativa IE4 (non ancora entrata in vigore). Il motore offre una performance eccezionale in tutta la gamma di potenze da 3 kW a 355 kW e presenta fino al 40% in meno di perdite rispetto ai design precedenti. Il motore a induzione trifase è basato sul design meccanico del noto motore W22 di WEG ed è conforme ai requisiti degli utilizzatori più esigenti offrendo maggiore produttività, maggiore

durata e minore manutenzione. Queste caratteristiche lo rendono ideale per applicazioni industriali gravose comprendenti ventilatori, soffiatori, pompe e compressori.

In modo analogo ai motori W22, la gamma ODP offre elevata affidabilità e sicurezza. Questa gamma è stata appositamente progettata per fornire la massima ventilazione e dissipazione di calore e pertanto funziona a temperature inferiori per garantire cicli di vita prolungati e una manutenzione più facile. I motori W40 sono i componenti di minori dimensioni della famiglia dei motori industriali standard di WEG e sono solo adatti ad applicazioni in cui sporcizia e umidità non siano fattori importanti. WEG ha lanciato nuove misure di telai da IEC280L a IEC450 con potenza nominale da 185 a 1500 kW per basse e medie tensioni. Il livello di protezione è IP23 o IP24. Questi motori modulari sono anche caratterizzati da livelli di rumorosità e vibrazioni particolarmente bassi.

Per maggiori informazioni su WEG, visitate il sito www.weg.net/uk e per maggiori informazioni su Mayekawa, il sito www.mayekawa.eu.

METTLER TOLEDO

LANCIA LE BILANCE COMPATTE ML-T: I PIATTI PIÙ GRANDI OFFRONO MAGGIORE FLESSIBILITÀ DI PESATA IN SPAZI RISTRETTI

SIA CHE SI LAVORI IN UN LABORATORIO O IN UNO STABILIMENTO DI PRODUZIONE, LO SPAZIO LIBERO È SPESSO RIDOTTO. LE LINEA COMPLETA DI BILANCE DI PRECISIONE COMPATTE ML-T METTLER TOLEDO OFFRE GRANDI FUNZIONALITÀ IN UN'UNITÀ DI DIMENSIONI RIDOTTE



Greifensee, 5 agosto 2015 — METTLER TOLEDO è lieta di annunciare il lancio della sua linea di bilance ML-T compatte a batteria. Con piatti di pesata di dimensioni maggiori del normale, le bilance MLT forniscono agli operatori lo spazio necessario per eseguire in tutta tranquillità le operazioni di pesata. Unita all'ingombro più ridotto della categoria, questa caratteristica fa delle bilance ML-T la scelta perfetta per le attività di pesata quotidiane in pressoché tutti gli ambienti di produzione e analisi.

I vantaggi della linea ML-T non si limitano al design salvaspazio ma nel contempo spazioso. Grazie alle applicazioni integrate e all'interfaccia intuitiva, le ML-T sono comode anche per gli operatori meno esperti.

Una guida alla pesata standard e l'ampio touchscreen a colori con spie rosso/verde offrono facilità di lettura in modo che i dosaggi rientrino nelle tolleranze. Una volta completata la pesata è possibile inviare i risultati direttamente a una stampante o trasmetterli in modalità wireless al computer, eliminando così le trascrizioni a mano e la possibilità di errori intrinseca in questo modo di procedere. Le bilance ML-T vengono fornite corredate di solide celle di pesata MonoBloc e protezione dal sovraccarico per offrire prestazioni e affidabilità. Con funzioni aggiuntive, quali MinWeigh e LevelControl, gli operatori possono avere la certezza di non stare utilizzando una bilancia non conforme alle normative. Questa affidabilità è supportata anche da caratteristiche quali la protezione mediante password. che assicura che le impostazioni della bilancia non possano essere modificate accidentalmente o da persone non autorizzate e da un ISO-log che avverte tutti gli utenti in caso di variazioni delle impostazioni di pesata.

La regolazione automatica interna con tecnologia FACT METTLER TOLEDO ne aumenta l'affidabilità per gli operatori, contribuendo ad assicurare l'accuratezza in ogni situazione, a prescindere da variazioni della temperatura ambiente o dall'ubicazione della bilancia. L'assegnazione automatica dell'ID campione e la capacità di registrare fino a quattro valori per campione contribuiscono ad aumentare la produttività e ad assicurare la tracciabilità dei risultati, come previsto dalle normative applicabili.

Oltre ad essere compatte, affidabili e tracciabili, le bilance ML-T offrono varie opzioni di connessione, mobilità reale e facilità di pulizia. La loro gamma utile può essere ulteriormente estesa con una serie di accessori METTLER TOLEDO che contribuiscono a garantire l'accuratezza per i processi di pesata meno comuni.

Per ulteriori informazioni sulla linea di bilance ML-T METTLER TOLEDO, compatte e facili da usare, visitare i siti www.mt.com/mlt-analytical o www. mt.com/mlt-precision



LA 43MA EDIZIONE DI

CHEM-MED/RICH-MAC 2015 È ALLE PORTE

CHEM-MEDIRICH-MAC SI SVOLGERÀ DAL 23 AL 25 SETTEMBRE 2015 NEL QUARTIERE ESPOSITIVO DI FIERAMILANOCITY IN CONCOMITANZA CON EXPO 2015.

La 43ma edizione dell'evento sarà visitabile gratuitamente (la pre-registrazione sarà attiva anche durante la manifestazione) e metterà in mostra apparecchiature, tecnologie e materiali per il laboratorio, strumentazione, controllo di processo, sistemi di automazione e impiantistica (tutti raccolti sotto lo "storico" marchio Rich-Mac) e macchinari, attrezzature e componenti per la produzione e il processing chimicofarmaceutico, tecnologie e strumentazione di verifica, di controllo e per l'automazione, camere bianche e attrezzature per ambienti in atmosfera controllata, materie prime per l'industria chimica e chimico-farmaceutica, soluzioni per la sicurezza industriale e del lavoro, che costituiscono invece il contesto espositivo di Chem-Med.

L'importanza della manifestazione è anche confermata dalla collaborazione scientifica di GISI e dai prestigiosi patrocini di AFI, AIAS, AIDIC, AIS-ISA, ALA, ANIPLA, ASCCA, ASSICC, CNR, CPA, Ordine Interprovinciale dei Chimici della Lombardia, SCI e SISNIR.

Il nutrito calendario di convegni e workshop, con il coinvolgimento di rappresentanti di istituzioni, università, associazioni e aziende, proporrà i seguenti argomenti:

- Metodi e procedure per il controllo di qualità nell'analisi di laboratorio;
- Industria di processo: ri-pensare alla risorsa impianto in ottica Industry 4.0;
- La manutenzione quale fattore critico per l'efficienza dell'impianto e l'ottimizzazione degli asset produttivi;
- La sicurezza nell'industria di processo e la riduzione dei rischi al valore Alarp (As Low As Reasonably Possible);
- Il ruolo dell'incertezza di misura nel processo di valutazione delle conformità delle analisi chimiche: aspetti teorici, pratici e giuridici (per questo convegno è stata fatta richiesta di riconoscimento dei CFP da parte del Collegio dei Periti Industriali e dei Pertiti Industriali Laureati delle Province di Milano e Lodi);
- Approfondimento sui rischi ed i pericoli dovuti all'interazione tra le sostanze chimiche e l'uomo (per questo convegno è stata fatta richiesta di riconoscimento dei CFP da parte del Collegio dei Periti Industriali e dei Pertiti Industriali Laureati delle Province di Milano e Lodi);
- Biofood in past, present and future;
- Acqua: Innovazioni strumentali, metodologiche, applicative a tutela dell'oro blu;
- Spettroscopia NIR e NIR-imaging per monitoraggio in situ e controllo remoto in ambito agro-alimentare;
- Le analisi chimiche on-line nelle acque e nei liquidi industriali. Nuove strumentazioni per il monitoraggio in continuo;
- Conoscere i difetti per migliorare la produzione: l'Analisi Termica per il controllo delle materie prime;
- La rivoluzione della micro-gas cromatografia con il nuovo micro gc fusion.

Ulteriori informazioni su Chem-Med/Rich-Mac 2015 e sulla pre-registrazione gratuita per visitare l'evento sono disponibili visitando il sito **www.chem-med.eu**.



INTERGEN INTERGEN SCEGLIE CONNEXIA PER LE ATTIVITÀ DI PR E COMUNICAZIONE

Al via la collaborazione tra Intergen, divisione energia di IML Group specializzata nella progettazione e realizzazione di impianti di cogenerazione alimentati a gas metano e biogas, di gruppi elettrogeni e UPS rotanti, e Connexia: l'agenzia milanese supporterà le attività di PR e fornirà consulenza sul media planning, con l'obiettivo di consolidare il ruolo dell'azienda nel panorama italiano della cogenerazione e della produzione distribuita di energia. A Connexia sarà affidata la gestione delle media relation, attraverso attività di PR e di consulenza in merito alla pianificazione adv. che coinvolgeranno referenti e media di settore, promuovendo le attività e i servizi dell'azienda con iniziative e appuntamenti atti a raqgiungere il target di Intergen, costituito soprattutto da impiantisti ed EPC contractor, decision maker dell'industria energivora e delle ESCo. "Abbiamo deciso di orientare la nostra comunicazione in modo da dialogare direttamente con i player del mercato con un'informazione completa di tutti i servizi che un'azienda come Intergen è in grado di offrire - riporta Nicolò Cariboni, Amministratore Delegato di Intergen (foto in alto] - L'obiettivo è di rafforzare il posizionamento e comunicare l'alta qualità dei nostri prodotti e servizi offerti che vanno dalla produzione e installazione fino alla manutenzione degli impianti. La scelta di un partner come Connexia è indicatore di quanto seriamente puntiamo a quest'obiettivo'

"Forti di un'expertise consolidata anche nella comunicazione b2b, l'ingresso di Intergen arricchisce il nostro portfolio clienti nel settore dell'energia. In linea con il nostro spirito ecofriendly siamo lieti di collaborare con un'azienda che fa del rispetto dell'ambiente il suo core business" - commenta Paolo d'Ammassa, CEO & Founder di Connexia (foto).



EMERSON PRESENTA IL TRASMETTITORE DI PORTATA AD EFFETTO CORIOLIS PROGETTATO PER FORNIRE MIGLIORI INFORMAZIONI DI MISURA

IL NUOVO TRASMETTITORE TRASFORMA I DATI DI MISURA AD EFFETTO CORIOLIS DI MICRO MOTION IN INFORMAZIONI E ISTRUZIONI SIGNIFICATIVE PER OTTENERE UNA MAGGIORE PRODUTTIVITÀ. IL MODELLO 5700 È ADATTO AD UNA VASTA GAMMA DI APPLICAZIONI, DALLA MISURA FISCALE DI LIQUIDI E GAS AL SEMPLICE CONTROLLO DI PROCESSO.



"Il trasmettitore modello 5700 è stato progettato tenendo in considerazione l'approccio progettuale all'innovazione tecnologica di Emerson, che pone l'uomo al centro delle proprie considerazioni," ha affermato Jason Leapley, product manager. "Abbiamo eseguito un test di usabilità per comprendere appieno le richieste di informazioni da parte degli utenti ed i reali requisiti applicativi. Ogni funzionalità del modello 5700 è stata progettata per ridurre il tempo e l'esperienza necessari per installare il misuratore ad effetto Coriolis e metterlo in funzione."

"Il modello 5700 fa molto più che fornire una quantità di dati maggiore e consegna informazioni utili per una maggiore visibilità del processo grazie alla misurazione ad effetto Coriolis di Micro Motion," ha affermato Bill Graber, marketing vice president Emerson per il business Micro Motion. "Il risultato ottenuto consente ai clienti di sfruttare i dati di misura ad effetto Coriolis al fine di comprendere e migliorare ulteriormente i propri ambienti operativi e raggiungere nuovi livelli di produttività."

Il modello 5700 offre agli utenti l'accesso allo storico delle misure per favorire la risoluzione dei problemi o ottimizzare il processo. L'interfaccia grafica è stata progettata per un funzionamento intuitivo, con un'installazione, configurazione, manutenzione e risoluzione dei problemi semplificata. Il nuovo trasmettitore traduce i dati di misura ad affetto Coriolis in utili informazioni operative grazie ai file, catalogati con ora e data, relativi ai dati storici del processo, allo stato del misuratore ed ai registri per le modifiche di configurazione e allarmi.

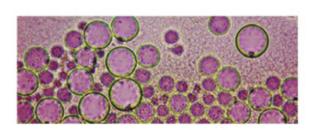
L'architettura per l'elaborazione del segnale digitale del modello 5700 offre un tempo di risposta della portata veloce, il che lo rende ottimale per la verifica della misura fiscale e per applicazioni di batching brevi. La funzionalità per la raccolta dei dati storici migliora anche grazie alla soluzione Micro Motion Smart Meter Verification, che prevede la verifica dello stato del misuratore senza interruzione del processo – aumentando la fiducia nella misura e garantendo la conformità normativa.

Compatibile con i sensori ad effetto Coriolis serie Elite® di Micro Motion, nuovi e precedentemente installati, il Modello 5700, progettato per il montaggio in campo ed adatto per la maggior parte delle installazione in aree pericolose, è disponibile con due opzioni di installazione integrali e remote. Attualmente include opzioni per uscite analogiche, impulsive, discrete e Modbus, e un ingresso analogico o HART®. Altre opzioni di comunicazione digitale saranno disponibili nel prossimo futuro.

GIANNI GRASSO - GENNARO BUFALO DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.32

LE OPERAZIONI UNITARIE NELLE INDUSTRIE ALIMENTARI, FARMACEUTICHE E BIOTECNOLOGICHE. TRA "TRASPORTI" TRADIZIONALI E NON CONVENZIONALI

LA SPECIFICITÀ DELLE LAVORAZIONI INDUSTRIALI BASATE SULLA TRASFORMAZIONE DEI SISTEMI DISPERSI, LA RIVISITAZIONE DELLA "SCIENZA DEI COLLOIDI" IN TERMINI DI "NANOSCIENZE" E LA NECESSITÀ DI RIGOROSI CONTROLLI DELLE "CONDIZIONI", COMPORTANO UN ALLARGAMENTO DELLO SPETTRO APPLICATIVO DELLE "OPERAZIONI UNITARIE". RIENTRANO IN QUESTA ESTENSIONE TRASPORTI COME QUELLI DI MATERIA PARTICOLATA, VIVENTE E DI INFORMAZIONE. TUTTO CIÒ PER L'AVVICINAMENTO AD UNA VISIONE MULTIDISCIPLINARE INTEGRATA DEI PROBLEMI TECNOLOGICI IN CHIAVE DI "TRASPORTI"







Le "operazioni unitarie"

Le individuali operazioni di processo hanno, come "operazioni unitarie" (nel seguito OU), tecniche in comune e fondamenti sugli stessi principi scientifici, con uniche equazioni e modelli; hanno cioè identità caratteristica indipendente dalla particolare natura del processo in cui vengono attuate. Il concetto di OU che ne viene è che attraverso il loro studio sistematico la trattazione di tutti i processi ne viene unificata e semplificata [1, 2]. Le OU comprendono lo studio dei fenomeni di trasporto [3], e quindi si basano sulla formalizzazione dei diversi modelli di bilancio attraverso l'esplicitazione del principio di conservazione nei termini "IN + GEN = ACC + OUT", formulato per le diverse entità fenomenologiche come energia, materia e quantità di moto (nel seguito abbreviata in "qdm") ma anche informazione. Il fenomeno di trasporto si pone, quindi, come un



Tab. 1

Ordine di complessità dei sistemi sede dei trasporti. Casi 1-4 trasporto interno in sistema omogeneo monofase, in caso 4 con duplice struttura fluidodinamica [4] e trasporto di tipo interfase. Casi 5-7 trasporto esterno. I numeri d'ordine che definiscono le varie "classi" dei trasporti rimandano ai sistemi di Fig. 1

Sistema sede del trasporto (trasferimento/movimento di calore \dot{Q} , materia \dot{m} , qdm $m\dot{v}$)	Costanti di sistema/equazioni caratteristiche (esempi)	
1 corpo molecolare in stato di trasporto diffusivo (sistema unario, omogeneo monofase; solido, liquido o aeriforme)	coefficienti di conduzione di Q , m , mv : k (conducibilità termica), D_{AB} (diffusività, di A in B), μ (viscosità) [1]; eq. costitutive fondamentali: di Fourier (\dot{Q}), di Fick (\dot{m}), di Newton ($m\dot{v}$)	
2 corpo fluido in stato diffusivo e movimento laminare (sistema unario, omogeneo monofase; liquido o aeriforme)	coefficienti "compositi" di conduzione di Q , m , mv : k_b D_b μ_l [2]; es. eq. di Poiseuille, μ_l = $r^2/8\mu$ coefficiente di conduzione di volume (V) [2]	
3 corpo fluido in stato convettivo e movimento turbolento (sistema unario, omogeneo monofase; liquido o aeriforme)	coefficienti "compositi" di conduzione di Q , m , mv : k_D , $\mu_c[3]$; es. eq. di Darcy-Weisbach, $\mu_c = \sqrt{(4r/f_P)}$ coefficiente di conduzione di volume (V) [3]	
4 corpo fluido in contatto fluido/solido con strato limite interfase (sistema unario bi-strutturato fluido/strato limite a parete) [4]	coefficiente di adduzione o di scambio superficiale [5]: h (adduzione termica convettiva); es. eq. termofisica di Newton, $\dot{Q} = f(h; T_1, T_2)$	
5 sistema di 2 fasi con contatto interfase (es. sistema binario tri- strutturato fluido/strato limite a parete/parete) []	coefficiente globale di scambio convettivo-conduttivo [5]: $K = K(h, k)$; eq. globale di scambio tecnica di sistema, $\dot{Q} = f(K; T_1, T_2)$	
6 sistema macroscopico di 2 oggetti con interazione di irraggiamento (sistema ternario E/aria/R) [7]	coefficiente globale di scambio radiativo [5]: $K = K(\sigma, \varepsilon_1 \text{-} \varepsilon_2, A_2 \text{-} A_2, F_{12})$ [7]; eq. globale di scambio tecnica di sistema, $\dot{Q} = f(K; T_1, T_2)$	
7 sistema macroscopico multi-fasico a geometria reale e a più parti componenti (sistema polinario $E/R'/R'''$) [8]	coefficiente globale di scambio termico [5] $K = K(k_1, \dots k_i \dots k_n) \text{ per } n \text{ pareti oppure } K = K(h_1, \dots k_i \dots k_n, h_2) \text{ per } n \text{ pareti e} \\ 2 \text{ fluidi;}$ eq. globale di scambio tecnica di sistema, $\dot{Q} = f(K; T_1, T_n)$	

¹Dipendenza di ogni costante dalla coppia di variabili $|T_i| x_i d_i$, con $x_i = variabile simbolica rappresentativa della composizione, molecolare, del sistema; teoria dell'Anomeno: cinetica molecolare.

²Costanti dipendenti dalle condizioni di moto laminare i realizzate, e dalle dimensioni geometriche dei corpi-sistema coinvolti. Caso$

Costanti dipendenti dalle condizioni di moto laminare i realizzate, e dalle dimensioni geometriche dei corpi-sistema coinvolti. Caso esemplificativo del trasporto di mvi (misurato come portata di volume V) in una tubazione a geometria di sezione circolare di raggio

³Costanti dipendenti dalle condizioni di moto turbolento t realizzate, e dalle dimensioni geometriche dei corpi sistema coinvolti. Case esemplificativo del trasporto di mv [misurato come portata di volume V_2 in una tubazione a geometria di sezione circolare di raggio r_1 f = $f(r_2, R_2)$ è il fattore d'attrito dove r_1 = scabrezza ed R_2 = numero di Reynolds = pvO/p_1 essendo v = velocità lineare e p = densità del fluido.

"sistema monotase di fluido omogeneo ma con interazione binaria di interfaccia fluido/parete e duplice "struttura fluidodinamica":
nocciolo in moto turbolento (trasporto in stato convettivo) e strato fimite a parete in moto laminare (trasporto in stato diffusivo).

Scaso del trasporto/scambio termico (\hat{Q}), coefficiente di proporzionalità globole in quanto esteso a tutto il circuito ed alle sue caratteristiche, anche dimensionali geometriche (es. spessori degli strati) oltre che costitutive dei materiali (h, λ), cinetiche di movimentazione etc.

"Sistema macroscopico di "corpo fluido e corpo-parete" in mutuo contatto, a geometria piana o curva, configurazione elementare dello scambio termico o materiale diffusivo; fluido considerato, come nel caso precedente, come un sistema unano ma bistrutturato i pocciolo strate limite".

 ^{7}E = corpo emittente, R = corpo ricevente; α = costante di Stefan-Boltzmann, v_{i} = emissività, A_{i} = superficie, F_{kk} = fattore di vista reciproco.

*Pareti piane o curve accoppiate in serie, con eventuali fasi fluide a contatto ai limiti (fluidi ambientali interno ed esterno, separati da più pareti dirisorie); es. scambiatori tubolari coassiali e pareti contenitive a più strati di apparecchiature come forni o frigoriferi o di magazzini coibentati etc.

bilancio sul trasferimento di una grandezza fisica all'interno del sistema o attraverso il suo contorno.

Questi modelli assumono la forma di equazioni differenziali da integrare nello spazio e nel tempo. In genere, contenendo un numero di variabili superiore al numero di equazioni, essi hanno la necessità di "chiudersi" con ulteriori equazioni costitutive. Queste,

unite al generico bilancio di conservazione, sono interpretabili come la specializzazione del bilancio per il particolare sistema in esame, ovvero di come esso deve essere considerato quale mezzo fisico in cui avviene il trasporto. Le equazioni costitutive sono quindi espressioni di modelli di comportamento degli elementi costituenti il sistema; che può essere un mezzo continuo o

discontinuo, lineare o non lineare, anisotropo o isotropo, dispersivo nel tempo o nello spazio, omogeneo o disomogeneo nello spazio, stazionario (omogeneo nel tempo), spazialmente o temporalmente non dispersivo etc., con più possibili combinazioni di queste caratteristiche.

La formalizzazione dei sistemi in "trasporti" e "grafi"

Dal momento che le OU comprendono lo studio dei fenomeni di trasporto, nelle Tab. 1 e 2 ne è esemplificata l'organizzazione. Si potrebbe aprire un'ampia discussione sui loro principi [3, 4], di cui le due tabelle tuttavia condensano alcuni concetti necessari per dare continuità alla discussione.

La Tab. 1 si riferisce ad alcuni esempi di sistemi (dal più semplice ed omogeneo, cioè monofasico molecolare; per la precisione la parte interna di un corpo omogeneo monofase) ed alla loro circoscrizione in relazione al tipo di trasporto, esemplificato con uno dei vari, possibili modelli matematici applicativi. La Tab. 2 pone in evidenza come un'apparecchiatura, in qualità di sistema fisico macroscopico (cfr. Tab. 1), possa essere studiata come sede di fenomeni di trasporto definibili sino al livello di sistemi unari e di trasporti monofasici; il livello di dettaglio dipendendo dal tipo di problema da risolvere. Ciò permette di associare ad ogni apparecchiatura il fenomeno di trasporto più caratteristico (colonna 2 in Tab. 2), o una loro combinazione.

La Tab. 1 elenca, in ordine di complessità, le situazioni più frequenti in tecnologia (= sistemi, sedi dei trasporti) unitamente ai loro contesti (= ambienti, promotori dei trasporti). Dai mono-sistemi (casi 1-3), strutturalmente più semplici ed omogenei, cioè molecolari, ai multi-sistemi o sistemi eterogenei "a molti corpi" (casi 5-7); con il caso 4 in posizione intermedia.

Per ciascuno di tali casi, e per ognuna delle 3 modalità di trasporto in cui essi possono presentarsi (energia, materia, qdm [3]), è possibile distinguere 2 principali caratteri descrittivi: equazioni di trasporto rappresentative o costitutive, ovvero "leggi di sistema", e costanti caratteristiche di sistema che vi compaiono. Con la precisazione che le corrispondenti equazioni da fenomenologiche (casi 1-4) diventano (casi 5-7) equazioni globali di trasferimento, di bilancio o

Tab. 2

Apparecchiature e trasporti, denominazioni generiche ed unità di misura . Differenziazione dei trasporti di materia in 5 "classi"

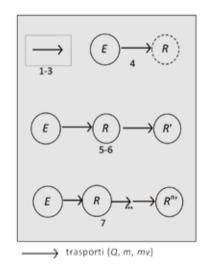
Apparecchiatura	Trasporto	Unità (SI)
Movimentatore/Trasportatore/Mixer	qdm <i>m</i> v	kg · m s ⁻² = N
Scambiatore	calore \dot{Q}	kJ/s
Separatore	materia "fisica" 📆 [1]	kg/s
Reattore chimico	materia "chimica" \dot{n} [1]	[mol/l]/s
Reattore biochimico	materia "micro-biologica" \dot{N} [1, 2]	[unità/cm³]/s [2]
"Convertitore/Separatore" [3]	materia "particolata" \dot{N} [1, 4]	[unità/cm³]/s [4]
"Convertitore/Condizionatore" [5]	materia "energizzata" \dot{N}^* [1, 6]	[unità/cm³]/s [6]
Controllore, Regolatore [7]	informazione İ [8]	bit/s [8]

 $^{^1}$ Solitamente con associazione di trasporti di qdm $m\hat{v}$ e/o calore \hat{Q} .

adimensionali, con soluzioni tecniche spesso presentate da insiemi di "curve-profilo" di variazione della temperatura, della concentrazione o della velocità di flusso nella sezione del corpo o del sistema dei corpi sede del trasporto, da usarsi come "abachi" computativi.

Le equazioni menzionate in tabella sono esempi fra quelle più semplici e note, derivate sotto determinate ipotesi semplificative e geometrie di sistema [3].

Le varie associazioni di corpi componenti ed i relativi scambi cui la tabella fa riferimento, possono essere formalmente rappresentati in termini rispettivamente di nodi e di connessioni [5], secondo il concetto di "grafo" di sistema [6]. Nella Fig. 1 sistemi di fasi e di parti fisiche di apparecchiature sedi dei trasporti, con nodi e connessioni sono schematizzati con circoli e frecce: sistemi unari, binari, ternari, polinari; non sono rappresentati, per semplicità, i possibili casi di feedback tra i nodi (reazioni come risposte "di ritorno",←). Naturalmente i corpi monofasici 1-4 sono sedi di trasporti interni: il circolo "R" in tratteggio evidenza il corpo ricevente destinatario solo come superficie di destinazione, senza effetto di interazione/"risposta" restituita sull'emittente "E".



E, R = corpi emittenti, riceventi

Sistemi tecnici come apparecchiature e materiali in essi contenuti, "cariche" e "prodotti", soggetti a trasporto e formalizzati come "grafi"

Il caso delle industrie alimentari, farmaceutiche e biotecnologiche

Un caso particolare di strutturazione delle OU è quello delle industrie alimentari, farmaceutiche e biotecnologiche, nei cui processi, accanto a trasformazioni fisiche (i) e chimico-fisiche (ii), fondate sui fenomeni associativi o dissociativi dei "colloidi", avvengono contestualmente trasformazioni chimiche (iii) a carico dei costituenti nutrizionali/organolettici e farmacologici, insieme a trasformazioni biochimiche e microbiologiche (iv). Senza considerare la particolare valenza che in esse assume il controllo dei processi e quindi lo scambio/ trasporto di informazione (v).

L'intero panorama delle OU coinvolte in tali processi può, conseguentemente, essere descritto con maggiore ampiezza applicativa quando, alla loro tradizionale associazione ai trasporti di materia, energia e qdm, si aggiungano i trasporti non-convenzionali di:

- a) materia "chimica" dai reagenti ai prodotti (trasformazione $R \rightarrow P$), che riguardano la modificazione di sostanze alimentari, es. idrogenazione degli "oli" in "grassi", o accompagnano accidentalmente le OU fisiche di separazione oppure sono esemplificati nel decadimento conservativo (o formazione) dei componenti critici per la "vita di scaffale" del prodotto:
- b) materia "animata", precisamente materia "micro-biologica", dalla condizione iniziale di stato "vivo" a quella finale di stato "morto" o "inattivato" (trasformazione "living \rightarrow dead" o $L \rightarrow D$), esemplificata dal decadimento microbiologico della popolazione microbica nella pastorizzazione e sterilizzazione, o, viceversa, dallo stato "latente-rarefatto" a quello "attivo-proliferato" dell'accrescimento, come in tutte le trasformazioni fermentative biotecnologiche;
- c) materia "particolata", esattamente allo stato dimensionale da "nano-" ($\approx 10^{-9}$ m), ovvero polimerico-colloidale, a "micro-" ($\approx 10^{-6}$ m), soggetta a trasformazioni di: i) conformazione polimerica con effetti di modificazione di attività funzionale (es. trasformazione termica enzima "stato nativo" \rightarrow enzima "stato denaturato", ovvero $N \rightarrow D$); ii) aggregazione dallo stato disperso alla fase condensata, precipitata, affiorata, segregata etc., solitamente separata dal mezzo disperdente (es. floccu-

² Unità microbiche, esattamente unità formanti colonia [UFC].

³ Effetto solitamente duplice: i) di aggregazione per conversione microfisica di una fase dispersa (in dispersione) in una fase continua, con il generale intervento di agitazione meccanica temporizzata per favorire l'urto collisionale (es. effetti di coagulazione, coalescenza etc.), ii) seguito dalla separazione della fase continua dal mezzo disperdente.

⁴ Unità numeriche M di particelle disperse in sospensione; se particelle polimeriche, di macromolecole disperse, espressione anche in unità chimiche di [mol/l]. Dimensioni da micro- a nano-.

⁵ Contenitore entro cui viene attuato il trasporto o anche, semplicemente, l'ambiente generalizzato in cui esso viene lasciato attuare in condizioni controllate.

⁶ Unità numeriche N' del sistema energizzate (nuclei atomici, elettroni, atomi, molecole) in corso di attivazione $(N \to N')$ o di decadimento $(N' \to N)$.

Organi connettori di apparecchiature, attivi nella comunicazione fra le varie macchine e reattori dell'impianto.

⁸ Unità elementari di informazione, codificate in alfabeto binario "0,1" [bit].



- lazione, coalescenza, scrematura, agglomerazione, sinterizzazione, coagulazione, gelificazione, nucleazione, sedimentazione, reticolazione, polimerizzazione etc., ovvero trasformazioni $nN \rightarrow N_p$);
- d) materia "energizzata", dallo stato energetico "eccitato", es. nucleare di corpo "radioattivo" (emissione di radiazioni) o atomico-molecolare di corpo elettromagneticamente "irradiato" (assorbimento di radiazioni), magnetico di corpo "magnetizzato" (orientamento di domini magnetici), termico di corpo "caldo" (agitazione termica vibro-rotazionale) o meccanico di corpo "tensionato" ("energizzazione" dei legami in stato di stiramento o compressione), allo stato "fondamentale" rispettivamente di corpo nucleare o molecolare "decaduto", di corpo termico "freddo" in equilibrio termico ambientale o di corpo reologico "rilassato" viscoelasticamente nel suo stato di stress di forze di legame interne. Tali variazioni sono descrivibili come un formale trasporto delle unità fisiche energizzate N^* del sistema da un livello energetico all'altro ovvero come trasformazione di rilassamento $N^* \rightarrow N + E$ delle corrispondenti popolazioni delle unità energizzate N* in rilassate N cioè dei numeri N* di elementi del sistema (elettroni, nuclei, atomi, molecole, legami interatomici o intermolecolari) che "decadono" dai livelli superiori d'energia inizialmente occupati a quelli fondamentali di riposo/equilibrio (transizione nucleare, elettronica o vibro-rotazionale). L'effetto che ne consegue è quello di un graduale condizionamento del sistema iniziale verso uno stato finale, tecnologicamente conseguito in apparecchiature o ambienti generalizzati nel cui interno il materiale o prodotto viene volontariamente lasciato fino al raggiungimento di un determinato stato interno ovvero condizione macroscopica finale. Ne sono esempi tutte le OU in cui inizialmente vi è un trasporto di energia E nel sistema, assorbita e riemessa dalle popolazioni delle sue "particelle" considerate in veste di "oscillatori" quantistici o meccanici capaci di eccitarsi (e diseccitarsi, dopo eventuale modificazione chimica o fisica; es. fotolisi, termolisi etc.) ora al calore, ora alle radiazioni elettromagnetiche, ora alle differenze di potenziale elettrico o
- magnetico, ora alle forze cinetico-meccaniche: trasformazione per energizzazione $N + E \rightarrow N^*$:
- e) informazione scambiata fra sorgenti emittenti e riceventi $(E \rightarrow R)$ di variabilissima natura, nei processi di regolazione, controllo, comando, decisione etc., chiaramente "non-materiali" ma che pervadono profondamente tutti gli step produttivi convenzionalmente intesi. Un vero e proprio "dialogo" fra le macchine, con invii di segnali informativi e associate risposte comportamentali di modifica. Processi ricorrenti nei vari circuiti elettrici, pneumatici, meccanici etc. dell'impianto, strutturati nella sequenza "sensori → unità di controllo → attuatori", integranti il vero e proprio processo fisico di produzione. Tale trasporto, essendo sostanzialmente l'informazione una forma di energia, esattamente "di organizzazione", ricade in quello di energia, ma con connotazioni del tutto particolari.

Aspetto duale dei "trasporti": da conduzioni nello spazio a trasformazioni nel tempo

Nei casi a-d) trasporti intesi come virtuali trasporti nel tempo anziché nello spazio, ossia trasformazioni di stato in divenire. Metaforici "passaggi" di certe parti strutturali "a" del sistema in altre "b", intesi come virtuali "cammini" o più concretamente trasformazioni di gruppi di sue popolazioni, dallo stato/condizione "a" a "b" (simbologia della trasformazione $a \rightarrow b$); con una particolarità: che nel caso d) il vero e proprio trasporto associato è in realtà una perdita (rilassamento, OUT1) o guadagno (energizzazione, $IN\downarrow$) di energia interna E del sistema, gradualmente scambiata con l'esterno (simbologia generale dell'interazione $a \rightarrow b$ $\pm E$).

Nel caso e), invece, trasporti intesi nel senso proprio di "trasmissioni", ma di un'entità, l'informazione, con il carattere appunto dell'energia, e tutta da definire; in questo caso sono tuttavia anche riconducibili i casi a-d) per quanto riguarda gli scambi di energia che accompagnano le trasformazioni, interpretati a livello microscopico: in parte come forme convenzionali di "entalpia" (calore, energia luminosa, energia potenziale meccanica di legame chimico etc.), ma in parte anche come "entropia" o appunto

informazione microscopica organizzativa/ disorganizzativa della struttura interna del sistema. Sotto questi vari aspetti le classi dei trasporti salgono ad 8, ed è allora possibile presentare una più completa descrizione non solo delle stesse OU ma anche delle classi delle apparecchiature cui esse sono riferibili, normalmente riscontrabili negli impianti, con specificazione dei trasporti attuati (Tab. 2).

Reattori "ambientali"

Nella pratica delle lavorazioni alimentari rientrano, a pieno titolo, anche trasformazioni "di lungo periodo", industrialmente effettuate in condizioni ambientali termoigrometriche e talvolta anche chimiche e microbiologiche accuratamente controllate (apporti/rilasci da contenitori o da contaminazioni accidentali, inoculi mirati etc.), in cui i prodotti stazionano per tempi altrettanto controllati in vere e proprie "camere" di condizionamento.

Sono queste le varie operazioni di maturazione, stagionatura, cantinaggio, invecchiamento, irraggiamento/insolazione, affumicamento etc. o anche di semplice magazzinaggio e, finanche, di distribuzione "a catena controllata" fino al consumo. In questi casi il prodotto è soggetto, come in un vero e proprio "reattore ambientale" fisico. chimico o microbiologico a "lento effetto", alla sovrapposizione combinata di trasformazioni appunto chimiche, microbiologiche (di "materia vivente") e fisico-microscopiche (di "materia particolata o energizzata", casi c-d), nelle quali il trasporto avviene nei termini di metafora di "passaggio" di stato/ condizione fra le parti del sistema e con modalità già anticipate. Cioè secondo leggi di trasporto che ora sono le tradizionali equazioni della "cinetica" chimica, microbiologica o radiativa, con trasporti virtuali "reagente \rightarrow prodotto" $A \rightarrow B$ che avvengono in "transitorio" nei volumi dei corpi trasformati anziché attraverso le loro superfici, e con costanti di sistema rappresentate dalle corrispondenti costanti cinetiche k_A , k_B :

 $\dot{c}_A = -k_A c_A^{\ n}$; consumo di A $\dot{c}_B = k_B c_B^{\ n}$; formazione di B, vincolata dalla quantità di A

con $c_A = m_A/V$ concentrazione della specie chimica, o microbica o particolata, che si consuma

o esaurisce e \dot{c}_B quella che si produce o forma. Con formale estensione, quindi, anche alle trasformazioni microbiologiche o fisico-microscopiche, sede in effetti di variazioni numeriche non già di popolazioni di molecole ma di microrganismi o di "particelle"; con leggi e costanti cinetiche formalmente corrispondenti (es. cinetiche di accrescimento e decadimento esponenziali):

 $\dot{N}_A = -k_A N_A^n$; consumo di A in ambiente ostile, decadimento ("morte" delle popolazioni) $\dot{N}_A = k_A N_A^n$; formazione di A vincolata dalle risorse, accrescimento ("vita" delle popolazioni)

Un trasporto non-convenzionale: l'informazione

Nell'ambito delle OU critiche per le lavorazioni, accanto a quelle convenzionali di trasporto di materia, energia e qdm, sono da considerarsi anche quelle non-convenzionali di trasporto dell'informazione.

Propriamente trasmissione emittente/ricevente "E-R" o "E \to R": trasporto in effetti bidirezionale o comunicazione (\leftrightarrow), con possibilità di moltiplicazione dei centri di scambio da semplici unità binarie in polinarie, come da schema di caso 4 in Fig. 1 (= unità minima di comunicazione, formalizzata come "grafo" elementare binario) a schemi multicentrici di casi 5-7 completati tuttavia da reazioni di ritorno ("risposte" \leftarrow) alle azioni originarie (se-

gnali—). La cui importanza sta nell'affiancare e governare in modo essenziale le OU convenzionali di natura strettamente fisico-materiale, integrandole nella pratica conduzione di processo.

L'informazione, ora esaminata alla scala di comunicazione comunemente intesa, si presenta nella veste non già di entità microscopica configurazionale (= entropia strutturale, organizzativa di sistema) bensì macroscopica di informazione tecnica operativa (= istruzioni, comandi, procedure/protocolli, modalità operative/esecutive, decisioni etc.).

La considerazione del trasporto di tali informazioni, scambiate nei processi non-materiali, ma "reali" in quanto effettivamente prodotti sia interni alle macchine e agli impianti che nelle organizzazioni e tra i singoli soggetti in esse operanti, consente la loro formalizzazione e ben definita identificazione tecnica [7]. L'informazione, pur nella sua natura essenziale di quantità "non-materiale", gioca infatti un ruolo dominante in tutte le attività di regolazione/controllo impiantistico, di gestione tecnica della garanzia di qualità, sicurezza e tutela ambientale/sanitaria, e di ottimizzazione decisionale dei percorsi dei flussi materiali, sia interni all'impresa (layout produttivo) che esterni (logistica distributiva) [8]. Non senza giocare un ruolo centrale anche nelle procedure di valutazione sensoriale delle materie prime in ingresso e dei prodotti finiti in uscita, messe in opera da soggetti percettori a ciò dedicati (assaggiatori, panelisti, sommelier). L'approccio così delineato, sulla base della teoria dell'informazione, consente di definire in termini "unitari" operazioni che, apparentemente, sembrano esulare da ogni criterio di classificazione che le differenzi, sebbene esse siano in realtà fondate su principi e meccanismi comuni; nel caso in esame trattasi della caratteristica comune di "fenomeno di trasporto" dell'informazione *I*, con i connotati dei meccanismi della comunicazione tecnica [9].

In Tab. 3 si presenta un prospetto delle diverse modalità con cui può avvenire tale trasporto, atteso che esso è generalmente discontinuo con *n* segnali cadenzati nel tempo *t* come singole "autovetture" in corsa lungo un circuito stradale [10], con velocità del trasporto sul circuito di comunicazione pari alla loro frequenza di trasmissione:

 $\dot{l} = l/t$; portata/"flusso" di informazione unità [//tempo]

v = n/t; frequenza/"flusso" di trasmissione unità [//tempo]

Tale velocità, per l'informazione i_R recepita da R (portata i_R), è condizionata/vincolata da quella I_E di codificazione e invio del messaggio da parte dell'emittente E (codifica di sorgente, trasmissione sul canale) e di decodificazione da parte di R; la "cadenza" di trasmissione è naturalmente fluttuante, in relazione alla natura di E, per es. funzionalità specifica e potere emissivo, ed alla "pressione" del contesto A su entrambi E ed R che può condizionarne l'"urgenza" o meno dello scambio.

Circa le specie di tali informazioni prevalgono quelle di comando/istruzione e scelta/decisione, con contenuti e finalità di regolazione/ controllo, pianificazione e programmazione. Il segnale trasmesso, se analogico, propagatosi "per onde", può assumere con continuità qualunque valore e l'informazione viene direttamente impressa su una qualche grandezza caratteristica del segnale (onde sinusoidali, caratterizzate in ampiezza, fase, forma/profilo etc.); al contrario, se digitale o numerico, propagantesi "per proiettili", l'informazione è codificata mediante un insieme di valori discreti o "unità minime" alfabetiche che il segnale può assumere (onde quadre "1 e 0", "passa e non-passa", "Si e NO" e simili).

 Tab. 3

 Canali e segnali di trasmissione ricorrenti nelle OU di trasporto dell'informazione

Conduttore/mezzo della trasmissione	Vettore físico del segnale
Supporto cartaceo	segni scrittografici (segnali visivi impressi come "tratti" su norme, rapporti, documenti, avvisi)
Filo conduttore metallico	onde elettriche di corrente: continue o "quadre" (impulsi)
Fibra conduttrice ottica	onde luminose canalizzate (elettromagnetiche)
Aria Aria "vuoto" Fluido canalizzato	onde meccaniche sonore (segnali fonici/audio) onde radio (elettromagnetiche): continue o "a picchi" (impulsi) onde meccaniche pressorie (segnali pneumatici)



BIBLIOGRAFIA

- [1] A.D. Little, Report to the President of the Massachusetts Institute of Technology, 1915; in J.W. Servos, The Industrial Relations of Science: Chemical Engineering at MIT, 1900-1939, *Isis*, 1980, **71**(4), 531.
- [2] W.H. Walker et al., Principles of Chemical Engineering, McGraw-Hill, New York, 1923.
- [3] R.B. Bird et al., Fenomeni di Trasporto, a cura di E. Sebastiani, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1970.
- [4] W.L. McCabe, J.C. Smith, Unit Operations of Chemical Engineering, 3rd Ed., McGraw-Hill, New York, 1976.
- [5] G. Grasso, *Chimica e Industria*, 2012, **93**(2), 114.
- [6] Breve introduzione alla Teoria dei Grafi, in http://www.dmi.unict.it/~gquattro/...2/ teoria%20dei%20grafi%20no.pdf
- [7] G. Grasso, Trasporto di informazione e formalizzazione delle proprietà nonmateriali degli oggetti d'uso e consumo,

- Atti X Cong. AISC, Vol. 2, ISSN 2282-6009, pp. 145-155, Napoli, 2013.
- [8] G. Grasso, *Qualità*, *Rivista dell'AICQ*, 2004, **34**(6), 53.
- [9] Compendio di teoria della comunicazione, in http://www.ueonline.it/contributi_ news/teoria_della_comunicazione.pdf
- [10] Teoria dei segnali. Introduzione.

 La comunicazione in http://www.
 fermi.mo.it/~loar/mysito/DownLoad/
 Telecomunicazioni4/Teoria%20dei%20
 Segnali%2001.pdf

GIANNI GRASSOa - GENNARO BUFAL Ob

^aSCUOLA DI SCIENZE AGRARIE (DOCENTE ESTERNO) UNIVERSITÀ DELLA BASILICATA

bINAIL SETTORE RICERCA - NAPOLI

G.BUFALO@INAIL.IT

The Unit Operations of Food, Pharmaceutical and Biotech Industries between Traditional and non-Traditional Transports

This paper focuses on the un-usual unit operations based on virtual transports through time (kinetics) rather than in space (physical conduction of matter, energy and momentum). Transports of chemical matter (changing molecules). particulate matter (aggregating or disaggregating colloids), energized matter (arising or decaying excited particles), animated matter (growing or dying microorganisms) and information (macroscopic change of energy of information). This extension and a proper use of the "graph" concept allows to represent plant equipments (machineries, reactors etc.) in a systematic view, as systems crossed by these transports.

VETRINA SCI

In questa vetrina vengono posti all'attenzione dei Soci diversi oggetti, alcuni dei quali sono eleganti segni di appartenenza alla nostra Società che divengono così una sorta di "Segno del Chimico", fortunatamente meno cruento e doloroso di quello descritto da Primo Levi.

Gli articoli qui illustrati si prestano inoltre molto bene ad essere utilizzati come doni in occasione di convegni, accoglienza di ospiti stranieri, premiazioni.



Distintivo SCI

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

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

La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10.00.



Francobollo IYC 2011

In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo, riportato nella figura accanto (bozzetto originale del Socio Giorgio Cevasco). Il francobollo, in cui compare il logo della SCI, è stato emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf

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

Foulard e Cravatta

Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como (www.mantero.com/) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta ripresi nell' immagine accanto, che comunque non rende appieno la bellezza degli oggetti. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta. Tra i moltissimi nomi vale la pena citare Kenzo, Cacharel, Emilio Pucci, Celine, Christian Lacroix, Calvin Klein, Trussardi, Nina Ricci, Ermanno Scervino.

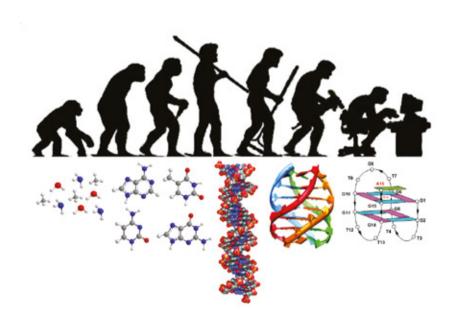
Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

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

ALDO GALEONE - VERONICA ESPOSITO - ANTONELLA VIRGILIO - MICHELA VARRA - RITA SANTAMARIA DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.38

MODIFICA DELL'APTAMERO ANTITROMBINA PER MIGLIORARNE STABILITÀ, AFFINITÀ VERSO IL TARGET E RESISTENZA ALLE NUCLEASI

L'INTRODUZIONE DI SITI DI INVERSIONE DELLA POLARITÀ ALLE ESTREMITÀ 5' E/O 3' DELLA SEQUENZA DELL'APTAMERO ANTI-TROMBINA (TBA) È UNA SEMPLICE MODIFICA IN GRADO MIGLIORARNE CONTEMPORANEAMENTE LA STABILITÀ TERMODINAMICA, I'AFFINITÀ PFR I A TROMBINA E LA RESISTENZA ALLE NUCLEASI IN AMBIENTI BIOLOGICI



Gli aptameri sono ligandi ad elevato peso molecolare (6-40 kDa) composti da filamenti di RNA o DNA che possono essere individuati tramite una tecnica detta SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment) [1]. Questa tecnica, a partire da "library" contenenti un elevato numero di oligonucleotidi di sequenza casuale e attraverso cicli ripetuti di selezione ed amplificazione delle sequenze selezionate, consente di individuare molecole dotate di elevata affinità e specificità verso un dato target di interesse terapeutico, diagnostico o analitico, che può essere sia una proteina, sia una piccola molecola come, ad esempio, un metabolita.

Rispetto agli anticorpi, entrati per primi nell'uso terapeutico, gli aptameri presentano alcuni vantaggi:

- sono prodotti chimicamente tramite una strategia facilmente adattabile a scale di sintesi più elevate;
- il processo chimico di produzione non è sensibile a contaminazioni virali o batteriche;
- 3) non sono molecole immunogeniche;
- d) le loro dimensioni relativamente ridotte permettono un accesso più efficace nei vari compartimenti biologici:



- 5) tramite opportune modifiche della tecnologia SELEX possono essere selezionati anche contro molecole target presenti su superfici cellulari;
- 6) possono essere denaturati reversibilmente e il legame fosfodiestereo è estremamente stabile:
- l'approccio sintetico per la loro preparazione ne permette la coniugazione con altre molecole funzionali [2].

Tuttavia gli aptameri presentano anche delle limitazioni, in particolare, per quanto riguarda il loro potenziale uso terapeutico:

- la farmacocinetica e le altre proprietà sistemiche sono piuttosto variabili e spesso difficili da prevedere;
- le dimensioni ridotte li rendono facilmente eliminabili tramite filtrazione renale (breve emivita):
- se non opportunamente modificati, sono piuttosto sensibili all'azione delle nucleasi e quindi alla degradazione in siero.

Per questi motivi, dopo il processo di selezione, gli aptameri sono spesso soggetti a modifiche "post-SELEX" con lo scopo di migliorarne le proprietà generali o di dotarli di caratteristiche peculiari per un uso specifico [2]. Da un punto di vista strutturale, tali molecole spesso adottano complesse conformazioni tridimensionali che sono il risultato di una combinazione di interazioni intramolecolari di tipo Watson-Crick e di interazioni non canoniche.

Uno dei primi aptameri ad essere stato individuato è il cosiddetto TBA (Thrombin Binding Aptamer), un ligando caratterizzato da un'elevata affinità verso la trombina, una serina-proteasi coinvolta nella cascata della coagulazione, e quindi dotato di promettenti proprietà anticoagulanti [3]. Il TBA, la cui sequenza oligodeossinucleotidica è 5'-GGT-TGGTGTGGTTGG-3', adotta una particolare conformazione del DNA detta struttura G-quadruplex o quadrupla elica (Fig. 1) [4]. Se per il DNA a doppia elica le unità fondamentali sono le coppie di basi, alla base della costruzione delle strutture G-quadruplex vi sono le tetradi di G o quartetti di G (Fig. 1). La tetrade di G è una struttura macrociclica planare costituita da 4 quanine che interagiscono tra loro mediante una serie di legami idrogeno. Ciascuna base guaninica si comporta allo stesso tempo da donatore e da accettore di due legami idrogeno (legami di tipo Hoogsteen), che coinvolgono rispettivamente gli idrogeni N1-H e N2-H

di una guanina e l'azoto N7 e l'ossigeno O6 del residuo adiacente. In base alla sequenza, più tetradi di G possono sovrapporsi rendendo la struttura particolarmente stabile. La disposizione quadrata planare e la sovrapposizione di più tetradi crea una cavità centrale tra due tetradi adiacenti che è occupata da cationi monovalenti coordinati dagli atomi di ossigeno 06 delle quanine. Lo ione potassio è molto più efficace nello stabilizzare le strutture G-quadruplex rispetto ad altri cationi monovalenti. La struttura del TBA è stata determinata, in soluzione, con l'impiego della spettroscopia NMR [5] e, complessato con la trombina, mediante cristallografia a raggi X [6]. Il TBA in soluzione adotta preferenzialmente una struttura G-quadruplex monomolecolare, detta "a sedia", caratterizzata dalla presenza di due quartetti di G sovrapposti, collegati tra loro da un'ansa (loop) centrale di sequenza TGT e da due loop laterali più corti di sequenza TT. Ciascuna tetrade è caratterizzata da un'alternanza regolare di G con conformazioni glicosidiche sin e anti (Fig. 1). Secondo diversi autori, la maggior parte dei contatti DNA-proteina ha luogo a livello dei loop piccoli TT ed il TBA lega l'esosito anionico I della trombina, adottando una conformazione che differisce di poco da quella adottata nella forma libera [7].

Come nel caso di molti aptameri, uno dei principali inconvenienti associati all'uso del TBA è la sua breve emivita dovuta all'elevata sensibilità alle nucleasi che lo rende scarsamente

resistente in ambiente biologico. Per ovviare a questo problema in letteratura sono state proposte diverse modifiche riguardanti sia alterazioni dello zucchero che del legame fosfodiestereo. Ad esempio sono stati sintetizzati TBA modificati contenenti in certe posizioni 2'-deossi-2'-fluoroarabinosio [8], invece del naturale 2'-deossiribosio, oppure nucleotidi della serie L [9], invece che i nucleotidi naturali della serie D. Inoltre sono noti TBA modificati contenenti legami internucleotidici tiofosforici [10] o triazolici [11]. Sebbene la maggior parte di questi TBA modificati abbia mostrato una maggiore resistenza alle nucleasi, spesso la modifica introdotta non ha condotto ad un sensibile miglioramento dell'affinità verso la trombina e, talvolta, si è tradotta persino in un suo peggioramento. Questi risultati non dovrebbero sorprendere. Infatti, poiché gli aptameri sono il risultato finale di vari cicli di selezione, la struttura adottata è quella con la maggior affinità possibile per la molecola target ed è abbastanza probabile che una eventuale modifica della seguenza originale possa peggiorare l'interazione aptamero/target.

Nel 2005 la Food and Drug Administration americana ha approvato il primo aptamero in terapia, il pegaptanib, in grado di legare con alta affinità il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) contrastandone l'azione [12]. Per questo motivo il pegaptanib (noto con il nome commerciale di Macugen) è indicato per la degenerazione maculare senile

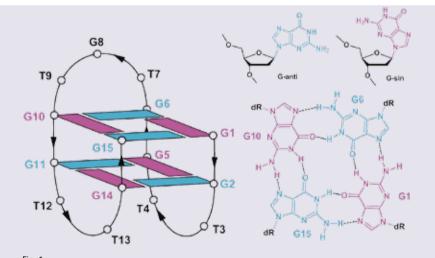
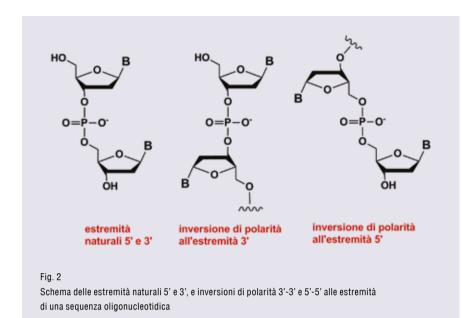


Fig. 1 Struttura schematica del TBA (a sinistra). Conformazioni glicosidiche anti e sin e struttura di un quartetto di G (a destra)



di tipo "neovascolare", una malattia provocata dalla formazione anomala di capillari al di sotto della retina. La soluzione adottata in questo caso per migliorare la resistenza dell'aptamero in ambiente biologico consiste nell'introdurre all'estremità 3' della seguenza oligodeossinucleotidica un sito di inversione della polarità con l'aggiunta di una timidina alla seguenza originale legata tramite un legame fosfodiestereo 3'-3' (Fig. 2). Grazie a questa strategia il pegaptanib è sufficientemente resistente in ambienti biologici in quanto privo dell'estremità 3' che è quella più suscettibile di degradazione enzimatica per la presenza ubiquitaria di 3'-esonucleasi. Sebbene guesta modifica chimica presenti il pregio di poter essere introdotta facilmente dal punto di vista chimico, ed inoltre, non alteri la sequenza e quindi la struttura originale, il suo effetto non è stato testato su altri aptameri con un importante interesse terapeutico, in particolare quelli in grado di adottare una struttura G-quadruplex [13].

Per colmare questa lacuna, recentemente nel nostro laboratorio abbiamo preparato e studiato otto analoghi del TBA contenenti uno o due siti di inversione della polarità alle estremità della sequenza con lo scopo di aumentarne la resistenza alle 3'-esonucleasi o ad entrambe le 3'- e le 5'-esonucleasi (Tab. 1) [14]. Per la serie caratterizzata da un solo sito di inversione 3'-3' sono stati preparati 4 analoghi del TBA, ciascuno contenente un diverso

tipo di nucleotide. Nella serie contenente due siti di inversione è stato aggiunto un ulteriore nucleotide in 5' alle sequenze della serie precedente, scegliendo quello in grado di formare una coppia di basi Watson-Crick col residuo extra all'estremità 3' (Tab. 1).

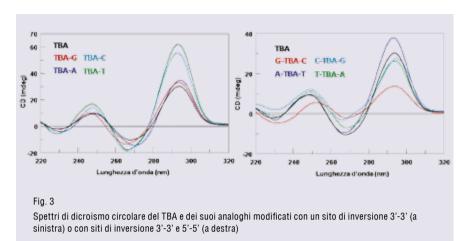
La prima questione che abbiamo affrontato è se le sequenze modificate del TBA fossero in grado di adottare strutture G-quadruplex simili a quella originale. Da questo punto di vista, la tecnica di indagine più informativa per un primo approccio è il dicroismo circolare (CD) che, nel caso della struttura G-quadruplex adottata dal TBA, dà luogo ad un

profilo caratteristico con due bande positive a 247 e 295 nm ed una negativa a 266 nm. Un confronto immediato dello spettro CD degli aptameri modificati con quello del TBA originale ci ha permesso di concludere che, a parte G-TBA-C, tutte le seguenze modificate adottano strutture G-quadruplex molto simili a quella dell'aptamero originale (Fig. 3). Il profilo CD di G-TBA-C, al contrario, presenta delle differenze significative con quello del TBA originale, che riguardano sia l'ampiezza relativa delle bande che la loro lunghezza d'onda massima. Questo dato può essere spiegato con la presenza di una struttura G-quadruplex non perfettamente somigliante alla struttura "a sedia" originale oppure con l'esistenza in soluzione di più strutture G-quadruplex in equilibrio tra loro. Il CD è una tecnica utile anche per valutare la stabilità termodinamica delle strutture registrando la variazione del segnale CD in funzione della temperatura. Dalla curva sigmoide che si ottiene si può ricavare la temperatura di fusione (T_m) corrispondente al valore al quale il 50% delle molecole si trova strutturato (G-quadruplex) e l'altra metà non strutturato (random coil). Dai valori delle $T_{\rm m}$ riportati in Tab. 1 è evidente che nella maggior parte dei casi l'introduzione di siti di inversione della polarità aumenta la stabilità termodinamica della struttura. In particolare, un singolo residuo di adenina in 3' (TBA-A) è in grado di aumentare di 12 °C la T_m della struttura G-quadruplex rispetto a quella del TBA originale, dato notevole, in particolare, se si tiene conto che è stato ottenuto con l'aggiunta di un solo nucleotide. Questo aspetto non è

Sequenze e temperature di fusione (T_m) del TBA e dei suoi analoghi

Nome	Sequenza	Tm (°C)	ΔTm
TBA	5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'	33	-
TBA-A	5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-A	45	+12
TBA-T	5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-T	41	+8
TBA-G	5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-G	38.5	+5.5
TBA-C	5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-C	37.5	+4.5
T-TBA-A	T-5'-5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-A	37	+4
A-TBA-T	A-5'-5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-T	32	-1
C-TBA-G	C-5'-5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-G	33	0
G-TBA-C	G-5'-5'-GGTTGGTGTGGTTGG-3'-3'-C	42.5	+9.5





da trascurare considerando che, in condizioni fisiologiche di forza ionica (tampone fosfato salino in cui la concentrazione di potassio non è elevata), la T_m del TBA è di soli 33 °C, una temperatura inferiore a quella del corpo umano in condizioni normali. La Tab. 1 mette anche in evidenza che mentre l'introduzione di un solo nucleotide in 3' risulta sempre in un aumento della stabilità termica, la presenza di un ulteriore nucleotide in 5' non sempre dà luogo ad una temperatura di fusione maggiore del TBA originale.

La presenza di strutture G-quadruplex per i derivati modificati è stata ulteriormente confermata mediante la registrazione di spettri di differenza termica (TDS) [15]. Lo spettro di differenza termica di un oligonucleotide si ottiene sottraendo lo spettro di assorbanza UV della specie strutturata (cioè ad una temperatura inferiore alla $T_{\rm m}$) da quello della specie non strutturata (cioè ad una temperatura superiore alla $T_{\rm m}$). Poiché i vari tipi di strutture degli acidi nucleici mostrano degli spettri TDS

caratteristici, questa tecnica è risultata utile per confermare la presenza di G-quadruplex per i TBA modificati. Secondo i dati in letteratura gli spettri TDS delle strutture G-quadruplex sono caratterizzati dalla presenza di una banda positiva a circa 275 nm ed una negativa a circa 295 nm e da differenze maggiori nella regione compresa tra 220 e 270 nm [15]. Coerentemente, gli spettri TDS normalizzati dei TBA modificati mostrano una notevole somiglianza con quello del TBA originale nella regione tra 275 e 320 nm ed apprezzabili differenze nella regione tra 220 e 270 nm (Fig. 4). Quest'ultimo dato, tuttavia, non è particolarmente sorprendente se si tiene conto del fatto che tutte le sequenze modificate contengono una o due basi in più rispetto alla sequenza originale, in grado sia di assorbire di per sé la radiazione UV che di influenzare l'assorbimento UV delle quanine coinvolte nella formazione della tetrade adiacente.

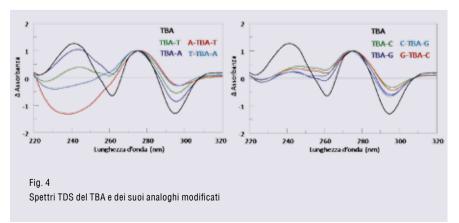
Sebbene il notevole aumento della stabilità termica tramite una modifica così modesta

possa essere considerato un dato rilevante, i risultati più interessanti sono stati ottenuti nella misurazione dell'affinità degli aptameri modificati verso la loro proteina target, la trombina, e nella valutazione della loro resistenza in ambiente biologico. L'affinità verso la trombina è stata valutata tramite il saggio di aumento del tempo di coagulazione del fibrinogeno (Prolonged fibrinogen clotting assay) che consiste nel misurare l'incremento del tempo di formazione del coaquio dovuto alla presenza dell'aptamero che rallenta la trasformazione, catalizzata dalla trombina, del fibrinogeno in fibrina [16]. In base ai dati riassunti nell'istogramma in Fig. 5 gli aptameri modificati possono essere suddivisi in tre gruppi:

- aptameri modificati caratterizzati da tempi di coagulazione migliori del TBA (TBA-A, TBA-G e T-TBA-A);
- aptameri modificati con tempi di coagulazione paragonabili a quello del TBA (TBA-C e A-TBA-T);
- aptameri modificati con tempi di coagulazione inferiori a quelli del TBA (TBA-T, G-TBA-C e C-TBA-G).

Sebbene la complessità dell'interazione aptamero/trombina e dei fattori coinvolti non ci permetta di razionalizzare completamente i dati, questo saggio ha messo chiaramente in evidenza che gli aptameri migliori (guelli del primo gruppo) condividono la presenza di un nucleotide purinico in 3', anche se, alla luce degli altri dati, questa non può essere considerata una condizione sufficiente ad incrementare l'affinità verso la trombina rispetto al TBA. Tuttavia l'aspetto più importante della nostra ricerca e l'obiettivo delle modifiche apportate alla seguenza originale riguardano la resistenza degli aptameri modificati in ambienti biologici. Per testare questa proprietà tutte le sequenze modificate sono state sottoposte ad un saggio di degradazione in siero fetale bovino, una procedura comunemente usata per valutare la capacità di oligonucleotidi di interesse terapeutico di resistere alla degradazione enzimatica da parte delle nucleasi. Successivamente, gli eventuali prodotti di degradazione sono stati analizzati tramite elettroforesi su gel di poliacrilammide.

I risultati hanno chiaramente indicato che tutti gli aptameri modificati sono resistenti alle nucleasi fino a 24 ore, mentre da dati in letteratura è noto che, nelle stesse condizioni, il TBA non modificato si degrada quasi completamente in solo un'ora [8]. I risultati ottenuti



per gli aptameri modificati contenenti entrambi i tipi di inversione della polarità non hanno indicato una maggiore resistenza all'azione enzimatica rispetto agli aptameri modificati contenenti solo un sito di inversione della polarità 3'-3'.

Analoghi del TBA contenenti siti di inversione della polarità all'interno della sequenza originale erano già stati riportati in letteratura. In particolare l'oligonucleotide 3'-GGT-5'-5'-TG-GTGTGGTTGG-3' è stato l'oggetto di diverse indagini [17]. Sebbene lo studio del suo complesso con la trombina abbia permesso di chiarire diversi aspetti dell'interazione TBA/ trombina [18], questo aptamero modificato possiede peggiori proprietà anticoagulanti rispetto al TBA ed inoltre, essendo caratterizzato da due estremità 3' non potrebbe essere resistente alla degradazione enzimatica da parte delle nucleasi. Al contrario, l'aggiunta di un ulteriore nucleotide all'estremità 3' della sequenza originale tramite un legame fosfodiestereo, quindi senza alterazioni della sequenza iniziale, ha permesso simultaneamente di rendere tutti gli aptameri resistenti alla degradazione enzimatica, migliorare l'affinità verso la trombina nel caso di TBA-A,

introdotta in una seguenza oligonucleotidica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Darmostuck et al., Biotechnol Adv. 2015, doi: 10.1016/j. biotechadv.2015.02.008.
- [2] A.D. Keefe et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2010, 9, 537.
- [3] L.C. Bock et al., Nature, 1992, 355, 564.
- [4] S. Burge et al., Nucleic Acids Res., 2006, **34**, 5402.
- [5] V.M. Marathias et al., Nucleic Acids Res., 2000, 28, 1969.
- [6] I. Russo Krauss et al., Nucleic Acids Res., 2012. 40. 8119.
- [7] V.M. Marathias et al., Nucleic Acids Res.,

- TBA-G e T-TBA-A e aumentare la stabilità termodinamica nella maggior parte dei casi. Considerando il miglioramento generale delle proprietà del TBA, l'opportuna introduzione di siti di inversione della polarità alle estremità della sequenza può essere considerata una promettente modifica post-SELEX che sarebbe interessante estendere ad altri aptameri che adottano strutture G-quadruplex [13], in particolare, se si tiene conto della semplicità con cui questa modifica chimica può essere
- 2000. 28. 1969.
- [8] C.G. Peng et al., Nucleic Acids Res., 2007, **35**, 4977.
- [9] A. Virgilio et al., ChemBioChem, 2014, 15,
- [10]M. Zaitseva et al., Biophys. Chem., 2010, 146.1.
- [11] A.M. Varizhuk et al., Eur. J. Med. Chem., 2013, 67, 90.
- [12] E.W. Ng et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006. **5**. 123.
- [13] B. Gatto et al., Curr. Med. Chem., 2009, **16** 1248
- [14] V. Esposito et al., Org. Biomol. Chem., 2014, 12, 8840.
- [15] J.L. Mergny et al., Nucleic Acids Res., 2005, 33, e138.
- [16] R. De Cristofaro et al., J. Protein Chem., 1991, **10**, 455.
- [17] L. Martino et al., Nucleic Acids Res., 2006, **34**, 6653.
- [18] I. Russo Krauss et al., Nucleic Acids Res., 2011, 39, 7858.

A simple modification in the thrombin binding aptamer improving the stability, affinity to the target and nuclease resistance

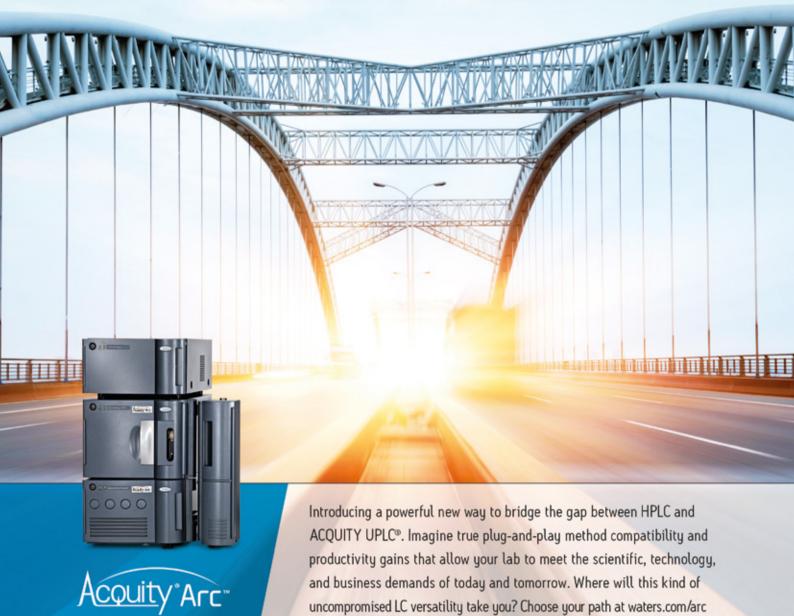
The introduction of inversion of polarity sites at the 5'- and/or 3'-end in thrombin binding aptamer (TBA) is a simple modification able to improve, at the same time, thermal stability, affinity to thrombin and nuclease resistance in biological environments.

160 Tempo di coagulazione del fibrinogeno 120 100 80 TBA-T TBA-G TBA TBAC TBA-A A-TBA-T G-TBA-C T-TBA-A C-TBA-G

Istogramma dei tempi di coagulazione del TBA e dei suoi analoghi modificati

ALDO GALEONE - VERONICA ESPOSITO ANTONELLA VIRGILIO - MICHELA VARRA RITA SANTAMARIA

YOUR EXISTING METHODS. YOUR FUTURE GOALS. GET ANYWHERE FROM HERE.



Waters

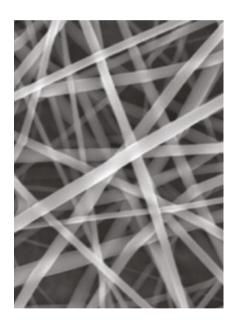
THE COTENCE OF WHAT'S POSSIBLE

PHARMACEUTICAL - HEALTH SCIENCES - FOOD - ENVIRONMENTAL - CHEMICAL MATERIALS

RAFFAELE MORELLI - MAURIZIO FIORINI - REZIO ANTONIO BUSCAROLI - ANDREA BORELLA DOI: http://dx.medra.org/10.17374/ci.2015.97.6.44

IRRAGGIAMENTO GAMMA DI NANOFIBRE

CAMPIONI DI NANOFIBRE IN POLICAPROLATTONE SONO STATI IRRAGGIATI CON RADIAZIONI GAMMA A DOSAGGI DIVERSI, ALLO SCOPO DI VERIFICARNE LA COMPATIBILITÀ CON UN PROCESSO DI TRATTAMENTO E DECONTAMINAZIONE GIÀ LARGAMENTE APPLICATO NEL CONTESTO BIOMEDICALE. LA DIMINUZIONE DEL PESO MOLECOLARE MEDIO DEL POLIMERO DOPO IRRAGGIAMENTO NON HA PREGIUDICATO L'INTEGRITÀ DELLE NANOFIBRE E ANCHE LE PROPRIETÀ TERMICHE NON SONO STATE INFLUENZATE IN MODO SIGNIFICATIVO



Il policaprolattone (PCL) è un poliestere oggetto di molti studi e ricerche per valutare le sue potenziali applicazioni nel settore biomedicale [1, 2]. Il PCL è ben solubile in alcuni solventi organici, ha un bassa temperatura di fusione e può essere facilmente miscelato con altri polimeri. Poiché è biocompatibile e riassorbibile, tra il 1970 e il 1990 è stato impiegato, tre le altre applicazioni, per produrre dispositivi a rilascio controllato di farmaci. Il suo tempo di riassorbimento è però molto lungo e quindi è stato sostituito da polilattidi e poliglicolidi in questo tipo di applicazione.

Più recentemente, il PCL è tornato ad essere oggetto di interesse nel campo dell'ingegneria tissutale. Grazie alle sue proprietà reologiche e viscoelastiche, che sono migliori rispetto ad altri poliesteri riassorbibili, il PCL può essere usato per la produzione di scaffold con varie tecniche [3, 4]. Tra queste, l'elettrofilatura permette di preparare fibre con diametri inferiori al micron ad un costo abbastanza contenuto, con cui si possono preparare scaffold fibrosi che simulano la matrice extra cellulare di molti tessuti [5]. Un aspetto critico nel processo di sviluppo di scaffold in PCL è quello legato alla sterilizzazione necessaria per garantire la sicurezza dei dispositivi da impiantare. La sterilizzazione a vapore o con ossido di etilene non appare adatta al PCL [5]. Infatti, il vapore a 121 o 115 °C ha una temperatura molto superiore a quella di fusione del PCL (59-64 °C). È noto altresì che l'ossido di etilene è parzialmente solubile in PCL e lo plasticizza, riducendone la resistenza meccanica. Per queste ragioni, la sterilizzazione con raggi gamma si presta particolarmente bene al trattamento di dispositivi realizzati in PCL, anche se in letteratura sono presenti pochi studi sugli effetti dei raggi gamma su tale materiale. Narkis et al. hanno descritto reazioni di rottura di catena e reticolazione per azione dei raggi gamma ma ad elevati dosaggi, superiori a quello richiesto per la sterilizzazione [6]. Masson et al. hanno usato dosi di 25 kGy, però irraggiando nanosfere di PCL [7]. Gorna e Gogolewski hanno studiato l'effetto di dosi da 25 kGy su poliuretani contenenti dioli a base di PCL [8]. Cottam et al. hanno studiato l'effetto di dosi da 30,8 kGy su film di PCL di spessore 0,5-1.5 mm. A fronte di una diminuzione del peso molecolare medio numerico e di un aumento del peso molecolare medio ponderale dopo l'irraggiamento, il carico di snervamento e quello di rottura dei film aumentano. La velocità di degradazione enzimatica dei film risulta invece diminuita [9]. Bosworth et al. hanno studiato per primi l'effetto dei raggi gamma su nanofibre elettrofilate a base di PCL e hanno osservato una diminuzione del peso molecolare del polimero in funzione della dose [10]. L'irraggiamento influisce negativamente sulle proprietà meccaniche: infatti alla dose di 40 kGy la resistenza a trazione diminuisce del 68%. Nel quadro di un accordo di collaborazione tra il CIRI-MAM dell'Università di Bologna e Gammarad Italia, è stato realizzato questo studio sull'irraggiamento gamma di elettrofilati realizzati in PCL. Gli obiettivi dello studio sono quelli di comprendere meglio il comportamento dei campioni di nanofibre sottoposti a dosi crescenti, per valutare un loro possibile uso in ambito biomedicale (e.g. scaffold per il rigenerazione del tessuto epider-

Attività sperimentale

Gli elettrofilati in policaprolattone sono stati utilizzati a partire da fogli in formato A4, con uno spessore di 40 micron circa. Per le prove



di irraggiamento i provini rettangolari (tagliati in formato rettangolare 6x2 cm) sono stati inseriti tra due vetrini da laboratorio per facilitarne la manipolazione e per evitare possibili danni durante le fasi di trasporto e trattamento. I trattamenti a dosaggi crescenti (10, 25 e 50 kGy) sono stati eseguiti sia in presenza di ossigeno (in aria) sia in assenza di ossigeno, chiudendo i campioni in palloni di vetro a tenuta sotto vuoto. I trattamenti sono stati esequiti presso l'impianto industriale di irraggiamento gamma di Gammarad Italia a Minerbio (Bologna). I campioni di nanofibre irraggiate sono stati caratterizzati con tecniche spettroscopiche, cromatografiche, calorimetriche e con prove meccaniche a trazione, insieme a campioni non trattati utilizzati come riferi-

Le analisi spettroscopiche sono state eseguite tramite un microscopio FTIR munito di un cristallo in germanio per micro ATR. Gli spettri Raman sono stati registrati con un microscopio Raman con laser a 532 nm. Gli spettri Raman sono stati registrati focalizzando il fascio laser su una singola fibra elettrofilata. La cromatografia per permeazione su gel (GPC) è stata utilizzata per determinare il peso molecolare medio numerico (Mn), il peso molecolare medio ponderale (Mw) e l'indice di polidispersità (PD) come rapporto Mw/Mn. Lo strumento usato per queste prove è un cromatografo munito di colonna caratterizzata da 250 mm di lunghezza, 4 mm di diametro, riempita con gel da 5 micron, cloroformio come eluente e detector a indice di rifrazione. La colonna è stata calibrata con standard di polistirene a peso molecolare noto.

Le prove calorimetriche DSC in atmosfera inerte, sono state eseguite mediante l'impiego di un flusso di azoto. Il ciclo termico impostato è il seguente: isoterma a 10 °C per 5 minuti, quindi riscaldamento a 10 °C/min. fino a 100 °C, isoterma per 2 minuti seguita dal raffreddamento a 10 °C/min. fino a 10 °C, isoterma per 5 min. e infine riscaldamento a 10 °C/min. fino a 100 °C. Sono stati considerati i dati calorimetrici misurati nella prima scansione in riscaldamento per evidenziare cambiamenti nel materiale tal quale, sotto forma di nanofibre. Successivamente, nella seconda scansione in riscaldamento, il PCL non è più sotto forma di singole fibre, ma di materiale uniforme (o bulk). La percentuale di cristallinità è stata calcolata come rapporto fra l'entalpia di fusione del campione e l'entalpia di

fusione riferita ad un policaprolattone 100% cristallino (142 J/g) riportata in letteratura [11]. Lo strumento è stato calibrato con standard a temperatura ed entalpia di fusione noti. Per la caratterizzazione meccanica delle nanofibre in PCL non è stato possibile usare dinamometri con afferraggi adatti a normali provini "macro". Infatti, a causa dello spessore molto sottile (40 micron) e per la natura stessa delle nanofibre elettrofilate, i provini vengono in tal caso parzialmente incisi o strappati già durante la fase di serraggio. Pertanto, abbiamo effettuato le misure con un analizzatore dinamico-meccanico adattato alle esigenze specifiche delle prove meccaniche considerate in questa sede, impiegando afferraggi più adatti a provini "micro" che non hanno danneggiato i campioni di nanofibre durante il serraggio. Tuttavia, per i motivi ed i vincoli descritti, sono state riprodotte prove a trazione limitatamente alla prima parte della curva sforzo-deformazione, senza raggiungere l'allungamento a rottura. I test a trazione eseguiti a tre diverse velocità di allungamento (1,5, 3 e 5 mm/min.) hanno comunque permesso di ricavare informazioni sulla risposta elastica delle nanofibre.

Osservazioni sperimentali

Il decadimento di ⁶⁰Co genera una radiazione gamma ad elevata energia, comportando l'emissione di due fotoni rispettivamente a 1,17 e 1,33 MeV. L'irraggiamento gamma a cui sono stati sottoposti i campioni considerati, utilizzato a livello industriale (fra l'altro) per la sanificazione o la sterilizzazione di materiali e prodotti, è quindi in grado di indurre la scissione dei legami covalenti nei materiali polimerici sottoposti a irraggiamento. I macroradicali formati dalle reazioni di scissione delle catene polimeriche possono ricombinarsi e formare quindi catene ramificate ed

eventualmente anche reticolate.

Queste reazioni influenzano i pesi molecolari medi Mn e Mw e la distribuzione dei medesimi pesi molecolari. La solubilità stessa risulta modificata perché le reazioni di reticolazione portano alla formazione di geli nei solventi in cui invece si scioglie il polimero iniziale.

In questo studio, nei campioni di PCL irraggiati non è stata osservata la formazione di geli. Le soluzioni in cloroformio usate per l'analisi GPC sono risultate perfettamente omogenee e la filtrazione su membrane da 0,45 micron non ha evidenziato la presenza di geli.

I pesi molecolari medi Mn e Mw e l'indice di polidispersità per i campioni di PCL irraggiati a dosi crescenti in aria e in assenza di ossigeno (sotto vuoto) sono riportati nella Tab. 1. Dall'esame dei dati sperimentali appare evidente che il peso molecolare Mn e Mw dei campioni diminuisce al crescere della dose, mentre cresce di poco la polidispersità. Mn risulta quasi dimezzato alla dose di 50 kGy. Questi risultati sono in accordo con quelli riportati in un precedente studio sull'irraggiamento di nanofibre di PCL [10]. Altri autori hanno invece riportato un aumento di Mw irraggiando film di PCL [9]. Si può spiegare questo risultato soltanto se i macroradicali formati a seguito della scissione primaria delle catene reagiscono con altre catene formando macromolecole ramificate. I risultati del nostro studio indicano quindi che l'irraggiamento gamma delle nanofibre di PCL determina prevalentemente la rottura delle catene polimeriche rispetto alla ricombinazione. Il processo di scissione di catena per azione dei raggi gamma è di tipo statistico, ovvero può essere attaccato un punto qualsiasi lungo la catena polimerica. Quelle a peso molecolare maggiore subiscono l'attacco con maggiore probabilità e così la distribuzione dei pesi molecolari risulta allargata verso i bassi pesi molecolari.

Effetto della dose crescente di raggi gamma sui pesi molecolari medi

pressione atmosferica				
Dose (kGy)	Mn (kDa)	Mw (kDa)	PD (Mw/Mn)	
0	131	227	1,7	
10	110	203	1,9	
25	88	169	1,9	
50	69	147	2,2	

^{*}i dati sono mediati su una serie di tre ripetizioni

sottovuoto			
Dose (kGy)	Mn (kDa)	Mw (kDa)	PD (Mw/Mn)
0	131	227	1,7
10	105	197	1,9
25	97	183	1,8
50	70	174	2,5

Va precisato che i test condotti a 50 kGy hanno inteso completare l'indagine sperimentale circa gli effetti limite del trattamento sul materiale, sottoponendo quest'ultimo ad uno stress da irraggiamento particolarmente intenso e di per sé non significativo dal punto di vista industriale. Infatti i dosaggi utilizzati nei servizi di sterilizzazione, e tanto più se l'obiettivo è quello della sanificazione, sono nettamente inferiori rispetto a tale valore di prova. Il confronto tra i pesi molecolari nelle prove in aria rispetto a quelle sotto vuoto in assenza di ossigeno, mostra solo piccole e poco significative differenze nei valori.

Nella Tab. 2 sono riportati i risultati delle prove di caratterizzazione termica dei campioni di PCL irraggiato. I valori nella tabella sono relativi alla prima e alla seconda scansione in riscaldamento, rispettivamente. Di solito i risultati della prima scansione sono scartati perché influenzati da differenze nella storia termica dei campioni prima dell'analisi DSC. Tali differenze sono annullate sottoponendo allo stesso ciclo termico tutti i campioni da analizzare. In questo caso, però, i campioni hanno avuto tutti lo stesso trattamento termico prima dell'analisi DSC e quindi abbiamo considerato anche i dati della prima scansione per mettere in evidenza il comportamento delle nanofibre di PCL rispetto al PCL in "bulk". L'analisi termica ha evidenziato che:

- a) la cristallinità aumenta al crescere della dose fino a 25 kGy e poi decresce a 50 kGy;
- b) le nanofibre hanno una maggiore cristallinità rispetto al PCL in "bulk";
- c) la temperatura di fusione varia di poco in funzione della dose e quindi le differenze tra i valori a dosi diverse sono poco significative;
- d) i risultati in aria e senza ossigeno sotto vuoto sono praticamente identici.

L'aumento della cristallinità con l'irraggiamento si giustifica con la diminuzione del peso molecolare delle catene, che, quindi, possono cristallizzare più rapidamente. Durante il processo di elettrofilatura delle nanofibre da soluzione, le catene possono più facilmente allinearsi a formare domini cristallini rispetto ad un processo di cristallizzazione dal fuso (2ª scansione).

Gli spettri FTIR dei campioni di nanofibre registrati con la tecnica micro ATR (micro cristallo di germanio) mostrano i picchi caratteristici del C=O dei gruppi estere (1.722 cm⁻¹, il picco più intenso dell'intero spettro) insieme ai picchi dei legami C-O nella regione 1.240-1.000 cm⁻¹ e infine i picchi dei legami C-H nella zona 2.950-2.850 cm⁻¹. Confrontando gli spettri dei campioni irraggiati in aria tra 4.000 e 650 cm⁻¹, al crescere della dose non si osservano nuovi picchi che indicano la formazione di gruppi funzionali diversi da quelli presenti nel PCL non irraggiato. La composizione chimica delle nanofibre non viene pertanto modificata dall'irraggiamento.

 Tab. 2

 Entalpia di fusione (λ), temperature di fusione (Tf) e percentuale di cristallinità (X) in funzione della dose

1 ^a scansione termica				
pressione atmosferica				
dose (kGy)	λ (J/g)	Tf (°C)	X (%)	
0	61,0	58,9	43	
10	60,9	59,8	43	
25	68,2	59,7	48	
50	62,7	59,4	44	

1 ^a scansione termica			
sottovuoto			
dose (kGy)	(J/g)	Tf (°C)	X (%)
0	61,0	58,9	43
10	59,2	59,7	42
25	66,2	59,6	47
50	63,4	59,7	45

2^a scansione termica pressione atmosferica dose (kGy) (J/g) Tf (°C) X (%) 0 41,0 54,8 29 10 40,1 54,9 28

55 1

55,1

32

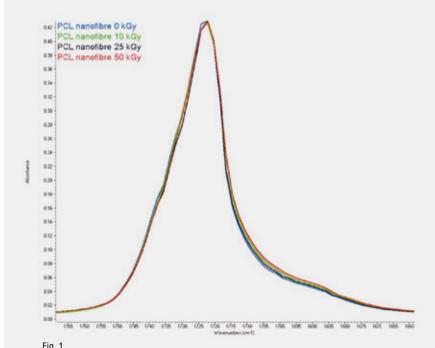
32

2^a scansione termica sottovuoto dose (kGy) (J/g) Tf (°C) X (%) N 41 0 54.8 29 10 40,2 28 25 45.8 55.0 32 50 46,7

44.9

44,9

25



Espansione della zona del C=O degli spettri FTIR (assorbanza vs lunghezza d'onda) dei campioni di nanofibre di PCL irraggiati in aria a dosi crescenti

^{*}i dati sono mediati su una serie di tre ripetizioni



Espandendo singole zone dello spettro si possono evidenziare piccole differenze nella banda del C=O a 1.722 cm⁻¹. Come si può osservare dalla Fig. 1, negli spettri espansi si nota una spalla a circa 1.690 cm⁻¹ più evidente nel campione trattato a 50 kGy e ben poco evidente nel campione non irraggiato. La spalla ha intensità confrontabile nei campioni a 10 e 25 kGy. Nello spettro del campione trattato in assenza di ossigeno a 50 kGy la spalla è ancora più evidente, come si può osservare negli spettri FTIR riportati in Fig. 2. I dati disponibili non consentono al momento di determinare esattamente le cause della reazione, ma essi suggeriscono la possibilità che l'ossigeno sia coinvolto nel processo di rottura delle catene. Negli spettri Raman di campioni irraggiati a dosi crescenti non sono stati evidenziati nuovi picchi, quindi sono confermati i risultati ottenuti con l'analisi micro FTIR. La spettroscopia Raman può comunque dare in più indicazioni sulle fasi cristallina e amorfa, grazie a bande sensibili all'organizzazione spaziale delle catene polimeriche. Le bande del PCL utili per questa analisi sono diverse, in particolare alcune bande strette a 1.720, 1.470-1.415, 1.303-1.281, 1.107-1.003 e 912 cm⁻¹ sono caratteristiche della fase cristallina [12]. Una banda allargata a 868 cm⁻¹ è invece associata alla fase amorfa [12]. In particolare, le bande a 1.303-1.281 cm⁻¹ sono quelle caratteristiche del moto di "wagging" dei gruppi -CH₂-. La Fig. 3 mette a confronto questa porzione dello spettro Raman dei campioni di nanofibre di PCL trattate a dosi crescenti (le bande caratteristiche del wagging cadono a 1.307 e 1.285 cm⁻¹ nei nostri spettri). Le differenze di intensità della banda a 1.285 cm⁻¹ sono in linea con i valori di cristallinità misurati con l'analisi calorimetrica.

La Fig. 4 riporta infine le curve sforzo deformazione registrate, usando l'analizzatore dinamico-meccanico come dinamometro adatto a misurare le forze applicate a campioni di piccole dimensioni. Questa puntualizzazione è importante perché i dati che abbiamo raccolto in questa modalità sperimentale possono non essere direttamente correlabili a quelli ottenibili con un dinamometro. Le curve dei campioni irraggiati in aria si discostano maggiormente dalla curva del campione non irraggiato e lo scostamento aumenta con la dose. Al contrario, i campioni irraggiati in assenza di ossigeno riescono a mantenere quasi inalterata la loro rigidità anche a dosaggi

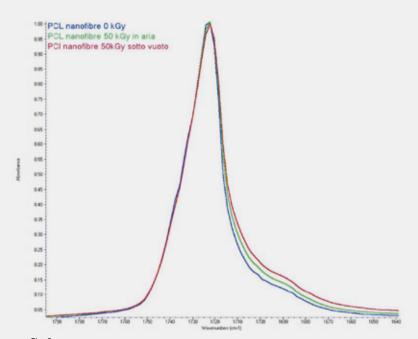


Fig. 2
Espansione della zona del C=O degli spettri FTIR (assorbanza vs lunghezza d'onda) dei campioni di nanofibre di PCL irraggiati a 50 kGy in aria e sottovuoto

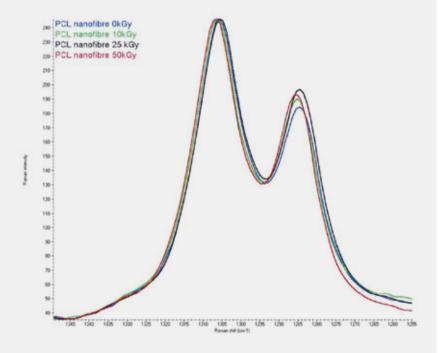


Fig. 3
Espansione della regione dello spettro Raman (intensita vs lunghezza d'onda) caratteristica dei picchi di "wagging" dei gruppi -CH₂- per i campioni di nanofibre di PCL irraggiati in aria a dosi crescenti

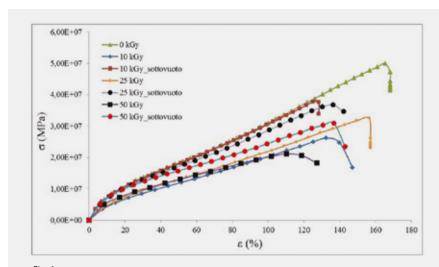


Fig. 4
Curve sforzo/deformazione per elettrofilati irraggiati in aria e sottovuoto (velocità di deformazione 5 mm/min.)

doppi rispetto a quelli necessari per la sterilizzazione prevista dalla farmacopea (Ph.Eur) avente 25 kGy come dose minima.

Conclusioni

Questo studio sull'irraggiamento gamma di nanofibre di policaprolattone ha confermato l'effetto di attivazione di reazioni di rottura delle catene polimeriche con consequente diminuzione del peso molecolare. L'effetto diventa più marcato mano a mano che la dose applicata aumenta. La caratterizzazione spettroscopica con microscopia Raman e FTIR non ha evidenziato variazioni della composizione chimica delle nanofibre anche a dosi elevate di 50 kGv. L'analisi calorimetrica ha rivelato alcune piccole variazioni della cristallinità e della temperatura di fusione del PCL in funzione della dose applicata. La presenza o meno di ossigeno durante l'irraggiamento non ha influenzato le proprietà delle nanofibre, se non per quanto riguarda l'andamento delle curve sforzo-deformazione a trazione. Infine, anche dosi di 50 kGy non hanno pregiudicato l'integrità delle nanofibre, ricordando ancora una volta che tale dosaggio è stato considerato solo come condizione di stress del materiale, essendo esso largamente superiore ai valori standard per processi industriali di sterilizzazione.

I dati raccolti finora indicano la compatibilità dell'irraggiamento gamma con le necessità di sterilizzazione di nanofibre a base di PCL.

Questo risultato è importante perché il pieno sviluppo di nuove applicazioni di materiali avanzati nel settore biomedicale implica lo studio e la definizione di adeguati processi di sterilizzazione, efficaci ed affidabili. Gli studi di laboratorio per la caratterizzazione del comportamento in vitro di nanofibre possono avvalersi di metodi di abbattimento della contaminazione microbica mediante trattamenti superficiali con raggi UV o immersione in etanolo, che non sono tuttavia comparabili con i processi considerati in questa sede e normati per i dispositivi medici. La ricerca qui esposta, di cui sono stati presentati alcuni risultati, potrà prosequire con ulteriori studi sulle proprietà meccaniche delle nanofibre, specialmente in relazione ad ambiti di utilizzo che richiedano particolari prestazioni in termini di resistenza ai carichi. D'altro canto, per altre applicazioni (quali ad esempio quelle orientate a prodotti capaci di supportare il rilascio di principi attivi), le prove eseguite forniscono esiti che incoraggiano a proseguire nella sperimentazione, in vista di interessanti possibili evoluzioni sui prodotti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C.G. Pitt, Poly-gamma-caprolactone and its copolymers, in Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, M. Chasin, R. Langer (Eds.), Marcel Dekker, New York, 1990, 71.
- [2] R. Chandra, R. Rustgi, Progr. Polym.

- Sci., 1998, 23, 1273.
- [3] A. Luciani *et al., Biomaterials*, 2008, **29**, 4800
- [4] M.A. Woodruff, D.W. Hutmacher, *Prog. Polym. Sci.*, 2010, 35, 1217.
- [5] L. Bosworth, *Nano Biomaterials*, 2008, **1**, 263
- [6] M. Narkis et al., Polymer, 1985, 26, 50.
- [7] V. Masson *et al., Biomaterials*, 1997, **18**(4), 327.
- [8] F. Gorna, S. Gogolewski, *Polym. Degrad. Stabil.*, 2003, **79**, 465.
- [9] E. Cottam et al., Med. Eng. Phys., 2009, 31, 221.
- [10]L.A. Bosworth *et al., J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 2012, **50**, 870.
- [11] T. Elzein et al., J. Coll. Interf. Sci., 2004, 273, 381.
- [12]G. Kister et al., Polymer 2000, 41, 925.

Nanofibres Gamma Irradiation

Samples of polycaprolactone nanofibers have been irradiated with gamma rays at different dose, in order to verify their compatibility with a treatment and decontamination process, already widely applied in the biomedical context. The average molecular weight decreased after irradiation, but nanofibers did not lose their integrity. Chemical structure and thermal properties of polymer were not significantly affected.

RAFFAELE MORELLI¹ - MAURIZIO FIORINI¹ REZIO ANTONIO BUSCAROLI² - ANDREA BORELLA²

¹CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA INDUSTRIALE MECCANICA AVANZATA E MATERIALI, CIRI-MAM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

²GAMMARAD ITALIA SPA (ORA STERIGENICS ITALY)

ABORELLA@STERIGENICS.COM

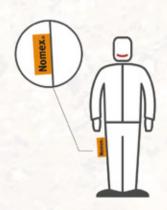


Nuovo DuPont™ Nomex® MHP. Il nostro miglior tessuto protettivo multi-rischio in assoluto.

Nato dalla nostra ricerca costante di miglioramento, il nostro tessuto Nomex® MHP offre un'eccellente protezione da calore e fuoco, archi elettrici e piccoli schizzi di metallo fuso – in un unico indumento duraturo e confortevole. L'etichetta arancione sugli abiti da lavoro Nomex® MHP garantisce all'utente che contengono il tessuto DuPont™ Nomex® e soddisfano severi standard di qualità per l'uso multirischio.



Per maggiori informazioni visitate il nostro sito web www.nomex.co.uk/solutions



MICHAEL J. DAVIES
DOI: HTTP://DX.MEDRA.ORG/10.17374/CI.2015.97.6.50

SULFUR AND SELENIUM IN OXIDATION PROTECTION

SELENIUM IS AN ESSENTIAL TRACE ELEMENT AND PLAYS A KEY ROLE IN SOME PROTEINS THAT REMOVE RADICALS AND OXIDANTS AND THEREBY REDUCE OXIDATIVE STRESS. THIS ARTICLE HIGHLIGHTS THE POTENTIAL OF SELENIUM COMPOUNDS IN MODULATING DAMAGE INDUCED BY RADICAL AND MOLECULAR OXIDANTS IN INFLAMMATION AND DISFASE



Introduction

Mammals have an absolute requirement for selenium. This is usually present in plasma at between 70-140 $\mu g/L,$ with this acquired through food or supplements in either organic (e.g. seleno-L-methionine, Se-methylseleno-L-cysteine, seleno-L-cysteine, selenocystine) or inorganic forms (e.g. selenite, selenate).

Seleno-L-methionine is the predominant form in most diets [1]. Deficiency (intake <20 µg/ day) is associated with an increased incidence of some cancers, infections, Alzheimer's and Parkinson's diseases, decreased function of the immune system and thyroid, and male infertility [2]. Severe deficiency is strongly associated with fatal cardiomyopathy (Keshan's disease [2]). Supplementation does not show benefit against prostate cancer in selenium-deficient men, and may even increase risk [3]. High plasma selenium (>140 µg Se/L) has also bee associated with an increased risk of type 2 diabetes, though this is not universally agreed upon [4]. Both low and high selenium levels therefore appear to have potential risks. Most selenium is incorporated into selenoproteins, via a coding system that allows incorporation of seleno-L-cysteine (Sec) into certain enzymes [2]. In contrast, selenomethionine (SeMet) is incorporated into proteins in a random manner in place of Met, and dependent on the amino acid levels. Humans express >25 selenium-containing proteins with a range of tissue and cell distributions [2]. Well-characterised species include glutathione peroxidase (GPx), thioredoxin reductase (TrxR), selenoprotein P and some isoforms of methionine sulfoxide reductases (Msrs). Each of these is linked with defences against oxidative stress, including direct detoxification (GPx, TrxR, selenoprotein P), and repair (Msrs). Selenoproteins K, M, N, and H have also been linked to redox homeostasis [5].

Sulphur species critical to human health, with the major in vivo pools being the tripeptide glutathione (GSH; γ-Glu-Cys-Gly) and protein-bound cysteine (Cys), cystine and methionine (Met). GSH is usually present in cells at 2-10 mM, with cytosolic and mitochondrial protein-bound thiols being ~40 mM and 70-90 mM respectively [6, 7]. Extracellular thiol levels are lower, with the plasma low-molecular-mass pool being <25 μM and protein thiols ~600 µM (mainly Cys34 of HSA) [7]. Major contributors to the cellular protein pool are thioredoxins, glutaredoxins and peroxiredoxins [8-10], all of which are involved in oxidative defence and redox homeostasis. The cellular selenol pool is low, with the major selenoenzyme GPx 2 µM [11].

Inflammation and oxidant formation

Oxidants are generated continually in aerobic biological systems as a result of respiration and normal physiological processes (Fig. 1). These species can be formed at elevated levels during disease and aging [12]. Some of these species are generated intentionally to carry out biological functions (e.g. peroxidases, NADPH oxidases, nitric oxide synthases, lipoxygenases and prostaglandin synthases) whereas in other cases oxidants are formed as byproducts (e.g. by monoamine oxidases) or accidentally (electron leakage from mitochondria) [12].

Stimulated leukocytes (white blood cells) use enzyme complexes including NADPH oxidases (NOxs, particularly NOX-2) and nitric oxide synthases to generate radicals and two-electron oxidants (Fig. 2) [12-16]. These oxidants are critical to the human immune response and are powerful bacteriostatic or bactericidal agents [17], but can also damage host tissue [18], especially when the immune system is inappropriately stimulated. Consequently chronic inflammation is strongly associated with many human pathologies involving inflammation (e.g. cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis, asthma, cystic fibrosis, Alzheimers and Parkinson's disea-

This article has been presented at WSeS-4 Congress, Perugia April 20th-21st 2015



ses, some cancers etc.), and involves a wide variety of different oxidants often generated concurrently (Fig. 2).

Antioxidant and protective systems

Oxidant formation in biological systems is tightly regulated and controlled by defensive and repair systems (Fig. 3). Despite this, oxidative

damage is widespread in most organisms [12], with this due to increased oxidant generation, a failure or decrease in defence systems, or both. This imbalance is often termed "oxidative stress" [19].

Many of these protective systems require sulfur or selenium. Selenium is typically more reactive with oxidants due to its more favourable redox and nucleophilic properties [20]. At physiological pH (7.4), thiols (RSH) are usually present in the less-reactive neutral form (cf. pK_a for Cys of ~8.7, though this varies considerably) whereas selenols (RSeH) are usually present as the anion (RSe⁻, pK₂ 5.2) [21]. Thus sulfur- and selenium- species should readily scavenge oxidants, and provide protection against inflammation-induced damage; this is briefly reviewed below with an emphasis on selenium species (see also [22, 23]).

Electron transport chains (mitochondria, endoplasmic reticulum, plasma

Endogenous

membrane)

Heme protein / enzyme reactions

Peroxidases

Nitric oxide synthases

NADPH oxidases

Xanthine oxidase

Prostaglandin synthases

Autooxidation of glucose, thiols,

catecholamines, metal ions

Lipoxygenases

Exogenous

Radiation (high energy, UV, visible light

+ sensitizer, thermal)

Sulphur oxides

Nitrogen oxides

Particulates (e.g. diesel particles)

Mineral fibres and dusts (e.g. asbestos)

Ozone

Oxidised foodstuffs

Metabolism of chlorinated hydrocarbons,

drugs, nitro compounds, paracetamol,

ethanol

Fia. 1 Examples of endogenous and exogenous factors that result in oxidation formation

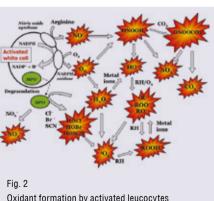






Fig. 3 Damage removal and repair systems in cells

Oxidative chemistry of sulfur and selenium compounds

Rate constants have been determined for reaction of oxidants with many sulfur- and selenium-species. For low-molecular-mass compounds, the rate constants, k, for selenium species are typically 10- to 100-fold greater than for their sulfur analogues (Figs. 4, 5). With proteins other factors such as structure, environment and local amino acid interactions can modulate reactivity [24].

SeMet reacts with ONOOH with a rate constant that is comparable to that for Cys, and higher than for Trp or Met (Fig. 4) [25]. SeMet can therefore compete effectively for ONOOH with other targets when present at similar concentrations. The major product is the selenoxide, SeMetO (analogous to a sulfoxide). It should be noted however that SeMet levels in vivo are lower than most biological targets.

HOCI reacts with SeMet with $k = 3.2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ [26], ~10-fold higher than for Met, and similar to Cys [27]. HOSCN and secondary chloramines (RNHCI, generated from HOCI and amines) also react with SeMet faster than Met (Fig. 5) [23, 28, 29]. The major products are the selenoxide and sulfoxide respectively, though with HOCI dehydroselenomethionine is also formed [30]. Photochemical systems, H_2O_2 , and amino acid- and protein-bound hydroperoxides also convert SeMet to SeMetO [31, 32].

Reaction of Met and SeMet with HO° occurs at diffusion-controlled rates [33, 34], with formation of short-lived adducts that decay to the radical-cations (Met*+ or SeMet*+). Hydrogen atom abstraction at neighbouring C-H bonds also occurs with Met, and to a lesser extent for SeMet [33-35]. The radical-cations can be stabilised via 3-electron bonds with suitable N or O atoms, or S or Se atoms of another parent molecule. This stabilisation is greater for Se-Met*+, with this resulting in a ~300-fold increase in lifetime [36], which results in significant

Compound	k / M ⁻¹ s ⁻¹ (seleno compound)	k/M ⁻¹ s ⁻¹ (sulphur analogue)
Selenocysteine (Sec)	(1.6 ± 0.1) × 10 ⁵	(2.4 ± 0.1) x 10 ³
Sec methyl ester	(1.3 ± 0.2) × 10 ⁵	$(3.8 \pm 0.3) \times 10^3$
Selenocysteamine	(1.1 ± 0.1) × 10 ⁵	(2.1 ± 0.1) x 10 ³
3-Selenopropionic acid	(1.1 ± 0.1) × 10 ⁵	ND
Selenomethionine (SeMet)	(2.4 ± 0.1) × 10 ³	(1.8 ± 0.1) x 10 ²
Selenotalose (SeTal)	(2.3 ± 0.2) × 10 ³	ND
Selenogulose (SeGuli)	(2.2 ± 0.2) × 10 ³	(1.9 ± 0.05) x 10 ²
3-(Selenomethyl)cysteine	$(1.8 \pm 0.1) \times 10^3$	ND
3,3'-Diselenodipropionic acid	$(1.1 \pm 0.1) \times 10^3$	ND
3,3'-Diselenocysteine methyl ester	(650 ± 60)	ND
Selenocystamine	(540 ± 50)	ND

Fig. 4
Second order rate constants for the reaction of ONOOH with seleno compounds and sulphur analogues (from [42])

reaction with $\rm O_2$, and SeMetO formation. With Met*+, other reactions such as decarboxylation occur, with this limiting reaction with $\rm O_2$ and MetO formation [37]. SeMet may therefore be a more effective antioxidant against radical-mediated damage than Met [36].

Selenols and thiols

Kinetic data for free selenols (RSeH) is limited due to their rapid auto-oxidation to diselenides (RSeSeR). Computational studies suggest only small (~3-fold) differences between thiols and selenols [38], whereas experimental data for Sec and Sec-containing peptides indicate that these are 16-100 fold faster than for thiols (Fig. 5) [28, 39]. ONOOH also exhibits higher reactivity with selenols compared to thiols (Fig. 4) [40-42]. The active site Sec of GPx is more reactive than parent Sec, with k for H conoon, and HOSCN being 10^{5} - 10^{7} M $^{-1}$ s $^{-1}$ [28, 43-45]. These higher rate constants has been ascribed to hydrophobic effects and hydrogen bonding interactions [46].

Reaction of thiols with HO* occurs at the diffusion limit [47] and selenols are likely to do likewise. The phenoxyl radical from *N*-Ac-Tyr-amide oxidises Sec and selenium-substituted glutathione, GSeH, ~1,000-fold faster than for Cys [48]. Tyr phenoxyl radicals on insulin react with Sec with lower rate constants, and GSeH is slower still, though these are still ~400-fold faster than for GSH [48]. Selenols are therefore potent scavengers of protein-bound radicals, with rate constants similar to those of ascorbate and urate [48, 49].

With two-electron oxidants (e.g. ONOOH and HOCI), thiols give sulfenic acids (RSOH) [50], and selenois are believed to yield selenenic acids (RSeOH). In some cases, intermediates

(e.g. RS-Cl and RSeCl) may be formed that undergo rapid subsequent hydrolysis. RSOH and RSeOH react further to give disulfides/diselenides (RSe-SeR), mixed seleno-sulfur species (RSe-SR), and oxyacids (i.e. sulfinic, RSO₂H; sulfonic, RSO₃H; seleninic RSeO₂H; selenonic, RSeO₃H) [51]. These reactions are particularly rapid for selenium species in aqueous solution [52], but selenenic acids have been detected in organic solvents [53], and in the active site of bovine GPx1, probably as a result of steric shielding [54]. Selenonic (RSeO₃H) acid undergoes fragmentation to give dehydroalanine (DHA) and selenite [51].

One-electron oxidation of RSH gives thiyl radicals (RS*) which have a complex chemistry, including reversible reaction with O_2 to form a peroxyl radical [55], and with GS $^-$ to form GSSG* $^-$ [56]. The latter undergoes rapid electron transfer with O_2 to give $O_2^{\bullet^-}$ [57]. Thiyl radicals can abstract hydrogen atoms from suitable C-H bonds, [58], with this resulting in damage propagation. Thiyl radical dimerization generates reducible protein disulphide cross-links [59, 60]. Thiyl radicals can also undergo reversible addition to fatty acid double bonds, which can lead to *cis-trans* isomerisation that can perturb cellular metabolism, membrane structure and signalling [61].

Selenyl radicals (RSe*) formed from selenols are less reactive and have a lower reduction potential than RS*, and hence do not readily abstract hydrogen atoms [62]. Evolution may therefore have favoured (energetically-costly) Sec residues in proteins as a means of protecting proteins from damage by unwanted thiyl radicals [62, 63].

Thiyl radicals can undergo desulfonisation to

form dehydroalanine (DHA), providing an alternative route to this species [58, 64]. This may be of biological relevance, as DHA can undergo Michael addition with thiols to form thioether adducts [65].

These have been detected in lens proteins, where protein catabolism is minimal, with the amounts correlating with the incidence and severity of age-related cataract [66].

Diselenides and disulfides

Disulfide and diselenide oxidation is slower than for thiols/selenols and thio-/seleno- ethers [39, 41], but this may be important in the depletion of GSH and mitochondrial α -lipoic acid and α -lipoamide [41, 67].

Diselenides have been examined as pro-drugs for selenols and selenoethers as antioxidants and GPx mimetics [68]. In contrast, HOCl and HOBr react readily with disulfides [27, 69, 70], and one electron oxidation of disulfides by HO° occurs at diffusion controlled rates [47].

Disulfide oxidation by H_2O_2 [71], 1O_2 [72] and ONOOH [73] gives mono- (RS(0)SR) and di-oxides (RS(O2)SR). The mono-oxides are weak oxidants that can oxidise thiols and disrupt zinc-sulfur clusters [74, 75], as well as inducing thionylation of proteins [76]. The latter can inhibit kinases modulate cell signalling [77]. Diselenide oxidation by two-electron oxidants is also slow and limited kinetic data is available [42]. Both GSeSeG and other diselenides consume H₂O₂ via enzyme-coupled reactions that can prevent oxidant-induced damage in vitro [78, 79]. This is unlikely to be due to direct H₂O₂ reaction, as this is slow, with a stabilised selone species (RC=Se) being the reactant: the latter may arise via diselenide re-

Substrate	k (HOSCN+RSeH)		k (HOSCN+RSH)	
	M ⁻¹ s ⁻¹	Difference	M ⁻¹ s ⁻¹	
Selenocysteine / Cysteine	1.24 x 10 ⁶	16-fold	7.8 x 10 ⁴	
Selenocystamine / cystamine	5.8 x 10 ⁶	100-fold	5.8 x 10 ⁴	
γ-Glu-Sec-Gly / GSH	1.7 x 10 ⁶	68-fold	2.5 x 10 ⁴	
Selenomethionine / methionine	2.8 x 10 ³		<< 10 ³	

Second order rate constants for the reaction of HOSCN with seleno compounds and sulphur analogues (from [28, 39])



duction by GSH [80]. Non-bonding interactions between Se and nucleophiles can modulate this reactivity [81, 82].

Selenocystine reacts with H0 $^{\circ}$ with k 8.1x10 9 M $^{-1}$ s $^{-1}$ [34], and 3,3 -diselenodipropionic acid reacts with a model peroxyl radical (CCl $_3$ 00 $^{\circ}$) with similar rate constants to those for α -tocopherol and ascorbate, suggesting that diselenides may be effective scavengers [83].

These reactions involve a radical-cation (RSe-SeR*+) that can be stabilised by carboxylates [34]; these species are stabilised relative to the disulfides, and have slower first order decay rate constants [34].

Recycling and repair of selenium and sulfur oxidation products

The initial products of thiol and selenium oxidation are often easily reduced back to the parent, though over-oxidation can occur. This reversibility can result in catalytic activity.

MetSO is not reduced rapidly by thiols, but is recycled by the methionine sulfoxide reductase enzyme family (Msrs) [84, 85]. These enzymes are stereospecific, with MsrA and B reducing the S and R stereoisomers respectively. MsrA can reduce free and protein-bound MetSO, though with a preference for the latter. MsrB reduces peptide-bound MetSO particularly on unfolded proteins. A third Msr from E. coli reduces free, but not peptide-bound MetSO; isotype is however limited to prokaryotes or unicellular eukaryotes [85]. Selenoxides are more readily reduced than sulfoxides, and this is the basis for GPx mimetic activity, in which oxidation is followed by reduction by 2 GSH equivalents to give the parent selenium compound and GSSG [68]. SeMetO is reduced by Cys, ascorbic acid and some drugs [86], as well as the thioredoxin/thioredoxin reductase system [32].

Selenols and thiols

Many protective enzymes contain active site Cys residues (e.g. peroxiredoxins, thioredoxins, glutaredoxins) and utilise the high reactivity of Cys to remove oxidants. With 2-Cys peroxiredoxins, initial conversion of the catalytic Cys to a sulfenic acid is followed by rapid reaction with a neighbouring (resolving) Cys to give a disulphide. This is then efficiently reduced by the Trx/TrxR/NADPH system. GPx and TrxR [87] use a Sec residue to rapidly reduce H_2O_2 (with GPxs) or disulfides, hydroperoxides [10, 32, 87, 88] and HOSCN (for TrxR) [89]. Mutation of the Sec residue in TrxR to Cys decreases its ability to detoxify oxidants [90].

Over-oxidation of sulfenic acids gives sulfinic (RSO $_2$ H) and sulfonic acids (RSO $_3$ H). Most sulfinic acids are irreversible products but some, including those in peroxiredoxins, can be reduced by sulfiredoxin [91]. In contrast, sulfonic acid formation is irreversible [92]. Sec is more resistant to over-oxidation than Cys, as both the selenenic (RSeOH) and seleninic (RSeO $_2$ H) acids are readily reduced by free thiols [52, 93]. This may be a further evolutionary advantage for using Sec in proteins [93].

Diselenides and disulfides

Disulfides are readily reduced by glutathione reductases (GR), Trxs, glutaredoxins, disulfide isomerases and TrxR. GR is the major enzyme responsible for reducing GSSG to GSH [94], whereas Trx reduces protein disulfides [95]. Both enzymes employ utilise a Cys-X-X-Cys motif [95]. Mammalian TrxRs utilise a similar principle but contain a Gly-Cys-Sec-Gly motif [96, 97], allowing the reduction of a greater range of substrates. The efficacy of TrxR is at least partly due to the increased nucleophilicity of RSe- compared to RS- [62], and mutation of the Sec to Cys decreases the disulfide reductase activity of TrxR [90, 98].

Conclusions

The redox chemistry of sulfur- and selenium-containing compounds is critical to maintaining a redox balance in living organisms. Recent data indicate that low molecular mass selenium-containing compounds offer significant potential as protective agents due to their favourable kinetic, nucleophilic and reduction / recycling properties, and may have significant therapeutic potential in a range of inflammatory diseases where one- and two-electron oxidants may contribute to the disease pathology.

Acknowledgements

The author is grateful to his many collaborators who have contributed to the work reported in this mini-review, and also to the Novo Nordisk Foundation (Laureate research grant NNF130C0004294), the SeS Redox and Catalysis network, and EU COST Action CM1201 for support.

REFERENCES

- [1] B. Gammelgaard *et al., Anal. Bioanal. Chem.*, 2011, **399**, 1743.
- [2] L.V. Papp *et al.*, *Antioxid. Redox. Signal.*, 2010, **12**, 793.
- [3] A.R. Kristal et al., J. Nat. Canc. Inst.,

- 2014, **106**, djt456.
- [4] M.P. Rayman *et al.*, *PLoS One*, 2012, **7**, e45269.
- [5] V.M. Labunskyy et al., Physiol. Rev., 2014. 94. 739.
- [6] M.P. Murphy, Antioxid. Redox. Signal., 2012. 16, 476.
- [7] L. Turell *et al., Free Radic. Biol. Med.*, 2013, **65**, 244.
- [8] C.H. Lillig, A. Holmgren, *Antioxid. Redox. Signal.*, 2007, **9**, 25.
- [9] C. Berndt *et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007, **292**, H1227.
- [10] S.G. Rhee *et al.*, *Biofactors*, 1999, **10**, 207.
- [11] K. Takahashi, H.J. Cohen, *Blood*, 1986, 68, 640.
- [12] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, Free radicals in biology & medicine, 5th ed., Oxford University Press, Oxford, 2015.
- [13] B.M. Babior, Am. J. Med., 2000, 109, 33.
- [14] M.J. Davies *et al., Antiox. Redox. Signal.*, 2008, **10**, 1199.
- [15] R. Radi, *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**, 26464.
- [16] W.H. Koppenol *et al., Dalton Trans.*, 2012, **41**, 13779.
- [17] S.J. Klebanoff *et al.*, J. Leukoc. Biol., 2013, **93**, 185.
- [18] A.L. Chapman *et al., J. Biol. Chem.*, 2002. **277**. 9757.
- [19] H. Sies, Am. J. Med., 1991, 91, 3C.
- [20] R.J. Hondal *et al., Antiox. Redox. Signal.*, 2013, 18, 1675.
- [21] C. Jacob *et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2003, **42**, 4742.
- [22] L. Carroll *et al.*, *Free Radic. Res.*, 2015, **49**. 750.
- [23] L. Carroll *et al., Free Radic. Biol. Med.*, 2015, **84**, 279.
- [24] P. Nagy *et al., J. Biol. Chem.*, 2011, **286**, 18048.
- [25] B. Alvarez et al., J. Biol. Chem., 1999, **274**. 842.
- [26] C. Storkey *et al., Chem. Res. Toxicol.*, 2012, **25**, 2589.
- [27] C. Storkey et al., *Free Radic. Biol. Med.*, 2014. **73**, 60.
- [28] O. Skaff *et al.*, *Biochem. J.*, 2012, **441**, 305
- [29] A.V. Peskin, C.C. Winterbourn, *Free Radic. Biol. Med.*, 2001, **30**, 572.
- [30] J.L. Beal *et al.*, *Biochemistry*, 2009, **48**, 11142.
- [31] R.J. Krause *et al., Chem. Res. Toxicol.*, 2006, **19**, 1643.

- [32] A. Suryo Rahmanto, M.J. Davies, *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, **51**, 2288.
- [33] K.O. Hiller *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2734.
- [34] B. Mishra *et al., J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 1894.
- [35] B. Mishra *et al., J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 7709.
- [36] K.I. Priyadarsini, B. Mishra, *Radiat. Phys. Chem.*, 2008, **77**, 1294.
- [37] C. Schoneich, *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, **1703**, 111.
- [38] B. Cardey, M. Enescu, *Chemphyschem*, 2005, **6**, 1175.
- [39] O. Skaff *et al.*, *Biochem. J.*, 2009, **422**, 111.
- [40] W.H. Koppenol *et al., Chem. Res. Toxicol.*, 1992, **5**, 834.
- [41] M. Trujillo, R. Radi, *Arch. Biochem. Biophys.*, 2002, **397**, 91.
- [42] C. Storkey *et al., Free Radic. Biol. Med.*, 2016, in press.
- [43] G. Takebe et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 41254.
- [44] K. Briviba *et al., Chem. Res. Toxicol.*, 1998, **11**, 1398.
- [45] S. Padmaja *et al., Arch. Biochem. Biophys.*, 1998, **349**, 1.
- [46] B. Cardey, M. Enescu, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**, 673.
- [47] G.V. Buxton et al., *J. Phys. Chem. Ref.* Dafa, 1988, **17**, 513.
- [48] D. Steinmann *et al.*, *Biochemistry*, 2008, **47**, 9602.
- [49] J.M. Gebicki *et al., Amino Acids*, 2010, **39**, 1131.
- [50] L. Turell *et al., Biochemistry*, 2008, **47**, 358.
- [51] C.S. Cho *et al.*, *Antioxid. Redox. Signal.*, 2010, **12**, 1235.
- [52] R.J. Hondal, E.L. Ruggles, *Amino Acids*, 2011, **41**, 73.
- [53] Z. Zielinski *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 1570.
- [54] F. Li et al., Free Radic. Biol. Med., 2014, **76**, 127.
- [55] X.J. Zhang *et al., J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 6541.
- [56] R. Zhao *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 12010.
- [57] R.L. Willson, *J. Chem. Soc. D-Chem. Commun.*, 1970, 1425.
- [58] T. Nauser *et al., J. Phys. Chem.* B, 2012, **116**, 5329
- [59] D.A. Armstrong, Applications of pulse-

- radiolysis for the study of short-lived sulfur species, in "Sulfur-Centered Reactive Intermediates in Chemistry and Biology", C. Chatgilialoglu, K.D. Asmus (Eds.), 1990, **197**, 121.
- [60] P. Wardman, C. Von Sonntag, *Biothiols*, Pt A, 1995, **251**, 31.
- [61] C. Chatgilialoglu *et al., Chem. Rev.*, 2014, **114**, 255.
- [62] T. Nauser *et al., Amino acids*, 2012, **42**,
- [63] T. Nauser *et al.*, *Biochemistry*, 2014, **53**, 5017.
- [64] O. Mozziconacci *et al., J. Phys. Chem. B*, 2011, **115**, 12287.
- [65] B.N. Naidu *et al., J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 10098.
- [66] M. Linetsky *et al., Exp. Eye Res.*, 2004, **79**, 499.
- [67] L. Packer *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.*, 1995, **19**, 227.
- [68] L. Orian, S. Toppo, *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, **66**, 65.
- [69] D.I. Pattison, M.J. Davies, *Chem. Res. Toxicol.*, 2001, **14**, 1453.
- [70] D.I. Pattison, M.J. Davies, *Biochemistry*, 2004, **43**, 4799.
- [71] J.W. Finley *et al., J. Agric. Food Chem.*, 1981, **29**, 404.
- [72] T.P.A. Devasagayam *et al., J. Photochem. Photobiol. B*, 1991, **9**, 105.
- [73] T. Okamoto *et al., J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 29596.
- [74] G.I. Giles *et al., General Physiol. Biophys.*, 2002, **21**, 65.
- [75] G.I. Giles *et al.*, *Biochem. J.*, 2002, **364**, 579
- [76] K.-P. Huang, F.L. Huang, *Biochem. Pharmacol.*, 2002, **64**, 1049.
- [77] K.-P. Huang *et al.*, *Biochemistry*, 2007, **46**, 1961.
- [78] S. Yoshida *et al., Angew. Chemie*, 2011, **50**, 2125.
- [79] P.C. Prabhu *et al., Indian J. Chem. Sect. A*, 2014, **53**, 781.
- [80] P. Prabhu *et al., Org. Biomolec. Chem.*, 2014, **12**, 2404.
- [81] B.J. Bhuyan et al., Current Research on Mimics and Models of Selenium-Containing Antioxidants. in Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium, F.A. Devillanova, W.W. Du Mont (Eds.), 2nd Ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2013.

- [82] M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2557.
- [83] A. Kunwar *et al., Chem. Res. Toxicol.*, 2007, **20**, 1482.
- [84] N. Brot *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 1981, **78**, 2155.
- [85] D.B. Oien, J. Moskovitz, *Molecules*, 2009, 14, 2337.
- [86] R.J. Krause, A.A. Elfarra, *Biochem. Pharmacol.*, 2009, **77**, 134.
- [87] L. Zhong, A. Holmgren, *Meth. Enzymol.*, 2002. **347**. 236.
- [88] L. Flohe, Free Radic. Res., 2015, in press.
- [89] J.D. Chandler *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**, 18421.
- [90] L. Zhong, A. Holmgren, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 18121.
- [91] H.A. Woo et al., Science, 2003, 300, 653.
- [92] K.S. Yang et al., J. Biol. Chem., 2002, 277, 38029.
- [93] G.W. Snider et al., Biochemistry, 2013, 52, 5472.
- [94] M. Bjornstedt *et al., Biomed.* Environmen. Sci., 1997, **10**, 271.
- [95] A. Holmgren, J. Lu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, **396**, 120.
- [96] L. Zhong *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 2000, **97**, 5854.
- [97] V.N. Gladyshev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 6146.
- [98] B. Eckenroth et al., Biochemistry, 2006, 45, 5158.

Zolfo e selenio nei processi di protezione ossidativa

Il selenio è un oligoelemento essenziale e svolge un ruolo chiave in alcune proteine che rimuovono i radicali e gli ossidanti e, quindi, riduce lo stress ossidativo. Questo articolo mette in evidenza il potenziale di composti del selenio nel modulare i danni indotti da radicali e ossidanti molecolari nelle infiammazioni e nelle malattie

MICHAFI I DAVIES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
UNIVERSITY OF COPENHAGEN (DENMARK)

DAVIES@SUND.KU.DK

AMBER N. HANCOCK - CARL H. SCHIESSER
DOI: http://dx.medra.org/10.17374/ci.2015.97.6.55



THERAPEUTICALLY-USEFUL

Selenium



SELENIUM HETEROCYCLES

SELENIUM IS THE LEAST ABUNDANT ELEMENT ON EARTH WITH A DEFINED BIOLOGICAL ROLE. IT IS INVOLVED IN NUMEROUS ENZYMES AND USUALLY FUNCTIONS THROUGH EFFICIENT REDOX RECYCLING. IN THIS ARTICLE WE DESCRIBE OUR WORK TOWARD THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE, THERAPFLITICALLY-LISEFUL SELENIUM HETEROCYCLES

There was a time when free radicals were scorned by organic chemists and when "practically every organic text book written" contained a statement that free radicals were "incapable of an independent existence" [1]. Except for polymer chemistry, these reactive species were mostly regarded as poorly-understood curiosities, often scapegoats for unwanted outcomes during synthesis, or when the practitioner required that elusive explanation for his or her unwanted observation. Those were the Dark Ages of free radical chemistry, the lengthy period between the "discovery" of organic free radicals by Gomberg in 1900 and their resurgence some seventy or so years later [2, 3]. Our interests have focused on intramolecular homolytic substitution chemistry for the construction of selenium-containing molecules. Over the past two decades we have contributed to the development of synthetically-useful free radical chemistry at selenium by exploring the mechanisms of these reactions and determining rate data for these kinetically controlled processes [4-6]. As a consequence of these pioneering efforts, intramolecular homolytic substitution chemistry has developed into a robust synthetic method that now offers the practitioner efficient and convenient methods for the preparation of selenium heterocycles that complement existing ionic processes,

and can be used for the preparation of biologically active molecules [7].

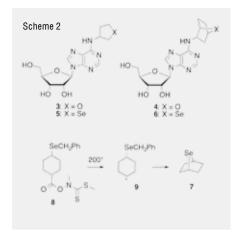
Selenium is the least abundant element on earth that has a defined biological role [8]. It is involved in numerous enzymes including glutathione peroxidase and thyroid hormone deiodinase, and usually functions through efficient redox recycling [8]. Understanding the role that selenium plays in biology has led to the development of molecules that mimic the biological role of selenoenzymes. An early important contribution to this area was ebselen (1), that has been shown to be a glutathione peroxidase mimic and was developed as a non-steroidal antiinflammatory therapeutic [9]. Ebselen is currently under clinical investigation for the treatment of chemotherapy

induced ototoxicity in cancer parients [10]. Our seminal contribution to the synthesis of selenium-containing organic molecules was the development of $S_{\rm H}2$ chemistry by carbon-centred radicals at selenium [11].

Our initial foray into this field saw the first free-radical syntheses of simple heterocycles such as tetrahydroselenophene (2) [11]. We also reported the highest-yielding synthesis of ebselen (Scheme 1) [12].

At the time we assumed that the critical free radical reaction in this process, namely the attack of the carbon-centred radical at the selenium atom with the expultion of the benzyl radical as the leaving group, would be rapid. Only recently we determined the rate constants for these processes by laser flash

This article has been presented at WSeS-4 Congress, Perugia April 20th-21st 2015



photolysis, competition kinetics and computational chemistry; **2** is formed with a rate constant of 3.8x10⁶ s⁻¹ (22 °C) [13].

Having established that this chemistry could be used to construct selenium-containing heterocycles, we focused our attention on the development of therapeutically-useful compounds. In particular, we were interested in adding antioxidant capacity to drugs that were known to be involved in conditions that were exacerbated by oxidative stress and inflammation. As such, we focussed our attention toward conditions such as cardiovascular disease and hypertension.

Adenosine is an important endogenous cardioprotective compound released during ischaemia or hypoxia that interacts with extracellular receptors coupled to secondary messenger systems, including the enzyme adenylate cyclase as well as potassium and calcium ion channels. Exploitation of the negative dromotrophic effect of adenosine has seen its utilisation in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) [14], however, its short half-life has seen the development of alternative therapeutics for PSVT [15].

Our contribution to this field has been the synthesis of selenium analogues of compounds such as Tecadenoson (3) and 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl adenosine (4) that are more potent agonists of the $\rm A_1$ adenosine receptor (A1AR) subtype than adenosine itself [16]. We reported that analogue 5 has an IC50 for the A1AR of 1.9 nM compared to 8.4 nM for 3. This makes the selenium analogue 5 among the most potent A1AR agonists [16]. The synthesis of the selenium analogue 6 required the development of a strategy for preparation of the 7-selenabicyclo[2.2.1]heptane skeleton (7), as this was an unknown heterocycle. We chose

to use intramolecular homolytic substitution chemistry to achieve this goal and showed that when the radical precursor (8) was heated to 200 °C in benzene (in a sealed vessel), 7 could be isolated in 20% yield (Scheme 2) [17]. We also determined the rate constant for the ring-closure of the intermediate radical (9) to be 5×10^4 s⁻¹ (80 °C) [17].

Persistently high blood pressure (hypertension) is a major risk factor for many serious illnesses including stroke, myocardial infarction, heart failure and renal failure. Hypertension is considered to be the world's third leading cause of death and, as such, there is some urgency in developing new and improved treatments for this condition.

Among drug therapies developed for the treatment of hypertension, selective AT₁ (angiotensin type 1) receptor antagonists (sartans) appear to show the most promise. Activation of the AT₁ receptor also produces free radical species that have been shown to cause inflammation [18]. As such, there is a need to develop antioxidant sartans, and our contribution to this field includes the synthesis of selenium-containing analogues (10, 11) of milfasartan and eprosartan,[19] as well as benzoselenophene analogues such as 12 [20]. The key step in the sythesis of the selenium-containing ring in each case was our "signature" in-

tramolecular homolytic substitution chemistry (Scheme 3). Each of these analogues (**10-12**) was shown to bind to the AT_1 receptor with similar binding constants (pK_B) to drugs such as eprosartan (pK_B values, **10**: 9.8; **11**: 8.1; **12**: 9.5; eprosartan: 8.4) [19, 20]. However, none of these compounds proved to be effective antioxidants, presumable due to the aromaticity of their selenophene rings.

Myeloperoxidase (MPO) is an enzyme released by neutrophils and other immune cells, and is responsible for the production of strong oxidants. MPO catalyses the reaction between hydrogen peroxide and halide ions (Cl-, Br-) to form hypohalous acids that include HOCI and HOBr [21, 22]. Under normal physiological conditions, HOCI is considered to be the major oxidant produced. In vivo, HOCI plays a major role in the killing of invading pathogens as part of the innate immune response [23]. However, there is also significant evidence that links MPO and its oxidants, particularly HOCI, to the promotion of cellular damage particularly in association with chronic inflammation leading to diseases such as atherosclerosis, kidney disease, neurodegenerative disease and some cancers [21, 22]. This is particularly serious in individuals with overactive immune systems. There is a need therefore for new drugs that can intercept the harmful oxidants produced



by MPO before they can do damage, especially to proteins containing vulnerable amino acids such as cysteine and methionine [24]. It is also important to create compounds capable of stopping the development of atheromas that develop as part of the athersclerotic condition. Recognising that atheroma growth is associated with smooth muscle cell replication and the overexpression of AT₁ receptors and the production of free radicals [25], we reasoned that an antihypertensive molecule that is also a powerful antioxidant should be capable of stopping the development of atheromas because it would be delivered directly to the site of inflammation [26]. To that end we synthesised nitrasartan (13), a stable nitroxide-containing free radical molecule based on the milfasartan structure [26]. Nitroxides are well known to have antioxidant properties [27].

When tested in an atherosclerotic rat model, 13 proved to be capable of reducing blood pressure, protecting cardiac tissue against doxorubicin-induced free radical damage, and was effective at reducing the formation of the atherosclerotic lesion when compared to a control [26]. Neither milfasartan or a simple nitroxide (14) was capable of achieving this outcome (Fig. 1). As part of this research it became clear that strong, water-soluble antioxidants would be required in order to effectively deal with biologically-derived oxidants and their propensity to damage critical amino acids. Some time ago we considered this problem and concluded that incorporation of selenium into a carbohydrate

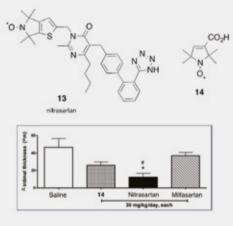
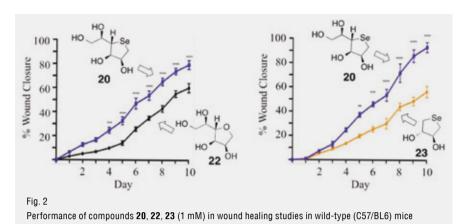


Fig. 1
Nitrasartan (13) effectively reduces formation of intimal thickening of corotid artery in rat atherosclerosis model when compared to control (saline), nitroxide (14) and miltasartan

should afford molecules that met the required criteria. Consequently, we prepared the protected selenosugars (15-18) using both free radical and traditional methods (Scheme 4) [24]. Unfortunately we were unable to successfully remove the protecting groups without destroying the carbohydrate, so it became clear that an alternative strategy was required. Inspired by the work of Pinto, we successfully prepared 5-selenopyranose (eg. 19) and 4-selenofuranose sugars (eg. 20) and determined kinetics for their reactions with biological oxidants such as HOCI. HOBr and HOSCN (Scheme 5) [24, 29]. It is interesting to note that 1,4-dideoxy-4-seleno-L-talitol (20) reacts with HOCI with a rate constant of 1x108 M⁻¹s⁻¹ (25 °C), very close to that of cysteine (3x10⁸ M⁻¹s⁻¹) and therefore can provide protection through concentration control [24]. It is also interesting to note that the exocyclic selenide (21) is approximately one order of magnitude less active as an antioxidant.

"Wound healing" is a complex temporally and spatially coordinated series of cellular, molecular, physiologic and biochemical events regulated by a delicately balanced cascade of mediators that include free radicals.

Within a few minutes of an injury to skin, platelets adhere to the injury site and become activated and aggregate. A coagulation cascade results, forming a clot of aggregated platelets enmeshed in cross-linked fibrin to halt bleeding. During the inflammation phase, neutrophils and macrophages phagocytose bacteria and cell debris removing them from the wound. During this phase platelet derived growth factor is released into the wound and cause the migration and division of cells. During the proliferation phase, angiogenesis occurs and vascular endothelial cells form new blood vessels. Collagen deposition also occurs along with granular tissue formation, fibroblasts grow and form a new, provisional extracellular matrix. Concurrently, re-epithelialisation occurs, in which epithelial cells proliferate under the scab to close the wound. The wound contracts as myofibroblasts grip the wound edges. During maturation, collagen is remodelled and realigned along tension lines and redundant cells undergo apoptosis.



Skin tissue repair is a process susceptible to disruption by factors that include metabolic syndrome, old age and infection, and this often involves the formation of a bacterial biofilm in the wound. In a veterinary context, horses are particulary susceptible to lower-limb wounds that are difficult to heal, a consequence of the inflammatory response to the injury, together with poor blood flow, low oxygen tension and an imbalance of free radical mediators [30, 32]. To our surprise, the talitol 20 accelerates wound healing in a mouse model (Fig. 2). It is particularly noteworthy that 20 appears to increase neutrophil levels in the wound, while concomitantly increasing apoptosis and elastin levels, and decreasing levels of MPO. It is not surprising therefore that 20 is also antiinflammatory [32]. These observations are exciting because they have the potential to provide new treatment options for wound healing. It is clear that neither the carbohydrate structure of 20, nor its antioxidant capacity are completely responsible for its wound healing properties because neither the parent talitol 22, nor the similar DHS_{red} 23 are as effective (Fig. 2).

Conclusions

New chemical methodology developed over the past few decades has led to improved methods for the synthesis of selenium-containing heterocyclic molecules. Many of these compounds have been shown to possess beneficial therapeutic properties that may lead to new and improved methods for the treatment of a variety of conditions, especially those involving oxidative stress and free radicals.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the Australian Research Council, most recently through the Centres of Excellence Scheme, for generous financial support, and the international multidisciplinary Se-S Redox and Catalysis (SeS Red Cat) network for providing a stimulating environment for sulfur and selenium chemistry and for catalysing the WSeS-4 symposium.

REFERENCES

- F.O. Rice, K.K. Rice, The Aliphatic Free Radicals, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1935, and refs. cited therein.
- [2] M. Gomberg, J. Am. Chem. Soc., 1900, 22, 757.
- [3] See foreword in P. Renaud, M.P. Sibi, Radicals in Organic Synthesis, Vols. 1 and 2, Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- [4] C.H. Schiesser, Chem. Commun., 2006, 4055.
- [5] S.M. Horvat, C.H. Schiesser, New. J. Chem., 2010, 34, 1692.
- [6] A.N. Hancock, Y. Kavanagh, C.H. Schiesser, *Org. Chem. Front.*, 2014, **1**, 645.
- [7] S.H. Kyne, C.H. Schiesser, in Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, C. Chatgilialoglu, A. Studer (Eds.), Wiley, Chichester, 2012.
- [8] M. Carland, T. Fenner, in Metallotherapeutic Drugs and Metalbased Diagnostic Agents, M. Gielen, E.R.T. Tiekink (Eds.), Wiley, Chichester, 2005.
- [9] G. Mugesh, W.-W. du Mont, H. Sies, Chem. Rev., 2001, 101, 2125.
- [10] E.D. Lynch *et al.*, *Hear Res.*, 2005, **201**, 81.
- [11] K. Sutej, C.H. Schiesser, *Chem. Commun.*, 1992, 57.
- [12] M.C. Fong, C.H. Schiesser, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 3103.
- [13] A.N. Hancock *et al., Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 2310.
- [14] K.A. Jacobsen, Z.-G. Gao, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2006, **5**, 247.
- [15]S.A. Hutchinson, P.J. Scammells, *Curr. Pharm. Des.*, 2004, **10**, 2021.
- [16] T.D. Ashton et al., Bioorg. Med. Chem.

- Lett., 2007, 17, 6779.
- [17] P.E. Macdougall *et al., Chem. Commun.*, 2012, **48**, 9126.
- [18] N.V. Jani *et al., Eur. J. Pharmacol.*, 2012, **695**. 96.
- [19] R.L. Grange *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 1241.
- [20] M.K. Staples *et al., Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 473.
- [21] M.J. Davies *et al., Antioxid. Redox Signal.*, 2008. **10**. 1199.
- [22] S.J. Klebanoff, J. Leukocyte Biol., 2005, 77, 598.
- [23] M.B. Hampton *et al.*, *Blood*, 1998, **92**, 3007.
- [24]L. Carroll *et al., Free Rad. Biol. Med.*, 2015, **84**, 279.
- [25] M. Ohishi *et al., Int. J. Physiol.*Pathophysiol. Pharmacol., 2010, **2**, 111.
- [26] C.H. Schiesser *et al.*, *Int. Patent Appl.* W02011/134109.
- [27] R.I. Zhdanov, Bioactive Spin Labels, Springer-Verlag, Berlin, 1992.
- [28] M.A. Lucas *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 3995
- [29] C. Storkey *et al., Chem. Commun.*, 2011, **47**, 9693.
- [30] A.J. Dart, B.A. Dowling, C.L. Smith, *Vet. Clin. Equine*, 2005, **21**, 77.
- [31] R.R. Hanson, *Vet. Clin. Equine*, 2009, **24**, 663
- [32] C. Storkey, M.J. Davies, C.H. Schiesser, Int. Patent Appl. PCT/AU2014/000960.

Eterocicli a base di selenio per usi terapeutici

Il selenio è l'elemento meno abbondante sulla terra con un ruolo biologico definito. È coinvolto in numerosi enzimi e di solito funziona attraverso un efficace riciclo ossidoriduttivo. In questo articolo viene descritta la ricerca sulla sintesi di eterocicli a base di selenio bioattivi e terapeuticamente utili.

AMBER N. HANCOCK - CARL H. SCHIESSER

SCHOOL OF CHEMISTRY AND BIO21
MOLECULAR SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY
INSTITUTE

THE UNIVERSITY OF MELBOURNE (AUSTRALIA)

CARLHS@UNIMFLR FOLLALL

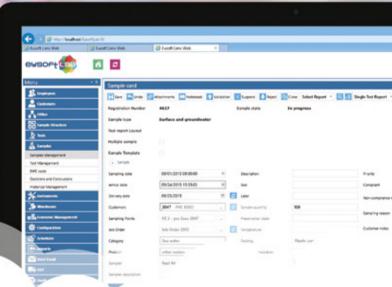




LIMS in Cloud e da Mobile App

INNOVAZIONE DIGITALE per il tuo laboratorio

LABORATORY INFORMATION
MANAGEMENT SYSTEM





Eusoft Srl Bari - Milano - Londra

www.eusoft.com

ENRICO PRENESTI

LE DISTORSIONI DELLA RICERCA SCIENTIFICA ATTUALE: VARIABILI, CONSEGUENZE, RESPONSABII ITÀ F RIMEDI

Da 20-30 anni a questa parte si assiste alla crescita abnorme di pubblicazioni e di riviste scientifiche, giusto in concomitanza con la progressiva riduzione dei finanziamenti governativi alla ricerca scientifica. L'operato della ricerca scientifica attuale è contaminato da distorsioni che ne minano la credibilità e ne compromettono la fruttuosità. La conduzione attuale della ricerca scientifica sta mostrando segni di distorsione in due direzioni:

- nel perseguire frettolosamente e, talora, fraudolentemente, risultati meramente adatti a costruire documenti pubblicabili secondo gli attuali canoni editoriali;
- nel perseguire studi in direzioni eticamente discutibili.

L'etica della ricerca scientifica è allo sbando a causa di un discutibile sistema di governo che privilegia la quantità riducendo i frutti della creatività a un mero atto di marketing, di ragioneria e di pubblicità. Il tutto per accrescere, in un panorama internazionale, il peso di grandi (nel senso di numerosi) gruppi che finiscono col controllare intere porzioni del mercato della ricerca scientifica polarizzandolo ai loro contenuti, metodi, linguaggio e finalità sociali, politiche ed economiche. Il bisogno stringente dei ricercatori di pubblicare gli esiti del proprio lavoro porta all'aumento smisurato del numero di riviste scientifiche, che squazzano a bassi costi nel business della scienza creando profitto sul bisogno formale di prodotto imposto dalle politiche attuali della scienza. Una gara al rialzo della quantità e al ribasso della qualità, che sono e restano grandezze inversamente proporzionali, anche nel 2015. È ben nota la tendenza di questa società a intendere qualsiasi cosa come un prodotto, ossia come una merce prontamente vendibile. L'evoluzione del pensiero scientifico - inteso come processo - è sacrificato sull'altare del prodotto, della produttività e del profitto, poiché ai ricercatori è delegato l'approvvigionamento fondi per il mantenimento delle strutture di appartenenza. La circolazione dei finanziamenti alla ricerca è regolata dai progetti e la testimonianza del lavoro di ricerca è affidato alle pubblicazioni e ai brevetti. Tutto ciò è accettabile entro la cornice dell'onestà intellettuale ed etica, che sembrano qua e là smarrite, come ben documentato da molti riscontri. La fretta di pubblicare produce artefatti di buona (errori) e di cattiva (frodi) fede e accresce il potere delle riviste.

La ricerca scientifica non è solo il campo di applicazione dell'intelletto umano. Secondo John Dewey «Ogni grande progresso scientifico è scaturito da un nuovo atto d'audacia dell'immaginazione». La ricerca scientifica ha, innanzitutto, il compito di rinnovare e potenziare i concetti (concettualizzazione) su cui si fonda la sua essenza e il suo operato e i modelli interpretativi (modellizzazione) della realtà fenomenica oggetto della sua investigazione. La ricerca ansiosa di soluzioni veloci a problemi specifici e contingenti non è un compito di stretta pertinenza della ricerca scientifica, semmai è una sua appendice.

L'ossessione per le pubblicazioni ha anche rimarchevoli conseguenze sulla qualità dell'istruzione universitaria. Per sottostare al bieco principio del *publish or perish*, ricercatori e professori universitari dedicano molto del loro tempo a curare le azioni necessarie a pubblicare e questo li distoglie dall'attività didattica, da molti considerata un'appendice, talora addirittura un peso. Uscire dai binari dell'omologazione manipolativa e costrittiva si può e da scienziati si deve: schiavi dei paper, risvegliatevi e ribellatevi al bieco ricatto del diktat publish or perish, riattivate la ricerca della vostra creatività, recuperate la vostra dignità e la vostra missione lavorativa: solo così, nella quiete dello studio, della sperimentazione e della riflessione è possibile avere possibilità di accesso all'intuizione di nuove idee per la modellizzazione dei fenomeni e per la formulazione originale dei principi che li governano. È tempo di restituire alla scienza il suo status di processo e agli scienziati la loro veste di studiosi ed è altresì indispensabile e urgente una svolta culturale cui corrisponda una rapida e drastica decrescita autoregolata del numero di pubblicazioni scientifiche.

L'articolo completo può essere reperito sul sito http://www.soc.chim.it/it/riviste/chimica_industria_online/rivista/2016/1

ENRICO PRENEST

DIPARTIMENTO DI CHIMICA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

ENRICO.PRENESTI@UNITO.IT





Consulenze tecniche e analisi

Technical advice and lab analysis

Collaudi e controlli di prodotto

Collaudi e controlli di processo

Assistenza settore ambientale

Assistenza settore agroalimentare

Assistenza settore industriale

Assistenza settore farmaceutico

BIOGEST S.r.l. è una società con propri laboratori, privati ed indipendenti, leader in Italia nei collaudi e controlli di prodotto e di processo; offre servizi analitici e di assistenza tecnica nei settori ambientale, agro-alimentare, no food, industriale e farmaceutico.

I laboratori di BIOGEST collaborano con Università ed Enti di Ricerca per la messa a punto di tecnologie analitiche innovative, per offrire ai propri clienti un servizio che soddisfi sempre le aspettative presenti ed anticipi le necessità future.

www.csagroup.it

Analisi Genetiche

Analisi Chimiche

Analisi Microbiologiche

Certificazioni di Sistema

Certificazioni di Prodotti

Certificazione Biologico

Certificazione UNI EN ISO 9001

Certificazione UNI EN ISO 14001

Certificazione OHSAS 18001

Accreditamento Accredia

(UNI CEI EN ISO 17025)

Laboratorio lista 1 Ministero Salute

per analisi amianto

(Tecnica SEM-EDS, FTIR, MOCF)

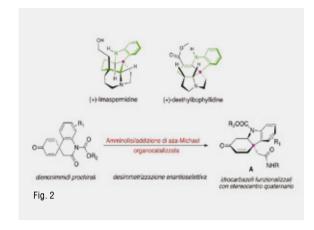
Laboratori di analisi e ricerca - NOVI LIGURE (AL) - ITALY Info: +39 0143 380.175 - info@csagroup.it



POWERING YOUR COMPANY

A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO





L'argomento ricorrente in diverse rubriche, compresa l'ultima, ha riguardato la catalisi organometallica asimmetrica, a testimonianza dell'indissolubile legame tra la sintesi organica e la catalisi organometallica utilizzando complessi chirali a base di metalli di transizione. Nonostante la mia personale predilezione nei confronti di quest'ultima, nell'ambito delle diverse strategie per la sintesi asimmetrica di composti organici non è possibile ad oggi trascurare la catalisi organica, nota anche come organocatalisi. Ho ritenuto opportuno dedicare questa rubrica ai risultati più recenti e significativi raggiunti nella catalisi organica, che prevede di utilizzare come catalizzatori molecole organiche chirali a base principalmente di carbonio, idrogeno ed eteroatomi tra cui ossigeno, azoto, zolfo e fosforo. Sebbene il primo esempio di reazione organocatalizzata enantioselettiva (l'addizione di acido cianidrico a benzaldeide in presenza di alcaloidi della cincona) risalga al 1912. l'organocatalisi ha fatto passi da gigante e ha avuto una crescita esponenziale a partire dal 2000, anno in cui List e Barbas riportarono l'impiego della L-prolina quale catalizzatore in reazioni di condensazione aldolica intermolecolare tra acetone e diverse aldeidi aromatiche ed alifatiche, raggiungendo eccessi enantiomerici fino al 96% [B. List, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 2395]. Ad oggi, l'organocatalisi rappresenta la risposta più concreta alla chimica dei metalli, che, sebbene di indiscusso rilievo per la sintesi organica, non è in grado di rispondere alle esigenze attuali di una chimica più "eco-friendly". Ciò è testimoniato dal notevole numero di lavori scientifici presenti in letteratura, derivanti dal mondo accademico, ma anche da centri di ricerca industriali internazionali. Recentemente è uscito un fascicolo speciale dell'American Chemical Society da parte dell'Associate Editor Takashi Ooi "Virtual Issue Posts on Organocatalysis: Design, Applications, and Diversity" [T. Ooi, ACS Catal., 2015, 5, 6980], con l'obiettivo di raccogliere 24 tra gli studi più significativi nell'ambito dell'organocatalisi pubblicati nel 2015, nelle riviste ACS più importanti, tra cui Organic Letters, The Journal of Organic Chemistry, ACS Catalysis and Journal of the American Chemical Society.

In questa rubrica vorrei porre l'attenzione su tre lavori discussi in questa raccolta, che riguardano sia la sintesi di scaffolds chirali altamente versatili in chimica organica, sia la sintesi totale di sostanze di origine naturale. Partiamo con la sintesi di una piccola libreria di 1,4-dichetoni chirali [B. List, J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 3446], che sono stati ottenuti con elevati eccessi enantiomerici (ee fino al 92%) mediante reazioni di cross coupling tra aril idrazine e chetoni (etero) ciclici utilizzando un acido di Brønsted chirale quale organocatalizzatore (Fig. 1a). La reazione presumibilmente procede mediante un riarrangiamento [3,3]-sigmatropico di tipo Fischer, con formazione dell'intermedio diimminico, che subisce direttamente l'idrolisi a dare l'1,4-dichetone. Se da una parte la presenza di un sostituente alchilico in posizione orto rispetto al gruppo idrazinico previene la ri-aromatizzazione del sistema a dare il corrispondente derivato indolico, le blande condizioni di reazione evitano comunque il possibile processo dello shift del gruppo alchilico in posizione orto. promosso da ambienti fortemente acidi, che porterebbe ancora una volta alla formazione della struttura indolica. Accanto a questo lavoro, menziono una strategia molto versatile, efficiente e selettiva per l'ossidazione di α -aril acrilati utilizzando specie cationiche chirali in combinazione con sali anionici metallici quali ossidanti [C.-H. Tan, J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 10677]. Il metodo proposto da Tan consente la diidrossilazione asimmetrica di diversi esteri α,β -insaturi ad opera di KMnO₄ in presenza del dicatione bis-guanidinico chirale BG (Fig. 1b) quale catalizzatore organico (ee fino al 96%). In questo Special Issue, non poteva mancare un esempio di sintesi di sostanze organiche naturali. La sintesi totale di due alcaloidi naturali prodotti dalle piante della famiglia Apocynaceae, la (+)-deethylibophyllidine e la (+)-limaspermidine, è stata studiata grazie alla messa a punto di una nuova reazione asimmetrica tandem amminolisi/addizione di aza-Michael di para-dienoniimmidi spirociclici prochirali, impiegando un'amminotiourea chirale quale catalizzatore bifunzionale acido-base di Brønsted [C.-A. Fan, J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 4267]. Tale metodologia tandem permette infatti di ottenere lo scaffold idrocarbazolico A (Fig. 2), quale preziosissimo building block chirale presente nei due alcaloidi naturali. Concludo tornando in Europa e segnalando un interessante Highlight in cui vengono riportati i progressi più recenti nello studio dell'umpolung asimmetrico di immine al fine di ottenere derivati amminici chirali mediante l'approccio organocatalitico [M. Waser, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 14228].

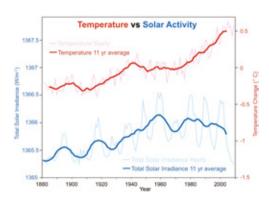
SILVIA CALITERLICCIO

DIPARTIMENTO DI CHIMICA UNIVERSITÀ DI MILANO

SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.I7

CLAUDIO DELLA VOLPE

CHIMICA E CLIMA: AZIONI NECESSARIE



I cambiamenti climatici costituiscono per l'umanità una delle sfide più complesse e importanti, ma rappresentano anche un'opportunità per rinnovare i sistemi economici e introdurre innovazioni tecnologiche e sociali. Il 5° Rapporto di Valutazione sui Cambiamenti Climatici dell'IPCC, (http://www.ipcc.ch/) è il risultato del lavoro di centinaia di climatologi e rappresenta la più esaustiva e aggiornata raccolta delle conoscenze scientifiche sul clima, un'ampia collezione di dati, informazioni e risultati sui quali converge il consenso della grandissima maggioranza della comunità scientifica. I principali risultati del rapporto possono essere riassunti nel modo seguente:

- l'influenza umana sul sistema climatico è inequivocabile, cioè siamo così grandi e potenti da rappresentare una forza "naturale"; è "extremely likely", ossia è estremamente probabile che le attività umane siano la causa dominante del riscaldamento verificatosi in media negli ultimi due secoli e più velocemente a partire dalla metà del XX secolo; la frase esatta del rapporto è: "It is extremely likely [95 percent confidence] more than half of the observed increase in global average surface temperature from 1951 to 2010 was caused by the anthropogenic increase in greenhouse gas concentrations and other anthropogenic forcings together." Vedete dal grafico il paragone fra gli effetti del Sole, spesso erroneamente invocati anche su questa rivista, e quelli umani. Non c'è altro da dire. Il continuo riscaldamento del pianeta, valutabile in una media di circa un grado centigrado, aumenta i rischi di impatti gravi, pervasivi e soprattutto irreversibili sul sistema climatico;
- gli impatti dei cambiamenti climatici si stanno già manifestando e interessano tutti i paesi del mondo, sia pure in modo diverso.
 Alcune comunità come le isole Carteret sono già state irreversibilmente alterate e hanno dovuto abbandonare il loro territorio;
- dal 1950 ad oggi sono aumentati gli eventi climatici estremi (ad esempio ondate di calo-

re, innalzamento del livello del mare, precipitazioni violente, gravi siccità) e molti di questi sono direttamente attribuibili all'influenza delle attività umane, ne abbiamo avuti anche nel nostro Paese;

l'esposizione e la vulnerabilità ai cambiamenti climatici e agli eventi estremi, insieme ad eventi pericolosi connessi al clima, costituiscono componenti cruciali per la valutazione e la gestione del rischio di ogni attività economica o sociale.

La comunità internazionale ha incluso i cambiamenti climatici tra i Sustainable Development Goals, l'insieme di obiettivi universalmente riconosciuti per bilanciare le dimensioni ambientale, sociale ed economica del cosiddetto "sviluppo sostenibile", un termine forse un po' ambiguo, ma il cui senso generale possiamo apprezzare tutti. Affrontare i cambiamenti climatici è quindi uno degli obiettivi definiti dall'Agenda 2030 dell'ONU in cui si esprime chiaramente l'urgenza di ridurre le emissioni di gas serra e di affrontare il tema dell'adattamento agli impatti negativi dei cambiamenti climatici. Esistono ovviamente posizioni contrarie, dubbiose o perfino decisamente neghiste, che in molti casi, ma non sempre, sono direttamente connesse agli interessi economici più toccati. come quelli di chi produce o vende combustibili fossili; altre volte semplicemente risulta difficile accettare la prospettiva posta dal problema dei cambiamenti climatici, che esprimono direttamente, anche se non per la prima volta (ricordiamo il caso delle sostanze che distruqgono lo schermo dell'ozono), una visione del mondo nella quale siamo diventati una vera e propria forza naturale e le nostre azioni non sono prive di effetti sulla Natura; in una parola siamo responsabili della Natura che ci circonda: ne siamo influenzati e LA INFLUENZIAMO PROFONDAMENTE. Le scelte che adottiamo oggi e nel prossimo futuro risulteranno decisive: i rischi legati ai cambiamenti climatici per i sistemi umani e naturali dipendono dalle emissioni complessive di gas serra, che a loro volta

dipendono dalle emissioni annuali dei prossimi decenni. Maggiori emissioni di gas serra condurranno a un maggior riscaldamento che amplificherà i rischi esistenti per i sistemi umani e naturali e ne creerà di nuovi. Per affrontare gli impatti negativi dei cambiamenti climatici sono necessarie strategie di mitigazione e di adattamento, ossia scelte che da una parte riducano l'impatto e dall'altra ci consentano di minimizzarne gli effetti. Il coinvolgimento di governi nazionali e regionali, così come dei settori privati, è indispensabile al fine di sviluppare e implementare politiche climatiche adequate. Le società e le associazioni scientifiche come la nostra dovrebbero in primo luogo prendere coscienza del problema, sviluppando al proprio interno un ampio dibattito in cui le opinioni contrarie NON BASATE SCIENTIFICA-MENTE siano considerate politicamente legittime, ma escluse da ogni effetto sulla nostra strategia come associazione SCIENTIFICA. In una parola continuare a pubblicare sulle nostre riviste opinioni contrarie che non passerebbero il peer review del settore climatologico è un grave errore culturale e pratico e ci pone alla retroquardia dell'Umanità e della scienza. Al contrario noi dovremmo (e alcuni di noi lo fanno già, ma questa non è diventata la strategia della nostra associazione) contribuire a diffondere la coscienza del problema fra i cittadini e le aziende con cui siamo in contatto e a cui forniamo consulenza, fra gli studenti che formiamo, oltre che comportarci noi stessi in modo coerente. Un senso malinteso di libertà non può mascherare né gli interessi che si oppongono ai necessari cambiamenti, né le convinzioni contrarie che sia pur personalmente legittime, sono scientificamente erronee.

CLAUDIO DELLA VOLPE

UNITN, SCI, ASPO-ITALIA

CLAUDIO.DELLAVOLPE@UNITN.IT

I filtri mobili a carbone attivo CECASORB™ sono il sistema a noleggio economico ed efficiente per la purificazione di liquidi e gas.





19.000 DIPENDENTI \ 137 I SITI PRODUTTIVI

10 CENTRI DI RICERCA 50 PAESI

CECA ITALIANA S.r.l.

Via Pregnana 63 20017 Rho (MI) - Italia -Tel.: + 39 02 93513 811 Email: sales-ceca.italy@ceca.it www.cecachemicals.com

CECA ARKEMA GROUP

PLUG& PURIFY

DA 40 ANNI MFTTIAMC I CENTRC

PREVENZI



PERCHÉ SOLTANTO UNA DIAGNOSI FATTA BENE FA BENE ALLA TERAPIA.

Dal 1975 il Centro Diagnostico Italiano si prende cura della salute dei cittadini lombardi. Struttura sanitaria di medicina ambulatoriale, orientata non solo alla prevenzione e diagnosi, ma anche alle cure in regime di Day Hospital, CDI offre una gamma completa di visite specialistiche, di esami diagnostici di laboratorio e radiologici, di chirurgia ambulatoriale e di trattamenti fisioterapici, operando in una logica di prossimità territoriale, attraverso un network di 22 strutture collocate nella grande Milano e in provincia di Varese e Pavia.

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO





