

CNR
Curbella
Caglioti

4.4.1963

ns°rif.N.289/r1

Chiar.mo ^Prof.V.CAGLIOTI
Istituto Chimica Generale
Università di
R o m a - Città Universitaria

Caro Caglioti,

desidero segnalarti il lavoro di Schlipkötter e Brockhaus, di cui ti allego copia, sull'azione delle polivinilpiridine nella cura della silicosi. La Clinica del Lavoro diretta dal Prof. Vigliani, che dispone di un metodo in vitro per studiare la silicosi su cellule isolate, ha già esaminato alcuni nostri prodotti con risultati interessanti.

Stanno preparando campioni di diverso peso molecolare e di diversa struttura sterica dato che i risultati recenti ottenuti dai tedeschi e da altri sperimentatori dimostrano l'attività diversa di prodotti ottenuti all'estero in preparazioni successive ed in qualche caso anche mancanza di azione.

Le prove fatte dalla Clinica del Lavoro hanno dimostrato che campioni da noi forniti di polimeri isotattici della 2-vinilpiridina presentano un'attività che si presenta migliore di quelle dei primi campioni di polivinilpiridine avuti dalla Germania, mentre il polimero atattico da noi preparato è risultato inattivo.

Il programma di lavoro che è stato concordato con il ⁺Prof. Vigliani e i suoi collaboratori richiederà un notevole lavoro preparativo da parte nostra, e penso che sarà necessario assumere a tale scopo un paio di persone, come già ho avuto occasione di scriverti.

Molti cordiali saluti.

Giulio Natta

All/

CNR
Carlo Caglioti

23.12.1964

Chiar. mo Prof. Vincenzo Caglioti
Presidente Comitato per la Chimica
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Roma - Piazzale delle Scienze

Carissimo Caglioti,

come ho già avuto occasione di accennarti si è iniziato un lavoro di ricerca svolto in collaborazione con il Prof. Vigliani Direttore della Clinica del Lavoro, sull'impiego di alcuni polimeri per la cura della silicosi. Abbiamo già preparato diversi nuovi polimeri i quali sembrano possedere ottime proprietà curative non inferiori a quelle dei polimeri della vinilpiridina già studiata in Germania. I risultati ottenuti e la loro probabile estensione ad altri campi, come risulta dal promemoria allegato, rendono di grande interesse la prosecuzione delle ricerche. Sarebbe utile sviluppare il programma di lavoro già dagli inizi del 1965 data l'importanza della cosa ed il fatto che in Germania ed in altri paesi hanno intensificato in tempi recenti gli studi del trattamento preventivo della silicosi.

In un colloquio avuto con il Prof. Vigliani, si è previsto di indirizzare la richiesta di contributi prevedendo una partecipazione anche del Comitato per la Biologia. Il Prof. Vigliani invierà una richiesta diretta al Prof. Califano.

Nel caso tu avessi occasione di vederlo, ti pregherei di appoggiare la cosa informandone eventualmente anche il Presidente del CNR.

Gradirei anche avere il tuo consiglio sulla procedura da seguire per giungere ad una rapida decisione in proposito.

Molti affettuosi saluti ed auguri.

Giulio Natta

*Maria
Thelip*

9.1.1963

Chiaro Prof. Enrico C. Vigliani
Direttore - Clinica del Lavoro
"Luigi Devoto"
Milano - Via S. Barnaba 8

Vs. rif. Prot. N. 8258
(VE/oa)
ns. rif. N. 24/r1

Egregio Professor Vigliani,

La informo che abbiamo preparato presso questo Istituto alcuni polimeri che possono interessarla. Se Lei o qualcuno dei Suoi collaboratori può fare un salto da noi, potremmo consegnare personalmente i campioni illustrando i concetti che abbiamo seguito nella preparazione.

La pregherei di telefonarmi per fissare un appuntamento. In generale tutte le mattine dalle 11.00 alle 12.30 possono andare bene; nel caso molto in probabile che io non fossi disponibile, potrete parlare con il Prof. Danusso di questo Istituto.

La ringrazio vivamente anche a nome di mia moglie degli auguri che contraccambio vivissimi anche per la Sua gentile Signora. La prego di gradire molti cordiali saluti.

G. Natta

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO
CLINICA DEL LAVORO "LUIGI DEVOTO"

DIRETTORE PROF. ENRICO C. VIGLIANI

MILANO 22 Dicembre 1962
VIA S. BARNABA, 8
576091 - 581610

Ch.mo Prof. GIULIO NATTA
Direttore Istituto di
Chimica Industriale del
Politecnico di
M I L A N O

Via L. Da Vinci, 32

VE/oa
Prot. N.8258

27 DIC. 1962

o/m
Egregio Prof. Natta,

La ringrazio molto per la Sua lettera del 13/12, che mi è giunta solo oggi.

Pernis ed io Le siamo profondamente grati per l'aiuto che Ella e il Suo Istituto ci hanno voluto dare nello studio della prevenzione della silicosi con sostanze polimeriche. Non appena avremo ricevuto i campioni, procederemo agli esperimenti; sarà nostra premura tenerLa costantemente al corrente dei risultati ottenuti.

Mi è molto gradita l'occasione per esprimere a Lei e alla Sua gentile Signora, anche da parte di mia moglie, i nostri più fervidi e amichevoli voti per il Natale e il 1963.

Molto cordialmente

Stao
Enrico C. Vigliani
(prof. Enrico C. Vigliani)

M. Natta
22/12/62

B/2

28.2.1963

ns.rif.N.2053/eg

Egr. Dr. Pirani
Direzione BREV
Società Montecatini
S e d e

Egregio Dottore,

facendo seguito al colloquio telefonico di oggi, avrei piacere se Lei potesse dare disposizioni per l'esame della situazione brevettuale sull'impiego della polivinilpiridina e dei suoi prodotti di ossidazione (polivinilpiridine-N-ossidi), nel loro impiego e per la cura della silicosi. Risulta che i Sigg. Schlipkoter e Brockhaus dell'Università di Dusseldorf hanno provate l'azione nella poli-2-vinilpiridina con effetti ottimi che sono stati confermati con prove eseguite a Milano dal Prof. Vigliani e collaboratori, della Clinica del Lavoro.

Ci interessa sapere se tali impieghi sono stati brevettati e se il brevetto si limita ad un polimero della 2-vinilpiridina o comprende anche i suoi isomeri chimici che abbiamo preparato e che Vigliani ha trovato che hanno attività farmacologica diversa, alcuni più alta, altri più bassa.

I migliori saluti.

G. Natta

13.3.1963

*Vanni
Fabbri*

Spett. Società Montecatini
Servizio Brevetti

ns.rif.N.2058/r1

S e d e

c.p.c. Chiar.mo Prof. Vigliani
Clinica del Lavoro
Milano

**Objetto : Polivinilpiridina e suoi prodotti di ossidazione per
la cura della silicosi - (Vs.rif.Do 297 U/Ric. 239 U)**

Ricevo copia della Vostra lettera dell'11.3.1963
(DIIB/BREV-KIFI - MP/gla) diretta al Prof.Vigliani.

Perchè i campioni provati dal Prof.Vigliani sono stati forniti da noi, desidero inviarVi delle informazioni più precise su tali prodotti. Il Prof.Vigliani potrà inviarVi i dati sui risultati ottenuti.

Il prodotto studiate da Schlipkoter e Broekhaus è la poli-2-vinilpiridina ed i suoi prodotti di ossidazione (N-ossidi) che sono più solubili e quindi più facilmente assimilabili della polivinilpiridina stessa.

Noi abbiamo inviato dei campioni di poli-2-vinilpiridina-N-ossido isotattica che non ha presentano nessun vantaggio rispetto alla Poli-2-vinilpiridina-N-ossido atattica precedentemente esaminata. Abbiamo inoltre fornite gli N-ossidi della poli-3-vinilpiridina e della poli-4-vinilpiridina atattiche i cui effetti non sono stati descritti dagli autori sopracitati.

Secondo le prove del Prof.Vigliani la poli-3-vinilpiridina sembrerebbe inefficace mentre la poli-4-vinilpiridina-N-ossido risulterebbe più attiva nella cura della silicosi dell'isomero esaminato dai chimici tedeschi.

I migliori saluti.

Giulio Natta

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA
ANONIMA - CAPITALE VERSATO L. 180.000.000.000

MILANO

SETTORE STUDI PROGETTAZIONI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

Preg.^{mo} Sig.
Prof. Giulio Natta

Istituto di Chimica Industriale
del Politecnico
Piazza Leonardo da Vinci, 32
MILANO

MILANO, 20 Marzo, 1963

SI prega indirizzare a: } Montecatini BREV
Please reply to: } Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: MI-31415 GABBRO-BREV

Ve. rif. n°. 2053/eg No. rif.: GB/gr

Your ref.:

Our ref. (Do297 U/Ric
239 U)

2070

22 MAR 1963

Ci riferiamo alla Sua lettera N.2053/eg del 28.2.1963, al Dr. Pirani per informarla che in base all'indagine condotta nelle fonti a ns. disposizione, non abbiamo rilevato alcun brevetto concesso o alcuna domanda pubblicata, sull'impiego della polivinilpiridina e dei suoi N-ossidi nella cura della silicosi.

Terremo presente tale argomento e sarà ns. premura informarla se in futuro verremo a conoscenza di brevetti o domande di brevetto attinenti.

Distinti ossequi.

" MONTECATINI "

*

S.R.G.: Sig. Prof. NATTA - Capo DIRE/REMI ✓

Egregio Ingegnere,

riferendomi alla Sua del 21 marzo, accenno molto sinteticamente alla teoria immunitaria sulla patogenesi della silicosi, che attualmente risuonate i maggiori consensi degli studiosi.

Le polveri siliciose penetrano nell'interstizio polmonare attraverso la mucosa dei bronchioli terminali e vengono convogliate dal flusso dei liquidi intercellulari, verso le stazioni linforeticolari situate al livello dei bronchioli respiratori. In questa sede ha luogo la fagocitosi delle particelle da parte dei macrofagi, i quali, per una specifica azione di contatto, vanno incontro a distacco in un tempo più o meno lungo.

La distruzione dei macrofagi è molto più rapida se si adopera quarzo attivato con acido fluoridrico e tridimite e cristobalite: in questi casi la necrosi dei macrofagi avviene in poche ore.

Dalla lisi dei macrofagi hanno origine sostanze lipopolisaccaridiche ad azione endotossica, che costituiscono i mediatori obbligati del processo patogenetico. In particolare dette sostanze stimolano il sistema reticolo-endoteliale e determinano una reazione plasmocitaria con produzione di gammaglobuline; dalla precipitazione di queste gamma-globuline prende origine il tessuto fibrojalino proprio del nodulo silicotico.

La tappa fondamentale per l'insorgenza della malattia è rappresentata dalla distruzione dei macrofagi; potendola impedire, si bloccherebbe il meccanismo patogenetico.

Recenti studi hanno dimostrato che si può evitare la silicosi sperimentale negli animali quando, insieme al quarzo, si somministrano dei polimeri (polivinilpiridina N - ossido). Si otterrebbe, in tal modo, il rivestimento delle particelle di quarzo con una pellicola di polimero che impedisse l'attacco e il distacco dei macrofagi.

Questo, in breve, dovrebbe rispondere al suo quesito; nell'eventualità che intendesse acquisire notizie più esaurienti in argomento, potrà consultare l'unito opuscolo.

Rimanendo a Sua disposizione, porgo distinti saluti.


(R. Bartalini)

all/1 opuscolo con preghiera
di restituzione.

*Veri
Italia
Vigliani*

29.3.1963

Spett. Società Montecatini
Servizio Brevetti

S e d e

ns.rif.N.2070/r1

Ricevo la Vostra lettera del 20.3.1963 (GB/gr,
De 297 U/Ric 239 U).

Data la lentezza con cui vengono concessi i brevetti in
Germani, il fatto che il Vostro Ufficio non abbia trovato
tracce di essi non ci garantisce dal fatto che la brevet-
tazione non sia in corso. Converrà tener presente la cosa
per quanto riguarda brevetti futuri.

Se le esperienze di Schlipkoter e Brockhaus sono state
pubblicate o comunque rese pubblicamente note, non è più
possibile brevettarle. Ho scritto al Prof. Vigliani per
avere notizie circa la data dell'eventuale pubblicazione o
di pubbliche comunicazioni dei tedeschi, sull'argomento
che ci interessa.

I migliori saluti.

(Prof. G. Natta)

*Verid
Adria*

14. 2. 1964

Egr. Prof. Enrico C. Vigliani
Clinica del Lavoro "L. Devoto"

Milano - Via S. Barnaba 8

Egregio Professore,

dall'ultimo nostro incontro ho visto con piacere avviarsi e proseguire il lavoro di collaborazione tra i nostri Istituti, relativo a ricerche sulla silicosi.

Poichè ora il lavoro, per quanto mi è noto attraverso i collaboratori, è giunto ad uno stadio interessante, sarei lieto, se possibile, di discutere un poco l'argomento con Lei, in modo da esaminare anche un possibile programma di lavoro da svolgersi sotto l'egida del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Le sarò grato pertanto, se in momento a Lei opportuno, vorrà propormi un incontro.

Con i migliori saluti.

(G. Natta)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO

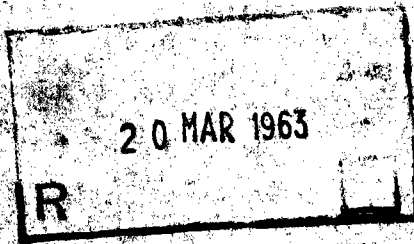
CLINICA DEL LAVORO "LUIGI DEVOTO"

DIRETTORE PROF. ENRICO C. VIGLIANI

Spettabile
Società MONTecatini
Ufficio Brevetti
Largo Donagani, 2
M I L A N O

MILANO 14 Marzo 1963
VIA S. BARNABA, 8
576091 - 581610

VE/ama - Prot. n. 8757



→ c.p.c. Ch.mo Prof. G. NATTA
Direttore Ist. Chimica Ind.
Politecnico di
M I L A N O

c.p.c. Ch.mo Prof. E. BANTALINI
Direttore S.A.N.I.
Montecatini
Largo Donagani, 2
M I L A N O

OGGETTO: Felivimilpiridina-N-ossido nella prevenzione della silicosi.

Spettabile Ufficio,

ho ricevuto la Vostra dell'11 marzo. Sarei per
biscevolmente lieto di poter avere delucidazioni sulle inda-
gini che Voi state conducendo, allo scopo di poter consen-
te soprattutto qual'è la situazione e quali sono le inter-
azioni della Montecatini, anche in relazione agli eventuali
impieghi che noi abbiamo di fronte alla Comunità Europea del
Carbone e dell'Acciaio.

Con migliori saluti,

Il Direttore

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "E. Vigliani".

(Prof. Enrico C. Vigliani)

CLINICA DEL LAVORO "LUIGI DEVOTO"

DIRETTORE PROF. ENRICO C. VIGLIANI

Vigiani
16 Aprile 1964
(Vigiani)

MILANO
VIA S. BARNABA, 8
57.60.91 - 58.16.10

16 Aprile 1964

Illustre Prof. GIULIO NATTA
Direttore dell'Istituto di
Chimica Industriale del Politecnico
Piazza Leonardo da Vinci, 32
M i l a n o

EV/lb - prot. n. 11063

20 APR. 1964

R 282

Caro Prof. Natta,

spero che Lei mi vorrà scusare se sono stato tanto tempo senza farmi vivo. In realtà volevamo raccogliere una sufficiente documentazione sui polimeri che Lei ci ha mandato, in modo da poterLe fare un quadro generale dei risultati ottenuti. La sperimentazione sugli ultimi polimeri ricevuti (N. 25, 11 e 23) è attualmente in corso, ed io spero che possa essere terminata entro la fine della settimana entrante.

Penserei quindi di proporLe di tenere la nostra riunione martedì (28 Aprile) (mattino o pomeriggio), oppure mercoledì 29 aprile (al mattino dopo le 11,30 oppure nel pomeriggio); avrei anche libero giovedì mattina 30 aprile, se Lei preferisce. Le sarò grato se mi potrà far telefonare quando ritiene più opportuno che noi veniamo da Lei.

In quell'occasione Le dirò anche la mia impressione sulla lettera che Le ha scritto il Prof. Seifert. In sostanza il Prof. Seifert, che è un mineralogista, ritiene che la silicosi sia dovuta alla capacità dei cristalli di quarzo di orientare le molecole cristalline di certi aminoacidi, in modo da produrre un tessuto fibroso. Questa ipotesi epitetica della silicosi è del tutto contraria al buon senso biologico. Il Prof. Seifert ha già bussato a quasi tutte le porte degli Istituti Scientifici che lavorano per la C.E.C.A. nel campo nella etiopatogenesi della silicosi, ed ha sempre trovato fra i medici ed i biologi un'accanita resistenza, se non un aperto rifiuto alla collaborazione. Ciò non toglie che il Prof. Seifert, che è oggi assai anziano, sia uno studioso assai stimato nel campo della mineralogia e della cristallografia.

Nell'attesa ed al piacere di rivederLa presto
Le mando i più cordiali saluti.

Suo

Vigiani

11.30
Prof. Natta
28 Aprile

29.3.1963

Chiar.mo Prof. VIGLIANI
Clinica del Lavoro "L. Devoto"
Via S. Barnaba 8

na.rif:N.260/rl

M i l a n o

Egregio Professore,

Le invio copia di una lettera che ho ricevuto dall'Ufficio Brevetti della Montecatini, dalla quale risulterebbe che non è stato concesso sinora alcun brevetto sull'impiego della polivinilpiridina nella cura della silicosi.

Se le esperienze di Schlipkoter e Brockhaus sono state pubblicate o comunque rese pubblicamente note, non è più possibile brevettarle. La pregherei di informarmi della data delle eventuali pubblicazioni o pubbliche comunicazioni fatte dai tedeschi. Resta però la possibilità di brevettare prodotti diversi dalla polivinilpiridina nel caso che i risultati noti si limitino a tale prodotto.

In attesa di Sue ulteriori notizie sulle prove in corso presso il Suo Istituto sui prodotti che Le abbiamo consegnato, Le invio i migliori saluti.

(Prof. Giulio Natta)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO

CLINICA DEL LAVORO "LUIGI DEVOTO"

DIRETTORE PROF. ENRICO C. VIGLIANI

Chiar.mo Prof. GIULIO NATTA

Direttore dell'Istituto di
Chimica Industriale del
POLITECNICO

Piazza L. Da Vinci, 32

M i l a n o

MILANO 17 Febbraio 1964

VIA S. BARNABA, 8
576091 - 581610

1b - Prot. n. 10716

Chiar.mo Prof. Natta,

con riferimento alla Sua lettera del
14 Febbraio, La informiamo che il Prof. Vigliani è attual-
mente a Roma per impegni universitari e rientrerà verso la
fine della corrente settimana. Provvederemo a sottoporre
la Sua lettera al Prof. Vigliani al suo ritorno.

Con i migliori saluti.

La Segreteria

n. Busani

PRO-MEMORIA

Studi recenti, in parte condotti nella Clinica del Lavoro dell'Università di Milano, hanno chiarito il momento primo e fondamentale del meccanismo eziopatogenetico della silicosi: l'uccisione da parte delle particelle di quarzo, delle cellule macrofagiche che le fagocitano a livello dell'interstizio polmonare; questa azione citotossica che si ripete indefinitamente ad opera delle particelle di quarzo, che abbandonate da un macrofago in disfacimento vengono fagocitate da un nuovo macrofago, che poi soggiace alla stessa distruzione, è la causa della complessa reazione che conduce alle lesioni scleroialine della silicosi.

Se questo meccanismo è vero una sostanza capace di impedire l'azione citotossica del quarzo nei macrofagi, inibirebbe anche l'insorgenza della silicosi.

Del tutto recentemente sono stati preparati dei polimeri N ossidati della vinilpiridina, che impediscono in vivo e in vitro la uccisione dei macrofagi da parte del quarzo, e contemporaneamente inibiscono lo sviluppo della silicosi sperimentale negli animali.

Parecchi polimeri della vinilpiridina sono stati sperimentati da Schlipkötter nell'Istituto di Igiene Industriale di Düsseldorf e da noi nella Clinica del Lavoro di Milano: si è visto che i polimeri inattivi in vitro sono sempre anche inattivi in vivo, e cioè non proteggono contro la silicosi sperimentale, e che quelli attivi in vivo sono sempre anche attivi in vitro. Il test dei macrofagi in vitro rappresenta quindi un mezzo molto utile e rapido per selezionare i polimeri degni di essere studiati in vivo.

La scoperta di sostanze capaci di prevenire l'insorgenza della silicosi ha una importanza molto grande, se si pensa che in Italia vengono denunciati ogni anno alcune migliaia di nuovi casi di silicosi, ed ogni anno muoiono per questa malattia circa 1000 lavoratori.

Purtroppo, la difficile riproducibilità della poli-2-vinilpiridina-N-ossido, per difficoltà di sintesi, che rende incerta l'efficacia del prodotto passando da una preparazione all'altra, e la sua possibile tossicità cronica, hanno finora impedito il suo impiego nell'uomo, inducendo alla ricerca di nuovi polimeri egualmente e sicuramente attivi, e privi di ogni tossicità.

L'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano e la Clinica del Lavoro hanno deciso di intraprendere insieme una ricerca, nella quale nuovi polimeri vengono sintetizzati e saggiati nella loro capacità di inibire la silicosi sperimentale. Con mezzi piuttosto limitati, sono già stati ottenuti risultati molto interessanti, come la scoperta di nuovi polimeri attivi, e forse la identificazione del gruppo chimico capace di conferire ad una sostanza macromolecolare la capacità protettiva di fronte all'azione citotossica del quarzo.

L'ulteriore sviluppo del programma di lavoro, sia nel campo chimico che biologico, è previsto nel modo seguente:

- Parte chimica:
- a) sintesi di nuovi polimeri con gruppi chimici attivi;
 - b) produzione dei polimeri attivi in vitro per la sperimentazione biologica in vivo;
 - c) sintesi di polimeri marcati;
 - d) determinazione del peso molecolare dei polimeri attivi sintetizzati, per stabilire l'optimum in relazione all'effetto protettivo.

Parte biologica:

- a) controllo in vitro dei polimeri sintetici;
- b) sperimentazione in vivo dei polimeri attivi in vitro;
- c) studi sul meccanismo d'azione del polimero con metodi istologici, biochimici, istochimici, e con l'impiego della microscopia elettronica e dei radioisotopi.
- d) studi sugli effetti farmacologici collaterali del polimero.

Lo studio di polimeri capaci di proteggere macrofagi dall'azione tossica del quarzo, può avere un interesse che trascende il campo della silicosi, per investire importanti problemi di patologia generale. E' infatti possibile che l'azione del quarzo sui macrofagi consista nel cagionare in essi la liberazione degli enzimi idrolitici contenuti nei lisosomi, con conseguente digestione della cellula. I polimeri potrebbero agire impedendo la rottura delle vescicole lisosomiche e la liberazione degli enzimi in esse contenute. Se questo fosse il meccanismo protettivo si potrebbe pensare che esso sia efficiente anche in altre condizioni, nelle quali i macrofagi, o i granulociti, o altre cellule dell'organismo provviste di lisosomi, vengono danneggiate o uccise, per liberazione di enzimi idrolitici causata da microorganismi o da agenti chimici o fisici.

Uno studio di questo genere sarebbe giustificato dalla crescente importanza attribuita ai lisosomi come organo della digestione cellulare, e alla rottura dei lisosomi come meccanismo di danno cellulare di autodigestione.

Il costo della ricerca, che l'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano e la Clinica del Lavoro desiderano condurre in stretta collaborazione, può essere calcolato per il 1965 nel modo seguente:

Spese per la parte chimica: sintesi e caratterizzazione di nuovi polimeri:

Personale: 1 laureato	
1 diplomato	
1 borsa di studio	L. 6.000.000=
Consumo e integrazione apparecchi	" 5.000.000=
	<hr/>
Totale	L. 11.000.000=
	=====

Spese per la parte medica:

Ricerche in vitro: 1 laureata	
1 diplomata	L. 4.000.000=
materiale di consumo animali per rifornimento cellule, apparecchiatura supplement tare ecc.	L. 1.500.000=
Ricerche in vivo: 2 laureate	
1 inserviente stabulario	L. 6.000.000=
animali di laboratorio spese di istologia, citochi mica, microscopia elettroni ca ecc.	L. 3.500.000=
	<hr/>
Totale	L. 15.000.000=
	=====

W. Regliani

6.4.1964

Egr. Prof. Enrico C. VIGLIANI
Direttore della Clinica del Lavoro
"Luigi De' voto"
Via S. Barnaba 8

ns. rif. N. 235/rl

Milano

Egregio Professore,

La ringrazio della Sua lettera del 22.3, e resto
in attesa della notizia da Lei promessa mi riguardo ad un incontro.
Colgo l'occasione per inviarLe copia della lettera che ho ricevuto dal
Prof. Seifert. Prima di rispondere gradirei conoscere il Suo parere
in proposito.

Molti cordiali saluti.

(Prof. G. Natta)

All/

23 dicembre 1964

Spett. BREV
attn: Dr. R. Pirani
Soc. Montecatini - Sede -

Egregio Dottore,

Con riferimento al colloquio di ieri, Le invio un breve appunto sui polimeri che sono stati preparati in questo Istituto e sono stati provati dal Prof. Vigliani. Come già accennato, i polimeri descritti (ad eccezione forse del polidimetilaminostirolo) sono nuovi anche come monomeri. Le unisco anche una fotocopia di parte del contratto riguardante gli obblighi nel campo brevettuale che il Prof. Vigliani ha con la CECA.

Attendo da Lei dei suggerimenti relativi all'impostazione dei brevetti. Noi cominciamo intanto a preparare una descrizione di procedimenti per fare i monomeri nuovi ed i polimeri con indicate eventuali altre applicazioni oltre a quelle biologiche studiate dal Prof. Vigliani.

I migliori saluti.

Giulio Natta

P.S. Le invio anche copia di un programma di ricerca sull'argomento, convenuto con il Prof. Vigliani

vis

PRO-MEMORIA PER IL PROF. VIGLIANI

Ricerche C.E.C.A. delle quali la Soc. Amici della Clinica del Lavoro
è l'ORGANISMO DI TUTELA

- 1 - Ricerca n. 244/II : " Metabolismo dei macrofagi dopo inglobamento di particelle di silice"
- 2 - Ricerca n. 296 : " Studio dell'influenza della inalazione di gas irritanti sulla suscettibilità alle infezioni broncopulmonari"
- 3 - Ricerca n. 297 : " Studio comparativo della ventilazione alveolare e della tensione in O_2 del sangue arterioso negli enfisematosi e nei silicotici a riposo e in lavoro"
- 4 - Ricerca n. 298 : " Studio dei rapporti tra ventilazione e perfusione sanguigna polmonare negli enfisematosi e nei silicotici mediante l'analisi dei gradienti di tensione del CO_2 tra sangue arterioso ed aria alveolare"
- 5 - Ricerca n. 299 : " Ricerche sugli anticorpi e sui cheloidi nelle ustioni"
- 6 - Ricerca n. 321 : " Ricerche submicroscopiche sulle basi morfologiche della teoria immunitaria della silicosi e sulla evoluzione ed accrescimento del nodulo silicotico"
- 7 - Ricerca n. 322 : " Ricerche sulla ultrastruttura e natura delle formazioni cheloide da ustioni ed altri agenti"
- 8 - Ricerca n. 366 : " Studio dei fenomeni immunitari in rapporto con la silicosi e la fibrosi massiva progressiva"
- 9 - Ricerca n. 368 : " Azione citopatogena delle polveri silicee e di altre polveri minerali"

- 10 - Ricerca n. 399/400 : " Rapporto fra deficit uditivo professionale e capacità lavorativa dell'operaio. Studio sui fattori locali e generali di sensibilità ai rumori industriali"
- 11 - Ricerca n. 4026/Fh : " Adattamento degli operai ai mezzi di protezione individuale"
- 12 - Ricerca P (11+12) S : " Lotta tecnica contro le polveri nella siderurgia". "Determinazione delle proprietà fisico-chimiche e mineralogiche delle particelle di polvere e dei fumi nell'industria siderurgica"
- 13 - Ricerca P 8 M ex 3008 : " Caratteristiche e proprietà delle polveri di miniera inferiori a 1 micron"
- 14 - Ricerca P 10 S : " Lotta tecnica contro le polveri nella siderurgia". "Applicazione delle membrane a micropori alla determinazione della polverosità nell'industria siderurgica"

RICERCHE G.E.C.A. DELLE QUALI IL PROF. VIGLIANI E' IL DIRETTORE -

- n. 296 : "Studio della influenza della inalazione di gas irritanti sulla suscettibilità alle infezioni broncopolmonari"
- n. 297 : "Studio comparativo della ventilazione alveolare e della tensione in O_2 del sangue arterioso negli enfisematosi e nei silicotici a riposo e in lavoro."
- n. 298 : "Studio dei rapporti tra ventilazione e perfusione sanguigna polmonare negli enfisematosi e nei silicotici mediante l'analisi dei gradienti di tensione del CO_2 tra sangue arterioso ed aria alveolare".
- n. 299 : "Ricerche sugli anticorpi e sui cheloidi nelle ustioni".
- n. 366 : "Studio dei fenomeni immunitari in rapporto con la silicosi e la fibrosi massiva progressiva".
- n. 368 : "Azione citopatogena delle polveri silicee e di altre polveri minerali".
- P (II+I2) S: "Lotta tecnica contro le polveri nella siderurgia". "Determinazione delle proprietà fisico-chimiche e mineralogiche delle particelle di polvere e dei fumi nell'industria siderurgica".
- P 8 M : "Caratteristiche e proprietà delle polveri di miniera inferiori a 1 micron".

RICERCHE G.E.C.A. DIRETTORI VARI

- n. 244 : "Metabolismo dei macrofagi dopo inglobamento di particelle di silice"
- Direttore: Prof. Enrico Ciaranfi -
- n. 32I : "Ricerche submicroscopiche sulle basi morfologiche della teoria immunitaria della silicosi e sulla evoluzione ed accrescimento del nodulo silicotico"
- Direttore: Prof. Angelo Bairati -
- n. 399/400: "Rapporto tra deficit uditivo professionale e capacità lavorativa dell'operaio. Studio sui fattori locali e generali di sensibilità ai rumori industriali". - Direttore: Prof. Franco Carnevale Ricci -
- n. 4026/Fh: "Adattamento degli operai ai mezzi di protezione individuale"
- Direttore: Prof. Marcello Cesa Bianchi -
- P IO S : "Lotta tecnica contro le polveri nella siderurgia". "Applicazione delle membrane a micropori alla determinazione della polverosità nell'industria siderurgica". - Direttore: Dr. Nicola Zurlo -
- n. 322 : "Ricerche sulla ultrastruttura e natura delle formazioni cheloidee da ustioni ed altri agenti". - Direttore: Prof. Angelo Bairati -

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA
ANONIMA - CAPITALE VERSATO L. 180.000.000.000

MILANO

SETTORE STUDI PROGETTAZIONI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

MILANO, 3 Aprile 1963

Preg.mo Sig.
Prof. Giulio Natta
Istituto di Chimica Industriale
del Politecnico
Piazza Leonardo da Vinci, 32
MILANO

Si prego indirizzare a: } Montecatini BREV
Please reply to: } Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: MI-31415 GABBRO-BREV

Va. rif.: N° 2070/rl. GB/mo
Your ref.: Our ref.: (Do 297 U/Ric
239 U)

5 APR. 1963

300

*Jané
Melis (Vigliani)*

Ci riferiamo alla Sua del 29.3.63 per informarla che le esperienze di Schlipkoter e Brockhaus sull'impiego dell' N-ossido di polivinilpiridina nella lotta contro la Silicosi sono pubblicate in Klinische Wochenschrift 39 (1961) pg. 1182-89 (C.A. 1962, 7955); quelle sull'impiego della polivinilpiridina in Deutsche Medizinische Wochenschrift 85 (1960) pg. 929-23.

Le confermiamo che terremo presente l'argomento e che la informeremo se verranno pubblicati brevetti in merito a quanto la interessa.

Distinti ossequi.

"MONTECATINI"
[Signature]

*Verificare
re commissione
alla pubblica che ha
Aut. di Montecatini Donussio*

Vare
Thelie
Clinica Lavoro (Vigliani)

4.4.1963

Spett. Società Montecatini
Servizio Brevetti
S e d e

ns.rif.N.2095/r1

c.p.c. Ing. B. ORSONI

Oggetto : Cura della silicosi con polivinilpiridina

Appena ora vengo a conoscenza del lavoro tedesco di H.W.Schlipkötter e A.Brockhaus pubblicate su "Klinische Wochenschrift", 39 Jahrgang, 22 Heft, 15.11.1961, S.1182-9, dal quale risulta che, contrariamente a quello che mi era stato riferito e che Vi avevo scritto in data 13.3 (N.2058), non soltanto la poli-2-vinilpiridina ma anche la poli-4-vinilpiridina erano state esaminate dai tedeschi che hanno trovato però un comportamento diverso.

Secondo notizie avute dagli assistenti del Prof. Vigliani, non tutti i campioni della poli-2-vinilpiridina sono egualmente attivi e pare anche che certi campioni che i tedeschi hanno inviato ad altri laboratori, siano risultati inattivi. Abbiamo preparato campioni di diverso peso molecolare e di diversa struttura sterica per vedere se da essi dipende la diversa attività dei campioni.

E' interessante il fatto che i campioni di polimeri isotattici da noi preparati, hanno mostrato la stessa attività di campioni che la Clinica del Lavoro aveva ricevute in un primo tempo dalla Germania, e che i campioni atattici da noi preparati hanno presentato un'attività scarsissima.

I migliori saluti.

G.Natta

All/

B/1

30 aprile 1965

2081

Ing. G. De Varda
BREV
Soc. Montecatini
Sede

Egregio Ingegnere,

Con riferimento a quanto già comunicato verbalmente, desidero informarla che il Dott. Faina mi ha pregato di accordarmi con il Vostro Vice Presidente Dott. Morandi sul problema dell'interessamento della Montecatini allo studio di alti polimeri interessanti la prevenzione e la cura della silicosi.

Il Prof. Mazzanti, per desiderio del Dr. Morandi, ha discusso con me il problema e siamo giunti alla conclusione che la Montecatini brevetterà se possibile la preparazione di nuovi prodotti polimerici mentre il Prof. Vigliani, della Clinica del Lavoro, proseguirà per suo conto, senza l'appoggio Montecatini l'applicazione alla cura della silicosi.

Proporrei perciò di rivendicare in modo generico l'applicazione dei nuovi polimeri nei campi in cui interessa la loro basicità e quelli, eventualmente anche biologici, per i quali interessa la solubilità loro o di loro derivati in acqua.

Sono già in Vostre mani due rapporti sulla produzione di alcuni nuovi polimeri e sulle loro proprietà preparati in questo Istituto, e siamo a Vostra disposizione per ogni ulteriore notizia che possa occorrere per la loro brevettazione.

Fra gli inventori, sarà compreso il Dr. Paolo Ferruti, che ha lavorato finora con contratto di ricercatore del CNR e che dal 1° giugno sarà dimissionario e verrà assunto come assistente incaricato del Politecnico.

Penso che sia opportuno che la Montecatini predisponga una lettera, secondo la quale, in caso di applicazione del brevetto da parte sua, si impegna a riconoscere all'inventore e al CNR un equo compenso, tenendo conto degli apporti rispettivamente inventivo e finanziario all'invenzione.

Cordiali saluti.

G. Natta

8.5.1964

Egr. Dr. Luigi Morandi
Vice Presidente
Società Montecatini

S e d e

ns. rif. N. 315

Caro Morandi,

ricevo la tua lettera del 4.5 e mi rallegro con te per la tua partecipazione al Consiglio d'Europa, che si aggiunge ai notevoli impegni che avevi già. Spero comunque che si presenti presto la possibilità, di incontrarsi a Milano per discutere sull'impostazione dei lavori che si svolgono nel mio Istituto e che possono interessare la Montecatini.

Colgo l'occasione per accennarti brevemente ad un nuovo argomento di lavoro che gradirei sapere se interessa la Montecatini.

Abbiamo da tempo iniziato con personale del Consiglio Nazionale delle Ricerche e con la collaborazione della Clinica del Lavoro di Milano, alcune ricerche sulle proprietà di alcuni polimeri sintetici nella cura della silicosi. Esistevano dei lavori tedeschi sull'azione curativa dei polimeri della vinilpiridina, cosa che mi è stata segnalata dal Prof. Vigliani, Direttore della Clinica del Lavoro, che ha verificato e confermato i lavori tedeschi, sviluppando delle tecniche più rapide di controllo.

Ho inviato alcuni campioni di polivinilpiridina atattiche (come sono i prodotti provati dai tedeschi) e delle polivinilpiridine isotattiche.

Questo primo lavoro ha portato a risultati per ora non conclusivi, poichè non risulta un chiaro effetto della struttura sterica sull'azione anti-silicosi delle polivinilpiridine.

Ho inviato nel frattempo anche altri polimeri al Prof. Vigliani, perchè li esaminasse. Sembra, e ciò potrà essere confermato in breve tempo, che un polimero di un particolare stirolo sostituito presenti proprietà molto interessanti. La cosa è completamente nuova e potrebbe essere brevettata (anche se i brevetti italiani non proteggono prodotti ad azione farmacologica), dato che entro un anno tali brevetti possono essere estesi all'estero.

Gradirei sapere se la cosa ha interesse per la Società Montecatini perchè in tal caso noi potremmo preparare una bozza di brevetto affinchè il vostro Ufficio Brevetti ne esamini la possibilità di brevettazione in Italia e all'estero.

./.

8.5.1964

2^ foglio

ns. rif. N. 315/r1

In tal caso però bisognerebbe fare un accordo con la Clinica del Lavoro e svolgere le ricerche al di fuori del CNR. Difatti sino ad oggi ho cercato di utilizzare i mezzi del CNR soltanto per lavori scientifici che non presentino possibilità di brevettazione e tu puoi ben comprenderne la ragione.

In attesa di tue notizie, ti invio molti cordiali saluti.

Giulio Natta

Ades

8.5.1964

Conte
Dr. Carlo CAINA, Presidente
Società Montecatini

S e d e

ns. rif. N. 316/ri

Egregio Dottore,

desidero rinformatLa su alcune ricerche recentissime svolte in questo Istituto in parte con i mezzi del Consiglio Nazionale delle Ricerche, per sapere se tali ricerche possono avere interesse per la Società Montecatini.

Abbiamo da tempo iniziato con la collaborazione della Clinica del Lavoro di Milano, alcune ricerche sulle proprietà di alcuni polimeri sintetici nella cura della silicosi. Esistevano dei lavori tedeschi sull'azione curativa dei polimeri della vinilpiridina, cosa che mi è stata segnalata dal Prof. Vigliani, Direttore della Clinica del Lavoro, che ha verificato e confermato i lavori tedeschi sviluppando delle tecniche più rapide di controllo.

Ho inviato alcuni campioni di polivinilpiridine atattiche (come sono i prodotti provati dai tedeschi) e delle polivinilpiridine isotattiche. Questo primo lavoro ha portato a risultati per ora non conclusivi poichè non risulta un chiaro effetto della struttura sterica sull'azione anti-silicosi delle polivinilpiridine.

Ho inviato nel frattempo anche altri polimeri al Prof. Vigliani perchè li esaminasse. Sembra, e ciò potrà essere confermato in brevissimo tempo, che un polimero di un particolare stirolo sostituito presenti proprietà molto interessanti. La cosa è completamente nuova e potrebbe essere brevettata (anche se i brevetti italiani non proteggono prodotti ad azione farmacologica) dato che entro un anno tali brevetti possono essere estesi all'estero. Gradirei sapere se la cosa ha interesse per la Società Montecatini perchè in tal caso noi potremmo preparare una bozza di brevetto affinchè il vostro Ufficio Brevetti ne esamini la possibilità di brevettazione in Italia ed all'estero. In tal caso perè bisognerebbe fare un accordo con la Clinica del Lavoro e svolgere le ricerche al di fuori del C.N.R.

In attesa di Sue notizie, Le invio molti cordiali saluti.

Giulio Natta

"MONTECATINI,"

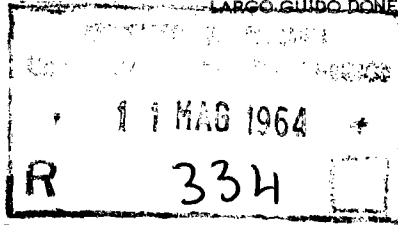
SOCIETA' GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

IL PRESIDENTE
AMMINISTRATORE DELEGATO

MILANO

9 Maggio 1964

LARGO GUIDO DONEGANI 1-2



Egregio signor
Prof. Giulio Natta
Direttore dell'Istituto di Chimica Industriale
del Politecnico di
Milano
Piazza Leonardo da Vinci, 32

*Caro
altro lettera*

Caro Professor Natta,

ho ricevuto la cortese Sua del giorno 8,
di cui La ringrazio.

La lotta contro la silicosi, come certamente Lei sa, è sempre stata di grande importanza per la Montecatini, in rapporto alla nostra vasta attività mineraria, sia nel continente, sia nelle isole.

Quanto Lei mi comunica, mi pare quindi di sommo interesse, ed io Le sono riconoscente di avermi segnalato gli studi che Ella ha compiuto o sta preparando.

Penso, perciò, che sia senz'altro opportuno che Ella mi prepari una bozza di brevetto che io passerò subito al nostro Ing. De Varda, perchè anzitutto veda se vi è la possibilità di brevettazione in Italia e all'estero, come Ella ritiene.

Sono d'accordo che, raggiunto questo primo risultato, che mi auguro positivo, si debba poi fare un accordo con la Clinica del Lavoro e svolgere le ricerche al di fuori del Comitato Nazionale delle Ricerche.

Mi riservo di riprendere contatto con Lei al momento opportuno e Le sarò molto grato se vorrà gentilmente tenermi al corrente anche degli augurabili sviluppi dei Suoi studi e delle Sue ricerche in questo, e come in ogni altro settore della Sua attività.

Sono lieto dell'occasione per inviarLe i miei saluti più cordiali.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Carlo Faina'. The signature is written in a cursive style with some flourishes.

(Dr. Carlo Faina)

"MONTECATINI"

SOCIETA' GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

VICE PRESIDENTE

Milano, 14 maggio 1964.

Caro Natta,

ti ringrazio per la tua lettera dell'8 maggio. Agli inizi del prossimo mese di giugno spero di poterti finalmente proporre un nostro incontro.

Ho parlato con il bravo Prof. Mazzanti sul nuovo argomento di ricerca che potrebbe essere di interesse per la Montecatini. Ti prego di lasciare al mio collaboratore il tempo necessario per orientarsi particolarmente presso la Farmitalia: poi ne parleremo e decideremo. Ma io desidero ringraziarti fin d'ora per quanto hai voluto anticiparmi.

Con un saluto molto cordiale.

Luigi Morandi

Chiar. mo
Prof. Giulio NATTA
Via Mario Pagano, 54
Milano.

ISTITUTO DI CHIMICA
GENERALE E INORGANICA

ROMA, 5 gennaio 1965
CITTÀ UNIVERSITARIA - TEL. 490.324

Restit.

Ch.mo Prof. G. Natta
Istituto di Chimica
Industriale del Politecnico
M I L A N O

8 GEN 1965

12

Caro Natta,

rispondo alla tua del 23.12.

Il programma che mi hai inviato sull'impiego di alcuni polimeri per la cura della silicosi mi pare molto interessante e la porteremo insieme in Comitato per l'approvazione.

L'unica obiezione è che il preventivo delle spese mi sembra un po' alto, almeno per il primo anno.

Speriamo comunque che tutto vada per il meglio.

Abbiti i miei più affettuosi saluti.

V. Caglioti

aff. n. Caglioti

"MONTECATINI,"

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

IL PRESIDENTE
AMMINISTRATORE DELEGATO

MILANO 15 Aprile 1965
LARGO GUIDO DONEGANI 1-2

Egregio signor
Prof. Giulio Natta
Via Mario Pagano, 54
Milano

*Partello
Dinno
Larini*

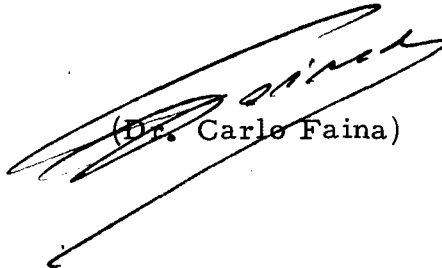
Caro Professor Natta,

ricevo la Sua del giorno 13 e prendo nota di quanto Ella mi comunica.

Nel frattempo ho parlato col Dr. Morandi, il quale mi ha messo al corrente della corrispondenza già avuta con Lei sull'argomento silicosi. Pertanto, con riferimento a quanto Le ho scritto con la mia del 10 u. s., La prego di far capo allo stesso Dr. Morandi per l'ulteriore ed auspicabile sviluppo degli studi relativi alla lotta contro la silicosi.

Ho pregato il Dr. Morandi di concordare con Lei e gli altri tecnici interessati la data della riunione che potrà essere convocata per un primo inquadramento pratico dello studio suindicato.

Le invio intanto, caro Professore, i miei più cordiali saluti.


(Dr. Carlo Faina)

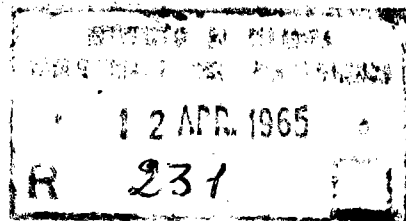
"MONTECATINI,"

SOCIETA' GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

IL PRESIDENTE
AMMINISTRATORE DELEGATO

MILANO 10 aprile 1965
LARGO GUIDO DONEGANI 1-2

Egregio Signor
Prof. Giulio Natta
Istituto di Chimica Industriale del Politecnico
Piazza Leonardo da Vinci, 32
Milano



Caro Professor Natta,

rispondo subito alla cortese Sua di ieri, che ho letto con grande interesse in quanto sono sempre d'avviso che il problema della lotta contro la silicosi sia di eccezionale importanza dal punto di vista umano, sociale ed economico.

Le confermo, di conseguenza, che il nostro Gruppo considera come doverosa, oltre che utile, una sua ulteriore partecipazione agli studi che riguardino la lotta contro la silicosi.

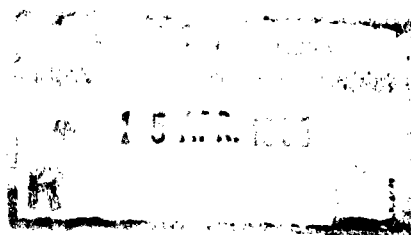
Posso dirLe che la Sua lettera ed i relativi allegati saranno da me portati a conoscenza non soltanto della nostra Direzione Brevetti, ma anche del Dr. Morandi che sovrintende all'organizzazione delle nostre ricerche in ogni campo, della Farmitalia e della nostra Direzione Mineraria. Ad evitare, peraltro, ogni possibilità di malintesi e di interferenze, Ella mi dica con tutta franchezza se io posso mettere a disposizione delle persone e degli organismi sopra indicati la Sua lettera ed i relativi allegati. Se, come ritengo, Ella non avrà difficoltà a questo riguardo, io penso che sarà necessario fare al più presto una riunione che serva ad inquadrare il problema della lotta contro la silicosi con tutti i conseguenti opportuni chiarimenti sull'attività da svolgere.

La ringrazio ancora, caro Professore, ed in attesa di una Sua risposta, Le invio i miei più cordiali saluti.

(Carlo Faina)

"MONTECATINI"

SOCIETA' GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA



VICE PRESIDENTE

Milano, 14 aprile 1965

Caro Natta,

ho la tua del 12 aprile con la quale hai desiderato richiamare ancora una volta la mia attenzione sull'impiego di alti polimeri nella lotta contro la silicosi.

Su questo argomento, del quale mi dici di aver interessato anche il Dr. Carlo Faina, è ritornato con me ieri il Prof. Giorgio Mazzanti. Ne riparlerò volentieri con te, ma vorrei ripeterti quello che ho detto al Prof. Mazzanti. Io ritengo che sia necessario, prima di assumere qualunque decisione, fare in modo che le idee prendano corpo e sostanza attraverso quelle serie di esperimenti che sole ci possono convincere della opportunità di un intervento della Montecatini.

Il lavoro di ricerca dei nostri laboratori è intensissimo e i miei interventi sono in questo periodo orientati dalla necessità di impegnare grande parte delle nostre energie nel miglioramento dei processi produttivi in atto e nello studio di nuovi procedimenti, o di fasi dei vecchi, per aumentare la competitività dei nostri prodotti, sia per i loro costi che per le loro qualità. Ciò non significa che noi non si debba continuare ad essere aperti e pronti a intervenire sulle idee nuove, ma queste, come ti dicevo, possono essere considerate soltanto quando la documentazione è tale da convincerci sull'azione da intraprendere. Vorrei perciò pregarti di far predisporre una relazione sulle prove svolte, e che nello stesso tempo proponga un programma per lo sviluppo degli studi per inquadrare l'argomento, e sulle proposte per le relative ricerche.

Ti ricambio con cordialità il saluto.

Luigi Morandi

Illustre
Prof. Giulio Natta
Direttore dell'Istituto di Chimica Industriale
del Politecnico di
Milano.

Mene
Fellio

13.5.1964

Egr. Prof. Enrico Vigliani, Direttore
Clinica del Lavoro "L. Devoto"
Via S. Barnaba 8

M I L A N O

ns. rif. N. 340/r1

Egregio Professore,

desidero informarLa che il Dr. Faina, Presidente della Montecatini, mi ha detto che tale Società è molto interessata nel campo della lotta contro la silicosi e che l'Ufficio Brevetti è a nostra disposizione per esaminare la brevettabilità dei nuovi prodotti.

Il Dr. Faina sarebbe disposto a fare un accordo in proposito con la Clinica del Lavoro e con noi. Gradirei sentire il Suo parere in proposito.

Poichè la preparazione di un brevetto richiederà parecchio tempo, gradirei raccogliere con Lei o con i Suoi collaboratori i dati di cui disponiamo per esaminare la brevettabilità della cosa e per preparare una bozza di brevetto orientativa che si potrà completare prima del deposito con eventuali nuovi risultati derivanti da nuove prove da concordare.

La prego di gradire i miei migliori saluti.

Giulio Natta

*Manif
Helio
Vigliani*

15.5.1964

Egr. Prof. G. MAZZANTI
Direzione Istituto Unificato per la
Ricerca Base "G. Donegani"
Società Montecatini
S e d e

Caro Mazzanti,

Le invio copia di una lettera che ho ricevuto dal
Dr. Faina, relativa all'impiego di nuovi polimeri per la cura
della silicosi.

Ho ricevuto nel frattempo anche una lettera dal Dr. Morandi.

Gradirei, prima che Lei prenda contatto con la Farmitalia,
discutere con Lei il problema anche per quanto riguarda i rap-
porti con il Prof. Vigliani.

Cordiali saluti.

Giulio Natta

All/ copie A 334

Fales

9 aprile 1965

ns.rif. 225

Conte
Carlo Faina
Presidente e Amministratore Delegato
Soc. Montecatini
Sede

Caro Dottore,

Con riferimento alla Sua lettera del 9.5.64, desidero informarla di quanto si è fatto nel frattempo in questo Istituto nel campo relativo alla lotta contro la silicosi, in collaborazione, come già accennatoLe, con la Clinica del Lavoro.

Secondo quanto con Lei convenuto, Le invio alcuni appunti che Lei potrà trasmettere al Servizio Brevetti della Soc. Montecatini per sentire il loro parere sulla compilazione di due primi brevetti di prodotto. Questi brevetti dovrebbero essere presi indipendentemente dalla Clinica del Lavoro, dato che rivendicherebbero nuovi polimeri, per il momento brevettabili indipendentemente dalle loro applicazioni.

Da comunicazioni private della Clinica del Lavoro sappiamo che alcuni di tali prodotti presentano un'attività contro la silicosi, ma sono necessarie numerose prove prima di poter prevedere il loro impiego farmacologico. Prove "in vivo" su animali, prolungate per molti mesi, hanno dato risultati soddisfacenti; tuttavia, naturalmente, occorrono ulteriori serie di prove prima di un'applicazione sull'uomo.

La faccio presente che le ricerche della Clinica del Lavoro sull'applicazione farmacologica dei nostri polimeri sono attualmente molto più lente delle nostre, rendendosi anche necessario, per le sperimentazioni "in vivo", un certo dispendio di mezzi. Per questo il Prof. Vigliani della Clinica del Lavoro pretende di dover ricorrere ad uno specifico finanziamento. Gradirebbe conoscere l'interesse e la disposizione della Montecatini in questo senso, prima di rivolgersi ad altri.

Io ritengo che sarebbe preferibile che le ricerche della Clinica del Lavoro venissero seguite dallo stesso Gruppo che si occupa della produzione dei polimeri e che quindi fosse la Montecatini a finanziare l'intero ciclo di questa ricerca. Per lo meno potrebbe

./.

9 aprile 1965

foglio 2

ns.rif. 225

essere conveniente che la Montecatini collaborasse nelle ricerche preliminari e potesse disporre degli eventuali brevetti, riservandosi, dopo valutazione dei risultati, la decisione di sviluppare ulteriormente la cosa sul piano farmacologico industriale.

Sono a Sua disposizione insieme con il mio collaboratore e Vostro consulente, Prof. Danusso, che ha seguito in dettaglio le ricerche anche della Clinica del Lavoro, per un eventuale maggiore chiarimento della cosa nel caso Lei lo desiderasse.

In attesa di Sue notizie in merito, Le invio molti cordiali saluti.

G. Natta

13.4.1965

es. rif. N. 231//rl

Conte
Dr. Carlo Faina - Presidente
Amministratore Delegato
Società Montecatini

Sede

Caro Dottore,

ricevo la Sua lettera del 10.4.65. Le confermo che
sono a Sua disposizione per la riunione che Lei propone e che
può fissare per un qualsiasi giorno dopo il 25 aprile, presso la
Sede Montecatini. Nella prossima settimana infatti sarò fuori
Milano.

Cordiali saluti.

Giulio Natta

*Carbelli
C. P. C.*

22.4.1965

Egr. Dr. L. Morandi
Vice Presidente
Società Montecatini

ns. rif. N. 245/rl

S e d e
c. p. c. Prof. G. Mazzanti - Sede

Caro Morandi,

al mio ritorno a Milano ho trovato la tua lettera del 14.4, relativa alle ricerche per la lotta contro la silicosi. Dal contenuto della tua lettera ho l'impressione che tu non sia stato completamente informato del lavoro svolto sia in questo Istituto sia in quello del Prof. Vigliani. Il lavoro infatti riguarda due campi complementari, ciascuno dei quali presenta anche interessi indipendenti.

La sintesi di nuovi polimeri contenenti azoto basico è stata effettuata in questo Istituto con risultati interessanti trattandosi di prodotti completamente nuovi, il cui interesse non si limita al loro impiego per la silicosi. Lo studio del loro impiego per la prevenzione e cura della silico non dipende da noi.

La Clinica del Lavoro ha fatto numerose ricerche usando anche tecniche originali, e non sarebbe corretto da parte della Montecatini utilizzare dei dati confidenziali e non pubblicati della Clinica del Lavoro per iniziare delle ricerche. D'altra parte non si può pretendere che la Clinica del Lavoro faccia delle ricerche per uso esclusivo della Montecatini ~~senza~~ un accordo preliminare.

Io ho cercato di mettere in contatto la Montecatini con il Prof. Vigliani poichè non vorrei, nel caso la Montecatini non dimostri interesse per la cosa, che il Prof. Vigliani si rivolgesse ad altri Enti italiani o americani, con i quali ha già collaborato per altri campi di ricerca.

Per quanto riguarda i risultati preliminare, già di per sé positivi, ho avuto occasione di informarne il Prof. Mazzanti in passato. Una ulteriore occasione a potrà avere lunedì prossimo e lo metterò al corrente anche degli sviluppi più recenti.

Cordiali saluti.

Giulio Natta

12.4.1965

Egr. Dr. L. MORANDI
Vice Presidente
Società Montecatini
S e d e

Caro Morandi,

ho avuto occasione in passato di parlarti delle ricerche effettuate da noi e dal Prof. Vigliani della Clinica del Lavoro sull'impiego di alti polimeri nella lotta contro la silicosi.

Su questo argomento, del quale si è interessato personalmente nel maggio scorso il Dr. Faina al quale ho trasmesso alcuni dati relativi alle proposte di brevetti, sarò lieto di parlarti nella prossima occasione che avrò di incontrarti.

Molti cordiali saluti.

Giulio Natta

All/

8.6.1965

Chiar. mo Prof. V. Caglioti
Presidente del Consiglio Nazionale
delle Ricerche
Piazzale delle Scienze 7

ns. rif. N. 353/rl

R o m a

Caro Caglioti,

come ti avevo già accennato nelle mie lettere del 4.4.1963 e del 23.12.1964, relativa all'impiego di alti polimeri per la prevenzione e la cura della silicosi (studio effettuato in collaborazione con la Clinica del Lavoro), desidero informarti che sono stati sintetizzati nel nostro Istituto dei nuovi polimeri che possono essere brevettati anche indipendentemente dall'impiego farmacologico sopracitato.

A tale ricerca ha collaborato del personale del CNR, Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole, il Dr. Paolo Ferruti.

Poichè la brevettazione dell'invenzione richiede un notevole lavoro di carattere anche legale da parte di competenti, e dato che l'Italia difetta di Uffici Brevetti veramente competenti nel campo chimico, mi sono rivolto per consigli all'Ufficio Brevetti della Società Montecatini, il quale non solo ha esaminato la letteratura brevettuale sull'argomento, dichiarandolo brevettabile, ma si è dichiarato disposto ad aiutarci nella preparazione e deposito dei relativi brevetti.

I brevetti verrebbero presi a nome del CNR, indicando i nominativi degli inventori. Gli autori e gli argomenti sono i seguenti:

- a) G. Natta, F. Danusso, P. Ferruti - Poli-p-vinil-dimetilanilina e poli-p-vinil-dimetilanilina-N-ossido;
- b) G. Natta, F. Danusso, P. Ferruti - Nuove poliacrilammidi N-sostituite idrosolubili amorfe e cristalline, aventi carattere spiccatamente basico, per la presenza di un sostituito beta (4-morfolin) etilico;
- c) G. Natta, F. Danusso, P. Ferruti - Ottenimento di N-vinilammine attraverso corrispondente amminale, ed in particolare della N-vinilmorfolina.

La Montecatini sarebbe disposta ad occuparsi gratuitamente della cosa, chiedendo per contropartita una opzione sull'eventuale acquisto del brevetto, nel caso che risultasse interessante la loro applicazione.

Enisco alla presente lo schema di accordo proposto dall'Ufficio Brevetti Montecatini. Se sei d'accordo, io sarei del parere di accettare l'offerta.

Cordiali saluti.

All/

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

ANONIMA - CAPITALE VERSATO L. 180.000.000.000

MILANO

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
SECTORE STUDI, PROGETTAZIONI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

Preg.mo Signor
Prof. Giulio Natta
Direttore dell'Istituto di
Chimica Industriale del
Politecnico di
M I L A N O
Piazza Leonardo da Vinci, 32

MILANO, 1° Giugno 1965

Si prega indirizzare a: } Montecatini BREV
Please reply to: } Largo G. Donegani, 1-2
} Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

BREVLEG FER/mm

Na. rif. (106/194)

Vo. rif.:

Your ref.:

Our ref.:

2083

Illustre Professore,

ci riferiamo alla Sua lettera del 30 Aprile scorso indirizzata all'Ing. de Varda per informarla che abbiamo esaminato in dettaglio il problema da Lei sottopostoci e relativo alla possibile brevettazione di nuovi alti polimeri, interessanti anche la prevenzione e la cura della silicosi.

Da tale studio è emerso inconfutabilmente che l'invenzione deve essere attribuita, nella sua titolarità, al C.N.R. in nome e per conto del quale, quindi, la brevettazione stessa dovrebbe essere effettuata.

La Montecatini, e in particolare i Servizi Brevetti, sono pronti ad offrire tutta la loro collaborazione all'uopo necessaria e in proposito possiamo sin d'ora assicurarla che sono già stati predisposti uno schema di brevettazione e le relative bozze di descrizione.

Per regolarità di procedura sarà, comunque, necessario che il C.N.R. invii una lettera di incarico alla Montecatini-Servizi Brevetti- per autorizzarla ad intraprendere tutti i passi necessari alla brevettazione in nome e per conto del C.N.R. stesso, indicando esplicitamente i nomi dei ricercatori che dovranno figurare come inventori o come coinventori nelle domande di brevetto.

./.

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

Seguito alla lettera Prof. G. Natta del 1° Giugno 1965

- 2 -

In compenso di questo lavoro di "consulenza" e delle spese relative che la nostra Società è disposta ad anticipare, il C.N.R. potrebbe offrire alla Montecatini un diritto di opzione per una licenza a condizioni da convenirsi sui propri diritti brevettuali, diritto di opzione da esercitarsi da Montecatini non appena quest'ultima sarà in grado di valutare adeguatamente i risultati degli studi in corso presso la Clinica del Lavoro e relativi alla applicazione dei polimeri sopra citati alla cura della silicosi.

Per ciò che concerne il contributo inventivo fornito dal Dr. Ferruti ed eventualmente da altri ricercatori, riteniamo che, in base all'impostazione che precede, esso debba essere regolato direttamente tra il C.N.R. e gli interessati escludendo ogni intervento di Montecatini: il che, oltretutto, trova la sua logica e legale giustificazione nella natura dei rapporti contrattuali in vigore tra le parti al momento della realizzazione dell'invenzione in oggetto.

Restiamo in attesa di Sue cortesi indicazioni e Le inviamo i nostri migliori saluti:

"MONTECATINI"

28 luglio 1965

Egr. Prof. Vincenzo Caglioti
Presidente del C.N.R.

R O M A

Piazzale delle Scienze, 7

Incarico alla Soc. Montecatini per la brevettazione, per conto
del C.N.R., di polimeri contenenti azoto amminico

Caro Caglioti,

A seguito delle nostre precedenti intese sulla brevettazione di certi polimeri contenenti azoto amminico, per la prima volta sintetizzati in un laboratorio di questo Istituto con la collaborazione del Dr. Paolo FERRUCCI, nel periodo in cui questi era Ricercatore a contratto C.N.R., allego due lettere di incarico che il C.N.R. dovrebbe rilasciare, timbrate e firmate, alla Soc. Montecatini affinché questa possa effettuare il deposito, per conto del C.N.R., di due dei brevetti previsti.

Con l'occasione il C.N.R. potrà inviare una lettera alla Montecatini nella quale venga precisata la posizione della Montecatini stessa nei confronti del C.N.R.

Tale lettera potrebbe essere concepita nei termini della bozza che allego, che si uniforma ad una precedente lettera della Montecatini a me, di cui allego pure copia per maggiore chiarezza, che mi è stata inviata a conclusione di intese verbali con i responsabili della Società.

Le lettere di incarico per il deposito dei due primi brevetti, qui allegate, potranno dal C.N.R. essere inviate direttamente alla Montecatini - Servizio Brevetti - Largo Donegani 1-2, Milano.

All'atto del ricevimento è già inteso che la Montecatini depositerà immediatamente i testi dei due brevetti, che sono stati già da noi esaminati ed approvati.

Cordiali saluti.

G. Natta

BOZZA di lettera del C.N.R. alla Soc. Montecatini

Brevettazione di nuovi polimeri contenenti azoto amminico sintetizzati nell'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano, con la collaborazione della Sezione I del Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole del C.N.R.

Si allegano alla presente due lettere di incarico per il deposito di due primi brevetti per invenzione industriale rispettivamente dal titolo :

- 1) "Poli-p-vinil-dimetil-anilina-N-ossido e procedimento per la sua preparazione"
- 2) "Nuove poliacrilammidi N-sostituite e procedimento per la loro preparazione"

I testi di questi brevetti, già in Vostre mani, sono stati da Voi stessi con la collaborazione e la approvazione del Prof. Natta e dei ricercatori dell'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano, e del Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole del C.N.R., che hanno partecipato alle ricerche.

Quali inventori vengono da noi designati il Prof. Giulio Natta, il Prof. Ferdinando Danusso e il Dott. Paolo Ferruti.

Con l'occasione e con riferimento ad accordi prospettati per interessamento anche del Prof. Natta, ci dichiariamo d'accordo su quanto segue.

La titolarità dei suddetti brevetti deve essere attribuita a questo C.N.R., in nome e per conto del quale la brevettazione deve essere effettuata.

Il C.N.R. accetta all'uopo la collaborazione del Servizio Brevetti della Società Montecatini, che provvederà anche alla stesura definitiva dei testi dei brevetti e alle necessarie ricerche bibliografiche con la collaborazione e l'approvazione dei Ricercatori i cui risultati hanno portato alle brevettazioni stesse.

In compenso di questo lavoro di "consulenza" e delle spese della brevettazione, che verranno anticipate tutte dalla Soc. Montecatini, questo C.N.R. offre alla Montecatini stessa un diritto di opzione, per una licenza a condizioni da convenirsi, sui propri diritti brevettuali.

Naturalmente spetterà a questo C.N.R. di regolare direttamente con gli inventori qualunque questione relativa al contributo inventivo da essi fornito, nell'ambito dei rapporti già esistenti tra questo C.N.R. e gli inventori stessi.

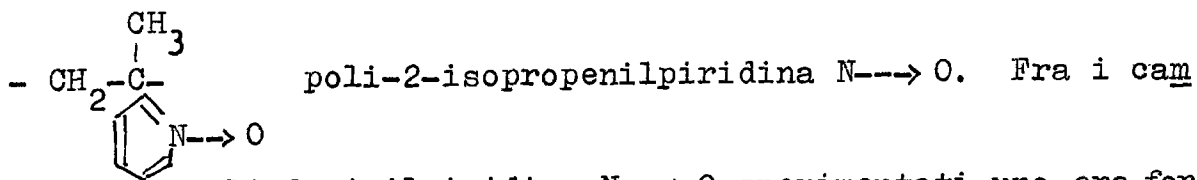
Ricerca *Carletta* *Chisari* *Lucas* *ovide*

BLOCCO DELL'AZIONE CITOLESIVA DELLA SILICE MEDIANTE
POLIMERI SINTETICI DIVERSI, CONTENENTI IL GRUPPO N --> O

P r e m e s s a

La ricerca di sostanze sia naturali sia sintetiche in grado di neutralizzare la tossicità della silice in vivo od in vitro ha portato ad investigare i campi più disparati, da alcuni metalli (Al, Fe, Au) e relativi ossidi o sali (1, 2, 3, 4, 5 *int. al*) a composti organici azotati micromolecolari per lo più eterociclici, a bassi polimeri (6, 7, 8, 9) ed infine a certe sostanze macromolecolari vere e proprie (10, 11, 12, 13). Alcuni fra i composti sopra citati furono usati solamente in vivo, altri solamente in vitro, altri ancora rivelatisi attivi in vitro furono poi sperimentati sull'animale con risultati più o meno soddisfacenti: nel presente articolo ci si è limitati a descrivere sperimentazioni in vitro su culture di macrofagi. Questo tipo di sperimentazione ci è parso giustificato quale test dell'attività antisilicotigena dal momento che molti Autori riconoscono nella lisi del macrofago un fattore di basilare importanza nell'etiopatogenesi della silicosi (—————). D'altra parte si è dimostrato che l'attività antisilicotigena di molte sostanze di natura chimica diversa è strettamente legata alla loro capacità di proteggere la cellula fagocitante dall'azione lesiva della particella silicea (6, 7, 10, 11, 12, 13).

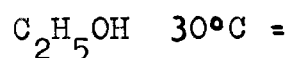
Fra le sostanze sopra ricordate, di gran lunga la più promettente è risultata essere la polivinilpiridina N→O; noi abbiamo reinvestigato questo campo, riscontrando protezione simile, con variazioni di scarso rilievo dovute probabilmente al P.M. diverso, sia con l'isomero Poli-2-vinilpiridina N→O, sia con gli isomeri poli-3- e poli-4-vinilpiridina N→O; uguali caratteristiche presenta il composto



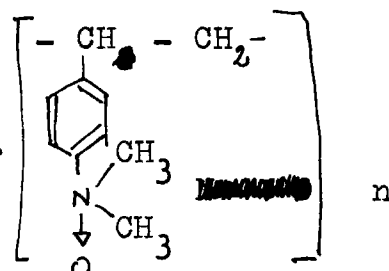
pioni di poli-2-vinilpiridina N→O sperimentati uno era fornito gentilmente dal Prof. Schilpköter. Il fatto che nè isomeria, nè sostituenti presentassero un'influenza decisiva ci è parso importante e ci ha spinto a considerare che fosse sufficiente la presenza del gruppo N→O per conferire attività protettiva ad un polimero di sufficientemente alto P.M.

Affinchè l'ipotesi sopraddetta fosse ragionevolmente verificata era necessario esaminare e confrontare l'attività di polimeri il cui gruppo amminico terziario ossidato appartenesse a categorie diverse e soprattutto non facesse parte di un sistema eterociclico come nel caso delle polivinilpiridine e derivati. Questo ha portato alla ^{derivazione} ~~convenienza~~ di sintetizzare ^{nuovi} polimeri, ^{per cui alcuni nomi} non ancora descritti neppure nella letteratura chimica.

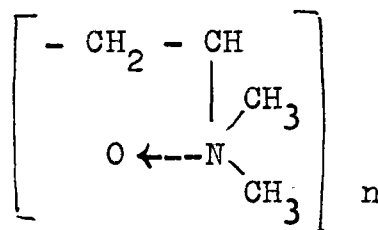
{Anno?}

Materiali sintetizzati e provati1) Poli-para-dimetilaminastirolo N--> O

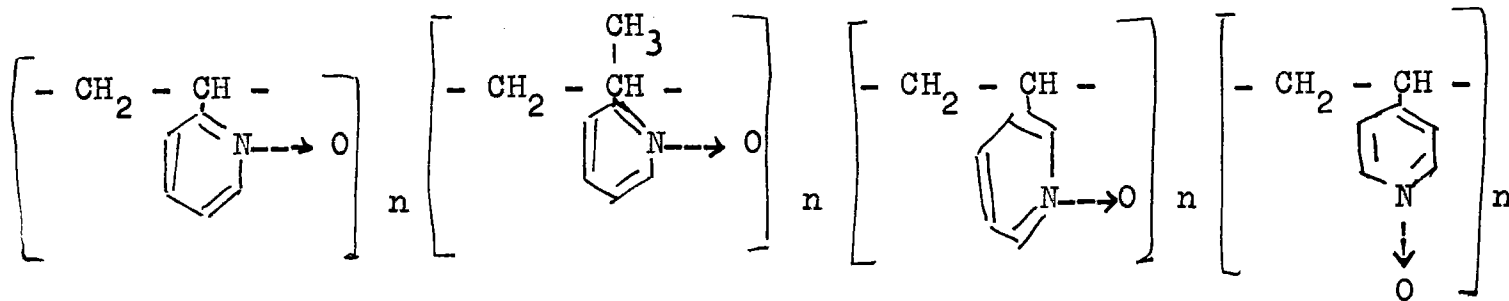
100 cc/gr



E' una polvere rosa solubile in acqua e in alcoli inferiori, fino a C₄, ma insolubile in altri solventi organici. La sua struttura, per la presenza di un anello aromatico, richiama ancora sia pure lontanamente quella di una PVPNO.

2) Polivinildimetilamina N--> O

E' una polvere di colore giallo chiaro, solubile in acqua fredda da cui riprecipita per riscaldamento, e solubile negli alcoli. Ottenuta per N-ossidazione di una polivinildimetilamina di $[\eta]$ C₂H₅OH 30°C = 0,05 100 cc/gr è a peso molecolare relativamente basso.

3) Isomeri di Polivinilpiridina N--> O

Poli-2-vinilpiridina N--> O

Poli-2-isopropenilpiridina N--> O

Poli-3-vinilpiridina N--> O

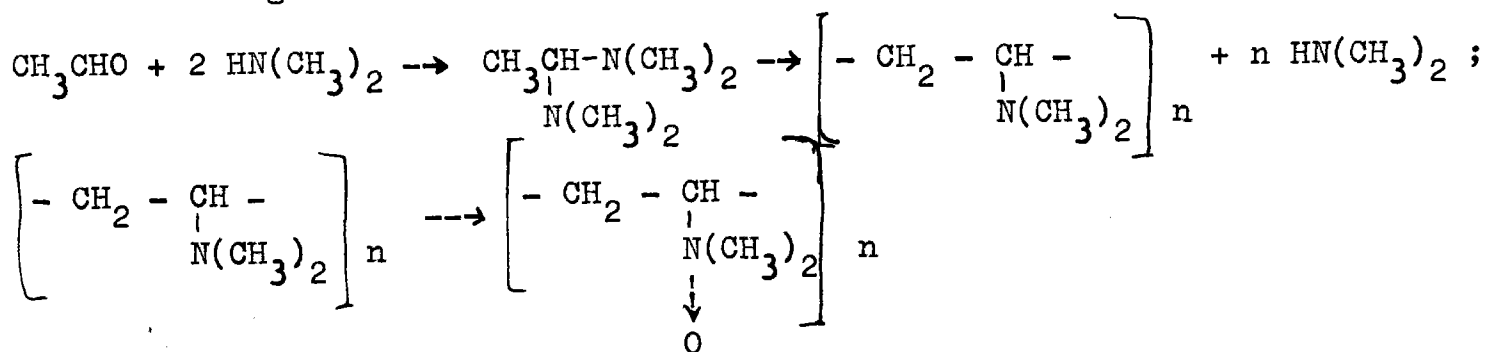
Poli-4-vinilpiridina N--> O

la reazione 3 di polimerizzazione è stata eseguita in blocco con iniziatori radicalici classici. Il polimero può essere purificato per dissoluzione in benzolo e precipitazione con eccesso di n-eptano.

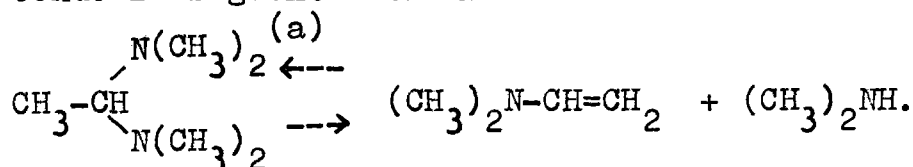
Per quanto riguarda la reazione di N-ossidazione si operava nel modo seguente :

ad 1 gr di polimero sciolto in 9 cc di ac. acetico glaciale si aggiungevano 2 cc di H_2O_2 30% e la miscela, agitata, era posta a $55^\circ C$ per 25'. Al termine di questo tempo un campione versato in acqua alcalinizzata non dava precipitato. Il grezzo di reazione veniva versato in acetone addizionato di H_2SO_4 in ragione di 4 cc di acido concentrato per 100 cc di solvente: precipitava il solfato del polimero. Questo dopo prolungato lavaggio con acetone fresco era sciolto in acqua e trattato con $Ba(OH)_2$ fino ad alcalinità; si gorgogliava poi nella soluzione un eccesso di CO_2 ed infine si evaporava dopo filtrazione di $BaSO_4$ e $BaCO_3$ insolubili. Il polimero, seccato sotto vuoto di 0,1 mm Hg, era purificato ripetutamente per dissoluzione in alcool isopropilico e precipitazione con un largo eccesso di n-eptano.

c) La polivinil^{dimetilammmonia}~~piridina~~ (N \rightarrow O) era ottenuta mediante le seguenti reazioni :



La dimetilammina era condensata con acetaldeide in presenza di Ca O, in soluzione di tetralina. Il prodotto che in queste condizioni si ottiene è stato riconosciuto come 1,1' di-(dimetilamino)-etano (mediante prove chimiche e la struttura è stata confermata mediante N.M.R.) Questa sostanza, ed in generale (come sembra da lavori strettamente chimici in corso di svolgimento) ~~tutti~~ gli 1,1' diammino-etani sono però in equilibrio con una piccola quantità di composto vinilico, dissociandosi secondo il seguente schema :



Subiscono quindi parecchie reazioni tipiche di un doppio legame, quali idrogenazione a bassa temperatura e polimerizzazione. A t° ambiente si è riconosciuto che almeno il 99,9% è presente in forma associata, ma reazioni che consumino il composto vinilico spostano l'equilibrio (a) verso destra: ne consegue che riesce possibile con catalizzatori opportuni (acidi non generalizzati, acqua, I₂, CH₃I) ottenere polimeri vinilici da tali sostanze, che apparentemente non sono neanche ~~monomeri~~.

La dimetilvinilammina, monomero, è citata in 15), ma i dati sono scarsi e poco attendibili; il polimero non è descritto nella letteratura chimica fino ai nostri giorni.

La polivinildimetilammina è una polvere gialla solubile in acidi acquosi, alcoli, benzolo; i campioni finora ottenuti hanno viscosità intrinseche dell'ordine di

analisi
elementare
di ...
a 14-20

in alcool etilico

7.

0,05 100 cc/gr: sono quindi a peso molecolare non ~~tro~~^{molto} ~~po~~ elevato.

La reazione di N-ossidazione è in tutto analoga a quella scritta per il polimero precedente, differisce però l'isolamento del prodotto in quanto la polivinildimetilammina $N \rightarrow O$ è facilmente estraibile con alcool n-butilico da soluzioni acquose ricche di sali. Pertanto la miscela di reazione si versa in NaOH al 25% e si estrae due volte con alcool n-butilico. Gli estratti riuniti si seccano su $MgSO_4$ ed il solvente si evapora: il polimero può essere lavato con n-eptano, ma per lo più non si ottengono risultati molto buoni se si tenta di purificarlo precipitandolo con eccesso di questo da una soluzione in alcool n-butilico.

1) T. Tamikado etc. Macr. Ch.

2) Overberger, Marwel & C. JACS, 68, 736 (1946)

3) J.R. Geigy C.A. 54 P 20877/f.

Questi composti sono già descritti in letteratura.

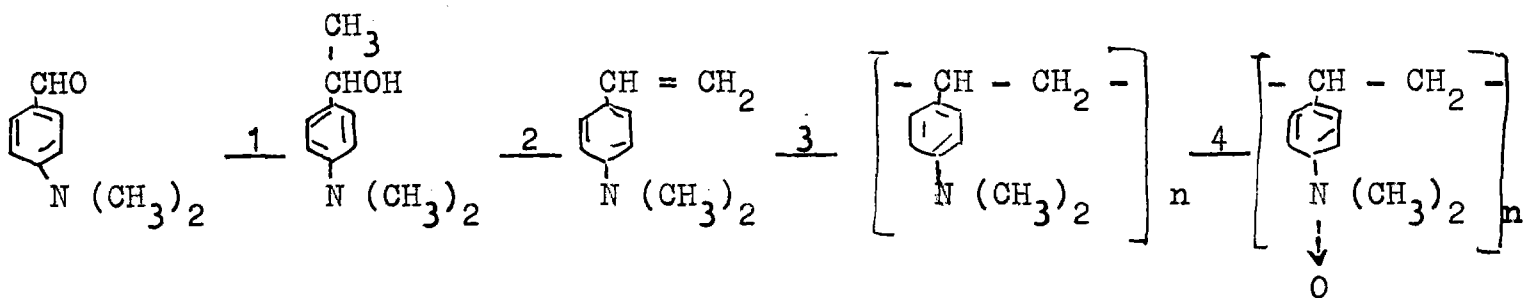
Materiali e Metodi

1) Preparazione dei polimeri.

Se si esclude un campione di Poli-2-vinilpiridina N \rightarrow O ottenuta polimerizzando il corrispondente monomero, si è sempre preferito eseguire la reazione di N-ossidazione su polimeri preformati: nel caso di gruppi amminici non eterociclici le condizioni non sono tanto drastiche da minacciare lo scheletro idrocarburico dei polimeri; nel caso invece delle polivinilpiridine è lecito supporre qualche degradazione.

a) Le polivinilpiridine venivano N-ossidate secondo le modalità descritte in (14) per la 2- (β -idrossi) etilpiridina. Lo stesso articolo era seguito per preparare il monomero 2-vinilpiridina N \rightarrow O.

b) Il poli-para-dimetilaminostirolo N \rightarrow O veniva ottenuto attraverso le seguenti reazioni :



I primi tre passaggi erano eseguiti come descritto in (15) ~~14~~, a parte alcune modifiche: la reazione 2 è stata condotta non per semplice distillazione, processo assai poco conveniente, ma su allumina a 350°C e 20 mm Hg;

./.

2) Sperimentazione nelle cellule

a) Culture

Ogni esperimento era condotto impiegando culture di macrofagi peritoneali di cavia allestite, con opportune modifiche, secondo le tecniche precedentemente descritte (~~Pomales Lebròn e Stinebring, 1957; Stinebring, 1957, (17, 18)~~ ~~Stinebring and Kessel, 1959~~). L'animale da esperimento era iniettato nella cavità peritoneale con soluzione di caseinato sodico in fisiologica all'1,2%: dopo 3-4-5 giorni veniva sacrificato, e la cavità peritoneale lavata con soluzione di Hanks contenente eparina (1:20.000) dopo essere stata aperta asetticamente.

La sospensione omogenea di macrofagi contenente circa $1-10^6$ cellule/cc veniva distribuita in appositi tubi di cultura Porter e incubata a 37°C per 2h. Ogni Porter conteneva 1 cc di sospensione.

b) Trattamento con polimeri

I polimeri impiegati venivano sciolti nello stesso liquido di cultura in ragione di 1000 μ gr/cc. Le soluzioni rinnovate ogni volta erano aggiunte direttamente alla sospensione cellulare prima dell'allestimento della cultura, in modo da raggiungere una concentrazione finale di 100 γ /cc.

In alcuni esperimenti il polimero veniva incubato con la cultura per circa 2h e poi accuratamente dilavato prima del trattamento con silice, in altri il polimero veniva rinnovato al momento del trattamento con la silice e in successivi cambiamenti di liquido di cultura

in modo che fosse presente per tutta la durata dell' e sperimento.

c) Trattamento con silice

La silice impiegata nelle prove era tridimite trattata con HF in particelle di dimensioni variabili da $0,5 \mu$ a 5μ con grande prevalenza numerica di particelle intorno al μ preparata secondo le metodiche descritte da Oc cella e Maddalon (n. preparazione 53 M) (19)

Le particelle venivano sospese in liquido di cultura co stituito da Hanks + streptomicina Glaxo ($100 \gamma / \text{cc}$) + penicillina G (Glaxo) ($100 \text{ U.I.} / \text{cc}$) e da 5 parti su 100 di soluzioni tampone fosfati secondo Sörenson per au mentare il potere tampone della soluzione Hanks.

La sospensione agitata a lungo in agitatore meccanico veniva direttamente aggiunta alla cultura in ragione di $300 \gamma / \text{cc}$.

d) Saggio dell'attività del polimero

Precedenti pubblicazioni hanno dimostrato che nelle con dizioni descritte la lisi del macrofago ad opera della particella silicea inizia nella prima ora e si comple ta in tempi variabili da 3-5 h dalla fagocitosi.

I nostri esperimenti sono stati prolungati fino a 21 - 22 ore dopo l'ingestione della silice da parte dei ma crofagi.

La capacità protettiva del polimero veniva saggiata me diante l'osservazione diretta della cultura e più accu ratamente, mediante preparati ottenuti da cellule col tivate su coprioggetti introdotti nel tubo di cultura

all'inizio dell'esperimento e successivamente asportati ad intervalli stabiliti e colorati con metodo May Grünwald Giemsa.

L'osservazione morfologica veniva poi convalidata dal dosaggio dell'ac. lattico, preso quale indice delle condizioni metaboliche e quindi della sopravvivenza delle cellule in cultura.

La determinazione quantitativa dell'ac. lattico era eseguita sul supernatante della cultura che ad intervalli stabiliti veniva sostituito, deproteizzato con ac. perclorico al 30% e conservato fino al dosaggio.

Per il dosaggio ci si è serviti del metodo enzimatico di Horn e Bruns (²⁰~~1936~~) opportunamente modificato per renderlo utilizzabile anche per campioni contenenti valori molto bassi di ac. lattico (~~Kessel Monaco Marchi~~ (21)).
~~sio~~

Risultati e discussione

Ripetuti esperimenti eseguiti con l'impiego della poli-2-isopropenilpiridina N \rightarrow O e dei tre isomeri della polivinilpiridina N \rightarrow O hanno dimostrato che si può ottenere protezione con tutti e quattro i composti citati. La tabella I illustra il grado di attività protettiva in diverse condizioni di esperimento : nelle condizioni di esperimento A il polimero è stato a contatto con le cellule soltanto nel periodo di incubazione che precedeva il trattamento con tridimite, e successivamente dilavato, mentre nelle condizioni di esperimento B il polimero è stato tenuto a contatto delle cellule per l'intera durata dell'esperimento stesso. Si nota

che nelle condizioni B tutti i polimeri presentano elevato potere protettore, con minime variazioni da un isomero all'altro, mentre nelle condizioni A alcuni, e precisamente la poli-2-isopropenilpiridina $N \rightarrow O$ e la poli-3-vinilpiridina $N \rightarrow O$, non presentano attività protettiva.

E' tuttavia opportuno rilevare che questi due polimeri hanno peso molecolare assai più basso degli altri, come è chiaramente indicato dai valori di viscosità intrinseca (legata al P.M. dalla nota formula ~~.....~~ $[\eta] = K M^a$); ed è presumibile che la grandezza molecolare abbia interferito con l'attività del polimero, in quanto essa può costituire un fattore di capitale importanza nel condizionare il passaggio del polimero attraverso la membrana cellulare, e quindi il suo immagazzinamento.

Il comportamento anomalo dei due polimeri citati, nelle condizioni sperimentali A, non ci sembra perciò molto significativo perchè è lecito supporre che sostanze della loro grandezza molecolare o non siano immagazzinate da parte della cellula in quantità sufficiente, o il loro immagazzinamento richieda tempi molto più lunghi.

Questi esperimenti dimostrano quindi che l'attività antisilicotigena scoperta da Schlipköter e coll. (10, 11, 12, 13) per quanto riguarda la poli-2-vinilpiridina $N \rightarrow O$ non è legata specificamente a quella sostanza, dal momento che polimeri di struttura simile presentano un'attività che, almeno in vitro, dà risultati analoghi a quelli ottenuti da Schlipköter e coll. Tuttavia la prova decisiva che l'attività liticoprotettiva è riscontrabile in un'ampia classe di composti chimici ci viene offerta dai successivi esperimenti eseguiti con polimeri di struttura molto diversa dai pre

cedenti, la cui sola ^{caratteristica} costante è la presenza del gruppo funzionale $N \rightarrow O$. Questi polimeri sono tutti solubili e pertanto facilmente somministrabili.

I grafici ^{di Fig. 1 e Fig. 2)} ~~MAA2~~ sono esplicativi della capacità protettiva di tali sostanze.

Si nota infatti che il metabolismo delle culture trattate con silice e polimero è quasi completamente sovrapponibile al metabolismo delle culture controllo con e senza polimero.

Numerose prove hanno dato risultati riproducibili anche riducendo la dose a valori $<$ di $100 \gamma / \text{cc}$.

La figura ~~MAA2~~ 3 dimostra che la protezione non è dovuta ad una inibizione della fagocitosi bensì alla capacità della cellula di mantenere inalterate le proprie strutture morfologiche ed il proprio corredo biochimico dopo aver inglobato dosi rilevanti di tridimite quando in cultura sia presente un polimero con gruppo funzionale $N \rightarrow O$.

I risultati confermano quanto ipotizzato osservando la struttura della poli-2-vinilpiridina $N \rightarrow O$ ~~usabile~~. In fatti la sua attività protettiva non poteva che risiedere nel gruppo amminico terziario ossidato, perchè la relativa inerzia chimica della catena idrocarburica già a priori escludeva che ad essa fosse imputabile tale attività, come del resto è dimostrato dal fatto che non basta un qualsiasi polimero vinilico solubile in acqua per proteggere le cellule. Restava però da vedere se qualunque ammina terziaria ossidata, resa polimerica, agisse, oppure se fosse necessaria la particolare struttura della poli-2-vinilpiridina $N \rightarrow O$ Ossido o almeno la presenza di un anello eterociclico, una volta verificata la sostanziale equivalenza dei quattro deriva

ti presi in esame.

I polimeri di nuova sintesi da noi provati, e la loro attività pari se non superiore a quella delle polivinilpiridine N-ossidi suggeriscono che la presenza del gruppo N-ossido sia sufficiente a tale scopo indipendentemente dal resto della molecola, purchè la sostanza sia un altro polimero e, naturalmente, non siano presenti altri gruppi di funzionalità spiccata in grado di togliere al gruppo $N \rightarrow O$ le sue caratteristiche chimiche attraverso interazioni intramolecolari. Infatti la polivinildimetilammina ed il poliparadimetilamminostirolo, con la polivinilpiridina, sono esempi delle tre classi fondamentali di ammine terziarie: le alifatiche, le aromatiche, le eterocicliche; gli N-ossidi che da loro derivano, per quanto diversi, ~~è rispetto a di dimostrano~~ ~~ca~~, hanno dimostrato una tale concordanza di attività protettiva da lasciare scarsi dubbi in proposito.

E' opportuno infine considerare che la possibilità di ottenere protezione con una vasta classe di polimeri non ha soltanto interesse teorico. Infatti nel corso dei nostri esperimenti si è osservato che la grandezza molecolare è fattore essenziale nel conferire al polimero un'attività costante: ma nel caso della poli-2-vinilpiridina N-ossido risulta difficile ottenere preparazioni riproducibili, che invariabilmente presentino i requisiti richiesti, a causa delle drastiche condizioni di N-ossidazione che causano una degradazione considerevole.

La possibilità di avere a disposizione una più estesa gamma di polimeri attivi permetterà in un futuro molto prossimo di ottenere sostanze con attività antisilicotigena dotate di caratteristiche superiori a quelle dei materiali finora conosciuti.

Bibliografia

- 1) Denny J.J., Robson W.D. and Irwin D.A. (1937)
Canad. Med. Ass. 37 1 (1937)
- 2) King E.I., Write B.M., Rey S.C., Harrison C.V., ~~W.A.A.C.C.A.~~
Brit. Industr. Med., 7 27 (1950)
- 3) King E.I., Harrison C.V., Mohanty G.P., Yoganathare M., ~~(1958)~~
J. Path. Bact. 75 429 (1958)
- 4) Schepers G.W.H. - Mc Intyre Research Foundation - Proceedings
Vol. 9 (1958)
- 5) CECA, Alta Autorità (1961): Etudes de Physiologie, 28 et
Pathologie du travail
- 6) Marks J. (1957) Brit.J. Ind. Med. 14 81
- 7) Marks, J., James, D.M., Morris, T.G., (1958) 15 1
- 8) Marks, J., (1959) Brit J. Ind. Med. 16 166
- 9) James D.M., Morris T.G., Marks J. (1960) Brit J. Ind. Med.
17 36
- 10) Schlipkötter H.W. e Brockhams A (1960): Dtsch., Med, Wschr.,
85 920 e 933
- 11) Schlipkötter H.W. e Brockhams A (1961): Klin., Wschr, 39, 1182
- 12) Schlipkötter H.W. e Brockhams A (1963): Fortschritte der IV
Internat, Stablungentagung 3-5 April in Münster - Niederreheinische
Druckerei Gmbtt, Dinslaken, pag. 397
- 13) Schlipkötter H.W., Dolgner R. e Brockhams A. (1963): Dtsch. Med.
Wschr, 88 1895
- 14) T. Tamikado etc. Makr. Ch. Band L p. 244 (1964)
- 15) Overberger, Marwel & C., JACS, 68, 736 (1946)
- 16) J.R. Geigy, C.A. 54 P. 20877 4.

- 17) Pomales - Lebron, A. and Stinebring, W.R. (1957)
Proc. Soc. exp. Bid., N.Y. 94 78
- 18) Stinebring, W.R. e Kessel, R.W.I. (1959)
Proc. Soc. exp. Bid., N.Y., 101 412
- 19) Onella, E. e Maddalon, G. (1961) Med. di lavoro, 52 382
- 20) Horn, H.D. e Bruns, F.H., (1956) Biochim. Biophys. Acta,
21 378
- 21) Kessel, R.W.I., Monaco L. e Marchisio M.A., (1963) Brit. J.
Exper. path., 44 351

Didascalie

Tab. 1 : Attività protettiva dei derivati polimerici della vinil piridina saggiati "in vitro" in cultura di macrofogi.

Esperimento A = somministrazione del polimero alla cellula, lavaggio prima del trattamento con tridimite

Esperimento B = polimero presente nel liquido di cultura per tutto il tempo di esperimento.

Fig. 1 - Produzione di a. lattico dei macrofogi peritoneali di cavia - Aerobiosi.

I valori di a. lattico prodotti da cultura protetta con poli para dimetil aminostirolo N \rightarrow 0 μ

riferiscono sia alle condizioni di Esperimento A che alle condizioni di Esperimento B, in quanto i relativi grafici sono sovrapponibili.

Fig. 2 - Produzione di a. lattico dei macrofogi peritoneali di cavia. Aerobiosi.

I valori di a. lattico prodotti da cultura protetta con poli vinil dimetil ammina N \rightarrow 0 μ

riferiscono sia alle condizioni di Esperimento A che alle condizioni di Esperimento B.

TABELLA 1
 ^^^^^^^^^

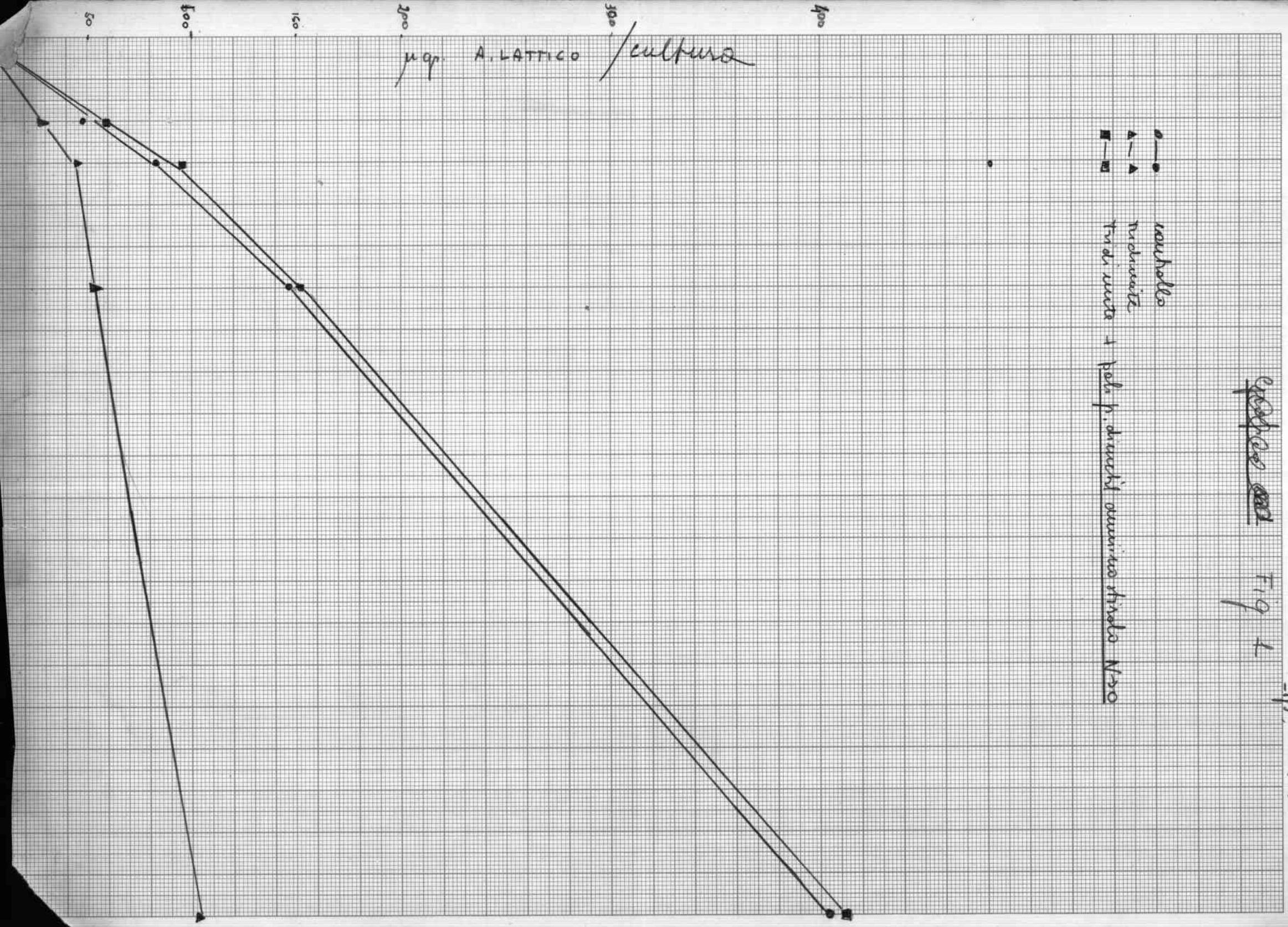
Confronto dell'attività litico protettiva di vari polimeri collegati con la poli-2-vinil-piridina.

	Viscosità $[\eta]$ 30°C in C_2H_5OH 95%	Esp. A	Esp. B
poli 2 vinil piridina N - ossido <u>isotattico</u>	0,38	++++	++++
poli 2 vinil piridina - <u>atattico</u> (da monomero N-ossidato)	0,93	++++	++++
poli 2 isopropenil piridina N-ossido	< 0,1	-	++++
poli 3 vinil piridina N-ossido	< 0,1	-	+++
poli 4 vinil piridina N-ossido	-	++++	++++

~~Graph~~ Fig. 1

○—○ non-hydrolyzed
 ▲—▲ hydrolyzed
 ■—■ Trid. muta + pol. p. directi acuminata rhinola N-20

μ gr. A. LATTICO / cultura



~~Graph 2~~ Fig 2

○ — ○ Cartholite
 ▲ — ▲ Inorganic
 □ — □ Polivirasil at water assume $N \rightarrow 0$

μ_{gr} . A. LATTICO / culture

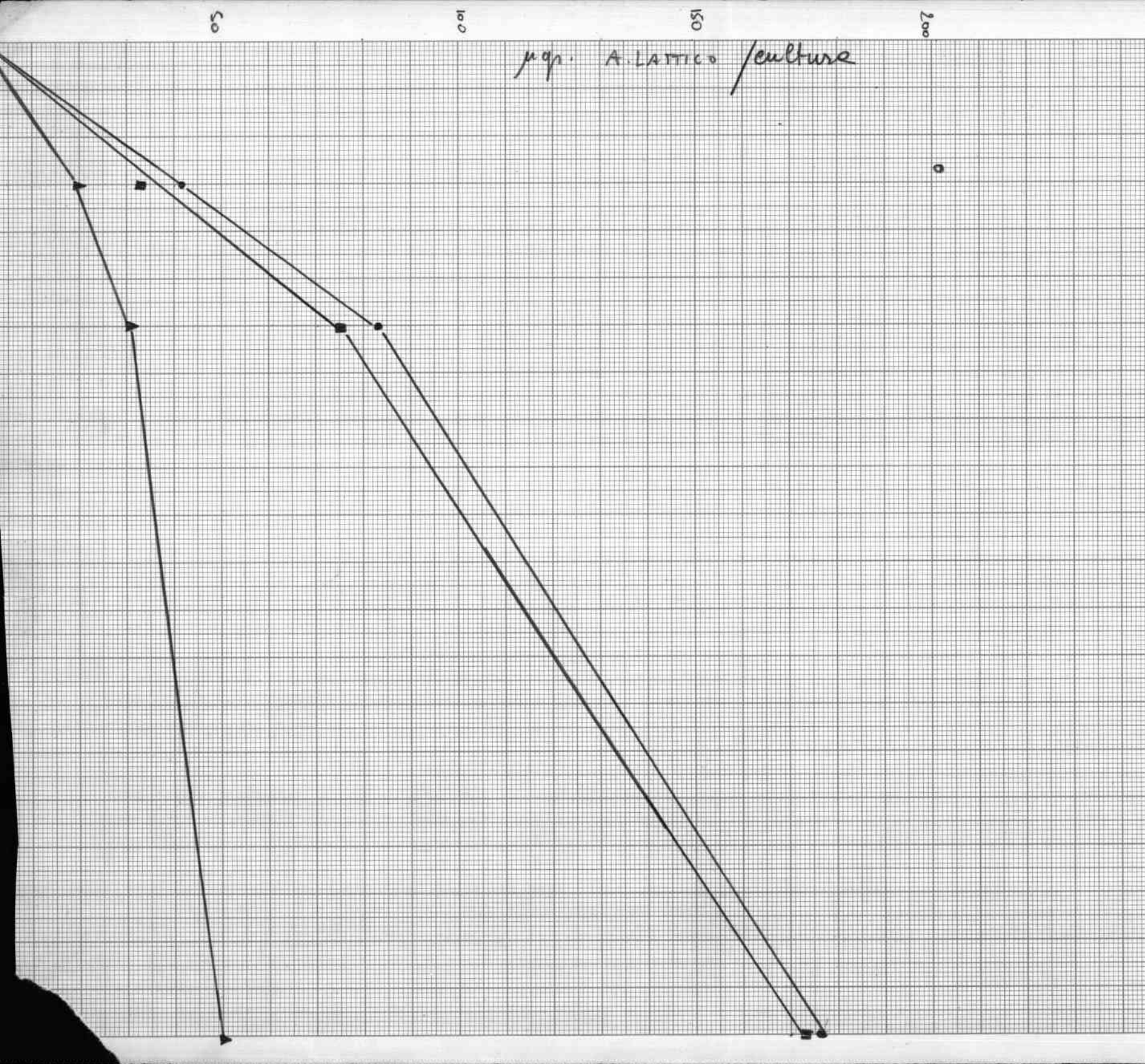


Fig 3.

Fotografie nite a questo in
corro di stampa-

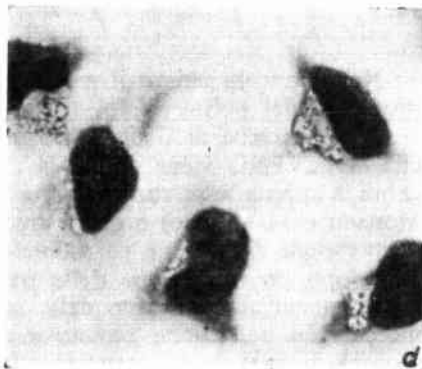
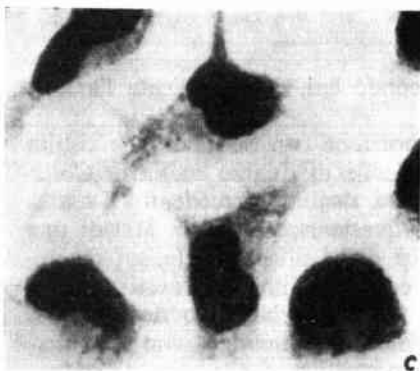
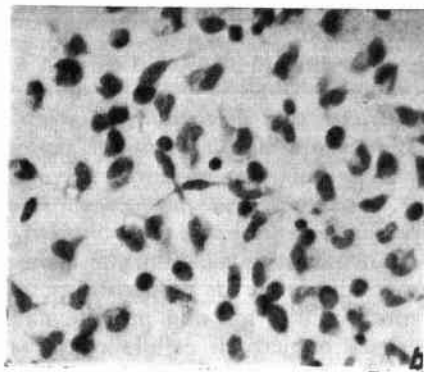
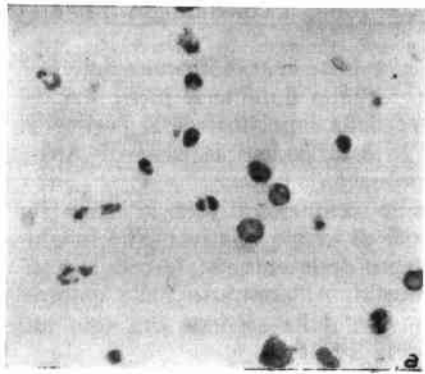


Fig 3 Aspetto morfologico di macrofagi peritoneali
di cone coltivate in vitro. ove presente il
polimero era in concentrazione costante per tutto il
tempo di esperimento -

a) cultura incubata con tracciante

b) cultura incubata con tracciante + polimero

c) particolari di cultura controllo incubata con solo polimero

d) " " di cultura incubata con polimero + tracciante



*Carbelle ricerca
Invenzione*

Roma
POSTA: PIAZZALE DELLE SCIENZE, 7 - ROMA
TELEGRAFO: CORICERCHE - ROMA
TELEFONO: 490.151

Consiglio Nazionale delle Ricerche
Ufficio Affari Generali e Ordinamento
Reparto III

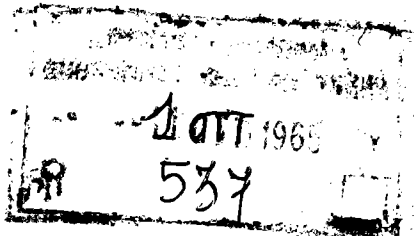
Posita

Prot. N. 22/20750-AG

Allegati

1

OGGETTO Prof. Giulio Natta- e p.c.
Brevettazione nuovi polimeri contenenti azoto amminico.-



- *Al* Prof. Giulio NATTA
Istituto di chimica industriale - Politecnico di
M I L A N O
P.za Leonardo da Vinci, 32

Prof. Ferdinando DANUSSO
Istituto di chimica macromolecolare -
Politecnico di

M I L A N O
P.za Leonardo da Vinci, 32

Dott. Paolo FERRUTI
Istituto di chimica industriale - Politecnico di

M I L A N O
P.za Leonardo da Vinci, 32

Con riferimento alla nota del 28 luglio 1965, relativa all'oggetto, si ha il pregio di comunicare che gli organi direttivi di questo Consiglio hanno espresso parere favorevole alla proposta di garantire al C.N.R. la titolarità mediante brevetto delle seguenti invenzioni:

- a) G. Natta, F. Danusso, P. Ferruti - Poli-p-vinil-dimetilanilina e poli-p-vinil-dimetilanilina-N-ossido;
- b) G. Natta, F. Danusso, P. Ferruti - Nuove poliacrilammidi N-sostituite idrosolubili amorfe e cristalline, aventi carattere spiccatamente basico, per la presenza di un sostituyente beta (4-morfolin) etilico;
- c) G. Natta, F. Danusso, P. Ferruti - Ottenimento di N-vinilammine attraverso corrispondente amminale, ed in particolare della N-vinilmorfolina.



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Gli utili derivanti dall'eventuale sfruttamento dei brevetti sopramenzionati, saranno devoluti nella misura del 50% agli inventori.

Con l'occasione si trasmette in allegato alla S.V., per opportuna conoscenza, copia della lettera inviata in data odierna alla Soc. Montecatini con la quale viene affidato alla Società medesima l'incarico di provvedere, a sua cura e spese, alle pratiche occorrenti per la richiesta di brevetto per le invenzioni di cui ai n. 1 e 2 sopracitati, come contropartita del diritto di opzione riservato alla Società stessa per una licenza sui brevetti in questione.

IL PRESIDENTE

V. Cagliari

RT/gc



Roma 29 SET. 1965

POSTA: PIAZZALE DELLE SCIENZE, 7 - ROMA
TELEGRAFO: CORICERCHE - ROMA
TELEFONO: 490 151

Consiglio Nazionale delle Ricerche

Ufficio Affari Generali e Ordinamento

Posiz.

Prot. N. 02/20751-AG

Allegati

2

Al la MONTECATINI
Società Generale per la
Industria Mineraria e
Chimica
Servizio Brevetti

M I L A N O

L.go G. Donegani, 1/2

OGGETTO Brevettazione di nuovi polimeri contenenti azoto amminico sintetizzati nell'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano, con la collaborazione della Sezione I° del Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole del C.N.R.-

Si allegano alla presente due lettere di incarico per il deposito di due primi brevetti per invenzione industriale rispettivamente dal titolo:

- 1) "Poli-p-vinil-dimetil-anilina-N-ossido e procedimento per la sua preparazione";
- 2) "Nuove poliacrilammidi N-sostituite e procedimento per la loro preparazione".

I testi di questi brevetti, già in Vostre mani, sono stati da Voi stesi con la collaborazione e la approvazione del Prof. Natta e dei ricercatori dell'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano e del Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole del C.N.R., che hanno partecipato alle ricerche.

Quali inventori vengono designati il Prof. Giulio Natta, il Prof. Ferdinando Danusso ed il Dott. Paolo Ferruti.

Con l'occasione e con riferimento ad accordi prospettatici per interessamento anche del Prof. Natta, si precisa quanto segue.



Consiglio Nazionale delle Ricerche

La titolarità dei suddetti brevetti deve essere attribuita a questo C.N.R., in nome e per conto del quale la brevettazione deve essere effettuata.

Il C.N.R. accetta all'uopo la collaborazione del Servizio Brevetti della Società Montecatini, che provvederà anche alla stesura definitiva dei testi dei brevetti ed alle necessarie ricerche bibliografiche con la collaborazione e l'approvazione dei ricercatori che hanno realizzato le invenzioni in questione.

In compenso di questo lavoro di "consulenza", e delle spese per la brevettazione, che verranno anticipate tutte dalla Soc. Montecatini, questo C.N.R. offre alla Montecatini stessa un diritto di opzione, per una licenza a condizioni da convenirsi, sui propri diritti brevettuali.

Naturalmente spetterà a questo C.N.R. di regolare direttamente con gli inventori qualunque questione relativa al contributo inventivo da essi fornito, nell'ambito dei rapporti già esistenti tra questo C.N.R. e gli inventori stessi.

IL PRESIDENTE

V. Cagliari

MONTECATINI

Società Generale per l'Industria Mineraria e Chimica - Anonima - Capitale versato L. 257 miliardi

Sede in Milano Largo Guido Donegani 1-2

DIREZIONE CENTRALE
DEGLI AFFARI GENERALI E BREVETTUALI
SERVIZI BREVETTI

MILANO, 23/9 (?)

Si prege indirizzare a: Montecatini BREV
Please reply to: Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

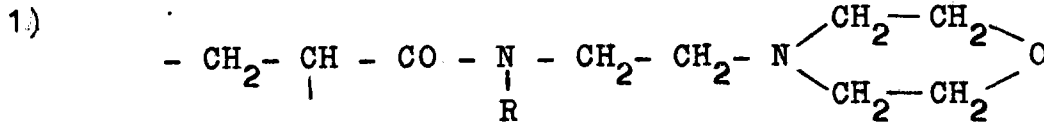
Spett.le
Istituto Chimica Industriale
del Politecnico
P.zza Leonardo da Vinci, 32
M I L A N O

24 SET 1965
2085

BREV/RIPI
SL/glm
espr 9
30/9

Oggetto : Brevetti Montecatini - C.N.R. su nuovi polimeri con gruppi attivi.
Brevetto 2° : "Nuove poliacriloammidi N-sostituite idrosolubili amorfe e cristalline aventi carattere spiccatamente basico"
(ns.rif. Do 427 U/Ric. 339 U/U 583)

Vi preghiamo inviarci ulteriori notizie, per completare i dati degli esempi esplicativi del trovato, sulle caratteristiche chimico-fisiche (ad es. PM ecc.) dei polimeri aventi unità monomeriche:



in cui R é rispettivamente: H, etile, isopropile; in particolare, dei polimeri ottenuti impiegando litio butile, ci interessa una valutazione possibilmente quantitativa della loro cristallinità.

Vogliate pure comunicarci se, dalle Vostre prove, risulta polimerizzabile con litio-butile anche il monomero di formula generale (1) con R = H, ed in caso affermativo descriverci le caratteristiche chimico-fisiche del polimero.

Cordiali saluti.

" B R E V E T T I "

M. Mauer *Mauer*

*Sl

Con la presente Vi comunico che
ai quesiti contenuti nella U.S. C. - -

si è praticamente risposto completando

la borsa del brevetto [#] avente x titolo

"
nuove poli acrilamidi N. sostituite idro-
solubili amorfe e cristalline aventi caratteri
spiccatamente basici" (Vs. rif. Do 427 U/Ric. 339
U/U 583)

e rispedito la borsa medesima all'Ing. Cor-
loui, a cui fu prima di rivolgermi
per ulteriori chiarimenti.

(Fermi)

CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE

IL PRESIDENTE

Roma, 26 Novembre 1965
Prot. n. 0358/Pres.

Passoni

Caro Natta,

rispondo alla tua lettera del 22 novembre u.s., per dirti che ho trasmesso le tre lettere di incarico da te inviatemi alla Soc. Montecatini, debitamente firmate.

Abbiami tuo

V. Caglioti

aff. V. Caglioti

Ch.mo Prof. Giulio NATTA
Ist. di Chimica Industriale
del Politecnico
Piazza Leonardo da Vinci, 32
M I L A N O

*Cartella
Silicon*

5.10.1965

Vs. rif. : BREV/RIPI
SL/gim

Spett.
Società Montecatini
Servizio Brevetti

ns. rif. N. 2085/rl

S e d e

Oggetto : Brevetti Montecatini-CNR su nuovi polimeri con
gruppi attivi.
Brevetto 2^o : "Nuove poliacriloammidi N-sostituite
idrosolubili amorfe e cristalline aventi carattere
spiccatamente basico"
(Vs. rif. Do. 427 U/Ric. 339/U/U 583)

Con riferimento alla Vostra ultima lettera
relativa al Brevetto in oggetto, desideriamo informarVi che
ai quesiti contenuti in detta lettera abbiamo praticamente
risposto completando la bozza del brevetto sopracitato e
rispedendo la bozza all'Ing. Carloni, al quale Vi preghiamo
di rivolgerVi per ulteriori chiarimenti.

I migliori saluti.

(Prof. G. Natta)

mpu

Ch.mo
Prof. VINCENZO CAGLIOTI
Presidente del Consiglio
Nazionale delle Ricerche
R O M A
Piazzale delle Scienze, 7

Brevetti di proprietà C.N.R. depositati a cura della Montecatini S.p.A.

Caro Caglioti,

in seguito agli accordi a suo tempo presi dal C.N.R. con il Servizio Brevetti della Soc. Montecatini, quest'ultimo ha consentito ad occuparsi della brevettazione di alcuni nuovi polimeri contenenti azoto, che erano stati preparati in questo Istituto con la collaborazione del Dr. Ferruti, Ricercatore del Centro Macromolecole presso la mia Sezione fino al 31.5.65.

Gli accordi erano stati presi per tre ricerche, di cui Ti ho trasmesso a tuo tempo le denominazioni precise e delle quali vi è menzione nell'accordo già stipulato tra C.N.R. e Montecatini. Le prime due ricerche hanno dato luogo ciascuna ad un solo brevetto, che è già stato depositato dalla Montecatini con una Vostra esplicita lettera d'incarico, da Voi firmata in aggiunta al contratto-base.

La brevettazione relativa alla terza ricerca, indicata in detto contratto col titolo: "Ottenimento di N-vinilammine a₁ traverse corrispondente amminale, e in particolare della N-vinilmorfolina", dopo matura discussione tra gli inventori e l'Ufficio Brevetti, è stata scissa e sviluppata in modo che sono risultate convenienti non una, ma tre distinte brevettazioni. Per questo Ti accludo tre lettere d'incarico che il C.N.R. deve firmare e rinviare al più presto al Servizio Brevetti della Soc. Montecatini (Largo Donegani 1-2 - Milano), per tre brevetti dal titolo: 1) "Alti polimeri della vinilammina N-sostituita e di suoi derivati"; 2) "Alti polimeri dell'allilammina N-sostituita e di suoi derivati"; 3) "1,1-dimorfolinetano, suo prodotto di dissociazione (N-vinilmorfolina) e derivati di addizione e polimerici".

./.

Poichè i risultati scientifici connessi con questi lavori sono piuttosto interessanti e non conviene prostrarre oltre la data di deposito e di pubblicazione, sarebbe desiderabile che il C.N.R. rinviasse con urgenza le tre lettere qui accluse, debitamente firmate, alla Soc. Montecatini.

Cordiali saluti

(Prof. Giulio Natta)

All/

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

ANONIMA - CAPITALE VERSATO L. 257.000.000.000

MILANO

DIVISIONE IMPIANTI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

Egr. Sig.
Prof. GIULIO NATTA
Istituto di Chimica Industriale
Politecnico di
MILANO

MILANO, 11.11.1965

Si prege indirizzare a: { Montecatini BREV
Please reply to: { Lergo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

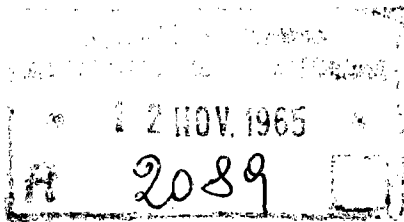
Vs. rif.:

Na. rif. FC/ga

Your ref.:

Our ref.:

Copia per il Sig. Prof. Danusso



Oggetto: Brevettazione di nuovi polimeri contenenti azoto amminico sintetizzati nell'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano, con la collaborazione della Sezione I^a del Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole del C.N.R. -

Con riferimento alla Sua lettera del 30 aprile scorso e a seguito della ns. lettera del 1° giugno scorso Le trasmettiamo, per sottoporla alla Sua approvazione, copia di una bozza di descrizione relativa alla proposta di brevetto dal titolo: "1,1-dimorfolinetano, suo prodotto di dissociazione (N-vinilmorfolina) e derivati di addizione e polimerici".

Stiamo approntando due ulteriori bozze di descrizione, che Le invieremo al più presto, riguardanti, rispettivamente: "Alti polimeri dell'allilammina N-sostituita e di suoi derivati" e "Alti polimeri della vinilammina N-sostituita e di suoi derivati".

Come risulta dalla ns. lettera del 1° giugno 1965 la titolarità dell'invenzione coperta dalle suddette proposte di brevetto spetta al C.N.R. in nome e per conto del quale la brevettazione dovrebbe essere effettuata, alle condizioni già esposte nella ns. lettera sopra citata e accettata dal C.N.R. con lettera del 29 settembre u.s.

In allegato trasmettiamo anche tre lettere di incarico, da sottoporre alla firma del C.N.R. necessarie per effettuare il deposito delle suddette nuove domande di brevetto.

Con i migliori saluti.

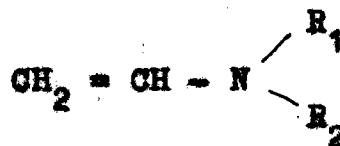
MONTECATINI
Carloni

*
All.
*bozza brevetti
in mano di Genant*

0.25.44
CHIMICA - OTTENIMENTO DI N-VINILMORFOLINA COME PRODOTTO
di Natta
DI DISSOCIAZIONE REVERSIBILE DI 1,1-DIMORFOLINISTANO (a)

Nota di *1. Natta, G. Natta*
presentata (am) dal Socio G. Natta

Enammine
È di attuale interesse la sintesi di enammine non sostituite sul doppio legame, di formula generale:



con R₁ ed R₂ a carattere alifatico o cicloalifatico. *Inoltre...*

non si è dimostrata finora pratica
A tale scopo non si è dimostrata finora praticamente applicabile la reazione tra composto carbonilico (in questo caso l'acetaldeide) ed ammina secondaria, normalmente impiegata con successo per enammine, derivanti da acidi superiori all'acetica. *Indica...*

La letteratura riporta infatti qualche esempio di sintesi di N-vinilammine alifatiche da acetaldeide (1, 2), ma nei casi citati i prodotti mancano di caratterizzazione sufficiente ad escludere dubbi circa la loro effettiva identità.

Tentativi da noi compiuti, ad esempio, per ottenere la N-vinildimetilammina come descritto in (1), hanno fornito un prodotto che aveva un p. eb. 38-42°C a 760 mm Hg, in accordo con l'unica caratteristica indicata. L'esame di questo, mediante R.M.N. ed analisi elementare, non

(a) Lavoro eseguito all'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico, presso la Sezione I del Centro Nazionale di Chimica delle Macromolecole del C.N.R., Milano

(am) Nella seduta del

permetteva però di farlo corrispondere alla N-vinildimetilammina e neanche ad un prodotto unitario.

Anche seguendo metodi diversi, non esistono a tutt'oggi esempi inequivocabili di sintesi di N-vinilamine alifatiche e cicloalifatiche; i lavori esistenti in letteratura (3-6), lasciano tutti adito ad incertezza circa l'effettiva identità dei prodotti ottenuti.

Tra i tentativi di ottenere una N-vinilammina cicloalifatica si distingue quello compiuto da Mannich (7). Mediante reazione tra acetaldeide e piperidina egli non riuscì ad isolare la N-vinilpiperidina, ma ritenne che questa fosse presente in fase vapore durante la distillazione di 1,1-dipiperidinetano.

Nella presente Nota riportiamo i risultati di un nostro studio sul prodotto della reazione tra acetaldeide ed eccesso di morfolina, ~~in presenza di disidratante basico~~, da noi identificate come 1,1-dimorfolinetano, a sua volta dissociabile in morfolina ed N-vinilmorfolina.

La sintesi dell'1,1-dimorfolinetano è stata da noi effettuata aggiungendo goccia a goccia e sotto agitazione 1 mole di acetaldeide a 3 moli di morfolina in soluzione eterica in presenza di un eccesso di CaO e K_2CO_3 . Si ha sviluppo di calore durante l'aggiunta, che viene regolata in modo da mantenere una blanda ebollizione dell'etere; si agita per circa due ore a temperatura ambiente, si filtra, si evapora l'etere e si distilla a 20 mm Hg attraverso una colonna di moderata effi-

cienza; si separa dapprima la morfolina in eccesso, e si raccoglie poi la quasi totalità del prodotto, che passa ^{in acqua} tra 45 e 55°C. Le condizioni di questo passaggio sono però eccezionalmente sensibili all'intensità del riscaldamento ~~in caldaia~~ e la temperatura può anche superare notevolmente i limiti indicati. Si ottiene così un olio incolore, che si purifica con ripetute distillazioni e che lasciato a freddo cristallizza. Le resq, basate sull'acetaldeide, sono dell'ordine del ^{di} 75% ~~70-102~~.

L'1,1-dimorfolinetano è un solido cristallino, bianco, fondente a circa 25°C in un liquido incolore viscoso, che ricristallizza ~~molto lentamente per raffreddamento~~. È stabile a freddo per lunghi periodi, anche in recipienti di vetro; a temperatura ambiente, però, sia pure in atmosfera inerte, lentamente si altera colorandosi in ^{inizialmente} giallo e ~~finalmente~~ in rosso.

Allo stato soprafuse ha $n_D^{20} = 1,4845$ e $D_4^{20} = 1,055$. All'analisi è risultato: C% 60,30; H% 9,88; N% 14,04 (calc. per $C_{10}H_{20}N_2O_2$: C% 60,05; H% 10,08; N% 14,01).

Il suo spettro I.R. è riportato in fig. 1. La struttura è confermata dalla risonanza magnetica nucleare: lo spettro relativo è riportato in fig. 2, eseguito a 60 Mc in benzolo e tetrametilsilano (riferimento interno).

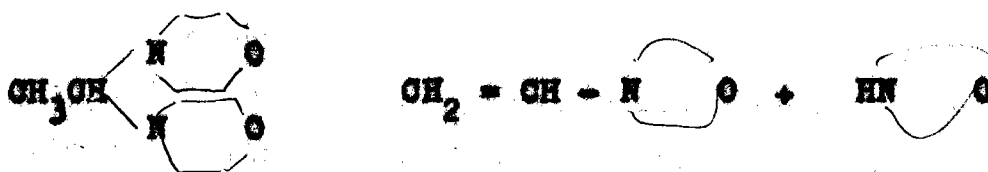
Le caratteristiche di cui sopra si riferiscono a campioni lasciati a sé per un certo tempo. Appena distillate infatti il prodotto si presenta come un liquido fluido che in breve si riscalda spontaneamente nel pallone di raccolta.

Dopo raffreddamento naturale, se la temperatura ambiente è sufficientemente bassa cristallizza lentamente.

Il prodotto primario della distillazione, se raccolto in recipiente a -78°C , si conserva apparentemente inalterato per periodi di tempo anche lunghi; basta però riportarlo a temperatura ambiente perchè si verifichi il riscaldamento e la successiva cristallizzazione. Eseguendo rapidamente uno spettro I.R. sul prodotto congelato, nella zona attorno a 1650 cm^{-1} ($6,05$) compare una banda riferibile al doppio legame vinilico.

Tale banda è appena accennata nello spettro a temperatura ambiente di campioni già cristallizzati e quindi fusi (Fig. 1). Riscaldando gradualmente il prodotto ed eseguendo lo spettro I.R. sul liquido a varie temperature, essa si rinforza progressivamente. A 100°C , ad esempio, essa assume sostanziale importanza come visibile in fig. 3.

Non è il prodotto
~~Consegue che siamo in presenza di un fenomeno~~ *per il sistema di reattivi*
 di dissociazione reversibile del 1,1-dimorfelinetano, secondo l'equazione:



Il composto è in parte dissociato in fase liquida e l'entità di dissociazione dipende chiaramente

il grado

dalla temperatura.

La distillazione come sopra descritta (a 20 mm Hg) è conseguenza della ^{buona} seissione termica del composto ed i vapori sono costituiti da una miscela equimolare di morfolina e di N-vinilmorfolina. Operando a vuoti più spinti, fino a 0,1 mm Hg, si nota come tale temperatura tenda a crescere anzichè diminuire, in relazione col fatto che una parte sempre più grande di 1-1-di morfolinetano riesce a distillare inalterata.

Tentativi di isolare i due prodotti di dissociazione per rettifica non hanno avuto praticamente esito.

Usando colonne di rettifica in vetro si otteneva un distillato ricco di morfolina, mentre parte della N-vinilmorfolina dava origine sulle pareti e nel riempimento della colonna a prodotti polimerici rossi.

Anche al gascromatografo si ottiene come unico prodotto definito la morfolina, mentre l'altro componente resta dapprima assorbito e ad alta temperatura si altera dando luogo a prodotti pesanti non definiti.

Conseguenza significativa dell'equilibrio di dissociazione in fase liquida può essere considerata la facilità di idrogenazione catalitica a 10°C ed a pressione atmosferica del 1,1,1-dimorfolinetano, in soluzione di metanolo, in presenza di Pd su carbone. Il sistema assorbe rapidamente e solamente una mole di idrogeno per mole di 1,1-dimorfolinetano ed il prodotto di reazione esaminato al gascromatografo risulta essere una miscela equimolare di morfolina ed N-etilmorfolina.

L'1,1-dimorfolinetano trattato, in vari solventi, ^{particolarmente in questi} seprati tutto ossidriliati, con acidi, dà origine a prodotti polimerici rossi più o meno tendenti al giallo o al bruno. Questi hanno carattere di polibase; sono solubili in acidi diluiti e da queste soluzioni si possono ^{recupera} ~~precipitare~~ con alcali sostanzialmente inalterati.

Tali polimeri hanno un tenore in azoto dell'8%, ^{invece} basso rispetto ad una ^{all'incirca a causa della} ipotetica polivinilmorfolina. Il loro P.M. non è eccessivamente elevato, stimabile dell'ordine di qualche migliaia; le loro viscosità intrinseche, in CHCl_3 , a 30°C, sono infatti comprese fra 0,055 e 0,06 ($100 \text{ cm}^3/\text{gr}$).

^{Prima di usare} Usando acidi forti in soluzione alcoolica, non si ha formazione di polimeri se si aggiunge acido oltre al punto di neutralità, ma unicamente decomposizione.

Nota

Sensu Statu provati filius
poliuretanicus ?

Sturcomul des subterranis
egui intus a o macta ?

131020911A
CHIMICA FARMACOLOGICA 177

PREVENZIONE DELLA SILICOSI :
STUDIO DELL' AZIONE ^{litica} LITICA PROTETTIVA
DI ALCUNE CLASSI DI POLIMERI SINTETICI

Le ricerche di natura ^{litica} fondamentale per la prevenzione della silicosi sono basate sul tentativo di aggredire il processo morboso ad uno dei diversi livelli che corrispondono a momenti patologici riconosciuti specifici della malattia.

Lo studio in tale campo è stato finora condotto con l'impiego di farmaci intesi ad una delle seguenti azioni :

- a) stimolare i processi fisiologici di eliminazione meccanica della silice inalata;
- b) attenuare la reazione tissutale indotta dalla silice;
- c) neutralizzare direttamente le proprietà patogene della silice.

Tuttavia le sostanze impiegate a questo scopo, benchè appartenenti ad una gamma assai ampia, si sono per lo più rivelate completamente inefficaci, e modestamente efficaci solo a dosi molto elevate; fanno eccezione alcune sostanze, capaci di azione neutralizzante, ma fortemente tossiche. Posseno essere ricordate proteine eterologhe, ormoni, polivinilpirrolidone come agenti favorenti l'eliminazione polmonare della silice (1, 2); cortisonici, derivati salicilici, fenilbutazone, clerochina come sostanze ad effetto antireazionale (3-8); Al, Fe, Au e relativi ossidi e sali, alcuni composti esterificanti e sostanze azotate come neutralizzanti le proprietà patogene della silice (9-12).

Tra gli agenti provati vi sono diversi composti polimerici macromolecolari, ma solo la poli-2-vinilpiridina N \rightarrow O, provata da Schlipkötter in vivo su ratti albini (13) ha dato risultati promettenti, in quanto dotata di sensibile attività protettiva.

Sebbene la patogenesi della silicosi presenti tutt'ora molti aspetti oscuri, è oggi da ritenere che il momento determinante per l'instaurarsi del processo morboso sia la lisi del macrofago ad opera delle particelle di silice fagocitate (14). Conseguo un interessante orientamento della ricerca, basate sulla protezione del macrofago nei confronti dell'azione lesiva delle particelle silicee fagocitate, fornendo direttamente la cellula di una sostanza capace di dura

tura azione neutralizzante. Questa sostanza deve essere di natura tale da interagire con la silice disattivandola, e nello stesso tempo deve penetrare nella cellula ed esserne durevolmente trattenuta, senza effetti tossici collaterali, in modo da esplicare la sua azione verso il quarzo ^{in vitro} all'interno di essa. Una ricerca secondo questa linea ha il vantaggio di prestarsi ad una sperimentazione in vitro particolarmente rapida e significativa, con possibilità di giungere ad una valutazione pienamente quantitativa dell'attività delle singole sostanze. Si è infatti dimostrato che la necrosi ad opera della silice è ben riproducibile e ^{in vitro} ^{in vivo} possibile in vitro su culture di macrofagi peritoneali di cavia (15).

Per la sperimentazione che viene presentata in questa Nota, come agenti protettivi si sono usati polimeri sintetici con catena polivinilica, ed idrosolubili, alle scopo di favorire l'assorbimento da parte delle cellule sia in vitro sia, eventualmente, in vivo. Tali polimeri sono di elevata peso molecolare e in vari casi di nuova sintesi.

L'attività dei polimeri è stata saggiata in due diverse condizioni sperimentali.

Nell'esperimento A la polvere di tridimite, preparazione 53 M (15), è stata finemente dispersa in una soluzione di polimero in liquido di Hanks (tridimite 300 γ /cc; polimero 100 γ /cc) e incubata per 10 minuti a 37°C. La tridimite veniva poi ripetutamente lavata con liquido di Hanks e aggiunta a culture di macrofagi in ragione di 300 γ di tridimite per $1 \leftrightarrow 1,5 \cdot 10^6$ cellule.

Nell'esperimento B le cellule venivano incubate a 37°C per 2 h con una soluzione di polimero in liquido di Hanks in ragione di 100 γ di polimero per $1 \rightarrow 1,5 \cdot 10^6$ cellule; la cultura era poi lavata tre volte con liquido di Hanks ed infine trattata con 300 γ di tridimite (preparazione 53 M) sospesa in liquido di Hanks.

L'attività del polimero veniva valutata sia con osservazione morfologica diretta al microscopio della cultura, sia mediante il dosaggio dell'acido lattico (prodotta) prelevando il supernatante dopo 3, 6 e 24 h a partire dal trattamento con silice. L'acido lattico veniva dosato mediante il metodo enzimatico di Horne-Brunz (16).

*Ch
riduzione
L'acido
lattico ?
V dal
metabolismo
delle cellule*

I polimeri da noi riscontrati attivi in entrambi i tipi di esperienza sono elencati nelle tabelle 1 e 2 e appartengono a due classi fondamentali.

La prima è caratterizzata dalla presenza della funzione $N \rightarrow O$, derivante da ammine terziarie di varia struttura; la seconda è caratterizzata dalla presenza di sostituenti laterali terminanti con un gruppo N-metilen (o etilen) morfolinico.

Alcune considerazioni interessanti sui risultati positivi dei polimeri delle tabelle 1 e 2 assumono particolare significato se confrontati con i risultati negativi delle sostanze elencate nella tabella 3.

Dai dati sperimentali si può dedurre quanto segue :

- 1) I risultati positivi delle tabelle 1 e 2 sono da attribuire essenzialmente alla presenza di un gruppo funzionale caratteristico (N-ossido oppure N-metilen, e etilen, morfolina), più che alla struttura molecolare ^{legati} in cui questo è inserito.
- 2) Tali gruppi funzionali hanno indubbiamente in comune la caratteristica di una certa basicità. Essi sono però entrambi caratterizzati anche dalla presenza di atomi dotati di un assetto elettronico, con doppietti liberi, che permette loro di dare origine, come accettori, a legami idrogeno particolarmente stabili.
- 3) L'azione protettiva dei polimeri delle tabelle 1 e 2 si esplica sia se questi sono presenti nella cellula come risultato della preincubazione, sia per adsorbimento preventivo alla silice. Ciò consente l'ipotesi che il meccanismo protettivo nel primo caso sia identico al secondo, e riconducibile ad una interazione diretta tra polimero e silice.
- 4) Per quanto espresso sotto 2) l'interazione più probabile è lo stabilirsi di un legame idrogeno fra i gruppi funzionali caratteristici del polimero e i gruppi silanici presenti sulla superficie della silice, la cui debole acidità non consente di parlare puramente in termini di acido-base.
- 5) Le sostanze rivelatesi attive appartengono tutte al campo degli alti polimeri.

dell'unità
nominale
e l'attività
legati

Y della
attività
l'attività

che molto
Vanno
rivelato
o
legati

E' interessante completare le conclusioni ora esposte con alcune considerazioni.

Il requisito della macromolecolarità si presenta da alcuni dati come necessità di superamento di una certa grandezza molecolare. Ad esempio, nel caso di polimeri contenenti il gruppo $N \rightarrow O$, mentre quelli indicati in tab. 1 sono tutti attivi, omologhi a P.M. inferiore hanno dato risultati parzialmente negativi. Poli-vinil-piridine $N \rightarrow O$ di $[\eta]$ dell'ordine di 0,1 (100 cc/g⁹) si sono dimostrate attive soltanto per preadsorbimento ^{silice} ~~aliquanto~~, ed inattive invece per preincubazione alla cellula. Abbassando ulteriormente il peso molecolare si arriva ad alcuni esempi riportati in tab. 3, quali N₃₇, N₁₈ ed N₃₆, nei quali una sostanza oligomerica, un monomero ed una sostanza modello di ^{anti} monomero non sono risultati attivi neppure per azione diretta sulla silice.

Il significato del requisito della macromolecolarità può risiedere sia nella polifunzionalità che ne consegue e ^{che} rende più probabile la continuità statistica del legame fra macromolecola e superficie della silice, sia ^{inoltre} nella maggiore capacità, eventualmente selettiva, da parte di ^{una m} più grosse molecole di essere immagazzinate nella cellula a parità di condizioni.

Il fatto che il meccanismo d'azione sia sempre riconducibile, come espresso al paragrafo 3, ad una interazione con la silice trova conferma nei ri-

sultati di alcune esperienze (17) nelle quali si è osservato che la lisi ad opera del complemento su macrofagi la cui membrana cellulare era stata posta a contatto con polimeri dell'acido silicico, può essere completamente antagonizzata dal polimero N₂, purchè questo venga aggiunto insieme alla soluzione silicica. Viceversa la somministrazione del polimero alla cellula e successivo lavaggio, rimane senza effetto protettivo. Questo dato dimostra che il polimero non è in grado di interagire stabilmente con la membrana, proteggendola dal successivo attacco con polimeri dell'acido silicico. Si potrebbe estendere questo meccanismo anche all'interno della cellula tenendo presente che la membrana del vacuolo di fagocitosi corrisponde alla membrana esterna cellulare che si è introflessa durante il processo di fagocitosi (18).

Relativamente ai punti 2) e 4), per ciò che concerne la specificità dei gruppi N-metilen, o N-etilen, morfolinici, è interessante il risultato del polimero N₃₉ di tabella 3. In esso è presente un anello della morfolina, in cui però l'azoto ha carattere ammidico anzichè amminico. Il polimero è sprovvisto di qualsiasi attività, in ciò comportandosi come il polivinilpirrolidone, e questo fa presumere che nei polimeri attivi di tab. 2 l'interazione con la silice sia dovuta prevalentemente all'azoto amminico, e che comunque non sia da attribuire ^{al solo} all'ossigeno eterico. Sulla possibile attività del gruppo amminico terziario in sé è forse da ritenere che nel gruppo dei polimeri di

Tab. 2) tale attività sia in relazione con l'idrosolubilità impartita dall'anello morfolinico. In altri polimeri da noi esaminati aventi come funzione caratteristica unicamente un azoto amminico terziario, ma non idrosolubili, un'attività è stata osservata per preadsorbimento sulla silice in mezzo sufficientemente acido per mantenerli in soluzione. Ad esempio la polvere di silice viene inattivata per contatto con soluzioni di polivinilpiridina o poli-p-dimetilamminostireolo in HCl acquose 0,01 N e successivo lavaggio.

Dalla tab. 3 risulta inoltre che il polimero N₃₁, polivinilpirazina, è sprovvisto di attività; e' noto infatti che gli atomi d'azoto del nucleo pirazinico non hanno, se non in minima parte, un vero e proprio carattere amminico. La mancanza di attività dei polimeri N₉ (poli-p-ossistireolo) e PVA (Polivinilalcol) che hanno caratteristiche di donatori d'idrogeno, è in accordo con quanto detto ai paragrafi 2) e 4) circa la necessità che nei polimeri attivi siano presenti gruppi fortemente accettori d'idrogeno. Per quanto riguarda il polimero N₈, di tab. 3, il dato non è significativo, in quanto una eventuale azione protettiva ^{potenziale} è sicuramente mascherata dalla forte tossicità di tale sostanza.

E' infine da sottolineare che tutti i risultati positivi qui presentati hanno notevole valore orientativo anche per la risoluzione del problema farmacologico, pur non prestandosi in questa forma ad una sufficiente valutazione in tal senso. Prove esegui

te in vivo potranno portare ad un più esatto responso. Nel caso della poli-2-vinilpiridina $N \rightarrow O$ esiste una favorevole corrispondenza con diversi risultati ottenuti in vivo su ratti albinì da Schlipkötter ed al. (13) e su topolini da Cavagna e Nichelatti (19), così come con il polimero N_{24} di tab. 1 (poli-p-dimetilamminostirolo $N \rightarrow O$) si sono ottenuti su topolini risultati positivi. (20). In quest'ultimo caso anzi si è osservata protezione completa verso la silicosi sperimentale indotta da 5 mgr di tridimite iniettata per en dovena, sia mediante somministrazione settimanale pro tratta per l'intera durata dell'esperimento (tre mesi), sia mediante un unico trattamento frazionato in sette giorni prima di somministrare la polvere silicea.

Prove quantitative in vitro di maggior precisione indicherebbero pure, per i casi da noi studiati, una migliore protezione da parte dei polimeri con funzione $N \rightarrow O$ rispetto a quelli contenenti l'anello morfolinico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) - Friedberg K.D.: Beitr. Silikose forsch N. 69 (1960)
- (2) - Klosterkötter W. : Beitr. Silikose forsch 11, 537 (1956)
- (3) - Schiller E. : Anat. Anz. 98, 122 (1951)
- (4) - Harrison C.V., King E.J., Dale J.C., Sichel R.: Brit. J. Indust. Med. 9, 165 (1962)
- (5) - Marengi B., Rota L. : Med. Lavoro 44, 383 (1953)
- (6) - Antweiler H. : Klin. Woch. 35, 1087 (1957)
- (7) - Schlipkötter H.W. : Zbl. Aerosol forsch 10, 122 (1962)
- (8) - Cavagna G. : Med. Lavoro 54, 621 (1963)
- (9) - Kettle E.H.: J. Path. a. Bact. 35, 395 (1932)
- (10) - Dwerski M. : A.M.A. Arch. Indust. Health 12, 229 (1955)
- (11) -
- (12) - James D.M., Marks J. : J. Hyg. 54, 342 (1956)
- (13) - Schlipkötter H.W., Brockhaus A. : Fortschritte der IV Internat. Staubtagung 3-5 April. Münster pag. 397 (1963)
- (14) -
- (15) - Kessel R.W.I., Monaco L. and Marchisio M.A.: Brit. J. Exp. Path. 44, 351 (1963)
- (16) - Horn H.D. and Bruns F.H. : Biochim. Biophys. Acta 58, 449 (1956)
- (17) - Attivas. del complemento
- (18) - Weissman
- (19) - Cavagna G., Michelatti T. : Med. Lavoro 54, 621 (1963).

TABELLA 1

Polimeri dotati di attività protettiva, aventi come funzione caratteristica il gruppo $N \rightarrow O$.

Sigla $[\eta]$ a 30°C (100 cm ³ /gr)	Polimero	Unità monomerica
N ₂ 0,38 in C ₂ H ₅ OH 95%	Poli-2-vinil-piridina $N \rightarrow O$	
N ₆ ^{***} —	Poli-4-vinil-piridina $N \rightarrow O$	
N ₂₄ 0,24 ^{**} in toluolo	Poli-p-dimetilamminostirolo $N \rightarrow O$	
N ₅₉ 0,20 ^{**} in toluolo	Poli-allildimetilammina $N \rightarrow O$	
N ₆₀ 0,41 ^{**} in toluolo	Poli-allildietilammina $N \rightarrow O$	
N ₅₃ —	Poli-N-isopropil-N-β(4 met folin)-etil-allilammina N, N' di N → O	

* misurata su polimero non N-ossidato. Nei casi indicati il passaggio della N-ossidazione avviene in condizioni tali da rendere assai improbabile una sensibile degradazione.

** usate in sospensione.

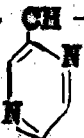



TABELLA 2

Polimeri dotati di attività protettiva, aventi come funzione caratteristica il gruppo N-etilen, o etilen, morfolinico

Sigla	$[\eta]$ a 30°C (100 cm ³ /gr)	Polimero	Unità monomerica
N ₄₉	0,72 in benzolo	Poli-N-allil-morfolina	$-\text{CH}_2 - \text{CH} -$ $\text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$
N ₁₁	---	Poli-β (4 morfolin)etil- metacrilato	$-\text{CH}_2 - \text{C} -$ OH $\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$
N ₄₀	0,24 in CHCl ₃	Poli-N-β (4 morfolin)etil- acrilammide	$-\text{CH}_2 - \text{CH} -$ CO $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$
N ₄₁	0,24 in CHCl ₃	Poli-N-etil-N-β (4 morfo- lin) etilacrilammide	$-\text{CH}_2 - \text{CH} -$ CO $\text{H}_5\text{O}_2 - \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$
N ₄₂	0,23 in CHCl ₃	Poli-N-isopropil-N-β (4 morfolin) etil-acrilammide	$-\text{CH}_2 - \text{CH} -$ CO $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$
N ₄₈	1,15 in CHCl ₃	idem c.s.	idem c.s.
N ₄₇	0,21 in CHCl ₃	Poli-N,N-di-β (4 morfolin) etil-acrilammide	$-\text{CH}_2 - \text{CH} -$ CO $\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O} \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O} \end{array}$

TABELLA 3

Sostanze rivelatesi sprovviste di attività protettiva, con tenenti funzioni caratteristiche varie.

Sigla	$[\eta]$ a 30°C (100 cm ³ /gr)	Sostanza	Formola (in caso di polimeri formula dell'unità monomerica)
N ₃₁	0,25 in piridina	Polivinilpirazina	$-CH_2-CH-$ 
N ₃₉	1,67 in CHCl ₃	Poli-acrilmerfolide	$-CH_2-CH-$ CO N O
SP	Peso molecolare 40.000	Polivinilpirrolidene	$-CH_2-CH-$ N=O
N ₉ ^κ	1,08 in metiletil- chetene	Poli-p-vinilfenolo	$-CH_2-CH-$ 
PVA	—	Poli-vinilalcol	$-CH_2-CH-$ OH
N ₈ ^κ κκ	—	Poli-β-dimetilammine- -etilmetacrilato	$-CH_2-C-$ CH ₃ COO-CH ₂ -CH ₂ -N O
N ₃₇	—	Trinero ciclico della 4-vinilpiridina N → O	$\left[-CH_2-CH- \right]$  O] ₃
N ₁₈	—	2-vinilpiridina N → O monomero	$CH_2=CH$  N → O
N ₃₆	—	Estere acetico dell'al- colβ (4 morfolin) etilico	$CH_3-COO-CH_2-CH_2-N$ O

κ usato in sospensione

κκ fortemente tossico

MONTECATINI

SERVIZI BREVETTI

RIPI - PAS/fmp

*Cartella
Ricerche Polimeri*

Milano, 24 novembre 1965

B

Egr. Signor
Prof. Giulio NATTA
Istituto di Chimica Industriale
Politecnico - Milano

26 NOV. 1965

2090

c.p.c. D I R I U

Oggetto: Relazione RIPI n. 1733 - "Poliacrilammidi N-sostituite e procedimento per la loro preparazione"
(Do 427 U/Ric 339 U/U 583)

a Damsio 30/11/65

Le inviamo in allegato la nostra relazione n. 1733 redatta a conclusione della ns. ricerca sul trovato in esame.

Come potrà rilevare da quanto detto in essa, sono stati accertati per i prodotti polimeri e i procedimenti per prepararli descritti nella dom. di brevetto del C.N.R., elementi di novità ed originalità sufficienti per definire un campo di Proprietà Ingegno Industriale di apprezzabile estensione.

Con ossequio.

"BREVETTI"
Marchese *Prati*

A

All.



Ricerca Scientifica

Mod. A/4

Roma - 4 DIC. 1965

POSTA: PIAZZALE DELLE SCIENZE, 7 - ROMA
TELEGRAFO: CORICERCHE - ROMA
TELEFONO: 490 151

Consiglio Nazionale delle Ricerche
Ufficio Affari Generali e Ordinamento
Reparto III

Al MONTECATINI
Società Generale per Indu-
stria Minerarie e Chimica
Servizio Brevetti
M I L A N O

Prot. N.° 02 / 21321-A.G.

Allegati

OGGETTO Prof. G. Natta - e p.c.

Brevettazione nuovi polimeri con-
tenenti azoto amminico

Prof. Giulio NATTA
Istituto di chimica
industriale
Politecnico di
M I L A N O

Prof. Ferdinando DANUSSO
Istituto di chimica
macromolecolare
Politecnico di
M I L A N O

Dott. Paolo FERRUTI
Istituto di chimica
industriale
Politecnico di
M I L A N O

Con riferimento alle note V.582 e V.583 del 18/10/1965,
questo Consiglio si pregia ringraziare per la comunicazione del-
l'avvenuto deposito in data 8 e 12 ottobre 1965 delle domande di
brevetto relative rispettivamente alle seguenti invenzioni:

- a) G. Natta, P. Danusso, P. Ferruti - Poli-p-vinil-dimetilanilina e poli-p-vinil-dimetilanilina-N-ossido;
- b) G. Natta, P. Danusso, P. Ferruti - Nuove poliacrilammidi-N-sostituite idrosolubili amorphe e cristalline, aventi carattere spiecatamente basico, per la presenza di un sostituyente beta (4-morfolin) etilico.

IL PRESIDENTE

V. Caglioti

Si prega di tralferire per ogni lettera un solo argomento e di indicare nelle risposte il numero di protocollo.

RT/rs

MONTECATINI

SERVIZI BREVETTI

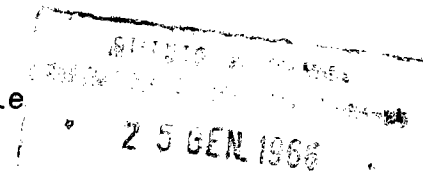
RIPI - PAS/nf

Cartella *la mia* *relazione*

Milano, 21 gennaio 1966

Egregio Signore
Prof. Giulio NATTA
Istituto di Chimica Industriale
"Politecnico"

M I L A N O



2002

D. Deussio

Oggetto:

Relazione RIPI n° 1765 - "Polimeri della allilamina N-sostituita e loro derivati" - (Do 436 U/Ric 348 U/U 591)

Le inviamo in allegato la ns. relazione n° 1765 redatta a conclusione della nostra ricerca sul trovato in esame.

Come potrà rilevare da quanto detto in essa, sono stati accertati per alcuni prodotti polimeri e i relativi procedimenti di preparazione, descritti nella domanda di brevetto del C.N.R., elementi di novità ed originalità sufficienti per definire un campo di Proprietà Ingegno Industriale.

Con ossequio.

" B R E V E T T I "

Marchetti

All.

A

Allegato trattamento del prof. Deussio

Carlo Silicon

Istituto Chimica Industriale del Politecnico di Milano e
Clinica del Lavoro "Luigi Devoto" dell'Università di Milano

RELAZIONE SULLE RICERCHE COMPIUTE PER LA PREVENZIONE DELLA
SILICOSI a FINE DICEMBRE 1965

Molti studi sono stati fatti in passato, da vari Autori, sulla prevenzione della silicosi utilizzando sostanze diverse farmacologicamente attive. Queste erano scelte e per favorire l'eliminazione della polvere dai polmoni, e per neutralizzare direttamente la silice, e per deprimere la reattività dell'organismo di fronte alla silice. Tutte le ricerche fatte in precedenza non hanno dato esiti degni di rilievo perchè le sostanze dimostratesi in qualche modo adatte presentavano e tossicità e difficoltà di applicazione.

Interesse hanno sollevato alcune esperienze di Schlipkötter in Germania nel 1962, nell'Istituto di Igiene Industriale di Düsseldorf, utilizzando un alto polimero: la poli-2-vinil-piridina N-ossido. Questo si è dimostrato capace di inibire lo sviluppo della silicosi sperimentale, indotta in ratti albini, se somministrato per iniezione una volta alla settimana durante tutta la durata dell'esperimento.

Nel frattempo, studi condotti presso la Clinica del Lavoro "Luigi Devoto" dell'Università di Milano, diretta dal Prof. E. Vigliani, avevano contribuito a chiarire il momento primo e fondamentale del meccanismo etiopatogenetico della silicosi: l'azione litica, da parte delle particelle silicee, dei macrofagi che le fagocitano a livello dell'interstizio pol-

menare. Questa azione citotossica può ripetersi indefinitamente ad opera delle medesime particelle e provoca una complessa reazione che conduce alle lesioni sclerozialine della silicosi. Conseguo che una sostanza capace di impedire l'azione citotossica della silice sui macrofagi è potenzialmente dotata della capacità di inibire l'insorgere della silicosi.

In questa connessione si era elaborato, presso la Clinica del Lavoro di Milano, un sistema di culture "in vitro" capace di sperimentare in modo semplice e rapido la capacità di numerose sostanze di proteggere i macrofagi dalla azione citotossica della silice.

Un accordo di collaborazione intervenne nel 1962 tra la Clinica del Lavoro e l'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano, diretto dal Prof. G. Natta, allo scopo di saggiare l'attività preventiva sulla silicosi di diversi polimeri sintetici, sulla traccia del risultato positivo di Schlipkötter. Il lavoro di sintesi di nuovi polimeri fu fatto utilizzando anche un finanziamento del Consiglio Nazionale delle Ricerche presso lo stesso Istituto di Chimica Industriale.

Una prima parte dei risultati di questa ricerca è in corso di pubblicazione sui Rendiconti dell'Accademia Nazionale dei Lincei. Una copia del manoscritto di questo è allegata alla presente relazione. Diversi polimeri, elencati nelle Tabelle 1 e 2, hanno dimostrato di avere un'azione protettiva sui macrofagi "in vitro". Tali polimeri, cioè, somministrati ad una cultura di macrofagi, conferiscono a

questi resistenza ad una successiva somministrazione di particelle di silice, che vengono fagocitate stabilmente dai macrofagi senza danneggiarli.

Lo studio dei polimeri più promettenti "in vitro" è stato esteso, o sta per essere esteso, "in vivo", su topolini bianchi. Alcuni favorevoli risultati sono già stati ottenuti col polimero N24 (v. Tabella 1 del manoscritto allegato): questo polimero è in grado di inibire totalmente lo sviluppo della silicosi epatica, sperimentalmente indotta nel topolino con iniezioni endovenose di particelle di tridinite, non solo mediante somministrazione continua per tutta la durata dell'esperimento (quattro mesi), ma anche mediante un'unica somministrazione iniziale, effettuata prima della iniezione della tridinite. Quest'ultimo risultato rappresenta, in previsione di un impiego sull'uomo, un indubbio notevole progresso rispetto ai dati di Schlipkötter e coll. riguardanti la poli-2-vinil-piridina N-ossido.

Un ulteriore motivo d'interesse dei risultati qui riportati è l'attitudine delle molecole dei polimeri ad essere immagazzinate stabilmente dai macrofagi. Ciò non appare facile con sostanze a basso peso molecolare. Il fatto, se ottenibile anche con altri polimeri ed eventualmente da parte di altri tipi di cellule, potrebbe aprire prospettive sorprendenti di carattere più generale, basate sulla somministrazione di farmaci macromolecolari in affezioni diverse dalla silicosi.

A questo punto sono necessarie alcune osservazioni.

a) Parte dei polimeri sintetizzati dall'Istituto di Chimica

Industriale del Politecnico e trovati attivi sono protetti da brevetto di prodotto, con proprietà del Consiglio Nazionale Ricerche e con una prelazione di licenza di produzione da parte della Montecatini. Non sono state fatte brevettazioni di applicazioni biologiche e farmacologiche specifiche.

- b) Agli studi di Schlipkötter si è interessata la Bayer che, a quanto ci fu riferito, sta attualmente conducendo ricerche farmacologiche. Non sembra tuttavia che la Bayer abbia provato i polimeri sintetici sull'uomo. Sembra che l'attuale orientamento di questa società sia quello di un'applicazione dei polimeri sotto forma di aerosol. Sul piano scientifico, tuttavia, le ricerche di Schlipkötter non sembrano avanzate quanto quelle di Milano.
- c) Le persone che seguono le ricerche a cui si riferisce la presente relazione sono :
- presso la Clinica del Lavoro di Milano: il Prof. E. Vigliani, il Prof. B. Pernis, la Dott.ssa A. M. Marchisio;
 - presso l'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico di Milano: il Prof. G. Natta, il Prof. F. Danusso, il Dr. P. Ferruti
- d) L'Istituto di Chimica Industriale del Politecnico è disposto ad allargare ed intensificare le studie della sintesi e della caratterizzazione di polimeri aventi strutture desiderate agli effetti di una ricerca farmacologica anche più estesa. La Clinica del Lavoro è a sua volta disposta ad applicare e ulteriormente sviluppare la ri-

cerca di attività farmacologiche "in vitro" e per qualche primo aspetto "in vivo". Qualche difficoltà si oppone attualmente alla realizzazione di un terzo stadio di ricerca per l'applicazione farmacologica fino all'uomo ed allo sviluppo di eventuali farmaci sul piano pratico. E' pertanto desiderata dai due Istituti la collaborazione e l'appoggio di un'industria che condivida l'interesse per queste ricerche e sia disposta a condurne la fase conclusiva con l'adeguata attenzione.

Castello
Micosi

23 febbraio 1966

ESPRESSO

490324
491635 CAR
tel.
06-496309

Ch.mo
Prof. VINCENZO CAGLIOTI
Presidente del Consiglio Nazionale
delle Ricerche
R O M A
Piazzale delle Scienze, 7

Brevetti di proprietà C.N.R. depositati a cura della Montecatini S.p.A. - Riferimento Vs/ prot. n° 0358/Pres.

Caro Caglioti,

con una mia del 30 novembre 1965 (che si riferiva ad una precedente mia del 22.11 e ad una Tua cortese risposta del 26.11), Ti informavo che il Servizio Brevetti della Società Montecatini aveva ritenuto utile depositare un ulteriore quarto brevetto connesso con la ricerca di cui Ti avevo parlato nella precedente mia del 22.11. Allegavo anche una lettera di incarico che doveva essere firmata e rinviata al Servizio Brevetti Montecatini.

La domanda di brevetto in questione ha il titolo: "Alti polimeri della vinilammine N-sostituita e procedimenti per la loro preparazione".

La Montecatini mi prega ora di un interessamento presso il C.N.R. in quanto non le risulta ritornata detta lettera di incarico, indispensabile per il deposito della domanda all'Ufficio centrale dei Brevetti.

Nel caso tale lettera fosse già stata ritornata e fosse in qualche modo andata smarrita, data la convenienza di un rapido deposito del brevetto, Ti pregherei di avvertirmi o di avvertire direttamente l'Ufficio Brevetti della Montecatini in modo che si possa immediatamente provvedere.

Cordiali saluti

G. Natta

30.11.1965

ESPRESSO

Vs. rif. Prot. n. 0358/Pres.

Chiar.mo Prof. V. Caglioti
Presidente del Consiglio
Nazionale delle Ricerche

Roma - Piazzale delle Scienze 7

Oggetto : Brevetti di proprietà C.N.R. depositati a cura della Montecatini
S.p.A.

Caro Caglioti,

con riferimento alla mia lettera del 22.11 ed alla tua cortese risposta del 26 u. s., desidero informarti che il Servizio Brevetti della Società Montecatini ha ritenuto utile depositare un quarto brevetto connesso con la stessa ricerca di cui ti ho parlato nella mia precedente lettera.

Poichè la Montecatini è disposta ad effettuare la brevettazione a nome del C.N.R. anche per quest'ultimo brevetto, ti pregherei di restituire firmata al Servizio Brevetti Montecatini, l'unita lettera di incarico.

Cordiali saluti.

G. Natta

All/ lettera d'incarico

MONTECATINI

Società Generale per l'Industria Mineraria e Chimica - Anonima - Capitale versato L. 180 miliardi

URGENTE

Sede in Milano Largo Guido Donegani 1-2

DIVISIONE IMPIANTI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

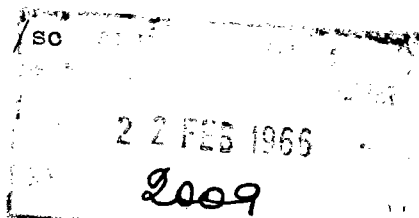
MILANO.

18/2/1966

Spettabile
ISTITUTO DI CHIMICA
INDUSTRIALE DEL
POLITECNICO DI
M I L A N O
Piazza Leonardo da Vinci, 32

Damasso

Télégrammes - Cables:
GABBROBREV-MILANO
Telex: 31-415 - GABBRO
(begin message with: BREV)



Alla cortese attenzione della Dr.ssa R.LAMMA -

Oggetto: Domanda di brevetto a nome: "Consiglio nazionale
Delle Ricerche-Roma", dal titolo:
Alti polimeri della vinilamina N-sostituita
e procedimento per la loro preparazione"
- ns. rif. U.602 -

Ci riferiamo alla ns. lettera del 26/11/65-FC/ga,
per pregarVi di un Vs. cortese interessamento
presso il Consiglio Nazionale Delle Ricerche,
affinchè ci venga ritornata debitamente firmata
la lettera d'incarico, dovendo a nostra volta
presentarla all'Ufficio Centrale dei Brevetti,
entro la fine del corr. mese.

* RingraziandoVi, Vi preghiamo di gradire i nostri
migliori saluti.

" M O N T E C A T I N I "

Please reply to: MONTECATINI - BREV - Largo Guido Donegani 1-2 - Milano (Italy)

C. C. postale 3/3711 - Cam. di Comm. 524 - Casella postale 3595 - Telefono 6333 - 6334
Telefoni interurb. chiedere GABBRO - MILANO

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINERARIA E CHIMICA

ANONIMA - CAPITALE VERSATO L. 257.000.000,000

MILANO

Ricerca chimica

29 NOV 1965

2092

DIVISIONE IMPIANTI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

MILANO, 26.11.1965

Si prege indirizzare a: } Montecatini BREV
Please reply to: } Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

Egr. Sig.
Prof. GIULIO NATTA
Ist. di Chimica Industriale
Politecnico di

M I L A N O

Piazza L. da Vinci, 32

Vs. rif.:

Ns. rif. FC/ga

Your ref.:

Our ref.:

Copia per il Sig. Prof. F. DANUSSO

Oggetto: Brevettazione di polimeri contenenti azoto sintetizzati
al Politecnico di Milano con la collaborazione del C.N.R.

Egregio Professore,

In allegato Le trasmettiamo, per sottoporle alla Sua approvazione, copia di tre nuove domande di brevetto dal titolo: "Alti polimeri dell'allilammina N-sostituita e procedimento per la loro preparazione" (Caso U.591).

"Alti polimeri di N-vinil-acetamidi-N-sostituite e procedimento per la loro preparazione" (Caso U.592).

"Alti polimeri della vinilammina N-sostituita e procedimento per la loro preparazione" (Caso U.602).

L'ultima delle tre domande di brevetto proviene da una divisione della materia dell'U.592, effettuata per ragioni di unità di invenzione.

Nelle bozze qui allegare mancano esempi nei quali siano dettagliatamente illustrate le varie modalità operative. A nostro avviso tali esempi andrebbero aggiunti. 11

Restiamo in attesa dei Suoi commenti e Le porgiamo i nostri migliori saluti.

MONTECATINI

All.

P.S. Alleghiamo inoltre una lettera
d'incarico per l'U.602 da sottoporre alla firma del C.N.R.

Consiglio Nazionale delle Ricerche

IL PRESIDENTE

*Carletta
Filiuori*

ESPRESSO

Roma, **2 MAR. 1966**
Prot. n. 0590/Pres.

3 MAR 1966

Caro Natta,

rispondo alla tua del 23 febbraio u.s., per informarti che la lettera di incarico che mi hai trasmesso il 30 novembre 1965, è stata da me firmata e regolarmente inviata al Servizio Brevetti Montecatini in data 3 dicembre u.s..

Mi stupisco pertanto che alla Montecatini non risulti ancora pervenuta tale lettera di incarico.

Colgo l'occasione per inviarti i più cordiali saluti.

V. Caglioti
V. Caglioti

*Grat. tele. fronte
& brev. A Carboni
int. 2287*

Ch.mo Prof. Giulio NATTA
Centro Nazionale di Chimica
delle Macromolecole
Piazza Leonardo da Vinci, 32
M I L A N O



*Carlo
Cesario*

12 MAG. 1966 Mod. A/4

Roma/
POSTA : PIAZZALE DELLE SCIENZE, 7-ROMA
TELEGRAFO : CORICERCHE - ROMA
TELEFONO : 4993

Consiglio Nazionale delle Ricerche
Ufficio Affari Generali e Ordinamento
Reparto III

Prot. N. 23/1776
Allegati

Al MONTECATINI
Società Generale per la
Industria Mineraria e Chimica
Servizio Brevetti
M I L A N O

OGGETTO **Brevetti invenzioni
realizzate Prof. Natta ed altri -**

e p.c.



Prof. Giulio NATTA
Istituto di chimica indu-
striale
Politecnico di
M I L A N O

16 MAG 1966
259

Prof. Ferdinando DANUSSO
Istituto di chimica macro-
molecolare
Politecnico di
M I L A N O

Dott. Paolo FERRUTI
Istituto chimica industriale
Politecnico di
M I L A N O

Si prega di trattare per ogni lettera un solo argomento e di indicare nelle risposte il numero di protocollo.

Con nota prot. 02/20751/AG del 29 settembre 1965, que-
sto Consiglio, nell'inviare le lettere di incarico per il deposito
della domanda per i brevetti aventi titolo

- 1) - Poli-p-vinil-dimetil-anilina-N-ossido e procedimento per la
sua preparazione;
- 2) - Nuove poliacrilammidi N-sostituite e procedimento per la lo-
ro preparazione;

precisava i termini delle rispettive posizioni del C.N.R. e della
Montecatini in merito al regime dei brevetti sopraindicati.

Facendo seguito alla suddetta nota, questo Consiglio,
prese atto dell'avvenute depositate delle domande di ulteriori 4
brevetti aventi titolo:

- 1) - 1,1-dimerfolinstano, suo prodotto di dissociazione (N-vinil

./.



Consiglio Nazionale delle Ricerche

merfolina) e derivati di addizione e polimerici e loro procedimento di preparazione;

- 2) - Alti polimeri dell'allilammia N-sostituita e procedimento per la loro preparazione;
- 3) - Alti polimeri della vinilammia N- sostituita e procedimento per la loro preparazione;
- 4) - Alti polimeri di N-vinilacetamidi-N-sostituiti e procedimento per la loro preparazione;

si pregia precisare che anche per tali brevetti dovrà considerarsi valido il regime già indicato con la più volte citata nota del 29 settembre 1965 ed approvato dalla Montecatini con nota FER/mw 105/94 dell'31 ottobre 1965.

Sarà gradito un cortese cenno di riscontro.

Con i più distinti saluti.

IL PRESIDENTE

V. Cagliostro

MONTECATINI

Società Generale per l'Industria Mineraria e Chimica - Anonima - Capitale versato L. 257 miliardi

Sede in Milano Largo Guido Donegani 1-2

*Cartelle
Cura con
del destino*

RASSOMANDATA

DIREZIONE CENTRALE
DEGLI AFFARI GENERALI E BREVETTUALI
SERVIZI BREVETTI

Consiglio Nazionale delle
Ricerche
Ufficio Affari Generali e
Ordinamento - Reparto III
R. O. M. A.
Piazzale delle Scienze, 7

MILANO, 23 maggio 1966

Si prega indirizzare a: Montecatini BREV
Please reply to: Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

Va. rif.: 23/1776 No. rif.: RAM/nlc
Your ref.: Our ref.: (106/194)

Viv
c.p.c. →
Sig. Prof. Giulio NATTA
Sig. Prof. Ferdinando DANUSSO
Sig. Dott. Paolo FERRETTI

Oggetto : Brevetti invenzioni realizzate Prof.
Natta ed altri

Abbiamo ricevuto la Vostra lettera Prot. N° 23/1776 del 12.5.1966 e siamo d'accordo che anche per i nuovi quattro brevetti citati in detta lettera dovrà considerarsi valido il regime già indicato nella Vostra nota del 29.11.1965 e da noi successivamente approvato.

Cordiali saluti :

MONTECATINI

[Signature]

*



*Giuseppe Corbelli
Lavoro ricerche fil. sci.*

Mod. A/4

24 OTT. 1966

Roma

POSTA : PIAZZALE DELLE SCIENZE, 7-ROMA
TELEGRAFO : CORICERCHÉ - ROMA
TELEFONO : 4993

*Indirizzo con
Barano*

Consiglio Nazionale delle Ricerche
Ufficio Affari Generali e Ordinamento
Reparto III

Prova *Prot. N. 23/3943*
Allegati

Al MONTECATINI
Società Generale per la
Industria Chimica e Chimica
Servizi Brevetti
MILANO

OGGETTO Brevetti per le
invenzioni realizzate dal Prof.
Matta ed altri - n. U. 583; U. 584;
U. 591; U. 602; U. 592 -

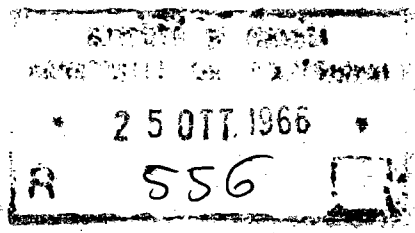
• P.G.



Prof. Giulio BATTI
Istituto di chimica
industriale
Politecnico di
MILANO

Prof. Ferdinando DANUSO
Istituto di chimica
molecolare
Politecnico di
MILANO

Dott. Paolo FRETTI
Istituto di chimica
industriale
Politecnico di
MILANO



*Danuso
me ne ha fatto
una copia*

Si prega di tralasciare per ogni lettera un solo argomento e di indicare nelle risposte il numero di protocollo.

Si fa riferimento alla conversazione telefonica del 6 ottobre u.s. relativa ai brevetti a margine indicati.

Come emerge dalla comunicazione preletta, in occasione della riunione dell'anno di priorità dei brevetti, questo Consiglio gestirebbe avere una precisazione, in particolare poter conoscere:

- a) se la Soc. Montecatini annuncerà di una iniziativa al pagamento presso i competenti uffici delle quote prescritte per il mantenimento dei brevetti;
- b) se la Soc. Montecatini ha già consultato con gli inventori la eventuale opportunità di chiedere l'estensione dell'effetto dei brevetti in questione.



Consiglio Nazionale delle Ricerche

**Si ringrazia per un gradito riscontro e si
porgono distinti saluti.**

IL PRESIDENTE

MONTECATINI

SOCIETÀ GENERALE PER L'INDUSTRIA MINIERA E CHIMICA

ANONIMA
MONTECATINI EDISON S.p.A.
CAPITALE VERSATO L. 700.000.000.000
Sede in Milano

*Carbide Chloride
Lavoro (S. L. S. S. S.)*

SETTORE STUDI PROGETTAZIONI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI


MILANO, 7 novembre 1966

**Consiglio Nazionale delle Ricerche
Ufficio Affari Generali e Ordina-
mento - Reparto III -
Piazzale delle Scienze, 7
ROMA**

Si prege indirizzare a: } Montecatini BREV
Please reply to: } Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cable: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

9 NOV 1966

Vs. rif.:
Your ref.:
No. rif.: **LG/ac.**
Our ref.:

-  c.p.c. : Prof. Giulio Natta
Ist. Chim. Ind. le Politecnico
Milano
- " " " : Prof. Ferdinando Danusso
Ist. Chim. Macromol. re Politecnico
Milano
- " " " : Dott. Paolo Ferruti
Ist. Chim. Ind. le Politecnico
Milano

Oggetto : Domande di brevetto depositate in Italia a nome "Consiglio Nazionale delle Ricerche", aventi sigla U.582, U.583, U.584, U.591, U.592, U.602 - Pagamento delle tasse di mantenimento in Italia - Estensione all'estero -

Ci riferiamo alla Vostra lettera n.23/3943 del 24.10.1966.

Come sapete, in base agli accordi a suo tempo presi, la nostra Società si è assunta l'incarico di brevettare a nome e per conto Vostra le invenzioni citate in oggetto, anticipando le relative spese; procederemo di conseguenza anche al pagamento annuale delle tasse di mantenimento dei corrispondenti brevetti.

Per quanto concerne l'estero, Vi informiamo che, d'accordo con gli inventori da Voi designati, è stata decisa di non procedere per il momento ad alcuna deposizione oltre confine delle domande di brevetti in questione, dato il modesto interesse pratico che attualmente esse sembrano rivestire.

Prove di carattere farmacologico sui composti rivendicati sono in corso presso gli Istituti di Ricerca della Fondazione; anche la nostra Divisione ha iniziato la sua attività sulla questione, dato la possibilità di utilizzare i composti nel campo delle ricerche neurofarmacologiche di base. Qualora le prove si

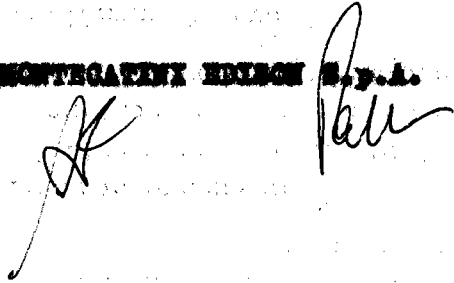
./...

Seguito alla lettera **10/nc. (3.11.1966)** al **Consiglio Nazionale Ricerche - Roma -**

tualmente in corso si concludessero, con risultati di un certo in-
teresse, sarebbe nostra cura collegarci nuovamente con Voi per un
opportuno riesame della pratica.

Rimaniamo a Vostra disposizione per qualsiasi ulteriore
notizia e chiarimento Vi necessitasse e Vi porgiamo distinti salu-
ti.

MONTECATINI EDISON S.p.A.



*Carletta
Silicon*

SETTORE STUDI PROGETTAZIONI E BREVETTI
SERVIZI BREVETTI

MILANO, 20 dicembre 1966

Si prega indirizzare a: } Montecatini BREV
Please reply to: } Largo G. Donegani, 1-2
Milano, Italy
Phone: 6333 MILANO
Cables: GABBROBREV MILANO
Telex: 31-415 GABBRO-BREV

Egr. Sig. Prof. GIULIO NATTA
Ist. Chim. Ind.le Politecnico
P.zza Leonardo da Vinci 32
Milano

Egr. Sig. Prof. Ferdinando Danusso
Ist. Chim. Ind.le Politecnico
Milano

Egr. Sig. Dott. Paolo Ferruti
Ist. Chim. Ind.le Politecnico
Milano

20311
20311

N. rif.: LC/ac.

Our ref.: *10*

Oggetto : Domande di brevetto depositate a nome "Consiglio Nazionale delle Ricerche" : U.582, U.583, U.584, U.591, U.592, U.602

Vi inviamo in allegato copia del rapporto contenente i risultati delle prove che la nostra Divisione Resine ha effettuato su alcuni prodotti rivendicati nelle domande di brevetto in oggetto.

Come potete constatare, la possibilità di utilizzare i composti in questione nei campi "prodotti ausiliari" e "resine di scambio ioni", è da considerarsi, in base all'indagine di DIRS, molto limitata.

Per quanto concerne la protezione brevettuale all'estero dei trovati, Vi rimandiamo alla passata corrispondenza ed in particolare alla nostra lettera LC/ac del 7.11.66; sappiate ad ogni modo che nessun passo è stato preso per estendere all'estero le domande di brevetto in questione.

Vogliate gradire distinti saluti.

MONTECATINI EDISON S.P.A.

[Signature]

All./

*

RIFERIMENTI

DESTINATARIO

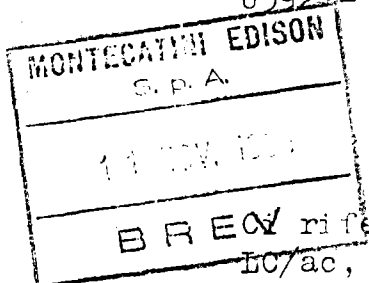
Vs.

GV/No.
DB/rs

→ Spett.le BREV/AFAR - Uff. Brevet. Estero.

OGGETTO

Domande di brevetto depositate a nome "Consiglio Nazionale delle Ricerche" - U582 - U583 - U584 - U591 - U592 - U602 - Eventuale estensione all'estero.



BREV riferiamo alla Vs. pari oggetto in data 10.10.66 LC/ac, e dopo aver esaminato i prodotti di cui alle domande di brevetto citate, relativamente ai due campi di impiego: "Prodotti ausiliari" e "Resine di scambio ioni", riportiamo di seguito le ns. conclusioni:

a) Prodotti ausiliari

In linea orientativa appare possibile l'impiego dei prodotti di due domande di brevetto.

I monomeri di cui nella domanda U583 ossia le acrilamidi N-sostituite del tipo:

N-beta (4-morfolin) etil-acrilamide o N-isopropil-

N-beta (4-morfolin) etil-acrilamide, possono probabilmente servire come plastificanti nei copolimeri acrilici e qualora possedessero azione bagnante su determinati pigmenti, potrebbero essere impiegabili per lo stesso scopo anche nel campo delle idropitture.

Fra gli omopolimeri di cui alla stessa domanda, solo quelli amorfi del tipo:

poli N-etil-N-beta (4-morfolin) etil-acrilamide e poli N-isopropil-N-beta (4-morfolin) etil-acrilamide, con punti di rammollimento fra i 55-70°C possono trovare impiego nel campo degli inchiostri flexografici o degli adesivi in fase acquosa non di ns. competenza.

Lo stesso dicasi relativamente ai polimeri a basicità limitata solubili in acqua che potrebbero interessare il campo della cellulosa per la preparazione di carte speciali resistenti all'acqua.

I polimeri di cui nella domanda U602 ossia le poli-N-vinilammine N, N'-dialchil-sostituite potrebbero interessare il campo degli adesivi, in

./.

*

INFORMAZIONE

RIFERIMENTI

DESTINATARIO

Va.

No.



OGGETTO

- 2 -

particolare dei "Pressure tapes" in relazione alle caratteristiche di solubilità, elasticità, trasparenza.

In tutti i casi è da segnalare che la solubilità in acqua o in soluzioni acquose di acidi di questi prodotti può limitare sensibilmente le possibilità di cui sopra.

Nessuno degli altri prodotti si presenta interessante per l'impiego considerato.

b) Resine di scambio ioni

Le domande di brevetto esaminate possono essere divise in due gruppi di cui:

I° gruppo, comprende le domande di brevetto U582 U592 concernenti prodotti a basicità troppo ridotta che quindi non sono atti all'impiego come resine di scambio ioni.

II° gruppo, comprende le restanti domande di brevetto (U583 - U584 - U591 - U602) che concernono prodotti in linea teorica utilizzabili come resine di scambio ioni.

Una prima limitazione all'impiego nel campo considerato può essere l'elevata solubilità in acqua dei monomeri da trasformare in copolimeri, mediante la tecnica più comune che è quella di polimerizzazione in sospensione acquosa. L'alternativa di utilizzare dei sospendenti organici in sostituzione dell'acqua si presenta incerta o comunque da verificare, premesso che per la preparazione delle resine di scambio, impiegando i monomeri in oggetto, si deve utilizzare anche un reticolante quale il divinilbenzolo o altri prodotti simili.

./.

*

RIFERIMENTI

DESTINATARIO

Va.

No.



OGGETTO

- 3 -

lari che in genere sono solubili nei solventi or
ganici.

Per gli impieghi di cui in a) e b) possono essere
di determinante ostacolo:

- la difficile reperibilità delle materie prime ne-
cessarie alla preparazione dei prodotti in esame;
- l'elevato costo dei prodotti ottenibili dovuto
sia alle materie prime che ai procedimenti di pre
parazione.

In conclusione l'interesse attuale pratico dei pro-
dotti oggetto delle domande di brevetto inviateci
risulta dubbio per quanto riguarda l'impiego sia co
me resine di scambio ioni che come ausiliari.

Per poter stabilire con certezza la loro utilizza-
zione o meno occorre effettuare una sperimentazio-
ne impegnativa che nel caso si concludesse positi-
vamente aprirebbe prospettive di sviluppo di limi
tato interesse industriale.

Cordiali saluti.

"CENTRO RICERCHE RESINE"

Lakly Sepri

All.

*