



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900589342
Data Deposito	14/04/1997
Data Pubblicazione	14/10/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
B	32	B		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
H	05	K		

Titolo

RIVESTIMENTO A BASE DI ACIDO IALURONICO E SUOI DERIVATI PER LA PROTEZIONE DI PARTI ELETTRONICHE DA AGENTI ESTERNI

Descrizione di una domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo "Rivestimento a base di acido ialuronico e suoi derivati per la protezione di parti elettroniche da agenti esterni", della Fidia Advanced Biopolymers S.r.l. con sede in Via De' Carpenteri 3, 72100 - Brindisi, Italia, nella persona del suo Presidente e Legale Rappresentante, Dr. Lanfranco Callegaro.

Inventori: Lanfranco Callegaro

PD 97 A 0 0 0 0 7 4

Depositata il con N.

**** *

OGGETTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce all'utilizzo dell'acido ialuronico e dei suoi derivati come rivestimento di strumenti elettronici e di loro parti allo scopo di inibire l'adesione dei microrganismi sulla loro superficie.

CAMPO DELL'INVENZIONE

In molte aree della tecnologia, è noto che l'adesione e la conseguente crescita dei microrganismi, come ad esempio i batteri, può diminuire l'efficienza degli strumenti.

La colonizzazione batterica può portare alla formazione di un biofilm e al conseguente deposito di sostanze minerali (Costerton J. W. et al., "Microbial Biofilms", Ann. Rev. Microbiol., 49:711-745, 1995; Costerton J. W., "Overview of Microbial Biofilms" J. Indust. Microbiol. 15, 137-140, 1995).

I batteri del biofilm sono legati insieme in una tela viscosa di fibre di

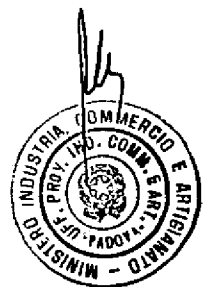


polisaccaridi che connettono le cellule a formare dei fili e le ancorano al substrato e tra loro. All'interno di questo microcosmo i batteri anaerobi e aerobi vivono rigogliosamente l'uno accanto all'altro collaborando per rendere più forte la struttura, alcuni rilasciando idrogeno, altri riducendo il diossido di carbonio in metano, altri ancora nutrendosi di cellule morte.

I batteri dei biofilm sono, quindi, morfologicamente e metabolicamente diversi da quelli isolati e il rivestimento polisaccaridico che producono sembra avere la funzione di una armatura che li rende difficilmente attaccabili dagli agenti antimicrobici rispetto a quelli che non sono organizzati in questo tipo di struttura.

Inoltre, sembra che qualsiasi batterio, quando riesce a trovare una superficie sulla quale attaccarsi, è in grado di formare un biofilm attivando specifici geni per la produzione dei polisaccaridi e di altre sostanze necessarie per l'organizzazione della colonia.

Il biofilm, oltre al deposito di sostanze minerali, può causare la corrosione delle superfici attraverso, per esempio, un'alterazione del pH o reazioni di ossido-riduzione. Infatti i batteri anaerobici organizzati in biofilm sono in grado di ridurre lo zolfo in acido solfidrico, un agente corrosivo che può causare la perforazione delle condutture, mentre i batteri aerobi corrodono i metalli per ossidazione. Questo problema si presenta anche nel campo dell'elettronica e, ancora di più, della microelettronica, dove la continua riduzione delle



dimensioni dei circuiti aumenta la loro sensibilità alla presenza di contaminanti anche dell'ordine di grandezza dei microrganismi. Infatti, la presenza di quest'ultimi può causare cortocircuiti tra parti elettriche adiacenti (Perera AH; Satterfield MJ - Micromasking of plasma-etching due to bacteria. A yield detractor for ULSI; IEEE Transactions on semiconductor manufacturing, 1996, V9, N4 (Nov.), P 577-580) oltre alla corrosione delle superfici.

Il problema principale della formazione di biofilm sui microchip è che questo si comporta da conduttore interferendo, in questo modo, con i segnali elettrici.

Gli strumenti elettronici vengono spesso avvolti, rivestiti o inseriti in contenitori in modo tale che siano protetti dall'umidità, dal calore e dagli agenti corrosivi.

Sono noti, quindi, rivestimenti usati per strumenti elettronici quali, ad esempio, film di poliesteri, policarbonati, nylon, polistirene, PVC, resistenti al calore; rivestimenti isolanti di polimeri di fluorosilicone per semiconduttori (WO 96/34034); rivestimenti protettivi a base di chinolina fluorinata o in ceramica (WO 92/03488).

Tali rivestimenti, però, rappresentano solo una barriera meccanica non sufficiente a proteggere lo strumento dall'attacco batterico.

Uno dei composti naturali ad oggi conosciuti per avere proprietà inibenti l'adesione batterica in campo biomedico-sanitario è l'acido ialuronico, un polisaccaride naturale costituito da una sequenza lineare



di acido D-glucuronico e di N-acetil-D-glucosammina, presente nel tessuto connettivo, nel liquido sinoviale delle giunzioni articolari, nella pelle, nel cordone ombelicale e nell'umor vitreo degli occhi.

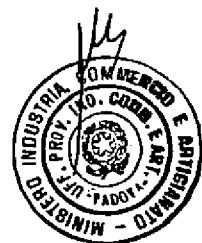
Tuttavia, non si era mai pensato di utilizzare vantaggiosamente l'acido ialuronico o i suoi derivati in settori diversi da quello biomedico, ad esempio in elettronica o in microelettronica come forma di rivestimento di strumenti elettronici il cui funzionamento può essere compromesso dalla formazione delle colonie batteriche sopra descritte.

Quindi, scopo della presente invenzione è quello di prevenire la formazione del biofilm inibendo l'adesione dei microrganismi sulla superficie degli strumenti elettronici, quali, ad esempio, microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per schede e per microchip, barre spaziatrici per circuiti, attraverso il loro rivestimento con acido ialuronico e suoi derivati.

Ulteriori vantaggi della presente invenzione sono, sul piano industriale, lo spessore molto sottile del rivestimento protettivo rispetto ai rivestimenti noti, un metodo di applicazione del rivestimento stesso in condizioni esenti da contaminanti e che fornisce una copertura omogenea della superficie indipendentemente dalla geometria del substrato.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione descrive l'uso dell'acido ialuronico (EP 0138572;



EP 0535200) e dei suoi derivati (US 4,851,521), quali gli esteri benzilici ed etilici dell'acido ialuronico totali o parziali, come rivestimento per inibire l'adesione dei microrganismi sulla superficie di strumenti elettronici o di loro parti.

Il processo mediante il quale viene rivestita la superficie di tali strumenti viene descritto nella domanda di brevetto internazionale WO 96/24392, depositata dalla Richiedente.

Nella domanda di brevetto WO 96/24392 viene rivendicato un processo di "Plasma Coating" per il rivestimento di oggetti usati in campo sanitario, chirurgico e diagnostico, con un sottile strato di polimeri, tra i quali l'acido ialuronico e suoi derivati, legato stabilmente al substrato allo scopo di aumentare la biocompatibilità, la scorrevolezza delle superfici ricoperte e di inibire l'adesione delle cellule o dei batteri presenti nei fluidi biologici.

La capacità dell'acido ialuronico e dei suoi derivati di inibire l'adesione delle cellule e dei batteri viene dimostrata negli esempi della domanda di brevetto internazionale WO 96/24392, che descrivono l'osservazione al microscopio delle superfici di oggetti biomedicali rivestiti mantenuti, per un certo periodo e in opportune condizioni, a contatto con sospensioni di cellule.

Di seguito vengono riportati ulteriori esempi che descrivono la tecnica di rivestimento applicata ad alcuni strumenti microelettronici.



Esempio 1

Rivestimento di una scheda di connessione con acido ialuronico, sale sodico

Una scheda di connessione compatibile con bus microprocessori standard, che presenta speciali piste e aree terminali di rame con passo 2,5 mm, viene trattata con plasma all'interno di un reattore a patti paralleli. L'ossigeno viene introdotto all'interno della camera a un flusso di 20 cm³ e sottoposto ad una scarica prodotta da un generatore a radiofrequenze di 50 W. Il trattamento avviene in pressione ridotta a 100 mtorr per un tempo di 90 secondi.

La scheda viene quindi immersa completamente in un bagno a temperatura ambiente, costituito da una soluzione acquosa allo 0,6 % (p/v) di polietilenimina (Fluka). Trascorsi 90 minuti, il dispositivo elettronico viene separato dalla soluzione e lavato abbondantemente con acqua bidistillata a conducibilità inferiore a 0,5 µS.

La seconda fase del trattamento consiste nella ricopertura del dispositivo superficialmente attivato, con acido ialuronico sale sodico; viene quindi preparata una soluzione acquosa filtrata attraverso un filtro sterile da 0,22 µ, di 0,5 lt costituita da 5 gr di acido ialuronico di peso molecolare medio 200.000 Da, 1,26 gr di N-idrossisuccinimide (Aldrich) e 2,45 gr di 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil) carbodiimide [EDC] (Fluka). Una volta che la scheda viene immersa nel bagno, la reazione viene fatta procedere a temperatura ambiente e al riparo da



fonti di luce, per 24 ore.

Dopo avere lavato il dispositivo con almeno 3 litri di acqua bidistillata filtrata attraverso un filtro sterile da 0,22 μm , esso viene asciugato in corrente di aria filtrata all'interno di una cappa a flusso laminare orizzontale. Infine, la scheda modificata nella superficie, viene ulteriormente essiccata per 36 ore a 35°C in una stufa con ventilazione forzata di aria filtrata.

Esempio 2

Rivestimento di connettori coassiali SMB per circuito stampato, con acido ialuronico esterificato al 25% con benzil alcool (HYAFF®11p25)

Una serie di due connettori in subminiatura da 50 Ω , a presa diretta e a presa 90°, dotati di contatti in ottone e rame placcati oro, vengono trattati con plasma all'interno di un reattore a patti paralleli. L'azoto viene introdotto all'interno della camera a un flusso di 20 cm^3 e sottoposto ad una scarica prodotta da una generatore a radiofrequenze di 100 W. Il trattamento avviene in pressione ridotta a 100 mtorr per un tempo di 120 secondi.

I miniconnettori trattati vengono quindi immersi completamente in un bagno a temperatura ambiente, costituito da una soluzione acquosa allo 0,6% (p/v) di polietilenimina (Fluka). Trascorsi 90 minuti, i dispositivi elettronici vengono separati dalla soluzione e lavati abbondantemente con acqua bidistillata a conducibilità inferiore a 1 μS . La seconda fase del trattamento consiste nella ricopertura dei materiali



superficialmente attivati, con il derivato dell'acido ialuronico; viene quindi preparata una soluzione acquosa filtrata attraverso un filtro sterile da 0,22 μ , di 0,05 lt costituita da 0,5 gr di acido ialuronico esterificato al 25% con alcool benzilico (HYAFF®11p25), 0,12 gr di N-idrossisuccinimide (Aldrich) e 0,23 gr di 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil) carbodiimide [EDC] (Fluka). Una volta che i conduttori vengono immersi nel bagno, la reazione viene fatta procedere a temperatura ambiente e al riparo da fonti di luce, per 24 ore.

Dopo avere lavato i dispositivi con almeno 0,5 litri di acqua bidistillata filtrata attraverso un filtro sterile da 0,22 μ m, essi vengono asciugati in corrente di aria filtrata all'interno di una cappa a flusso laminare orizzontale, infine, ulteriormente essiccati per 36 ore a 35°C in una stufa con ventilazione forzata di aria filtrata.

Esempio 3

Rivestimento di schede di memorie RAM statiche del tipo PCMCIA, con acido ialuronico esterificato al 50% con benzil alcool (HYAFF®11p50)

Una serie di tre schede di memoria RAM con interfaccia bus PCMCIA da 68 pin, sono trattati con plasma all'interno di un reattore a patti paralleli. L'azoto viene introdotto all'interno della camera a un flusso di 20 cm³ e sottoposto ad una scarica prodotta da una generatore a microonde di 100 W. Il trattamento avviene in pressione ridotta a 100



mtorr per un tempo di 120 secondi.

Le schede trattate vengono quindi immerse completamente in un bagno a temperatura ambiente, costituito da una soluzione acquosa allo 0,6 % (p/v) di polietilenimina (Fluka). Trascorsi 90 minuti, i dispositivi elettronici sono separati dalla soluzione e lavati abbondantemente con acqua bidistillata a conducibilità inferiore a 1 μ S.

La seconda fase del trattamento consiste nella ricopertura dei materiali superficialmente attivati, con il derivato dell'acido ialuronico sale sodico; viene quindi preparata una soluzione acquosa filtrata attraverso un filtro sterile da 0,22 μ , di 0,05 lt costituita da 0,5 gr di acido ialuronico esterificato al 50% con alcool benzilico (HYAFF11p50), 0,12 gr di N-idrossisuccinimide (Aldrich) e 0,23 gr di 1-etil-3-(3-dimetilamminopropil) carbodiimide [EDC] (Fluka). Una volta che le schede vengono immerse nel bagno, la reazione viene fatta procedere a temperatura ambiente e al riparo da fonti di luce, per 24 ore.

Dopo avere lavato i dispositivi con almeno 0,5 litri di acqua bidistillata filtrata attraverso un filtro sterile da 0,22 μ m, essi vengono asciugati in corrente di aria filtrata all'interno di una cappa a flusso laminare orizzontale; infine, ulteriormente essiccati per 36 ore a 35°C in una stufa con ventilazione forzata di aria filtrata.

*** **

Essendo l'invenzione così descritta, è chiaro che questi metodi possono essere modificati in vari modi. Tali modificazioni non sono da



considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte quelle modificazioni che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni:

RIVENDICAZIONI

- 1) Strumenti elettronici o loro parti rivestiti con acido ialuronico e suoi derivati.
- 2) Strumenti elettronici o loro parti rivestiti con acido ialuronico e suoi derivati secondo la tecnica di Plasma Coating.
- 3) Strumenti elettronici o loro parti secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri benzilici ed etilici dell'acido ialuronico totali o parziali.
- 4) Strumenti elettronici o loro parti secondo le rivendicazioni 1 e 3, resistenti all'adesione dei microrganismi sulla loro superficie.
- 5) Microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per le schede e per i microchip, barre spaziatrici per circuiti, rivestiti con acido ialuronico e suoi derivati.
- 6) Microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per le schede e per i microchip, barre spaziatrici per circuiti, secondo la rivendicazione 5 in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri benzilici ed etilici dell'acido ialuronico totali o parziali.



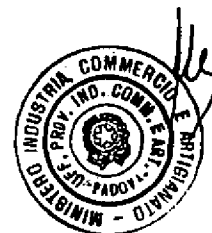
considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte quelle modificazioni che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni:

RIVENDICAZIONI

- 1) Strumenti elettronici o loro parti rivestiti con acido ialuronico e suoi derivati.
- 2) Strumenti elettronici o loro parti rivestiti con acido ialuronico e suoi derivati secondo la tecnica di Plasma Coating.
- 3) Strumenti elettronici o loro parti secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri benzilici ed etilici dell'acido ialuronico totali o parziali.
- 4) Strumenti elettronici o loro parti secondo le rivendicazioni 1 e 3, resistenti all'adesione dei microrganismi sulla loro superficie.
- 5) Microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per le schede e per i microchip, barre spaziatrici per circuiti, rivestiti con acido ialuronico e suoi derivati.
- 6) Microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per le schede e per i microchip, barre spaziatrici per circuiti, secondo la rivendicazione 5 in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri benzilici ed etilici dell'acido ialuronico totali o parziali.



- 7) Microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per le schede e per i microchip, barre spaziatrici per circuiti, secondo le rivendicazioni 5 e 6, resistenti all'adesione dei microrganismi sulla loro superficie.
- 8) Uso dell'acido ialuronico e dei suoi derivati per rivestire strumenti elettronici o loro parti.
- 9) Uso secondo la rivendicazione 8, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri benzilici ed etilici dell'acido ialuronico totali o parziali.
- 10) Uso dell'acido ialuronico e dei suoi derivati secondo la rivendicazione 8, per inibire l'adesione dei microrganismi.
- 11) Uso dell'acido ialuronico e dei suoi derivati secondo la rivendicazione 8, per impedire la corrosione delle superfici di strumenti elettronici.
- 12) Uso dell'acido ialuronico e dei suoi derivati secondo la rivendicazione 8, in cui gli strumenti elettronici sono microcircuiti integrati, semiconduttori, connettori, terminatori, schede di memoria, di accelerazione e di espansione, supporti per le schede e per i microchip, barre spaziatrici per circuiti.



Fidia Advanced Biopolymers s.r.l.
Dott. Lanfranco Callegaro
Presidente