



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**‘SENSORI INDOSSABILI PER LA QUANTIFICAZIONE DI IONI NEL  
SUDORE PER APPLICAZIONI IN AMBITO SPORTIVO: STATO DELL'ARTE  
ED ESEMPIO DI CARATTERIZZAZIONE SPERIMENTALE’**

**Relatore: Prof.ssa Sarah Tonello**

**Laureanda: Arianna Peraro**

**ANNO ACCADEMICO 2022-2023**

**Data di laurea: 27/09/2023**



## **ABSTRACT**

La rilevanza del sudore come fluido biologico è in continua crescita, grazie agli sviluppi nella tecnologia dei sensori e nelle metodologie di analisi. I sensori di sudore indossabili consentono il monitoraggio continuo e non invasivo dei biomarcatori presenti nel sudore che riflettono lo stato di idratazione, la fatica, la nutrizione e i cambiamenti fisiologici. Offrono un'opportunità unica per il monitoraggio delle prestazioni sportive, la medicina personalizzata, la gestione delle malattie croniche e molto altro ancora.

L'elaborato presenta una panoramica generale delle tecnologie di sensori basati sul sudore per monitorare ioni, con un'enfasi sui materiali e i design più adatti all'ambito sportivo.

In seguito a questa panoramica, viene presentato un esempio di caratterizzazione sperimentale svolto utilizzando un sensore stampato in argento avente una membrana selettiva agli ioni di interesse e un riassunto delle sfide e delle opportunità future in questo campo in rapida crescita.

# INDICE

1. INTRODUZIONE .....	2
2. CONTESTO E LETTERATURA.....	5
2.1 Composizione del sudore e biomarcatori di interesse .....	5
2.1.1 Elettroliti.....	5
2.1.2 Ghiandole sudoripare.....	6
2.1.3 Sudore prodotto durante l'esercizio fisico.....	7
2.2 Tecnologie di sensori per il sudore .....	8
2.2.1 Trasduttore elettrochimico.....	8
2.2.2 Trasduttore potenziometrico: elettrodo iono-selettivo ISE.....	10
2.3 Principi di funzionamento dei sensori per il sudore .....	11
3. FABBRICAZIONE DEI SENSORI .....	13
3.1 Materiali utilizzati per i sensori .....	13
3.1.1 Polimeri flessibili.....	13
3.1.2 Tessuti.....	14
3.1.3 Carta .....	14
3.1.4 Elastomeri.....	15
3.2 Tecniche di fabbricazione .....	16
4. DESIGN .....	17
4.1 Design degli elettrodi e condizionamento .....	17
4.1.1 Elettrodo di lavoro.....	17
4.1.2 Elettrodo di riferimento .....	18
4.1.3 Componenti elettronici .....	19
4.2 Il design di dispositivi indossabili .....	20

4.2.1 Fasce per il sudore .....	20
4.2.2 Patch epidermiche.....	21
4.2.3 Tessuti .....	22
4.3 Posizionamento dei sensori .....	23
5. CARATTERIZZAZIONE DEI SENSORI PER IL SUDORE .....	25
5.1 Intervalli di concentrazioni di interesse.....	25
5.2 Parametri metrologici .....	26
5.2.1 Calibrazione.....	26
5.2.2 Sensibilità .....	28
5.2.3 Limite di rilevamento (LOD) .....	28
5.2.4 Stabilità.....	29
5.2.5 Selettività.....	30
5.2.6 Tempo di risposta.....	31
5.2.7 Resilienza .....	31
5.3 Validazione: Affidabilità delle misurazioni effettuate sul corpo .....	32
6. APPLICAZIONE DEI SENSORI PER IL SUDORE .....	33
6.1 Monitoraggio delle prestazioni sportive.....	33
6.2 Cenni monitoraggio di biomarcatori specifici per malattie o condizioni fisiologiche .....	34
7. LIMITAZIONI.....	36
7.1 Limiti analisi del sudore .....	36
8. PARTE PRATICA: CARATTERIZZAZIONE DEL SENSORE .....	40
9. CONCLUSIONI.....	44
10. BIBLIOGRAFIA .....	45



# 1. INTRODUZIONE

Grazie al rapido sviluppo dei sensori chimici indossabili è possibile rilevare in modo non invasivo gli analiti presenti nei biofluidi ma la maggior parte dei candidati presenta limitazioni nel rilevamento indossabile. Il sangue, nonostante possa essere considerato il più consono al monitoraggio di analiti, non risulta un candidato ottimale perché i metodi invasivi di prelievo rappresentano un ostacolo importante per i neonati, anziani e pazienti emofobici. Nei fluidi tissutali la concentrazione di analiti è molto simile a quella nel sangue. Tuttavia per raccogliere i campioni serve un ago sottile o una corrente di eccitazione sottocutanea che possono irritare il derma e causare disagio. Un altro campione medico clinico comunemente utilizzato è l'urina ma non risulta essere adatta al monitoraggio continuo e autonomo. La saliva contiene una varietà di biomarcatori che possono fornire un'accurata rappresentazione dello stato di salute. Purtroppo il monitoraggio risulta difficile perché la bocca può contenere molte impurità, come particelle di cibo, che compromettono l'affidabilità dei dati. Infine i metodi per la raccolta dei campioni di lacrime possono causare irritazione agli occhi e produrre lacrime riflesse, che possono influenzare i risultati del test del sensore.

A differenza di altri biofluidi, il sudore presenta enormi vantaggi nel rilevamento indossabile.

Il sudore è particolarmente attraente per la sua facilità di raccolta e per le procedure non invasive che rendono l'intero processo più confortevole e meno doloroso per il paziente. Evita il rischio di infezioni per i pazienti che necessitano di analisi quotidiane e non è influenzato da fattori temporali come il digiuno o il momento della giornata. Ciò consente una maggiore flessibilità nel momento del campionamento e nella valutazione dei risultati.

Inoltre, il sudore viene secreto dalle ghiandole sudoripare che sono presenti in tutto il corpo. È possibile perciò ottenere campioni di sudore da punti strategici del corpo, ideali per il monitoraggio continuo. I sensori di sudore possono essere posizionati in prossimità delle aree di produzione del sudore, consentendo un rilevamento tempestivo prima che gli analiti si biodegradino.

In sintesi, l'utilizzo del sudore per il monitoraggio non invasivo del corpo offre numerosi vantaggi, tra cui comfort per il paziente, monitoraggio continuo, distribuzione ampia, facilità di accesso, informazioni ricche e flessibilità temporale. Questi vantaggi rendono il campionamento

del sudore una promettente modalità di monitoraggio nel campo della tecnologia indossabile. [3] [4] [5]

Il monitoraggio in tempo reale delle concentrazioni di elettroliti nel sudore può fornire informazioni importanti per la diagnostica biomedica, la valutazione degli interventi terapeutici e l'ottimizzazione delle prestazioni sportive.

L'utilizzo del sudore come mezzo per esplorare il corpo in modo non invasivo non è un concetto nuovo. Storicamente, il caso canonico di screening medico basato sul sudore è stato per la fibrosi cistica. Questa malattia progressiva, che colpisce principalmente i polmoni, comporta un'anomalia nel funzionamento dei canali di riassorbimento del cloro nelle ghiandole sudoripare. Nei pazienti affetti da fibrosi cistica, si riscontra un'elevata concentrazione di cloro nel sudore, un fenomeno insolito. Attualmente, i metodi di raccolta e rilevamento del sudore mediante ionoforesi sono diventati lo standard clinico per la diagnosi di fibrosi cistica.

Il sudore ha anche una rilevanza storica per i test antidroga nello sport. Le macchie di sudore indossate dagli atleti possono assorbire i metaboliti delle droghe presenti nel sudore e rivelare retroattivamente se l'atleta ha fatto uso di sostanze illecite durante una competizione. I metodi comunemente utilizzati per eludere i test antidroga basati sulle urine, come l'assunzione di grandi quantità di liquidi, non si traducono facilmente nel sudore ed è per questo che le macchie di sudore rappresentano un'alternativa interessante ai test più invasivi o basati sulle urine.

Per quanto riguarda l'attività fisica dell'individuo, i sensori indossabili forniscono misurazioni istantanee che consentono alle persone di tenersi aggiornate sul proprio stato di salute in tempi notevolmente ridotti rispetto ai test del sudore extracorporeo riducendo al contempo complicazioni fisiologiche quali infortuni, crampi muscolari, affaticamento e disidratazione.

È stato riportato che una riduzione significativa delle prestazioni sportive si verifica quando il peso corporeo diminuisce del 2% a causa della disidratazione, insieme ad altri effetti collaterali come irritabilità, mal di testa, crampi e ridotta funzionalità mentale.

I sensori indossabili svolgono un ruolo cruciale nel processo decisionale per progettare strategie di idratazione personalizzate che massimizzano le prestazioni sportive. Utilizzando le informazioni del monitoraggio, è possibile adottare misure preventive per evitare la disidratazione e i suoi effetti negativi sulle prestazioni, come infortuni e complicazioni gravi. Grazie a un controllo accurato del corpo e a strategie di idratazione personalizzate, gli atleti possono quindi migliorare le loro prestazioni sportive e mantenere un livello ottimale di salute e benessere. [6] [7]



Questo elaborato analizza diversi sensori indossabili per il monitoraggio di elettroliti nel sudore al fine di comprendere i vantaggi di utilizzare un tipo rispetto ad un altro. Esplorando i modelli presenti sul mercato o in fase di sviluppo, conoscendo il loro design e i materiali utilizzati, si vuole giungere a identificare il sensore più adatto per migliorare le prestazioni degli atleti.

## **2. CONTESTO E LETTERATURA**

### **2.1 Composizione del sudore e biomarcatori di interesse**

Il sudore è un termoregolatore in grado di eliminare una certa quantità di urea e metaboliti e di inumidire le superfici con attrito, permettendo una migliore presa e sensibilità tattile.

Il sudore è costituito prevalentemente da acqua (99%), con composizione variabile dei soluti in base al sito corporeo. Contiene elettroliti (ad esempio sodio, potassio e cloruro), urea, piruvato e lattato ma si trovano anche proteine, peptidi, ammine, amminoacidi e ioni metallici in concentrazioni minori oltre a inibitori, antigeni, anticorpi e una varietà di xenobiotici come farmaci, cosmetici ed etanolo. Queste sostanze vengono immagazzinate nelle ghiandole sudoripare, secrete nel sudore e infine trasportate sulla superficie dell'epidermide. Durante questo processo, viene parzialmente riassorbito il sodio e il cloruro causando ipotonicità del sudore secreto in individui sani. L'intero corpo umano produce tra i 500 ei 800 ml al giorno di sudore.

Inoltre il sudore risulta leggermente acido, con un pH medio di 6,3. Le misurazioni del pH sono molto importanti perché possono riflettere i cambiamenti nella concentrazione di vari elettroliti nel sudore, trasmettendo così informazioni sulla malattia e sull'attività metabolica. Le malattie infatti possono modificare la composizione del sudore sia alterando la concentrazione di componenti comuni sia segnalando nuovi componenti che, in ogni caso, potrebbero fungere da biomarcatori della data malattia. [3] [5] [8]

#### **2.1.1 Elettroliti**

Gli elettroliti rappresentano i biomarcatori più studiati nella ricerca sull'analisi del sudore in quanto svolgono un ruolo fondamentale in diverse funzioni fisico-chimiche chiave, come il trasporto attivo attraverso le membrane cellulari, l'idratazione, l'equilibrio osmotico, la trasduzione nervosa, l'attivazione muscolare e molte altre. In situazioni estreme, uno squilibrio degli elettroliti può causare sintomi gravi, tra cui coma, convulsioni e arresto cardiaco. Esempi di elettroliti che possono essere rilevati utilizzando approcci potenziometrici includono sodio, potassio, cloruro, calcio, ammonio e ioni idronio.

Si prosegue focalizzando l'analisi sui soli ioni sodio.

Il sudore contiene all'incirca 50 mmol/L di Na<sup>+</sup>. Il sodio è un importante biomarcatore dello squilibrio elettrolitico nel corpo umano ed è essenziale per la regolazione dell'osmolalità, dell'equilibrio idrico e del pH, soprattutto per gli atleti che si allenano per lunghi periodi o esposti a caldo e umidità. [3] [4]

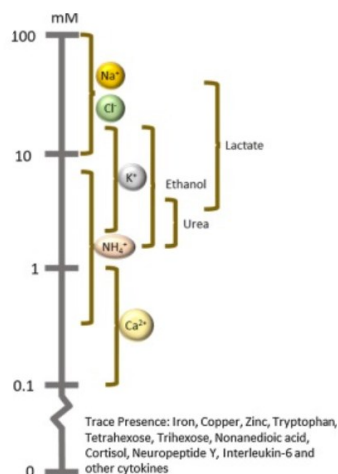


Fig.1: Scala che mostra l'intervallo approssimativo di concentrazioni riportate per diversi analiti del sudore. [9]

Analyte	Health condition
Na <sup>+</sup>	Dehydration, hyponatremia, electrolyte imbalance
Cl <sup>-</sup>	Dehydration, cystic fibrosis
K <sup>+</sup>	Hypokalemia, muscle cramps
Ca <sup>2+</sup>	Myeloma, cirrhosis, renal failure, acid-base balance disorder
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Shift from aerobic to anaerobic metabolic conditions
PH	Pathogenesis of skin diseases, wound healing

Tab.1: Elettroliti presenti nel sudore e condizioni di salute associate. [3]

## 2.1.2 Ghiandole sudoripare

Il sudore viene prodotto dalle ghiandole sudoripare eccrine e apocrine situate nell'epidermide. Le ghiandole eccrine secernono il sudore in modo pressoché continuo e sono distribuite su quasi tutta la superficie corporea mentre le ghiandole apocrine sono un gruppo limitato che viene identificato in alcuni distretti corporei, come cuoio capelluto, ascelle e inguine (*Fig.2*).

L'uomo possiede circa 2-5 milioni di ghiandole eccrine in totale. La densità della loro distribuzione sulla superficie corporea non è uniforme. Infatti la maggior parte delle ghiandole eccrine si localizza sui palmi delle mani, sulla pianta dei piedi e sulla fronte (*Fig.3*). Inoltre le ghiandole eccrine producono un sudore incolore e pressoché inodore che, con la sua evaporazione, impedisce un eccessivo aumento della temperatura corporea. Le ghiandole apocrine, invece, producono un fluido, dall'odore pungente, a cui si attribuisce la risposta a stimoli emotivi, tra cui ansia e paura o di attrazione sessuale. [8]

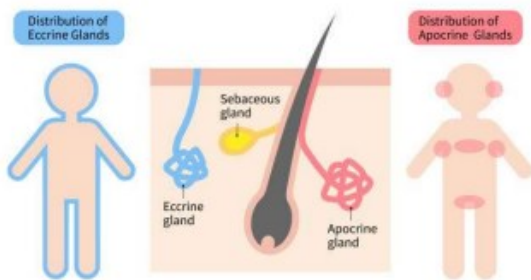


Fig.2: Distribuzione delle ghiandole eccrine e apocrine nel corpo umano.

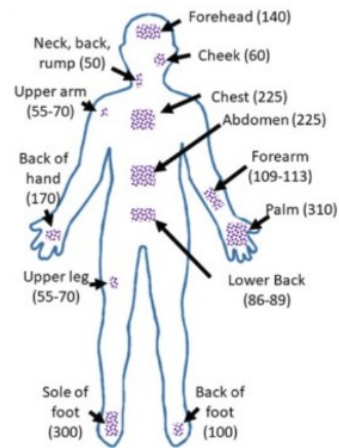


Fig.3: Illustrazione della densità media delle ghiandole sudoripare nelle varie regione del corpo in (ghiandole/cm<sup>2</sup>). [9]

### 2.1.3 Sudore prodotto durante l'esercizio fisico

La composizione del sudore dipende dai meccanismi di ripartizione degli analiti e anche dal metodo di stimolazione del sudore. La sudorazione aumenta a causa di stress, esercizio fisico e nausea mentre diminuisce con il freddo. L'escrezione del sudore è influenzata anche da altri fattori, come la temperatura ambiente, la posizione del corpo, l'umidità relativa, squilibri ormonali, tiroide iperattiva e il sistema nervoso simpatico e alcuni alimenti e farmaci.

Il sudore prodotto come risultato di esercizio fisico, calore o stress può variare nella composizione e il tipo di sudore proveniente per il rilevamento indossabile deve essere determinato dall'applicazione. Il sudore prodotto dall'attività motoria, avrà profili di analiti dinamici che riflettono un'elevata attività metabolica. Questa tipologia di sudore è dovuta a rapidi cambiamenti fisiologici in quanto il raffreddamento, dato dall'evaporazione, è la difesa fisiologica più significativa contro il surriscaldamento.

La sudorazione provoca una perdita di liquidi che, se non controllata, può portare alla disidratazione. Si distinguono tre tipi di disidratazione a seconda che insieme all'acqua, la concentrazione di soluti diminuisca, resti inalterata o aumenti. Si parla infatti di disidratazione ipotonica, isotonica o ipertonica rispettivamente. Per quanto riguarda l'atleta è necessario prevenire, tramite assunzioni frequenti di acqua, la disidratazione ipertonica. [4] [5] [6] [10]

## **2.2 Tecnologie di sensori per il sudore**

Il trasduttore, comunemente chiamato sensore, è uno strumento che acquisisce in ingresso una grandezza fisica ed esprime in uscita una grandezza elettrica cui valore è funzione della grandezza in ingresso. È formato da tre parti: interfaccia misurando-sensore, sensore e il circuito di condizionamento. Il sensore è l'elemento sensibile alla grandezza fisica che si vuole misurare e trasforma il segnale risultante dall'interazione, in un segnale misurabile e quantificabile.

Il trasduttore in utilizzo biomedicale è uno strumento che misura segnali biologici e che permette di prelevare, elaborare ed fornire le informazioni acquisite per utilizzarle in ambito medico.

Le principali tecnologie di rilevamento utilizzate per l'analisi dei componenti del sudore sono i trasduttori elettrochimici e i trasduttori ottici.

Nonostante i buoni livelli di sensibilità e specificità e il design leggero e ridotto, i trasduttori ottici presentano diverse sfide significative, tra cui la mancanza di ripetibilità, una forte dipendenza dalle variabili di contorno, una fragilità elevata, un costo elevato, una flessibilità limitata e difficoltà di portabilità e integrazione con sistemi più complessi. Per questi motivi, l'approccio elettrochimico è il metodo più comune e versatile. I trasduttori elettrochimici sono più semplici da fabbricare e miniaturizzare, il che facilita la loro integrazione sullo stesso substrato di rilevamento e su circuiti di lettura personalizzati. [4] [11] [12]

### **2.2.1 Trasduttore elettrochimico**

La maggioranza dei dispositivi elettrochimici di rilevamento del sudore basano le proprie misurazioni su amperometria, voltammetria e potenziometria. Le considerazioni principali nella selezione del metodo di rilevamento riguardano le caratteristiche del biomarcatore bersaglio nel sudore.

I trasduttori amperometrici sono costituiti da una struttura a tre elettrodi, che include un elettrodo di lavoro in cui avviene la reazione con l'analita, un elettrodo di riferimento a potenziale fisso e un elettrodo ausiliario utilizzato come collettore. Glucosio, lattato e alcol possono essere rilevati modificando gli enzimi selettivi sulla superficie dell'elettrodo e rilevando la corrente generata dalla reazione redox dell'analita con l'enzima.

Il trasduttore voltammetrico ha una struttura a tre elettrodi, in cui viene applicata una tensione tra gli elettrodi di lavoro e di riferimento per provocare una reazione redox con l'analita target. La concentrazione di questo viene dedotta misurando la corrente redox. La voltammetria è in grado

di misurare più analiti contemporaneamente e viene generalmente utilizzata per rilevare tracce di droghe o metalli come rame, zinco e oro.

Nel trasduttore potenziometrico, la misurazione viene eseguita in condizioni di corrente nulla, con una struttura a due elettrodi, senza il bisogno di un generatore o dispositivo di misurazione della corrente. La tensione attraverso l'elettrodo di lavoro e l'elettrodo di riferimento viene misurata con un dispositivo ad alta impedenza di ingresso, per ridurre al minimo il contributo della caduta di potenziale ohmico alla differenza di potenziale totale.

La potenziometria è utilizzata per determinare i cambiamenti nella concentrazione di ioni in una soluzione misurando il potenziale tra i due elettrodi. Con questo metodo è stato ottenuto con successo il rilevamento selettivo di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$  e pH nelle soluzioni di sudore.

Per consentire una maggiore selettività a uno ione, l'elettrodo di lavoro viene modificato con una membrana semipermeabile allo ione d'interesse. L'analisi prosegue trattando i trasduttori potenziometrici in quanto risultano più adatti allo scopo della ricerca. [3] [12]

Method	Overview	Advantages	Disadvantages
Potentiometry	The potential between the sensing and reference electrode is indicative of target ion concentration.	Simple detection scheme and signal processing.	Because this scheme measures activity as opposed to concentration, a selective membrane layer must be developed to target specific ions.
		Ideal for charged species with fixed charge state.	Susceptible to interference from other charges for less concentrated ions.
		Good for relatively concentrated species in the mM range.	Only applicable for sensing charged species.
Chronoamperometry	A fixed potential is applied to the sensing electrode and the resulting current due to stimulated redox reactions is proportional to target analyte concentration.	Simple detection and easy post-processing to convert current to concentration.	For trace species below the $\mu\text{M}$ range, the Faradaic signal can decay over time to give inaccurate concentration conversions.
		Mediators can be employed to lower the necessary potential and thus power consumption.	Typically need an enzyme to provide selectivity.
Voltammetry	A voltage scan is conducted between the sensing and reference electrode, and the resulting current features are extracted to determine concentration.	Because different species have unique redox potentials, a voltage scan on the same two electrodes can be used to extract information on several analytes at once.	Voltage scans can trigger background reactions that occlude or interfere with the desired signal.
		There are a variety of sub-techniques to choose from to optimize signal-to-noise ratios.	Compared to chronoamperometry, this technique requires more complex post-processing to extract and identify peaks corresponding to the desired analyte.
		Can be coupled with pre-concentration techniques for detection of trace molecules, achieving higher limits of detection compared to chronoamperometry.	

Tab.2: Confronto di metodi di rilevamento elettrochimico. [6]

### **2.2.2 Trasduttore potenziometrico: elettrodo iono-selettivo ISE**

Tra i trasduttori elettrochimici, quelli potenziometrici sono i più noti ed utilizzati per la quantificazione di elettroliti all'interno del sudore. Si servono di elettrodi iono-selettivi (ISE) costituiti da un elettrodo iono-selettivo a membrana e da un elettrodo di riferimento, che richiedono entrambi una soluzione interna per garantire una risposta stabile e sensibile. Nei ISE convenzionali la membrana selettiva agli ioni (ISM) separa una soluzione interna, a concentrazione nota e costante di analita, dalla soluzione del campione. L'ISM consente il flusso e l'ingresso solo dello ione primario, grazie alla presenza di un composto chimico neutro chiamato ionoforo, che si lega selettivamente allo ione.

Per massimizzare le prestazioni l'ISM dovrebbe includere il 1-2% di ionoforo, il 60-70% di plastificante e il 30-40% di cloruro di polivinile (PVC) ad alto peso molecolare. Il plastificante serve per migliorare flessibilità, mobilità e durata mentre la matrice polimerica fornisce stabilità meccanica ed è chimicamente inerte. Inoltre è stato dimostrato che l'uso di poliuretano (PU) combinato con una quantità ridotta di plastificante nella ISM presenta una maggiore robustezza. Il PU offre infatti un'alta aderenza a molti diversi substrati, emocompatibilità e biocompatibilità, nonché elasticità e stabilità meccanica durante specifici test meccanici.

I vantaggi nell'utilizzo dei ISE includono riduzione dei costi, versatilità e semplicità di rilevamento. Tuttavia, l'elettrolita interno dei ISE è soggetto a evaporazione ed è altamente sensibile alle variazioni di temperatura e pressione. Inoltre la soluzione di riempimento limita la possibilità di miniaturizzare questi sistemi. Ciò impedisce la loro applicabilità per dispositivi indossabili in cui la dimensione del sensore è un fattore fondamentale.

La necessità di sistemi miniaturizzati ha portato allo sviluppo di sensori iono-selettivi a stato solido (SC ISE). Questi dispositivi sono caratterizzati da una giunzione solida, risposta rapida, rivelazione più piccola e accurata, bassi requisiti di volume del campione, versatilità, semplicità e costi ridotti. A differenza dei tradizionali elettrodi a giunzione liquida, gli SC ISE possiedono caratteristiche adatte a dispositivi flessibili e indossabili per il rilevamento di ioni. Gli SC ISE sfruttano i contatti solidi tra la membrana selettiva agli ioni e il substrato conduttivo elettronico. La membrana viene depositata sulla superficie di un elettrodo metallico grazie a materiali incorporati che garantiscono una forte aderenza all'elettrodo. Questa viene progettata opportunamente per attirare selettivamente gli ioni bersaglio vicino alla superficie.

Il cambiamento nella distribuzione di carica dovuto all'accumulo di ioni sulla superficie dell'elettrodo viene rilevato misurando il potenziale di equilibrio a circuito aperto rispetto all'elettrodo di riferimento. [3] [7] [13] [14] [15]

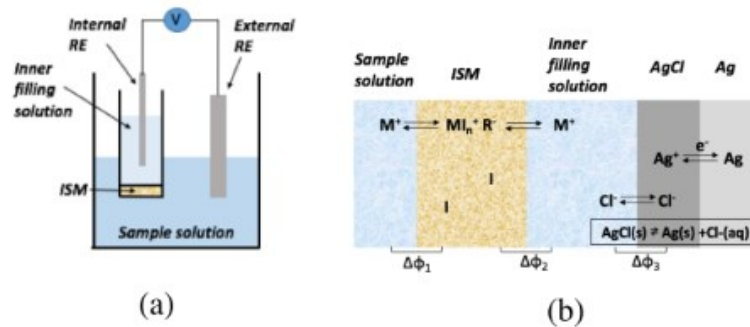


Fig.4: (a) Struttura degli ISE convenzionali ovvero con soluzione di riempimento interno. [13]  
 (b) Configurazione elettrochimica utilizzata nel potenziometrico misurazioni con ISE. [13]

## 2.3 Principi di funzionamento dei sensori per il sudore

La misura potenziometrica si basa sulla determinazione della differenza di potenziale tra due soluzioni liquide separate da una membrana semipermeabile allo ione in esame. Gli ioni attraversano la membrana secondo gradiente di concentrazione: tendono a muoversi spontaneamente dalla zona di concentrazione maggiore a quella di concentrazione minore.

Le due soluzioni inizialmente sono elettricamente neutre ma il passaggio di ioni provoca una differenza di potenziale all'interfaccia chiamata potenziale di membrana  $E_m$ . Il gradiente di concentrazione viene quindi bilanciato dal gradiente elettrico fino a raggiungere il potenziale all'equilibrio. Per misurare il potenziale bisogna immergere degli elettrodi nelle due soluzioni e questo però provoca un potenziale d'elettrodo che risulta essere un effetto indesiderato nella misurazione con il voltmetro.

Misurando il potenziale d'equilibrio a circuito aperto dell'ISE rispetto a un elettrodo di riferimento con potenziale stabile, possiamo prevedere l'attività dello ione bersaglio in soluzione. L'attività ionica descrive la concentrazione effettiva di una soluzione ed esprime la disponibilità dello ione ad entrare nella reazione. L'attività di uno ione in soluzione è proporzionale alla sua concentrazione  $c$  secondo la seguente equazione:

$$a = \gamma c$$

in cui  $a$  è l'attività ionica mentre  $\gamma$  il coefficiente di attività.



Per soluzioni infinitamente diluite il coefficiente di attività  $\gamma$  vale 1 e perciò l'attività esprime esattamente la concentrazione.

L'equazione di Nernst definisce il potenziale d'elettrodo E come:

$$E = E_0 + \frac{RT}{zF} \ln \frac{a_{M^{z+}}}{a_M}$$

Dove  $E_0$  è il potenziale standard, R è la costante universale dei gas, T è la temperatura in Kelvin, z è la valenza dello ione, F è la costante di Faraday, a è l'attività ionica. [13] [15]

## **3. FABBRICAZIONE DEI SENSORI**

### **3.1 Materiali utilizzati per i sensori**

I dispositivi indossabili sono a diretto contatto con la pelle e devono essere in grado di rilevare in modo continuo e stabile le informazioni fisiologiche dell'utente, riducendo al minimo l'interferenza con la vita quotidiana di chi li indossa. Per soddisfare le esigenze di leggerezza, dimensioni ridotte, portabilità e comodo fissaggio alla pelle, il requisito di base del materiale per i sensori di sudore indossabili è la capacità di adattarsi alla geometria della pelle, offrendo flessibilità ed elasticità senza compromettere la stabilità elettrochimica e meccanica. Solitamente, si scelgono materiali con un modulo di Young relativamente basso come substrati per i sensori flessibili. Attualmente, i materiali comunemente utilizzati includono tessuti, carta, polimeri flessibili e plastica.

I materiali utilizzati nell'elettronica convenzionale e nei sensori elettrochimici, come il silicio, i compositi in fibra di vetro e il vetro, presentano proprietà fisiche rigide (moduli di  $10^9$ - $10^{12}$  Pa) e fragili. L'epidermide umana, al contrario, è morbida (moduli di  $\sim 10^5$ - $10^6$  Pa), curvilinea e deformabile. Questa differenza meccanica intrinseca spesso causa problemi come irritazione, disagio, scarsa qualità del segnale e problemi meccanici nei dispositivi indossabili progettati per la raccolta efficiente e l'analisi affidabile del sudore.

Per garantire comfort accettabile, qualità del segnale e una buona interfaccia impermeabile alla pelle, sono necessari principi meccanici avanzati, materiali di incapsulamento morbidi e substrati flessibili. I materiali con moduli di Young relativamente bassi come plastica flessibile, tessuti ed elastomeri, sono adatti come substrati, strati di incapsulamento e adesivi per la pelle nei sensori indossabili. [3] [4]

#### **3.1.1 Polimeri flessibili**

I substrati flessibili convenzionali sono attualmente composti principalmente da polimeri come polietilene tereftalato (PET), poliimmide (PI) e polimetilmetacrilato (PMMA). Questi film polimerici offrono eccellenti proprietà adatte a dispositivi indossabili, come basso costo, buona biocompatibilità, trasparenza ottica, eccellenti proprietà fisico-meccaniche e proprietà di isolamento elettrico. La microstruttura del dispositivo è altrettanto importante per migliorare la

sensibilità e la velocità di risposta dei sensori di pressione flessibili. Tuttavia, la mancata corrispondenza tra questi substrati e l'epidermide porta all'accumulo di sudore, rendendo i risultati del test imprecisi. Hanno anche scarsa traspirabilità e incapacità di allungarsi per adattarsi ai movimenti, che li rende utilizzabili sulla pelle solo per un breve periodo. [3]

### **3.1.2 Tessuti**

I tessuti, al contrario, sono molto più flessibili e traspiranti rispetto ai film polimerici. La varietà di fibre e schemi di tessitura, i costi ridotti per unità di superficie dei tessuti e l'ampio utilizzo nell'abbigliamento offrono una classe di substrati per sensori che consente dei dispositivi nell'abbigliamento. I tessuti per abbigliamento consentono un'ampia interfaccia con la pelle, offrendo molte opzioni per la raccolta e la gestione del sudore. I tessuti sono materiali compositi gerarchici composti da filati che consistono in fibre ancora più piccole. I materiali delle fibre e le modalità di lavorazione definiscono le strutture chimiche, le proprietà meccaniche e le aree di superficie specifiche dei tessuti come parametri essenziali nello sviluppo di sensori indossabili robusti. Una vasta gamma di fibre naturali (come cotone, seta, lana) e sintetiche (come nylon, poliestere, materiali carboniosi, spandex) supporta una varietà di gruppi funzionali chimici superficiali adattabili per una migliore funzionalità del sensore. Inoltre, il grado di torsione delle fibre all'interno dei filati e la filatura di questi filati in forme magliate, tessute o non tessute modulano l'elasticità meccanica e l'area di superficie efficace.

Due categorie principali di tessuti comunemente utilizzati nei sensori indossabili sono i tessuti conduttivi e i tessuti assorbenti. I tessuti conduttivi, come quelli realizzati con materiali a base di argento o carbonio, consentono l'integrazione di elettrodi e interconnessioni per la rilevazione del segnale elettrico. I tessuti assorbenti, d'altra parte, sono progettati per raccogliere e trasportare in modo efficiente il sudore dalla pelle agli elementi di rilevamento. Questi tessuti possono essere progettati per avere elevate proprietà di assorbimento e ampie aree di superficie per massimizzare l'assorbimento del sudore. [4]

### **3.1.3 Carta**

La carta è un materiale ideale per realizzare substrati con proprietà eccellenti, come il basso costo, la facile preparazione, la buona biocompatibilità, l'intrinseca capacità di assorbimento dell'idrofilia, gli alti livelli di conduttività. Allo stesso tempo, la morbidezza e la piegabilità della carta facilitano la riduzione delle dimensioni del dispositivo e la costruzione di dispositivi con

molteplici funzioni. Dispositivi multicanale di carte integranti ISE si sono dimostrati recentemente in grado di rilevare simultaneamente  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e pH nel sudore con precisione affidabile, buona stabilità potenziale e bassi limiti di rilevamento. Tuttavia la fragilità e poca resistenza rendono la carta inadatta ad essere utilizzata come materiale per la realizzazione di sensori, qualora questi debbano essere indossati per parecchio tempo. [3] [14]

### **3.1.4 Elastomeri**

Oltre ai tessuti, anche gli elastomeri vengono utilizzati nei sensori indossabili per la loro elasticità e flessibilità. Gli elastomeri, come il silicone o il poliuretano, possono essere utilizzati come materiali di incapsulamento o come componenti di circuiti estensibili. Le loro proprietà meccaniche consentono un contatto aderente alla pelle, riducendo al minimo il disagio e garantendo l'acquisizione affidabile del segnale. Nel complesso, la scelta dei materiali nei sensori indossabili è fondamentale per ottenere comfort, affidabilità e funzionalità. Sfruttando la natura flessibile dei tessuti e degli elastomeri, insieme alle loro proprietà diverse, è possibile sviluppare sensori indossabili che si integrano senza soluzione di continuità con l'abbigliamento e forniscono un monitoraggio accurato e continuo di vari biomarcatori.

Sebbene i tessuti rappresentino una classe interessante di materiali per i substrati dei sensori indossabili, presentano alcuni svantaggi come la mancanza di contatto intimo e impermeabile con la pelle, la limitata elasticità e la bassa resistenza chimica. Gli elastomeri sottili, a basso modulo e biocompatibili, rappresentano quasi una classe ideale di materiali per questi scopi. Esempi includono siliconi, poliuretani e copolimeri. La selezione accurata di blocchi chimici, dei gradi di reticolazione e dei rapporti tra componenti duri e morbidi permette di ottenere una gamma di materiali con proprietà meccaniche e permeabilità all'acqua/vapore specificamente adattate alla pelle. Le scelte della composizione degli oligomeri e dei gruppi laterali forniscono ulteriori meccanismi per il controllo delle proprietà meccaniche e chimiche. Inoltre, l'incorporazione di strutture reticolari sottili e filamentose nei substrati elastomerici, ispirate alla struttura della pelle umana, producono sistemi con risposte sforzo-deformazione che possono essere modulate per imitare la completa risposta sforzo-deformazione "a forma di J" della pelle umana. Queste strutture filamentose conferiscono elasticità al materiale, con un meccanismo intrinseco di limitazione dello sforzo per proteggere sia i tessuti biologici che il dispositivo da deformazioni eccessive. Le caratteristiche di adesione sono particolarmente importanti per una raccolta efficiente del sudore senza perdite all'interfaccia della pelle o delaminazione. Le modifiche

superficiali e chimiche, l'aggiunta di tensioattivi e le miscele con polimeri idrofili sono strategie utilizzate per migliorare l'adesione, prendendo spunto dalle tecniche consolidate nell'industria dei cerotti per la pelle. [4]

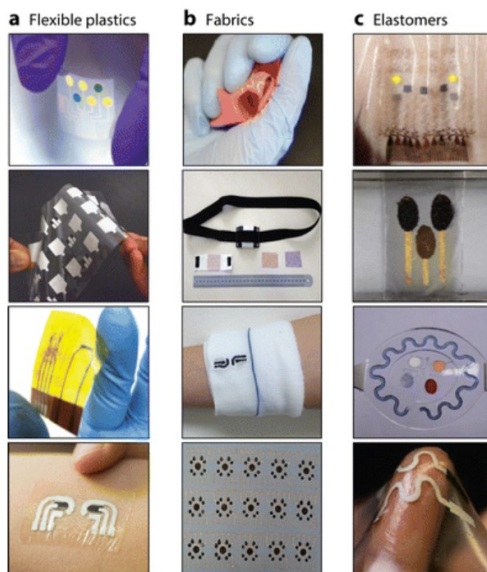


Fig.5: (a) Esempi di sensori a base di polimeri flessibili. [4]

(b) Esempi di sensori basati su tessuti. [4]

(c) Esempi di sensori a base di elastomeri. [4]

### **3.2 Tecniche di fabbricazione**

I metodi per fabbricare elettrodi su substrati flessibili includono la fotolitografia e metodi di stampa come la serigrafia, l'offset, la flessografia e il rotocalco. La fotolitografia, compreso l'uso dell'incisione laser CO<sub>2</sub>, offre l'alta risoluzione e la possibilità di incisione rapida di modelli, riducendo la formazione del personale e ottimizzando il processo. Tuttavia, presenta svantaggi come strumenti costosi e passaggi complicati, che limitano la sua ampia applicazione. Il metodo di stampa serigrafica è una tecnica di produzione di sensori standard a basso costo ed è adatta per la produzione di massa. Rispetto alla stampa serigrafica, offset o flessografica, il semplice meccanismo di stampa della rotocalco roll-to-roll consente velocità di stampa più elevate, risoluzione e uniformità migliori, facilitando la produzione su larga scala e ad alta produttività su substrati flessibili fino a 150 m.

I sensori indossabili basati su tessuto sono attualmente fabbricati in due modi principali. Un approccio consiste nel stampare sensori completamente formati su tessuto tramite un processo di serigrafia, che consente la produzione di massa di sensori tessili riproducibili a basso costo. Un altro approccio è quello di formare sensori basati su fili che possono essere integrati direttamente nei tessuti stessi. [3] [6]

## 4. DESIGN

### 4.1 Design degli elettrodi e condizionamento

#### 4.1.1 Elettrodo di lavoro

Nonostante un gran numero di materiali venga riportato come efficaci trasduttori ione-selettivi, una revisione della letteratura disponibile rivela una chiara preferenza per i polimeri conduttivi e le nanostrutture nella fabbricazione dei SC ISE. In questi due casi, il potenziale all'interfaccia tra l'ISM e il trasduttore si basa sulla conversione del portatore di carica da ioni a elettroni attraverso l'ossidazione/riduzione del polimero conduttore sottostante o sulla quantità di carica accumulata nel doppio strato elettrico per alta capacità del doppio strato. [7]

Uno dei materiali più studiati per gli SC ISE sono i polimeri conduttivi, poiché sono in grado di condurre sia ioni che elettroni se opportunamente drogati. Negli anni '90, Bobacka e i suoi collaboratori sono stati pionieri nell'utilizzo di polimeri conduttivi come trasduttori ioni-elettroni. I loro studi fondamentali, insieme a ulteriori ricerche condotte da altri studiosi, hanno stabilito che alcuni polimeri conduttivi come la polianilina (PANI), il polipirrolo (PP), il poli(3,4-etilendioossitiofene) (PEDOT) e il poli(3-ottiltiofene) (POT) sono i trasduttori più promettenti. PANI, PP e PEDOT sono stabili nelle loro forme completamente ossidate (stato drogato a potenziali molto positivi), mentre POT è stabile nella forma non ossidata (indrogata). Oltre all'elevata stabilità, PANI, PP e PEDOT mostrano notevole conduttività e capacità redox. Tuttavia, presentano una notevole elettroattività in un'ampia gamma di potenziali. Questa caratteristica può provocare diverse reazioni collaterali e potenziali derivate indesiderate. Il potenziale redox può variare in modo significativo a seconda del grado di cristallinità, della morfologia del film e dell'effetto del drogaggio sulla temperatura di transizione vetrosa. Al contrario, POT partecipa molto meno alle reazioni secondarie, ma presenta capacità redox e conducibilità molto inferiori.

Nonostante questi polimeri conduttivi siano stati ampiamente impiegati in sensori potenziometrici a stato solido tradizionali, si rivela che solo PEDOT e POT sono stati utilizzati nella configurazione indossabile. PEDOT risulta il polimero conduttivo maggiormente studiato come trasduttore ione-selettivo in sensori potenziometrici a stato solido tradizionali. Gli studi di superficie sono stati utilizzati per chiarire il meccanismo di funzionamento degli elettrodi e

cercare la natura del substrato migliore, nonché le condizioni di fabbricazione ottimali. Pertanto, il PEDOT risulta il più utilizzato per eccellenza nella fabbricazione di sensori. [7] [13]

Una strategia alternativa ai polimeri per ottenere un ottimo contatto solido si affida all'utilizzo dei materiali nanostrutturati. Strati di materiale nanostrutturato infatti si basano sulla formazione di un doppio strato elettrico all'interfaccia tra la membrana e l'elettrodo per la trasduzione ione-elettrone. L'intrappolamento di ioni su un lato dell'interfaccia grazie al ruolo dell'ISM provoca l'accumulo di elettroni e lacune sull'altro lato. Questa configurazione crea un condensatore asimmetrico. Nei sistemi a strati nanostrutturati, il potenziale interfacciale non è determinato da reazioni redox, come nel caso dei polimeri conduttivi, o dal partizionamento ionico, come negli ISE convenzionali. Invece, è determinato dalla quantità di carica accumulata nel doppio strato elettrico. Questo accumulo di carica porta alla formazione di una differenza di potenziale. La presenza di una vasta superficie nei sistemi a strati nanostrutturati facilita l'adesione e previene il rischio di assorbimento di acqua. Inoltre, i valori elevati di capacità dei condensatori riducono la potenziale deriva causata dagli effetti di polarizzazione, che possono essere generati dalle piccole ma diverse correnti richieste per la misurazione.

Sono stati studiati alcuni materiali per trasduttori ione-elettrone a base di carbonio, tra cui carbonio poroso tridimensionale ordinato, nanotubi di carbonio e ossido di grafene ridotto chimicamente. Uno dei vantaggi di questi materiali a base di carbonio è che possono essere facilmente dispersi in solventi per produrre sospensioni di inchiostro, che possono quindi essere facilmente trasferite su vari substrati. Nella produzione di elettrodi, il grafene ha applicazioni interessanti nel rilevamento elettrochimico grazie alla sua rapida mobilità degli elettroni, all'elevata densità di corrente e all'ampia superficie. Nonostante ciò, permane il problema della sua poca flessibilità, che potrebbe causare danneggiamenti allo strumento. [3] [13] [14]

#### **4.1.2 Elettrodo di riferimento**

Gli elettrodi di riferimento utilizzati per le applicazioni di rilevamento del sudore indossabili sono spesso realizzati con materiali a base di argento e cloruro d'argento ( $\text{Ag}/\text{AgCl}$ ) o calomelano ( $\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ). Questi materiali vengono poi ricoperti da una membrana polimerica di riferimento, che viene drogata con ioni lipofili. Per mantenere la concentrazione satura di ioni lipofili nella membrana, vengono utilizzati materiali come il poliacrilato o il polivinilbutirrale (PVB). Inoltre, uno strato sottile di paralina C può essere depositato sugli elettrodi per garantire un adeguato isolamento.

Gli elettrodi di riferimento basati su PVB sono ampiamente utilizzati nelle applicazioni di rilevamento del sudore indossabili perché offrono elevata stabilità nella generazione del potenziale interfacciale. Inoltre, sono facili da fabbricare e compatibili con le tecniche di stampa utilizzate per la produzione di dispositivi indossabili. [7]

### **4.1.3 Componenti elettronici**

I componenti elettronici sono una parte molto importante dei sensori di sudore indossabili. Il segnale generato dall'elemento sensibile alla fine deve essere trasdotto, condizionato ed elaborato dall'elettronica per filtrare il rumore e calibrare e compensare il segnale. Inoltre, per facilitare l'osservazione, sono necessari protocolli di trasmissione wireless per trasferire e visualizzare le informazioni raccolte al dispositivo terminale.

Per un dispositivo generale di rilevamento del sudore indossabile, il corpo principale dell'elettronica è costituito da una sorgente analogica per condizionare il segnale del sensore, un convertitore analogico-digitale (ADC), un microcontrollore pre-programmato per calibrare il segnale su un valore di concentrazione e un componente di comunicazione wireless per inoltrare questo segnale a un'applicazione di telefonia cellulare accoppiata per la valutazione. La sorgente analogica ha lo scopo di filtrare il segnale grezzo del sensore eliminando il rumore dato da movimento e dall'interferenza tra i vari metodi di rilevamento. L'ADC trasforma il segnale analogico in ingresso in un segnale digitale mentre il microcontrollore pre-programmato converte il segnale in uscita nei valori di concentrazione corrispondenti.

Per conferire energia sufficiente allo strumento senza che eventuali batterie interferiscano con la flessibilità e la miniaturizzazione del dispositivo stesso, sono stati sviluppati metodi di ricarica wireless e metodi di autoricarica.

La scelta del protocollo di comunicazione wireless dipende da una serie di criteri, come il consumo energetico, la velocità di generazione dei dati, i requisiti di larghezza di banda e la compatibilità con altri circuiti sensori. Bluetooth Low Energy (BLE), con un raggio di comunicazione wireless fino a 100 m, è stato ampiamente applicato nei dispositivi indossabili. Tuttavia, l'elevato consumo energetico del BLE è ancora insoddisfacente. L'approccio Near-Field Communication (NFC) consente la trasmissione del segnale utilizzando la potenza del dispositivo ricevente per attivare le misurazioni del sensore e la raccolta dei dati senza la necessità di un componente di trasmissione dell'alimentazione della batteria all'interno del sensore. Tuttavia, il problema attuale dell'NFC è che la sua distanza di comunicazione wireless è di soli 10 cm o



meno, richiede la partecipazione degli utenti per completare la trasmissione delle informazioni e non può funzionare automaticamente in modo continuo.

I dispositivi di autoricarica, d'altra parte, operano senza l'utilizzo di un supporto elettrico esterno. I metodi principali prevedono l'utilizzo di celle solari e nano-generatori triboelettrici (TENG). Le celle solari sono in grado di raccogliere l'energia solare e convertirla nell'energia richiesta dai sensori risultando un metodo sostenibile ma limitante poiché dipendente dalle condizioni atmosferiche. I TENG convertono l'energia meccanica generata dal movimento umano in energia elettrica attraverso l'accoppiamento di effetti elettrici di induzione ed attrito. Poiché funzionano indipendentemente da fonti esterne incontrollabili come la luce solare o i trasmettitori di alimentazione wireless, possono alimentare sensori di sudore indossabili durante un'intensa attività fisica. [4] [6]

## **4.2 Il design di dispositivi indossabili**

Esiste un ampio numero di progettazioni indossabili utilizzate nel rilevamento ionico potenziometrico che possono essere suddivise in tre configurazioni principali: fasce per il sudore, patch epidermiche e indumenti. La principale differenza tra queste configurazioni è il modo in cui il campione di sudore raggiunge gli elettrodi, che può avvenire tramite contatto diretto con la pelle o mediante una strategia di campionamento come un dispositivo iontoforetico o una cella fluidica. Indipendentemente dal metodo scelto, è necessario coprire interamente la superficie degli elettrodi di lavoro e riferimento per chiudere la cella elettrochimica e effettuare le misurazioni potenziometriche. Un volume di campionamento compreso tra 10 e 30  $\mu\text{L}$  di sudore sarebbe ideale per ottenere letture potenziometriche rapide e stabili. I sensori generalmente richiedono un intervallo di volumi di campione compreso tra circa 1 e 200  $\mu\text{L}$  per riempire l'intera cella elettrochimica. [7]

### **4.2.1 Fasce per il sudore**

Le fasce per il sudore sono le piattaforme più comunemente utilizzate poiché forniscono una comoda piattaforma per fissare gli accessori indossabili come gli elettrodi estensibili e cella di campionamento del sudore e smaltirli dopo l'uso. Gli elettrodi vengono generalmente preparati su un substrato flessibile separato e poi fissati alle fasce comuni, seguendo il concetto di elettrodi monouso mantenendo la stessa fascia indossabile. Una volta che la cella elettrochimica ha

dimostrato una resilienza adeguata, il grafico di calibrazione viene calcolato al di fuori della piattaforma indossabile. Successivamente, il sensore viene integrato nella configurazione indossabile ed è pronto per i test sul corpo.

Tuttavia, utilizzando fasce per il sudore, è possibile indossare il dispositivo solo su parti specifiche del corpo in cui le fasce possono essere strette. Gli studi di Diamond et al. sono stati pionieristici nello sviluppo di sensori selettivi per il sodio indossabili basati su fasce per il sudore posizionate saldamente sulla schiena e sul braccio dell'individuo. Successivamente, Javey e i suoi collaboratori hanno sviluppato una fascia per il sudore versatile che può essere posizionata sulla fronte o sul polso e che si basa su un sottile tampone assorbente in rayon. Inoltre, è stato realizzato un dispositivo indossabile basato su una fascia per il sudore accoppiata a un sistema di iontoforesi, che permette di estrarre attivamente il sudore dalle ghiandole eccrine per il monitoraggio wireless degli ioni sodio e cloruro nella diagnosi della fibrosi cistica. Tuttavia, il campionamento mediante iontoforesi può causare disagio a causa della bruciatura della pelle del soggetto, quindi è necessario un protocollo ottimale per fornire la giusta quantità di sudore senza danneggiare la pelle, ad esempio utilizzando protocolli di corrente applicata, materiali idrogel, agonisti colinergici o stimolanti del sudore. [7] [9]

#### **4.2.2 Patch epidermiche**

Le patch epidermiche flessibili e conformabili offrono un'alta versatilità per adattarsi al corpo. Sebbene queste patch consentano misurazioni dirette del sudore a contatto con la pelle, di solito si preferisce incorporare una cella di campionamento per evitare possibili effetti tossici o alterazioni della pelle durante il trasporto, che potrebbero causare allergie, prurito o dolore. Inoltre, l'utilizzo di un substrato indossabile economico può ridurre i costi di produzione e consentire l'integrazione di un concetto monouso per l'intera patch.

Diversi tipi di dispositivi indossabili epidermici, come patch per la pelle, tatuaggi e cerotti, sono stati utilizzati per monitorare gli elettroliti nel sudore, consentendo l'analisi delle concentrazioni ioniche fisiologicamente rilevanti in parti del corpo. Le patch epidermiche devono soddisfare requisiti di resilienza più restrittivi rispetto alle fasce per il sudore, poiché il substrato deve essere sufficientemente flessibile, elastico e adattabile per emulare le prestazioni fisiche della pelle, anche durante l'esercizio fisico ad alta intensità. La sfida principale consiste quindi nella fabbricazione dei sensori direttamente su un materiale resiliente, integrando una cella di

campionamento adattabile basata su materiali biocompatibili validati, specialmente per applicazioni legate al monitoraggio delle ferite.

Wang et al. hanno lavorato intensamente sulla progettazione dei dispositivi basati su tatuaggi. Gli elettrodi vengono fabbricati utilizzando la tecnica di stampa a schermo su carta per tatuaggi temporanei, consentendo misurazioni epidermiche dirette. La natura flessibile e adattabile dei materiali basati sui tatuaggi consente di applicare i sensori su quasi ogni superficie della pelle esposta per monitorare la sudorazione umana. Tuttavia, la stabilità e le caratteristiche di trasporto di questi sensori possono essere migliorate implementando un trasduttore ione-elettrone tra la membrana e la traccia conduttiva. Inoltre, ci sono sfide legate al rinnovo del sudore sul sensore e alla contaminazione della pelle da altre parti del corpo, che rappresentano svantaggi significativi nell'uso di questi tipi di sensori epidermici. [7]

### **4.2.3 Tessuti**

I dispositivi basati su tessuti abbracciano una vasta gamma di materiali, da singoli filati convertiti in substrati conduttivi modificati con una membrana di rilevamento, a capi di abbigliamento commerciali che vengono direttamente modificati con gli elettrodi. Ci sono molte strategie di fabbricazione disponibili, come l'immersione, la stampa e la deposizione a goccia. Un vantaggio significativo nell'utilizzo dei tessuti è la possibilità di adattare le tecnologie di produzione convenzionali per produrre sensori basati su tessuti rispetto ad altri materiali indossabili.

Ci sono diversi svantaggi da considerare riguardo alla riutilizzabilità dei vestiti integrati con sensori. In primo luogo, i sensori devono essere lavabili senza compromettere le loro prestazioni analitiche. Questo significa che devono resistere a più cicli di lavaggio e asciugatura senza subire danni o perdita di funzionalità. Al momento, non è ancora chiaro se i sensori indossabili integrati con i tessuti possono soddisfare questa esigenza. In secondo luogo, potrebbe essere necessario considerare se i sensori dovrebbero essere usa e getta o se potrebbero essere riassemblati nel capo con un substrato che può essere scollegato e collegato ai vestiti prima e dopo il lavaggio senza compromettere le caratteristiche analitiche dei sensori. [7]

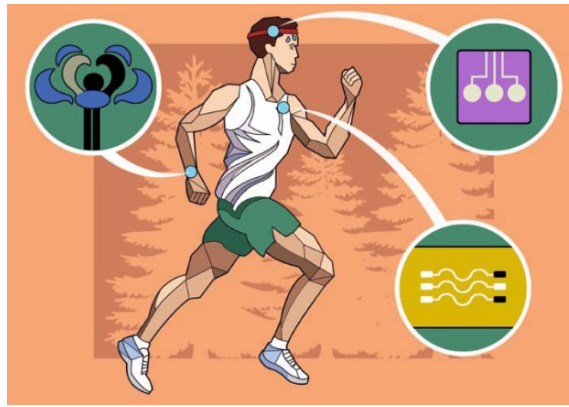


Fig.6: Esempi di dispositivi basati su fasce per il sudore, patch epidermiche e tessuti. [7]

### **4.3 Posizionamento dei sensori**

Diversi studi hanno dimostrato che i tassi di sudore variano in modo significativo in tutto il corpo, come evidenziato dalla mappatura termica e dalla raccolta del sudore da specifiche aree anatomiche (*Fig.7c/d*). La densità delle ghiandole sudoripare può variare a seconda del sito, e ciò può influenzare le concentrazioni di elettroliti presenti nel sudore. Per ottenere un'analisi accurata, si consiglia di selezionare il sito anatomico più adatto in base alla frequenza della sudorazione e alla densità delle ghiandole sudoripare. Sebbene la scelta di un sito anatomico che mostri il più alto tasso di sudorazione possa sembrare ottimale per un dispositivo indossabile, è importante considerare anche il comfort e la praticità del paziente.

Il posizionamento di dispositivi indossabili e tessuti di rilevamento per ambienti freddi rispetto agli ambienti caldi è della massima importanza per garantire la loro efficacia e accuratezza nella raccolta dei dati.

In ambienti freddi, dove la produzione di sudore potrebbe diminuire, è consigliabile posizionare i sensori nelle aree del corpo più calde e più suscettibili a produrre sudore, come i palmi delle mani. Al contrario, in ambienti caldi, è necessario evitare l'eccessiva sudorazione posizionando i sensori in aree meno soggette all'umidità, come la pianta dei piedi.

Il calore può influire negativamente sui sensori elettronici in diversi modi. Le alte temperature possono causare la deformazione o la rottura dei componenti elettrici all'interno del sensore. Il rumore termico generato dal calore può interferire con il segnale del sensore, compromettendo la sua precisione. Inoltre, il calore eccessivo può causare il degrado dei materiali utilizzati nella costruzione del sensore. Pertanto, è importante posizionare i sensori in aree ben ventilate per evitare l'accumulo di calore che potrebbe causare malfunzionamenti.

Sia in ambienti caldi che freddi, il design e i materiali utilizzati nei sensori basati sul sudore possono giocare un ruolo cruciale nella loro efficacia. In ambienti freddi, potrebbe essere necessario fornire ulteriore isolamento attorno ai sensori per evitare variazioni di temperatura che potrebbero influire sulla precisione delle misurazioni. In ambienti caldi, invece, i sensori dovrebbero essere realizzati con materiali resistenti all'umidità e al calore, come tessuti traspiranti che favoriscono il flusso d'aria e il raffreddamento. [16]

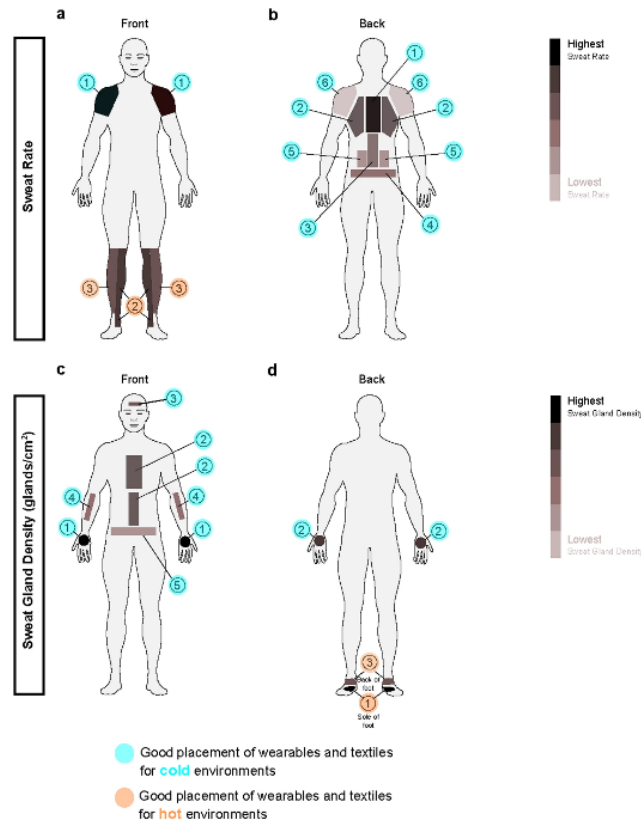


Fig.7: Posizionamento ideale del sensore sulla pelle per condizioni ambientali e caratteristiche del sudore variabili. [16]

(a) Tasso di sudore classificato dal più alto al più basso nella parte anteriore del corpo, dove 1 è il più alto e 3 il più basso.

(b) Il tasso di sudorazione è classificato dal più alto al più basso nella parte posteriore del corpo, dove 1 è il più alto e 6 il più basso.

(c) Densità delle ghiandole sudoripare classificata dalla più alta alla più bassa nella parte anteriore del corpo, dove 1 è la più alta e 5 la più bassa.

(d) Densità delle ghiandole sudoripare classificata dalla più alta alla più bassa nella parte posteriore del corpo, dove 1 è la più alta e 3 la più bassa.

La parte superiore del corpo è una buona posizione per il posizionamento dell'indossabile in un ambiente freddo, mentre la parte inferiore delle gambe è adatta per il posizionamento dell'indossabile in un ambiente caldo.

## **5. CARATTERIZZAZIONE DEI SENSORI PER IL SUDORE**

### **5.1 Intervalli di concentrazioni di interesse**

La maggior parte dei dispositivi indossabili misura cationi (potassio, sodio, calcio e ammonio), pH e cloruro nel sudore. I livelli previsti per questi ioni sono sufficientemente elevati (dell'ordine dei mM) per essere misurati mediante rilevamento potenziometrico.

Tuttavia, i range di concentrazione possono variare notevolmente in diverse condizioni, ad esempio:

- fattori dietetici, in cui diete a basso contenuto di specifici elettroliti possono portare ad una significativa perdita di ioni durante l'esercizio fisico e squilibri correlati con un alto impatto sulle prestazioni sportive;
- velocità di sudorazione, in cui elevate velocità aumentano la secrezione di elettroliti dipendenti dal sudore attraverso le ghiandole sudoripare;
- stress termico e acclimatazione, un individuo non acclimatato potrebbe subire maggiori perdite di elettroliti;
- condizioni ambientali, in cui umidità e temperatura influenzano la velocità di sudorazione dell'individuo;
- genere, la concentrazione di elettroliti potrebbe differire tra maschi e femmine;
- velocità di sudorazione regionale, le velocità sono diverse a seconda della regione del corpo, portando a fluttuazioni nei livelli di elettroliti;
- stato di idratazione del corpo, disidratazione, iperidratazione o disidratazione influiscono sulle perdite di elettroliti;
- intensità dell'esercizio, a causa della risposta di sudorazione termoregolatoria, la soglia per la vasodilatazione differisce da una regione del corpo all'altra e tra individui.

Di conseguenza, il range di lavoro dei sensori deve essere il più ampio possibile per poter controllare tutte queste situazioni, fornendo quindi informazioni rilevanti per il monitoraggio della salute e delle prestazioni sportive.

Ion	Range/mM	Sweat-rate dependence	Biomarker for physiology	Biomarker for medical condition
Na <sup>+</sup>	20–100	Yes	Dehydration, indirect sweat-rate	Cystic fibrosis

Tab.3: intervalli popolari di concentrazione di ioni sodio nel sudore. [7]

## **5.2 Parametri metrologici**

Per caratterizzare e confrontare correttamente le prestazioni dei sensori, è fondamentale definire criteri di valutazione significativi e riproducibili. Sebbene i requisiti principali per il design e la fabbricazione di un sensore dipendano dall'applicazione specifica, ci sono alcuni parametri generali che sono importanti in ogni sistema di rilevamento. I principali parametri da considerare includono:

- Sensibilità: quantità assoluta di variazione che può essere rilevata da una misurazione;
- Limite di rilevamento (LOD): concentrazione minima di analita che può essere rilevata in modo affidabile;
- Stabilità: capacità di mantenere il segnale costante nel tempo;
- Selettività: capacità di determinare la concentrazione di una sostanza in presenza di sostanze interferenti;
- Tempo di risposta: il tempo necessario alla risposta del sensore per stabilizzarsi su un valore affidabile;
- Resilienza: capacità di sopportare stress meccanici senza subire danni o alterazioni significative nella risposta.

Inoltre, l'utilizzo di sensori ISE in sistemi di rilevamento portatili, indossabili e in tempo reale richiede che ci siano certe caratteristiche tra cui riproducibilità, precisione, biocompatibilità al fine di monitorare i pazienti per diverse ore. Tra queste proprietà, la deriva potenziale rappresenta certamente uno degli aspetti più critici dei sensori ISE. Per questo motivo, è importante effettuare una caratterizzazione appropriata della stabilità potenziale. [13]

### **5.2.1 Calibrazione**

La calibrazione dei sensori è un processo fondamentale per caratterizzare le prestazioni analitiche del sensore. Per definizione, la curva di calibrazione di un sensore è il grafico del segnale di

uscita in funzione della concentrazione dell'analita. Durante la calibrazione, la risposta del sensore (ad esempio, il potenziale a circuito aperto per i sensori ISE) viene registrata a concentrazioni crescenti e note dell'analita target. Il valore del potenziale a ciascun passo di concentrazione viene utilizzato per costruire una curva di calibrazione che mostra la relazione tra l'output del sensore e la concentrazione dell'analita target. È pratica comune calibrare gli elettrodi una volta prima di essere incorporati nel dispositivo indossabile e subito dopo le misurazioni effettuate sul corpo, al fine di confermare che le prestazioni analitiche dei sensori non cambiano durante l'uso da parte di un individuo. L'obiettivo è garantire che le fluttuazioni nella risposta potenziometrica siano minime e non compromettano la precisione analitica del dispositivo indossabile. Questo è particolarmente importante per evitare possibili fallimenti durante il processo decisionale basato sui dati forniti dal sensore. Pertanto, è essenziale dimostrare che i parametri di calibrazione degli elettrodi rimangono stabili e coerenti una volta che sono incorporati nella configurazione indossabile.

Osservando l'equazione di Nernst, si può notare che i sensori potenziometrici ISE offrono una relazione lineare quando il potenziale viene rappresentato rispetto al logaritmo della concentrazione dello ione. La pendenza della curva di calibrazione, cioè  $\frac{RT}{zF}$ , rappresenta la sensibilità del sensore.  $\frac{RT}{F}$  è pari a 59,16 mV a temperatura ambiente. La sensibilità dei sensori potenziometrici dipende principalmente dalla carica dello ione bersaglio: i cationi monovalenti mostrano un'ideale pendenza di calibrazione di 59 mV/decade, il che significa che un aumento di concentrazione di 10 volte genererà una variazione di 59 mV nel potenziale misurato; i cationi bivalenti, invece, avranno una curva di calibrazione con una pendenza di 29,5 mV/decade. Lo stesso ragionamento può essere applicato agli anioni, ma in questo caso si osserverà una sensibilità negativa.

La frequenza di ricalibrazione deve essere determinata in modo da garantire la precisione ottimale delle misurazioni analitiche. Per attività sportive di breve durata, che solitamente durano solo un paio d'ore, probabilmente non è necessaria la ricalibrazione degli elettrodi durante questo periodo. Indipendentemente dall'applicazione finale del dispositivo indossabile, la direzione più promettente è quella di un concetto di calibrazione automatica.

Un approccio promettente per la calibrazione automatica degli elettrodi è stato proposto nella letteratura scientifica, ma finora non è stato ancora tradotto in un concetto di dispositivo indossabile. Al momento, per i dispositivi indossabili, viene riportata semplicemente la ripetibilità della pendenza dell'elettrodo con valori di RSD (Relative Standard Deviation) inferiori



al 3% in tutti i casi. Questo indica che la pendenza dell'elettrodo rimane stabile e coerente durante l'uso del dispositivo, garantendo misurazioni ripetibili e precise. [7] [13]

### **5.2.2 Sensibilità**

La sensibilità di un sensore è una misura dell'intensità con cui il segnale del sensore cambia in risposta ai cambiamenti nella concentrazione dell'analita. Idealmente, la membrana del sensore dovrebbe essere altamente selettiva per l'analita target e il potenziale di riferimento dovrebbe essere indipendente dalla composizione del campione. Inoltre il legame tra la membrana e l'analita dovrebbe essere completamente reversibile e la composizione della membrana dovrebbe rimanere costante nel tempo. Tuttavia, nella pratica, possono essere presenti alcune non-idealità. Ad esempio, nelle membrane a base di Ag/AgCl, la superficie può essere modificata da altri alogeni meno solubili. Poiché molti importanti analiti presenti nel sudore sono normalmente regolati per rimanere all'interno di un intervallo di concentrazione ristretto, è necessario utilizzare sensori altamente sensibili per catturare fluttuazioni di concentrazione piccole ma che sono fisiologicamente rilevanti. Questo è particolarmente importante quando è necessario monitorare in modo continuo l'evoluzione dei profili dei biomarcatori, ad esempio per monitorare i livelli di elettroliti durante l'esercizio fisico. Tuttavia, ci sono anche applicazioni in cui è sufficiente ottenere informazioni binarie per determinare la presenza o l'assenza di una droga o di alcol nel sangue oltre una determinata soglia di tolleranza. In questi casi, i sensori non devono avere una sensibilità molto elevata, ma devono essere in grado di distinguere tra concentrazioni al di sopra o al di sotto della soglia prestabilita.

È possibile aumentare la sensibilità dei sensori potenziometrici utilizzando approcci non convenzionali. Ad esempio, è possibile ottenere pendenze oltre Nernstiane utilizzando nanomateriali come nanotubi di carbonio o nanoparticelle metalliche che possono migliorare la cinetica di trasferimento degli elettroni attraverso lo stack di rilevamento, amplificando ulteriormente le correnti di rilevamento. Tuttavia, è necessario prestare attenzione per garantire che questi nanomateriali non penetrino nella pelle durante l'uso sul corpo. [6] [13]

### **5.2.3 Limite di rilevamento (LOD)**

La definizione del limite di rilevamento (LOD) per gli ISE è uno degli aspetti più critici e spesso fuorvianti della loro caratterizzazione, in quanto viene applicata una definizione unica per questa classe di sensori rispetto a quella tradizionale. Il LOD è uno dei parametri più importanti per

caratterizzare le prestazioni analitiche di un dispositivo di rilevamento poiché definisce il limite di applicazione della tecnologia proposta. Viene utilizzato per indicare la concentrazione più bassa di analita che può essere rilevata in modo affidabile. Secondo IUPAC i limiti di rilevabilità superiore e inferiore per gli ISE si determinano come intercette tra diversi segmenti lineari della curva di calibrazione, come mostrato nella Fig.8. Il limite di rilevabilità superiore è causato dalla perdita di permeabilità solo agli ioni con lo stesso segno di carica dello ione target. Se gli ioni di segno opposto vengono attratti, si osserverà una riduzione del potenziale misurato rispetto al valore atteso. Il limite di rilevabilità inferiore può essere spiegato considerando gli effetti di interferenza o il rilascio degli ioni target dalla membrana. Per migliorare i limiti di rilevamento, è necessario amplificare il segnale dell'analita target o sopprimere il rumore di fondo, entrambi obiettivi ottenibili con i materiali e gli schemi di rilevamento giusti. È importante progettare i sensori in modo che il loro limite di rilevamento sia inferiore all'intervallo di concentrazione fisiologicamente rilevante dell'analita target.

I sensori potenziometrici a elettrodi ione-selettivi possono raggiungere limiti di rilevamento nell'ordine di grandezza di  $10^{-8}$  a  $10^{-11}$  M. Questi sensori sono progettati per essere altamente selettivi per uno specifico ione target e possono rilevare concentrazioni molto basse dell'analita con precisione e sensibilità elevate. [6] [13]

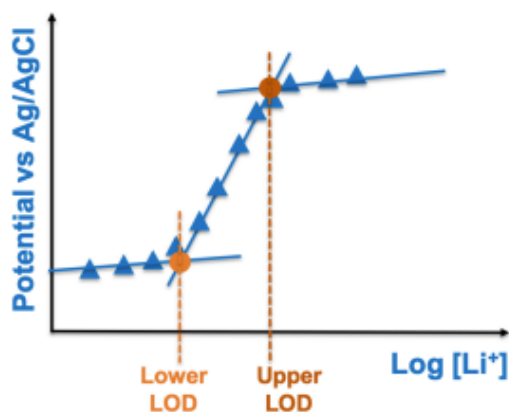


Fig.8: Determinazione del LOD superiore e inferiore secondo IUPAC. [13]

### 5.2.4 Stabilità

La stabilità di un sensore si riferisce alla capacità di mantenere il proprio segnale costante nel tempo, senza subire attenuazione dovuta a deriva o degrado. La deriva del segnale è un problema comune a tutti i sensori elettrochimici, e può causare errori accumulati nel tempo che sono

particolarmente dannosi per le misurazioni continue. Questo limita la durata del sensore per il funzionamento a lungo termine.

Le fonti di deriva del segnale variano a seconda del metodo di rilevamento. Nei sensori ionoselettivi, la formazione di un sottile strato acquoso tra la membrana di rilevamento e l'elettrodo conduttivo sottostante può causare cambiamenti nel tempo, producendo potenziali derivate. Questo fenomeno può essere dedotto da vari aspetti delle prestazioni del sensore: tempo di stabilizzazione lento, sensibilità alle variazioni di osmolarità e deriva positiva o negativa del potenziale in presenza o assenza di ioni interferenti. Il metodo più comunemente utilizzato per la caratterizzazione della stabilità del potenziale dovuta alla formazione di uno strato d'acqua è il test dello strato d'acqua. L'aggiunta di specie chimiche idrofobe può ridurre al minimo questo effetto, mentre il deposito elettrochimico di polimeri conduttori come polistirene, polipirrolo e polianilina può migliorare ulteriormente la stabilità.

Un altro metodo comune per caratterizzare la stabilità del potenziale degli ISE è la cronopotenziometria a inversione di corrente (CRC). In questo metodo, viene applicata una corrente continua di pochi nanoampere e invertita dopo un certo periodo di tempo. La deriva del potenziale può essere calcolata dalla pendenza del grafico. È importante notare che la deriva del potenziale non è necessariamente legata a uno strato d'acqua ma può essere causata anche dalle correnti piccole ma non nulle necessarie per la lettura del potenziale. Pertanto, è fondamentale valutare l'effetto della polarizzazione della corrente sulla risposta del sensore, soprattutto per gli elettrodi miniaturizzati (dimensioni di mm o sub-mm).

Un'altra possibile fonte di instabilità del potenziale è il degrado progressivo della composizione della membrana che può essere legato al rilascio di ionofori o sali lipofili dall'ISM. [6] [13]

### **5.2.5 Selettività**

La selettività è la capacità di un sensore di rilevare preferenzialmente il suo analita target in presenza di altre specie potenzialmente interferenti. Per garantire la selettività, i biosensori utilizzano elementi di riconoscimento selettivi sull'elettrodo di rilevamento. La selettività ISE è stata esplorata utilizzando soluzioni ioniche standard. Tuttavia, quando si tratta di rilevare il sudore, la complessità delle sue componenti richiede una validazione ulteriore delle prestazioni degli ISE in situ. Ricerche condotte nella comunità dei sensori indossabili hanno dimostrato che gli ISE per il pH e  $\text{Na}^+$  mantengono una notevole selettività nel rilevamento del sudore. Al

contrario, i sensori basati su reazioni redox di solito incontrano difficoltà nel raggiungere un'elevata selettività. [6]

### **5.2.6 Tempo di risposta**

Il tempo di risposta regola il tempo necessario alla risposta del sensore per stabilizzarsi su un valore affidabile quando la concentrazione dell'analita cambia. Per il monitoraggio continuo, avere tempi di risposta rapidi è fondamentale per garantire che i cambiamenti dinamici nella composizione del sudore vengano acquisiti quasi in tempo reale. I tempi di risposta sono generalmente influenzati dall'analita target, dalla composizione del campione, dal trasporto di massa e dalle velocità di reazione, nonché dall'attività dell'elemento di riconoscimento. La risposta dell'elettrodo può anche essere influenzata da disturbi nel flusso del campione causati da stress meccanico dovuto ai movimenti del corpo o da cambiamenti nello stato fisiologico dell'individuo nel caso dell'analisi del sudore. La cinetica di trasporto e di reazione può essere migliorata ottimizzando lo spessore e la permeabilità della membrana sensibile. Generalmente, tempi di risposta più rapidi si ottengono quando le attività delle specie di riconoscimento sono elevate e lo spessore di rilevamento è basso.

L'utilizzo dei sensori di solito dura poche ore e successivamente gli elettrodi vengono smaltiti e sostituiti con nuovi. Questa pratica permette di evitare la contaminazione tra le misurazioni. Inoltre, è importante considerare che, nel caso dell'analisi del sudore, il riutilizzo dei materiali che assicurano l'adesione del dispositivo alla pelle può portare al suo distacco finale (influenzato dai cambiamenti di umidità, temperatura e stress meccanico), influenzando negativamente le misurazioni in corso. [6] [7]

### **5.2.7 Resilienza**

La resilienza della risposta dell'elettrodo viene normalmente valutata attraverso test che espongono l'elettrodo a vari tipi di stress meccanico, simulando condizioni più estreme rispetto a quelle che si verificano durante le misurazioni sul corpo. Questi stress includono stiramento, flessione, accartocciamento e/o puntura, con diverse percentuali di deformazione (ad esempio, da 10% a 100%).

Un tipico test consiste nel registrare il grafico di calibrazione dell'elettrodo di lavoro prima e dopo l'applicazione di questi stress. Il confronto tra le calibrazioni prima e dopo fornisce un'indicazione qualitativa della resilienza del sensore. Tuttavia, non esiste un metodo

universalmente accettato per valutare questa caratteristica in modo quantitativo. Test simili vengono eseguiti anche sull'elettrodo di riferimento per valutare la stabilità del potenziale di lettura. Per garantire alti livelli di resilienza, vengono utilizzate interconnessioni serpentine autoportanti e inchiostri a base di elastomeri e leganti con intrinseca resilienza. Questi approcci consentono ai dispositivi di assorbire, riorganizzare e adattare l'energia derivante dalla deformazione meccanica senza creparsi, staccarsi, deformarsi o interrompere il funzionamento degli elettrodi. [7]

### **5.3 Validazione: Affidabilità delle misurazioni effettuate sul corpo**

Una ricerca approfondita della letteratura mostra che non esiste attualmente un protocollo universale completamente adatto per la validazione delle misurazioni effettuate sul corpo. Questo solleva la questione di come e fino a che punto sia possibile validare questi sensori in uno scenario realistico di utilizzo. In linea di principio, potrebbero essere seguite due strategie: la tecnica di riferimento viene implementata vicino al punto in cui il dispositivo indossabile è attaccato per misurare contemporaneamente lo stesso campione con entrambe le tecniche, oppure la tecnica di riferimento viene utilizzata in un contesto centralizzato dopo l'estrazione e il trasporto del campione. La prima opzione comporta una sfida tecnica estremamente difficile ma anche il secondo approccio presenta gravi svantaggi, legati all'alterazione del campione (ad esempio, contaminazione dalla pelle ed evaporazione del campione) e alla difficoltà di analizzare un volume ridotto di campione. Di conseguenza, sembra che la validazione delle misurazioni effettuate sul corpo sia possibile, ma al momento c'è ancora molto spazio per migliorare le metodologie di validazione.

In relazione alla precisione richiesta, i limiti di tolleranza comuni nei test di punto di cura correlati sono compresi tra il 10% e il 20%. Poiché gli errori quantitativi si traducono in decisioni errate che compromettono direttamente la sicurezza di un individuo, è importante avere requisiti specifici quando i livelli clinici attesi sono all'interno di un intervallo ristretto. Ad esempio, per l'analisi del potassio in pazienti con malattia renale cronica il sensore deve presentare errori inferiori al 5% mentre durante la pratica sportiva può presentare una tolleranza meno restrittiva del 10%. Purtroppo, non esistono criteri standardizzati per la tolleranza degli errori nella rilevazione degli ioni nel sudore e perciò i limiti di tolleranza si basano principalmente sull'opinione di esperti nei campi medico e sportivo. [7]

## **6. APPLICAZIONE DEI SENSORI PER IL SUDORE**

### **6.1 Monitoraggio delle prestazioni sportive**

La sudorazione corporea dovuta ad un intenso esercizio fisico dopo un allenamento può provocare disturbi elettrolitici che possono portare a danni fisici. Gli atleti e i medici desiderano monitorare gli elettroliti, l'idratazione e l'affaticamento muscolare anche durante l'esercizio al fine di sviluppare programmi di allenamento e riabilitazione. Pertanto, è necessario un metodo per monitorare continuamente la perdita e la composizione del sudore in tempo reale durante l'attività. Alizadeh et al. ha prodotto un dispositivo indossabile completamente integrato che permette il monitoraggio in tempo reale dei cambiamenti nella concentrazione di elettroliti nel sudore durante l'esercizio fisico intenso. Il dispositivo utilizza strati di carbonio conduttivo e materiale isolante stampati su un substrato di poliestere per creare gli elettrodi. La risposta del sensore è stata testata utilizzando soluzioni saline a diverse concentrazioni, consentendo la rilevazione del sodio. Il dispositivo è stato anche utilizzato con successo per monitorare i cambiamenti in tempo reale di sodio e potassio durante il ciclismo ad alta intensità e l'allenamento su tapis roulant a intensità moderata.

Parker et al. hanno sviluppato un patch di rilevamento elettrochimico altamente sensibile, senza batteria e trasmesso in modalità wireless per il monitoraggio del potassio nel sudore umano. L'elettrodo di lavoro del biosensore è stato preparato con nanotubi di carbonio e una soluzione ibrida su un substrato flessibile utilizzando la tecnica di serigrafia. Questa struttura ibrida ha migliorato la stabilità elettrochimica e la sensibilità del sensore, risolvendo i problemi di rumore e segnale nel rilevamento di basse concentrazioni. Il sensore è stato integrato e assemblato con un sistema patch wireless NFC per ridurre le dimensioni del dispositivo e il consumo energetico. I microcanali sono stati utilizzati per raccogliere il sudore dalla superficie della pelle e prevenire contaminazioni.

Le tipiche tecnologie di raccolta e rilevamento del sudore sono inefficienti in situazioni estreme, come in ambienti acquatici. Tuttavia, è stato sviluppato un sensore elettronico microfluidico epidermico impermeabile che può aderire alla pelle e raccogliere, immagazzinare e analizzare il sudore anche in ambienti sottomarini. Questo sensore combina la tecnologia microfluidica con funzionalità elettronica, utilizzando copolimeri a blocchi flessibili per garantire una barriera

impermeabile all'acqua e alle sostanze chimiche presenti nell'acqua. Il sensore può aderire alla pelle in modo sicuro e impermeabile, consentendo il monitoraggio stabile anche durante operazioni subacquee estreme per diverse ore. [17]

## **6.2 Cenni monitoraggio di biomarcatori specifici per malattie o condizioni fisiologiche**

Il monitoraggio dei farmaci riveste un ruolo essenziale nel controllo antidoping e nel processo medico, poiché consente ai medici di verificare il rispetto delle prescrizioni da parte dei pazienti e di controllare con precisione il dosaggio dei farmaci al fine di garantire un trattamento ottimale. In questo contesto, il sudore si presenta come un'alternativa interessante ai tradizionali esami del sangue invasivi. Ad esempio è stato sviluppato un biosensore del sudore indossabile in grado di rilevare la levodopa nel sudore. La levodopa è un farmaco comune utilizzato nel trattamento della malattia di Parkinson e il monitoraggio e l'ottimizzazione della sua dose sono cruciali per il trattamento dei pazienti. Il biosensore è stato progettato come un sistema a tre elettrodi su un substrato flessibile di polietilenglicole parabeni e la superficie dell'elettrodo di lavoro è stata modificata con nanostrutture dendritiche d'oro, che hanno migliorato la sensibilità e la specificità del rilevamento (*Fig.9*). Yang et al. hanno sviluppato un sensore elettrochimico indossabile basato su grafene in grado di monitorare contemporaneamente segnali fisiologici come la respirazione e il battito cardiaco durante l'esercizio fisico. Il sensore fornisce un monitoraggio accurato e non invasivo della gotta, la forma più comune di artrite infiammatoria, che è strettamente legata ai livelli di acido urico e di tirosina (*Fig.10*). Le citochine possono essere utilizzate come biomarcatori per monitorare traumi, sepsi, cancro e malattie reumatiche. Wang et al. hanno presentato un biosensore flessibile e rinnovabile in grado di rilevare con precisione il biomarcatore della "tempesta infiammatoria" nel sudore. Il sensore è stato preparato mediante fotolitografia, deposizione di fasci di elettroni e fotoresistori di vetro per creare un elettrodo metallico. Successivamente, è stato depositato un monostrato di grafene sull'elettrodo utilizzando la deposizione chimica in fase vapore (CVD) e infine è stato aggiunto Nafion per formare uno strato isolante (*Fig.11*). Il cortisolo, in quanto ormone steroideo, svolge un ruolo di mediatore tra lo stress mentale e la salute. Esiste una stretta correlazione tra il cortisolo e il disturbo da stress post traumatico e la depressione. Lee et al. hanno descritto un dispositivo indossabile da laboratorio lab-on-a-patch (LOP) per effettuare un test immunitario non invasivo dei livelli di

cortisolo. Il sensore è composto da uno strato di passaggio del fluido, uno strato di connessione del fluido e un biosensore di impedenza. Gli anticorpi vengono utilizzati come biomolecole sonda per rilevare il cortisolo nel sudore. Un cerotto biosensore viene quindi indossato per rilevare il cortisolo sudato durante l'attività fisica al mattino e alla sera ed è stata osservata una curva di cambiamento dei livelli di cortisolo per entrambi i momenti della giornata (Fig.12).

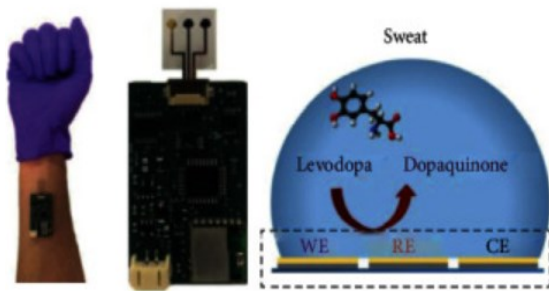


Fig.9: Meccanismo di funzionamento e vista in sezione trasversale dell'elettrodo del dispositivo indossato. [17]

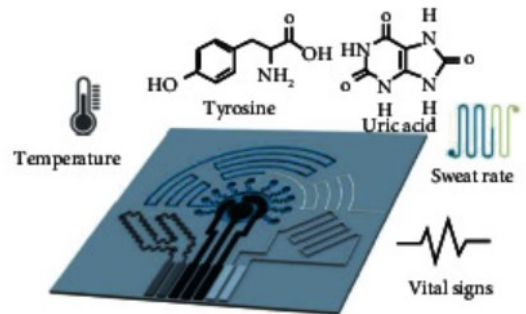


Fig.10: Diagramma schematico delle molteplici funzioni del sensore: rilevamento dell'acido urico nel sudore e della tirosina, rilevamento della velocità del sudore, rilevamento della temperatura e monitoraggio dei segni vitali. [17]

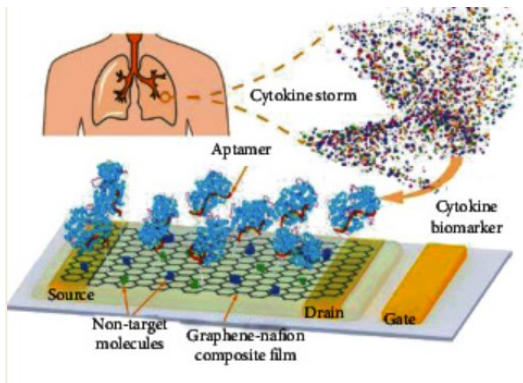


Fig.11: Schema del biosensore per il rilevamento dei biomarcatori di citochine. [17]

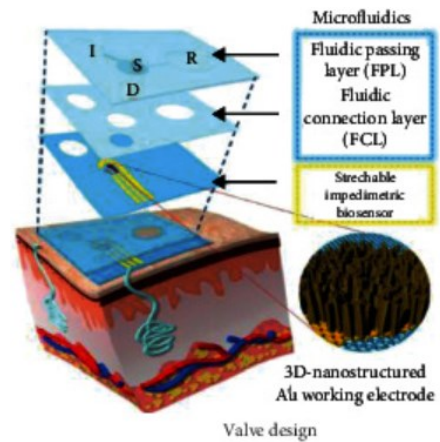


Fig.12: Una vista esplosa della piattaforma lap-on-a-patch e dell'uso di un cerotto per testare il livello di cortisolo nel sudore del soggetto. [17]



## 7. LIMITAZIONI

### **7.1 Limiti analisi del sudore**

La prima difficoltà nasce dalla possibile evaporazione dei campioni. Sebbene limitare l'analisi al punto di secrezione permetta di migliorare in parte questo problema, l'evaporazione può ancora compromettere il campione in quanto agisce rapidamente su piccoli volumi di sudore esposto, modificando la concentrazione dei biomarcatori presenti. È fondamentale garantire un rilevamento rapido per evitare che le letture del sensore siano influenzate da artefatti causati dall'evaporazione. Un altro problema consiste nella contaminazione dei campioni dovuta alle sostanze chimiche assorbite dalla pelle. I prodotti cosmetici oppure gli agenti inquinanti presenti nell'ambiente, possono filtrarsi nel sudore secreto e compromettere l'analisi. È importante pulire accuratamente la pelle prima di applicare il dispositivo di rilevamento e trovare strumenti che permettano di isolare il sudore dalla superficie cutanea al fine di evitare che queste sostanze chimiche interferiscano con le letture del sensore. Inoltre la continua termoregolazione fa sì che il sudore appena prodotto si mescoli con quello secreto in precedenza. Senza tecniche per controllare il flusso del sudore in modo da rilevare solo il sudore appena prodotto, le letture dei sensori possono fornire solo medie mobili dei profili degli analiti anziché misurazioni in tempo reale. Un altro problema riguardante il biofluido riguarda gli effetti del tasso di sudorazione sulle concentrazioni degli analiti. Il sodio e il cloruro, ad esempio, sono in genere più concentrati in tassi di sudorazione elevati. Per molecole grandi, è possibile che tassi di sudorazione più elevati abbiano bisogno di un tempo minore per l'equilibrio delle concentrazioni attraverso le ghiandole sudoripare. Questo sottolinea che, sebbene i sensori del sudore possano fornire letture accurate, dipendono fortemente dalla velocità con cui gli analiti vengono estratti dalla superficie della pelle, anziché essere unicamente rappresentativi dei livelli di analiti nel sangue. Pertanto, è necessario identificare e compensare gli effetti del tasso di sudorazione al fine di ottenere una stima più accurata della composizione del sudore. Nel caso di misurazioni quantitative, un ulteriore svantaggio è la normalizzazione del volume campionato, cioè la necessità di confrontare i risultati in base al volume di sudore raccolto. Questo può essere complicato e richiedere ulteriori calcoli o standardizzazione. Inoltre, va considerato che la composizione del sudore può variare notevolmente a seconda della regione del corpo in cui viene effettuata la misurazione. Secondo

diversi studi, le regioni come coscia e polpaccio possono essere le migliori per prevedere la concentrazione di elettroliti in tutto il corpo. Tuttavia, la velocità di sudorazione in queste regioni potrebbe non essere così elevata come ad esempio sulla fronte o sul torace, il che potrebbe causare un ritardo aggiuntivo nella registrazione dei dati potenziometrici nei dispositivi. I tassi di secrezione di sudore durante l'esercizio fisico raggiungono circa 20 nl per ghiandola al minuto. In un'area di 1 cm<sup>2</sup> sulla fronte o sul braccio, vengono generati solo circa 3 µl di sudore al minuto, con tassi di sudore sedentari ancora inferiori. I tassi di sudorazione variano in base a fattori tra cui l'intensità dell'attività e il livello di idratazione e differiscono ampiamente tra gli individui, rendendo difficile una reale correlazione con la salute e l'attività fisica. Inoltre, la dieta e i cibi consumati possono influenzare la composizione chimica del sudore. Alcuni cibi e bevande sono noti per contenere livelli elevati di sodio (prosciutto crudo, noci, bevande gassate), potassio (banane, arance) e calcio (latte, formaggio, yogurt). È ragionevole supporre che la composizione del sudore possa variare in risposta all'assunzione di cibo in modo diverso tra individui con diversi tassi metabolici. Pertanto, sarebbe opportuno personalizzare i sensori per consentire una rilevazione delle componenti del sudore il più vicina possibile alla realtà, tenendo conto delle specificità di ciascun individuo. [5] [6] [7] [9]

Di seguito vengono presentati due metodi per affrontare i problemi legati all'integrità e all'affidabilità dei dati che verranno poi interpretati.

Il primo metodo consiste nella misurazione simultanea di più analiti, il che può aiutare a determinare se i cambiamenti nei segnali del sensore derivano da vere variazioni nelle concentrazioni di analiti o da effetti legati alla frequenza del sudore. Inoltre, la temperatura cutanea può influenzare i segnali del sensore e deve essere monitorata contemporaneamente agli analiti del sudore per consentire calibrazioni accurate. Sorgono ulteriori questioni sull'integrità dei dati quando i sensori mostrano una reattività incrociata con più di un analita anziché essere perfettamente selettivi. In questo caso, si procede con un monitoraggio simultaneo di più componenti, al fine di isolare più accuratamente quelli di interesse. Nel complesso, la rilevazione multiplexata può aiutare a individuare le interdipendenze tra analiti, sensori e fattori ambientali, garantendo che le concentrazioni misurate siano indicative di una fisiologia più approfondita.

Un esempio di rilevazione multianalita è rappresentato da un sensore elettrochimico che utilizza un sistema di rilevamento con vari elettrodi microfabbricati basati su enzimi e ioni selettivi depositati su un foglio flessibile in PET. Questo sistema combina diversi metodi di trasduzione elettrochimica, consentendo la rilevazione amperometrica di glucosio e lattato, e la rilevazione

potenziometrica di cloruro, sodio e potassio. Inoltre, poiché la temperatura può influenzare la rilevazione, un sensore resistivo di temperatura compensa le fluttuazioni causate da essa.

Un secondo approccio promettente consiste nell'incanalare il sudore generato attraverso un tubo microfluidico in un serbatoio per la conservazione e l'analisi dei campioni. I canali possono essere progettati per dirigere il vecchio sudore lontano dal sensore e consentire al nuovo sudore di viaggiare all'interno garantendo letture il più vicino possibile al tempo reale, invece di produrre medie mobili delle concentrazioni di analiti. Questo metodo riduce al minimo la perdita, l'evaporazione e la contaminazione del campione perché una volta che il sudore entra nei canali viene isolato dalla superficie della pelle. I dispositivi microfluidici richiedono una forza motrice per garantire la continuità della consegna del sudore. Oltre all'utilizzo delle ghiandole sudoripare stesse come fonte di pressione per guidare il biofluido, la forza capillare, la pressione osmotica e le pompe di evaporazione possono essere utilizzate per attivare l'erogazione del sudore senza la necessità di complesse apparecchiature esterne. Aggiungendo una struttura valvolare o un trattamento idrofilo della superficie del canale, è possibile ulteriormente controllare la direzione del flusso del sudore. Per ridurre il tempo di campionamento e migliorare l'efficienza, si può posizionare un idrogel all'ingresso del chip microfluidico. L'idrogel e il sudore creano una differenza di pressione osmotica, che spinge il fluido nei microcanali. Inoltre, progettando micropori all'uscita del chip microfluidico, una micropompa guidata dall'evaporazione può garantire un flusso continuo di sudore. La portata può essere facilmente controllata modificando il numero o la forma dei micropori. Questo dispositivo combina i vantaggi del rilevamento epidermico elettrochimico e del dispositivo microfluidico. Consente un breve tempo di campionamento del sudore, una rapida velocità di flusso del sudore e una trasmissione efficiente sulla superficie del rilevatore, risolvendo i problemi di miscelazione del sudore e dei sensori chimici indossati sulla pelle. Tuttavia, un ostacolo chiave nell'analisi del sudore utilizzando la microfluidica è ottenere una produzione uniforme e ad alto rendimento dei componenti del sensore del sudore. Per superare questa sfida, è stato sviluppato un cerotto di rilevamento microfluidico prodotto su larga scala attraverso un processo roll-to-roll, che consente la misurazione in tempo reale di sodio, potassio e glucosio nel sudore.

Inoltre, molte delle piattaforme microfluidiche indossabili attualmente disponibili si basano su elastomeri di silicio, che richiedono processi di produzione complessi e costose apparecchiature di microfabbricazione. Una promettente alternativa è rappresentata dall'utilizzo dell'incisione laser CO<sub>2</sub>, che permette di realizzare in modo rapido e efficiente modelli su scala industriale,

riducendo la necessità di formazione del personale e di ottimizzazione dei processi. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, è necessario un intenso esercizio fisico o una stimolazione farmacologica per produrre una quantità sufficiente di sudore per l'analisi. Il basso tasso di secrezione e la rapida evaporazione del sudore a riposo limitano il volume disponibile da raccogliere con il sensore. Per i pazienti che non possono esercitarsi o che sono sensibili all'irritazione cutanea causata dall'iontoforesi, un metodo di raccolta del sudore che utilizza un sistema microfluidico impermeabile a contatto con la pelle può essere una soluzione efficace. Tuttavia, tale metodo può catturare il sudore solo dopo una doccia o un bagno con acqua calda e non può analizzare continuamente il sudore termoregolatore a riposo. Recentemente è stato sviluppato con successo un cerotto a base di microfluidi per la raccolta continua del sudore, consentendo la misurazione continua della composizione e del tasso di sudorazione termoregolatore a riposo. Il dispositivo è costituito da tre parti: uno strato microfluidico, un elettrodo di rilevamento elettrochimico e un alloggiamento idrofilo laminato. Questo sensore di sudore indossabile colma una lacuna nel campo dei dispositivi per la rilevazione continua del sudore a riposo e aiuta a studiare in modo più approfondito le correlazioni tra i tassi di sudorazione e la composizione del sudore. [3] [4] [6]

## 8. PARTE PRATICA: CARATTERIZZAZIONE DEL SENSORE

I sensori potenziometrici selettivi per sodio sono stati fabbricati utilizzando un inchiostro monocristallino a nanoparticelle d'argento commercializzato. Come substrato flessibile è stato selezionato un foglio di poliimmide Kapton che offre elevata adesione dell'inchiostro durante la stampa e lunga stabilità dopo la polimerizzazione. I sensori sono stati progettati con due elettrodi: l'elettrodo di riferimento e l'elettrodo di lavoro funzionalizzato con una membrana selettiva allo ione sodio. Questa membrana è stata preparata con ionoforo di sodio, Na-TFPB, DOS e PVC sciolti in tetraidrofurano. La soluzione è stata mescolata per ottenere una miscela omogenea per poi essere conservata a 4°C e infine colata a goccia sull'elettrodo di lavoro. Per formare il cloruro d'argento sull'elettrodo di riferimento è stato utilizzato  $\text{FeCl}_3$  mediante drop-casting. Successivamente è avvenuto il condizionamento con una soluzione di NaCl nella camera di isolamento costruita attorno agli elettrodi con uno scotch particolarmente spesso e resistente. Gli elettrodi sono stati lavati con acqua deionizzata e poi collegati con il multimetro attraverso due cavi. Lo strumento fornisce in uscita il valore della differenza di potenziale tra l'elettrodo di riferimento e l'elettrodo di lavoro. La differenza di potenziale dipende dalla concentrazione di cloruro di sodio della soluzione all'interno della camera di isolamento. In particolare gli ioni sodio all'interno dell'acqua reagiscono con gli ionofori della membrana selettiva in modo che il potenziale dell'elettrodo di lavoro diventi più positivo. La differenza di potenziale è quindi maggiore quanto più alta è la concentrazione di cloruro di sodio. [18]

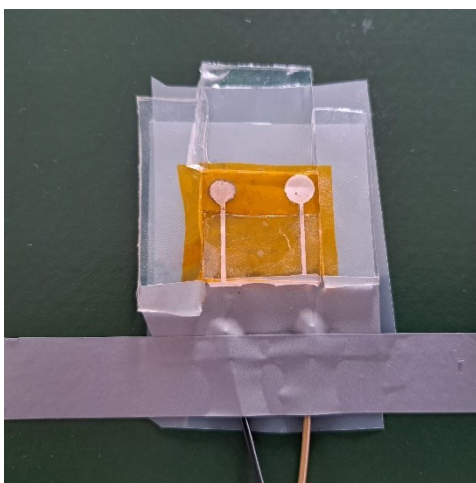


Fig.13: sensore elettrochimico potenziometrico stampato con camera di isolamento e collegamenti applicati.

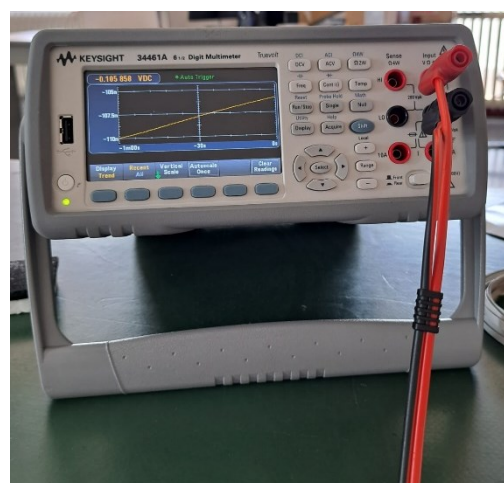


Fig.14: multimetro Keysight 34461A.

La calibrazione di ISE è stata eseguita attraverso un metodo di aggiunta standard. Inizialmente è stata preparata una soluzione di NaCl con una concentrazione di 0,15 mol/L. Successivamente, utilizzando una siringa graduata con ago, sono stati iniettati diversi volumi di questa soluzione in un volume di acqua deionizzata (0,2 ml) in cui gli elettrodi erano immersi. Dopo ogni aggiunta, è stato lasciato trascorrere circa 1 minuto per stabilizzare il sistema. Al termine della misurazione, i dati sono stati salvati su una chiavetta USB per consentire l'elaborazione successiva delle informazioni ottenute. Una volta scaricati i dati sul computer, sono stati successivamente importati nel programma di elaborazione Matlab per ulteriori analisi e trattamenti.

Una prima analisi è stata fatta con lo scopo di evidenziare l'andamento del potenziale nel tempo misurato nei due sensori a disposizione. Ci si aspetta che dopo ogni aggiunta, il potenziale aumenti fino a stabilizzarsi a formare in modo ideale un gradino.

Il valore di potenziale associato alla concentrazione della soluzione è dato dal valore precedente all'iniezione. Nei grafici sono stati evidenziati il momento in cui è avvenuta l'iniezione e la misura presa. Per far partire la curva da zero, è stato sottratto il valore di potenziale subito prima della prima aggiunta.

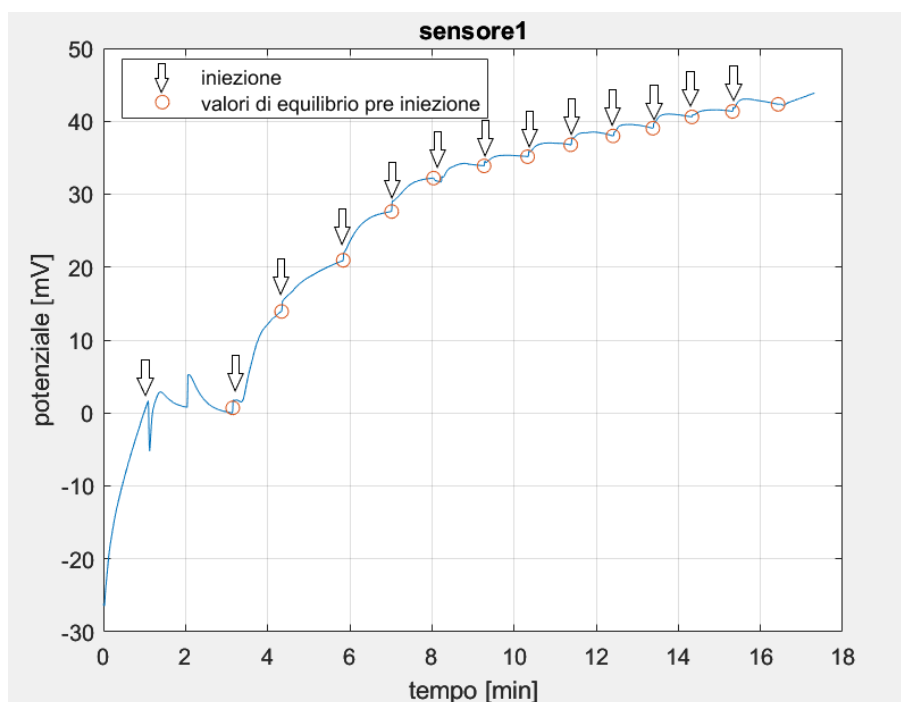


Fig.15: Andamento del potenziale nel tempo del sensore1.

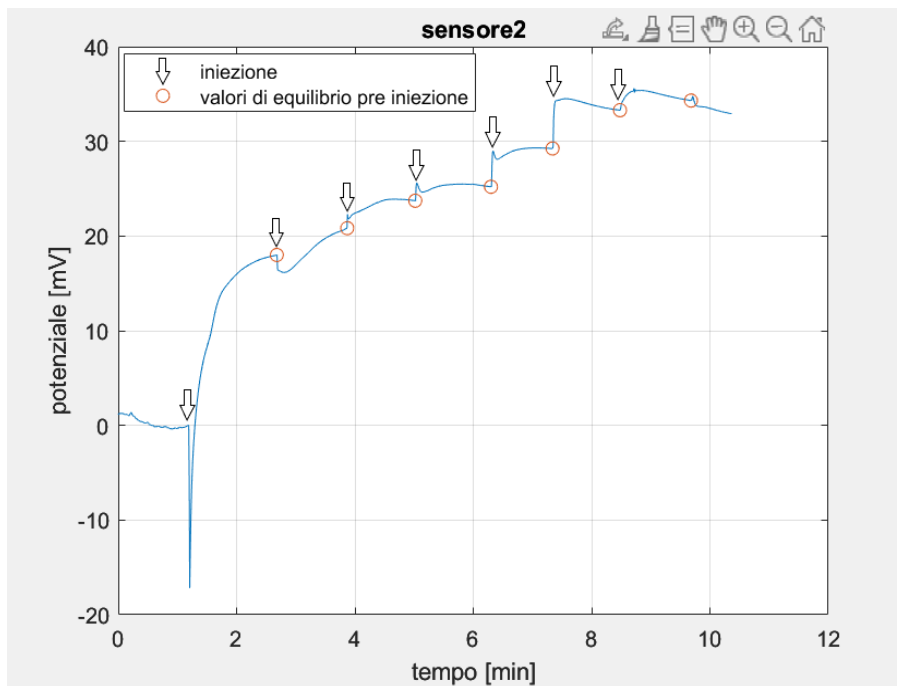


Fig.16: Andamento del potenziale nel tempo del sensore2.

Per il sensore2 è stato possibile eseguire un numero minore di misurazioni rispetto al sensore1 in quanto, come si evince dal grafico, il sensore2 perde stabilità. Questa instabilità è probabilmente causata dalla formazione di acqua tra la membrana selettiva e l'elettrodo sottostante.

Nelle Fig.17 e Fig.18 è riportata la curva di calibrazione rispettivamente del sensore1 e sensore2.

Per ottenere tale curva è necessario ricavare le concentrazioni della soluzione a seguito di ogni aggiunta a partire dalla concentrazione iniziale nota e tenendo conto che il volume di ogni goccia è 0.02 ml. Una volta ottenute le concentrazioni e sapendo la differenza di potenziale ad esse associate, è possibile ottenere la curva di calibrazione.

Considerando che il range di concentrazione del sodio nel sudore è compreso tra 20mM e 100mM, il sensore1 mostra una linearità all'interno di un range utile (da 13mM a 84mM) mentre il sensore2, valutato nell'intervallo compreso tra 14mM e 62mM, ha un range di linearità spostato verso concentrazioni più elevate (da 43mM a 62mM). Questa discrepanza potrebbe essere attribuita alla variabilità nel processo manuale o a problemi legati all'interfaccia in cui non è stata ottenuta una distribuzione ottimale degli ioni. Automatizzando il processo di deposizione della membrana selettiva nell'elettrodo di lavoro e del  $\text{FeCl}_3$  in quello di riferimento, è possibile ridurre la variabilità delle misurazioni. Per ottimizzare il flusso di ioni, può essere utile aumentare il tempo di condizionamento degli elettrodi e implementare un sistema microfluidico che consentirebbe una distribuzione uniforme riducendo la possibilità di errori dovuti a flussi non omogenei. Inoltre, aumentando la capacità della camera di isolamento, si è in grado di ottenere un

numero di misurazioni maggiore e quindi una caratterizzazione più efficace. Adottando ulteriori tecniche di isolamento e inserendo ulteriori nanostrutture nella struttura di interfaccia è possibile diminuire il rischio di infiltrazione di acqua.

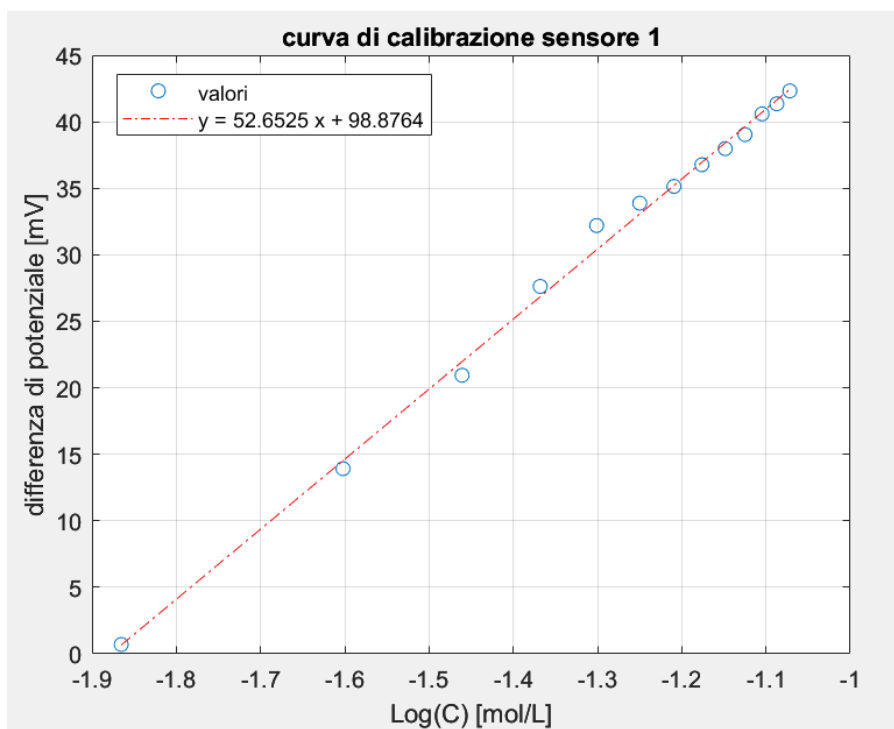


Fig.17: Curva di calibrazione sensore1.

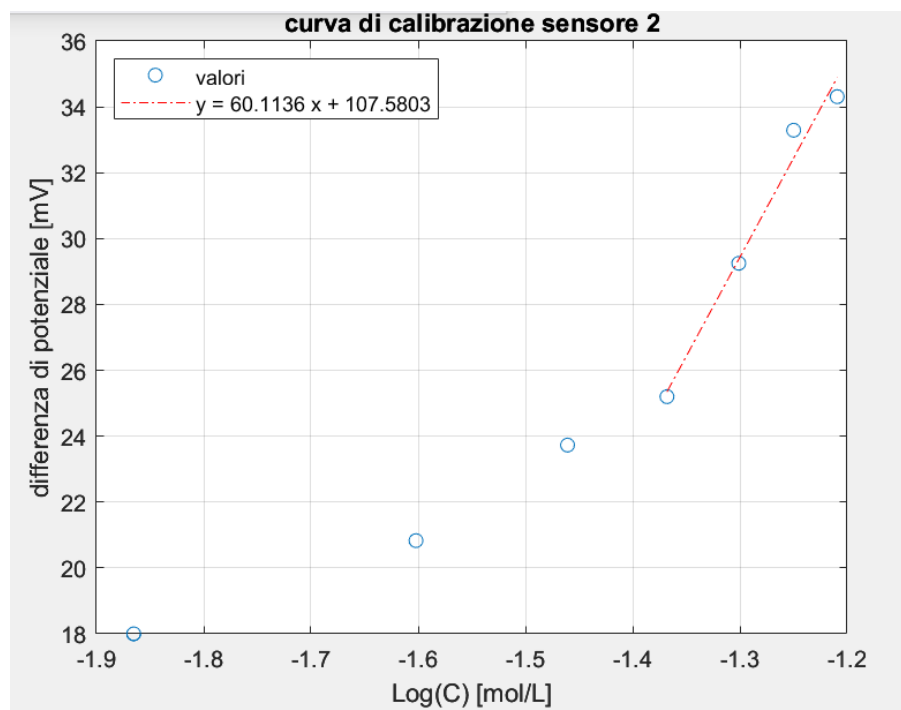


Fig.18: Curva di calibrazione sensore2.



## 9. CONCLUSIONI

Il sudore si presenta come un promettente biofluido per futuri studi, poiché non richiede tecniche invasive. I trasduttori elettrochimici, in particolare quelli potenziometrici selettivi a stato solido, si sono dimostrati i più adatti per il rilevamento di elettroliti nel sudore grazie alla loro facilità di miniaturizzazione e integrazione in dispositivi indossabili che rendono il monitoraggio autonomo e immediato. È emerso che i materiali più adatti per la fabbricazione di tali dispositivi sono i tessuti e gli elastomeri, come il poliuretano e il silicone, che garantiscono flessibilità e allo stesso tempo risultano stabili. Sono state individuate diverse tecniche valide per la fabbricazione di questi sensori tra cui fotolitografia e metodi di stampa. Per il monitoraggio continuo della forma fisica, i sensori possono essere integrati comodamente in accessori sportivi come braccialetti o fasce per la testa, senza ostacolare il movimento. In ambito medico, invece, sono preferibili i sensori in formato cerotto, che aderiscono discretamente alla pelle e offrono una maggiore flessibilità per il posizionamento. La ricerca sulla microfluidica dell'interfaccia cutanea, i materiali elastici flessibili, le tecnologie autoalimentate e le modalità di rilevamento multiplex offrono un'ottima opportunità per progredire nella tecnologia dei sensori del sudore. Una volta superate le criticità descritte precedentemente nell'elaborato come l'evaporazione, la contaminazione e la variabilità dei parametri rilevati, la realizzazione di questi dispositivi consentirebbe un sistema di monitoraggio a basso costo, accessibile, non invasivo e stabile, con numerose applicazioni nel campo dell'assistenza sanitaria personalizzata e nel settore sportivo.

## 10. BIBLIOGRAFIA

- [1] Pirovano P., Dorrian M., Shinde A., Donohoe A., Brady A.J., Moyna N.M., Wallace G., Diamond D., McCaul M., *A wearable sensor for the detection of sodium and potassium in human sweat during exercise*, *Talanta*, 2020 Nov
- [2] Appenzeller B.M., Schummer C., Rodrigues S.B., Wennig R., *Determination of the volume of sweat accumulated in a sweat-patch using sodium and potassium as internal reference*, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007 Jun
- [3] Gao F., Liu C., Zhang L. et al *Wearable and flexible electrochemical sensors for sweat analysis: a review*, *Microsyst Nanoeng* 9, 1 (2023)
- [4] Bandodkar A. J., Jeang W. J., Ghaffari R., Rogers J. A., *Wearable Sensors for Biochemical Sweat Analysis*, *Annual Review of Analytical Chemistry* 2019 12:1, 1-22
- [5] Mena-Bravo A., Luque de Castro M.D., *Sweat: a sample with limited present applications and promising future in metabolomics*, *J Pharm Biomed Anal.* 2014 Mar, 90:139-47
- [6] Bariya, M., Nyein, H.Y.Y. & Javey, A., *Wearable sweat sensors*, *Nat Electron* 1, 160–171 (2018)
- [7] Parrilla M., Cuartero M., Crespo G. A., *Wearable potentiometric ion sensors*, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Volume 110, 2019
- [8] *Treccani*, <https://www.treccani.it>
- [9] Legner C., Kalwa U., Patel V., Chesmore A., Pandey S., *Sweat sensing in the smart wearables era: Towards integrative, multifunctional and body-compliant perspiration analysis*, 2019
- [10] Arienti G., Fiorilli A., *Biochimica dell'attività motoria*, Piccin, 2006

- [11] Thévenot D.R., Toth K., Durst R.A., Wilson G.S., *Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification*, 2001
- [12] Sardini E., Serpelloni M., Tonello S., *Printed Electrochemical Biosensors: Opportunities and Metrological Challenges*, 2020
- [13] Criscuolo F., Ny Hanitra M.I., Taurino I., Carrara S., De Micheli G., *All-Solid-State Ion-Selective Electrodes: A Tutorial for Correct Practice*, 2021
- [14] Qingbo An, Shiyu Gan, Jianan Xu, Yu Bao, Tongshun Wu, Huijun Kong, Lijie Zhong, Yingming Ma, Zhongqian Song, Li Niu, *A multichannel electrochemical all-solid-state wearable potentiometric sensor for real-time sweat ion monitoring*, 2019
- [15] Abollino O., Giacomino A., Malandrino M., La Gioia C., Toniolo R., *Principi ed applicazioni dei sensori elettrochimici*, 2014
- [16] Lyzwinski L., Elgendi M., Shokurov A.V. *et al*, *Opportunities and challenges for sweat-based monitoring of metabolic syndrome via wearable technologies*, *Commun Eng* 2, 48 (2023)
- [17] Ji W., Zhu J., Wu W., Wang N., Wang J., Wu J., Wu Q., Wang X., Yu C., Wei G., Li L., Huo F., *Wearable Sweat Biosensors Refresh Personalized Health/Medical Diagnostics*, Research (Wash D C), 2021
- [18] Golparvar A., Tonello S., Meimandi A., Carrara S., *Inkjet-Printed Soft Intelligent Medical Bracelet for Simultaneous Real-Time Sweat Potassium (K<sup>+</sup>), Sodium (Na<sup>+</sup>), and Skin Temperature Analysis*, 2023