

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 440**

51 Int. Cl.:

C09D 5/16 (2006.01)

C07D 233/58 (2006.01)

C09D 7/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2006 E 06717003 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 1856215**

54 Título: **Método y uso de nanopartículas para unirse a biocidas en pinturas**

30 Prioridad:

11.03.2005 US 661083 P

10.03.2006 US 373661

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.09.2016

73 Titular/es:

**I-TECH AB (100.0%)
C/o AstraZeneca BioVentureHub,
Pepparedsleden 1
431 83 Mölndal, SE**

72 Inventor/es:

**NYDÉN, MAGNUS y
FANT, CAMILLA**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 584 440 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y uso de nanopartículas para unirse a biocidas en pinturas

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La invención en el presente documento se refiere al método y el uso de un compuesto que contiene imidazol, tal como medetomidina, unido a nanopartículas metálicas en una pintura antiincrustante para desarrollar una superficie antiincrustante eficaz y mejorar el comportamiento de las pinturas antiincrustantes con respecto a la fijación uniforme del biocida en la matriz de pintura para una liberación uniforme y un efecto de impedir, por ejemplo, la colonización de percebes. Para una liberación uniforme en otras pinturas aparte de la pintura antiincrustante marina, pueden usarse otros sistemas biocidas con la misma interacción de nanopartículas.

15 Descripción de la técnica relacionada

El crecimiento de los organismos bioincrustantes en estructuras subacuáticas es un problema costoso y peligroso en usos tanto marinos como de agua dulce. La presencia de organismos incrustantes tales como percebes, algas, gusanos de tubo y similares causa daños económicos de diversas maneras: por ejemplo, la adhesión a los cascos de las embarcaciones reduce el rendimiento de combustible y causa pérdidas de tiempo productivo debido a la necesidad de limpiar los cascos. Asimismo, la adhesión de estos organismos a los equipos de agua de refrigeración disminuye la conductividad térmica, que eventualmente reduce el rendimiento de refrigeración de los equipos y aumenta los costes. Otras industrias e instalaciones marinas, por ejemplo, equipos de acuicultura, plantas y plataformas petrolíferas y de gas también tienen problemas importantes con la bioincrustación.

La limpieza mecánica de superficies marinas se ha introducido como una alternativa a toxoides y biocidas. Particularmente, se usa la limpieza con chorro de agua y la limpieza mecánica que usa cepillos. Sin embargo, la mayoría de estos métodos requieren un trabajo intensivo y por tanto son caros.

30 Las pinturas antiincrustantes más eficaces han sido las pinturas de “copolímero autopulimentable” que se basan en un aglutinante polimérico al que se une químicamente un organoestaño biocida, en particular tributilestaño, y del cual el organoestaño biocida se hidroliza gradualmente por el agua marina tal como se describe por ejemplo en el documento de patente del Reino Unido GB-A-1457590. Estas pinturas de copolímero organoestánnico evitan la incrustación mediante la liberación de compuestos organoestánnicos durante la hidrólisis del polímero. La capa más externa de pintura se vuelve carente de biocidas y el movimiento del barco a través del agua la arranca de la superficie del casco. Las pinturas de copolímero organoestánnico también contienen pigmento de óxido de cobre que es eficaz contra la incrustación biológica de los organismos marinos mientras que el tributilestaño actúa como protección frente al limo y las algas.

40 Las pinturas que contienen compuestos organoestánnicos, en particular tributilestaño, han demostrado que provocan consecuencias medioambientales negativas que dañan la vida marina, causando deformaciones en ostras y cambios de sexo en buccinos. Se ha observado que los compuestos organoestánnicos se degradan lentamente y, como consecuencia, estos compuestos se acumulan en los sedimentos de áreas localizadas. Por consiguiente, algunos países y organizaciones internacionales han introducido restricciones y prohibiciones sobre su uso y se esperan restricciones adicionales. La venta y la aplicación de antiincrustantes de tributilestaño cesarán bajo el convenio de la Organización Marítima Internacional (OMI) sobre sistemas antiincrustantes acordado en octubre de 2001. El tratado requiere la prohibición de la aplicación a partir del 1 de enero de 2003 y la prohibición total en cascos a partir del 1 de enero de 2008.

50 Con las recientes restricciones sobre el uso de estos revestimientos tóxicos en muchos países, los dueños de barcos y embarcaciones han vuelto a los revestimientos con base de óxido de cobre que son técnicamente inferiores pero menos tóxicos. La vida de los revestimientos con base de óxido de cobre pocas veces excede los 2 años en condiciones normales de incrustación comparados con los 5 años del tributilestaño autopulimentable. La insatisfacción existía porque los revestimientos con base de óxido de cobre no satisfacían a los operadores y dueños de barcos y embarcaciones. Tampoco satisfacía a las organizaciones de protección medioambiental debido a su toxicidad con el medio ambiente. Cuando los compuestos de cobre se usan en concentraciones reducidas por motivos ecológicos, estas pinturas necesitan sin embargo biocidas potenciadores contra percebes y algas para conseguir unos resultados aceptables para los dueños de embarcaciones y otros tipos de industrias marinas.

60 Los progresos recientes en el campo de las pinturas autopulimentables incluyen el uso de un copolímero de acrilato de zinc que utiliza el intercambio de iones como mecanismo de liberación.

65 La preocupación por los posibles efectos de los agentes tóxicos antiincrustantes en el medio ambiente ha fomentado el desarrollo y el uso de sistemas que intentan controlar la incrustación a través de modificaciones de la superficie; por ejemplo, la prevención de la adhesión a través del uso de polímeros que contienen silicona o flúor que tienen

propiedades antiadherentes o de liberación, descritas por ejemplo en los siguientes documentos de patente WO-0014166A1, US92105410, JP53113014, US92847401, DE2752773, EP874032A2 y EP 885938A2. Se ha demostrado que estas pinturas tienden a ser quebradizas dando lugar a cuarteamiento y desconchado de la superficie.

Se introdujo una nueva tecnología alternativa a principios de los 90. Aunque ésta era la ya mencionada tecnología autopulimentable, el procedimiento para su obtención ya no era a través de la hidrólisis de un polímero. En su lugar se usaron combinaciones de diferentes aglutinantes sensibles al agua y parcialmente solubles en agua tales como colofonia, sola o mezclada con acrilatos, tal como se describe en por ejemplo los documentos de patente europea EP0289481 y EP526441. La experiencia ha demostrado que estas pinturas no han sido capaces de proporcionar el mismo rendimiento, tan alto y fiable como el de las pinturas a base de organoestaño hidrolizables.

Recientemente, se han desarrollado nuevos polímeros basados en los mismos principios que los polímeros organoestánicos, es decir, hidrólisis de un polímero insoluble para proporcionar un producto ligeramente soluble en agua. Entre ellos se encuentran por ejemplo los polímeros autopulimentables descritos en el documento WO8402915. En lugar de incorporar grupos organoestánicos en la cadena de polímero, éste describe la incorporación de grupos de organosililo. La experiencia ha demostrado que estas pinturas tienen muchas de las propiedades asociadas con la tecnología de copolímero de organoestaño. Sin embargo, también se ha encontrado que a lo largo de un periodo prolongado puede producirse el cuarteamiento y desconchado en la superficie de estas pinturas. Esto se produce por la lixiviación de los compuestos solubles, que da como resultado la formación de una capa residual que tiene una composición diferente a la de la pintura original.

Un enfoque para resolver esto ha sido modificar el polímero de sililo con diferentes comonomeros descritos en los documentos EP0646630, EP1016681 y EP1127902. Otro enfoque ha sido incluir fibras para fortalecer e incrementar la fuerza cohesiva en toda la pintura y particularmente en toda la capa residual formada tal como se describe en el documento WO0077102. Un tercer enfoque ha sido el desarrollar una pintura en la que se han utilizado las mezclas de copolímeros de organosililo y colofonia para reducir la acumulación de esta capa residual. Esto se ha descrito en el documento EP0802243. También se ha dispuesto el uso de plastificantes de bajo peso molecular, más específicamente cloroparafinas. Esto se describe en el documento EP0775733.

A lo largo de la costa oeste de Suecia así como a lo largo de las costas del Atlántico norte, los percebes y las algas generan problemas económicos y técnicos. El percebe adulto es un crustáceo estacionario, caracterizado por una forma cónica de centímetros y compuesto por capas de placas calcáreas. La fuerza mecánica de la adhesión del animal a las superficies sólidas es muy alta, y es por esto por lo que es difícil eliminar mecánicamente a los percebes de la superficie sólida. El animal sufre diferentes etapas de desarrollo, desde larva nauplius hasta la última etapa de larva referida como etapa cipris. La larva cipris busca superficies sólidas adecuadas para adherirse con la ayuda de una protuberancia nerviosa. En relación con la adhesión, el "pegamento de adhesión" denominado cemento de Balanus se secreta de glándulas especializadas situadas en la protuberancia y el animal se adhiere a la superficie sólida. Después de la adhesión el animal sufre una metamorfosis para convertirse en animal estacionario y adulto. Cuando se usa una vieja pintura con fuga de cobre, con una elevada concentración de cobre, uno de los primeros organismos que se contamina son los percebes.

Las algas también son relativamente insensibles al cobre y la cantidad de cobre fugado necesaria para inhibir la incrustación de algas es alta. Por tanto, las pinturas antiincrustantes marinas que contienen cobre son "reforzadas" por algunos fabricantes con algicidas más específicos. Los algicidas impiden que las zoosporas se adhieran o inhiben la fotosíntesis. Ambos métodos dan como resultado la reducción de la incrustación de algas.

Una pintura antiincrustante futura, reforzada con un biocida, debe actuar con una alta especificidad, es decir, dirigiéndose sólo a los organismos incrustantes afectados, no dañando a otros mecanismos marinos. La pintura también debe diseñarse para lograr una liberación controlada de la sustancia activa. Un enfoque eficaz para conseguir una liberación controlada es mediante la formación de una unión a una molécula grande. Debido al gran tamaño y baja movilidad de una molécula grande, la difusión del biocida a través de la película de pintura puede restringirse y con ello tener una tasa de liberación que sólo dependa de la tasa de pulido de la pintura autopulimentable. Además, la biodegradación del agente antiincrustante es otro aspecto importante con el fin de prevenir la acumulación en el agua y en los sedimentos que afectan al medio ambiente marino en vez de sólo al organismo bioincrustante objetivo.

Se han presentado diversos compuestos con actividad antiincrustante. Entre esos compuestos pueden encontrarse agentes farmacológicos con perfiles farmacológicos conocidos en vertebrados. Se ha detectado que una selección de compuestos farmacológicos que actúan sobre los neurotransmisores de serotonina y dopamina, tienen la habilidad de o bien impedir o bien promover la adhesión de los percebes. Los antagonistas de serotonina, tales como ciproheptadina y ketanserina, y agonistas de dopamina, tales como R(-)-NPA y (+)-bromocriptina, han mostrado propiedades inhibitorias. Otro agente farmacológico que ha demostrado ser un inhibidor eficaz con respecto a la adhesión del percebe es la medetomidina agonista del receptor adrenérgico alfa 2 altamente selectivo o (S,R)-4(5)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol. La adhesión larvaria se impide a bajas concentraciones, 1 nM a 10 nM. La medetomidina pertenece a la nueva clase de agonistas receptores alfa2, que contienen un anillo de imidazol

sustituido en 4, con alta selectividad hacia los receptores adrenérgicos 2. Los receptores afectados por los neurotransmisores de catecolamina, tales como norepinefrina y epinefrina, son denominados receptores adrenérgicos (o adrenoceptores) y pueden dividirse en las subclases alfa y beta. Los receptores adrenérgicos alfa2 están implicados en el mecanismo de autoinhibición de liberación del neurotransmisor y desempeñan una parte importante en la regulación de la hipertensión (presión alta de la sangre), bradicardia (reducido ritmo cardíaco) e incluso regulación del nivel de alerta y analgesia (sensibilidad reducida al dolor). La medetomidina se ha estudiado en ensayos clínicos en humanos y se ha usado también como anestésico para animales con el enantiómero S, siendo la dexmedetomidina el componente activo.

En el documento de patente WO-0042851A se describe un método de inhibición de la incrustación biológica marina que comprende el uso de un compuesto aromático sustituido que puede seleccionarse como imidazol o una imidazolina, más preferiblemente medetomidina. Los compuestos aromáticos sustituidos descritos en el mismo, se encierran preferiblemente en un polímero, permitiendo preferiblemente una liberación lenta y retardada del mismo. Las nanopartículas son partículas metálicas de tamaño nanométrico y semiconductoras, que han sido objeto recientemente de una extensa investigación en el campo de los materiales a nanoescala. Las nanopartículas tienen aplicaciones potenciales en diversos campos. Estas aplicaciones incluyen: dispositivos electrónicos a nanoescala, catalizadores multifuncionales, sensores químicos y muchas aplicaciones biológicas tales como biosensores, ensayos biológicos, transfección de organismos usando la tecnología de pistola génica y administración de fármacos.

Dos factores importantes que hacen que las propiedades de los nanomateriales difieran significativamente de otros materiales son: el incremento del área de la superficie relativa y los efectos cuánticos. Estos factores pueden cambiar o mejorar propiedades tales como la reactividad, la resistencia y las características eléctricas. A medida que una partícula disminuye en su tamaño, una proporción mayor de átomos se encuentra en la superficie en comparación con los que hay en el interior. Por ejemplo, una partícula de tamaño de 30 nm tiene el 5% de sus átomos en su superficie, de 10 nm el 20% de sus átomos y de 3 nm el 50% de sus átomos. Las nanopartículas tienen por tanto un área superficial por unidad de masa mucho mayor en comparación con las partículas más grandes. Como el crecimiento y las reacciones catalíticas químicas se producen en las superficies, esto significa que una masa dada de material en forma nanoparticulada será más reactiva que la misma masa de material constituida por partículas más grandes (ref. *"Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties"*, 29 de julio de 2004, Academia Real de Ingeniería, R.U.).

El uso de nanopartículas en pinturas para la antiincrustación y otros usos se había discutido también previamente pero sólo para modificar la estructura de la superficie pintada, por ejemplo para poder ser más fina o más lisa, para lograr una menor incrustación en las estructuras marinas (ref. *"Environmental applications and impacts of nanotechnology"*, 8 de diciembre de 2003, procedimientos de la Academia Real de Ingeniería, R.U.) o superficies más rugosas para una menor incrustación (ref. <http://innovation.im-boot.org/modules.php?name=News&file=article&sid=129>), pero no el concepto de usar nanopartículas en las uniones específicas de biocidas descrito en la presente invención.

Por ejemplo el documento de patente US6413446 da a conocer un agente antiincrustante que comprende partículas de sílice con un diámetro de partícula promedio de 5 a 100 nanómetros.

Por tanto, es un objeto de la invención proporcionar un método y un producto para su uso en productos antiincrustantes tales como pinturas, que usan nanopartículas, de metales, óxidos de metal, de sílice, etc. para unir los biocidas. Otros objetos y ventajas se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones adjuntas.

Sumario de la invención

En el presente documento, la invención se refiere al método y el uso, en una pintura antiincrustante, de un compuesto que contiene imidazol, tal como medetomidina, unido a nanopartículas, que específicamente y eficazmente, impiden la fijación en estructuras acuáticas de por ejemplo percebes. Sorprendentemente se encontró que la medetomidina se adsorbía fuertemente a las nanopartículas de metales y de sílice, una característica de particular interés en los intentos por desarrollar una superficie antiincrustante eficaz y mejorar así el rendimiento de las pinturas antiincrustantes con respecto a la fijación uniforme del biocida en la matriz de la pintura para una liberación uniforme y efectos en impedir, por ejemplo, la colonización de percebes. Pueden usarse otros sistemas biocidas con la misma interacción de nanopartículas para su liberación uniforme en otras pinturas aparte de la pintura marina antiincrustante.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las estructuras químicas de los agentes antiincrustantes investigados: a) clorotalonil, b) diclofluanida (N'-dimetil-N-fenilsulfamida), c) SeaNine (SeaNine™(4,5-dicloro-2-n-octil-3(2H)-isotiazolona), Rohm and Haas Company, Filadelfia, PA), d) Irgarol (2-metil-4-terc-butilamino-6-ciclopropilamino-s-triazano), e) Diuron (3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilurea), DuPont Agricultural Products, Wilmington, DE y f) tolilfluanida (N-

(diclorofluorometilitio)-N',N'- dimetil-N-p-tolilsulfamida).

La figura 2a) y la figura 2b) muestran gráficos de la fracción de agente antiincrustante adsorbido (medetomidina, clorotalonil, diclofluanida, SeaNine, Irgarol, Diuron y tolilfluanida) frente al área superficial (m^2) de la figura 2a) que es ZnO y la figura 2b) que son nanopartículas de CuO, en o-xileno.

La figura 3 es un gráfico de la fracción de medetomidina adsorbida frente al área superficial (m^2) de nanopartículas de ZnO (<53 nm), TiO_2 (<40 nm), CuO (33 nm), Al_2O_3 (<43 nm), SiO_2 (10 nm), MgO (12 nm) y CuO (5 μm) en o-xileno.

La figura 4 es un gráfico de la fracción de medetomidina adsorbida representada frente al área superficial (m^2) de nanopartículas de ZnO y CuO, en o-xileno, acetónitrilo y butanol.

La figura 5 es un gráfico de la cantidad de medetomidina (ng) liberada frente al tiempo (semanas) de pinturas modificadas con nanopartículas de CuO y ZnO- medetomidina y pintura marina modificada con medetomidina.

La figura 6 es un gráfico de la cantidad liberada de medetomidina y SeaNine (ng) frente al tiempo (semanas) para pinturas marinas modificadas con nanopartículas de CuO y ZnO-medetomidina o con nanopartículas de CuO y ZnO-SeaNine, con medetomidina y con SeaNine.

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas de la misma

Estudios recientes, que todavía no se han publicado, han demostrado que las nanopartículas tales como cobre (II) y óxido de zinc (II) (de diámetro de 33 y 53 nm respectivamente) pueden utilizarse para mantener una liberación controlada de, por ejemplo, el agente antiincrustante de medetomidina. El uso de nanopartículas es interesante debido a su área superficial específica tremendamente grande (proporción entre área superficial y volumen de partícula). Las partículas de CuO y ZnO generan áreas de superficie específica de 29 y 21 $m^2 \cdot g^{-1}$, respectivamente.

Cuando se mezclan nanopartículas de CuO y ZnO con medetomidina y otros agentes antiincrustantes tales como clorotalonil, diclofluanida, SeaNine, Irgarol, Diuron y tolilfluanida, en o-xileno, se observa una diferencia considerable en la interacción. Las fracciones grandes de medetomidina se adsorben ya a bajas concentraciones de partículas, en particular cuando se emplea ZnO. Esto permite la posibilidad de diseñar un sistema de pintura que contenga bajas cantidades de medetomidina y de nanopartículas con el fin de restringir el movimiento de difusión del agente antiincrustante a través de la película de pintura. La adsorción de medetomidina está altamente favorecida en comparación con los otros agentes antiincrustantes enumerados anteriormente. Los agentes antiincrustantes enumerados anteriormente muestran una característica común; el nitrógeno está presente en todos los compuestos o bien como amina secundaria o terciaria, grupo nitrilo o en un anillo heterocíclico. Sin embargo, el estudio implica que el resto imidazol de la medetomidina tiene la geometría óptima para la adsorción en las superficies de las partículas.

Para investigar la importancia de un área superficial grande, se ha estudiado la interacción de la medetomidina y varias nanopartículas de óxido de metal (ZnO, CuO, Al_2O_3 , MgO, TiO_2) más sílice (SiO_2) y una partícula de tamaño micrométrico, CuO (5 μm). Cuando se sustituye una nanopartícula por una partícula de tamaño micrométrico, la adsorción de medetomidina parece ser insignificante. Estos resultados muestran la importancia de las áreas de superficies grande con respecto a la adsorción de medetomidina sobre las superficies de las partículas.

Un objeto de esta invención es crear un método antiincrustante que requiera una disminución de la dosis de biocida lo que es ventajoso ecológicamente y económicamente. Para mejorar el desempeño y reducir el efecto en el medio ambiente, es importante tener un control apropiado de la liberación de la sustancia antiincrustante en la película de pintura. La molécula de medetomidina unida a un óxido de metal de tamaño nano es un compuesto que se fuga de la pintura al agua de una manera controlada. La molécula de medetomidina unida a un óxido de metal de tamaño nano tiene una estabilidad de dispersión excelente debido a su gran tamaño comparado con la partícula de medetomidina sola. Como consecuencia de ello la concentración de partículas antiincrustantes en la película de pintura permanece homóloga durante "toda la vida".

Las nanopartículas de metal y sílice proporcionan un gran número de sitios de unión para la medetomidina y puede unirse una gran cantidad de medetomidina. Como resultado la concentración de medetomidina será igual en toda la película de pintura. Así, la desorción será a nivel uniforme y será necesaria una mínima cantidad de medetomidina para conseguir los efectos antiincrustantes. Otra consecuencia es que el área superficial total de las nanopartículas es suficiente para adsorber toda la medetomidina y no habrá pérdida de biocida.

Cuando se expone al agua, la medetomidina en la capa de la superficie se disocia del óxido de metal y se desorbe de la superficie. Un compuesto tensioactivo en la pintura antiincrustante es por tanto más probable que tenga un gran impacto en los asentamientos de las larvas de percebes que un compuesto que se fuga de la pintura al agua puesto que la actividad superficial incrementará la concentración próxima a la superficie.

Debido a una amplia área superficial en relación a su tamaño, las nanopartículas proporcionan un gran número de sitios de unión para biocidas. Como consecuencia, cuando se usan nanopartículas metálicas, la cantidad de óxido de metal puede disminuirse y con ello el efecto negativo en el medio ambiente conseguido con óxidos de metal.

5 La medetomidina según la invención es comparativamente más inocua que las sustancias tóxicas que actualmente se usan en las pinturas de los cascos de las embarcaciones. De hecho, la medetomidina según la invención es tan inocua que se aprueba para uso interno en preparaciones farmacéuticas. La medetomidina también es biodegradable por lo que hay una menor bioacumulación de esta sustancia y por tanto es ecológicamente más segura que muchos compuestos antiincrustantes existentes. Pueden usarse otros biocidas que contienen imidazol, tal como, por ejemplo, el antifúngico miconazol. Ejemplos de compuestos que contienen imidazolina son las espiromidazolininas tales como "Catemine 3" (S18616 {(S)-espiro[(1-oxa-2-amino-3-azaciclopent-2-eno)-4,29-(89-cloro-19,29,39,49-tetrahidronaftaleno)]}.

Ejemplo 1

Estudio de la interacción entre varias nanopartículas y biocidas.

Materiales y métodos

20 A 50 ml del disolvente de o-xileno, se añadió el biocida a una concentración total de 50 mM. Después, se añadieron las nanopartículas (Sigma-Aldrich Sweden AB, Estocolmo, Suecia) en concentraciones relevantes según el protocolo de ensayo y tras cada adición se midió la concentración de medetomidina no adsorbida (Orion Pharma, Helsinki, Finlandia) con una técnica estándar de HPLC-UV. Se observó que el máximo de absorbancia UV de la medetomidina, de la literatura, fue de 220 nm. Antes del análisis de HPLC, se investigó el máximo de absorbancia UV para verificar el valor dado por la literatura usando un espectrómetro UV (GBC 920 UV/visible spectrometer, Scientific Equipments Ltd., Victoria, Australia).

30 Las muestras se analizaron en un sistema HPLC-UV que consiste en una bomba Merck-Hitachi L-6200 (Merck-Hitachi, Darmstadt, Alemania), una columna Supelco Discovery® (Sigma-Aldrich Sweden AB, Estocolmo, Suecia) C18 (25 cmx4,6 mm, 5 m) equipada con un prefiltro (0,5 µm) y un instrumento Spectra Physics Spectra 100 UV (Spectra-Physics Inc, Irvine CA, Estados Unidos) que opera a 220 nm. La fase móvil fue agua MilliQ: acetonitrilo (TFA al 0,1% v/v (fase móvil A): TFA al 0,1% v/v (fase móvil B)) y transcurría por un gradiente (el 6% de B durante dos minutos y después un incremento hasta el 60% de B en 15 min, un incremento adicional hasta el 100% de B en 3 min y después isocrático durante 3 min antes de volver a los valores iniciales en 2 min) a una tasa de flujo de 10 ml/min. La separación pico se monitorizó por UV (220 nm). Se realizaron inyecciones manuales de 100 microlitros y se recogieron los datos y se integraron usando el software Millenium (versión 3.20, 1999) (Waters Inc, Milford MA, Estados Unidos).

Resultados

40 Cuando se mezclan nanopartículas de CuO y ZnO con Medetomidina y otros agentes antiincrustantes tales como clorotalonil, diclofluanida, SeaNine, Irgarol, Diuron y tolilfluanida en o-xileno (véanse las figuras 1, 2a) y 2b), se observa una considerable diferencia en la interacción. Grandes fracciones de medetomidina se adsorben a bajas concentraciones de partículas, en particular cuando se emplea ZnO. Esto permite la posibilidad de diseñar un sistema de pintura que contenga bajas cantidades de medetomidina y de nanopartículas para restringir el movimiento difusional del agente antiincrustante a través de la película de pintura. La adsorción de la medetomidina ve altamente favorecida en comparación con los otros agentes antiincrustantes enumerados anteriormente. Los agentes antiincrustantes enumerados anteriormente muestran una característica común; el nitrógeno está presente en todos los compuestos o bien como amina secundaria o terciaria, grupo nitrilo o bien en un anillo heterocíclico. Sin embargo, el estudio da a entender que el resto imidazol de la medetomidina tiene la geometría óptima para la adsorción sobre las superficies de las partículas.

55 Debe señalarse que mientras que la medetomidina mostró la mejor adsorción, alguno de los otros compuestos, particularmente SeaNine, así como Diuron e Irgarol, también muestran adsorción en este estudio.

Ejemplo 2

Estudio de la interacción entre varios tamaños de partículas y biocidas.

Materiales y métodos

65 Las diferentes nanopartículas usadas (ZnO, CuO, Al₂O₃, MgO, TiO₂, SiO₂) se adquirieron de Sigma (Sigma-Aldrich Sweden AB, Estocolmo, Suecia) y se usaron sin purificación adicional. Se añadieron 50 ml de o-xileno a un vaso de precipitados al que se añadieron 50 mM de medetomidina (Orion Pharma, Helsinki, Finlandia). Entonces, se añadieron las nanopartículas y después de cada adición se midió la cantidad de medetomidina libre con HPLC-UV (como en el ejemplo 1 anterior).

Resultados

Para investigar la importancia de un área superficial grande, se estudió la interacción de la medetomidina y varias nanopartículas de óxido de metal (ZnO, CuO, Al₂O₃, MgO, TiO₂) más sílice (SiO₂) y una partícula de tamaño micrométrico, CuO (5 µm) (véanse las figuras 3 y 4). Cuando se sustituye una nanopartícula por una partícula de tamaño micrométrico, la adsorción de medetomidina parece ser insignificante. Estos resultados muestran la importancia de las grandes áreas de superficies con respecto a la adsorción de medetomidina sobre las superficies de las partículas.

Ejemplo 3

Estudio de la tasa de liberación de un biocida a partir de nanopartículas.Materiales y métodos

La pintura elegida para estos estudios fue pintura autopulimentable con xileno como disolvente, la pintura marina SPC Lefant de Lotréc AB (Lindingo, Suecia). Se añadió a un litro de pintura 50 ml de disolución que contiene 10 g de nanopartículas (CuO y ZnO) (Sigma-Aldrich Sweden AB, Estocolmo, Suecia) y medetomidina adsorbida en la superficie (Orion Pharma, Helsinki, Finlandia) o SeaNine (Rhome & Haas, Filadelfia, PA, Estados Unidos) y se mezcló con agitación vigorosa durante cinco minutos. Se prepararon muestras triplicadas y se pintó usando un aplicador de pintura para asegurar una homogeneidad del grosor de la película de pintura que en este caso era de 200 micrómetros. Las placas pintadas eran de 10x10 cm y se colocaron en agua marina artificial durante un periodo de 8 semanas.

Resultados

La interacción de medetomidina-nanopartículas (medetomidina-CuO y medetomidina-ZnO) se empleó también en estudios de la tasa de liberación (véase la figura 5). Después de ocho semanas, las pinturas modificadas con medetomidina-nanopartículas generaron un descenso del 20% en la cantidad liberada de medetomidina en comparación con la pintura con medetomidina como aditivo único. Los resultados para la interacción de SeaNine-nanopartículas se muestran en la figura 6, que demuestra un descenso similar en la liberación como con la combinación de medetomidina-nanopartículas.

Ejemplo 4Fabricación de una pintura para antiincrustación usando nanopartículas para su unión a un biocida.

Como un ejemplo de una pintura modificada de medetomidina, se escogió para estos estudios una pintura normal que contenía xileno como disolvente principal (la pintura marina SPC Lefant de Lotréc AB, Lindingo, Suecia). Para preparar la pintura que contiene nanopartículas y biocidas, se mezclaron primero estos dos componentes en un disolvente que permite una adsorción muy fuerte de biocida, por ejemplo xileno. Normalmente, se agitaron 10 gramos de nanopartículas en 50 ml de xileno (usando un simple agitador magnético) junto con un máximo de exceso del 10% de medetomidina no adsorbida. Después de la adsorción completa (normalmente unos minutos de mezcla) la disolución se añadió lentamente en la pintura con agitación bastante vigorosa (la agitación se llevó a cabo con una cizalladora de tipo hélice que trabaja aproximadamente a 0,5-2 Hz) hasta que la pintura se hizo homogénea lo que tomó normalmente de 5 a 10 minutos, dependiendo de la velocidad de agitación.

Se adquirieron nanopartículas de Sigma (Sigma-Aldrich Sweden AB, Estocolmo, Suecia) y se usaron sin purificación adicional. La medetomidina se adquirió de Orion Pharma, Helsinki, Finlandia.

Mientras que la invención se ha descrito con referencia a realizaciones específicas, se apreciará que son posibles numerosas variaciones, modificaciones y realizaciones y, por consiguiente, se considerará que tales variaciones, modificaciones y realizaciones están dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para evitar la bioincrustación marina de un sustrato por un organismo de bioincrustación marina, con una liberación uniforme de un compuesto que contiene imidazol que comprende la aplicación de un revestimiento protector al sustrato, conteniendo dicho revestimiento un compuesto que contiene imidazol unido a nanopartículas metálicas.
- 10 2. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 1, en el que el compuesto que contiene imidazol es (RS)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol.
- 15 3. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 1, en el que las nanopartículas metálicas se seleccionan del grupo que consiste en CuO, ZnO, TiO₂, Al₂O₃, SiO₂ y MgO.
4. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 3, en el que las nanopartículas metálicas son CuO.
- 20 5. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 3, en el que las nanopartículas metálicas son ZnO.
6. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 1, en el que el revestimiento protector comprende además o-xileno.
- 25 7. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 1, en el que el revestimiento protector comprende además una pintura marina.
8. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 1, en el que el compuesto que contiene imidazol es (RS)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol, y las nanopartículas metálicas se seleccionan del grupo que consiste en CuO, ZnO, TiO₂, Al₂O₃, SiO₂ y MgO.
- 30 9. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 8, en el que las nanopartículas metálicas son CuO.
- 35 10. Método para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 1, en el que las nanopartículas metálicas son ZnO.
11. Producto para evitar la bioincrustación marina de un sustrato por un organismo de bioincrustación marina, con una liberación uniforme de un compuesto que contiene imidazol, que comprende un revestimiento protector que contiene un compuesto que contiene imidazol unido a nanopartículas metálicas.
- 40 12. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 11, en el que el compuesto que contiene imidazol es (RS)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol.
- 45 13. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 11, en el que las nanopartículas metálicas se seleccionan del grupo que consiste en CuO, ZnO, TiO₂, Al₂O₃, SiO₂ y MgO.
- 50 14. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 13, en el que las nanopartículas metálicas son CuO.
15. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 13, en el que las nanopartículas metálicas son ZnO.
- 55 16. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 11, en el que el revestimiento protector comprende además o-xileno.
17. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 11, en el que el revestimiento protector comprende además una pintura marina.
- 60 18. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 11, en el que el compuesto que contiene imidazol es (RS)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol y las nanopartículas metálicas se seleccionan del grupo que consiste en CuO, ZnO, TiO₂, Al₂O₃, SiO₂ y MgO.
19. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 18, en el que las nanopartículas metálicas son CuO.
- 65 20. Producto para evitar la bioincrustación marina según la reivindicación 18, en el que las nanopartículas metálicas son ZnO.

Fig 1.

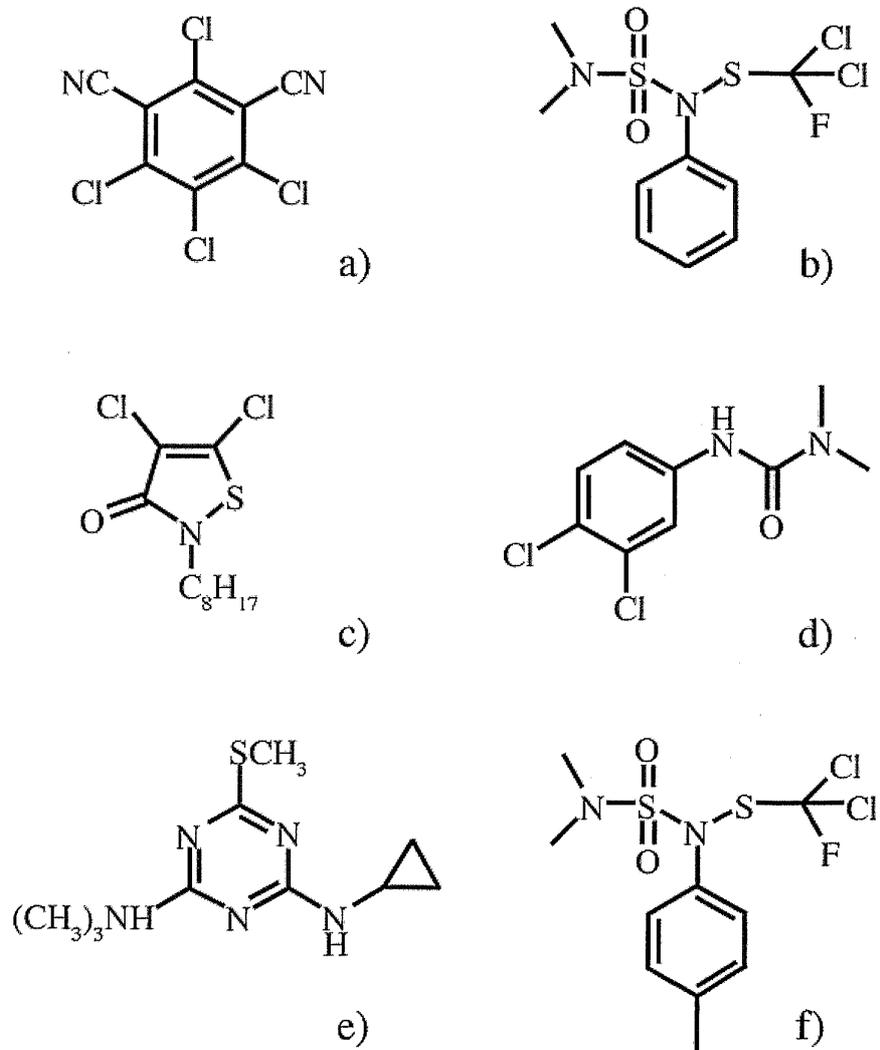


Fig.2A

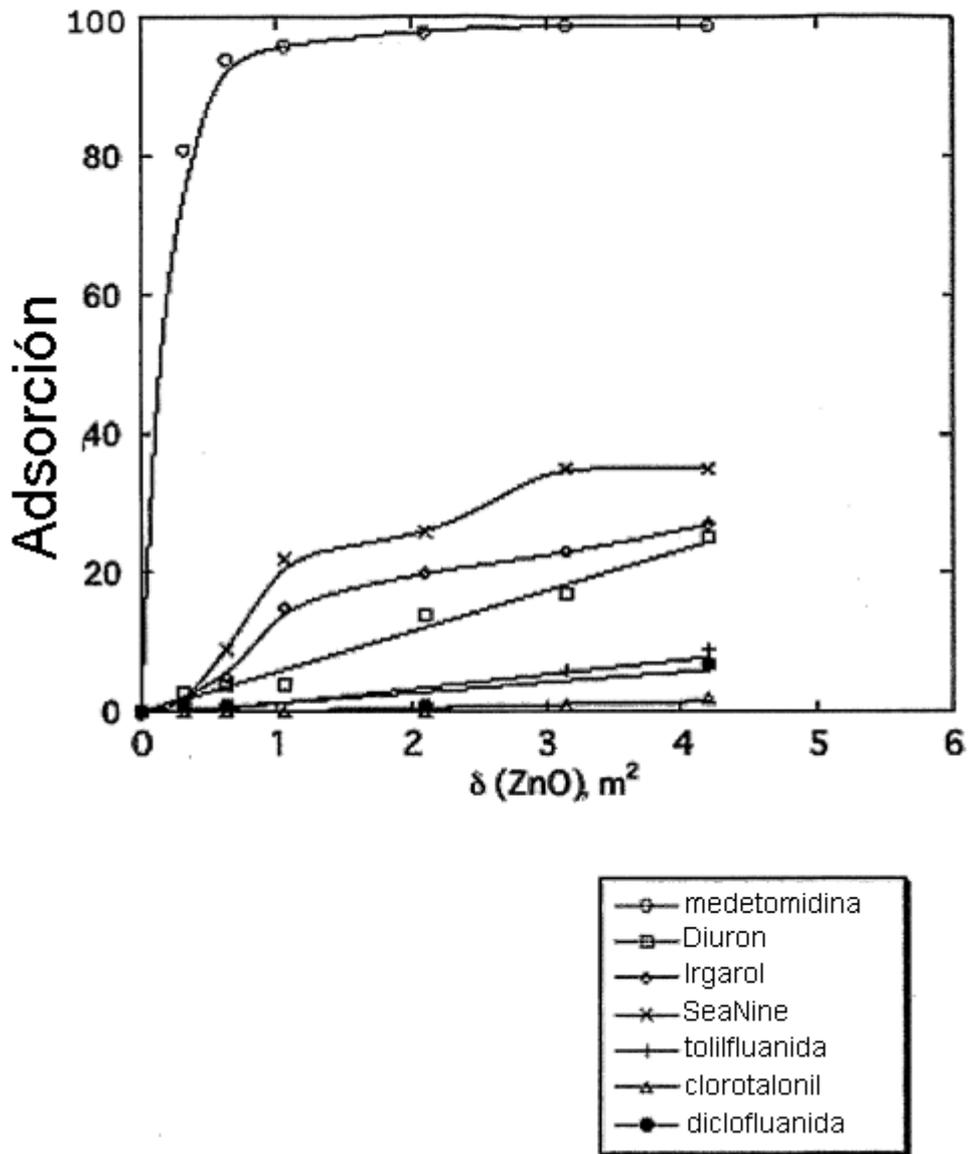


Fig.2B

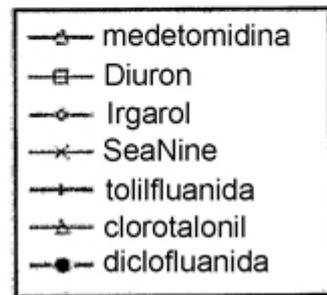
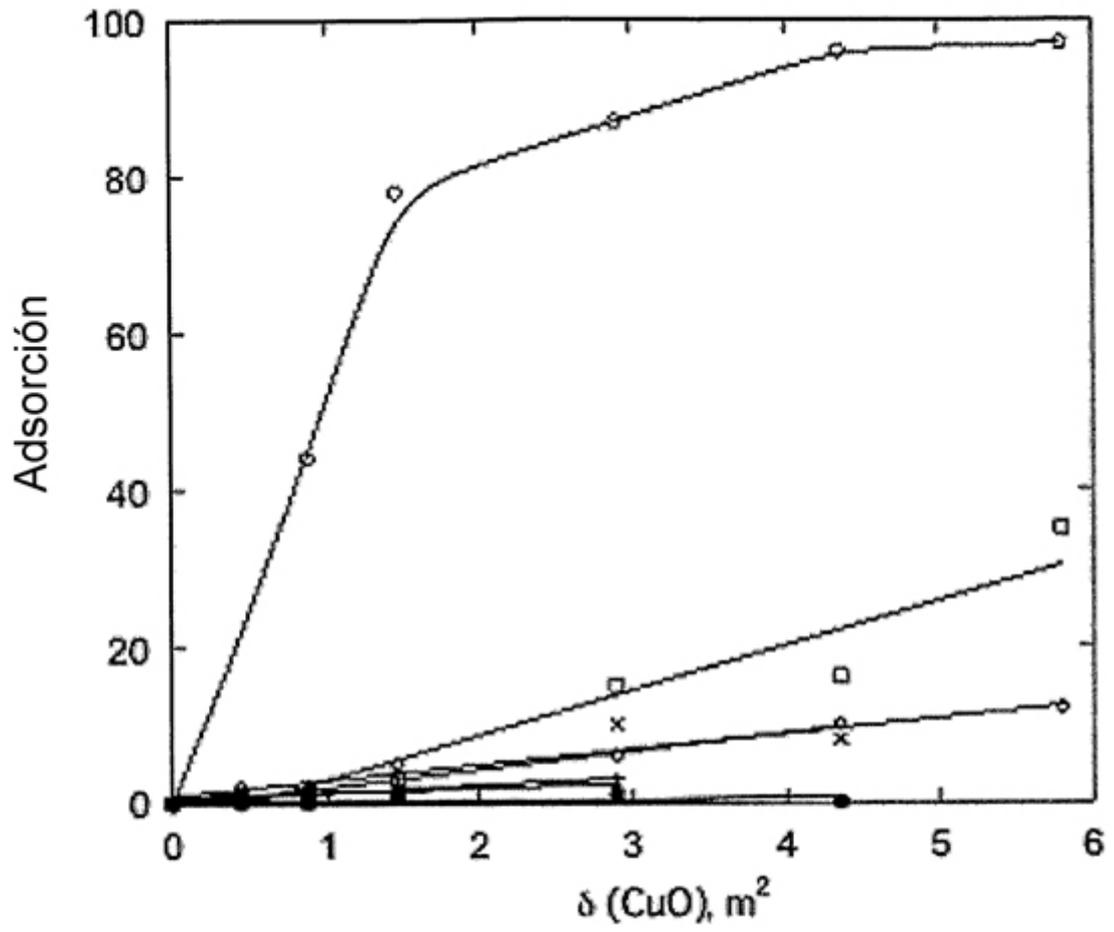


Fig.3

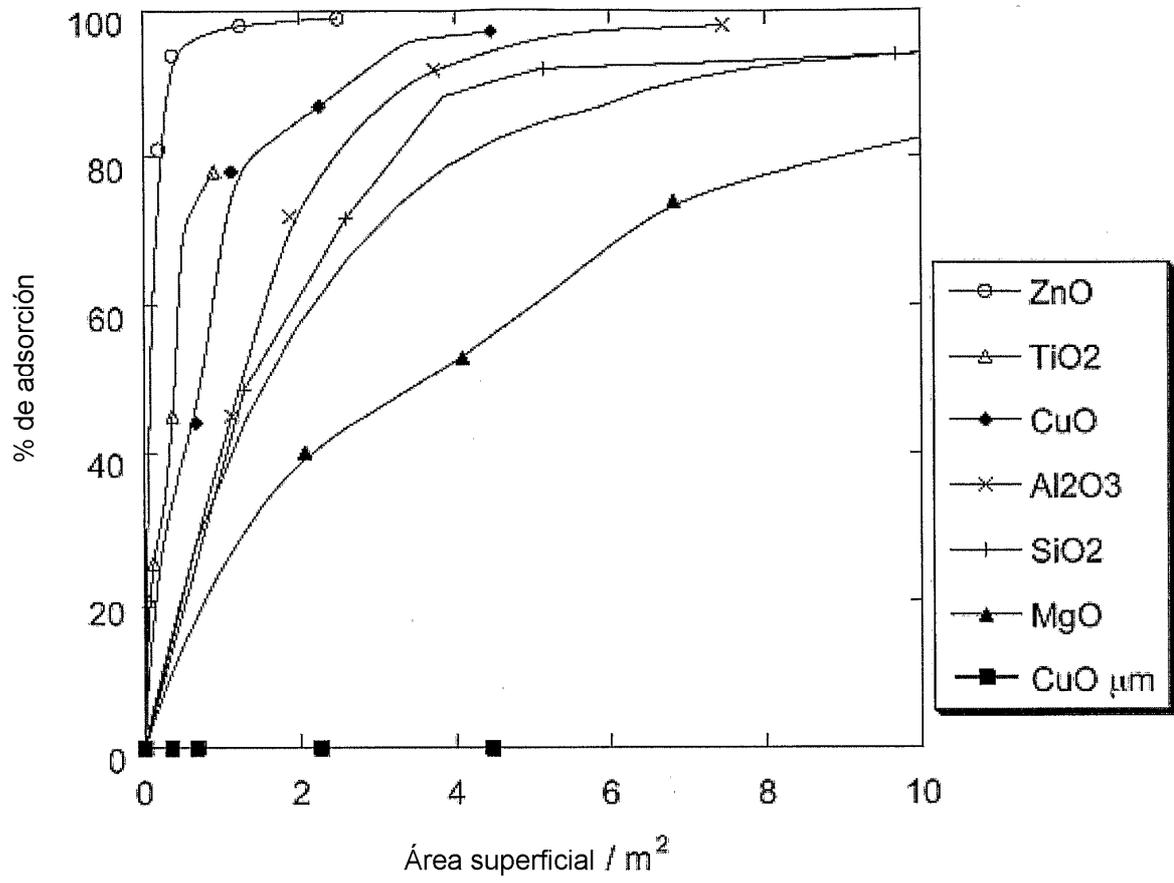
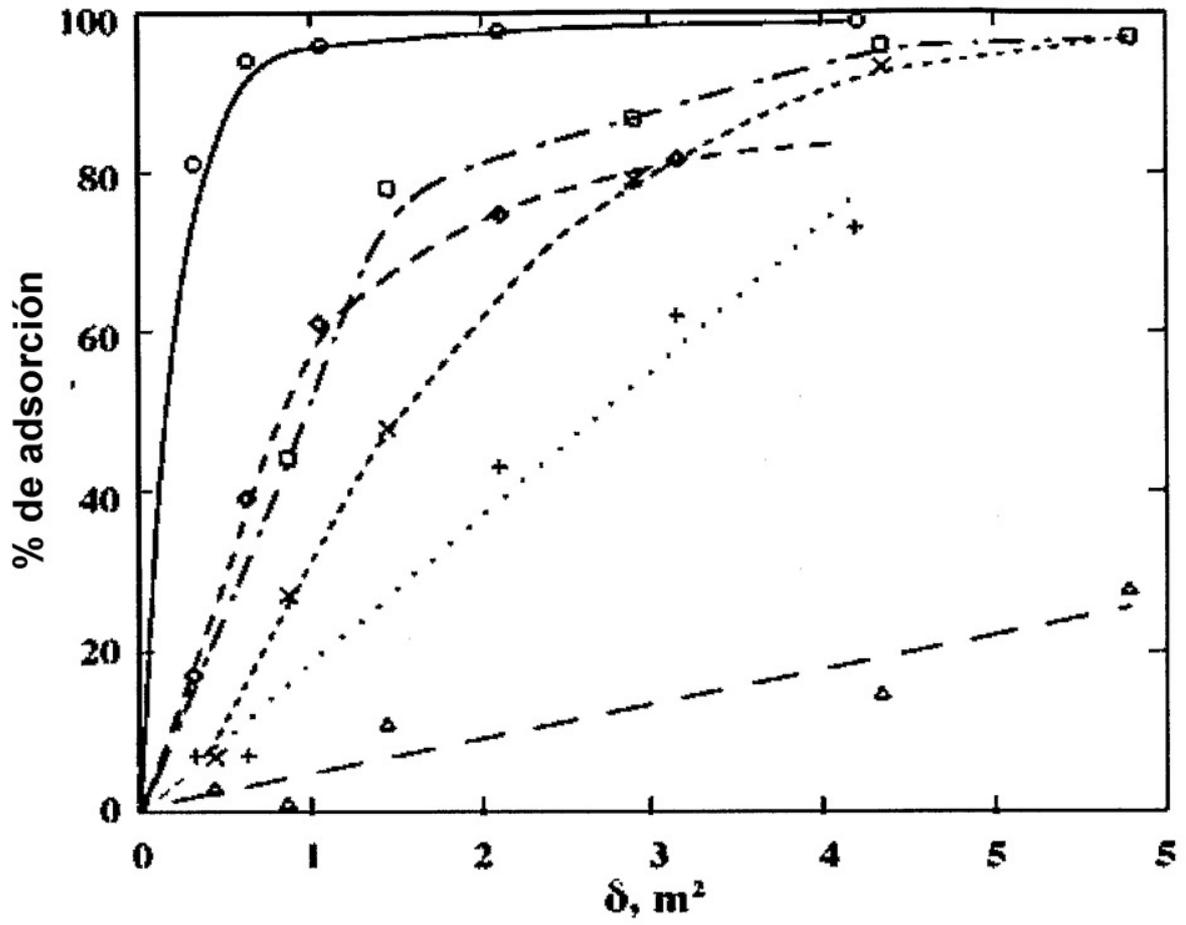


Fig.4



- ZnO xileno
- CuO xileno
- ◇- ZnO acetonitrilo
- ×- CuO acetonitrilo
- +··· ZnO butanol
- △- CuO butanol

Fig. 5

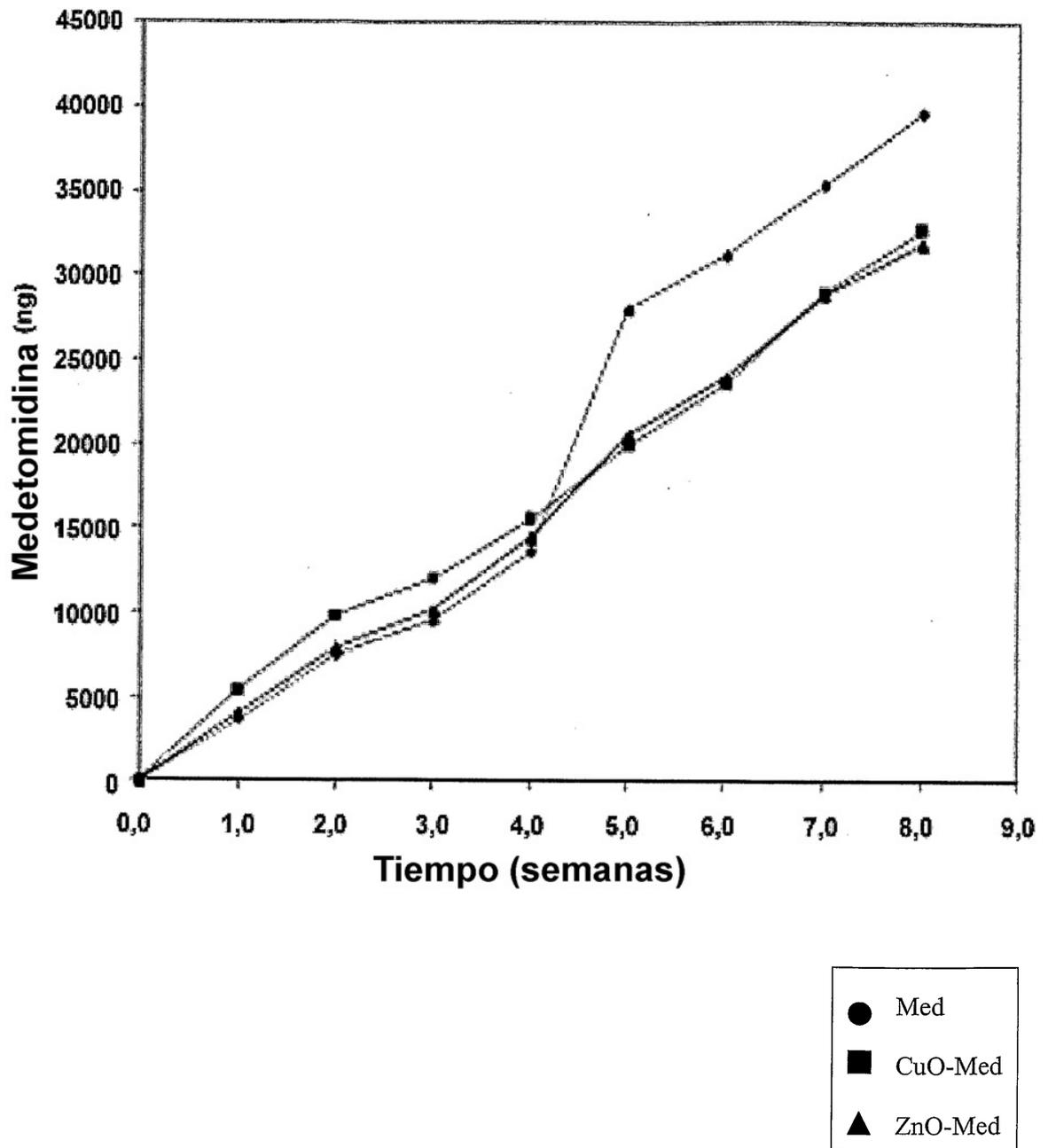


Fig.6

