

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 803**

51 Int. Cl.:

C08G 18/48 (2006.01)
C08G 18/61 (2006.01)
C08G 18/64 (2006.01)
C08G 18/08 (2006.01)
C08G 18/10 (2006.01)
C08G 18/12 (2006.01)
C08G 18/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014** **E 14188808 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 3009460**

54 Título: **Dispersiones acuosas de poliuretano estabilizado con péptido**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2019

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 y
BREUCKER, LAURA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 708 803 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 estabilizado con péptido

5 La presente invención se refiere a dispersiones acuosas de poliuretano estabilizado con péptido que se pueden usar en diversos campos, tales como adhesivos y cosméticos, ya que estas están libres de tensioactivos y disolventes y tienen bajas emisiones de VOC. Como materiales híbridos, estas proporcionan un sistema versátil que puede ajustarse con precisión y combinan las propiedades ventajosas de los materiales de poliuretano y péptido. También se incluyen los procesos para su producción, las composiciones que los contienen y su uso en cosméticos y adhesivos.

10 La síntesis de los conjugados de péptidos-polímeros ha despertado un gran interés entre los investigadores durante muchos años. Los péptidos ofrecen propiedades únicas inalcanzables con polímeros sintéticos, tales como las 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 propiedades termomecánicas interesantes en las películas, tales como la elasticidad, la transición vítrea, la cristalinidad, la resistencia, etc. Con el fin de combinar las respectivas ventajas tanto de los polímeros naturales como sintéticos, se ha dirigido un gran 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 tanto de polímeros naturales como sintéticos.

15 De manera habitual, los péptidos más cortos se sintetizan a través de la adición secuencial de aminoácidos usando métodos como el procedimiento de síntesis en fase sólida de Merrifield, mientras que las proteínas más largas se obtienen de manera habitual mediante medios recombinantes, normalmente mediante la expresión en células recombinantes, seguida de la lisis celular, la purificación de proteínas y la separación. Ambas de estas rutas de síntesis generales son laboriosas y costosas y, por lo tanto, no son adecuadas para muchas aplicaciones en las que no se requiere un control estricto de la estructura del péptido. Una alternativa prometedora consiste en obtener mezclas de péptidos a través de la escisión enzimática o hidrólisis de proteínas de origen natural procedentes de la lana, maíz, soja y otras fuentes naturales. Estos péptidos son reactivos prometedores para la síntesis de materiales nuevos a partir de conjugados de péptidos-polímero.

20 En cuanto a lo que se refiere a los polímeros sintéticos, se han investigado muchos tipos diferentes de polímeros para la conjugación con péptidos. Una clase de partículas de polímero, hasta ahora poco investigada, son las dispersiones de poliuretano (PUD) de base acuosa. Las PUD se pueden sintetizar a partir de una amplia diversidad de polioles mediante su reacción con poliisocianatos para producir polímeros dispersables en agua con propiedades muy interesantes en las películas formadas de los mismos, tales como la cristalinidad parcial, la elasticidad y el alto módulo. La primera etapa en la síntesis consiste, con mayor frecuencia, en una reacción de poliadición entre los polioles y los monómeros de poliisocianato para formar un prepolímero de PU. De manera habitual, se usan los polioles con grupos cargados y con restos hinchables en agua con el fin de 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 del alcohol, se obtiene un prepolímero de peso molecular moderado con grupos terminales de 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 terminal con el fin de introducir una funcionalidad deseada en la estructura de polímero.

25 Las estrategias de acoplamiento comunes para unir los péptidos a las nanopartículas incluyen la adsorción simple, las reacciones en "clic" de superficie, la copolimerización, etc. La solicitud de patente europea EP 0 773 246 A1 describe la generación de polímeros de injerto mediante la reacción de poliuretanos terminados en NCO con proteínas, en particular, la caseína. Los polímeros de injerto se sintetizan mediante la adición de un grupo amino que contiene proteína a la mezcla de reacción de síntesis de poliuretano, tal como se conoce en la técnica, para la terminación de la síntesis de poliuretano mediante la adición de aminas.

30 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de un procedimiento de síntesis general alternativo para polímeros de poliuretano modificados con péptido, en particular, PUD.

35 La presente invención se basa en el hallazgo de los inventores de un procedimiento de síntesis general para obtener PUD con una corona de péptidos usando una ruta particularmente útil. De manera más específica, los inventores podrían demostrar que, usando una mezcla de péptidos, el control cuidadoso de las condiciones de reacción permite obtener PUD que no solo poseen, sino que se estabilizan mediante una corona de péptidos. Por lo tanto, la invención se refiere, en general, a un método para producir una dispersión de partículas de poliuretano con una corona de péptidos en agua mediante la aplicación de fuerzas de cizallamiento. En especial, cuando la corona de péptidos es el componente fundamental para la estabilización coloidal, se espera que la funcionalidad biológica del péptido pueda determinar de manera eficaz las propiedades globales de las PUD. De esta forma, los estímulos externos débiles, como los pequeños cambios en el pH, la temperatura, la resistencia iónica o la interacción con otras moléculas y las superficies específicas, no solo influyen en el péptido en su estado original, sino que también influyen en todo el conjugado de péptidos-PU. De hecho, cuando la unión de péptidos y el estado conformacional se vuelve crítico para la estabilización de las PUD, las mismas fuerzas externas débiles pueden afectar de manera drástica a la respuesta

de estímulos del sistema de conjugado de péptidos global. Por lo tanto, se espera que esta estabilización de péptidos crítica sea altamente beneficiosa en una diversidad de aplicaciones, por ejemplo, la deposición y adhesión a una diversidad de interfaces.

5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere, por tanto, a un proceso para la fabricación de una dispersión de poliuretano (PUD) estabilizado con péptido que comprende

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

10 (2) dispersar dicho prepolímero de poliuretano terminado en NCO en una fase acuosa continua, en el que la fase acuosa continua es una solución acuosa que comprende uno o más péptidos, formando de este modo partículas de poliuretano estabilizado con péptido.

En otro aspecto, la invención se refiere a la dispersión acuosa de polímero de poliuretano estabilizado con péptido obtenible de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento.

15 Los aspectos adicionales de la invención se refieren a composiciones, en particular, composiciones cosméticas y adhesivas, que contienen la dispersión acuosa de polímero de poliuretano estabilizado con péptido desvelada en el presente documento y el uso de la dispersión acuosa de polímero de poliuretano estabilizado con péptido en composiciones cosméticas y adhesivas.

20 "Uno/a o más", tal como se usa en el presente documento, se refiere a al menos uno/a y comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más de las especies referenciadas. De manera similar, "al menos uno/a" significa uno/a o más, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más. "Al menos uno/a", tal como se usa en el presente documento en relación con cualquier componente, se refiere al número de moléculas químicamente diferentes, es decir, al número de los diferentes tipos de las especies referenciadas, pero no al número total de moléculas. Por ejemplo, "al menos un polioli" significa que se usa al menos un tipo de molécula, que se encuentra dentro de la definición de un polioli, pero que también pueden estar presentes dos o más tipos de moléculas diferentes, que se encuentran dentro de esta definición, pero no significa que solo está presente una molécula de dicho polioli.

25 El término "péptido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero de dos o más aminoácidos que se enlazan entre sí mediante enlaces de péptido. Los péptidos comprenden preferentemente 2 o más aminoácidos y son normalmente de una longitud de hasta 1.000, preferentemente hasta 600 aminoácidos. En una realización preferida, un péptido tiene un peso molecular promedio de entre 1.000 y 100.000 g/mol, más preferentemente entre 1.500 y 75.000 g/mol y lo más preferentemente entre 2.000 y 60.000 g/mol. Si se hace referencia en el presente documento a un peso molecular de péptidos de > 10.000 g/mol, esta referencia se refiere al peso molecular en número promedio determinado mediante SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio). Si se hacen referencias al peso molecular de los péptidos de ≤ 10.000 g/mol, el método analítico de elección en este régimen de tamaño es la HPLC de exclusión de tamaño.

40 Los aminoácidos de los que se componen los péptidos son preferentemente aminoácidos proteínogénicos de origen natural, tales como los 20 aminoácidos que constituyen 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 diversas otras realizaciones, los aminoácidos que constituyen el péptido también pueden comprender aminoácidos no naturales o aminoácidos no proteínogénicos.

45 Si se hace referencia en el presente documento a un peso molecular de polímeros sintéticos, esta referencia se refiere al peso molecular en número promedio M_n , si no se indica de manera explícita de otra manera. El peso molecular promedio en número M_n se puede calcular basándose en el análisis de grupos terminales (índices de OH de acuerdo con la DIN 53240) o se puede determinar mediante cromatografía de permeación en gel de acuerdo con la DIN 55672-1:2007-08 con THF como eluyente. Si no se indica de otra manera, todos los pesos moleculares dados son aquellos determinados mediante el análisis de grupos terminales. El peso molecular promedio en peso M_w se puede determinar mediante GPC, tal como se describe para M_n .

50 Todos los porcentajes dados en el presente documento con relación a las composiciones o formulaciones se refieren al % en peso con respecto al peso total de la respectiva composición o fórmula, si no se indica de manera explícita de otra manera.

55 En diversas realizaciones de los procesos, la solución acuosa comprende el uno o más péptidos en una cantidad del ≥ 4 % en peso, preferentemente del 4 al 20 % en peso, más preferentemente del 6 al 10 % en peso con respecto al peso total del prepolímero. Las cantidades inferiores de péptido normalmente son insuficientes para conferir la estabilidad deseada a las partículas de poliuretano. Las cantidades superiores se vuelven no rentables, ya que los sitios de enlace en las partículas de poliuretano se vuelven saturados. Se ha hallado que las cantidades de aproximadamente el 7-10 % en peso, preferentemente aproximadamente el 8 % en peso, proporcionan dispersiones estabilizadas durante períodos de tiempo prolongados de más de 4 semanas, ya que impiden la aglomeración de las

partículas. Además, estas cantidades proporcionan una distribución de tamaño estrecha de las partículas con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 200 nm.

5 En diversas realizaciones, la solución acuosa tiene un pH superior al punto isoeléctrico (PI) del uno o más péptidos. En diversas realizaciones, el uno o más péptidos se seleccionan de tal manera que el punto isoeléctrico del uno o más péptidos es ≤ 7 , preferentemente ≤ 6 . Si los péptidos son una mezcla de péptidos, el PI se refiere al PI promedio de la mezcla.

10 El uno o más péptidos pueden ser una mezcla de péptidos. Tal mezcla de péptidos se puede obtener mediante hidrólisis de una proteína natural. La hidrólisis puede ser hidrólisis química o hidrólisis enzimática, por ejemplo, mediante el uso de enzimas de hidrolización de proteínas, tales como proteasas. La proteína natural que sirve como fu ente para los péptidos puede ser cualquier proteína natural adecuada. Las proteínas ejemplares que se pueden usar incluyen proteínas vegetales, por ejemplo, procedentes de maíz y soja, o proteínas animales, por ejemplo, procedentes de lana, piel, pelo, uñas, cuernos, pezuñas, leche y similares. Las fuentes de proteínas preferidas son proteínas fibrosas insolubles, por ejemplo, queratinas y colágeno, que se producen en los pelos, las uñas, la piel, los tejidos conectivos y similares. La purificación y el procesamiento de tales proteínas, en particular, las queratinas, seguidos de la hidrólisis, produce mezclas de péptidos que son particularmente adecuadas para los fines descritos. Se entiende que tal mezcla de péptidos contiene una diversidad de diferentes péptidos que tienen diferentes composiciones y pesos moleculares. Adicionalmente, se entiende que la longitud y, por tanto, el peso molecular de los péptidos y, por tanto, también la longitud promedio y el peso molecular promedio se pueden controlar mediante la técnica y las condiciones de la hidrólisis. Los péptidos preferidos tienen una longitud promedio de entre 5 y 1.000 aminoácidos, más preferentemente entre 12 y 600 aminoácidos. En una realización particular preferida, se usan proteínas de lana hidrolizadas, en la que dichas proteínas de lana hidrolizadas comprenden una mezcla de péptidos de longitud variable que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 50.000 Da.

25 Los péptidos naturalmente tienen un término amino, es decir, un grupo $-NH_2$ libre, y un término carboxi, es decir, un grupo ácido carboxílico o carboxilato. Además, en función de la composición del péptido, las cadenas laterales de aminoácidos comprenden grupos hidroxilo (serina, treonina, tirosina), grupos tiol (cisteína), grupos ácido carboxílico (ácido aspártico, ácido glutámico), grupos amino (lisina), grupos guanidina (arginina), grupos carbamoilo (asparagina, glutamina) o grupos imidazol (histidina). En diversas realizaciones, al menos uno de estos grupos, normalmente un grupo amino o hidroxilo, reacciona con los grupos NCO del prepolímero de PU que son accesibles para el péptido y forma un enlace covalente entre el péptido y el prepolímero de PU. El enlazado entre el péptido y el prepolímero de PU puede producirse mediante un enlace covalente únicamente o mediante dos o más enlaces covalentes, en función de la funcionalidad del péptido y las restricciones espaciales. Como alternativa o de manera adicional, los péptidos se pueden adsorber a la superficie de las partículas o gotas de prepolímero de PU. Tal adsorción es normalmente no covalente y está mediada por interacciones electrostáticas o hidrófobas, de nuevo en función de la composición del péptido.

40 En diversas realizaciones, la reacción entre el prepolímero de PU y los péptidos durante o después de la dispersión del prepolímero en la fase acuosa continua genera normalmente partículas de PU con una corona de péptidos. "Corona de péptidos", tal como se usa en el presente documento, significa que la partícula de PU está modificada en su superficie con péptidos que se enlazan de manera no covalente o covalente y, por tanto, encierran la superficie de la partícula en forma de una corona. Los péptidos pueden adoptar una estructura tal que sus partes hidrófilas estén expuestas al disolvente acuoso, mientras que las partes más hidrófobas están escondidas dentro del pliegue del péptido o se orientan hacia la superficie de la partícula de PU.

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:

- 50 (a) al menos un poliol, preferentemente con un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 10.000 g/mol; y
 (b) al menos un poliisocianato, preferentemente al menos un di y/o triisocianato alifático, en el que el al menos un poliisocianato se usa en exceso molar con respecto a los grupos hidroxilo del al menos un poliol de la mezcla de reacción para obtener un prepolímero de poliuretano terminado en NCO.

55 El al menos un poliol puede ser al menos un poliol de poliéster, al menos un poliol de poliéter o al menos un poliol de policarbonato o, preferentemente, una mezcla de los mismos, en particular, una mezcla de al menos un poliol de poliéter y al menos un poliol de poliéster. Por tanto, también se incluyen mezclas de dos o más polioles de poliéster y/o dos o más polioles de poliéter. Adicionalmente, se incluyen mezclas de un poliol de poliéster y un poliol de polidimetilsiloxano (PDMS) o de un poliol de poliéster, un poliol de poliéter y un poliol de PDMS. Si se usa una mezcla de polioles de poliéster y poliéter o una mezcla de polioles de poliéster y PDMS, la relación en peso puede variar de aproximadamente 10:1 a 1:10, preferentemente de 1:2 a 2:1. En diversas realizaciones, el al menos un poliol comprende al menos un poliol no funcionalizado, es decir, un poliol que no contiene ningún grupo funcional, tal como grupos aniónicos o catiónicos (por ejemplo, carboxilo, sulfonilo, amonio y similares), además de los grupos hidroxilo.

65

Los polioles de poliéster que son útiles en los procesos descritos en el presente documento incluyen aquellos que se pueden obtener mediante la reacción, en una reacción de policondensación, de ácidos dicarboxílicos con polioles. Los ácidos dicarboxílicos pueden ser alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos y/o sus derivados, tales como anhídridos, ésteres o cloruros ácidos. Los ejemplos específicos de estos son ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico o ácido sebácico, ácido ftálico, ácidos isoftálico, ácido trimellítico, anhídrido de ácido ftálico, anhídrido de ácido tetrahidroftálico, anhídrido de ácido glutárico, ácido maleico, anhídrido de ácido maleico, ácido fumárico, ácido graso dimérico y tereftalato de dimetilo. Los ejemplos de polioles adecuados son monoetilén glicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 3-metilpentano-1,5-diol, neopentil glicol (2,2-dimetil-1,3-propanodiol), 1,6-hexanodiol, 1,8-octanoglicol ciclohexanodimetanol, 2-metilpropano-1,3-diol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polipropilenglicol, dibutilenglicol y polibutilenglicol. Como alternativa, estos se pueden obtener mediante polimerización por apertura de anillo de ésteres cíclicos, preferentemente ϵ -caprolactona.

En diversas realizaciones, el poliol de poliéster tiene una temperatura de fusión $T_m > 0$ °C, preferentemente > 30 °C, más preferentemente > 40 °C y/o tiene un peso molecular en número promedio M_n en el intervalo de 400 a 5.000, preferentemente de 500 a 3.000 g/mol, más preferentemente de 800-2.500 g/mol, lo más preferentemente de 1.000 a 2.000 g/mol.

El poliol de poliéter puede ser un homo o copolímero de polialquilen glicol, preferentemente un homo o copolímero de polipropileno, un homo o copolímero de polietilén glicol, un homo o copolímero de politetrametilén glicol, un copolímero de bloque de polipropilenglicol/polietilenglicol.

En diversas realizaciones, el poliol de poliéter tiene un peso molecular en número promedio de 1.000 a 4.000, preferentemente de 1.000 a 3.000 g/mol.

Los policarbonatos adecuados se pueden obtener mediante la 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 etilén glicol, 1,2- y 1,3-propanodiol, 1,3- y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, neopentil glicol, 1,4-bishidroximetil ciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetil pentanodiol-1,3, dipropilén glicol, polipropilén glicoles, dibutilén glicol, polibutilén glicoles, bisfenol A, tetrabromobisfenol A, así como dioles modificados con lactona. El componente de diol contiene preferentemente del 40 al 100 % en peso de hexanodiol, preferentemente 1,6-hexanodiol y/o derivados de hexanodiol. Más preferentemente, el componente de diol incluye ejemplos que, además de los grupos OH terminales, representan grupos éter o éster.

Los policarbonatos de hidroxilo deben ser sustancialmente lineales. Sin embargo, estos pueden estar, opcionalmente, ligeramente ramificados mediante la incorporación de componentes polifuncionales, en particular, polioles de bajo peso molecular. Los ejemplos adecuados incluyen glicerol, trimetilol propano, hexanotriol-1,2,6, butanotriol-1,2,4, trimetilol propano, pentaeritritol, quinitol, manitol y sorbitol, glicósido de metilo, 1,3,4,6-dianhidrohexitos.

Los polioles de policarbonato adecuados son, sin limitación, aquellos que se pueden obtener con los nombres comerciales 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:

- (a) al menos un poliol cristalino o semicristalino, preferentemente poliol de poliéster, con un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5.000 g/mol, una cristalinidad de al menos el 20 %, preferentemente del 35 % y más preferentemente del 50 % y una temperatura de fusión T_m en el intervalo de 30 °C a 150 °C, preferentemente de 40 - 120 °C y más preferentemente de 40 - 80 °C, determinándose la cristalinidad y la temperatura de fusión mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357; y, opcionalmente,
- (b) al menos un poliol amorfo, preferentemente poliol de poliéter, con un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5.000 g/mol, una cristalinidad inferior al 10 % y una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de -60 °C a 40 °C, preferentemente de -40 °C a 30 °C, determinándose la cristalinidad y la temperatura de transición vítrea mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357, en la que la relación molar del poliol (a) respecto al poliol (b) está en el intervalo de 1:10 a 10:1.

Los polioles amorfos que se pueden usar de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento son, preferentemente, polioles de poliéter, en particular, polipropilenglicol (PPG) o copolímeros de propilenglicol y polietilenglicol y/o tienen un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5.000 g/mol, preferentemente de 500 a 3.000 g/mol, más preferentemente de 800-2.500 g/mol, lo más preferentemente de 1.000 a 2.000 g/mol.

"Amorfo", tal como se usa en el presente documento en relación con los polioles (de poliéster), significa que el poliol (de poliéster) tiene una cristalinidad inferior al 10 %, preferentemente inferior al 5 %, más preferentemente inferior al 2 %, tal como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357. Los

polioles (de poliéster) amorfos tienen, adicionalmente, una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, de nuevo tal como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357. 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 de polímero en "estado congelado".

5 Cuando se supera la temperatura de transición vítrea, las cadenas moleculares se pueden mover entre sí y el polímero se ablanda, dependiendo el grado de ablandamiento del tipo del polímero, el peso molecular del polímero y la temperatura. Los polímeros amorfos, en comparación con los polímeros (semi)cristalinos, muestran únicamente una fase de vidrio en la medición de CDB de acuerdo con la ISO11357 durante la transición del estado más frágil y rígido al estado ablandado. Un pico de fusión que indica una semicristalinidad del polímero no se produce en las mediciones de CDB.

10 El poliol cristalino o semicristalino es preferentemente un poliol de poliéster y puede tener un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5.000 g/mol , preferentemente de 500 a 3.000 g/mol , más preferentemente de 800 - 2.500 g/mol , lo más preferentemente de 1.000 a 2.000 g/mol . "Cristalino/a", tal como se usa en el presente documento en relación con los polioles (de poliéster), se refiere a una cristalinidad de al menos el 90 %, preferentemente al menos el 95 %, tal como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357. De manera similar, "semicristalino/a", tal como se usa en el presente documento en relación con los polioles (de poliéster), significa que estos pueden tener una cristalinidad de al menos el 20 %, preferentemente al menos el 35 % y más preferentemente al menos el 50 %, pero inferior al 90 %. Los polioles (de poliéster) semicristalinos comprenden, por tanto, regiones cristalinas y no cristalinas, es decir, amorfas.

15 Los polioles (de poliéster) cristalinos y semicristalinos útiles en las mezclas descritas pueden tener una temperatura de fusión T_m en el intervalo de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de 40 - $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ y más preferentemente de 40 - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, de nuevo tal como se determina mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357.

20 En las realizaciones, en los casos en los que se usa una combinación de polioles (de poliéster) amorfos y polioles (de poliéster) cristalinos/semicristalinos, la relación molar del poliol (de poliéster) respecto al poliol (de poliéster) puede estar en el intervalo de 1:10 a 10:1, preferentemente de 1:3 a 5:1, más preferentemente de 1:2 a 2:1.

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

30 La mezcla de reacción puede comprender, adicionalmente, polioles que son polímeros funcionalizados con hidroxilo, por ejemplo, siloxanos funcionalizados con hidroxilo. Los siloxanos ejemplares que se pueden usar son polidimetilsiloxanos funcionalizados con hidroxilo, en particular, en forma líquida, tales como aquellos disponibles en el mercado con el nombre Tegomer® H-Si 2311 (Evonik, Alemania) que tienen un peso molecular M_n de aproximadamente 2.200 g/mol . En diversas realizaciones, estos se combinan con los polioles de poliéster semicristalinos/cristalinos descritos anteriormente y/o se pueden usar además de o en lugar de los polioles amorfos descritos anteriormente. Los polioles de polidimetilsiloxano (PDMS) adecuados se describen, por ejemplo, en el documento US 6794445 B2. Estos se pueden usar en cantidades de hasta el 60 % en peso basándose en el peso total de los polioles usados y normalmente tienen valores de T_g bajos, por ejemplo, en el intervalo de -150 a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

35 En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede comprender, adicionalmente, al menos un estabilizante, siendo dicho estabilizante diferente de los péptidos usados. Sin embargo, se prefiere que la mezcla de reacción no contenga tal estabilizante, ya que el efecto estabilizante es proporcionado por los péptidos tras la dispersión en la fase acuosa.

40 El término "estabilizante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de moléculas que puede estabilizar las gotas hidrófobas en una dispersión o emulsión de base acuosa (aceite en agua, abreviada como a/a), es decir, prevenir la coagulación o coalescencia. Las moléculas estabilizantes pueden enlazarse a, adherirse a o asociarse con la superficie de las gotas. En diversas realizaciones de la invención, los péptidos actúan como moléculas estabilizantes, preferentemente como moléculas estabilizantes únicas. El término "estabilizante", tal como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a las moléculas que tienen un valor de HLB > 10 , preferentemente > 12 y más preferentemente > 15 de acuerdo con Griffin y/o una solubilidad en agua de $> 10\text{ g/l}$, preferentemente de $> 50\text{ g/l}$, más preferentemente de $> 100\text{ g/l}$ y lo más preferentemente de $> 150\text{ g/l}$. Adicionalmente, las especies que son capaces de llevar una carga eléctrica en agua en un régimen de pH de entre pH 3 (± 1) a pH 11 (± 1) se consideran como estabilizantes. Los ejemplos son moléculas que contienen un resto aniónico o aniónico latente, por ejemplo, grupos sulfato, sulfonato, fosfato, fosfonato o carboxílicos, sin limitarse a estos. De manera adicional, las moléculas que contienen grupos catiónicos o catiónicos latentes, como los grupos amina cuaternaria o terciaria, sin limitarse a estos, también se incluyen en el término "estabilizante".

45 En una realización preferida de la invención, los péptidos son esenciales para la estabilización y/o actúan como las únicas moléculas estabilizantes. Esto puede significar que las PUD están esencialmente libres de otras moléculas estabilizantes y el método no usa ningún estabilizante aparte de los péptidos.

50 En este contexto, "estabilización" o "esencial para la estabilización" se refiere a la propiedad de los péptidos de proporcionar una estabilización coloidal a los sistemas de (pre)polímero de poliuretano en agua, que, en ausencia del

péptido e incluso cuando se aplican las altas fuerzas de cizallamiento (que pueden soportar el proceso de estabilización al permitir tamaños partícula menores y, por tanto, reducir los efectos de flotabilidad), no sería coloidalmente estable en agua.

5 En diversas realizaciones, el uso de moléculas estabilizantes adicionales, aparte de las especies estabilizantes de péptidos, está limitado, por lo tanto, a cantidades que, en ausencia de los péptidos, no son suficientes para obtener emulsiones o dispersiones de a/a basadas en poliuretano con estabilidad coloidal, incluso cuando se aplican las altas fuerzas de cizallamiento.

10 El término "estabilidad coloidal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a emulsiones o dispersiones que no cambian su tamaño de partícula promedio en más del 100 %, preferentemente no más del 50 %, más preferentemente no más del 25 % y lo más preferentemente 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 con un contenido sólido de al menos el 5 %, preferentemente al menos el 10 %, más preferentemente al menos el 20 % y lo
15 más preferentemente más del 30 % en peso. El pH y la resistencia iónica permanecen sin cambios después de la emulsificación y no se añade ningún otro componente, especialmente ningún componente tensioactivo para la estabilización, ningún agente reológico ni disolvente. Sin embargo, en caso de que sea necesario, como excepción, se puede añadir un agente biocida tras el almacenamiento en concentraciones de hasta el 0,5 % (por ejemplo, Acticide MBS, empresa de Thor). Para la determinación del tamaño de partícula, se pueden aplicar medidas de difracción láser (DL), tal como se describe en el manuscrito a continuación. Como alternativa, se puede usar la dispersión dinámica de luz (DDL), tal como se define mediante el promedio z de acuerdo con la ISO 22412:2008, cuando el tamaño de partícula de partida es por debajo de 500 nm.

25 En general, las moléculas estabilizantes, tal como se conocen en la técnica, comprenden una parte hidrófila y una hidrófoba, interactuando la parte hidrófoba con las gotas y la parte hidrófila expuesta al disolvente. Los estabilizantes usados habitualmente son tensioactivos y pueden llevar una carga eléctrica, por ejemplo, pueden ser tensioactivos aniónicos o tensioactivos catiónicos, o pueden, como alternativa, ser no iónicos.

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

35 Estos estabilizantes reactivos comprenden o consisten en funcionalidades reactivas con isocianato con el fin de llegar a incorporarse en la estructura de poliuretano. Las especies preferidas son los polioles, lo más preferentemente los dioles o una mezcla de diferentes polioles y/o dioles. Se conocen estabilizantes poliméricos no iónicos, con un peso molecular promedio M_n de aproximadamente 4.000 g/mol, preferentemente hasta aproximadamente 3.000 g/mol, más preferentemente hasta aproximadamente 1.000 g/mol. Los estabilizantes de etilen glicol/propilen glicol no iónicos
40 adecuados son, por ejemplo, aquellos disponibles en el mercado con el nombre comercial Pluronic® a través de BASF, por ejemplo, Pluronic PE3500. Los estabilizantes no iónicos, en diversas realizaciones, pueden tener valores de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de entre 6 y 20, preferentemente > 10. Los valores de HLB se calculan mediante el cálculo de la parte hidrófila de la molécula dividiendo el peso molecular de la parte hidrófila de la molécula, tal como el óxido de alquileño, por el peso molecular total de la molécula y, a continuación, dividiendo el porcentaje obtenido en 5.

45 Aunque los estabilizantes mencionados anteriormente son no iónicos, estos se pueden modificar mediante grupos aniónicos o catiónicos. La presencia de tales grupos cargados puede aumentar la estabilidad de las gotas o partículas de polímero dispersas. Los grupos aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos ácidos, tales como grupos ácido carboxílico o ácido sulfónico, y sus respectivas sales. Los compuestos concretos adecuados como estabilizantes aniónicos en el sentido de la presente invención son ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (ácido dimetilol propiónico; DMPA) y polidioles sulfonados con un peso molecular M_w en el intervalo de hasta 1.000 g/mol, preferentemente hasta 500 g/mol. Tales polidioles 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 en el mercado con el nombre comercial GS-7Q (Yedang G & Co. Ltd).

50 Los grupos catiónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos amonio, en particular, grupos amonio cuaternario. En particular, se prefieren los dioles de dialquilamonio alcoxilados, preferentemente etoxilados o propoxilados, tales como el metanosulfonato de cocoalquilmetil amonio etoxilado. Tales compuestos están disponibles en el mercado con el nombre comercial Rewoquat® CPEM a través de Evonik.

60 Sin embargo, se prefiere que tales estabilizantes iónicos que proporcionan una autoestabilización de las partículas de PU no se usen en las mezclas de reacción de la invención, al menos no cantidades que permitan una estabilización coloidal eficaz en ausencia de los péptidos.

65 La expresión "mezcla de reacción", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la mezcla de los polioles y el/los poliisocianato/s. "Mezcla de reacción", tal como se usa en el presente documento en relación con la mezcla que

comprende los polioles, se refiere a una mezcla que comprende el al menos un polioliol y, opcionalmente, cualquier polioliol adicional, incluyendo los polímeros modificados con polihidroxi de diversos tipos, que pueda estar presente.

Se prefiere que la mezcla de polioliol no contenga ningún tensioactivo o disolvente orgánico y ningún aditivo adicional, es decir, que consista únicamente en los polioles, preferentemente aquellos definidos anteriormente.

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

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, resulta preferible que el poliisocianato sea un diisocianato. La incorporación de pequeñas cantidades de isocianato con una funcionalidad superior a dos, en particular, un trisocianato, también se contempla y puede, en determinadas circunstancias, incluso resultar ventajoso. Tales poliisocianatos pueden actuar como reticulantes. En este caso, en el que el poliisocianato actúa como reticulante, se prefieren los poliisocianatos basados en diisocianato de hexametileno. Los diisocianatos adecuados incluyen, sin limitación, diisocianato de metilendifenilo (MDI), toluen-2,4-diisocianato (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 ambos poliisocianatos alifáticos y aromáticos se encuentran dentro de la contemplación de la presente invención, se prefiere que el poliisocianato sea un poliisocianato alifático. Por 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 las mezclas de los mismos. Los poliisocianatos adecuados están disponibles en el mercado, por ejemplo, con el nombre comercial Desmodur® a través de Bayer AG (DE).

El poliisocianato se usa en exceso molar con respecto a los grupos OH de todos los polioles presentes en la mezcla de reacción, siendo la relación equivalente de OH/NCO preferentemente de 1:1,1 a 1:4, más preferentemente de 1:1,2 a 1:1,3. La cantidad del al menos un poliisocianato en la mezcla de reacción está normalmente en el intervalo del 10 al 20 % en peso con respecto a la mezcla de reacción. El resto de la mezcla de reacción puede estar constituido por la mezcla de polioliol, tal como se ha definido anteriormente.

La provisión de la mezcla de reacción puede incluir la etapa de mezclar los polioles y calentar la mezcla. Se puede requerir el calentamiento en caso de que los polioles empleados sean sólidos a temperatura ambiente y necesiten fusionarse para formar la mezcla de polioliol. En las realizaciones preferidas, los polioles se combinan y se calientan a aproximadamente 70 a 95 °C, por ejemplo, aproximadamente 75 °C, al tiempo que se agita la mezcla al vacío hasta secarse. Después del mezclado, la mezcla se puede enfriar 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 normalmente se produce a temperatura elevada, preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 95 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 °C, durante un período de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador que se añade, preferentemente un catalizador basado en estaño, bismuto o zinc, más preferentemente dimetildineodecanoatoestaño, por ejemplo, disponible en el mercado con el nombre comercial Fomrez UL28 (Momentive Performance Materials GmbH, Alemania). Los catalizadores de alta reactividad alternativos son el neodecanoato de bismuto y el neodecanoato de Zn disponibles con los nombres comerciales BorchKat 315 y BorchKat 0761 (OMG Borchers GmbH, Alemania). En realizaciones preferidas de la invención, la mezcla de reacción comprende, por tanto, adicionalmente, un catalizador, tal como se ha definido anteriormente.

La mezcla de reacción continúa hasta que el contenido de isocianato libre alcanza o se acerca mucho al valor calculado, tal como se determina mediante valoración convencional con dibutilamina. Los valores preferidos del contenido de isocianato libre en el prepolímero están en el intervalo de entre el 0,2 y el 3 % en peso, preferentemente del 1 al 2 % en peso con respecto a la cantidad total de polioles, incluyendo el/los estabilizante/s, y poliisocianato en la mezcla.

"Aproximadamente", tal como se usa en el presente documento, se refiere al $\pm 10\%$, preferentemente al $\pm 5\%$ del valor numérico al que se refiere. "Aproximadamente 70 °C" se refiere, por tanto, a 70 ± 7 , preferentemente $70 \pm 3,5$ °C.

Tal como se ha descrito anteriormente, en la reacción de formación del prepolímero de poliuretano, el poliisocianato se hace reaccionar en una concentración en exceso de la concentración estequiométrica requerida para reaccionar por completo con los grupos hidroxilo. El exceso usado puede incluir una relación equivalente de OH/NCO de 1:1,1 a 1:4. Preferentemente, la cantidad del poliisocianato es del 20 % al 150 % en exceso de la concentración estequiométrica requerida para reaccionar por completo con los grupos hidroxilo.

Una vez que el contenido de isocianato libre alcanza el valor predeterminado, tal como se ha definido anteriormente, la temperatura se puede reducir, por ejemplo, a aproximadamente 60 °C. Posteriormente, el prepolímero formado se puede disolver en un disolvente orgánico adecuado, incluyendo, sin limitación, acetato de etilo o acetona.

5 En diversas realizaciones, el prepolímero tiene un peso molecular en número promedio M_n de 3.000 a 12.000, preferentemente de 4.000 a 6.000 g/mol.

10 En diversas realizaciones, el prepolímero comprende segmentos cristalinos, por ejemplo, tiene una cristalinidad de al menos el 20 % o más, preferentemente al menos el 35 %, más preferentemente al menos el 50 %. La cristalinidad se puede determinar tal como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357 a una velocidad de calentamiento de 10 K/min. En caso de que se someta a ensayo la cristalinidad, este se debe hacer con los prepolímeros de bajo peso molecular antes de la emulsificación y/o la extensión de la cadena. Se prefiere que los prepolímeros tengan protección terminal para este fin con un agente de protección terminal adecuado, por ejemplo, dibutilamina. Los resultados de la cristalinidad deben compararse con los valores de literatura de los polioles aplicados o, más preferentemente, validados mediante mediciones de rayos x. Debido a que el grado de semicristalinidad para un polímero dado depende del historial térmico, los materiales poliméricos y semicristalinos deben clasificarse durante al menos 24 horas, preferentemente una semana, a una temperatura de aproximadamente -268 °C (cinco Kelvin) por debajo de la respectiva temperatura de fusión, tal como se define mediante la CDB de acuerdo con la ISO11357.

20 En diversas realizaciones, y en caso de que sea necesario, el prepolímero se puede neutralizar en esta fase mediante el uso de un agente de neutralización adecuado. Normalmente, esto únicamente es necesario si se usa un estabilizante iónico. Por ejemplo, en caso de que se use un estabilizante ácido aniónico, una base de amina, tal como trietilamina, se puede usar para la neutralización.

25 El prepolímero formado de este modo se dispersa después en la fase acuosa continua que contiene los péptidos. La fase acuosa contiene preferentemente como disolvente predominante (el >50 % en vol., preferentemente el >80 % en vol.), más preferentemente el >90 % en vol.) o exclusivamente (es decir, el 100 % en vol.) agua, es decir, no contiene ningún otro disolvente líquido. Sin embargo, la fase acuosa puede comprender, adicionalmente, solutos, en particular, los péptidos, pero también, si se desea, sales y sustancias de tampón.

30 La dispersión se puede lograr en agitación vigorosa. En diversas realizaciones, el prepolímero se usa en forma de una solución del prepolímero en un disolvente orgánico, emulsionándose después la solución en agua. La etapa de dispersión se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a 60 °C, por ejemplo, a aproximadamente 40 °C. La etapa de dispersión se puede realizar mediante agitación mecánica solo o mediante dispositivos de dispersión, tales como homogeneizadores de alta presión, microfluidizadores o máquinas de dispersión de rotor-estator, tales como un dispositivo Ultra-Turrax.

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

40 En general, la etapa de dispersión, preferentemente la etapa de homogeneización, se puede llevar a cabo con un proceso de alto cizallamiento. Preferentemente, un proceso de alto cizallamiento se refiere a la aplicación de altas fuerzas de cizallamiento, en el que ha de entenderse que las altas fuerzas de cizallamiento aplican (a) velocidades de cizallamiento de al menos 1.000.000/s y/o (b) una entrada de energía por tiempo de al menos 10^3 J por segundo por litro de la emulsión.

45 En cuanto a la etapa de dispersión, se usa preferentemente el prepolímero en forma líquida, es decir, es líquido a temperatura ambiente o, si es sólido a temperatura ambiente, se fusiona o disuelve en un disolvente orgánico adecuado, tal como, sin limitación, acetona o acetato de etilo. Si se usa un disolvente orgánico, este se puede retirar posteriormente de la dispersión mediante medios conocidos, por ejemplo, mediante un evaporador rotatorio.

50 El término "miniemulsión" o "emulsión", tal como se usa en el presente documento, se refiere a emulsiones de aceite en agua (A/A), es decir, emulsiones en las que el agua se usa en exceso y es el medio continuo. En los procesos descritos, se obtienen gotas/partículas estables del prepolímero de PU con una corona de péptidos, que normalmente tienen un tamaño de entre 50 y 500 nm, preferentemente entre 100 y 400 nm. El proceso de emulsión se muestra de manera esquemática en la Figura 1.

55 Además de la reacción con los péptidos, los grupos terminales de isocianato restantes del prepolímero se pueden hacer reaccionar con un extendedor de la cadena adecuado que contiene al menos dos grupos reactivos de NCO terminal, por ejemplo, una diamina, tal como hidrazina, una alquilen diamina o cicloalquilen diamina, preferentemente etilen diamina, diamina de isoforona, piperazina o poliéteramina. Los dioles, tales como un alquildiol, incluyendo, pero

sin limitación, 1,4-butanodiol y 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol o agua, también se pueden usar. La reacción de extensión de la cadena se puede realizar hasta lograr la conversión esencialmente total de los grupos isocianato, es decir, se añade de manera continua el agente de extensión de la cadena hasta que los grupos isocianato libres ya no son detectables. En general, se prefiere que la reacción de extensión de la cadena se lleve a cabo hasta lograr la conversión total de los grupos isocianato. La conversión se puede controlar mediante técnicas bien establecidas en la técnica, por ejemplo, espectroscopía IR. Sin embargo, en una realización preferida, los péptidos estabilizantes, que se pueden hacer reaccionar de manera covalente con los prepolímeros de poliuretano en múltiples sitios, se usan como el único agente de extensión de la cadena. Esto garantiza que la superficie de partícula de prepolímero de PU se sature con restos de péptidos. También se puede requerir la presencia de un catalizador y una temperatura superior.

Los procesos de la invención pueden comprender, adicionalmente, una etapa de (3) separar las partículas de polímero de poliuretano estabilizado con péptido de los péptidos sin reaccionar. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante diálisis o cualquier otra técnica adecuada, tal como cromatografía.

Tal como ya se ha descrito anteriormente, las partículas de polímero de poliuretano estabilizado con péptido son partículas de poliuretano que tienen una corona de péptidos. Ya que el prepolímero de PU se puede sintetizar sin ningún monómero ni bloque de construcción cargado y la dispersión también puede que no contenga ningún estabilizante adicional, la estabilización se puede proporcionar de manera exclusiva mediante los restos de péptidos acoplados/adsorbidos en la superficie de las partículas, es decir, la corona de péptidos. Por consiguiente, en diversas realizaciones, el prepolímero de poliuretano está esencialmente libre de grupos eléctricamente cargados o unidades monoméricas eléctricamente cargadas. La estabilización por medio de la corona de péptidos y la posible omisión del uso de unidades estabilizantes en el prepolímero también permite el uso de prepolímeros que tienen un determinado grado de cristalinidad, tal como se ha descrito anteriormente.

"Esencialmente libre" o "esencialmente ningún/ninguna", tal como se usa en este contexto, significa que la dispersión y/o composición contiene menos del 5 % en peso del componente dado, preferentemente menos del 2 % en peso, más preferentemente menos del 1 % en peso.

La dispersión acuosa de poliuretano formada tiene preferentemente un contenido de sólido del 5 al 70 % en peso, preferentemente del 15 al 60 % en peso, más preferentemente del 20 al 55 % en peso y lo más preferentemente del 30 -50 % en peso.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, las dispersiones de partículas de poliuretano estabilizado con péptido obtenibles mediante los procesos descritos también forman parte de la presente invención.

Las dispersiones acuosas de poliuretano estabilizado con péptido se pueden usar en diversos campos, tales como, sin limitación, los productos y las composiciones cosméticos y terapéuticos, las aplicaciones adhesivas y la protección ante la corrosión. Las aplicaciones adhesivas incluyen las aplicaciones de laminación para sustratos, tales como cuero (zapatos), y madera. Tales composiciones pueden contener ingredientes adicionales, que todos se conocen bien en el campo. Por consiguiente, tales usos, así como las composiciones como tales, en particular, las composiciones cosméticas, tales como, sin limitación, los productos para el cuidado del cabello, también se incluyen en la presente invención.

Se entiende que todas las realizaciones desveladas en el presente documento en relación con los procesos y métodos se pueden aplicar de manera similar a las dispersiones, composiciones y usos desvelados y viceversa.

Todos los documentos citados se incorporan en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

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

Ejemplos

Materiales y métodos

Productos químicos

El poli(oxipropileno/oxietileno) glicol (Tergitol L-61, M = 2.117 g/mol) se obtuvo a través de Dow Chemical Canada, Inc., Canadá. La resina de poliéster (Realkyd XTR 20112, M = 2.117 g/mol) se obtuvo a través de Arkema Coatings Resins Sri, Italia. El polidimetil siloxano terminado en alcohol (Tegomer H-Si 2311, M = 2.200 g/mol) se obtuvo a través de Evonik Industries AG Essen, Alemania. El diisocianato de isoforona (IPDI, M = 222,29 g/mol) se obtuvo a través de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania. El catalizador basado en estaño (Fomrez, UL-28) se obtuvo a través de Momentive Performance Materials GmbH, Alemania. La mezcla de péptidos hidrolizada Keratec IFP PE se suministró mediante Croda GmbH Alemania y se liofilizó antes de su uso. El antiespumante Foamaster 223 se obtuvo a través de Cognis GmbH Alemania. El acetato de etilo (AE) se obtuvo a través de Sigma-Aldrich Chemie GmbH Alemania y se secó con tamices moleculares. Se usaron todos los otros productos químicos tal como se recibieron.

FTIR

Las mediciones de FTIR se tomaron usando un espectrofotómetro Alfa FT-IR a través de Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Alemania. Se operó en el módulo ATR de diamante de reflexión única ATR de platino. Antes de la medición, cada muestra tomada se secó en un horno de vacío durante 30 min a temperatura ambiente para retirar el agua.

Ensayo de BCA

A fin de realizar el ensayo de BCA, las muestras de 10 ml de cada lote de agua para diálisis (1,5 h, 3 h, 18 h, 42 h, 66 h, 168 h) de cada síntesis (0 % en peso, 4 % en peso, 6 % en peso y 8 % en peso de péptidos) se liofilizaron y se redisolvieron en 100 μ l de agua desionizada. Se realizó lo mismo con las muestras de control que contenían el $1,25 \times 10^{-3}$ % en peso, $2,50 \times 10^{-3}$ % en peso, $7,50 \times 10^{-3}$ % en peso, $1,5 \times 10^{-2}$ % en peso, $3,0 \times 10^{-2}$ % en peso, $7,50 \times 10^{-2}$ % en peso y $1,0 \times 10^{-1}$ % en peso de péptidos en agua desionizada. La solución de trabajo de BCA se preparó mediante la adición de 25 ml de reactivo 1 y 500 μ l de reactivo 2. De cada solución a analizar, se tomaron tres veces 25 μ l y se vertieron en una placa de 96 pocillos. Se añadieron 200 μ l de reactivo de trabajo y las placas se incubaron a 40 °C durante 1 h. Esto también se realizó con tres veces 25 μ l de agua desionizada para comparación. Se midió la intensidad de fluorescencia en 590 nm usando un lector de placas infinito Tecan M1000 a través de Tecan Group Ltd., Mannedorf, Suiza.

Potencial zeta

Las mediciones de potencial zeta se llevaron a cabo usando un medidor zeta Zetasizer Nano ZS a través de Malvern Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido. Con el fin de evitar la interferencia de los péptidos no unidos, se midieron las muestras después de la diálisis. Únicamente la muestra sin péptidos se midió inmediatamente después de la síntesis porque no se mantuvo estable a partir de entonces.

Difracción láser (DL)

Las mediciones de DL se llevaron a cabo usando un analizador de partículas Horiba LA-950 a través de Retsch Technology GmbH, Haan, Alemania. Las muestras de cada síntesis (usando el 0 % en peso, el 4 % en peso, el 6 % en peso y el 8 % en peso de péptidos) se midieron tres veces cada semana durante un mes después de la síntesis.

Microscopía electrónica de transmisión (MET)

Para la preparación de muestras de MET, se aplicó una gota de la dispersión diluida que contenía el 8 % en peso de péptidos sobre una rejilla recubierta con carbono. El agua se evaporó a TA en la cubierta. Las imágenes de MET se obtuvieron con un Tecnai F20 (FEI Deutschland GmbH, Frankfurt, Alemania) operado con una tensión de aceleración de 200 kV.

Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Para los experimentos de CDB, las películas se prepararon a partir de las muestras que contenían el 0 % en peso, 4 % en peso, 6 % en peso y 8 % en peso de péptidos y del prepolímero antes de la dispersión. Las películas se almacenaron a 70 °C durante 1 h, después a 5 °C durante 1 h y a 40 °C durante 3 días con el fin de permitir la fusión de dominios cristalinos, la nucleación de cristales y el crecimiento, respectivamente.

*Ejemplo 1: Síntesis de PUD**Síntesis de prepolímero de PU*

El Tergitol L-61 (12,50 g; 5,905 mmol), Realkyd XTR 20112 (35,21 g; 16,63 mmol) y Tegomer H-Si 2311 (62,50 g; 28,41 mmol) se calentaron a 80 °C hasta fusionarse y, después, se aplicó vacío ($P < 10$ Pa (0,1 mbar)) durante 1 h para retirar las trazas de agua. Se alimentó N₂ en el matraz y la temperatura se dejó caer hasta 70 °C. Se añadió IPDI (14,795 g, 66,557 mmol). En atmósfera de nitrógeno y a reflujo, la reacción se catalizó mediante la adición de Fomrez-UL-28 (0,01 g). Después del aumento inicial de la temperatura, la reacción se llevó a cabo a 80 °C. El contenido de NCO se comprobó cada media hora usando el método de valoración por retroceso hasta que este logró el valor residual teórico del 1,05 % (2 h).

Caracterización de la mezcla de péptidos Keratec IFP PE

Con el fin de garantizar la reactividad de los diferentes residuos de aminoácidos presentes en la mezcla de péptidos hacia los grupos terminales NCO en el PU, la mezcla de péptidos se analizó en primer lugar usando un enfoque isoelectrico (IEF-PAGE). Se determinó que la mezcla de péptidos hidrolizada consistía en péptidos con puntos isoelectricos (PI) de 3,9, 6,0 y en péptidos con PI entre 4,2 y 4,8. Con el fin de garantizar que esté disponible una gran cantidad de residuos para reaccionar con los grupos terminales NCO en el polímero, se escogió un pH muy por encima del PI más alto en la mezcla de péptidos para la dispersión de agua, en concreto, un pH de 6,5 a 6,8. Estos valores

de pH se alcanzaron cuando se disolvió el péptido hidrolizado en agua, de tal manera que no se añadió ninguna base o ácido adicional.

Un control cuidadoso del pH resulta primordial cuando se acoplan los péptidos a un polímero de PU usando los grupos terminales NCO reactivos porque los grupos NCO, en general, son capaces de reaccionar con cualquier tipo de nucleófilo, incluyendo agua. Por tanto, cuando el pH se pone en contacto con una solución acuosa de péptidos, los grupos reactivos en el péptido están en competición con las moléculas de agua para la reacción con los grupos isocianato. Con el fin de favorecer la reacción de los grupos NCO con los nucleófilos en los péptidos sobre una reacción con las moléculas de agua, se realizó el acoplamiento a un pH de entre 6,5 y 6,8, en el que los péptidos poseen una carga negativa global, por tanto, la mayor parte de los residuos presentes se desprotonan y son reactivos hacia un isocianato. Asimismo, se realizó el acoplamiento directamente durante la etapa de dispersión (a diferencia de más adelante, cuando ya se formó la dispersión), tal como se ha descrito en lo siguiente, debido a que las altas fuerzas de cizallamiento empleadas favorecen, adicionalmente, la reacción de los péptidos grandes y posiblemente impedidos estéricamente con los grupos NCO.

Dispersión

Se añadió acetato de etilo secado (125 g) al prepolímero en agitación vigorosa y a reflujo. A partir de la solución de prepolímero, se tomaron cuatro lotes de 35,5 g cada uno. A cada solución, se añadió una gota de antiespumante. Se prepararon tres soluciones de péptido que contenían 0,7098 g, 1,0647 g y 1,4196 g de péptido (correspondientes al 4, 6 y 8 % en peso con respecto al prepolímero de PU, respectivamente) y se añadió agua desionizada a cada una para un peso respectivo total de 70,0 g. Para el control negativo, se prepararon 70,0 g de agua desionizada. La cantidad de fase continua se escogió de tal manera que, después de la dispersión, la concentración inicial de NCO en el sistema fue del 0,175 % en peso. Las soluciones de prepolímero y las soluciones de péptido se calentaron a 40 °C. Después, se formaron cuatro dispersiones usando un UltraTurrax que operaba a 13.000 rpm durante 10 min. Cada dispersión se hizo pasar después a través de un homogeneizador cuatro veces.

Diálisis

Con el fin de separar los péptidos no unidos de la dispersión, se realizó la diálisis después de la dispersión. De acuerdo con la información del fabricante, el péptido contiene fragmentos de peso molecular bastante alto (hasta 50.000 g/mol). Por tanto, se obtuvo una membrana de diálisis preparada a partir de éster de celulosa con un corte de peso molecular (MWCO) de 100 kDa a través de Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania. Antes de la diálisis, la membrana se cortó en 4 trozos de 25 cm de longitud aproximadamente, que se sumergieron en agua desionizada durante 30 min para retirar el conservante. Cada trozo de membrana se cargó con 40,00 g de una de las dispersiones (que contenía el 0 % en peso, 4 % en peso, 6 % en peso u 8 % en peso de péptido) y se cerró con pinzas. Se prepararon cuatro baños de diálisis que contenían 4.000,00 g de agua desionizada y se llevó a cabo la diálisis durante una semana en total. El agua de diálisis cambió después de 1,5 h, 3 h, 18 h, 42 h, 66 h y 168 h (1 semana). Las muestras del agua de diálisis se sujetaron de nuevo con el fin de permitir la cuantificación del péptido vaporizado instantáneamente.

Ejemplo 2: Análisis de la PUD

Investigación del modo de unión y la cuantificación del péptido unido

Después de las investigaciones de IEF y la identificación del intervalo de pH de trabajo de 6,5 a 6,8, un prepolímero de PU se sintetizó, se disolvió en acetato de etilo y se dispersó en diferentes concentraciones de péptido (el 0 % en peso, 4 % en peso, 6 % en peso y 8 % en peso) con respecto al prepolímero, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Con el fin de evaluar la cantidad de la mezcla de péptidos que se enlazó de manera covalente a la PUD, la cantidad que se adsorbió en las partículas y la cantidad que no interaccionó de modo alguno, se realizaron mediciones de FTIR y ensayos de BCA.

Para las mediciones de FTIR, las muestras procedentes del prepolímero de PU en acetato de etilo directamente antes de la dispersión y procedentes de las dispersiones de la PUD con diferentes cantidades de péptido hidrolizado directamente después de la dispersión se secaron al vacío y se midieron inmediatamente mediante el análisis del pico de la banda de NCO a aproximadamente 2.300 cm⁻¹. Se observó que no había ninguna disminución significativa en el pico de NCO entre el PU antes de la emulsificación y la PUD emulsionada sin péptido, lo que indica que la reacción secundaria de los grupos NCO con agua durante la emulsificación es insignificante. Además, se observó una disminución evidente en el pico de NCO para todas las dispersiones que contenían péptido con respecto a la dispersión formada sin péptido. Esta gota general se debe a la reacción que se produce entre la mezcla de péptidos y los grupos NCO. No se pudo detectar una diferencia notable entre los picos de NCO para las emulsiones con las diferentes cantidades de péptido. Los resultados de la medición de FTIR se muestran en la Figura 2.

Con el fin de complementar este análisis, a fin de cuantificar los fenómenos de adsorbancia y reacción, las dispersiones se sometieron a diálisis y los lotes de agua de diálisis se analizaron usando el ensayo de BCA. Este ensayo se basa en la reacción de Biuret entre un péptido con Cu²⁺ alcalino para dar un complejo de color púrpura. Se ha mostrado

que la intensidad del complejo aumenta de manera proporcional con la cantidad de péptido presente. Las mediciones de referencia de diferentes cantidades de péptido hidrolizado también se realizaron con el fin de permitir una cuantificación de las cantidades exactas de péptidos unidos. Se halló que la intensidad de fluorescencia relativa medida en 590 nm aumenta de manera lineal con la concentración de péptido. La Figura 3 muestra los resultados del ensayo de BCA. Los valores representan los promedios de tres experimentos de diálisis independientes y las barras de error representan la desviación típica.

Mientras la Figura 3a muestra la cantidad de péptidos que se vaporizó instantáneamente de la dispersión durante la diálisis en diferentes puntos de tiempo, la Figura 3b proporciona la cantidad total global de péptidos unidos a las partículas en las diferentes muestras. La Figura 3b representa la cantidad total de péptidos unidos. Se puede observar que la cantidad de péptidos unidos aumenta con la cantidad de péptidos presente. Esta observación indica que la interfaz aún no estaba saturada con péptido. Con respecto a la cantidad de péptido que se puede unir de manera covalente a los grupos NCO, esta observación no es sorprendente, ya que todavía hay grupos NCO reactivos que quedan después de la emulsificación para todas las muestras (véase la Figura 2). Con respecto a la cantidad de péptido adsorbida en las partículas, también puede ser que la interfaz de partícula/agua aún no esté saturada con péptido: posiblemente se pueda adsorber más péptido con el fin de permitir una corona de péptidos incluso más grande.

Estabilidad y morfología de las partículas

Otro aspecto fue la investigación de la estabilización de las PUD a través de los péptidos. Para los experimentos, se seleccionó una estructura principal de PU que no contenía ningún resto que pudiera conferir una estabilización electrostática a las partículas con el fin de evitar las interacciones de carga con los péptidos. Tal como se ha descrito anteriormente, la mayor parte de las PUD habitualmente sintetizadas contienen cargas negativas debido a los grupos sulfonato o los grupos ácido carboxílico colgantes, que son muy importantes para determinar su estabilidad. Sin embargo, la estabilización a través del componente de péptido también puede conferir una propiedad adicional a las dispersiones: mediante el uso de péptidos de respuesta a estímulos que precipitan a través de un ligero cambio del pH, la temperatura, la resistencia iónica, etc., se podría transferir esta capacidad de respuesta a las partículas.

Se ha mostrado que los péptidos pueden otorgar estabilización aniónica cuando se usa una mezcla de péptidos con PI bajos. Por tanto, el potencial zeta de las partículas después de la diálisis se midió y los resultados se muestran en la Figura 4. Se puede observar claramente que los péptidos unidos a las PUD confieren una carga negativa a las partículas, mientras que las partículas sin péptidos están prácticamente sin carga. Asimismo, se puede observar que las partículas recubiertas con péptido tienen potenciales zeta que varían de -29 mV a -40 mV, que son suficientes para proporcionar una estabilización aniónica inicial a las partículas. Las diferencias en los valores exactos apuntan hacia el hecho de que la interacción entre los péptidos y los PU es compleja y depende en gran parte de la concentración de la solución de dispersión, lo que indica que el sistema se podría ajustar adicionalmente con el fin de adaptar propiedades, como la estabilidad coloidal, la composición de la interfaz, etc., según se desee.

También se investigó la estabilidad de las partículas usando mediciones de difracción láser (DL). Se usó esta técnica en lugar de la dispersión dinámica de luz (DDL) con el fin de proporcionar una medición más precisa de las mayores partículas y aglomerados que pueden formarse a lo largo del tiempo en el sistema. Se llevaron a cabo mediciones cada semana durante el transcurso de 1 mes y los resultados se representan en la Figura 5.

Se halló que, sin ningún péptido, resulta que los aglomerados muy grandes con un diámetro de aproximadamente 1 μm eran inestables y se coagulan casi de manera instantánea. La Figura 5a muestra que con el 4 % en peso de péptido hidrolizado, en el inicio, se podrían sintetizar partículas de un diámetro medio de aproximadamente 900 nm con una distribución de tamaño bastante grande que se mantuvo estable durante una semana sin formar coagulos. Después de 14 días, se midieron tres picos diferentes de tamaño de partícula, uno que corresponde a un tamaño muy grande ($> 10 \mu\text{m}$), lo que indica que las partículas se desestabilizaron y se produjo la coalescencia. Esta distribución de tamaño trimodal también se observa en las mediciones posteriores. Asimismo, el pico en el diámetro más grande crece en proporción en detrimento de los dos picos submicrométricos, lo que muestra que, después de 14 días, ya no está presente una dispersión estable. Cuando se usó el 6 % en peso del péptido hidrolizado en la síntesis (Figura 5b), se redujo el tamaño de partícula inicial a 400 nm, pero la distribución de tamaño fue bastante grande y, en el día 7, se observó coagulación durante la medición. Sin embargo, con el 8 % en peso, el tamaño de partícula mediano se reduce a 200 nm y la distribución de tamaño es estrecha (Figura 5c). También resulta bastante interesante indicar que este tamaño de partícula mediano pequeño y la distribución de tamaño estrecha permanecen sin cambios, incluso después de un mes. Por lo tanto, se puede concluir que las PUD estables se podrían sintetizar usando el 8 % en peso de péptido con respecto al prepolímero de PU.

Asimismo, se realizó la MET con el fin de investigar la morfología de las partículas. Como ejemplo, los resultados para la muestra que contenía el 8 % en peso de péptido se representan en la Figura 6. La Figura 6a muestra la morfología de partícula global y es coherente con la distribución de tamaño algo grande observada en las mediciones de DL. Además, la forma ovalada de las partículas se puede remontar a la temperatura de transición vítrea baja de los segmentos duros del PU, que, de manera habitual, está muy por debajo de la temperatura ambiente. De manera interesante, dentro de las partículas, son visibles las estructuras laminares, que se representan con más detalle en la

Figura 6b. Estas estructuras laminares son lo más probablemente las primeras fases de la cristalización de los segmentos ricos en poliéster.

Propiedades térmicas

5 Con el fin de aclarar adicionalmente las propiedades térmicas de las dispersiones funcionalizadas con péptido, se llevaron a cabo las mediciones de CDB de sus respectivas películas (Figura 7; los resultados se representan como promedios procedentes de dos mediciones. Las barras de error representan la desviación típica). Antes de esto, las películas se sometieron a un protocolo de calentamiento y enfriamiento con el fin de crear un historial térmico uniforme y controlar, de este modo, su cristalización. La Figura 7a muestra el flujo de calor en función de la temperatura. Sorprendentemente, el prepolímero posee el pico de fusión más pronunciado y más estrecho (con una T_m de 50 °C), lo que es más probable debido al hecho de que las cadenas de prepolímero de PU cortas tienen la movilidad más alta en la película y, por lo tanto, las cristalitas que se forman son muy uniformes en tamaño. La muestra que se dispersó sin péptidos, por otro lado, muestra dos picos de fusión a temperaturas inferiores (39 °C y 48 °C) que se pueden remontar al hecho de que la muestra dispersada se hidrolizó por completo. Las cadenas de PU más largas son menos móviles, un efecto que aumenta con la presencia de uniones de urea (formadas durante la hidrólisis). Debido a los enlaces de H más fuertes formados mediante los enlaces de urea con respecto a los enlaces de uretano, se disminuye adicionalmente la movilidad en la película y se pueden esperar variaciones en el tamaño y morfología del cristal. Como resultado, los picos de fusión son numerosos y más amplios. Esta observación general también se puede realizar para las muestras con péptido, sin embargo, en ese caso, el efecto es menos pronunciado. De manera interesante, la disminución en la entalpía de fusión aumenta con la cantidad de péptido presente durante la dispersión, lo que es, de nuevo, indicativo de que se produce una unión covalente de los péptidos. Se puede concluir que los péptidos interfieren incluso más con la cristalización que los enlaces de urea y este efecto aumenta de manera obvia con la cantidad de péptido unido. Esta tendencia se destaca adicionalmente mediante los valores de la entalpía de fusión mostrada en la Figura 7b. Para el prepolímero, la entalpía medida es 39 J/g, que se reduce a 16 J/g para la muestra dispersada. Los valores para las muestras que contienen péptido son similares, disminuyendo de 6 a 6 J/g con una cantidad creciente de péptido. De nuevo, estos resultados destacan una movilidad disminuida en la película, que es más probable debido a una cantidad aumentada de péptido unido de manera covalente.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la fabricación de una dispersión de poliuretano (PUD) estabilizado con péptido que comprende
- 5 (1) proporcionar un prepolímero de poliuretano terminado en NCO; y
 (2) dispersar dicho prepolímero de poliuretano terminado en NCO en una fase acuosa continua, en el que la fase acuosa continua es una solución acuosa que comprende uno o más péptidos, formando de este modo partículas de poliuretano estabilizado con péptido.
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la solución acuosa comprende el uno o más péptidos en una cantidad del ≥ 4 % en peso, preferentemente del 4 al 20 % en peso, más preferentemente del 6 al 10 % en peso con respecto al peso total del prepolímero.
- 15 3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en el que la solución acuosa tiene un pH superior al punto isoeléctrico del uno o más péptidos, en el que el punto isoeléctrico del uno o más péptidos es, opcionalmente, ≤ 7 .
4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el uno o más péptidos son una mezcla de péptidos, que se puede obtener, opcionalmente, mediante la hidrólisis de una proteína natural.
- 20 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que 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 poliol, preferentemente con un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 10.000 g/mol; y
- 25 (b) al menos un poliisocianato, preferentemente al menos un di y/o triisocianato alifático, en el que el al menos un poliisocianato se usa en exceso molar con respecto a los grupos hidroxilo del al menos un poliol de la mezcla de reacción para obtener un prepolímero de poliuretano terminado en NCO.
- 30 6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el al menos un poliol comprende
- (a) un poliol de poliéter; y/o
 (b) un poliol de poliéster; y/o
 (c) un poliol de polidimetilsiloxano.
- 35 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que la mezcla de reacción comprende
- (a) al menos un poliol cristalino o semicristalino, preferentemente poliol de poliéster, con un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5.000 g/mol, una cristalinidad de al menos el 20 %, preferentemente del 35 % y más preferentemente del 50 % y una temperatura de fusión T_m en el intervalo de 30 °C a 150 °C, preferentemente de 40 - 120 °C y más preferentemente de 40 - 80 °C, determinándose la cristalinidad y la temperatura de fusión mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357; y, opcionalmente,
- 40 (b) al menos un poliol amorfo, preferentemente poliol de poliéter, con un peso molecular promedio en número M_n en el intervalo de 400 g/mol a 5.000 g/mol, una cristalinidad inferior al 10 % y una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de -60 °C a 40 °C, preferentemente de -40 °C a 30 °C, determinándose la cristalinidad y la temperatura de transición vítrea mediante calorimetría diferencial de barrido (CDB) de acuerdo con la ISO11357, en el que la relación molar del poliol (a) respecto al poliol (b) está en el intervalo de 1:10 a 10:1.
- 45 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que
- (1) el al menos un poliisocianato se usa en exceso molar con respecto a los grupos hidroxilo de los polioles combinados, siendo la relación equivalente de OH/NCO de 1:1,1 a 1:4, y/o
 (2) el al menos un poliisocianato es al menos un diisocianato o triisocianato, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en diisocianato de isoforona (IPDI), diisocianato de hexametileno (HDI), poliisocianatos
- 55 poliméricos basados en IPDI o HDI y mezclas de los mismos.
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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 peso molecular en número promedio M_n de 3000 a 12000, preferentemente de 4000 a 6000 g/mol; y/o
 (c) comprende segmentos cristalinos; y/o
 (d) está esencialmente libre de grupos eléctricamente cargados o unidades monoméricas.
- 65

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la Etapa (2) 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.
- 5
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la Etapa (2) de dispersión, preferentemente la etapa de homogeneización,
- (a) se lleva a cabo con un proceso de alto cizallamiento, preferentemente 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 con la aplicación de fuerzas de cizallamiento para obtener una emulsión con tamaños de gota de entre 50 y 500 nm, preferentemente 100 y 400 nm.
- 10
- 15
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el proceso comprende, adicionalmente, la etapa de (3) separar las partículas de polímero de poliuretano estabilizado con péptido de los péptidos sin reaccionar, preferentemente mediante diálisis.
- 20
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que
- (a) las partículas de polímero de poliuretano estabilizado con péptido son partículas de poliuretano que tienen una corona de péptidos; y/o
 - (b) esencialmente no se usa ninguna molécula estabilizante adicional diferente de los péptidos o la cantidad de tales moléculas estabilizantes adicionales usadas es inferior a la necesaria para obtener emulsiones o dispersiones de a/a basadas en poliuretano con estabilidad coloidal en ausencia de los péptidos, incluso cuando se aplican las altas fuerzas de cizallamiento.
- 25
- 30
14. Dispersión acuosa de poliuretano estabilizado con péptido obtenible de acuerdo con un proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 35
15. Una composición, preferentemente una composición cosmética o adhesiva, que comprende la dispersión acuosa de poliuretano estabilizado con péptido de acuerdo con la reivindicación 14.
16. Uso de la dispersión acuosa de poliuretano estabilizado con péptido de acuerdo con la reivindicación 14 en una composición cosmética o adhesiva.

Figura 1

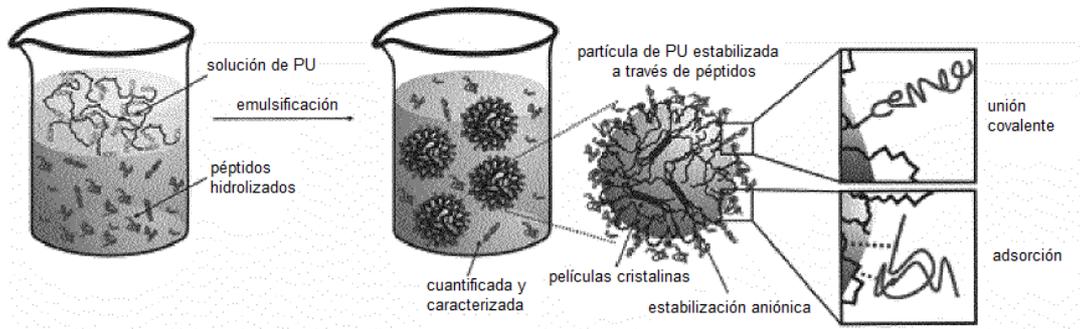


Figura 2

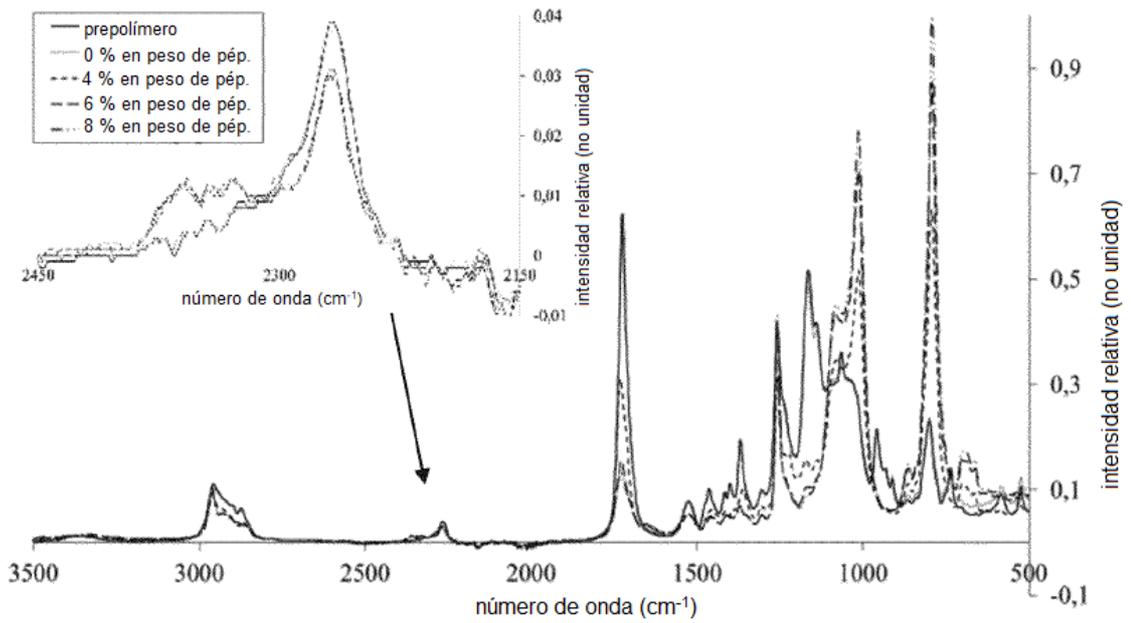
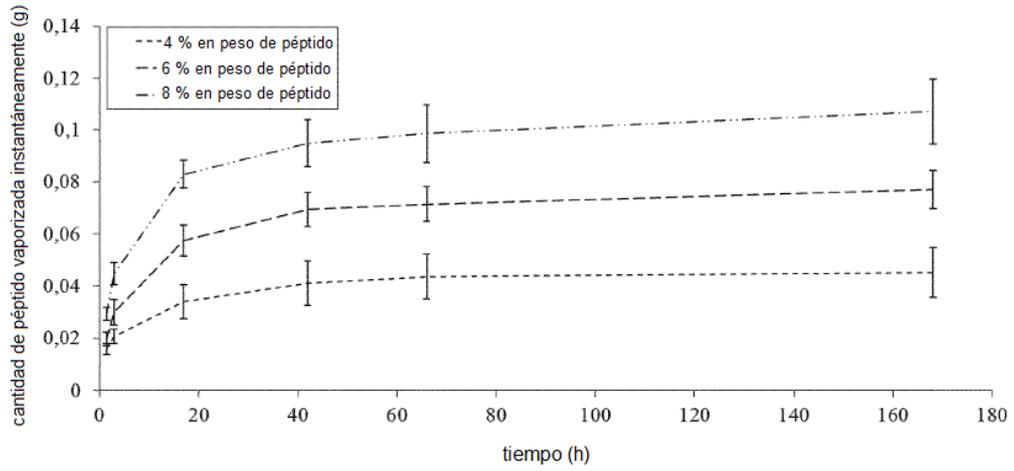


Figura 3

a)



b)

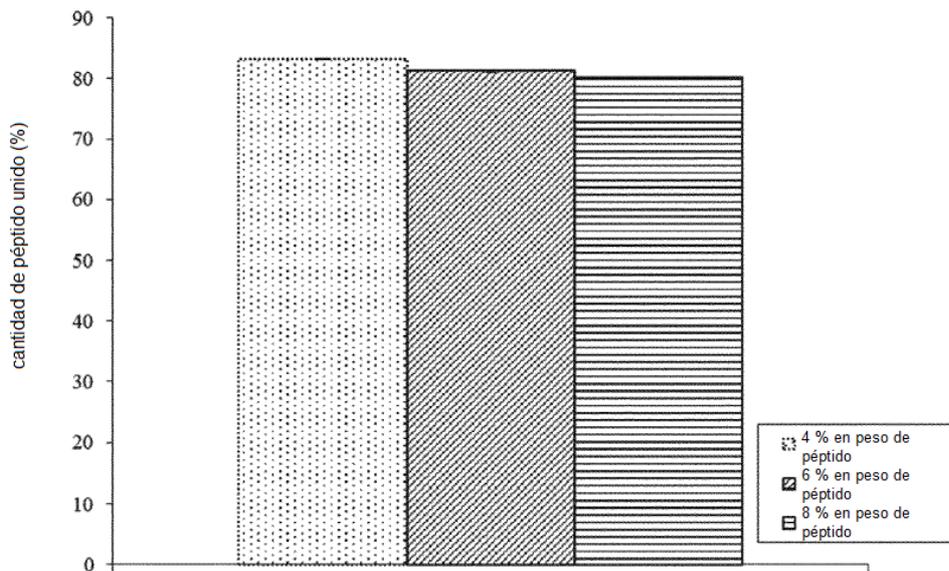


Figura 4

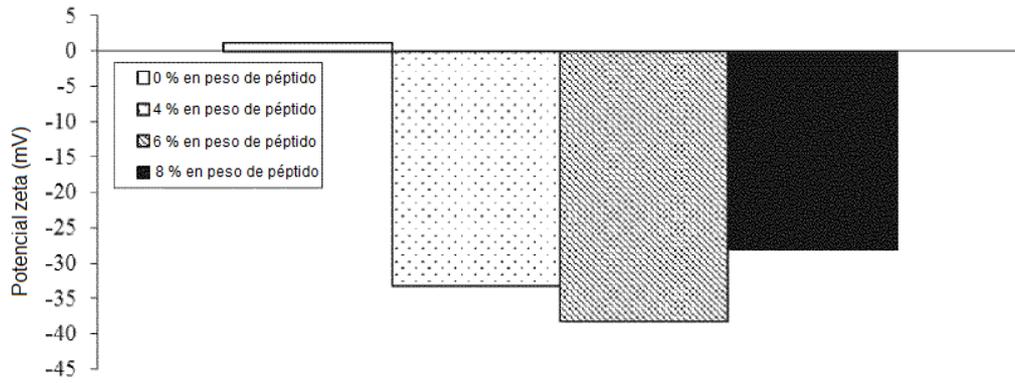
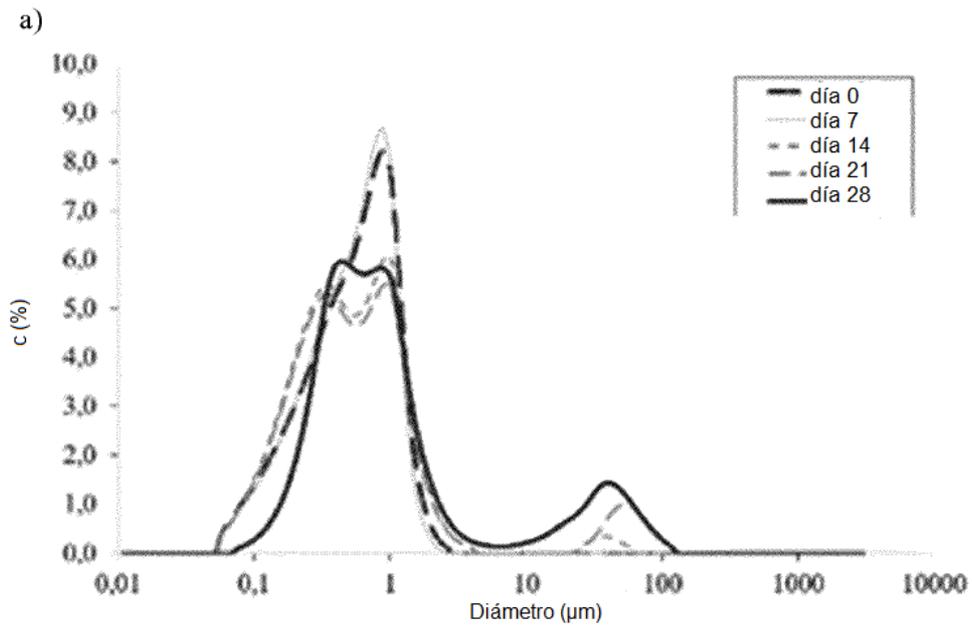


Figura 5



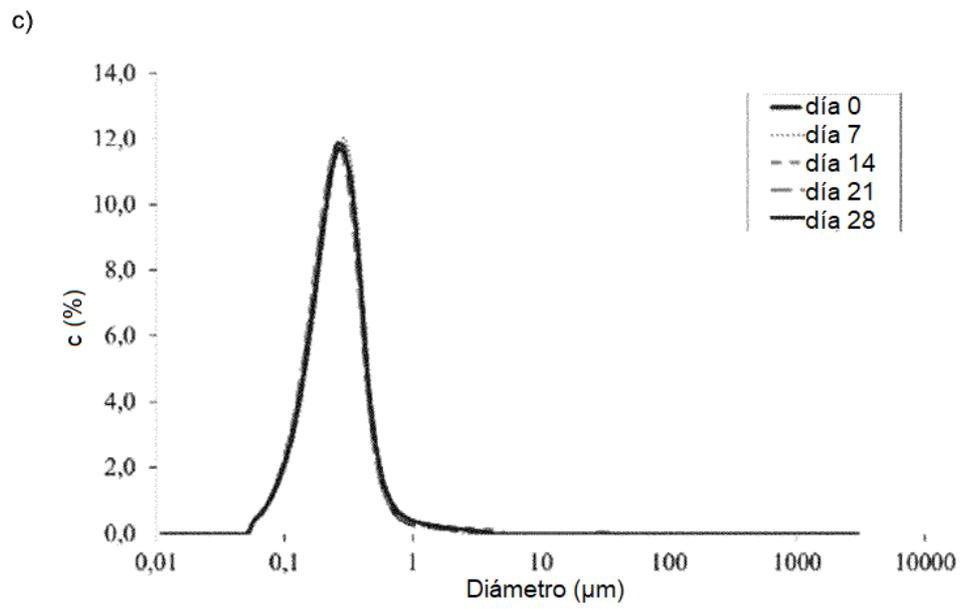
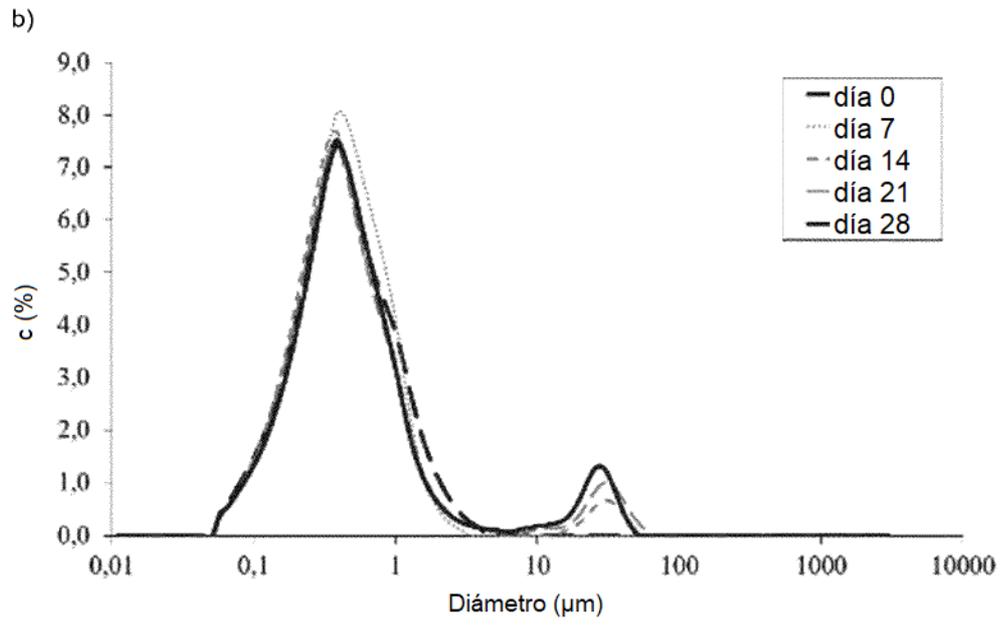
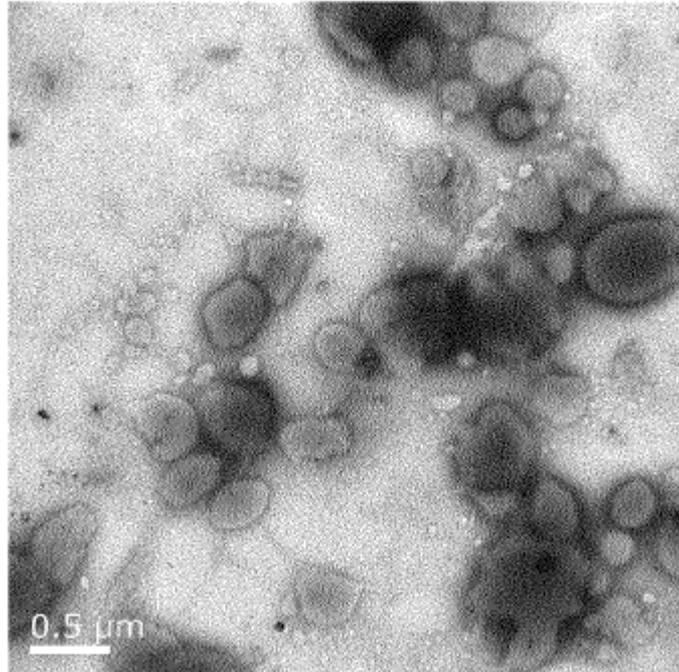


Figura 6

a)



b)

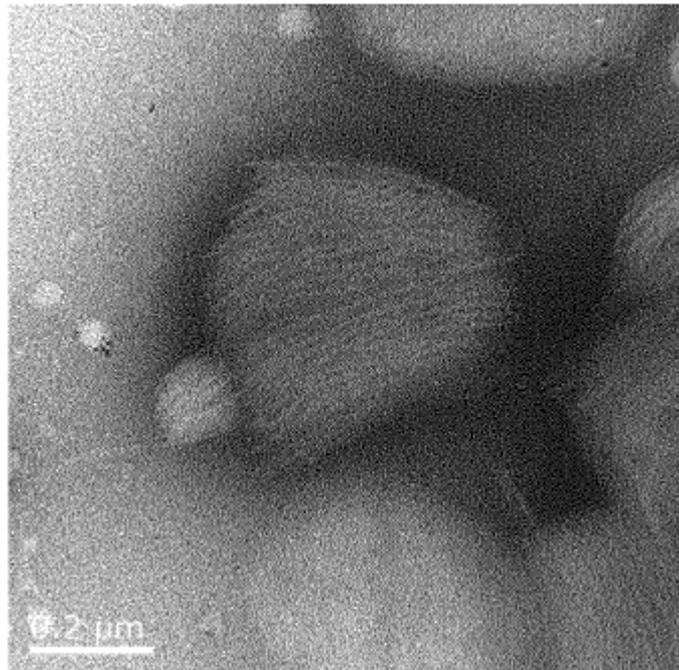
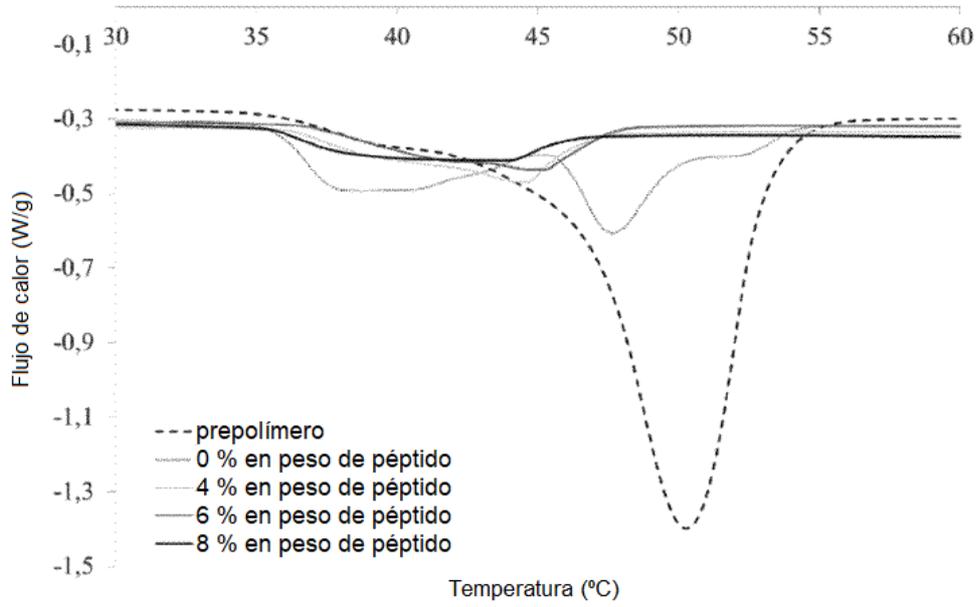


Figura 7

a)



b)

