



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**Sensori biodegradabili per il monitoraggio di parametri e biomarcatori nel  
corpo umano: analisi della letteratura sulle tecnologie emergenti**

**Relatrice: Prof.ssa Tonello Sarah**

**Laureanda: Gazzola Selly**

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023**

**Data di laurea 20/09/2022**

## **Sommario**

I sensori biodegradabili sono di grande interesse per il monitoraggio della salute continuo e in tempo reale dei parametri fisiologici e dei biomarcatori del corpo umano perché evitano le complicazioni dovute rimozione chirurgica dei dispositivi impiantati, attenuano il problema dello smaltimento dei rifiuti elettronici e migliorano la qualità della vita permettendo una gestione della salute personalizzata. La ricerca coinvolge l'elettronica e lo sviluppo di materiali biorassorbibili e bioinerti, quali per esempio polimeri biodegradabili naturali e sintetici e metalli idrolizzabili, che fungano da substrati, strati di incapsulamento, strati dielettrici, circuiti, interconnessioni ed elettrodi. Inoltre, vengono indagate le modalità di trasduzione dei sensori fisici di pressione e di deformazione, quali piezoresistivo, piezocapacitivo, piezoelettrico e triboelettrico. Sono studiate anche l'alimentazione elettrica e la trasmissione dei dati wireless che permettano un funzionamento stabile e correttamente operativo dei dispositivi biodegradabili.

## Indice

|   |    |
|---|----|
| Sommario  | 2  |
| 1. Introduzione   | 4  |
| 2. Materiali per sensori biodegradabili                     | 6  |
| 2.1 Metalli biodegradabili per elettrodi                    | 6  |
| 2.2 Substrati biodegradabili                                | 8  |
| 2.2.1 Substrati polimerici di origine naturale              | 10 |
| 2.2.1.1 Seta e fibroina di seta                             | 10 |
| 2.2.1.2 Cellulosa e carta                                   | 11 |
| 2.2.1.3 Chitina e chitosano                                 | 12 |
| 2.2.2 Substrati polimerici sintetici                        | 13 |
| 2.2.2.1 PLA   | 14 |
| 2.2.2.2 PGA   | 15 |
| 2.2.2.3 PGS   | 15 |
| 2.3 Strati di incapsulamento e adesivi                      | 16 |
| 2.4 Fattori di degradazione                                 | 17 |
| 3. Metodi di trasduzione ed esempi applicativi              | 19 |
| 3.1 Sensori piezoresistivi                                  | 20 |
| 3.1.1 Sensori piezoresistivi di temperatura                 | 22 |
| 3.2 Sensori capacitivi                                      | 24 |
| 3.3 Sensori piezoelettrici                                  | 29 |
| 3.4 Sensori triboelettrici                                  | 31 |
| 3.5 Sensori elettrochimici                                  | 34 |
| 4. Alimentazione elettrica e trasmissione wireless dei dati | 36 |
| 5. Conclusioni  | 39 |
| Bibliografia  | 40 |

## 1. Introduzione

I biosensori per applicazioni biomedicali hanno acquisito negli ultimi decenni una fondamentale importanza rappresentando un'opportunità per ottenere un monitoraggio continuo e in tempo reale di svariati parametri del corpo umano, a partire dai parametri fisiologici più classici (ECG, temperatura, respiro) fino a informazioni biochimiche e metaboliche (glicemia, pH, ioni). La possibilità di essere integrati in dispositivi indossabili e personalizzati da utilizzarsi anche al di fuori dell'ambito ospedaliero aprono innumerevoli prospettive in termini di miglioramento della qualità di vita e del monitoraggio di eventi critici e patologie croniche. Le informazioni ottenute infatti possono essere sfruttate in modo da consentire un tempestivo intervento medico, la previsione di eventi critici come infezioni e scompensi funzionali dell'organismo, l'indagine delle correlazioni con diverse condizioni patologiche, la realizzazione di un piano terapeutico e la gestione in senso ampio della salute nell'ottica di una diagnostica personalizzata incentrata sul paziente. Al fine di coniugare l'attendibilità dal punto di vista clinico con la portabilità e il confort per il paziente, lo sviluppo di questi biosensori deve necessariamente coinvolgere avanzate tecnologie sia dal punto di vista dell'elettronica per garantire un'operatività stabile a lungo termine, un ampio range di rilevamento e un'alta sensibilità, che dal punto di vista dei biomateriali, realizzando materiali biocompatibili con una adeguata flessibilità ed elasticità adattabile alle esigenze del paziente e conciliabile con un uso quotidiano.

In questo ampio contesto, uno degli aspetti tecnologici che ha maggiormente catturato l'interesse della ricerca degli ultimi anni ha riguardato nello specifico lo studio di nuovi biomateriali che possano andare oltre alla semplice biocompatibilità, introducendo caratteristiche come la biodegradabilità e la biorisorbibilità che li possa rendere da un lato ingeribili o integrabili nel corpo umano e dall'altro eco-sostenibili a livello ambientale.

Attualmente la ricerca si rivolge quindi allo sviluppo di sensori con nuovi materiali che attraverso il controllo della cinetica di degradazione compatibile con le funzioni previste, possano dissolversi o essere eliminati naturalmente, evitando quindi operazioni chirurgiche invasive per la rimozione dei dispositivi. Oltre a questi vantaggi dal punto di vista clinico, l'introduzione di tali sensori contribuirebbe significativamente a risolvere il problema dello smaltimento dei rifiuti elettronici e sanitari che determinano un notevole impatto ambientale, riducendo il volume dell'impronta ecologica.

La sostenibilità diventa quindi un fattore guida sia nella selezione di materiali biodegradabili e low-cost costituenti i sensori, sia nei processi di produzione coinvolti dai vari componenti, per

esempio attraverso l'utilizzo di prodotti chimici, reagenti e solventi che non siano tossici per l'ambiente o rischiosi per la salute umana durante le procedure di laboratorio.

Tenendo conto di questo, il presente elaborato si propone di presentare una panoramica dei principali materiali utilizzabili per realizzare tali sensori, una carrellata dei principali design e metodi di trasduzione individuati nella recente letteratura e di approfondire le metodologie in termini di alimentazione e trasmissione dati wireless che risulta necessaria per trasferire ed elaborare dati da questi devices, puntando ad integrarli guardando al futuro, con le reti IoT (Internet of Things).

## **2. Materiali per sensori biodegradabili**

I sensori biodegradabili sono progettati per funzionare correttamente nelle condizioni fisiologiche umane, senza causare alcuna risposta infiammatoria, per un tempo programmato e poi scompaiono gradualmente, attraverso l'idrolisi o altri processi metabolici, dissolvendosi o disintegrandosi completamente nei biofluidi.

In base alle funzioni tipiche, si evidenziano diverse categorie:

- (1) Metalli biodegradabili usati come elettrodi. Includono principalmente magnesio (Mg), ferro (Fe), zinco (Zn) e loro leghe;
- (2) Polimeri biodegradabili impiegati come substrati. Possono essere naturali o sintetizzati con specifiche caratteristiche e proprietà controllando varie condizioni nel processo produttivo;
- (3) Strati di incapsulamento e adesivi.

Devono presentare proprietà elastiche e di adesione per permettere un comportamento flessibile e conforme al tessuto di impianto, per esempio la pelle.

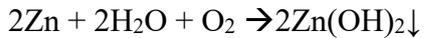
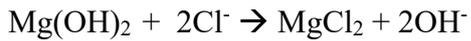
### **2.1 Metalli biodegradabili per elettrodi**

I metalli nobili oro (Au) e argento (Ag), essendo resistenti alla corrosione e altamente conduttivi, sono stati a lungo utilizzati come materiali per elettrodi per dispositivi medici elettronici, ma sono costosi, scarsi in natura e accumulandosi potrebbero causare un'ostruzione nel corpo a causa della loro alta resistenza alla rottura.

Considerando ciò, per lo sviluppo dei dispositivi biodegradabili, si utilizzano metalli corrodibili relativi agli oligoelementi intrinseci nel corpo umano, quali magnesio (Mg), zinco (Zn), ferro (Fe), tungsteno (W), molibdeno (Mo), e i loro ossidi.

Il Mg e lo Zn sono usati più spesso per la loro facilità di lavorazione, il minor costo e i processi di riassorbimento più sicuri. Tuttavia, sia il Mg che lo Zn si degradano in tempi relativamente brevi; i metalli con velocità di degradazione più lenta e quindi più facilmente regolabile, come W e Mo, sono quindi più vantaggiosi per i dispositivi che richiedono una lunga vita operativa. Mg, Zn, Fe e loro leghe, sono ampiamente utilizzati nei campi dell'ortopedia e della cardiologia per la loro buona biocompatibilità, adeguata resistenza meccanica e velocità di degradazione regolabile.

Per Zn e Mg, i meccanismi di degradazione possono essere presentati come:

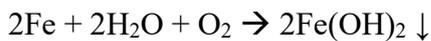


Con il procedere della degradazione, i precipitati  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  e  $\text{Zn}(\text{OH})_2$  si depositano gradualmente sulla superficie del metallo, ma possono essere ulteriormente disciolti dagli ioni cloro nell'ambiente; i prodotti di degradazione non solo cambiano la concentrazione di  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$  intorno all'impianto, ma aumentano anche il valore del pH locale.

Anche se si verificano complicate reazioni fisiologiche e chimiche intorno all'impianto, la concentrazione degli ioni metallici e dell' $\text{H}_2$  e il pH non aumentano continuamente durante la degradazione; questo può essere spiegato come segue:

- (1) gli strati di  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  e  $\text{Zn}(\text{OH})_2$  depositati sulla superficie del metallo rallentano la velocità di degradazione di Mg e Zn;
- (2) i prodotti di degradazione possono essere metabolizzati attraverso i fluidi corporei e i tessuti.

Per il Fe, il meccanismo di degradazione può essere presentato come:

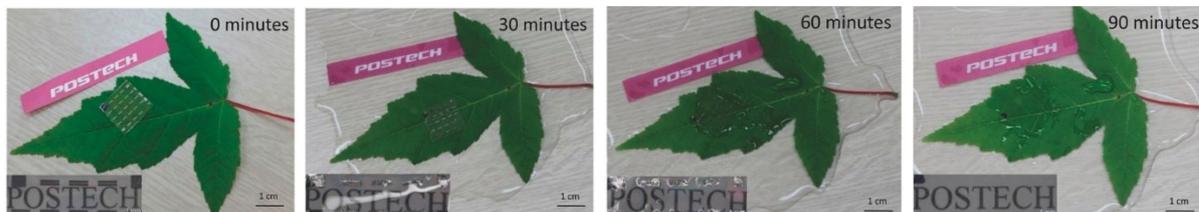


dove  $\text{Fe}^{2+}$  si ossida facilmente in un ambiente ricco di ossigeno e i prodotti  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  e  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  coesistono con  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ .

Rispetto alla degradazione del Mg, nella degradazione di Fe e Zn la riduzione dell'ossigeno disciolto produce idrossido senza rilascio di  $\text{H}_2$ .

In soluzioni neutre, i film sottili di Fe mostrano una lenta velocità di degradazione. Tuttavia, i materiali a base di Fe attualmente disponibili arrugginiscono rapidamente negli ambienti fisiologici e vengono successivamente trasformati in ossidi e idrossidi di ferro, che presentano una solubilità notevolmente ridotta; la degradazione estremamente lenta di questi sottoprodotti limita quindi l'uso dei materiali a base di Fe in alcune tecnologie biodegradabili di monitoraggio

sanitario, in particolare tecnologie commestibili o impiantabili che dovrebbero scomparire del tutto dopo aver soddisfatto i loro requisiti.



**Figura 1** Scioglimento degli elettrodi di Mg nei dispositivi di memoria a commutazione resistiva a base di chitosano su un supporto di plastica bagnato da acqua a temperatura ambiente [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

## 2.2 Substrati biodegradabili

I substrati dei dispositivi elettronici forniscono una base elettricamente inerte per la collocazione di più materiali funzionali, come strati dielettrici, materiali semiconduttori ed elettrodi conduttivi e interconnessioni. Di conseguenza, essendo l'area e lo spessore del substrato maggiori di quelli di qualsiasi altro strato del dispositivo, esso costituisce la maggior parte del peso di un dispositivo elettronico e quindi genera la maggior parte dei rifiuti elettronici rispetto agli altri strati funzionali.

I materiali del substrato incidono in modo significativo sulla stabilità e sulla modalità di degradazione del dispositivo: le proprietà meccaniche, come ad esempio elasticità, durezza, resistenza e la cinetica di degradazione sono alcuni parametri rilevanti per guidare la selezione di substrati idonei per la progettazione di dispositivi biodegradabili ad alte prestazioni con tempi operativi controllati. Inoltre, i materiali del substrato devono adattarsi alle procedure di fabbricazione del dispositivo, che talvolta prevedono alte temperature e solventi aggressivi.

I materiali polimerici consentono di regolare ampiamente le proprietà intrinseche del polimero come peso molecolare, struttura cristallina, composizione chimica e natura idrofobica o idrofila, rendendo possibili prestazioni su misura per quanto riguarda la struttura chimica, la morfologia e i tempi di degradazione.

La biodegradazione dei polimeri sia di derivazione naturale che sintetica generalmente si verifica attraverso la scissione dei siti instabili lungo la spina dorsale della catena del polimero, con conseguenti perdite di materiale polimerico nell'organismo.

Molti polimeri derivati da fonti naturali subiscono rottura enzimatica da parte degli organismi viventi; negli ambienti biologici, la biodegradazione può avvenire anche per idrolisi, ossidazione, o fotoossidazione.

Invece i polimeri sintetici generalmente non sono degradati enzimaticamente; quelli più utilizzati contengono solitamente legami estere che facilitano la degradazione idrolitica in condizioni acide o alcaline.

I siti instabili suscettibili a degradazione idrolitica sono ad esempio ammidi, sulfamidici, anidridi, carbonati, eteri, immidi, immine, legami fosfonati, tioesteri, urea e uretani. La velocità di idrolisi è basata sulle caratteristiche fisico-chimiche del materiale polimerico: ad esempio, al crescere dell'idrofilia, ovvero della frequenza dei gruppi idrolizzabili, e della superficie disponibile, cresce anche la velocità di degradazione; al contrario, un aumento della densità di reticolazione e della cristallinità, che limitano la velocità di assorbimento d'acqua, comporta una riduzione della velocità di idrolisi e quindi di degradazione.

Anche fattori ambientali quali temperatura, pH e composizione fisiologica dell'ambiente circostante hanno un effetto considerevole sulla velocità di idrolisi. Si possono quindi elaborare modelli di degradazione di molti polimeri biodegradabili per arrivare alla scala temporale desiderata. Meccanismi ossidativi biologicamente rilevanti come il rilascio di ossigeno reattivo o composti di azoto da parte dei fagociti attivati durante la guarigione delle ferite, possono facilitare la scissione chimica o enzimatica dei polimeri.

La degradazione dei polimeri ha due diverse modalità: erosione superficiale e degradazione di massa. Il modo in cui una matrice polimerica degrada dipende principalmente da due fattori: la dimensione della matrice e la velocità relativa di scissione del legame e diffusività dell'acqua o enzima all'interno della matrice. La degradazione di massa non è limitata alla superficie ma si verifica nell'intero impianto, quindi sia la resistenza meccanica che il peso molecolare dei polimeri diminuisce con il tempo con la conseguente disintegrazione del sistema e generazione di detriti polimerici. A differenza della degradazione di massa, l'erosione superficiale è limitata solo alla superficie dell'impianto e, sebbene le dimensioni e la massa diminuiscano con il tempo, non ci sono cambiamenti drastici nella resistenza meccanica, nella forma geometrica originale e nel peso molecolare; pertanto possono funzionare come protezione efficiente per i sensori e per prevenire la degradazione prematura dei componenti principali del sensore.

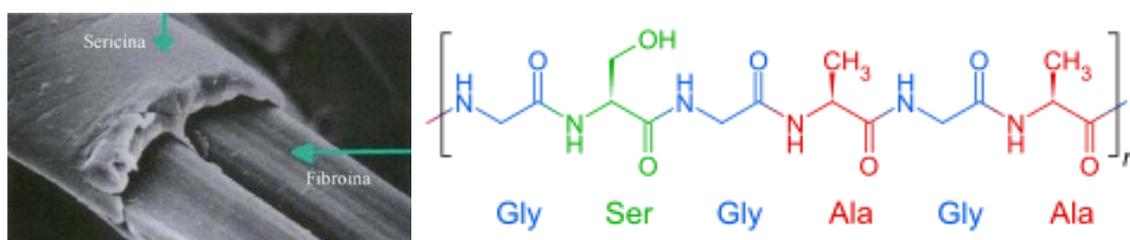
## 2.2.1 Substrati polimerici di origine naturale

I polimeri naturali di origine animale (collagene, seta, chitosano, gelatina) e i polisaccaridi di origine vegetale (cellulosa, alginato, destrano, amido) sono ampiamente studiati come materiali di substrato per dispositivi biodegradabili a causa della loro abbondante e immediata disponibilità, eccellente biocompatibilità, intrinseca flessibilità, degradabilità enzimatica e sostenibilità ambientale.

Anche una varietà di ulteriori composti naturali, inclusi bio-organici, come alginato di sodio e alimenti, come carbone, carta di riso, fecola di patate, alghe di gelatina e formaggio sono stati utilizzati come substrati naturali per dispositivi biodegradabili.

### 2.2.1.1 Seta e fibroina di seta

La seta e in particolare la fibroina di seta sono ottimi biomateriali grazie alla loro robustezza meccanica, eccellente biocompatibilità e velocità di degradazione regolabile tramite la cristallizzazione controllata dei  $\beta$ -Sheet secondo cui sono strutturate le proteine fibrose. La seta è utilizzata in numerose applicazioni biomediche come somministrazione dei farmaci, guarigione delle ferite, ingegneria tissutale e medicina rigenerativa.



[www.fibroinadiseta.it](http://www.fibroinadiseta.it)

**Figura 2** Struttura della seta al microscopio elettronico (a sinistra), struttura primaria della fibroina di seta (a destra).

Il processo di degradazione, che può essere regolato da periodi di mesi ad anni, inizia con una prima scomposizione da parte di enzimi proteolitici, ad esempio chimotripsina, actinasi e carbossilasi ed è seguito dall'idrolisi del legame estere; I prodotti ultimi di degradazione comprendono aminoacidi non infiammatori che vengono assorbiti in vivo e spesso utilizzati nelle funzioni metaboliche cellulari.

Alcuni esempi di applicazioni sono, ad esempio, la dissoluzione del substrato di seta solubile in acqua, tramite cui è stato ottenuto il biotrasferimento dei nanosensori di grafene stampati e modificati con peptidi, su biomateriali con smalto dei denti per la rilevazione bioselettiva dei batteri. Inoltre, tramite elaborazione fotolitografica acquosa di polimeri conduttori (CP) su substrati di seta, sono stati fabbricati dispositivi elettronici biodegradabili, micromodellati, flessibili e otticamente trasparenti. Sono stati sviluppati anche elettrodi estensibili conformabili alla pelle per applicazioni indossabili e impiantabili che utilizzano la plastificazione della seta e la metallizzazione a film sottile, altamente estensibili (>100%) che hanno dimostrato eccellenti prestazioni di registrazione di segnali elettrofisiologici sulla pelle. Oltre a ciò, la seta è stata anche combinata con il grafene per fungere sia da substrato che da percorso elettricamente conduttivo per la realizzazione di tatuaggi elettronici auto-riparanti, montabili sulla pelle e sensibili ai cambiamenti di deformazione, temperatura e umidità.

#### **2.2.1.2 Cellulosa e carta**

La cellulosa, che costituisce il polisaccaride naturale più abbondante sulla Terra, è un promettente substrato per sensori biodegradabili grazie al suo comportamento di degradazione in ambienti fisiologici, nonché alla sua flessibilità, trasparenza, stabilità alle alte temperature e ottima biocompatibilità. La potenziale fabbricazione di dispositivi a base di cellulosa ultrasottili, e quindi maggiormente flessibili e più rapidamente degradabili, è limitata dalla tendenza dei substrati a superare più micrometri di spessore; per superare tali problemi, la cellulosa funzionalizzata con trimetilsilile è stata rivestita da un sottile strato di destrano per produrre un substrato di cellulosa con una buona stabilità chimica e termica e uno spessore fino a 800 nm. Le carte fatte di nanofibre di cellulosa (CNF) sono state riconosciute come piattaforme ecologiche e low-cost per la fabbricazione di dispositivi e biosensori per la diagnostica sanitaria. I substrati di carta sono versatili, flessibili e porosi e possono quindi facilitare il rilevamento di analiti fisiologici mirati in modo accurato e rapido; inoltre possono fornire tecnologie diagnostiche economiche e trasportabili che possono essere estremamente utili in contesti con risorse limitate, dove la strumentazione e i professionisti sanitari non sono facilmente accessibili.

Nelle varie applicazioni ad esempio, grazie alla sua elevata temperatura di elaborazione (275 °C), la carta è stata scelta come substrato per supportare la crescita di un'ampia area di NiSe<sub>2</sub> per la fabbricazione di un sensore di pH per il monitoraggio non invasivo della salute orale, di un sensore di respiro per monitorare le malattie legate all'alitosi e di un sensore fisico

di deformazione per il riconoscimento dei gesti, utile nell'assistenza di persone non udenti, mute o con problemi uditivi. Inoltre, sono stati inoltre creati sensori indossabili elettrochimici monouso, leggeri ed economici, basati su carta, per test in tempo reale, continuo e in loco del perossido di idrogeno esalato ( $H_2O_2$ ) nel respiro artificiale. Questi sensori elettrochimici versatili a base di carta possono anche essere facilmente incorporati all'interno di una maschera respiratoria commerciale. È stato anche sviluppato un "orologio di carta" per il rilevamento simultaneo e in tempo reale delle condizioni vitali del corpo tra cui pressione sanguigna, frequenza cardiaca, temperatura corporea e idratazione della pelle, utilizzando carta Post-It riciclabile e non funzionalizzata come supporto strutturale; utilizzando la carta Post-It come substrato, il sistema di monitoraggio della salute indossabile a bassissimo costo presenta un approccio semplice per l'integrazione, un ridotto impatto ambientale e un migliore contatto con la pelle. Inoltre, è stato fabbricato un sensore chemiresistore indossabile a base di carta per valutare sia la velocità di sudorazione che la perdita di sudore nel corpo umano integrando un nanocomposto di nanotubi di carbonio a parete singola (SWCNT) e un tensioattivo di dodecilbenzensolfonato di sodio all'interno delle fibre di cellulosa della carta da filtro commerciale. Il dispositivo indossabile risultante fornisce misurazioni della traspirazione in tempo reale semplici ed economiche che potrebbero essere utilizzate per diverse applicazioni di analisi dei biofluidi sul corpo.

### **2.2.1.3 Chitina e chitosano**

La chitina è un polimero strutturale che si trova comunemente nei gusci di granchi, gamberi, aragoste e calamari, così come in alcuni funghi, alghe verdi, muffe e lieviti, ed è il secondo biopolimero più abbondante dopo la cellulosa. A causa della sua struttura cristallina altamente ordinata e della mancanza di solubilità, l'uso della chitina è in molti casi limitato. Invece, il chitosano, derivato N-deacetilato della chitina, è un polisaccaride cationico lineare costituito da glucosamina e N-acetil-glucosamina, e risulta solubile in soluzioni acquose di acidi organici e inorganici, è biodegradabile, biocompatibile e ha funzioni di attività antibatterica, antinfiammatoria ed emostatica. Queste caratteristiche rendono il chitosano ideale per diverse applicazioni biomediche, ad esempio medicazioni che promuovano la guarigione e la gestione locale di ferite sanguinanti, bioscaffold per l'ingegneria epiteliale e dei tessuti molli e sistemi di somministrazione dei farmaci. Nonostante ciò, le proprietà meccaniche inadeguate del chitosano spesso limitano l'uso di questo substrato naturale e di conseguenza viene spesso miscelato con altri polimeri per migliorarne le proprietà e diversificarne ulteriormente le applicazioni.

Ad esempio, mescolando il chitosano estratto dal guscio di granchio con l'amido di patate, un polimero ampiamente abbondante e di origine naturale, sono stati sviluppati dispositivi elettronici indossabili basati su substrati economici, commestibili, biodegradabili, trasparenti e solubili in acqua. Gli elettrodi trasparenti a base di substrato di amido e chitosano possono essere rapidamente biodegradati in una soluzione di lisozima a temperatura ambiente, senza creare residui tossici. Inoltre, è stato sviluppato un film piezoelettrico autoportante biodegradabile per dispositivi di rilevamento della pressione completamente biodegradabili miscelando il chitosano con la glicina bioorganica. Il chitosano è stato anche miscelato con polimeri sintetici, come il poli(vinilpirrolidone) (PVP), per fabbricare substrati biodegradabili, a basso costo e flessibili. Il substrato flessibile chitosano-PVP ha dimostrato un'elevata trasmittanza ottica, stabilità alle alte temperature, superficie liscia e buona stabilità meccanica; la miscela di polimeri naturali e sintetici ha anche rivelato un alto grado di biodegradabilità, degradandosi di quasi il 90% circa del suo stato originale dopo soli 6 giorni in terreno agricolo a temperatura ambiente.

### **2.2.2 Substrati polimerici sintetici**

Le proprietà meccaniche e la cinetica di degradazione dei substrati di origine naturale sono spesso difficili da regolare e molti biopolimeri di derivazione naturale tendono a mostrare una natura fragile, in particolare quando aumentano la cristallinità e lo spessore, e possono presentare variazioni tra i diversi lotti nella produzione pregiudicandone la riproducibilità e il controllo delle caratteristiche chimico-fisiche.

I polimeri sintetici sono talvolta caratterizzati da complesse fasi di sintesi ed elevati costi di produzione, ma la loro composizione, proprietà fisico-chimiche e comportamenti di degradazione sono invece regolabili e possono essere prodotti in condizioni controllate con prestazioni meccaniche e di degradazione prevedibili e riproducibili.

Alcuni dei polimeri rappresentativi nella progettazione di sensori biodegradabili e substrati di interesse per l'elettronica transitoria morbida ed elastica sono:

- PLA (acido polilattico)
- PLLA (acido poli-L-lattico)
- PLGA (acido polilattico-co-glicolico)
- PVA (alcol polivinilico)
- PGS (poliglicerolo sebacato)

- PCL (policaprolattone)
- PGA (acido poliglicolico)
- PDMS (polidimetilsilossano)
- POC (poliottametilene citrato)
- POMaC (poliottametilene maleato (anidride) citrato)
- PEG (glicole polietilenico)
- PBS (polibutilene succinato)
- PHB (poliidrossi-butirrato)
- PHV (poliidrossi-valerato)

### **2.2.2.1 PLA (acido polilattico)**

Il PLA è un poliestere termoplastico biodegradabile ed è commercialmente interessante grazie alle sue somiglianze con i tradizionali polimeri di idrocarburi come il polietilene tereftalato (PET), il polistirene (PS) e il policarbonato (PC). Il PLA può essere prodotto dall'acido lattico mediante reazione di policondensazione diretta o polimerizzazione ad apertura dell'anello del monomero lattide; quindi, sebbene il PLA sia un polimero sintetico, questo può essere derivato da diverse risorse rinnovabili tra cui amido di mais, radici di tapioca o canna da zucchero. PLA, PLLA (acido poli-L-lattico) e PLGA (acido polilattico-co-glicolico) sono utilizzati per la produzione di prodotti monouso biodegradabili, come substrati di biomateriali biorassorbibili, scaffold e impianti medici e per sistemi di somministrazione di farmaci.

Ad esempio, il PLA è stato impiegato sia come materiale dielettrico, sia come substrato per la fabbricazione di un array di sensori di temperatura basato su transistor organici altamente flessibili e termicamente stabili (fino a 200 °C). I transistor organici a effetto di campo (OFET) basati su biomateriali presentano molti vantaggi, tra cui trasparenza, degradabilità, sensibilità termica simile alla pelle e buona biocompatibilità, mostrando quindi un'ampia applicabilità per dispositivi medici impiantabili e pelle artificiale.

Inoltre, sono stati sviluppati sensori di pressione indossabili flessibili che fungono da pelle elettronica (e-Skin) per la mappatura degli stimoli tattili e per prevedere le potenziali condizioni di salute dei pazienti, inserendo della carta velina porosa impregnata di MXene (composto bidimensionale quale carburo, nitruro o carbonitruro di un metallo di transizione) tra due fogli sottili di PLA; grazie alla vantaggiosa degradabilità sia del PLA che della carta velina, il sensore si è degradato dopo soli 14 giorni in una soluzione 0,5 M di NaOH.

### **2.2.2.2 PVA (alcol polivinilico)**

L'alcool polivinilico (PVA) è un polimero sintetico altamente polare e solubile in acqua ed è costituito principalmente da atomi di carbonio e dalla ripetizione di unità di 1,3 dioli che possono essere scomposti in acido acetico tramite ossidazione microbica o idrolisi enzimatica. Ad esempio, il PVA è stato utilizzato come substrato biodegradabile per supportare sensori, transistor, diodi emettitori di luce, fotorivelatori, induttori a radiofrequenza, condensatori, oscillatori e bobine wireless su una lamina sottile di PDMS per la misurazione dell'attività elettrica prodotta dal cuore, cervello e muscoli scheletrici.

Il PVA viene spesso miscelato con polimeri misti per migliorare le proprietà del materiale e regolare le caratteristiche del dispositivo. Ad esempio, attraverso l'aggiunta di gelatina a una matrice polimerica di PVA si sono ottenuti resistenza meccanica e tempi di degradazione del film necessari per il rilevamento dei livelli di glucosio a lungo termine utilizzando strisce reattive elettrochimiche. I film di PVA puro hanno mantenuto la loro forma durante l'analisi elettrochimica, ma la loro dissoluzione è stata tempestiva; invece, i substrati di PVA con l'aggiunta di gelatina si sono degradati completamente dopo 7 giorni in acqua deionizzata a temperatura ambiente. Inoltre, sono stati fabbricati sensori epidermici utilizzando idrogel a base di PVA modificati con borato e stabilizzati con particelle di metallo liquido (LMP) di gallio eutettico e indio. I sensori basati su PVA-LMP hanno dimostrato interessanti caratteristiche di degradazione, dissolvendosi dopo soli 3 giorni in una soluzione di HCl a pH 5 a temperatura ambiente.

### **2.2.2.3 PGS (poliglicerolo sebacato)**

Il PGS è un elastomero cross linked biodegradabile ottenuto per policondensazione del glicerolo e dell'acido sebacico in grado di resistere a una deformazione fino a circa 30% con risposte meccaniche elastiche lineari. Il comportamento di degradazione e le proprietà meccaniche del PGS possono essere personalizzate per consentire le applicazioni previste, controllando tempo e temperatura della polimerizzazione, e le concentrazioni dei reagenti.

I substrati PGS-PCL elastici sono stati utilizzati per progettare componenti elettronici estensibili e biodegradabili, come riscaldatori elastici, sensori di temperatura ed estensimetri per dispositivi elettronici biorisorbibili e medicazioni intelligenti per ferite. I substrati PGS-PCL sono generalmente costituiti da una sottile rete fibrosa e presentano proprietà traspiranti simili alla carta; ciò consente la loro compatibilità con i processi di fabbricazione normalmente applicati nell'elettronica della carta quali serigrafia, stampa a getto d'inchiostro metallico,

modellazione o lavorazione mediante laser per depositare tracce elettricamente conduttive. Dopo 10 giorni in soluzione di NaOH 0,01 M e PBS (tampone fosfato salino) a 37 °C, la variazione della resistenza elettrica delle linee d'argento a serpentina modellate sui substrati nanofibrosi è di meno del 10%; dopo 30 giorni il substrato PGS-PCL si è completamente degradato, evidenziando il potenziale del materiale come substrato per l'elettronica biorisorbibile.

### **2.3 Strati di incapsulamento e adesivi**

Gli strati di incapsulamento forniscono protezione per garantire le prestazioni e la sicurezza del dispositivo nella durata prevista prima del degrado dei materiali funzionali. Gli incapsulamenti o gli adesivi fungono anche da barriera isolante tra i diversi componenti del dispositivo che possono essere costruiti in una struttura sandwich multistrato.

Amido e zuccheri a base di carboidrati, come il saccarosio, possono essere utilizzati come materiali adesivi; materiali polimerici sintetici degradabili, quali PLGA, PVA, POC, PCL, ecc., possono fungere da incapsulante temporaneo per la protezione e la manipolazione dei dispositivi.

Ad esempio, i sistemi elettronici epidermici (EES) sono stati sviluppati utilizzando fogli di PVA solubili in acqua che sono stati legati e incapsulati sulla pelle utilizzando una bendaggio spray; il posizionamento dell'EES sulla pelle è stato seguito dalla dissoluzione del PVA in acqua, lasciando l'EES montato sulla pelle. Inoltre, la modulazione controllata della durata dei dispositivi è stata ottenuta incapsulando quest'ultimi in molteplici sacche d'aria formate utilizzando più strati di seta. In ambienti umidi, quando lo strato protettivo di seta inizia a gonfiare il dispositivo, le sacche d'aria iniziano a collassare e inizia la degradazione del dispositivo. Tuttavia, a causa dell'incompatibilità del solvente o delle discrepanze nell'energia superficiale, sono necessari materiali adesivi interfacciali per promuovere la bagnabilità e l'interazione. Quando è richiesta una lunga durata del dispositivo, la resistenza relativamente debole dei materiali polimerici biodegradabili alla permeazione dell'acqua ne limita l'uso: ad esempio, gli elettrodi di Mg incapsulati con fibroina di seta perdono la loro conduttività in poche ore. Pertanto, è da indagare la biodegradazione dei materiali di incapsulamento con velocità di permeazione dell'acqua bassi. Utilizzando membrane di Si come incapsulamento, i tempi di degradazione dei metalli solubili possono allungarsi in modo significativo: ad esempio, film

sottili di Mg incapsulati da una membrana di Si possono durare fino a 60 giorni in una soluzione di PBS a 37 °C; SiO<sub>2</sub> e Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> hanno dimostrato una buona resistenza alla permeazione dell'acqua.

## 2.4. Fattori di degradazione

Nell'ambiente fisiologico, i materiali biodegradabili possono dissolversi completamente o disintegrarsi in sottoprodotti atossici, innocui e bioassorbibili attraverso diversi meccanismi, portando al danneggiamento delle strutture fisiche e delle funzioni previste.

La degradazione dei sensori inizia immediatamente in corrispondenza dell'impianto e contemporaneamente si possono verificare alcune risposte immunitarie. Le risposte immunitarie sono altamente dipendenti dal processo di degradazione e dai prodotti di degradazione, che a sua volta incidono notevolmente sulla degradazione dell'impianto. Infatti, le risposte immunitarie dell'ospite e i comportamenti di degradazione sono interdipendenti e interattivi e questi due fattori chiave possono determinare se l'impianto può funzionare correttamente.

I fattori che influenzano la cinetica di degradazione e la risposta dell'ospite possono essere classificati in due categorie: fattori correlati all'impianto e fattori correlati all'ospite.

I fattori relativi all'impianto includono, ma non sono limitati, alla struttura, alla composizione, alla topografia, alle dimensioni, all'attività, ai metodi e ai parametri di lavorazione, ai comportamenti di dissoluzione, alle velocità di degradazione, ai prodotti di degradazione e alle proprietà di superficie e meccaniche del dispositivo.

I fattori relativi all'ospite coinvolgono il sito di impianto, il microambiente tissutale (temperatura, pH, concentrazioni di ioni e livelli di O<sub>2</sub>), stato di salute e grado di lesione durante l'impianto.

Basandosi su queste caratteristiche, la velocità di degradazione può essere modificata da minuti ad anni a seconda delle diverse esigenze e applicazioni.

I metalli e i polimeri biodegradabili svolgono ruoli diversi nella struttura del sensore. I metalli sono comunemente usati come elettrodi, mentre i polimeri sono spesso usati come substrati, strati di incapsulamento, strati dielettrici e materiali di attrito.

La selezione di materiali idonei con i desiderati profili di degradazione può consentire la stabilità operativa e prevenire la degradazione prematura dei componenti principali.

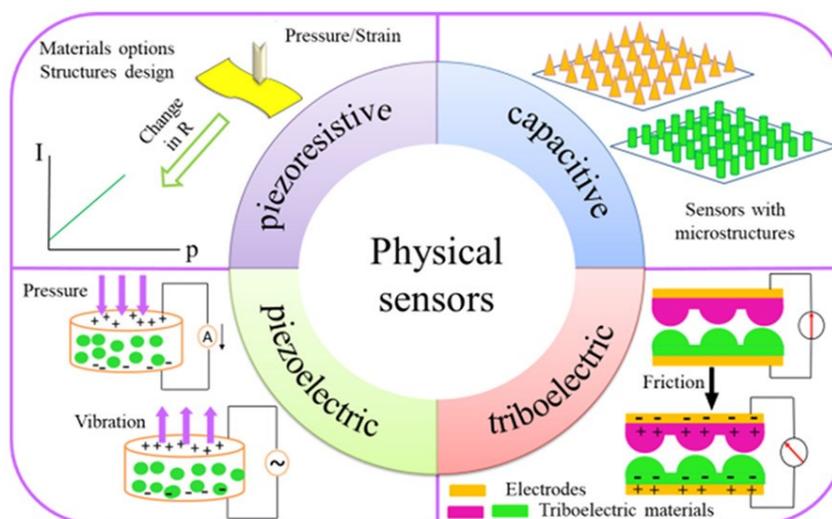
La cinetica di degradazione dei materiali biorisorbibili e il tempo di funzionamento dei dispositivi negli ambienti biologici più complessi devono essere studiati attentamente in quanto

la velocità di biodegradazione a temperatura fisiologica (37 °C e può aumentare fino a 41 °C) e sotto sollecitazioni meccaniche dovute a movimenti e deformazioni del corpo è maggiore che al normale ambiente di laboratorio. I parametri fisico-chimici (ad esempio, il valore del pH, il livello di ossigeno e le concentrazioni di ioni) sono anche influenzati dalla specifica area tissutale e possono cambiare in parti differenti del corpo. I sensori biodegradabili wireless attualmente sviluppati spesso hanno una vita breve nell'applicazione clinica e l'applicazione di un rivestimento adeguato è importante per controllare la velocità di degradazione. Una sfida significativa è che i biofluidi solitamente penetrano negli strati di rivestimento a base di polimeri biodegradabili (come fibroina di seta, collagene e PLGA) e non permettono una degradazione completamente controllabile. Inoltre, le interazioni biochimiche tra impianto e ambiente corporeo e la citocompatibilità dei prodotti di degradazione dovrebbero essere specificati mediante un dispositivo in vivo di caratterizzazione, così come dovrebbero essere determinate la distribuzione accettabile dei materiali biodegradabili disciolti nel corpo e la tolleranza giornaliera dei materiali del sensore che possono essere innocuamente riassorbiti o espulsi dal corpo.

### 3. Metodi di trasduzione ed esempi applicativi

Il trasduttore è il dispositivo che interfaccia il mondo fisico con un sistema di misura, trasferendo l'informazione di interesse dal misurando ad un parametro del segnale di uscita, generalmente elettrico, spesso integrato con una compensazione numerica tramite algoritmi e processato per fornire un output direttamente visualizzabile e interpretabile. Il sensore è l'elemento sensibile alla grandezza fisica (per esempio calore, luce, suono, pressione, deformazione) o chimica (per esempio concentrazione) che si vuole misurare, all'interno di un trasduttore.

I sensori di pressione/deformazione sono una classe molto importante di sensori fisici per il monitoraggio delle condizioni del corpo. Sono stati sviluppati numerosi tipi di sensori di pressione biodegradabili, impiantabili in diverse parti del corpo, per il monitoraggio continuo delle condizioni fisiologiche e per prevenire che si realizzino pressioni pericolose intracraniche o negli organi dopo interventi chirurgici in aree come cervello, occhi o muscoli. I sensori fisici possono essere classificati sulla base dei principi di trasduzione in resistivi, capacitivi, piezoelettrici e triboelettrici.



**Figura 3** Rappresentazione dei metodi di trasduzione dei sensori fisici [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

### 3.1 Sensori piezoresistivi

I sensori piezoresistivi o sensori resistivi di deformazione (dal greco *piézō*, premere) utilizzano nel loro funzionamento l'effetto piezoresistivo. L'effetto piezoresistivo consiste nella variazione della resistenza quando sottoposta ad una deformazione. Infatti, dalla seconda Legge di Ohm, la resistenza  $R$  è pari al prodotto tra la resistività  $\rho$  e la lunghezza del resistore  $l$ , diviso la sezione del resistore  $S$ :

$$R = \frac{\rho \cdot l}{S}$$

perciò

$$\frac{dR}{R} = \frac{d\rho}{\rho} + \frac{dl}{l} - \frac{dS}{S}$$

Dalla prima legge di Ohm, la corrente  $I$  che scorre sulla resistenza è direttamente proporzionale alla tensione  $V$  ai capi della resistenza e inversamente proporzionale alla resistenza  $R$ :

$$I = \frac{V}{R}$$

Pertanto, una variazione di resistenza comporta una variazione di corrente elettrica che scorre sulla resistenza.

Solitamente per rappresentare la sensibilità del sensore viene utilizzato il fattore di gauge  $GF$  definito come

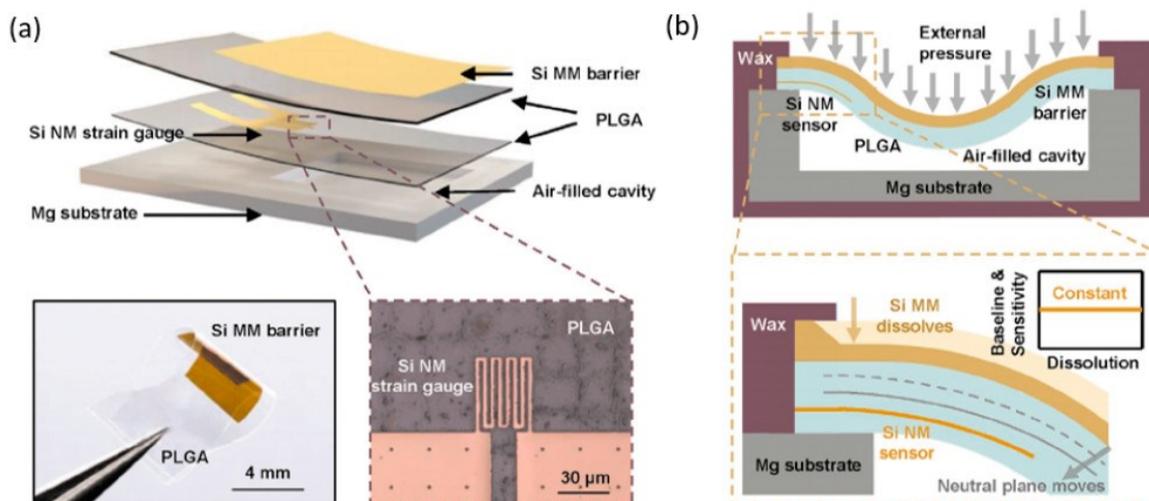
$$GF = \frac{\Delta R / R_0}{\varepsilon}$$

Dove  $\Delta R$  indica la variazione della resistenza,  $R_0$  la resistenza iniziale ed  $\varepsilon$  la deformazione.

Il fattore di gauge  $GF$  è un importante indice per valutare la performance del sensore. Un alto fattore di gauge denota un'alta sensibilità del sensore. Tuttavia, alcune attività fisiologiche pur essendo significative dal punto di vista biologico sono di debole entità e causano una deformazione minima che comporta una piccola variazione di  $R$  e quindi un piccolo fattore di gauge.

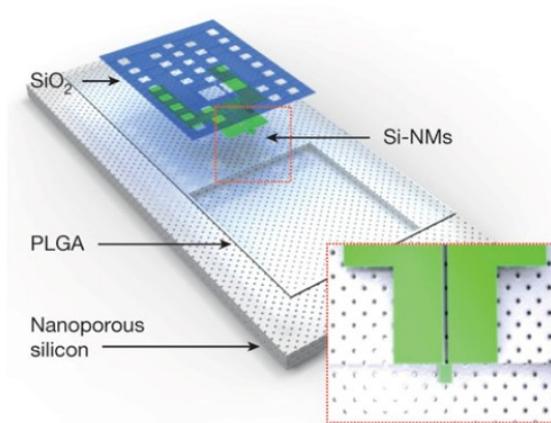
Ad esempio, nel lavoro proposto da Yang et al., 2020, è stata studiata una piattaforma biorisorbibile con proprietà di degradazione regolabili per il monitoraggio continuo della pressione intracranica. In particolare si tratta di un estensimetro a base di Si-NMs (nanomembrane di silicone) tra due strati di PLGA e inciso sulla superficie del Mg tra cui vi è una cavità riempita d'aria.

La Si-NM offre una risposta piezoresistiva in corrispondenza delle deformazioni di flessione dovute a differenze tra la pressione dell'aria intrappolata all'interno della cavità e la pressione dell'ambiente circostante. La principale caratteristica del design del dispositivo è l'utilizzo di un foglio di silicio monocristallino flessibile come strato di incapsulamento che è impermeabile alla penetrazione dei biofluidi e si riassorbe con una velocità controllabile. La struttura del dispositivo è stata ottimizzata dalla modellazione teorica della risposta del sensore che rimane affidabile anche durante la parziale dissoluzione dello strato di incapsulamento.



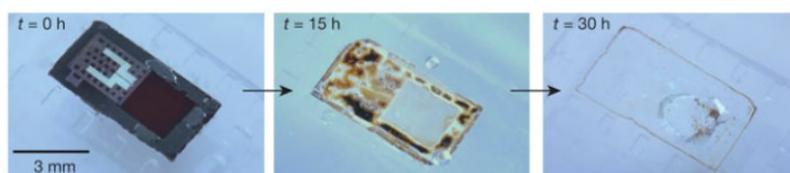
**Figura 4** Schema dei componenti (a sinistra) e del funzionamento (a destra) del sensore piezoresistivo biodegradabile con estensimetro a base di nanomembrane di silicio (Si-NMs) [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

Inoltre, nello studio effettuato da Kang et al., 2016, è stato sviluppato un sensore in silicio bioriassorbibile che può essere impiantato nel cervello e per monitorare molteplici parametri, quali temperatura e pressione, in modalità wireless. Il dispositivo è costituito da Si-NMs modellate su una membrana di PLGA spessa 30 μm con un'intercapedine d'aria e sigillata ad un substrato di silicio nanoporoso o ad una lamina di Mg di supporto. In risposta alla pressione dei fluidi circostanti, l'aria nella cavità consente alla membrana di riflettere i cambiamenti. La risposta del sensore è stata monitorata in vitro utilizzando un fluido cerebrospinale artificiale e ha mostrato la variazione della resistenza della nanomembrana di silicio con una sensibilità di circa 0,6 kΩ Pa<sup>-1</sup> sotto l'applicazione di una pressione e una sensibilità termica di circa 0,1 kΩ C<sup>-1</sup> all'aumentare della temperatura.



**Figura 5** Schema illustrativo del sensore di pressione piezoresistivo con estensimetro a base di nanomembrane di silicone (Si-NM) [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

La Figura 6 mostra la degradazione in vitro del sensore di pressione resistivo nella soluzione tampone acquosa a pH 12 e a temperatura ambiente, che si completa in circa 30 h. Il tempo di funzionamento del dispositivo può essere aumentato attraverso un incapsulamento di polianidride; tuttavia, ciò riduce la sensibilità del sensore di pressione a  $0,38 \text{ k}\Omega\text{Pa}^{-1}$ .



**Figura 6** Dissoluzione nel tempo del sensore in una soluzione tampone acquosa (pH 12) e a temperatura ambiente [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

### 3.1.1 Sensori piezoresistivi di temperatura

I sensori di temperatura sono sensori fisici essenziali per fornire misurazioni della temperatura corporea in tempo reale o per il monitoraggio sanitario a distanza e sono utili anche per monitorare la temperatura intracranica o cerebrale, così come la temperatura di una ferita, che spesso può riflettere l'incidenza di un'infezione. I sensori di temperatura si basano principalmente su materiali piezoresistivi nei quali è sfruttata la dipendenza della resistenza dalla temperatura. I materiali sviluppati per i sensori mostrano due tipi di natura:

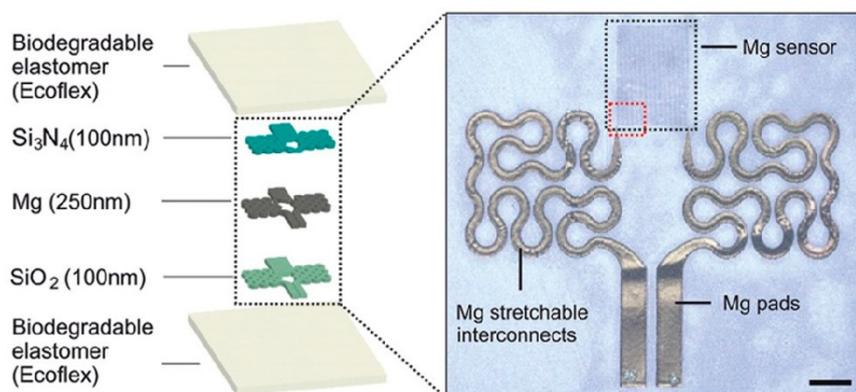
1) materiali a coefficiente di temperatura positivo (PTC): la loro resistenza aumenta con l'aumento della temperatura;

2) materiali a coefficiente di temperatura negativo (NTC): la loro resistenza diminuisce all'aumentare della temperatura.

Pertanto, è possibile utilizzare materiali con comportamento PTC per materiali di protezione da sovracorrenti, riscaldatori autoregolanti e sensori a microinterruttore; materiali con comportamento NTC possono essere utilizzati per termistori altamente estensibili per applicazioni indossabili di rilevamento, mappatura e compensazione della temperatura.

Ad esempio, nel lavoro proposto da Salvatore et al., 2017, è stato sviluppato un sensore di temperatura resistivo completamente biodegradabile per il monitoraggio medico post-chirurgico. Esso è costituito da una struttura a serpentina di Mg inserita tra due strati dielettrici di  $\text{Si}_3\text{N}_4$  (spessore 100 nm) e  $\text{SiO}_2$  (spessore 100 nm), costruita su un substrato di Ecoflex (polimero flessibile compostabile) mediante tecniche litografiche comuni e stampa a trasferimento termico; le pellicole ultrasottili biodegradabili di Ecoflex (spessore  $<20 \mu\text{m}$ ) presentano un'elasticità simile a quella di muscoli e cartilagine. Il dispositivo ha mostrato un comportamento lineare nell'intervallo di temperatura di  $20\text{--}50 \text{ }^\circ\text{C}$ , con sensibilità assoluta di circa  $70 \Omega \text{ K}^{-1}$ .

La degradabilità del sensore è stata testata in vitro utilizzando una soluzione salina a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , mostrando una misurazione stabile di temperatura per 1 giorno e la completa dissoluzione della struttura  $\text{SiO}_2/\text{Mg}/\text{Si}_3\text{N}_4$  in 67 giorni.



**Figura 7** Schema della struttura (a sinistra) e biodegradabilità in una soluzione di NaCl (a destra) del sensore resistivo di temperatura composto da una serpentina di metallo e semiconduttori, come elemento sensibile, e da un incapsulamento in Ecoflex [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

### 3.2 Sensori capacitivi

I sensori capacitivi utilizzano nel loro funzionamento l'effetto capacitivo. Generalmente i sensori capacitivi utilizzano piastre parallele tra le quali è contenuto il materiale dielettrico tra due elettrodi. La capacità  $C$  si ricava dalla formula

$$C = \frac{\varepsilon \cdot A}{x}$$

dove  $\varepsilon$  è la costante dielettrica del materiale tra le due piastre,  $A$  è l'area delle piastre e  $x$  è la distanza tra le due piastre parallele.

Quando è applicata una pressione esterna, lo spessore  $d$  dello strato di materiale dielettrico diminuisce comportando un aumento di capacità  $C$ . Infatti

$$\frac{dC}{C} = - \frac{dx}{x}$$

Dalla relazione

$$C = \frac{Q}{V}$$

Dove  $Q$  è la carica accumulata dalle piastre e  $V$  è la tensione tra le due piastre, si nota come una variazione della capacità  $C$  comporti una variazione della tensione  $V$  tra le due piastre.

La sensibilità di un sensore capacitivo è definita come

$$S = \frac{\Delta C / C_0}{P}$$

Dove  $\Delta C$  è la variazione di capacità,  $C_0$  è il valore iniziale di capacità e  $P$  è la pressione applicata.

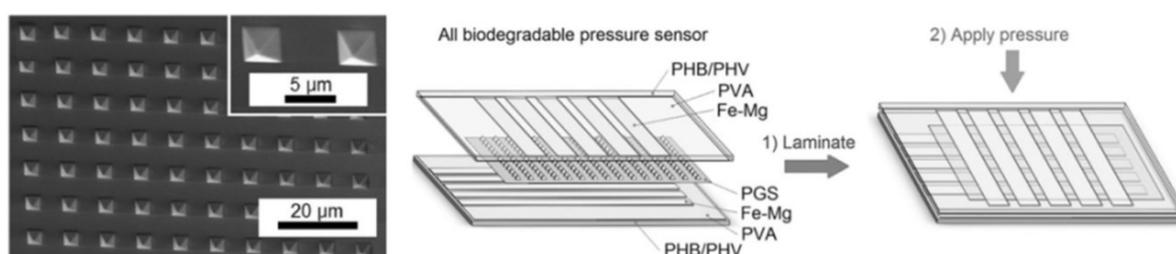
Alcuni dei polimeri adatti come strati dielettrici per sensori capacitivi biodegradabili sono PDMS (polidimetilsilossano) e il PU (poliuretano) poiché hanno un'elevata elasticità e comprimibilità. Tuttavia, la deformazione indotta dalla forza esterna è molto debole, comportando una variazione limitata in capacità; sono state quindi introdotte metodologie di micro/nano fabbricazione per dotare elettrodi e strati dielettrici con microstrutture volte ad aumentare lo spazio comprimibile e migliorarne la sensibilità, come sfere cave, micro piramidi, spugne e micro pilastri, che risultano più sensibili ai piccoli stimoli rispetto ai film sottili planari. Attualmente, i metodi di fabbricazione della microstruttura più comunemente usati

sono fotolitografia tradizionale e tecniche chimiche/di incisione a secco che di solito richiedono apparecchiature complesse con costi elevati e reagenti pericolosi per l'ambiente.

Pertanto, è di grande importanza sviluppare mezzi semplici ma efficienti per la fabbricazione delle microstrutture. Ad oggi, molte tecniche di fabbricazione di microstrutture per creare sensori ad alta sensibilità hanno i costi di produzione ancora relativamente elevati, perciò, si rivolge l'attenzione alla natura, in particolare ai biomateriali come foglie di mimosa, foglie di banana e foglie di loto che possono essere utilizzati non solo come strati dielettrici ma anche come sagome morbide per fabbricare microstrutture di varie forme; sebbene questo metodo di fabbricazione sia conveniente e ottenibile su larga scala, soffre di mancanza di ripetibilità e di controllo nella forma e nella dimensione.

Per esempio, Boutry et al., 2015, hanno sviluppato un sensore di pressione capacitivo biodegradabile come patch monouso per il monitoraggio cardiovascolare utilizzando polimeri e metalli biodegradabili.

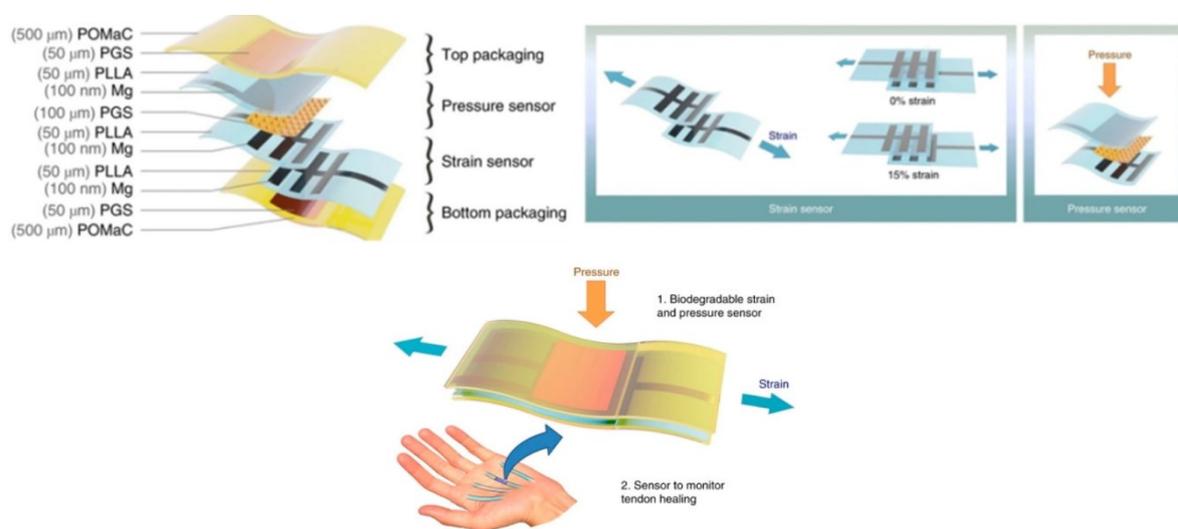
In particolare, la struttura capacitiva è costituita da uno strato dielettrico di PGS (poliglicerolo sebacato), con array di microstrutture piramidali quadrate, tra due elettrodi inferiore e superiore di Mg; il Fe è impiegato nello strato di adesione tra gli elettrodi di Mg e i substrati polimerici biodegradabili di PHB/PHV (poliidrossi-butirrato/poliidrossi-valerato (Figura 8).



**Figura 8** Film dielettrici di PGS con microstrutture piramidali e struttura complessiva del sensore di pressione completamente biodegradabile [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

Il sensore ha una sensibilità molto alta di  $0,76 \text{ kPa}^{-1}$  fino a 2 kPa e  $0,11 \text{ kPa}^{-1}$  da 2 a 10 kPa. Le onde di pulsazione del sangue nelle arterie umane sono state misurate con successo mediante l'applicazione del dispositivo sulla pelle, che ha migliorato l'SNR e il tempo di risposta. Quando il dispositivo è stato immerso nella soluzione PBS a pH 7,4 e  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , gli elettrodi di Mg si sono degradati rapidamente e i polimeri sono durati pochi mesi, mantenendo circa il 58% del peso rispetto al suo valore iniziale dopo 7 settimane.

Inoltre, lo stesso gruppo nel 2018, ha realizzato un sensore capacitivo di deformazione e di pressione biodegradabile e impiantabile per il monitoraggio in tempo reale delle forze meccaniche sui tendini e delle deformazioni sui tessuti dopo la riparazione chirurgica; il sensore è estensibile e in grado di misurare contemporaneamente sia la deformazione che la pressione durante la guarigione del tendine, utilizzando due sensori indipendenti impilati verticalmente. Come mostrato nella Figura 9, la parte di rilevamento della deformazione ha due elettrodi a pettine di Mg, su un substrato di film sottile di PLLA, che scivolano l'uno rispetto all'altro sotto deformazione esterna, con conseguente variazione di capacità; la parte di rilevamento della pressione include principalmente lo strato dielettrico di PGS, con microstrutture piramidali, tra gli elettrodi biodegradabili di Mg, la cui distanza varia con la pressione esterna, causando una variazione di capacità. I polimeri biodegradabili POMaC e PGS costituiscono lo strato di incapsulamento per fornire protezione contro la degradazione prematura del sensore. Lo studio di degradabilità effettuato in vitro immergendo il dispositivo in PBS a pH 7,4 e 37 °C ha mostrato prestazioni stabili per 2-3 settimane. Il dispositivo ha un tempo di risposta abbastanza veloce (millisecondi) e un'elevata sensibilità che può discriminare una deformazione fino allo 0,4% e la pressione applicata da un granello di sale (12 Pa) senza dipendenza tra le misure di pressione e di deformazione. Il sensore potrebbe essere utilizzato per la personalizzazione del protocollo riabilitativo.

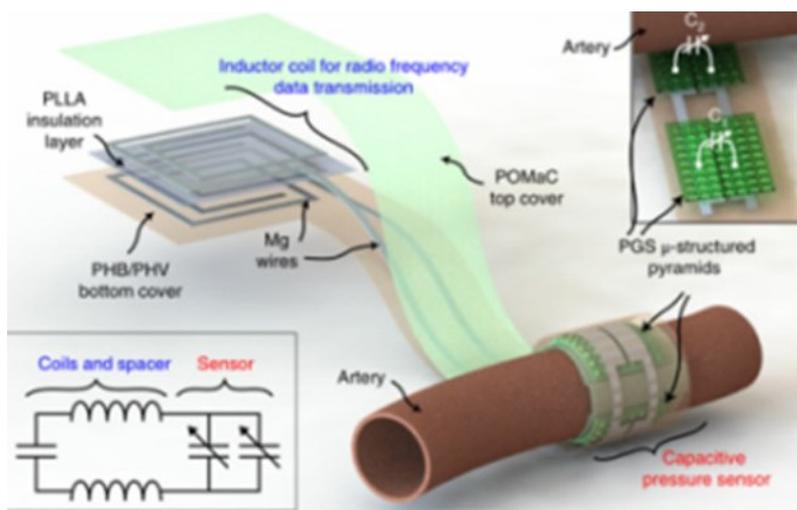


**Figura 9** Materiali e struttura del sensore di pressione e deformazione [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

In un altro studio proposto da Boutry et al., 2019, è stato sviluppato un sensore biodegradabile, impiantabile e autoalimentato per il monitoraggio wireless del flusso sanguigno arterioso in un vaso in guarigione. Esso include principalmente un sensore capacitivo a campo marginale per

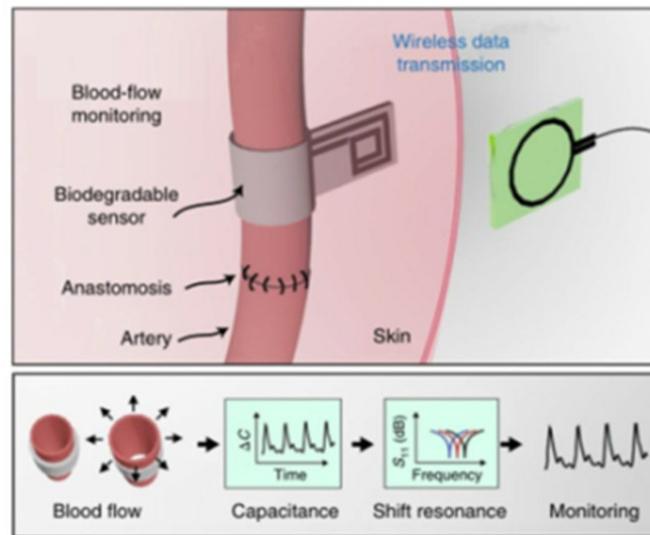
il rilevamento della pressione e una bobina a induzione di Mg per la trasmissione wireless dei dati (Figura 10).

I polimeri biodegradabili POMaC e PHB/PHV, con uno spessore di 10  $\mu\text{m}$ , sono stati usati come substrati e strati di incapsulamento e il PLLA è stato utilizzato come distanziatore della bobina. Il sensore è stato avvolto attorno all'arteria femorale di un ratto con lo strato di POMaC rivolto verso il vaso sanguigno, per fornire un'interfaccia meccanica più morbida attorno alla parete del vaso.



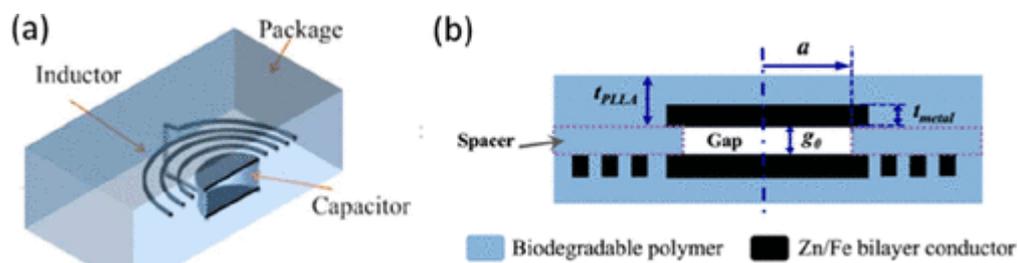
**Figura 10** Materiali e struttura del sensore wireless del flusso sanguigno [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

La variazione di capacità (dell'ordine di pF) causata dalla dilatazione del vaso sanguigno genera una variazione della frequenza di risonanza del circuito LCR; tale variazione è monitorata e letta in modalità wireless tramite l'accoppiamento induttivo con una bobina di lettura esterna (Figura 11). Tuttavia, un prerequisito per questo metodo di monitoraggio wireless è che la bobina di lettura esterna sia a pochi centimetri dall'impianto. Una settimana dopo l'impianto, il segnale del sensore è diminuito.



**Figura 11** Sensore avvolto attorno all'arteria per il monitoraggio del flusso sanguigno e trasmissione wireless dei dati [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

Un ulteriore esempio proposto nel lavoro di Luo et al., 2014, include un sensore di pressione capacitivo wireless biodegradabile basato sul meccanismo della frequenza di risonanza. Esso è composto da doppi strati conduttori di Zn/Fe a piastra parallela, separati da uno strato di PLLA (acido poli-L-lattico) e sigillati con PCL (policaprolattone); il condensatore è riempito di aria e collegato a una bobina di induzione microfabbricata. L'applicazione di una pressione al sensore comporta una riduzione del gap nella struttura capacitiva e uno spostamento della frequenza di risonanza del circuito; il cambiamento della frequenza di risonanza viene misurata in modalità wireless attraverso una bobina esterna. Il sensore ha mostrato linearità nella risposta in frequenza con pressione applicata e una sensibilità, nell'intervallo di pressione 0-20 kPa, di circa  $290 \text{ kHz kPa}^{-1}$ . La degradazione in vitro del dispositivo è stata testata in soluzione fisiologica (NaCl 0,9%): la durata funzionale del sensore in soluzione salina è di circa 107 h, seguita dalla completa degradazione del dispositivo in 170 h.



**Figura 12** (a) Schema della sezione di un sensore passivo di risonanza LC; (b) Disegno del condensatore [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

### 3.3 Sensori piezoelettrici

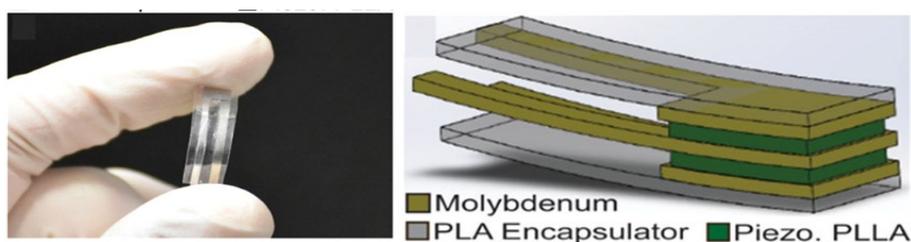
I sensori piezoelettrici si basano sull'effetto piezoelettrico, ovvero la proprietà che hanno alcuni materiali di convertire energia meccanica o di vibrazione in energia elettrica e viceversa. Nei polimeri organici, l'effetto piezoelettrico è dovuto al riorientamento dei dipoli molecolari sotto un campo elettrico elevato o deformazione; i più studiati, fra quelli biodegradabili, sono PLLA (acido poli-L-lattico) e PDLA (acido poli-D-lattico).

Il PLLA (acido poli-L-lattico) e il PDLA (acido poli-D-lattico) sono polimeri biodegradabili sintetizzati per condensazione da acidi lattici. Grazie al suo effetto piezoelettrico, il PLLA è stato utilizzato da Curry et al., 2018, per fabbricare un sensore di pressione piezoelettrico biodegradabile per monitorare la pressione fisiologica nel cervello, nei polmoni, negli occhi e nel cuore. Come mostrato nella Figura 13, sono stati inseriti due strati di film di PLLA tra gli elettrodi di molibdeno (Mo) e l'acido polilattico (PLA) è stato utilizzato come strato di incapsulamento.

Il film di PLLA è stato prima riscaldato sotto allungamento per orientare la catena polimerica e indurre così proprietà piezoelettriche e successivamente tagliato in un orientamento specifico per massimizzare la risposta piezoelettrica.

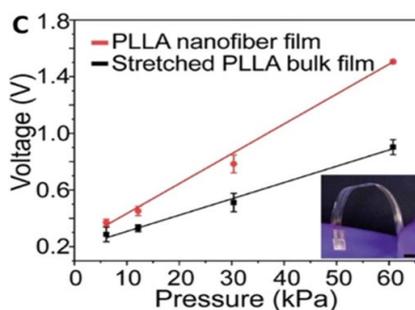
Il dispositivo è abbastanza sensibile da rilevare anche variazioni di pressione molto piccole nell'intervallo 0-18 kPa con i valori di sensibilità  $75 \text{ mV kPa}^{-1}$  nell'intervallo 0-2 kPa e  $14 \text{ mV kPa}^{-1}$  nell'intervallo 3-18 kPa; inoltre, la sensibilità può essere modificata variando il numero di strati di PLLA. Il sensore ha una prestazione affidabile per circa 4 giorni in vitro (soluzione PBS a pH 7,4 e a  $37^\circ \text{C}$ ), mentre dopo 8 giorni il segnale non è più rilevabile; tuttavia, ci sono voluti alcune settimane per degradarsi completamente.

Pertanto, la regolazione degli spessori dell'incapsulamento in PLA è un parametro molto efficace per il controllo del tempo di degradazione del sensore.



**Figura 13** Struttura del sensore di pressione piezoelettrico biodegradabile costruito con film di PLLA [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122-139].

Successivamente, sono state impiegate nanofibre di PLLA, invece dei film sfusi di PLLA, come materiale piezoelettrico con cui fabbricare il sensore per una maggiore sensibilità e prestazioni più stabili (Figura 14). Tale sensore può essere utilizzato per monitorare la pressione fisiologica in modalità wireless e come trasduttore ultrasonico biodegradabile per la somministrazione di farmaci attraverso la barriera emato-encefalica.

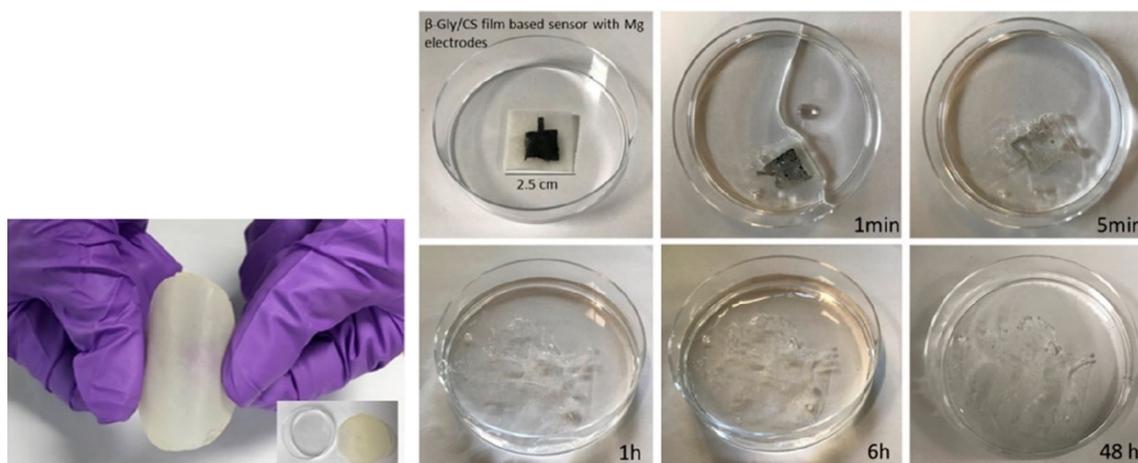


**Figura 14** Confronto tra l'uscita di tensione nei sensori costruiti con film sfuso di PLLA e nanofibre di PLLA [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

Oltre ai polimeri sintetici, anche alcuni materiali naturali biodegradabili mostrano un effetto piezoelettrico come materiali a base di proteine (come collagene, DNA, RNA, fibre di seta e glicina) e materiali a base di polisaccaridi (come le fibre di cellulosa e la chitina).

La glicina ha fasi polimorfiche distinte  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , tra cui la  $\gamma$ -glicina e la  $\beta$ -glicina aventi struttura polare non centro-simmetrica mostrano proprietà piezoelettriche, mentre l' $\alpha$  glicina con struttura centro-simmetrica non mostra piezoelettricità. L'evidenza sperimentale mostra un elevato coefficiente piezoelettrico per la  $\beta$ -glicina, ma essendo metastabile si trasforma spontaneamente nelle altre due fasi, ostacolando notevolmente le sue applicazioni in campo elettromeccanico. Recentemente è stato introdotto un metodo di colata per fabbricare i film di  $\beta$ -glicina altamente stabili mediante l'autoassemblaggio di molecole di glicina in una soluzione idrosolubile di chitosano. Il chitosano è stato utilizzato come materiale della matrice e migliora la risposta piezoelettrica del film di  $\beta$  glicina.

Ad esempio, è stato sviluppato da Hosseini et al., 2020, un sensore di pressione piezoelettrico biodegradabile indossabile a base di un composto naturale di glicina (un amminoacido) e chitosano per il monitoraggio della pressione sotto il bendaggio di una ferita (Figura 15). Esso utilizza elettrodi di Mg biodegradabili, depositati su entrambi i lati del film di glicina e chitosano, che hanno mostrato una completa degradazione in pochi minuti di immersione nella soluzione PBS di pH 7,4; il film rimanente è stato invece sciolto in pochi giorni seguenti. L'uso del chitosano contribuisce alla flessibilità del film e controlla la cristallizzazione della glicina nella fase  $\beta$ , che è la forma della glicina ad alto coefficiente piezoelettrico.



**Figure 15** Film di glicina e chitosano (a sinistra); dissoluzione nel tempo del sensore di pressione piezoelettrico biodegradabile a base di glicina e chitosano con elettrodi di Mg nella soluzione PBS (a destra) [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194].

Rispetto ai tradizionali polimeri organici (PVDF) e materiali inorganici (PZT e ZnO), i materiali piezoelettrici biodegradabili hanno prestazioni elettriche relativamente basse.

Per esempio, Hoque et al., 2018, hanno usato nanofibre di chitina (CNF) estratte da un guscio di granchio come materiale piezoelettrico per fabbricare un nanogeneratore. Il film sottile di CNF puro non ha un effetto piezoelettrico ideale (tensione a circuito aperto ( $V_{oc}$ ) = 22 V e corrente di cortocircuito ( $I_{sc}$ ) = 0,12  $\mu$ A) sotto i 27,5 N (pressione assiale data da un dito umano); quando è stato introdotto il PVDF nelle CNF, le prestazioni di uscita sotto la stessa forza sono significativamente migliorate ( $V_{oc}$  = 49 V e  $I_{sc}$  = 1,9  $\mu$ A). Tuttavia, la degradazione del PVDF produce acido fluoridrico, tossico e dannoso per l'ambiente e per l'organismo umano.

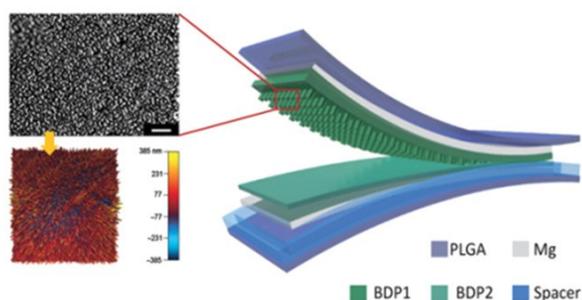
### 3.4 Sensori triboelettrici

I sensori triboelettrici si basano sull'effetto triboelettrico che consiste nella generazione di una tensione dovuta al trasferimento di cariche elettriche quando due qualsiasi materiali vengono strofinati tra loro. Esso può essere utilizzato per convertire energia biomeccanica di piccola entità in preziosa energia elettrica: per questo motivo, sono stati sviluppati nanogeneratori triboelettrici (TEENG) che possono essere utilizzati come fonte di alimentazione per dispositivi elettronici portatili e indossabili e per sensori per il monitoraggio di segnali fisiologici. Infatti, nei sensori che hanno bisogno di una fonte di alimentazione esterna per funzionare correttamente possono verificarsi perdite tossiche di elettroliti e solitamente le batterie tradizionali sono rigide, ingombranti e non biodegradabili quindi non sono adatte per la

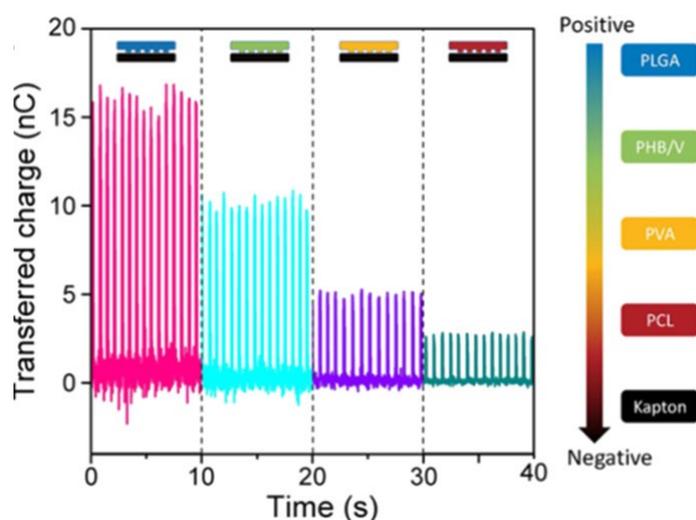
progettazione di dispositivi miniaturizzati e flessibili da montare su tessuti, vasi sanguigni o muscoli. I nanogeneratori piezoelettrici/triboelettrici (PENG/TENG) possono convertire l'energia biomeccanica degli esseri viventi in energia elettrica e sono considerati una delle più promettenti fonti di energia verde rinnovabile. Fortunatamente, molti materiali naturali e sintetici hanno un buon effetto triboelettrico o piezoelettrico e contemporaneamente hanno una buona biocompatibilità e biodegradabilità e non provocano gravi reazioni infiammatorie e risposte immunitarie nell'ospite.

Nell'ottica di migliorare la prestazione elettrica di uscita e potenziare l'effetto triboelettrico, si deve selezionare una coppia di materiali con polarità triboelettrica opposta e si devono progettare strutture che aumentino l'area efficace di contatto tra loro.

Wang et al., 2016, hanno sviluppato un nanogeneratore biodegradabile triboelettrico fabbricato con polimeri sintetici (Figura 16). Sono stati selezionati quattro polimeri biodegradabili (BDPs), quali PLGA (acido polilattico-co-glicolico), PVA (alcol polivinilico), PCL (policaprolattone) e PHB/V (poliidrossi-butirato / poliidrossi-valerato) ed è stata sequenziata la loro capacità di perdere o acquisire elettroni in riferimento al Kapton (Figura 17). Ad ogni modo, due qualsiasi polimeri biodegradabili possono essere combinati in una coppia triboelettrica per soddisfare diverse prestazioni di uscita elettrica.



**Figura 16** Materiali e struttura del sensore TENG biodegradabile e immagini SEM e AFM delle nanostrutture sulla superficie dei polimeri biodegradabili [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].



**Figura 17** Capacità di acquisire o perdere elettroni dei polimeri biodegradabili relativamente alla pellicola di Kapton [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

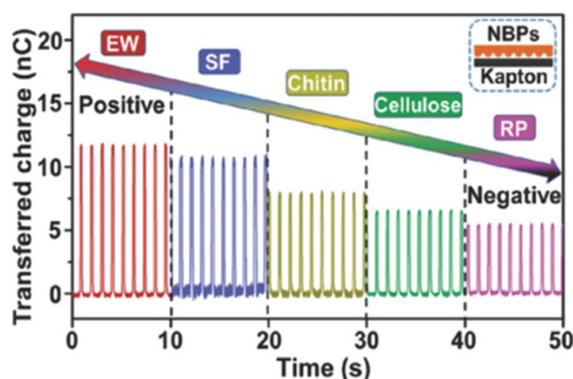
Sebbene i polimeri sintetici biodegradabili mostrano un grande potenziale per la progettazione dei TENG, il processo di fabbricazione è complesso e costoso e possono causare reazioni da corpo estraneo e incapsulamento fibrotico dell'impianto.

La cellulosa è il polimero naturale più abbondante sulla terra; può essere trovato in molte piante o essere biosintetizzato da alcuni microrganismi, come l'*Acetobacter xylinum*.

La cellulosa naturale mostra un'elevata capacità di rilasciare elettroni grazie all'abbondante presenza di atomi di ossigeno e quindi può essere usato come materiale triboelettrico positivo. Yao et al., 2016, hanno riportato un nanogeneratore triboelettrico biodegradabile (Bio-TENG) a base di cellulosa vegetale accoppiata con i materiali negativi FEP (etilene propilene fluorurato) per formare gli strati di attrito. Kim et al., 2017, hanno sviluppato un Bio-TENG basato su cellulosa batterica accoppiata con lamina di rame per formare gli strati di attrito.

Oltre alla cellulosa, anche il chitosano è un biopolimero naturale abbondante e ha un grande potenziale per applicazioni biomediche grazie alla sua notevole biocompatibilità e degradabilità naturale. Jiang et al., 2018, hanno classificato cinque polimeri naturali biodegradabili (NBP) che fungono da strato di attrito: cellulosa, fibroina di seta (SF), chitina, albume (EW) e carta di riso (RP); il film di Kapton è stato utilizzato come strato di attrito di riferimento in tutto il test di combinazione a coppie. I risultati sperimentali hanno mostrato che la serie triboelettrica è EW > SF > chitina > cellulosa > RP da positivo a negativo (Figura 18); di conseguenza, in base alla coppia triboelettrica, il TENG può realizzare prestazioni di uscita regolabili (tensione a circuito aperto  $V_{oc} = 8-55$  V e corrente di cortocircuito  $I_{sc} = 0,08-0,6$  A). La tensione di uscita

e le prestazioni elettriche sono determinate quindi dalla selezione dei due materiali con polarità opposta e dalla nanostruttura della superficie degli strati di attrito che ne aumentino l'area di contatto.



**Figura 18** Capacità di acquisire o perdere elettroni dei polimeri biodegradabili naturali relativamente alla pellicola di Kapton [ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139].

### 3.5 Sensori elettrochimici

I sensori elettrochimici monitorano specifici biomarcatori presenti nei fluidi biologici grazie all'incorporazione di elementi biologici di riconoscimento; solitamente essi si basano sulle reazioni tra analiti target ed elementi di riconoscimento, come specifiche reazioni di legame tra enzimi e substrati, tra anticorpi ed antigeni, tra recettori e donatori e raccolgono informazioni in modo rapido, conveniente e non invasivo, come glucosio, pH, ossido nitrico e concentrazioni di ioni che sono necessarie per il monitoraggio in tempo reale e continuo dello stato di salute di un individuo. Finora, i sensori elettrochimici biodegradabili sono stati utilizzati principalmente per il rilevamento di ioni o di piccole molecole organiche; le principali sfide relative allo sviluppo dei sensori elettrochimici biodegradabili si riferiscono alla loro durata operativa a diretto contatto con ambienti fisiologici e alla misurazione precisa di una sostanza chimica bersaglio e di biomolecole più grandi e complesse senza interferenze da parte di altre sostanze chimiche presenti nei sistemi biologici.

Ad esempio, Kafi et al., 2020, hanno sviluppato una biofascia riassorbibile mesoporosa a base di chitosano per il rilevamento della dopamina. Il sensore elettrochimico utilizza materiali biorassorbibili come chitosano, rGo (reduced graphene oxide) e grafene, migliorando la soglia di rilevamento fino a 10pM.

Inoltre, Wang et al., 2020, hanno sviluppato da un sensore indossabile di umidità flessibile, biocompatibile e biodegradabile a base di polisaccaridi per il monitoraggio dello stato respiratorio umano. È stata utilizzata una soluzione di chitosano e lignina in rapporto 9:1 per rivestire tramite rotazione un substrato di PI (poliimmide) flessibile per fornire allo strato sensibile una pellicola dello spessore di circa 20  $\mu\text{m}$ ; gli elettrodi Mg/Fe sono stati depositati sopra la pellicola. Il film di chitosano funzionalizzato conferisce un'elevata sensibilità all'umidità grazie alla formazione di una rete di legami a idrogeno tra l'acqua e i polisaccaridi che accelera il trasferimento dei protoni in condizioni umide e aumenta la conduttività del materiale. La biocompatibilità del dispositivo è stata confermata da test di citotossicità utilizzando fibroblasti cutanei e cellule endoteliali della vena ombelicale a contatto con il film biocomposito.

Inoltre, nello studio effettuato da Rouf et al., 2020, sono stati fabbricati nanocompositi di zeina (proteina appartenente al gruppo della prolamine, contenuta nei semi dei cereali e nel mais) con ossido di grafene (Z-GO), Laponite (argilla colloidale costituita da una miscela di silicati di sodio, magnesio e litio) e CNT (nanotubi di carbonio) utilizzando la colata a goccia e testati per il rilevamento della gliadina. La gliadina è una molecola proteica responsabile di diverse malattie autoimmuni. L'elettrodo rivestito di zeina incontaminata non mostra alcun rilevamento elettrochimico, mentre le tre strutture composite hanno migliorato considerevolmente la risposta di rilevamento. Il composito a base di CNT ha mostrato i segnali più forti rispetto ad altri nanomateriali, fungendo come linker naturale per molti gruppi funzionali, e assicurando un più elevato grado di prestazione.

#### 4. Alimentazione elettrica e trasmissione wireless dei dati

I principali vincoli nello sviluppo dei sensori biodegradabili per applicazioni cliniche sono il basso consumo energetico e le dimensioni limitate del dispositivo.

I sensori biodegradabili sviluppati finora sono per lo più passivi e non richiedono quindi un'alimentazione interna; alimentatori biorisorbibili come batterie, raccoglitori di energia o circuiti flessibili degradabili per il trasferimento di energia wireless, sono componenti essenziali per ottenere un impianto elettrico attivo nei dispositivi impiantabili biodegradabili.

Yin et al., 2014, hanno sviluppato batterie biodegradabili che utilizzano il magnesio (Mg) biodegradabile come materiale anodico, il molibdeno (Mo) come materiale catodico e la soluzione PBS (tampone fosfato salino) nello spazio tra gli elettrodi. Per aumentare la tensione di uscita della batteria, le celle sono impilate in serie e uno strato di polianidride separa le celle dal rivestimento; la batteria così costruita è completamente biodegradabile e le celle impilate possono fornire una tensione fino a 1,6 V.

Un altro esempio di batteria biodegradabile, proposta nel lavoro di Tsang et al., 2015, utilizza il magnesio (Mg) e il ferro (Fe) come elettrodi e impiega soluzioni elettrolitiche quali  $MgCl_2$ , PBS e NaCl simili ai fluidi biologici, fornendo una potenza media di 30  $\mu W$  per 100 h; il polimero PCL (policaprolattone) incapsula il dispositivo e viene utilizzato come separatore tra gli elettrodi. Le batterie devono fornire un voltaggio in uscita stabile e un'alta densità di energia; tuttavia, in entrambi gli esempi citati, le batterie immerse in una soluzione di biofluido a 37 °C hanno mostrato una vita limitata da poche ore a pochi giorni, iniziando in seguito la degradazione. Nei dispositivi di accumulo energetico, l'uso del sudore o soluzioni equivalenti al sudore come elettroliti rappresenta un notevole avanzamento.

I raccoglitori di energia degradabili sono un'altra possibilità per alimentare i sensori, in particolare per i dispositivi che sono caratterizzati da un basso consumo energetico e un funzionamento a lungo termine. I generatori piezoelettrici e triboelettrici sono ottimi per la raccolta di energia in vivo poiché producono energia dal movimento meccanico del corpo. Ad esempio, nel lavoro proposto da Dagdeviren et al., 2013, è stato sviluppato un raccoglitore piezoelettrico biodegradabile tramite la deposizione di strisce piezoelettriche di ossido di zinco su un substrato di seta e utilizzando elettrodi di Mg; tuttavia, il substrato di seta si è rapidamente dissolto nella soluzione PBS e ha perso la sua funzionalità, evidenziando la necessità di un incapsulamento per le applicazioni impiantabili. Un altro esempio proposto da Zheng et al., 2016, è un nanogeneratore triboelettrico biodegradabile che utilizza film multistrato nanomodellati di PLGA e PCL ed elettrodi di Mg per generare una tensione a circuito aperto fino a 40 V.

Altre notevoli soluzioni avanzate legate alla generazione di energia sono celle di biocarburanti a base di sudore. I principali inconvenienti dei dispositivi energetici menzionati sono il loro ingombro rispetto al sensore stesso, la perdita della funzionalità quando vengono azionati nei biofluidi e la flessibilità talvolta non sufficiente. Inoltre, la potenza di uscita nei raccoglitori piezoelettrici / triboelettrici risulta essere adatta per il funzionamento dei sensori sotto l'applicazione di una forza di compressione periodica, ma potrebbe essere modificata nelle prestazioni in dipendenza dal movimento o dalla pressione della parte del corpo in cui si trovano impiantati.

L'altra possibilità per l'alimentazione elettrica dei sensori impiantabili è la wireless power transfer (WPT). Sia l'alimentazione che i dati possono essere trasmessi all'impianto in modalità wireless attraverso diverse tecniche di trasferimento, quali induttiva, a microonde, capacitiva, acustica e ottica. Il funzionamento wireless aumenta la complessità del sistema e aumenta la dimensione complessiva dell'impianto ma elimina i rischi di infezione nell'interfaccia della pelle con il filo. Tipicamente, il trasferimento di potenza ai dispositivi medici impiantabili avviene tramite accoppiamento induttivo. I principali fattori limitanti negli impianti wireless in accoppiamento induttivo sono legati alla miniaturizzazione della dimensione delle bobine/antenne utilizzate per la comunicazione wireless.

Nella maggior parte dei casi, le dimensioni dell'antenna non possono essere alterate in quanto dipendono dalla frequenza di trasmissione, che a sua volta dipende dalla posizione dell'impianto nel corpo e dagli strati di tessuto coinvolti nella trasmissione; in molti casi, le cellule viventi assorbono un'elevata quantità di energia trasferita nell'ambiente corporeo.

Nelle applicazioni biomediche, i fili collegati al circuito esterno e all'alimentazione aumentano il rischio di infezione e limitano la mobilità. In alcuni sensori biodegradabili con trasmissione dei dati wireless, il circuito per la comunicazione di dati include componenti non biodegradabili che portano il sistema ad essere solo parzialmente biodegradabile; i circuiti elettronici non degradabili vengono quindi impiantati sotto pelle e collegati tramite fili biodegradabili al sensore che viene impiantato più in profondità nei tessuti. In tali casi, il circuito non degradabile viene rimosso con minore difficoltà e minori complicazioni al termine della vita funzionale del sensore che invece è lasciato degradare in modo sicuro all'interno del corpo.

Alcuni sensori biodegradabili integrati con tecnologie completamente wireless sono stati utilizzati nei dispositivi impiantati per comunicare in modalità wireless con i circuiti esterni migliorando quindi la mobilità e riducendo il rischio di infezione. La maggior parte di essi si basa sul trasferimento passivo dei dati wireless tramite accoppiamento induttivo risonante tra il dispositivo impiantato e i circuiti esterni. Nei sistemi passivi, la bobina impiantata è collegata a un sensore, che è solitamente un sensore capacitivo; la modifica di parametri come pressione

o temperatura provoca un cambiamento nella capacità del sensore che a sua volta provoca un cambiamento nella frequenza di risonanza della bobina impiantata. Le informazioni sono quindi trasferite, tramite accoppiamento induttivo, a una bobina di lettura esterna la cui frequenza di risonanza può essere registrata con un analizzatore di impedenza. I sistemi induttivi passivi hanno una struttura semplice, un peso ridotto e consentono il funzionamento senza la necessità di una batteria. Tuttavia, funzionano solo a breve distanza (pochi millimetri) e il segnale misurato dipende fortemente dai tessuti che deve attraversare e dalla posizione della bobina; inoltre, i segnali rilevati sono principalmente limitati ad uno spostamento della frequenza di risonanza della bobina esterna e il funzionamento è limitato ad un breve intervallo di frequenze. Il monitoraggio continuo dei biomarcatori utilizzando sensori indossabili biodegradabili può generare dati di grandi dimensioni e può richiedere circuiti complessi per l'elaborazione; pertanto, è necessaria l'implementazione di un circuito elettronico attivo completamente biodegradabile con diverse funzionalità per gestire dati di grandi dimensioni.

Ad esempio, è stato sviluppato da Hwang et al., 2012, un circuito biodegradabile che coinvolge vari componenti come transistor, resistori, diodi, induttori, condensatori e interconnessioni utilizzando magnesio (Mg) conduttivo, nanomembrane monocristalline di silicene (Si-NMs) come semiconduttore e MgO (o SiO<sub>2</sub>) come strato dielettrico su un substrato di seta.

Per ridurre al minimo la dimensione e la complessità del circuito impiantato e il consumo energetico del sistema, l'elaborazione dei dati può essere eseguita anche al di fuori del corpo. Nel sensore wireless parzialmente biodegradabile, un altro modo per ridurre il consumo energetico si concentra sui moduli antenna e sui componenti della radio frequenza (RF); la scelta della tecnologia wireless come Wi-Fi, Bluetooth o identificazione a radiofrequenza (RFID) influisce sulla scelta dell'elettronica per il sensore.

## 5. Conclusioni

I sensori e i componenti elettronici biodegradabili mirano a sostituire quelli convenzionali utilizzando materiali ecocompatibili, a basso costo e disponibili in grande quantità per fabbricare dispositivi biorisorbibili e bioinerti, attraverso approcci innovativi nella scienza dei materiali e nell'elettronica.

Nonostante i notevoli progressi nella fabbricazione di materiali e di dispositivi impiantabili biodegradabili per il monitoraggio sanitario, essi devono competere con le tecnologie di rilevamento non degradabili convenzionali già affermate, che mostrano prestazioni generalmente migliori in termini di sensibilità e di affidabilità. Molti sensori biodegradabili sviluppati non sono ancora abbastanza maturi per la commercializzazione; per l'implementazione clinica infatti, i dispositivi richiedono prestazioni elettriche affidabili e stabili, elevata deformazione meccanica simile a quella dei sistemi biologici e piena biodegradabilità.

Ulteriori sfide sono rappresentate dalla necessità di ridurre al minimo il consumo energetico e di sviluppare fonti di energia biodegradabili in grado di funzionare in modo stabile per un determinato periodo di tempo, per esempio autoalimentandosi dal movimento o dal calore del corpo. Inoltre, è necessaria una adeguata miniaturizzazione dei chip e dei circuiti elettronici e un'alimentazione elettrica e una trasmissione dei dati wireless.

Oltre a ciò, la cinetica di degradazione dei materiali e il comportamento di dissoluzione dei dispositivi biorisorbibili nei diversi sistemi biologici è altamente variabile, rendendo necessaria un'accurata programmazione delle velocità di degradazione e un attento controllo dei prodotti di degradazione che ne valuti anche aspetti di citotossicità. La realizzazione di dispositivi impiantabili ad uso clinico richiede infatti studi in vivo per una scrupolosa comprensione dei sistemi biologici e delle risposte immunitarie.

Pertanto, lo studio sui sensori biodegradabili è un campo di ricerca molto attivo e in continua evoluzione, che può portare la futura gestione della salute verso la prevenzione, la predizione e la gestione personalizzata delle malattie e può accrescere la sostenibilità dei sistemi sanitari attenuando il problema dei rifiuti elettronici.

## **Bibliografia**

ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1–2, Forum on Wearable and Biodegradable Sensors, [www.acsabm.org](http://www.acsabm.org)

ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 122–139, Wearable and Biodegradable Sensors for Human Health Monitoring, Yang Li, Weihua Chen, and Lehui Lu, [www.acsabm.org](http://www.acsabm.org)

ACS Appl. Bio Mater. 2021, 4, 1, 163–194, Biodegradable Materials for Sustainable Health Monitoring Devices, Ensieh S. Hosseini, Saoirse Dervin, Priyanka Ganguly, and Ravinder Dahiya, [www.acsabm.org](http://www.acsabm.org)

Biosensors and Bioelectronics, Volume 163, 1 September 2020, 112270, Electrochemical (bio) sensors go green, Pramod K. Kalambate, Zhixiang Rao, Dhanjai, Jingyi Wu, Yue Shen, Rajender Boddula, Yunhui Huang, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ACS Cent. Sci. 2018, 4, 3, 337–348, Biodegradable Polymeric Materials in Degradable Electronic Devices, Vivian R. Feig, Helen Tran, Zhenan Bao, [www.pubs.acs.org](http://www.pubs.acs.org)

ACS Appl. Electron. Mater. 2021, 3, 1, 68–100, Wearable and Biodegradable Sensors for Clinical and Environmental Applications, Thaisa A. Baldo, Lucas Felipe de Lima, Letícia F. Mendes, William R. de Araujo, Thiago R. L. C. Paixão, and Wendell K. T. Coltro, [www.pubs.acs.org](http://www.pubs.acs.org)

Macromolecules 2019, 52, 11, 3965–3974, Polymer Chemistries Underpinning Materials for Skin-Inspired Electronics, Helen Tran, Vivian R. Feig, Kathy Liu, Yu Zheng, and Zhenan Bao, [www.acsabm.org](http://www.acsabm.org)