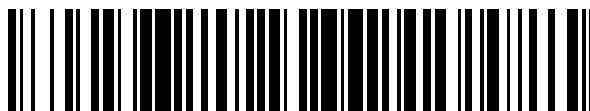


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 893**

51 Int. Cl.:

C08G 18/38 (2006.01)

C08G 18/40 (2006.01)

C08G 18/75 (2006.01)

C08G 18/12 (2006.01)

C09D 175/04 (2006.01)

C09J 175/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2015** E 15156504 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017** EP 3061776

54 Título: **Dispersiones acuosas de poliuretano funcionalizado con péptidos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2018

73 Titular/es:

HENKEL AG & CO. KGAA (50.0%)
Henkelstrasse 67
40589 Düsseldorf, DE y
MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.
(50.0%)

72 Inventor/es:

TADEN, ANDREAS;
LANDFESTER, KATHARINA;
BREVES, ROLAND;
BÖRNER, HANS G.;
BREUCKER, LAURA;
KASTNER, CHRISTIAN;
VEITH, BIRGIT;
MEISSLER, MARIA y
KELLER, HANNES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 651 893 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

Dispersiones acuosas de poliuretano funcionalizado con péptidos

5 La presente invención se refiere a dispersiones acuosas de poliuretano funcionalizado con péptidos que pueden usarse como adhesivos, en particular para superficies metálicas, tales como superficies de acero. Como materiales híbridos, proporcionan un sistema versátil que se puede ajustar con precisión y combinar las propiedades ventajosas de los materiales de poliuretano y los péptidos. También se incluyen procesos para su producción, composiciones que los contienen y su uso como recubrimientos y adhesivos.

10 La síntesis de conjugados péptido-polímero ha despertado un inmenso interés entre los investigadores en muchos campos, incluyendo biomedicina, cuidado personal, adhesivos, etc., durante muchos años. Los péptidos ofrecen propiedades únicas inalcanzables con polímeros sintéticos tales como interacciones selectivas y específicas con otras biomoléculas, una estructura jerárquica altamente definida, así como la capacidad de respuesta a diversos estímulos externos. Los polímeros sintéticos, por otro lado, poseen una alta resistencia a la degradación y a menudo aportan a la placa propiedades termomecánicas muy interesantes en películas tales como elasticidad, transición vítrea, cristalinidad, resistencia, etc. Con el fin de combinar las ventajas respectivas de los polímeros tanto naturales como sintéticos, se ha dirigido mucho esfuerzo hacia la purificación o síntesis de laboratorio de péptidos y proteínas, la síntesis de polímeros sintéticos con las propiedades deseadas, y el desarrollo de diferentes estrategias de acoplamiento de polímeros naturales y sintéticos.

25 Se ha usado una amplia variedad de péptidos, que van desde proteínas grandes como albúmina de suero bovino (BSA) a péptidos más pequeños con propiedades distintas a los aminoácidos individuales, demostrando el alcance amplio de este campo. Entre las propiedades únicas y buscadas de los péptidos, su adhesión a sustratos particulares es un tema que interesa especialmente a los científicos. Debido a la estructura peptídica definida por la secuencia, que a menudo va acompañada de una monodispersidad estricta, las interacciones péptido-sustrato son específicas y, por lo tanto, pueden modificarse a voluntad. Mientras que, para los polímeros sintéticos, interacciones inespecíficas como enlaces de hidrógeno o interacciones de carga a menudo determinan su comportamiento adhesivo, la adhesión peptídica a menudo se modula a través de cadenas laterales de un solo aminoácido (su grado de oxidación, su orientación en el espacio, etc.); factores que pueden cambiar dramáticamente debido a modificaciones menores en el entorno. Esta característica hace que los péptidos sean particularmente adecuados para desempeñar el papel de un componente funcional de polímeros, que les confiere una adhesión sensible a estímulos, o incluso reversible, a un sustrato particular.

35 Con respecto a la contraparte del polímero sintético, los esfuerzos iniciales se concentraron principalmente en polímeros solubles en agua como polietilenglicol (PEG). Sin embargo, las investigaciones posteriores de nanopartículas y nanocápsulas funcionalizadas con péptido ampliaron el alcance a los polímeros insolubles en agua y materiales inorgánicos y sus propiedades respectivas. Por ejemplo, las partículas que incorporan metal se pueden usar como agentes de contraste para la formación de imágenes de resonancia magnética y las partículas cargadas con fármaco se pueden usar para la administración dirigida de fármacos. Estos usos ilustran las áreas tradicionales de aplicación de los conjugados de péptido-polímero. Sin embargo, los híbridos polímero-péptido también están ganando importancia en otros campos de aplicación, como revestimientos y adhesivos, en los que pueden ser deseables otros esqueletos poliméricos distintos de PEG.

45 Una clase versátil de polímeros que se usa a menudo en esos campos consiste en poliuretanos (PU). Los PU son de estructura variable, pueden incorporar dominios cristalinos, unidades estructurales cargadas o segmentos hinchables en agua, que confieren propiedades como activación por calor, interacciones de carga y dispersabilidad en agua. De particular interés son las dispersiones de poliuretano a base de agua (PUD). Los PUD se pueden sintetizar a partir de una amplia variedad de polioles haciéndolos reaccionar con poliisocianatos para producir polímeros dispersables en agua con propiedades muy interesantes en las películas formadas de los mismos, tales como cristalinidad parcial, elasticidad y alto modulus. El primer paso en la síntesis consiste más a menudo en una reacción de poliadición entre los polioles y los monómeros de poliisocianato para formar un prepolímero de PU.

55 Comúnmente, se usan polioles con grupos cargados y con restos hinchables en agua para generar las denominadas estructuras "autoestabilizantes", es decir, que se pueden dispersar en agua sin la adición de un tensioactivo. Mediante la adición de un ligero exceso de isocianato con respecto a las funcionalidades de alcohol, se obtiene un prepolímero de peso molecular moderado con grupos terminales NCO. Estos grupos terminales se pueden usar para una extensión de la cadena después de la dispersión para aumentar el peso molecular de las cadenas de PU y/o para una protección de extremo con el fin de introducir una funcionalidad deseada en la estructura del polímero.

60 Con independencia de la combinación de polímeros naturales y sintéticos que se elija, una preocupación principal es obviamente preservar la actividad del componente peptídico que a menudo es sensible al calor, la oxidación y la degradación en general. Se han investigado dos rutas para híbridos péptido-polímero que proceden o bien por acoplamiento de polímeros sintéticos y naturales presintetizados (conocidos como metodología de "injerto sobre") o mediante una polimerización in situ, comenzando desde el resto peptídico (conocido como metodología "injerto desde"). Aunque el último método se ha usado con éxito, las posibles estructuras de polímero son algo limitadas.

Por el contrario, el inconveniente principal del método de injerto está constituido por un acoplamiento inespecífico que puede afectar en gran medida la actividad del péptido. Hasta la fecha, el acoplamiento se lograba principalmente a través de residuos de lisina, varios de los cuales están habitualmente presentes en una cadena peptídica y, por lo tanto, era difícil lograr un control preciso del sitio de unión.

Por lo tanto, en la técnica hay necesidad de estrategias alternativas para la generación de conjugados de péptido-polímero, en particular conjugados de péptidos y poliuretanos. La presente invención satisface esta necesidad al proporcionar un proceso para la síntesis fácil y versátil de dispersiones de poliuretanos funcionalizados con péptidos (PUD).

La presente invención se basa en que los inventores encontraron que se puede lograr un acoplamiento específico y controlable con precisión utilizando residuos de cisteína que están presentes en los péptidos para el acoplamiento. Esto aumenta la especificidad porque las cisteínas libres (que no participan en puentes disulfuro) son raras en los péptidos. Las cisteínas son reactivas hacia moléculas como vinilsulfonas, acrilatos, o maleimidas, resultando en una adición según Michael de la función SH a un doble enlace C=C para formar un enlace tioéter estable químicamente. Se ha encontrado que en el caso de polímeros funcionalizados con maleimida, a un pH controlado con precisión establecido entre 6,5 y 7,5 permite la adición selectiva de cisteínas con respecto a otras cadenas laterales nucleofílicas. Más específicamente, los inventores han descubierto que a pH 7,0, la adición de cisteínas según Michael ocurre 1000 veces más rápido que la de aminas, mientras que, a pH más alto, la reacción con residuos de lisina se vuelve más significativa. En consecuencia, un control cuidadoso de las condiciones de reacción (es decir, el valor de pH) permite acoplar selectivamente péptidos que contienen cisteína a partículas poliméricas funcionalizadas con maleimida.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que las partículas de PU que contienen maleimida pueden funcionalizarse con un péptido adhesivo que contiene cisteína para transferir el comportamiento adhesivo del péptido a superficies de acero inoxidable sobre las partículas de PU. Las partículas de PU son de estructura compleja, preferiblemente contienen segmentos, que cristalizan después de la formación de película y/o unidades estructurales haciendo que las partículas se autoestabilicen en agua. Se ha demostrado un alto grado de control sobre la extensión de la funcionalización de partículas y las partículas híbridas obtenidas se han investigado en detalle.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere, por tanto, a un proceso para fabricar una dispersión de poliuretano funcionalizado con péptidos (PUD), que comprende

(1) proporcionar un prepolímero de poliuretano terminado en NCO;

(2) hacer reaccionar dicho prepolímero de poliuretano terminado en NCO con un compuesto que comprende al menos un grupo reactivo con NCO y al menos un grupo maleimida, preferiblemente un compuesto que comprende un hidroxilo y al menos un grupo maleimida, para obtener un prepolímero de poliuretano terminado en maleimida;

(3) dispersar dicho prepolímero de poliuretano terminado en maleimida en una fase acuosa continua; y

4) hacer reaccionar el prepolímero de poliuretano terminado en maleimida con uno o más péptidos, donde dichos uno o más péptidos comprenden cadenas laterales de aminoácidos reactivas con el grupo maleimida, preferiblemente comprenden uno o más restos de cisteína, formando partículas de poliuretano funcionalizado con péptido.

En otro aspecto, la invención se refiere a la dispersión acuosa de polímero de poliuretano funcionalizado con péptidos obtenible de acuerdo con el proceso descrito en este documento.

Otros aspectos de la invención se refieren a composiciones, en particular, composiciones adhesivas, que contienen la dispersión acuosa de polímero de poliuretano funcionalizado con péptidos descrita en este documento y al uso de la dispersión acuosa de polímero de poliuretano funcionalizado con péptidos en composiciones adhesivas.

"Uno o más", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos uno y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más de las especies a las que se hace referencia. De forma similar, "al menos uno" significa uno o más, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más. "Al menos uno", tal como se utiliza en el presente documento en relación con cualquiera de los componentes, se refiere al número de moléculas químicamente diferentes, es decir, al número de diferentes tipos de las especies que se hace referencia, pero no al número total de moléculas. Por ejemplo, "al menos un poliol" significa que se usa al menos un tipo de molécula que cae dentro de la definición para un poliol pero que también pueden estar presentes dos o más tipos de moléculas diferentes que caen dentro de esta definición, pero no significa que solo una molécula de dicho poliol está presente.

El término "péptido", como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero de dos o más aminoácidos que están unidos entre sí por enlaces peptídicos. Los péptidos comprenden preferiblemente 2 o más aminoácidos, y son típicamente de una longitud de hasta 500, preferiblemente hasta 200 aminoácidos. Los aminoácidos de los que

están compuestos los péptidos son preferentemente aminoácidos proteínicos de origen natural, tales como los 20 aminoácidos que forman las proteínas de origen natural. Dichos aminoácidos incluyen glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, cisteína, metionina, prolina, serina, treonina, ácido glutámico, ácido aspártico, asparagina, glutamina, lisina, arginina, histidina, tirosina y triptófano. En varias otras realizaciones, los aminoácidos que constituyen el péptido también pueden comprender aminoácidos no naturales o aminoácidos no proteínógenos.

Si en el presente documento se hace referencia a un peso molecular de un polímero de PU o sus componentes, esta referencia se refiere al número medio de peso molecular M_n , si no se establece explícitamente lo contrario. El peso molecular medio numérico M_n puede calcularse basándose en el análisis del grupo final (números OH según DIN 53240) o puede determinarse mediante cromatografía de permeación en gel según DIN 55672-1: 2007-08 con THF como eluyente. Si no se indica lo contrario, todos los pesos moleculares dados son los determinados por el análisis del grupo final. El peso molecular medio ponderado M_w puede determinarse mediante GPC, como se describe para M_n . El peso molecular de los péptidos se determina mediante electroforesis en gel contra un marcador de referencia, en particular electroforesis en gel de poli(acrilamida) (PAGE), o mediante espectrometría de masas.

Todos los porcentajes proporcionados en este documento en relación con las composiciones o formulaciones se refieren al % en peso con respecto al peso total de la composición o fórmula respectiva, si no se establece explícitamente lo contrario.

En diversas realizaciones de la invención, la etapa (1) comprende formar un prepolímero de poliuretano terminado en NCO a partir de una mezcla de reacción que comprende:

(a) al menos un polioliol, preferiblemente con un número medio de peso molecular M_n en el intervalo de 400 g/mol a 10000 g/mol; y

(b) al menos un poliisocianato, preferiblemente al menos un di y/o trisocianato alifático, donde el al menos un poliisocianato se usa en exceso molar con respecto a los grupos hidroxilo de al menos un polioliol de la mezcla de reacción para obtener un prepolímero de poliuretano terminado NCO

El al menos un polioliol es en varias realizaciones un polioliol no funcionalizado, por ejemplo, no contiene grupos funcionales además de los grupos hidroxilo. Puede ser al menos un polioliol de poliéster, al menos un polioliol poliéter, o al menos un polioliol de policarbonato, al menos un polioliol de polisiloxano, al menos un (hidrogenado) polioliol de polibutadieno o, preferiblemente, una mezcla de los mismos, en particular, una mezcla de al menos un poliéter polioliol y al menos un poliéster polioliol. También se contemplan, por lo tanto, mezclas de dos o más poliéter polioles y/o dos o más poliéster polioles. Si se usa una mezcla de poliéter y poliéster polioles, la relación en peso puede variar de aproximadamente 10:1 a 1:10, preferiblemente 1:2 a 2:1.

Los poliéster polioles que son útiles en los procedimientos descritos en el presente documento incluyen los que se pueden obtener haciendo reaccionar, en una reacción de policondensación, ácidos dicarboxílicos con polioles. Los ácidos dicarboxílicos pueden ser alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos y/o sus derivados tales como anhídridos, ésteres o cloruros de ácido. Ejemplos específicos de estos son ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico o ácido sebáico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido trimelítico, anhídrido del ácido ftálico, anhídrido del ácido tetrahidroftálico, anhídrido del ácido glutárico, ácido maleico, anhídrido de ácido maleico, ácido fumárico, ácido graso dimérico y tereftalato de dimetilo. Ejemplos de polioles adecuados son monoetilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 3-metilpentano-1,5-diol, neopentilglicol (2,2-dimetil-1,3-propanodiol), 1,6-hexanodiol, 1,8-otanolglicol, ciclohexanodimetanol, 2-metilpropano-1,3-diol, ditilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polipropilenglicol, dibutilenglicol y polibutilenglicol. Alternativamente, se pueden obtener por polimerización con apertura de anillo de ésteres cíclicos, preferiblemente ϵ -caprolactona. Se prefieren polioles cristalinos/semicristalinos, tales como, por ejemplo, ésteres de 1,4-butanodiol con ácido adípico.

En diversas realizaciones, el poliéster polioliol tiene una temperatura de fusión $T_m > 0^\circ\text{C}$, preferiblemente $> 40^\circ\text{C}$ y/o tiene un peso molecular medio numérico M_n en el intervalo de 400 a 5000, preferiblemente de 500 a 3000 g/mol, más preferiblemente 800-2500 g/mol, más preferiblemente 1000 a 2000 g/mol.

El poliéter polioliol puede ser un homo o copolímero de polialquilenglicol, preferiblemente un homopolímero o copolímero de polipropilenglicol, un homopolímero o copolímero de polietilenglicol, un homo o copolímero de politetrametilenglicol, o un copolímero de bloque de polipropilenglicol/polietilenglicol.

En diversas realizaciones, el poliéter polioliol tiene un peso molecular medio numérico de 1000 a 4000, preferiblemente de 1000 a 3000 g/mol.

Se pueden obtener policarbonatos adecuados por reacción de derivados de ácido de carbono, por ejemplo, carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno con dioles. Los ejemplos adecuados de tales dioles incluyen etilenglicol, 1,2- y 1,3-propanodiol, 1,3- y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, neopentilglicol, 1,4-

bishidroximetilciclohexano, 2-metil-1,3-pro-panediol, 2,2,4-trimetilpentanodiol-1,3, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A, tetrabromobisfenol A y lactona- dioles modificados.

5 El componente diol preferiblemente contiene de 40 a 100 % en peso de hexanodiol, preferiblemente 1,6-hexanodiol y/o derivados de hexanodiol. Más preferiblemente, el componente diol incluye ejemplos que, además de los grupos OH terminales, muestran grupos éter o éster.

10 Los hidroxil policarbonatos deberían ser sustancialmente lineales. Sin embargo, opcionalmente pueden estar ligeramente ramificados mediante la incorporación de componentes polifuncionales, en particular, polioles de bajo peso molecular. Los ejemplos adecuados incluyen glicerol, trimetilolpropano, hexanotriol-1,2,6, butanotriol-1,2,4, trimetilolpropano, pentaeritritol, quinitol, manitol y sorbitol, metilglucósido, 1,3,4,6-dianhidrohexitas.

15 Polioles de policarbonato adecuados son, sin limitación, los obtenibles bajo los nombres comerciales de Desmophen® C3200 (Bayer) y Kuraray® C2050 (poli(3-metil-1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol)carbonato; Kuraray)

En diversas realizaciones, la mezcla de reacción incluye:

20 (a) al menos un poliol cristalino o semicristalino, preferiblemente poliéster poliol o policarbonato, con un número medio de peso molecular M_n en el rango de 400 g/mol a 5000 g/mol, una cristalinidad de al menos 50% y una temperatura de fusión T_m en el rango de 40°C hasta 80°C, la cristalinidad y la temperatura de fusión se determinan mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) según ISO 11357; y

25 (b) opcionalmente al menos un poliol amorfo, preferiblemente poliéter poliol, tal como polipropilenglicol o poli THF, con un número medio de peso molecular M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5000 g/mol, una cristalinidad de menos del 10% y una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de -120°C a 40°C, preferiblemente -70°C a 30°C, la cristalinidad y la temperatura de transición vítrea tal como se determina mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) según ISO 11357.

30 Los polioles amorfos que se pueden usar de acuerdo con las realizaciones descritas en este documento son preferiblemente poliéster polioles y/o tienen un número medio de peso molecular M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5000 g/mol, preferiblemente de 500 a 3000 g/mol, más preferiblemente 800-2500 g/mol, lo más preferiblemente 1000 a 2000 g/mol. "Amorfo", como se usa en el presente documento en relación con los polioles, significa que el poliol tiene una cristalinidad de menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 2%, según se determina mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) según ISO 11357. Los polioles amorfos (poliéster) tienen además una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de -120 °C a 40 °C, preferiblemente -70 °C a 30 °C, de nuevo como se determina por calorimetría de barrido diferencial (DSC) de acuerdo a ISO 11357.

40 Por debajo de la temperatura de transición vítrea, los polímeros amorfos son frágiles y rígidos. Esta propiedad se debe a la inmovilidad de las cadenas poliméricas "congeladas". Cuando se excede la temperatura de transición vítrea, las cadenas moleculares se vuelven móviles entre sí y el polímero se reblandece, el grado de reblandecimiento depende del tipo de polímero, el peso molecular del polímero y la temperatura. Los polímeros amorfos, en comparación con los polímeros (semi)cristalinos, muestran solo una etapa de vidrio en la medición DSC de acuerdo con ISO 11357 durante la transición del estado frágil, rígido al estado ablandado. Un pico de fusión que indica una semicristalinidad del polímero no se produce en las mediciones de DSC.

45 El poliol cristalino o semicristalino es preferiblemente un poliéster poliol o policarbonato y puede tener un número medio de peso molecular M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5000 g/mol, preferiblemente de 500 a 3000 g/mol, más preferiblemente 800- 2500 g/mol, más preferiblemente 1000 a 2000 g/mol. "Cristalino", como se usa en el presente documento en relación con los polioles (poliéster), se refiere a una cristalinidad de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, según se determina por calorimetría diferencial de barrido (DSC) según ISO 11357. De manera similar, "semicristalino", como se usa en el presente documento en relación con los polioles (de poliéster), significa que tienen una cristalinidad de al menos 50%, preferiblemente al menos 70%, pero menos de 90%. Los polioles semicristalinos (poliéster) comprenden así regiones cristalinas y no cristalinas, es decir, amorfas.

55 Los polioles cristalinos y semicristalinos (poliéster) útiles en las mezclas descritas pueden tener una temperatura de fusión T_m en el intervalo de 40 °C a 80 °C, preferiblemente de 40 a 60 °C, de nuevo como se determina mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) de acuerdo con ISO 11357.

60 En realizaciones, donde se usa una combinación de polioles amorfos (b), preferiblemente poliéter polioles, y polioles cristalinos/semicristalinos (a), preferiblemente poliéster polioles o policarbonatos, la relación molar del poliol (a) al poliol (b) puede estar en el intervalo de 1:4 a 10:1, preferiblemente 1:3 a 5:1, más preferiblemente 1: 2 a 2: 1.

65 La mezcla de reacción puede comprender otros polioles, en particular dioles. Tales dioles pueden ser dioles monoméricos, tales como 1,4-butanodiol.

La mezcla de reacción puede comprender además polioles que son polímeros funcionalizados con hidroxilo, por ejemplo siloxanos funcionalizados con hidroxilo. Ejemplos de siloxanos que se pueden usar son polidimetilsiloxanos hidroxifuncionalizados, en particular en forma líquida, tales como los disponibles comercialmente bajo el nombre Tegomer® H-Si 2311 (Evonik, Alemania) que tienen un peso molecular de M_n de aproximadamente 2200 g/mol. En diversas realizaciones, estos se combinan con los poliéster polioles semicristalinos/cristalinos descritos anteriormente y/o pueden usarse en adición o en lugar de los polioles amorfos descritos anteriormente. Polioles de polidimetilsiloxano (PDMS) adecuados se describen en el documento US 6794445 B2, por ejemplo. Se pueden usar en cantidades de hasta 60% en peso basadas en el peso total de los polioles utilizados y típicamente tienen bajos valores de T_g , por ejemplo en el intervalo de -150 a -100°C.

La mezcla de reacción puede comprender además al menos un estabilizador.

El término "estabilizador", como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de moléculas que pueden estabilizar las gotas hidrófobas en una dispersión o emulsión a base de agua (aceite en agua, abreviado como o/w), es decir, prevenir la coagulación o coalescencia. Las moléculas estabilizadoras pueden unirse, adherirse o asociarse con la superficie de la gota. Los péptidos pueden actuar como moléculas estabilizadoras adicionales. El término "estabilizador", como se usa aquí, se refiere además a moléculas que tienen un valor HLB > 10, preferiblemente > 12 y más preferiblemente > 15 de acuerdo con Griffin y/o una solubilidad en agua de > 10 g/L, preferiblemente > 50 g/L, más preferiblemente > 100 g/l y lo más preferiblemente > 150 g/l. Además, las especies que pueden transportar una carga eléctrica en el agua en un régimen de pH entre pH 3 (± 1) a pH 11 (± 1) se consideran estabilizadores. Los ejemplos son moléculas que contienen una unidad aniónica o aniónica latente, por ejemplo, grupos sulfato, sulfonato, fosfato, fosfonato o carboxílico sin estar limitados a estos. Adicionalmente, las moléculas que contienen grupos catiónicos o latentes catiónicos, como grupos amina cuaternaria o terciaria, sin estar limitados a estos, también son "estabilizadores" en el sentido de la presente invención.

El término "estabilidad coloidal", como se usa en el presente documento, se refiere a emulsiones o dispersiones que no cambian su tamaño medio de partícula en más del 100%, preferiblemente no más del 50%, más preferiblemente no más del 25% y lo más preferiblemente no más del 10% durante 28 días de almacenamiento. Las condiciones de almacenamiento son temperatura ambiente sin agitación y sin exposición directa a la luz y a contenidos sólidos de al menos 5%, preferiblemente al menos 10%, más preferiblemente al menos 20% y lo más preferiblemente más de 30% en peso. El pH y la fuerza iónica se mantendrán sin cambios después de la emulsificación y no se agregarán otros componentes, especialmente ningún componente de superficie activa para la estabilización, ni agentes reológicos ni solventes. Sin embargo, si es necesario como única excepción, se puede agregar un agente biocida en concentraciones de hasta 0,5% (por ejemplo, Acticide MBS por la compañía Thor). Para la determinación del tamaño de partícula, las mediciones de difracción láser (LD) descritas en el manuscrito a continuación puede ser aplicado. Alternativamente, se puede usar Dispersión Dinámica de Luz (DLS), como se define por el promedio z de acuerdo con ISO 22412: 2008, cuando el tamaño de partícula inicial es inferior a 500 nm.

Generalmente, las moléculas estabilizadoras conocidas en la técnica anterior comprenden una parte hidrófila y una hidrófoba, con la parte hidrófoba que interactúa con la gota y la parte hidrófila se expone al disolvente. Los estabilizadores utilizados comúnmente son tensioactivos y pueden soportar una carga eléctrica, por ejemplo pueden ser tensioactivos aniónicos o tensioactivos catiónicos, o, alternativamente, pueden ser no iónicos.

Sin embargo, para evitar el uso de tensioactivos externos y también debido a la mayor estabilidad proporcionada, los compuestos estabilizadores recientemente reactivos que se incorporan en el polímero de poliuretano durante la formación de (pre)polímeros se han vuelto más populares, ya que estos proporcionan poliuretanos (auto)emulsionables que bajo agitación, por ejemplo, proporcionan emulsificación de alto cizallamiento, o espontáneamente forman dispersiones estables en agua sin la ayuda de emulsionantes externos.

Estos estabilizadores reactivos comprenden o consisten en funcionalidades reactivas con isocianato para incorporarse en la estructura de poliuretano. Las especies preferidas son polioles, más preferiblemente dioles, o una mezcla de diferentes polioles y/o dioles. Se conocen estabilizadores poliméricos no iónicos, con un peso molecular M_n promedio de aproximadamente 4000 g/mol, preferiblemente de hasta aproximadamente 3000 g/mol, más preferiblemente de hasta aproximadamente 1000 g/mol. Estabilizadores de etilenglicol/propilenglicol no iónicos adecuados son por ejemplo los disponibles comercialmente bajo el nombre de marca comercial Pluronic® de BASF, por ejemplo, Pluronic PE3500. Los estabilizadores no iónicos pueden tener, en diversas realizaciones, valores de HLB (equilibrio lipófilo hidrófilo) entre 6 y 20, preferiblemente > 10. Los valores de HLB se calculan realizando el cálculo de la porción hidrófila de la molécula dividiendo el peso molecular de la parte hidrófila de la molécula, tal como el óxido de alquileo, por el peso molecular total de la molécula y luego dividir el porcentaje obtenido por 5.

Aunque los estabilizadores antes mencionados son no iónicos, pueden modificarse por grupos aniónicos o catiónicos. La presencia de tales grupos cargados puede aumentar la estabilidad de las gotitas o partículas de polímero dispersas. Los grupos aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos ácidos, tales como ácido carboxílico o grupos de ácido sulfónico y sus respectivas sales. Compuestos concretos adecuados como estabilizadores aniónicos en el sentido de la presente invención son ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (ácido dimetilolpropiónico, DMPA) y polidioles sulfonados con un peso molecular M_w en el intervalo de hasta 1000 g/mol,

preferiblemente hasta 500 g/mol. Tales polidíoles sulfonados, por ejemplo 1-metil-2-metilol-3-hidroxi-1-propanosulfonato propoxilado con un peso molecular M_w de aproximadamente 430 g/mol, están disponibles comercialmente bajo el nombre GS-7Q (Yedang G & Co. Ltd)

5 Grupos catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos amonio, en particular grupos de amonio cuaternario. Particularmente preferidos son los díoles de dialquilamonio alcoxilados, preferiblemente etoxilados o propoxilados, tales como metanosulfonato de cocoalquilmetilo amónico etoxilado. Tales compuestos están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Rewoquat® CPEM de Evonik.

10 El término "mezcla de reacción", como se usa en el presente documento, se refiere a la mezcla de los políoles y los poliisocianato(s). "Mezcla de políoles", como se usa en el presente documento en relación con la mezcla que comprende los políoles, se refiere a una mezcla que comprende al menos un poliol y, opcionalmente, cualesquiera políoles adicionales, incluyendo polímeros modificados con polihidroxilo de diversos tipos, que pueden estar presentes.

15 Se prefiere que la mezcla de políoles no contenga disolventes o tensioactivos orgánicos y no aditivos adicionales, es decir, que conste solo de los políoles, preferiblemente los definidos anteriormente.

20 En diversas realizaciones, la mezcla de polioliol comprende aproximadamente 20 a aproximadamente 100% en peso, preferiblemente de 30 a 100% en peso, de al menos un polioliol, preferiblemente una mezcla de diferentes políoles, por ejemplo, de poliéster políoles y poliéter políoles, con respecto al peso de la mezcla de polioliol. Si está presente, el estabilizador normalmente está contenido en cantidades de aproximadamente 1 a 30% en peso, preferiblemente de 10 a 20% en peso, con respecto al peso de la mezcla de polioliol.

25 El otro reactivo empleado en la formación del prepolímero de poliuretano es un poliisocianato. Cualquier compuesto que incluya al menos dos grupos isocianato está dentro de la contemplación de la presente invención. Sin embargo, es preferible que el poliisocianato sea un diisocianato. La incorporación de pequeñas cantidades de isocianato con una funcionalidad mayor que dos, en particular un triisocianato, también se contempla y puede en ciertas circunstancias incluso ser ventajoso. Dichos poliisocianatos pueden actuar como reticuladores. En este caso, donde
30 el poliisocianato actúa como reticulante, se prefieren los poliisocianatos basados en hexametildisocianato. Los diisocianatos adecuados incluyen, sin limitación, diisocianato de metilendifenilo (MDI), diisocianato de tolueno-2,4 (TDI), diisocianato de hexametileno (HDI), diisocianato de difenilmetano polimérico (PMDI), diisocianato de isoforona (IPDI), metilen-4,4-bis(ciclohexil)diisocianato (H12MDI) y mezclas de los mismos. Aunque tanto los poliisocianatos alifáticos como los aromáticos están dentro de la contemplación de la presente invención, se prefiere que el
35 poliisocianato sea un poliisocianato alifático. Por lo tanto, en una realización particularmente preferida, el poliisocianato es un diisocianato alifático. Entre los diisocianatos alifáticos particularmente preferidos están el diisocianato de isoforona, el diisocianato de hexametileno y mezclas de los mismos. Los poliisocianatos adecuados están, por ejemplo, comercialmente disponibles con el nombre comercial Desmodur® de Bayer AG (DE).

40 El poliisocianato se usa en exceso molar con relación a los grupos OH de todos los políoles presentes en la mezcla de reacción, siendo la relación de equivalentes OH/NCO preferiblemente 1:1.1 a 1:4, más preferiblemente 1:1.2 a 1:1.3. La cantidad de al menos un poliisocianato en la mezcla de reacción está típicamente en el intervalo de 10 a 20% en peso con relación a la mezcla de reacción. El resto de la mezcla de reacción puede estar compuesto por la
45 mezcla de polioliol, como se definió anteriormente.

Proporcionar la mezcla de polioliol puede incluir la etapa de mezclar los políoles y calentar la mezcla. El calentamiento puede requerirse en caso de que los políoles empleados sean sólidos a temperatura ambiente y necesiten fundirse para formar la mezcla de polioliol. En realizaciones preferidas, los políoles se combinan y se calientan a aproximadamente 70 a 95°C, por ejemplo, aproximadamente 75°C, mientras se agita la mezcla al vacío para secar.
50 Después del mezclado, la mezcla puede enfriarse a 60°C para la adición de los isocianatos.

La mezcla de polioliol se combina posteriormente con al menos un poliisocianato en la mezcla de reacción para formar el prepolímero. La reacción de prepolímero se produce normalmente a temperatura elevada, preferiblemente en el intervalo de entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 95 °C, más preferiblemente de aproximadamente 80
55 °C, durante un período de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador que se añade, preferiblemente un estaño, catalizador de bismuto o a base de zinc, más preferiblemente dimetildineodecanoatoestaño, por ejemplo, disponible comercialmente bajo el nombre comercial Fomrez UL28 (Momentive Performance Materials GmbH, Alemania). Catalizadores alternativos de alta reactividad son bismuto-neodecanoato y Zn-Neodecanoato disponible bajo los nombres comerciales BorchKat 315 y BorchKat 0761 (OMG Borchers GmbH, Alemania). En realizaciones preferidas de la invención, la mezcla de
60 reacción así comprende además un catalizador tal como se ha definido anteriormente.

La reacción continúa hasta que el contenido de isocianato libre alcanza o se aproxima mucho al valor calculado, determinado por valoración estándar con dibutilamina. Los valores preferidos para el contenido de isocianato libre en el prepolímero están en el rango entre 0,2% y 3% en peso, preferiblemente 1% a 2% en peso respecto a la cantidad
65 total de políoles, incluyendo los estabilizador(es), y el poliisocianato en la mezcla.

"Aproximadamente", como se usa aquí, se refiere a $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 5\%$ del valor numérico al cual se hace referencia. "Aproximadamente 70 °C" se refiere por tanto a 70 ± 7 , preferiblemente $70 \pm 3,5$ °C.

5 Como se describió anteriormente, en la reacción de formación de prepolímero de poliuretano el poliisocianato se hace reaccionar en una concentración en exceso de la concentración estequiométrica requerida para hacer reaccionar completamente con los grupos hidroxilo. El exceso usado puede incluir una relación de equivalentes OH/NCO de 1:1,1 a 1:4. Preferiblemente, la cantidad del poliisocianato es de 20% a 150% en exceso de la concentración estequiométrica requerida para hacerlo reaccionar completamente con los grupos hidroxilo.

10 En diversas realizaciones, la etapa (2) se lleva a cabo añadiendo el compuesto que comprende al menos uno, preferiblemente sólo uno, grupo reactivo NCO, tal como un grupo hidroxilo, y al menos un grupo maleimida al prepolímero formado una vez que el contenido de NCO deseado ha sido alcanzado. La adición se realiza preferiblemente sin purificación adicional del prepolímero. La temperatura de reacción puede ser mantenida en el intervalo dado anteriormente para la reacción de formación de prepolímero. El compuesto que comprende un grupo hidroxilo y al menos un grupo maleimida es preferiblemente una N-hidroxiálquilo maleimida, tal como, por ejemplo y sin limitación, N-(2-hidroxietil)maleimida. En algunas realizaciones, en la reacción de protección de la maleimida, el prepolímero se hace reaccionar con una concentración del compuesto de maleimida que está en exceso de la concentración estequiométrica requerida para hacer reaccionar completamente con los grupos isocianato (NCO) del prepolímero. El exceso puede ser un exceso molar y puede incluir una relación de NCO/maleimida equivalente de 1:1,1 a 1:4. Preferiblemente de aproximadamente 1:2,5. Preferiblemente, la cantidad de los grupos maleimida es 20% a 150% en exceso de la concentración estequiométrica requerida para hacer reaccionar completamente con los grupos NCO. En tales realizaciones, un prepolímero de maleimida completamente protegido terminalmente se puede obtener. En otras diversas realizaciones, la concentración del compuesto de maleimida es inferior a la concentración estequiométrica requerida para hacer reaccionar completamente con los grupos NCO del prepolímero.

25 La protección exitosa del prepolímero por grupos maleimida se puede monitorizar por espectroscopía de infrarrojo (IR).

30 Posteriormente, el prepolímero terminado en maleimida formado se puede disolver en un disolvente orgánico adecuado, incluyendo, sin limitación, acetato de etilo o acetona. El disolvente orgánico es preferiblemente miscible con agua.

35 En diversas realizaciones, el prepolímero terminado en maleimida tiene un número M_n de peso molecular promedio de 2500 a 20000, preferiblemente de 3000 hasta 12000 g/mol, más preferiblemente de 4000 a 6000 g/mol.

40 En diversas realizaciones, el prepolímero comprende segmentos cristalinos, por ejemplo, tiene una cristalinidad de al menos 20% o más, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70%. La cristalinidad puede ser determinada como se describe anteriormente, por ejemplo, mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) de acuerdo con ISO 11357. En el caso en que se determina la cristalinidad, se prefiere utilizar los prepolímeros de bajo peso molecular antes de la emulsificación y/o extensión de la cadena. Para este propósito, los prepolímeros pueden estar completamente protegidos terminalmente con un agente de protección terminal adecuado, por ejemplo, dibutilamina. Los resultados para la cristalinidad se pueden comparar con los valores de la literatura para los polioles utilizados, o, más preferiblemente, validados por mediciones de rayos x. Debido a que el grado de semi-cristalinidad para un polímero dado depende de la historia térmica, los materiales poliméricos y semicristalinos deben ser mantenidos durante al menos 24 horas, preferiblemente una semana, a una temperatura de cinco Kelvin por debajo de la temperatura de fusión respectiva tal como se define a través de DSC según la norma ISO 11357.

50 En diversas realizaciones y si es necesario, el prepolímero se puede neutralizar en esta etapa mediante el uso de un agente de neutralización adecuado. Típicamente, esto sólo es necesario si se utiliza un estabilizador iónico. Por ejemplo, en caso de que se utilice un estabilizador de ácido aniónico, una base de amina, tal como trietilamina puede usarse para la neutralización.

55 El prepolímero así formado se dispersa a continuación en una fase acuosa continua. La fase acuosa contiene preferiblemente como disolvente predominantemente ($> 50\%$ en volumen, preferiblemente $> 80\%$ en volumen, más preferiblemente $> 90\%$ en volumen) o exclusivamente (es decir, 100% en volumen) agua, es decir, no contiene ningún otro disolvente líquido. Sin embargo, la fase acuosa puede comprender adicionalmente solutos, por ejemplo, sales y sustancias reguladoras, pero es preferentemente agua esencialmente sin otros solventes o solutos.

60 La dispersión se puede lograr con agitación vigorosa. En diversas realizaciones, el prepolímero se utiliza en forma de una solución del prepolímero en un disolvente orgánico, emulsionando entonces la solución en agua. La etapa de dispersión se puede llevar a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 30 a 60 °C, por ejemplo, a aproximadamente 40 °C. La etapa de dispersión puede realizarse mediante agitación mecánica sola o por medio de dispositivos de dispersión, tales como homogeneizadores de alta presión, microfluidizadores o máquinas de dispersión de rotor-estator, tales como un dispositivo Ultra-Turrax.

65

La etapa de dispersión puede incluir emulsionar el prepolímero de poliuretano en forma líquida en una fase acuosa continua, preferiblemente agua, para formar una preemulsión; y homogeneizar la preemulsión para formar una (mini)emulsión estable. La homogeneización de la preemulsión con el fin de formar una miniemulsión puede conseguirse por la acción de una fuerza de cizallamiento, preferiblemente bajo la aplicación de fuerzas de cizallamiento altas, por ejemplo, mediante un homogeneizador de alta presión. El homogeneizador puede tener una entrada de energía en el rango de 10^3 a 10^5 J por segundo por litro de la emulsión.

En general, la etapa de dispersión, preferiblemente la etapa de homogeneización, puede llevarse a cabo con un proceso de alto cizallamiento. Preferiblemente, un proceso de alto cizallamiento se refiere a la aplicación de altas fuerzas de cizallamiento, en el que las fuerzas de alto cizallamiento se relacionan con la aplicación de fuerzas de alto cizallamiento, en donde, fuerzas de alto cizallamiento se deben entender como la aplicación de (a) velocidades de cizallamiento de al menos 1,000,000/s, y/o (b) una entrada de energía por unidad de tiempo de al menos 10^3 J por segundo por litro de la emulsión.

Para la etapa de dispersión, el prepolímero se usa preferiblemente en forma líquida, es decir, o bien es líquido a temperatura ambiente o, si es sólido a temperatura ambiente, se funde o se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como, sin limitación, acetona o acetato de etilo. Si se utiliza un disolvente orgánico, este puede eliminarse más tarde a partir de la dispersión por medios conocidos, por ejemplo, por evaporación usando un evaporador rotatorio. En tales soluciones del prepolímero, el prepolímero y el disolvente orgánico se utilizan preferentemente en proporciones en peso de 2:1 a 1:4, preferiblemente de aproximadamente 1:1.

El término "miniemulsión" o "emulsión", como se usa aquí, se refiere a emulsiones de aceite-en-agua (O/W), es decir, emulsiones en las que se utiliza el agua en exceso y es el medio continuo. En los procedimientos descritos, se obtienen gotitas estables/partículas del prepolímero de PU con una protección de extremo de maleimida, las cuales tienen típicamente un tamaño entre 50 y 500 nm, preferiblemente entre 100 y 400 nm. Las partículas tienen preferiblemente 10^4 - 10^6 grupos de maleimida por partícula, de manera preferible aproximadamente $2-8 \times 10^5$ grupos de maleimida por partícula.

Los procesos de la invención pueden comprender además una etapa de separación de las partículas de polímero de poliuretano terminado en maleimida a partir de cualquiera de los compuestos sin reaccionar. Esto puede por ejemplo lograrse mediante diálisis o cualquier otra técnica adecuada, tal como cromatografía.

Antes de la etapa (4) o simultáneamente con la etapa (4), el prepolímero de maleimida protegido terminalmente, en particular, aquellos prepolímeros que no están completamente protegidos terminalmente, pueden hacerse reaccionar adicionalmente con un agente de extensión de cadena adecuado o agua para hacer reaccionar todos los grupos NCO libres. Para lograr esto, se añade un agente de extensión de cadena adecuado para la emulsión del prepolímero. Agentes de extensión de cadena adecuados son compuestos que comprenden al menos dos grupos reactivos a NCO. "Grupos reactivos a NCO", como se utiliza aquí, se refiere a grupos funcionales que son reactivos al isocianato, es decir, los grupos NCO, tales como grupos hidroxilo, grupos amino, grupos tiol y grupos carboxilo. Agentes de extensión de cadena de ejemplo incluyen, sin limitación, diaminas, tales como hidrazina, diaminas de alquileo o cicloalquileo diaminas, preferentemente etilendiamina, isoforondiamina, piperazina, amina de poliéter, y dioles, tales como butanodiol o 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol. Adicionalmente, pequeñas cantidades de aminas tri- o funcionales superiores pueden ser usadas para introducir ramificación y entrecruzamiento y aumentar así la resistencia de los materiales al calor. La extensión de la cadena puede llevarse a cabo hasta la conversión total de grupos isocianato libres, es decir, hasta que no son detectables grupos NCO libres. Para la reacción de extensión de cadena, puede ser necesaria la presencia de un catalizador y/o temperaturas elevadas, es decir, hasta que no se detecten grupos NCO libres. Para la reacción de extensión de la cadena, puede ser necesaria la presencia de un catalizador y/o temperaturas elevadas.

En la etapa (4), el prepolímero terminado en maleimida se pone en contacto con los péptidos. Para este paso, los péptidos se pueden proporcionar en forma de una solución acuosa que después se combina con la dispersión del prepolímero. La solución acuosa de los uno o más péptidos puede comprender otros solutos, en particular las que se necesitan para estabilizar los péptidos, tales como sustancias reguladoras y sales. En diversas realizaciones, la solución acuosa de los péptidos es una solución regulada que tiene un pH entre 6,5 y 7,5, preferiblemente alrededor de 7,0. En diversas realizaciones de los procesos, la solución acuosa comprende uno o más péptidos en una cantidad que está en exceso molar de la concentración estequiométrica requerida para hacer reaccionar completamente con los grupos maleimida del prepolímero. El exceso puede ser un exceso molar y puede incluir una relación de maleimida/cisteína equivalente de 1:1,1 a 1:4, preferiblemente de aproximadamente 1:1,5. Preferiblemente, la cantidad de los grupos de cisteína es de 20% a 70% en exceso de la concentración estequiométrica requerida para hacer reaccionar completamente con los grupos maleimida. En diversas realizaciones del proceso, el pH en la etapa (4) se ajusta a entre 6,5 y 7,5, preferiblemente a aproximadamente 7,0.

Esto es debido al hecho de que se ha encontrado que en el caso de polímeros funcionalizados con maleimida, un conjunto pH controlado con precisión entre 6.5 y 7.5 permite una adición selectiva de cisteínas con respecto a otras cadenas laterales nucleófilas. Más específicamente, a pH 7,0, la adición de cisteínas según Michael se produce alrededor de 1000 veces más rápido que el de las aminas, mientras que a pH más alto, la reacción con restos de

lisina se hace más significativa. Como es deseable que se produzca un acoplamiento sólo a través de los residuos de cisteína de los péptidos para garantizar la especificidad de la reacción, el valor de pH está de manera preferible estrechamente controlada en la etapa (4).

5 El uno o más péptidos utilizados puede ser cualquier tipo de péptido, pero son preferiblemente péptidos adhesivos. Se prefiere que se utilice solo un tipo de péptido, impartiendo dicho péptido las propiedades deseadas a las partículas de polímero. Aunque se pueden usar todos los tipos de péptidos adhesivos, un grupo de ejemplo de péptidos que es útil para aplicaciones de adhesivos son los péptidos descritos en la publicación de patente internacional WO 2014/072313 A1.

10 Los péptidos de la invención se pueden producir químicamente mediante métodos conocidos de síntesis de péptidos, por ejemplo, mediante síntesis en fase sólida de acuerdo con Merrifield. En otras realizaciones, los péptidos de la invención pueden ser producidos por métodos recombinantes. Los métodos adecuados para la síntesis de péptidos y producción son bien conocidos para los expertos en la técnica.

15 Los péptidos preferidos tienen una longitud media de entre 5 y 500 aminoácidos, en particular aproximadamente 10 a 200 aminoácidos. El péptido puede, en diversas realizaciones, ser un multímero (lineal) de una secuencia de péptido de 5 a 20 aminoácidos de longitud que son ya sea directamente o por medio de un enlazador unido covalentemente en una forma lineal por enlaces peptídicos. El enlazador puede ser una secuencia peptídica de 1 a 20 aminoácidos de longitud, que típicamente comprende o consiste de aminoácidos con cadenas cortas, neutras, es decir, laterales, no cargadas. Las cadenas laterales pueden ser polares para aumentar la solubilidad. Los aminoácidos preferidos utilizados en la secuencia enlazante incluyen, sin limitación, glicina y serina. En consecuencia, el conector peptídico puede tener una secuencia, tal como $(GS)_x$ o $(SG)_x$, siendo x de 1 a 5.

25 Además, los péptidos de acuerdo con la invención comprenden al menos uno, preferiblemente solo un residuo de cisteína libre. "Residuo de cisteína libre", como se usa en este contexto, significa que los péptidos comprenden un residuo de cisteína en su forma reducida, es decir, que tiene un grupo tiol libre, que no forma un puente de cistina con otro residuo de cisteína. El residuo de cisteína puede estar situado en una de las terminales del péptido, es decir, el extremo C o N-terminal, o adyacente a una de las terminales. "Adyacentes", como se usa en este contexto, significa que el residuo de cisteína se encuentra dentro de los 20 aminoácidos terminales, preferiblemente dentro de los de 5 aminoácidos terminales. Sin embargo, se prefiere que el residuo C sea el aminoácido N- o C-terminal.

35 Los péptidos naturalmente tienen un amino-terminal, es decir, un grupo libre $-NH_2$, y un terminal carboxi, es decir, un ácido carboxílico o grupo carboxilato. Además, dependiendo de la composición del péptido, las cadenas laterales de aminoácidos comprenden grupos hidroxilo (serina, treonina, tirosina), grupos ácido carboxílico (ácido aspártico, ácido glutámico), grupos amino (lisina), los grupos guanidina (arginina), grupos carbamoilo (asparagina, glutamina), o grupos de imidazol (histidina). En diversas realizaciones, los grupos tiol de las cisteínas reaccionan específicamente con los grupos terminales de maleimida del prepolímero en una reacción clic maleimida-tiol, mientras que los otros grupos funcionales de los péptidos no reaccionan esencialmente con los grupos maleimida.

40 Como se explicó anteriormente, esto puede ser controlado a través del valor de pH en el que se produce la reacción.

La reacción se lleva a cabo durante aproximadamente 2 a 24 horas, preferiblemente durante alrededor de 6-8 horas.

45 En diversas realizaciones, la reacción entre el prepolímero de PU y los péptidos genera partículas de PU con una corona de péptidos. "Corona de péptidos", como se usa en el presente documento, significa que la partícula es modificada en su superficie con péptidos que se enlazan covalentemente y por lo tanto se encajonan en la superficie de la partícula en forma de una corona. Los péptidos pueden adoptar una estructura tal que sus partes hidrófilas están expuestas al disolvente acuoso mientras que las partes más hidrófobas están sepultadas dentro del pliegue péptido o frente a la superficie de la partícula PU.

50 Los procesos de la invención pueden comprender adicionalmente una etapa de (5) que separa las partículas de polímero de poliuretano de péptidos funcionalizado de los péptidos que no han reaccionado. Esto puede por ejemplo lograrse mediante diálisis o cualquier otra técnica adecuada, tal como cromatografía.

55 "Esencialmente libre" o "esencialmente sin", como se usa aquí, significa que la dispersión y/o composición contiene menos de 5% en peso del componente dado, preferiblemente menos de 2% en peso, más preferiblemente menos de 1% en peso.

60 La dispersión acuosa de poliuretano de péptido funcionalizado formada preferiblemente tiene un contenido de sólidos de 5 a 70% en peso, preferiblemente de 15 a 60% en peso, más preferiblemente 20 a 55% y lo más preferiblemente 30 - 50%.

El proceso completo de la invención se muestra esquemáticamente en la Figura 1.

65 Como ya se mencionó anteriormente, las dispersiones de partículas de poliuretano peptídicas funcionalizadas obtenibles por los procesos descritos forman también parte de la presente invención.

Las dispersiones acuosas de poliuretano funcionalizado con péptidos se pueden usar en diversos campos, tales como, sin limitación, recubrimiento y productos adhesivos y composiciones, aplicaciones adhesivas y protección contra la corrosión. Tales composiciones pueden contener ingredientes adicionales todos los cuales son bien conocidos en el campo. Por consiguiente, dichos usos, así como las composiciones como tales, en particular de revestimiento y composiciones adhesivas, incluyendo barnices, en particular para superficies de metal o de óxido de metal, también están abarcados por la presente invención.

Los PUD peptídicos funcionalizado de la invención se pueden usar ventajosamente en recubrimientos, pinturas y barnices, adhesivos o agentes de unión para las superficies de metal o de óxido de metal. La presente invención por lo tanto también abarca recubrimientos, barnices y pinturas, adhesivos o pegamentos para superficies de óxido que contienen las dispersiones de poliuretano de péptidos funcionalizado de la invención.

Alternativamente, las dispersiones acuosas de poliuretano funcionalizado con péptidos se puede usar en detergentes para ropa y composiciones para el cuidado de textiles, así como en productos cosméticos. Los ejemplos incluyen composiciones textiles de cuidado, tales como para el algodón, y aplicaciones cosméticas para el cuidado del cabello y de la piel.

Otro objeto de la presente invención es un material compuesto multicapa o un sustrato revestido, que comprende composiciones que comprenden los PUD funcionalizados con péptidos o las composiciones que los contienen, en particular como promotores de adhesión entre al menos dos capas adyacentes del material compuesto, o entre el revestimiento y el sustrato.

Tales materiales compuestos multicapa se usan para diversos fines, por ejemplo, como material de envasado (especialmente películas compuestas) o productos autoadhesivos (material compuesto multicapa de al menos un soporte y una capa adhesiva). Los materiales compuestos multicapa comprenden al menos dos, preferiblemente de dos a cinco capas, por lo que las capas individuales pueden tener un espesor de, por ejemplo, 0,01 a 5 mm. Las capas individuales pueden tener superficies de metal u óxido de metal o pueden comprender metales u óxidos de metal. Las capas pueden ser preferiblemente láminas metálicas o películas poliméricas metalizadas. Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar a una de las capas adyacentes, o alternativamente se pueden aplicar a ambas capas. Después de la aplicación, las superficies pueden someterse a un secado inicial para eliminar al menos parcialmente el agua. Entonces las dos capas adyacentes se pueden conectar por métodos convencionales, por ejemplo, por laminación.

Los sustratos se recubren para diferentes propósitos. Los ejemplos incluyen, sin limitación, revestimientos decorativos o recubrimientos protectores, tales como barnices, o recubrimientos adhesivos. Mientras que el sustrato puede, en principio, estar hecho de cualquier material, se hace preferiblemente de metal, en particular acero, o de polímeros naturales o sintéticos metalizadas.

El recubrimiento se puede aplicar al sustrato por cualquier medio convencional, películas de múltiples capas y materiales compuestos pueden, por ejemplo, ser laminadas. En particular, el recubrimiento se puede aplicar sobre la superficie del sustrato en forma de una dispersión acuosa y a continuación, se seca, donde sea apropiado,.

En todas las realizaciones descritas anteriormente en que se utilizan péptidos de adhesivo, en particular los descritos en el documento WO 2014/072313 A1, el sustrato es preferiblemente un metal. Los ejemplos incluyen hierro, acero, zinc, estaño, aluminio, cobre o aleaciones de estos metales entre sí o con otros metales. Se prefieren en particular acero, opcionalmente recubierto con zinc, aleaciones de zinc, aluminio o aleaciones de aluminio, o aluminio o aleaciones de aluminio

Los metales pueden estar en cualquier forma, pero son preferiblemente láminas metálicas, bandas metálicas o placas de metal. El metal también puede ser un material compuesto con una superficie metálica. Por ejemplo, puede ser un material compuesto de una película de polímero y un metal.

Se entiende que todas las realizaciones descritas en este documento en relación con los procesos y métodos son igualmente aplicables a dispersiones de la descritos, composiciones y usos, y viceversa.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la presente invención. Debido a que estos ejemplos se dan solamente con fines ilustrativos, la invención no debe considerarse limitada a los mismos.

Ejemplos

Materiales y métodos

Productos químicos

El poli(oxipropileno, oxietileno)glicol (Tergitol L-61, abreviado aquí PPOE, M = 1948 g/mol) y el poli(oxipropileno, oxietileno)glicol (K HN 8200, abreviado aquí PEOE, M = 1941 g/mol) se obtuvieron de Dow Chemical Canada, Inc.,

Canadá. La resina de poliéster (Realkyd XTR 30110, M = 2892 g/mol) se obtuvo de Arkema Coatings Resins Srl, Italia. El Diol sulfonado (GS-7Q, abreviado aquí SOH, M = 425 g/mol) se obtuvo de Yedang G & B Co., Ltd., Chungbuk, Corea. Se obtuvieron diisocianato de isoforona (IPDI, M = 222,29 g/mol) y 5,5'-ditiobis (ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB) de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania. El catalizador (Fomrez UL-28) se obtuvo de Momentive Performance Materials GmbH, Alemania. La N- (2-hidroxiethyl) maleimida (HEMI, M = 141,12 g/mol) se obtuvo de Chongoing Werlchem Fine Chemical Co. Ltd., San Leandro, CA, EE. UU y se purificó por recristalización en tolueno y cloroformo (pureza final: 97.7% por RMN cuantitativa). El inhibidor 4-tert-butilbenceno-1,2-diol, así como los disolventes tolueno, cloroformo y acetona se obtuvieron de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania. La acetona se secó sobre un tamiz molecular. Se obtuvieron hidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico (soluciones 2 M) de Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Alemania. Se obtuvo tris (hidroximetil) -aminometano (TRIS) de Millipore S.A.S., Molsheim, Francia. N-Acetil-L-cisteína (ACC) y acetato de sodio (NaOAc) se obtuvieron de Alfa Aesar GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania. A menos que se especifique lo contrario, los productos químicos se usaron tal como se recibieron.

15 FITR

Las mediciones FTIR se tomaron usando un espectrómetro Alpha FT-IR de Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Alemania. Fue operado en el módulo ATR de diamante de reflexión única Platinum ATR.

20 Espectroscopía UVVis

Las mediciones de la absorción a 412 nm se llevaron a cabo utilizando un lector de detección múltiple Synergy H1 de Bio-tek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall, Alemania.

25 Mediciones de QCMD

Para mediciones de QCMD, se obtuvieron sensores de acero inoxidable de LOT-QuantumDesign GmbH, Darmstadt, Alemania. Antes de su uso, los sensores se limpiaron mediante tratamiento con UV/ozono durante 10 min, posterior inmersión en una solución acuosa de dodecilsulfato sódico (SDS) (2% en peso), enjuagando con agua desionizada y secando bajo gas nitrógeno. Se realizaron dos mediciones de QCMD dejando que el primer flujo de agua desionizada fluyera sobre el sensor durante 1 h. A continuación, la dispersión funcionalizada con péptido o la dispersión de maleimida funcionalizada se dejó fluir sobre el sensor durante 1 h, respectivamente, y por último, el sensor se enjuagó con agua desionizada durante 2 h.

35 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Para experimentos de DSC, se prepararon películas a partir de la dispersión funcionalizada con péptido antes y después de la diálisis y de la dispersión funcionalizada con maleimida. Las películas se almacenaron a 70 °C durante 1 h, luego a 5 °C durante 1 h, y a 45 °C durante 3 días con el fin de permitir la fusión de los dominios cristalinos, la nucleación del cristal y el crecimiento, respectivamente.

Ejemplo 1: Síntesis de PUD y acoplamiento al péptido

Síntesis del prepolímero de PU

Se calentaron PPOE (4,00 g; 2,05 mmol), PEOE (4,00 g; 2,06 mmol), resina de poliéster (35,21 g; 16,63 mmol) y SOH (4,00 g; 9,41 mmol) a 80°C hasta que se fundieron, luego se aplicó vacío (presión <0,1 mbar) durante 1 hora para eliminar las trazas de agua. Se alimentó N₂ al matraz y se dejó que la temperatura cayera a 70 °C. Se añadió IPDI (11,66 g; 52,43 mmol). En atmósfera de nitrógeno y reflujo, se añadieron 0,01 g de catalizador. Después del aumento inicial de la temperatura, la reacción se llevó a cabo a 80 °C. El contenido de NCO se verificó cada media hora usando el método de titulación inversa hasta que alcanzó el valor residual teórico de 1,05% (2 h). Luego, se añadió HEMI (33% en peso en acetona seca) en exceso para hacer reaccionar con los grupos de NCO restantes (la HEMI de la ración molar: NCO fue de 2,5:1).

La reacción se puede controlar mediante espectroscopía infrarroja (IR) y los resultados de la misma se muestran en la Figura 2. La disminución en la banda de NCO a 2300 cm⁻¹ confirma que la reacción tiene lugar y que el prepolímero de PU fue con maleimida funcionalizada

Dispersión

Se añadió acetona seca (100 g) al prepolímero bajo fuerte agitación y reflujo. Se calentaron 600 g de agua desionizada a 40 °C. Se formó una dispersión usando un UltraTurrax que funciona a 11 000 rpm durante 5 minutos. Luego, la dispersión se hizo pasar a través de un homogeneizador que contenía dos cámaras de 400 nm y 200 nm de diámetro y que funcionaba a una presión de 6 bar.

65

Se obtuvieron partículas funcionalizadas con maleimida con un tamaño medio de partícula de 223 nm y un índice de polidispersidad (Pdl) de 0,115.

Diálisis

La dispersión se dializó para purificación para eliminar el disolvente orgánico y el exceso de HEMI, durante tres días. El agua de diálisis se cambió todos los días. La membrana de diálisis con un límite de peso molecular (MWCO) de 100 kDa se obtuvo de Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania. Después de la diálisis, la dispersión se liofilizó para la medición exacta del contenido de sólidos (TS: 9,85%). La estabilidad de partículas y la morfología se controlaron mediante Dispersión Dinámica de Luz (DLS). Después de la diálisis, se encontró que el contenido sólido de la dispersión era del 9,85% (medido por liofilización), el tamaño de partícula promedio era de 204 nm y el Pdl fue de 0,125.

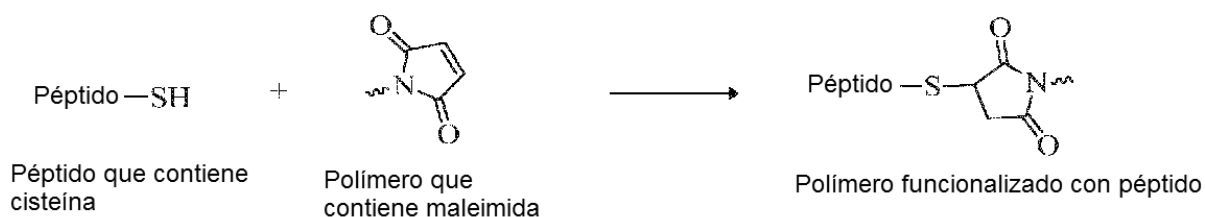
Acoplamiento de péptido que contiene cisteína a PUD

Para el acoplamiento, se disolvieron 100 mg (0,0606 mM) del péptido 7C (HMISTMNAASRRGSGC; SEQ ID NO: 1) en regulador de fosfato (0,01 M, pH 7,0) a una concentración de 1,5 mM (que corresponde a 40,4 ml de regulador). Se añadió PUD de manera que la relación molar de maleimida:cisteína fue 1:1,5 (correspondiente a 1,70 g de dispersión). La mezcla se dejó en agitación durante 24 h para permitir que ocurriera el acoplamiento.

Desfuncionalización MI parcial

Usando la cantidad determinada de MI reactivo en la dispersión, se tomaron dos alícuotas y se añadió ACC en una cantidad para hacer reaccionar con 50% o 75% de los grupos MI, respectivamente (correspondientes a 2.38×10^{-5} mol y 3.57×10^{-5} mol). Para esto, se preparó una solución ACC 10 mM y se añadieron 2,38 ml y 3,57 ml, respectivamente, a 2,00 g de MI-PUD.

La reacción que se produce es una adición según Michael de la función SH a un doble enlace C=C en las maleimidias para formar un enlace tioéter químicamente estable (véase el Esquema 1 a continuación).



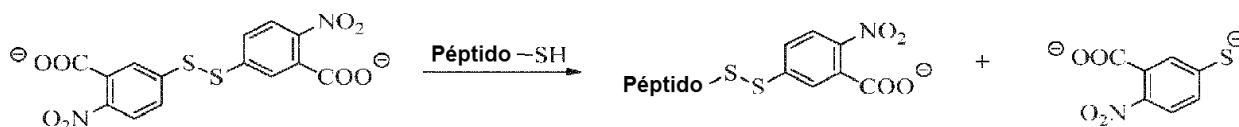
Esquema 1: adición según Michael entre un péptido que contiene cisteína y un péptido que contiene maleimida para formar un conjugado estable de péptido-polímero

Se tomaron alícuotas después de 1 h, 3 h, 6 h, 8 h, y 24 h para seguir la reacción usando el Test de Ellman.

Prueba de Ellman

Se preparó una solución madre de DTNB que contenía DTNB 2 mM y NaOAc 50 mM. Se preparó regulador Tris (1 M, pH 8,0) y se prepararon soluciones de acetilcisteína de 2,5 mM, 1 mM, 0,5 mM, 0,25 mM y 0,1 mM para la calibración. Para realizar la prueba, se tomaron alícuotas de 10 μ l de la reacción. Se añadieron 50 μ l de solución madre de DTNB, 100 μ l de regulador Tris y 840 μ l de agua desionizada y la solución se incubó durante 5 minutos. Luego, se tomaron tres fracciones de 300 μ l y se colocaron en una placa de 96 pocillos para mediciones de absorción a 412 nm.

El Test de Ellman se ha demostrado anteriormente útil para cuantificar la concentración en solución de un péptido que contiene cisteína. La prueba se basa en la reacción entre el DTNB incoloro y el grupo tiol del péptido, produciendo cantidades equimolares de 5-Mercapto-2-nitrobenzoato (MNB) (ver Esquema 2). La absorción característica de MNB a 412 nm aumenta linealmente con la concentración y, por lo tanto, puede usarse para la cuantificación del péptido. El ensayo se usó aquí para seguir la reacción entre la dispersión de maleimida funcionalizada y el péptido que contiene cisteína. Además, dado que los residuos de cisteína son susceptibles de oxidación en solución, formando enlaces disulfuro no reactivos, también se incubó una dispersión no reactiva con el péptido para cuantificar esta reacción secundaria.



Esquema 2: Reacción entre DTNB y un péptido que contiene cisteína. El producto de reacción MNB muestra una absorción característica a 412 nm que permite la cuantificación de la muestra de péptido

5 Como primer paso, se analizó el MI-PUD con respecto a la cantidad de MI disponible para la reacción: el MI-PUD se incubó con un gran exceso de ACC (n (MI): n (SH) = 1:3) y la prueba de Ellman se realizó inmediatamente después de la adición, después de 2 h, y después de 24 h. Se supuso que la reacción se completó después de 24 h. Además, como los grupos SH son susceptibles a la oxidación en solución, formando enlaces disulfuro no reactivos, se trató una dispersión no reactiva (DBA-PUD) de la misma manera para cuantificar esta reacción secundaria. La cantidad de MI disponible se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\% \text{ de MI disponible} = \frac{(n_{\text{ACC detectado para MI-PUD después de 0 horas}} - n_{\text{ACC detectado para MI-PUD después de 24 horas}}) - (n_{\text{ACC detectado para DBA-PUD después de 0 horas}} - n_{\text{ACC detectado para DBA-PUD después de 24 horas}})}{n_{\text{grupos de MI teóricos en dispersión}}} * 100$$

15 Calculando el número teórico de grupos de MI en la dispersión a partir de la cantidad de dispersión utilizada, el contenido de sólidos y el peso molecular promedio de las cadenas poliméricas doblemente funcionalizadas (PM = 8282 g/mol), se calculó que el 99% de los grupos de MIS teóricos han reaccionado después de 24 h, lo que indica una funcionalización exitosa, una buena estabilidad de los grupos MI en la dispersión, y un buen acceso de los grupos MI a la reacción.

20 Usando esta información, se prepararon dispersiones con un 50% y un 25% de funcionalización a través de la incubación con las cantidades correspondientes de ACC. Posteriormente, se usó la prueba de Ellman para seguir la reacción entre los MI-PUD y el péptido que contiene cisteína. Un DBA-PUD se midió de nuevo en paralelo para tener en cuenta la dimerización del péptido.

25 La figura 3 muestra los resultados del ensayo de Ellman realizado durante la incubación de una dispersión no reactiva y funcionalizada con tres maleimidias con un ligero exceso (relación molar 1:1,5) de un péptido que contiene cisteína. Como puede verse en la Figura 3, la oxidación de la cisteína representa una pérdida del 20% de la cantidad de péptido inicialmente añadida en el transcurso de 24 h. La oxidación es bastante rápida, ya que el 15% ya ha reaccionado en la primera hora. En comparación con esto, cuando el MI-PUD con un 100% de MI está presente en la solución de péptido, el contenido de cisteína disminuye aproximadamente un 60% en 24 h. La disminución inicial después de la primera hora también es mucho mayor (alrededor del 55%), lo que indica que el acoplamiento predomina sobre la oxidación. Se puede observar además que el acoplamiento se completa virtualmente después de 6 h alcanzando el contenido de cisteína una meseta. Se observan las mismas tendencias para las dos dispersiones con funcionalización MI intermedia. En el caso del MI-PUD con un 100% de MI, el 40% de la cisteína presente en el medio de reacción se une covalentemente a las partículas.

DSC

30 Se llevaron a cabo mediciones de DSC con el fin de evaluar el efecto de la funcionalización peptídica en las propiedades de la película (véase la Figura 4). La entalpía de fusión para la dispersión funcionalizada con maleimida, de la dispersión funcionalizada con péptido antes de la diálisis y de la dispersión funcionalizada con péptido después de la diálisis es 99 J/g, 59 J/g y 64 J/g, respectivamente. Esos valores indican que la cristalización se ve muy afectada por la presencia del péptido. Además, el gráfico indica la presencia de dos picos, uno a 49 °C y uno alrededor de 52 °C correspondiente a dos tipos de cristalitas formadas. La dispersión de maleimida funcionalizada muestra ambos picos con una mayor proporción de cristalitas que funden a 52 °C. El péptido dializado PUD muestra el mismo comportamiento. Curiosamente, sin embargo, para el péptido-PUD que no se dializó, el pico de fusión a 52 °C desapareció por completo. Esta observación indica que el pico de fusión a 49 °C corresponde a cristalitas más pequeñas y que la presencia de grandes cantidades de péptido impide la formación de cristalitas más grandes a partir de los pequeños durante el templado, como se observa para las otras dos muestras.

Diálisis

55 Después del acoplamiento, la dispersión se dializó contra agua desionizada durante 7 días para desalinizar y para eliminar el péptido no unido. El agua de diálisis se cambió todos los días. Se usó una membrana de diálisis con un límite de peso molecular (MWCO) de 100 kDa.

Ejemplo 2: Adherencia al acero inoxidable (SS2343)

60 Para investigar si las propiedades adhesivas del péptido se han transferido a las partículas, las dispersiones se dializaron para eliminar cualquier péptido no unido restante y se realizaron mediciones de QCMD en sensores de

5 acero inoxidable (tipo SS2343). Los resultados de la misma se muestran en la figura 5, que muestra sus resultados en forma de cambios de frecuencia y disipación medidos por QCMD realizados en sensores de acero inoxidable utilizando una dispersión funcionalizada con maleimida y una dispersión funcionalizada con péptido (a y b, respectivamente). Las mediciones incluyen tres fases: 1 hora de enjuague con agua desionizada, luego 1 hora permitiendo que la dispersión corriera sobre el sensor y, por último, otra hora de enjuague con agua desionizada. Los gráficos muestran que la adsorción es mucho más pronunciada para la dispersión funcionalizada con péptido que para la muestra de referencia.

10 La figura 5a) muestra que las partículas funcionalizadas con maleimida se adsorben en un pequeño grado a la superficie de acero inoxidable, dando como resultado un cambio de frecuencia de aproximadamente -12 Hz. Además, el hecho de que la disipación no aumente significativamente y que los armónicos de frecuencia apenas se extiendan indica que las partículas forman una película bastante rígida en la superficie del sensor. Esta observación puede explicarse por la deposición de partículas aisladas únicas que no se fusionan. El grado de adsorción es demasiado pequeño para permitir que se forme una película continua de polímero que muestre un comportamiento viscoelástico.

15 La figura 5b) por otro lado muestra que las partículas funcionalizadas con péptido se adsorben muy bien a la superficie del acero inoxidable, lo que conduce a un cambio de frecuencia de aproximadamente -75 Hz. Además, después de la disminución inicial, el cambio de frecuencia se reduce con un aumento de ΔF de aproximadamente 5 Hz. Este comportamiento es característico de la adsorción de péptidos. Cuando están en solución, estos últimos están rodeados por moléculas de agua que se adsorben en la superficie del sensor junto con los péptidos en un primer paso. En consecuencia, cuando la capa de péptido se condensa, las moléculas de agua son expulsadas, lo que conduce a una disminución de la masa adsorbida y provoca el aumento en el cambio de frecuencia que se observa aquí. Por lo tanto, se puede concluir que la adhesión de las partículas funcionalizadas con péptido se debe realmente a las biomoléculas unidas.

Listado de secuencias

30 <110> Henkel AG & Co. KGaA Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

<120> Dispersiones acuosas de poliuretano con funcionalidad de péptido

<130> PT032780

35 <160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

40 <211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

45 <223> Péptido artificial

<400> 1

His Met Ile Ser Thr Met Asn Ala Ala Ser Arg Arg Gly Ser Gly Cys
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Proceso para fabricar una dispersión de poliuretano funcionalizado con péptidos (PUD), que comprende
- 5 (1) proporcionar un prepolímero de poliuretano terminado en NCO;
- (2) hacer reaccionar dicho prepolímero de poliuretano terminado en NCO con un compuesto que comprende al menos un grupo reactivo con NCO y al menos un grupo maleimida, preferiblemente un compuesto que comprende un hidroxilo y al menos un grupo maleimida, para obtener un prepolímero de poliuretano terminado en maleimida;
- 10 (3) dispersar dicho prepolímero de poliuretano terminado en maleimida en una fase acuosa continua; y
- (4) hacer reaccionar el prepolímero de poliuretano terminado en maleimida con uno o más péptidos, donde dichos uno o más péptidos comprenden cadenas laterales de aminoácidos reactivas con el grupo maleimida, preferiblemente comprenden uno o más residuos de cisteína, formando partículas de poliuretano funcionalizado con péptido.
- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (1) comprende formar un prepolímero de poliuretano terminado en NCO a partir de una mezcla de reacción que comprende:
- 20 (a) al menos un polioliol, preferiblemente con un número medio de peso molecular M_n en el intervalo de 400 g/mol a 10000 g/mol; y
- (b) al menos un poliisocianato, preferiblemente al menos un di- y/o triisocianato alifático, en el que al menos un poliisocianato se usa en exceso molar con relación a los grupos hidroxilo del al menos un polioliol de la mezcla de reacción para obtener un prepolímero de poliuretano terminado en NCO.
- 25 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el al menos un polioliol comprende
- 30 (a) un poliéter polioliol; o
- (b) un poliéster polioliol; o
- (c) ambos (a) y (b).
- 35 4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la mezcla de reacción comprende
- (a) al menos un polioliol cristalino o semicristalino, preferiblemente poliéster polioliol o policarbonato, con un número medio de peso molecular M_n en el rango de 400 g/mol a 5000 g/mol, una cristalinidad de al menos 50% y una temperatura de fusión T_m en el rango de 40 °C a 80 °C, la cristalinidad y la temperatura de fusión según se determinan mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) según ISO 11357; y
- 40 (b) opcionalmente al menos un polioliol amorfo, preferiblemente poliéter polioliol, con un número medio de peso molecular M_n en el rango de 400 g/mol a 5000 g/mol, una cristalinidad de menos del 10% y una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de -120 °C a 40 °C, preferiblemente -70 °C a 30 °C, la cristalinidad y la temperatura de transición vítrea según se determinan mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) según ISO 11357; en el que la relación molar del polioliol (i) al polioliol (ii) está en el intervalo de 1: 4 a 10:1.
- 45 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que
- 50 (1) el al menos un poliisocianato se usa en exceso molar con respecto a los grupos hidroxilo de los polioliol combinados, siendo la relación de equivalentes OH/NCO preferiblemente de 1:1,1 a 1:4, y/o
- (2) el al menos un poliisocianato es al menos un diisocianato o triisocianato, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en diisocianato de isoforona (IPDI), diisocianato de hexametileno (HDI), poliisocianatos poliméricos basados en IPDI o HDI, y mezclas de los mismos.
- 55 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el prepolímero de poliuretano terminado en NCO
- 60 (a) se proporciona en forma de una solución en un disolvente orgánico; y/o
- (b) tiene un número medio de peso molecular M_n de 2500 a 20000, preferiblemente de 3000 a 12000 g/mol, más preferiblemente de 4000 a 6000 g/mol; y/o
- 65

- (c) comprende segmentos cristalinos.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto que comprende al menos un grupo reactivo con NCO y al menos un grupo maleimida es una N-hidroxiálquil maleimida, preferiblemente N-(2-hidroxietil)maleimida (HEMI).
8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (3) de dispersión comprende
- (a) emulsionar el prepolímero de poliuretano en la fase acuosa continua para formar una preemulsión; y
- (b) homogeneizar la preemulsión para formar una miniemulsión estable.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa de dispersión (3), preferiblemente la etapa de homogeneización,
- (a) se lleva a cabo con un proceso de alto cizallamiento, preferiblemente con un proceso de alto cizallamiento con (i) velocidades de cizallamiento de al menos 1,000,000/s, y/o (ii) una aplicación de energía por tiempo de al menos 10^3 J por segundo por litro de la emulsión; y/o
- (b) comprende dispersar el prepolímero o solución de prepolímero en la fase acuosa continua bajo la aplicación de fuerzas de cizallamiento para obtener una miniemulsión con tamaños de gota de entre 50 y 500 nm, preferiblemente 100 y 400 nm.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el uno o más péptidos se proporcionan en forma de una solución acuosa que se combina con la dispersión formada en la etapa (3).
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que uno o más péptidos son péptidos adhesivos.
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que en la etapa (4) el pH se establece entre 6,5 y 7,5, preferiblemente a aproximadamente 7,0.
13. Dispersión acuosa de poliuretano funcionalizado con péptidos obtenible de acuerdo con un proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Composición, preferiblemente composición adhesiva, que comprende la dispersión acuosa de poliuretano funcionalizado con péptidos según la reivindicación 13.
15. Uso de la dispersión acuosa de poliuretano funcionalizado con péptidos según la reivindicación 13 en una composición adhesiva.

Figura 1

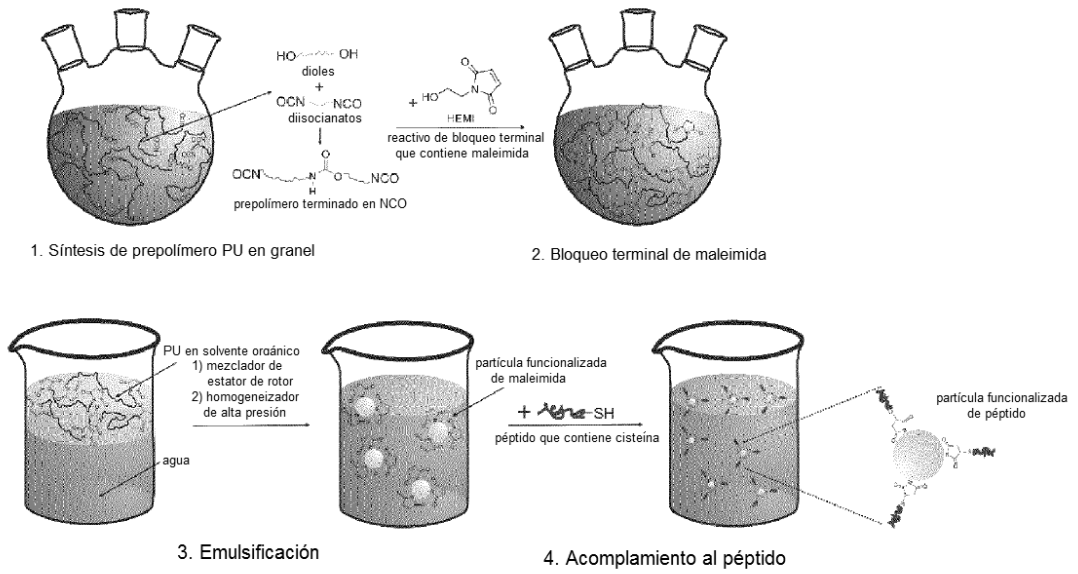


Figura 2

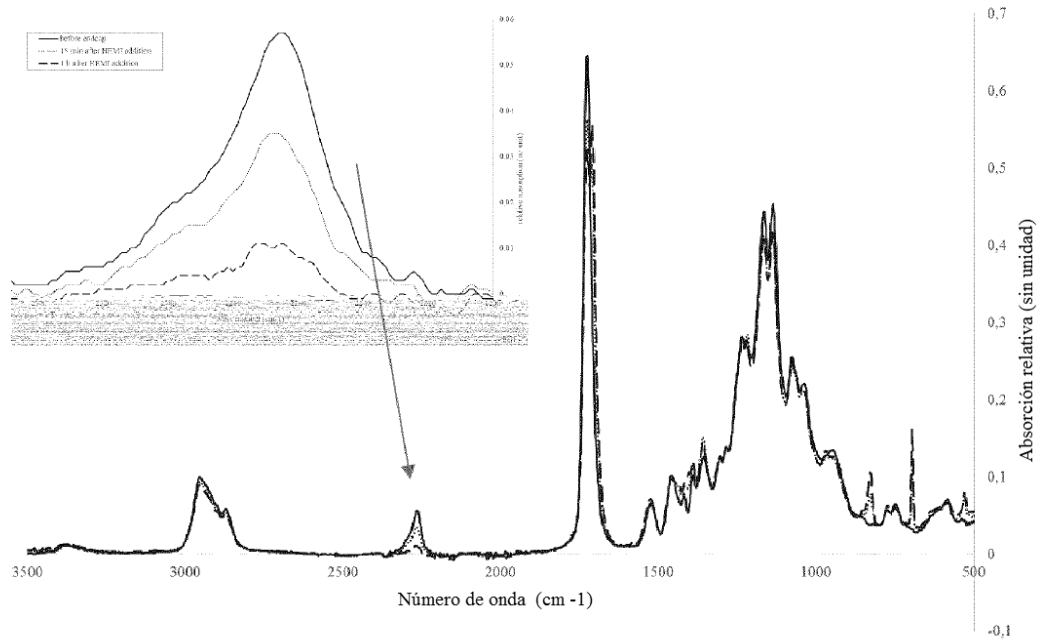


Figura 3

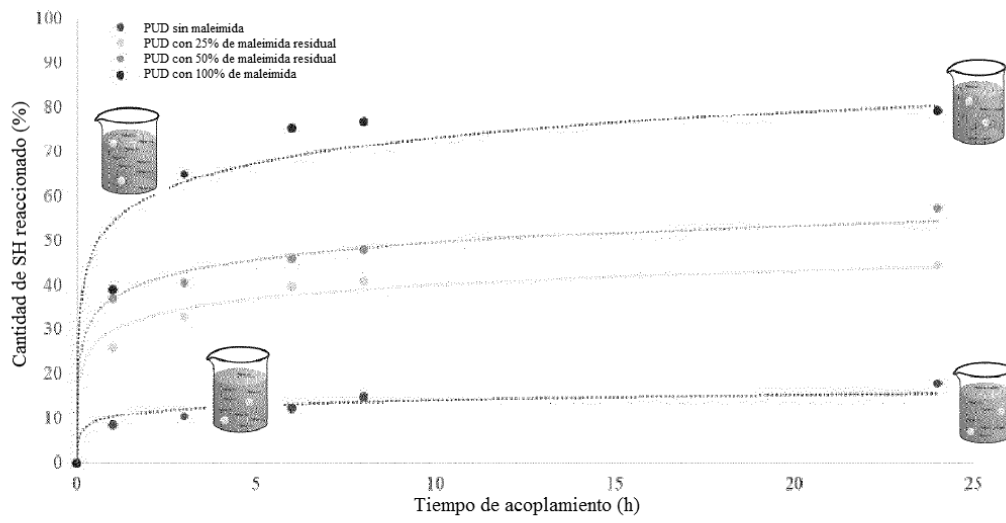


Figura 4

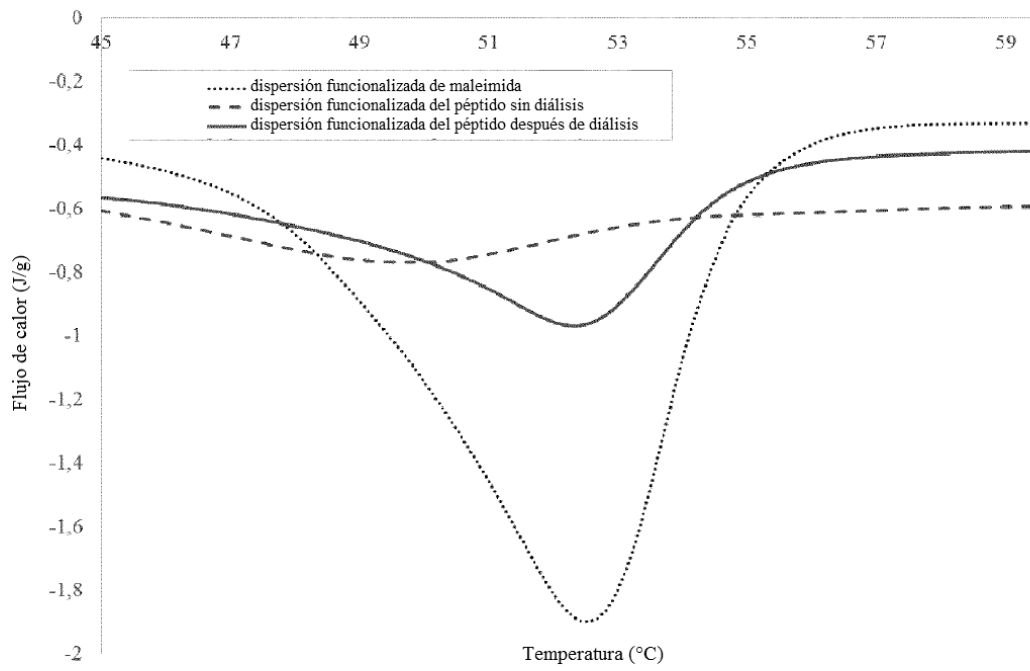


Figura 5

