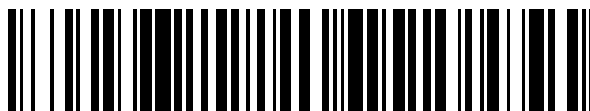


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 590**

51 Int. Cl.:

A01N 33/12 (2006.01)

C08F 8/44 (2006.01)

D06M 15/61 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2005 PCT/SE2005/002054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2006 WO06071191**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2005 E 05804969 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 1830639**

54 Título: **Producto antimicrobiano y antivírico**

30 Prioridad:

30.12.2004 SE 0403216

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

11.07.2019

73 Titular/es:

**APPEARTEX AB (100.0%)
Sofierogatan 3A
412 51 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**SCHÖNEMYR, LARS;
HOLMBERG, KRISTER y
PERSSON, DANIEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 719 590 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

Producto antimicrobiano y antivírico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un polímero antimicrobiano y/o antivírico que comprende átomos de nitrógeno. La invención también se refiere a un producto antimicrobiano y/o antivírico que tiene al menos una superficie, en la que tal polímero antimicrobiano y/o antivírico está no covalentemente unido a al menos una parte de dicha superficie. La presente invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de tales productos antimicrobianos y/o antivíricos, así como a composiciones para su uso en la fabricación de tales productos antimicrobianos y/o antivíricos.

10 **Antecedentes técnicos**

Un compuesto antimicrobiano y/o antivírico es un agente que previene la contaminación microbiológica mediante la destrucción (supresión), inhibición del crecimiento o reproducción y/o retirada de microorganismos, como bacterias, hongos, levaduras, algas y virus.

15 Debido a la creciente demanda de una vida saludable, existe un interés en distintos tipos de compuestos antimicrobianos/antivíricos, que podrían revestirse sobre superficies de objetos comunes para convertir tales objetos en antimicrobianos.

20 Se han sometido a ensayo distintas estrategias para convertir objetos en antimicrobianos/antivíricos mediante el uso de compuestos antimicrobianos/antivíricos, por ejemplo, impregnando objetos, tales como distintos tipos de textiles con compuestos antimicrobianos/víricos que se liberan gradualmente en el entorno circundante con el tiempo para destruir microorganismos que allí estén presentes.

25 Sin embargo, para varias aplicaciones, no se desea que el compuesto antimicrobiano/antivírico escape de los objetos, puesto que contamina el entorno con el compuesto antimicrobiano/antivírico, por ejemplo, en aplicaciones médicas, en las que el compuesto antimicrobiano/antivírico puede entrar en el organismo de un paciente. Además, puesto que la función antimicrobiana/antivírica de tal objeto que se escapa disminuye con el tiempo, tal objeto no será adecuado para su uso repetido, por ejemplo, como un paño o similar, en el que el objeto se puede lavar exhaustivamente de vez en cuando.

Por tanto, para muchas aplicaciones, puede resultar ventajoso unir prácticamente de forma irreversible el compuesto antimicrobiano/antivírico al objeto, haciendo, de este modo, que mantenga el efecto antimicrobiano/antivírico incluso después de lavarlo.

30 Una clase comúnmente usada de compuestos antimicrobianos son las sales de amonio cuaternarias (QAS).

Un agente antibacteriano y un producto textil antibacteriano, tratado con un agente antibacteriano se desvela en el documento EP 1 269 848 A1, Nicca Chemical Co, Ltd. El agente antibacteriano de este enfoque comprende una sal de amonio cuaternario polimérica en la que el polímero comprende una estructura principal que contiene heteroátomos.

35 Sin embargo, el polímero propuesto solo se puede usar dentro de un intervalo bastante estrecho de pesos moleculares y se produce en condiciones bastantes específicas para proporcionar un polímero sin prácticamente ninguna posibilidad de variar nada más que el peso molecular.

40 La tecnología del documento EP 1 269 848 también requiere la síntesis elaborada del polímero antimicrobiano a partir de monómeros en contraste con la presente invención que conlleva simples modificaciones químicas de polímeros disponibles en el mercado.

45 El documento WO 02/085542 de Tiller y col., describe una superficie polimérica antimicrobiana en la que un polímero que contiene aminos antimicrobianos se une covalentemente a una superficie para obtener una superficie antimicrobiana estable para formar compuestos de amonio cuaternario unidos a la superficie, con buenos resultados demostrados (véase también Lin y col. "Mechanism of Bactericidal and Fungicidal Activities of Textiles Covalently Modified with Alkylated Polyethyleneimine", Biotechnology and Bioengineering 83 (2003), págs. 168-172) [XP002668488], andy "Bactericidal Properties of Flat Surfaces and Nanoparticles Derivatized with Alkylated Polyethylenimines", Biotechnol. Prog. 2002, 18, 1082-1086 [XP002668487].

50 Sin embargo, en algunos casos este procedimiento requiere revestir la superficie con SiO₂, hidratar la capa de SiO₂ para formar grupos SiOH, convertir los grupos SiOH mediante tratamiento con un tri(alcoxi)Si-O-(alkyl)-NH₂-reactivo, alquilar los grupos tratados con dihaloalcano para formar grupos de Si-O-(alkyl)-NH-(alquil)-haluro. Un polímero que contiene aminos se une a los grupos haluro y, finalmente, los grupos amina de los polímeros covalentemente unidos son alquilados por medio de un haluro de alquilo.

Este procedimiento requiere una modificación de la superficie a usar. Tal modificación puede alterar las propiedades

del material previsto para su uso y puede, de este modo, no ser deseable en algunas aplicaciones.

Adicionalmente, la superficie se expone a una etapa de alquilación. Los compuestos de dihaloalcano son, en general, peligrosos para el medioambiente y tóxicos. Además, tanto la etapa de alquilación de superficie y la etapa de acoplamiento de polímeros se lleva a cabo con fuertes disolventes que pueden no ser adecuados para algunas superficies, por ejemplo, algunos textiles.

La alquilación final de los polímeros covalentemente unidos se lleva a cabo con el uso de haluros de alquilo peligrosos para el medioambiente y potencialmente tóxicos. El exceso de estos haluros de alquilo se ha lavado exhaustivamente del producto antes de su uso.

Además, este procedimiento, por ejemplo, no es adecuado para la producción de una superficie en la que se desea una combinación de dos especies distintas de polímeros alquilados, es decir, en la que se alquila un polímero A con una cadena lateral A' y se alquila un polímero B con una cadena lateral B'. Tales combinaciones se pueden desear en algunas aplicaciones, puesto que especies distintas de polímeros alquilados pueden tener distinta actividad antimicrobiana sobre distintos microorganismos.

Por tanto, existe la necesidad de un compuesto antimicrobiano, que pueda ser más fácil y medioambientalmente más seguro de producir, y cuyas propiedades del compuesto se puedan variar fácilmente de acuerdo con el área deseada de uso.

También permanece la necesidad de un procedimiento de producción de una superficie antimicrobiana/antivírica, que no requiere una modificación de superficie exhaustiva antes de aplicar un compuesto antimicrobiano/antivírico.

Además, existe la necesidad de un procedimiento, que proporciona más flexibilidad con respecto a la aplicación de combinaciones de compuestos antimicrobianos.

Sumario de la invención

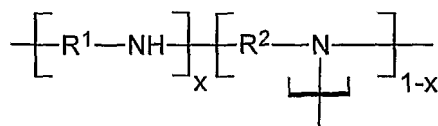
Un objeto de la presente invención es, de este modo, al menos superar parcialmente los inconvenientes de la técnica anterior.

Los inventores de la presente invención han encontrado que determinados polímeros policatiónicos pueden unirse prácticamente de forma irreversible, sin embargo, no covalentemente, a determinados materiales de sustrato, no solo materiales de sustrato negativamente cargados tales como vidrio, etc., sino también a materiales de sustrato no cargados, tales como, por ejemplo, polipropileno y polietileno.

Esta unión prácticamente irreversible del polímero policatiónico al sustrato se puede realizar en solución acuosa, para evitar el uso de fuertes disolventes.

Este efecto se puede usar para unir polímeros cationicos antimicrobianos prácticamente de forma irreversible a una superficie sin la necesidad de realizar modificaciones de superficie y sin la necesidad de unir covalentemente los polímeros policatiónicos a la superficie.

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un producto antimicrobiano y/o antivírico, que comprende poner en contacto al menos una superficie de un producto con un polímero antimicrobiano y/o antivírico, que es un polímero lineal y/o ramificado que comprende átomos de nitrógeno. El polímero antimicrobiano y/o antivírico es un polímero modificado de un polímero precursor, teniendo el polímero precursor un peso molecular de mediana en el intervalo de 25-2000 kDa, seleccionándose dicho polímero precursor del grupo que consiste en polímeros que tienen la siguiente fórmula general I y copolímeros de los mismos:



Fórmula I

en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de una cadena de hidrocarburos (C₁-C₆) lineal o ramificada; x se encuentra en el intervalo de 0 a 1;

el polímero precursor de Fórmula I que comprende dos tipos distintos de componentes básicos, uno conteniendo aminas secundarias y uno conteniendo aminas terciarias en las que la relación entre aminas secundarias y aminas terciarias determina el grado de ramificación del polímero y x, 0 ≤ x ≤ 1, y 1-x representa la porción (%/100) del tipo correspondiente de componente básico en el polímero; y

en el que dicho polímero precursor es modificado de modo que:

al menos parte de dichos átomos de nitrógeno se sustituyen con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados, y
 al menos parte de los átomos de nitrógeno en dicho polímero precursor se cuaternizan, sustituyéndose dichos átomos de nitrógenos cuaternizados con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilos C₄-C₂₀ lineales o ramificados y en el que el polímero antimicrobiano y/o antivírico es soluble en agua, el grado de sustitución de función de aminas con un grupo alquilo (C₁-C₂₀) para el polímero antimicrobiano y/o antivírico varía con el polímero y los sustituyentes usados y el grado de sustitución se toma como el porcentaje que las funciones de aminas en el polímero, y el grado de sustitución está en el intervalo del 1 al 100 % y el polímero antimicrobiano y/o antivírico está no covalentemente unido a la superficie del producto evitando la modificación especial de la superficie.

Polímeros de este grupo, con rasgos comunes de que son todos policatiónicos (debido a la cuaternización de los átomos de nitrógeno) y que contienen átomos de nitrógeno cuaternizado sustituidos con un sustituyente tal como se ha definido anteriormente, ambos muestran fuerte unión no covalente a superficies y efectos antimicrobianos y/o antivíricos.

Puesto que el polímero está unido no covalentemente a la superficie del sustrato, no se necesita ninguna reacción para unir covalentemente el polímero antimicrobiano a la superficie. Esto abre la vía para evitar la modificación especial de las superficies y para procedimientos de producción que se llevan a cabo más fácilmente.

Adicionalmente, los polímeros antimicrobianos y/o antivíricos se pueden producir modificando polímeros disponibles en el mercado, tales como, por ejemplo, poli (etilenimina). Esto hace este enfoque comercialmente atractivo.

En realizaciones de la presente invención, los sustituyentes con los que se sustituye dicha al menos parte de los átomos de nitrógeno en el polímero, sin grupos alquilo C₄-C₂₀ lineales o ramificados, tales como grupos alquilo C₄-C₁₈, por ejemplo, grupos alquilo C₆-C₁₈.

Los grupos alquilo C₁-C₂₀ pueden ser saturados insaturados y pueden comprender adicionalmente funcionalidades seleccionadas entre alcoholes, cicloalcanos, éteres, grupos ciano, amidas y sulfonamidas y otras funcionalidades conocidas por un experto en la materia.

En una realización preferida de la presente invención, el polímero precursor es un polímero de la fórmula general I, en la que R¹ y R² son -CH₂CH₂-, es decir, el polímero precursor es polietilenimina. El polímero antimicrobiano y/o antivírico en esta realización es, de este modo, imina de polietileno en la que al menos parte de los átomos de nitrógeno en la estructura principal del polímero se cuaterniza y se sustituye al menos parte de los átomos de nitrógeno cuaternizados en la estructura principal del polímero.

El grado de sustitución de los átomos de nitrógeno cuaternizados en un polímero antimicrobiano y/o antivírico de la presente invención puede estar en el intervalo del 10 al 100 %, por ejemplo, del 10 al 60 %.

En la presente invención, el polímero precursor es de la fórmula general I y tiene un peso molecular de mediana en el intervalo de 25-2000 kDa, preferentemente en el intervalo de 100-1000 kDa, tal como aproximadamente de 400 a 900 kDa, típicamente de aproximadamente 750 kDa.

En realizaciones de la presente invención al menos un compuesto antimicrobiano adicional, tal como un compuesto desestabilizador de membrana, por ejemplo, una biguanida antimicrobiana, tal como PHMB, puede unirse al polímero antimicrobiano, por ejemplo, mediante un enlazador. Esto puede mejorar adicionalmente el efecto antimicrobiano del producto.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un producto antimicrobiano, que tiene adherido no covalentemente una parte de su superficie el polímero antimicrobiano y/o antivírico.

Los polímeros han mostrado adherirse fuertemente y no covalentemente a las superficies. Por tanto, no se necesita ninguna reacción para unir el polímero antimicrobiano a la superficie. Esto abre la vía para evitar la modificación especial de las superficies y para procedimientos de producción que se llevan a cabo más fácilmente.

En una realización de la presente invención, el producto puede tener adherido no covalentemente en una parte de su superficie al menos dos especies distintas de los polímeros antimicrobianos y/o antivíricos. Por ejemplo, dos especies distintas de los polímeros antimicrobianos y/o antivíricos que tienen un efecto distinto frente a distintos microorganismos/virus pueden adherirse a la misma superficie. Tal disposición puede proporcionar un producto con efecto frente a un espectro más amplio de microorganismos/virus.

La superficie del producto al cual se adhiere el polímero antimicrobiano y/o antivírico, puede tener cualquier forma física, incluida, aunque no de forma limitativa, una forma seleccionada del grupo que consiste en fibras, partículas, textiles, no tejidos, películas, filtros y combinaciones de los mismos. Además, las superficies sólidas son adecuadas para adherir un polímero de la invención a la misma.

El material del producto al cual se adhiere el polímero antimicrobiano y/o antivírico, puede, por ejemplo, ser un

material seleccionado entre el grupo que consiste en polímeros, caucho, vidrio, metales, cerámica, madera, lana, algodón y combinaciones de los mismos.

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la producción de productos antimicrobianos y/o antivíricos, en los que una superficie de un objeto se pone en contacto con el polímero antimicrobiano y/o antivírico, para el fin de unir no covalentemente el polímero antimicrobiano y/o antivírico a la superficie.

Se desvela una composición para su uso en la fabricación de un producto antimicrobiano y/o antivírico, cuya composición comprende al menos uno de los polímeros antimicrobianos y/o antivíricos y un disolvente de la misma.

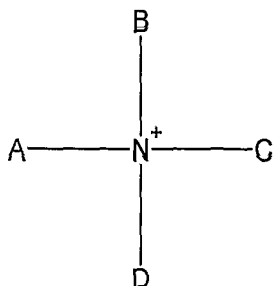
Descripción detallada de la invención

10 Estos y otros aspectos de la presente invención se describirán más en detalle en la siguiente descripción detallada de realizaciones preferentes y en los siguientes ejemplos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "cuaternizado", por ejemplo, en el contexto de la función de átomo de nitrógeno cuaternizado o amina, etc., se refiere a un radical positivamente cargado que comprende un átomo de nitrógeno, que se une a átomos de carbono mediante cuatro enlaces covalentes. Normalmente, el átomo de nitrógeno se une a cuatro átomos de carbono mediante cuatro enlaces únicos, volviéndose, de este modo, positivamente cargado. Sin embargo, un átomo de nitrógeno cuaternizado también se puede unir a menos de cuatro átomos de carbono, tal como tres átomos de carbono, en los que los átomos de carbono se unen mediante un enlace doble.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "función de amina cuaternizada sustituida con un sustituyente seleccionado de...", por ejemplos, en el contexto de una función de amina cuaternizada sustituida con un grupo alquilo C_n y el término "átomo de nitrógeno cuaternizado sustituido con un sustituyente seleccionado de..." se debe entender como que al menos un sustituyente del tipo afirmado, cuyo sustituyente no forma parte de la estructura principal del polímero, está unido a un átomo de nitrógeno de una función de amina.

El término "polímero con función amina cuaternizada" y el término "polímero con átomos de nitrógeno cuaternizados", tal como se usa en el presente documento se refiere a la fórmula general:



25 en la que al menos uno de los restos "A", "B", "C" y "D" forman parte de la unidad repetitiva del polímero y en la que ese o esos restos de "A"- "D" no comprendidos en la unidad de repetición de polímero, es decir, no constituida por monómero o polímeros que son compuestos básicos del polímero precursor, es un resto que forma un compuesto cuaternario catiónico covalentemente formado estable con el nitrógeno.

30 El término "no covalente" como se usa en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de unión no covalentemente de un polímero antimicrobiano y/o antivírico a una superficie, se refiere a un enlace entre dos radicales químicos, que no está formado mediante unión covalente. Ejemplos de distintos tipos de enlaces no covalentes incluyen, aunque no de forma limitativa, enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno y enlaces debido a fuerzas van der Waals, fuerzas Coloumb y/o fuerzas de London.

35 El término "antimicrobiano", como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un artículo en destruir (suprimir), inhibir el crecimiento o reproducción de, inmovilizar y/o retirar microorganismos, por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras y algas.

El término "antivírico" como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un artículo en destruir (suprimir), inhibir el crecimiento o reproducción de, inmovilizar y/o retirar virus.

40 El término "dos especies distintas de polímeros antimicrobianos y/o antivíricos", como se usa en el presente documento, se refiere a un primer y segundo polímero antimicrobiano en el que la composición de la estructura principal del polímero, el peso molecular o la composición de sustituyente o grado difiere entre los dos polímeros.

La presente invención se base, en general, sobre el hallazgo de que determinada función de amina catiónica que comprende polímeros que tienen una actividad antimicrobiana y/o antivírica, especialmente cuando se unen a

superficies, y que estos polímeros se pueden unir fuertemente y no covalentemente a muchas superficies.

Basándose en esta actividad, la presente invención también se refiere a productos antimicrobianos y/o antivíricos, que tienen al menos una superficie a la que se adhiere no covalentemente el polímero antimicrobiano y/o antivírico.

5 En aspectos adicionales, la presente invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de tales productos. Se desvelan composiciones para su uso en la fabricación de tales productos.

Polímeros antimicrobianos y/o antivíricos adecuados para su uso en la presente invención son preferentemente policatiónicos.

10 La mayoría de células microbianas están cargadas negativamente y son hidrófobas. Por tanto, la mayoría de microorganismos son atraídos a superficies hidrófobas positivamente cargadas. Además, los viriones son atraídos a superficies hidrófobas positivamente cargadas de la presente invención.

Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, se cree que el polímero catiónico adherido a la superficie de sustrato de acuerdo con la invención proporciona una densidad de carga de superficie positiva aumentada sobre la superficie de sustrato. La densidad de carga de superficie positiva aumentada, a su vez, proporciona resistencia de campo eléctrico aumentada en un medio específico, tal como aire.

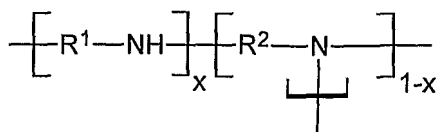
15 La densidad de carga de superficie positiva aumentada resulta en una adhesión de microorganismo/virus aumentada, evitando, de este modo, el escape de microorganismos/viriones vivos de la superficie de sustrato.

Sin desear quedar ligado a teoría específica alguna, la carga de superficie negativa de microorganismos parece ser un rasgo común aunque las moléculas cargadas varían entre las especies.

20 Las paredes celulares de hongos contienen polisacáridos ácidos que están cargados negativamente, mannoпротеínas que contienen levadura con cadenas laterales de mannosilo fosforiladas que proporcionan una carga aniónico neta y la pared celular de algas contienen pectinas, un polisacárido con restos de ácido galacturónico negativamente cargados.

25 Además, muchos viriones muestran un negativo neto sobre la superficie debido a la exposición de aminoácidos negativamente cargados sobre proteínas en la cápside del virus. La membrana de virus con envoltura tales como virus del herpes simple y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), contienen glicoproteínas con grupos de ácido siálico que están negativamente cargados a un pH fisiológico. Por lo tanto, la atracción electrostática de distintas clases de viriones al polímero positivamente cargado, es probablemente muy distinta. Por consiguiente, se esperan propiedades antifúngicas, antialgas, antilevaduraa así como propiedades antivíricas además de los efectos antibacterianos probados de sustratos a los que se adhiere el polímero antimicrobiano.

30 Polímeros adecuados para su uso en todos los aspectos de la invención incluyen polímero antimicrobianos y/o antivíricos lineales y/o ramificados que comprenden átomos de nitrógeno, que son polímeros modificados de un polímero precursor, teniendo el polímero precursor un peso molecular de mediana en el intervalo de 25-2000 kDa, seleccionándose dicho polímero precursor del grupo que consiste en polímeros que tienen la siguiente fórmula general I y copolímeros de los mismos:



35 Fórmula I

en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de una cadena de hidrocarburos (C₁-C₆) lineal o ramificada; x se encuentra en el intervalo de 0 a 1;

40 el polímero precursor de Fórmula I que comprende dos tipos distintos de componentes básicos, uno conteniendo aminas secundarias y uno conteniendo aminas terciarias en las que la relación entre aminas secundarias y aminas terciarias determina el grado de ramificación del polímero y x, 0 ≤ x ≤ 1, y 1-x representa la porción (%/100) del tipo correspondiente de componente básico en el polímero; en el que dicho polímero precursor es modifica de modo que:

45 al menos parte de dichos átomos de nitrógeno se sustituyen con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₂₀ lineales o ramificados, y

50 al menos parte de los átomos de nitrógeno en dicho polímero precursor se cuaternizan, sustituyéndose dichos átomos de nitrógenos cuaternizados con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilos C₄-C₂₀ lineales o ramificados y en el que el polímero antimicrobiano y/o antivírico es soluble en agua, el grado de sustitución de función de aminas con un grupo alquilo (C₁-C₂₀) para el polímero antimicrobiano y/o antivírico varía con el polímero y los sustituyentes usados y el grado de sustitución se

toma como el porcentaje que las funciones de aminas en el polímero, y el grado de sustitución está en el intervalo del 1 al 100 %.

Ejemplos de polímeros precursor de la fórmula general I incluyen, por ejemplo, poli(etilenimina), poli(propilenimina) y poli(butilenimina).

5 Se modifican polímeros antimicrobianos y/o antivíricos basados en polímeros precursores de la fórmula general I de modo que al menos parte de los átomos de nitrógeno en la estructura principal se cuaternizan, en la que al menos parte de los átomos de nitrógeno cuaternizados se unen a un grupo alquilo (C₄₋₂₀), por ejemplo, un grupo alquilo (C_{4-C₁₈}), típicamente, un grupo alquilo (C_{6-C₁₈}) o un grupo alquilo (C_{6-C₁₂}).

10 El polímero precursor de Fórmula I comprende dos tipos distintos de componentes básicos (monómeros), uno conteniendo aminas secundarias y uno conteniendo aminas terciarias. La relación entre aminas secundarias y terciarias determina el grado de ramificación del polímero y x, 0 ≤ x ≤ 1, y 1-x representa la porción (%/100) del tipo correspondiente de componente básico en el polímero.

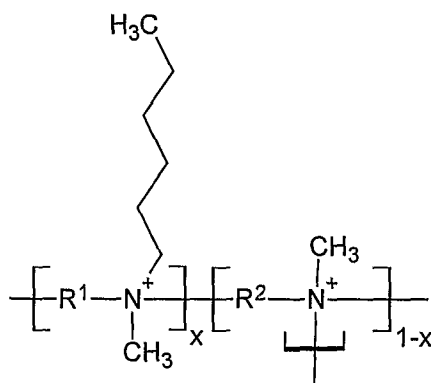
15 Los grupos alquilo anteriormente mencionados son típicamente grupos alquilo no sustituidos, saturados o insaturados, lineales o ramificados, pero pueden, sin embargo, en algunos casos, comprender opcionalmente funcionalidades seleccionadas entre alcoholes, cicloalcanos, éteres, grupos ciano, amidas y sulfonamidas y otras funcionalidades conocidas por un experto en la materia.

Grupos alquilo preferentes de los anteriormente mencionados son alquilos saturados lineales y ramificados.

20 En un polímero antimicrobiano y/o antivírico basado en un polímero precursor de fórmula I, al menos parte de los átomos de nitrógeno en la estructural principal del polímero se cuaternizan y al menos parte de los átomos de nitrógeno cuaternizados se sustituyen tal como se describe en el presente documento.

En un polímero de fórmula general I, R¹ y R² pueden independientemente, típicamente ser una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada, saturada o insaturada, como por ejemplo, -(CH₂)_n-, o variantes ramificadas o insaturadas de la misma.

25 Un ejemplo de un polímero antimicrobiano y/o antivírico basado en un polímero precursor de fórmula general I se muestra esquemáticamente en la fórmula la a continuación, en la que el átomo de nitrógeno secundario y el polímero precursor se sustituye con una cadena de grupo hexilo y en la que tanto los átomos de nitrógeno secundarios como los terciarios en el polímero precursor se cuaternizan por medio de grupos metilo (-CH₃).



Fórmula la

30 El grado de sustitución de función de amina con un grupo alquilo (C_{1-C₂₀}) para el polímero antimicrobiano y/o antivírico adecuado para su uso con la presente invención variará con el polímero y los sustituyentes usados. El grado de sustitución se toma como el porcentaje de las funciones amina en el polímero, que se sustituyen.

Los grados de sustitución se encuentran en el intervalo del 1 al 100 %, típicamente del 10 al 90 %, tal como del 10 al 60 %, por ejemplo, del 20 al 40 %.

35 Los sustituyentes para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo saturados o insaturados, lineales o ramificados, tales como, por ejemplo, metilo, n-hexilo, *terc*-hexilo, dodecilo, octadecilo, que se sustituyen opcionalmente para comprender otras funcionalidades, tales como anillos de cicloalcano, alcoholes (OH), éteres, grupos ciano, amidas y sulfonamidas. Son preferentes alquilos y arilalquilos saturados.

40 Los sustituyentes, por ejemplo, alquilos o alquilarilos, son, en general, hidrófobos y cuanto mayor sea el grado de sustitución, más hidrófobo se hace el polímero. Sin embargo, la cuaternización convierte el polímero positivamente cargado y más hidrófobo y, de este modo, se puede obtener un polímero con solubilidad de agua deseada equilibrando la sustitución, por ejemplo, grado de alquilación y el grado de cuaternización.

Procedimientos para sustituir las funciones amina del polímero son conocidos por los expertos en la materia e implican típicamente el uso de derivados de haluro de los restos de sustituyente, tales como, por ejemplo, la incubación del polímero con hexilioduro en el caso de hexilación de la función amina. Como alternativa, también se pueden usar óxidos reactivos del sustituyente, tales como, por ejemplo, óxido de alquileo.

5 El grado de sustitución variará con el polímero usado, las condiciones de reacción y los sustituyentes.

Adicionalmente, al menos parte de las funciones amina en el polímero que están sustituidas tal como se ha descrito anteriormente están cuaternizadas, es decir, forma un resto positivamente cargado cuaternario estable. Tanto las funciones amina no sustituidas y funciones amina sustituidas (es decir, sustituida con un sustituyente como se ha definido anteriormente) pueden cuaternizarse. Las funciones amina se cuaternizan preferentemente mediante un grupo metilo, etilo o propilo, típicamente, metilo.

Procedimientos para la cuaternización de las funciones amina del polímero son conocidos por los expertos en la materia e implican típicamente el uso de derivados de haluro del resto de cuaternización, tales como por ejemplo, la incubación del polímero con yoduro de metilo en el caso de metil-cuaternización. Como alternativa, también se pueden usar óxidos reactivos del resto de cuaternización, tales como, por ejemplo, óxido de etileno.

15 El grado de cuaternización del polímero antimicrobiano adecuado para su uso con la presente invención variará con el polímero usado.

Un procedimiento representativo para la sustitución y cuaternización de un polímero que contiene amina se muestra en los experimentos a continuación.

20 La sustitución (por ejemplo, alquilación) y cuaternización del polímero antimicrobiano puede realizarse como una etapa, que es separada de y antes de la etapa de poner en contacto el polímero antimicrobiano con la superficie del sustrato. Por tanto, el polímero antimicrobiano sustituido y opcionalmente cuaternizado puede proporcionarse como un químico en masa por su posterior puesta en contacto con un sustrato.

Se produce un caso especial cuando la sustitución, como se ha descrito anteriormente, se realiza con agentes de sustitución de modo que son agentes de cuaternización potentes, tales como, por ejemplo, haluros de metilo, etilo o propilo. De lo anterior, tales agentes se describen tanto como agentes de sustitución como de cuaternización. Por tanto, por ejemplo, si se lleva a cabo la reacción de sustitución con yoduro de metilo como agente de sustitución, la reacción de cuaternización es inherente en esta reacción de sustitución.

En otro caso, cuando un átomo de nitrógeno terciario se sustituye con un sustituyente como se ha mencionado anteriormente, la sustitución también constituye una cuaternización. Por tanto, para átomos de nitrógeno terciarios, la sustitución y cuaternización es la misma etapa. Sin embargo, puesto que el grado de sustitución puede ser inferior al 100 %, especialmente para sustituyentes más grandes (grupos alquilo C₄ o más grandes) se puede llevar a cabo una posterior etapa de cuaternización para conseguir un mayor grado de cuaternización.

En determinadas realizaciones de la presente invención, se puede unir adicionalmente un compuesto antimicrobiano adicional, tal como, por ejemplo, una biguanida desestabilizadora de membrana, por ejemplo, PHMB, covalentemente o no covalentemente, al polímero antimicrobiano. Compuestos antimicrobianos adecuados incluyen tanto compuestos poliméricos como no poliméricos. La unión de tal compuesto antimicrobiano adicional puede aumentar el efecto antimicrobiano de un producto antimicrobiano de la presente invención.

Se conocen varios tales compuestos antimicrobianos y procedimientos adecuados para unirlos al polímero antimicrobiano resultarán evidentes para el experto en la materia.

40 Los disolventes para el polímero, como resulta evidente para el experto en la materia, variará con la estructura química, peso molecular, etc. del polímero. Sin embargo, el polímero antimicrobiano y/o antivírico es soluble en agua. Otros disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos.

Una concentración adecuada del polímero en el disolvente para adherir el polímero a un sustrato dependerá de la naturaleza del polímero, el disolvente y el sustrato, pero se encontrará típicamente en el intervalo del 0,01 al 1 % en peso, tal como del 0,05 al 1 % en peso.

En algunas realizaciones de la presente invención, la solución puede comprender al menos dos especies distintas de los polímeros antimicrobianos, con el resultado de que las dos especies se adherirán al mismo sustrato, formando un producto antimicrobiano que tenga al menos dos polímeros antimicrobianos distintos adheridos a su superficie.

50 El peso molecular de un polímero antimicrobiano y/o antivírico de la presente invención variará, como resulta evidente para el experto en la materia, con el tipo de polímero precursor usado y con el grado de sustitución y composición de sustituyente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "peso molecular" se refiere al peso molecular de mediana del polímero. El peso molecular de mediana se debe tomar como el peso molecular ponderado medio.

En general, el peso molecular del polímero se escoge, teniendo en cuenta y equilibrando la solubilidad del polímero, las propiedades de unión de superficie y las propiedades antimicrobianas/antivíricas. Por tanto, el peso molecular del polímero precursor se encuentra en el intervalo de 25 kDa a 2000 kDa.

5 Por ejemplo, cuando se usa poli(etilenimida) como el polímero precursor, un peso molecular de ese polímero precursor se encuentra en el intervalo de 25 a 2000 kDa, tal como en el intervalo de 100 a 1000 kDa. Se han obtenido resultados prometedores mediante el uso de poli(etilenimida) que tiene un peso molecular de aproximadamente 750 kDa.

10 Una composición que comprende un polímero antimicrobiano tal como se ha descrito anteriormente, puede, por ejemplo, formularse en o como un agente de lavado o un agente de aclarado, tal como un agente de lavado o aclarado usado en el lavado de textiles, etc. Por ejemplo, llevar un textil, tal como ropa u otros productos textiles, que tengan una superficie antimicrobiana y/o antivírica, hará que el efecto antimicrobiano disminuya, bien debido a que el agente antimicrobiano/antivírico se "satura" y/o bien a que el agente se retira, por ejemplo, debido a abrasión.

15 Por tanto, puede resultar deseable renovar la actividad antimicrobiana/antivírica del textil lavándolo o aclarándolo en una solución que contenga polímero antimicrobiano/antivírico de modo que se obtiene una superficie activa reactivada. Como apreciarán los expertos en la técnica, este enfoque también se puede usar para aplicar el polímero antimicrobiano/antivírico a un textil no tratado previamente. Además, este enfoque de agente de lavado o aclarado también es aplicable a otros sustratos distintos a textiles, como apreciarán los expertos en la técnica.

20 Tal agente de lavado o aclarado puede comprender además otros componentes que se encuentran normalmente en tales agentes, siempre y cuando el polímero antimicrobiano/antivírico en el agente sea capaz de unirse al artículo lavado/aclarado.

También se puede formular una composición en una composición, que puede pulverizarse, por ejemplo, en forma de un aerosol, sobre la superficie para unirse a la misma y formar un producto antimicrobiano y/o antivírico.

25 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, una causa posible de la alta afinidad de bacterias especiales al producto de la presente invención es la capa de ácido de lipopolisacáridos o teicoico negativa neta que prácticamente cada bacteria posee.

La membrana celular externa de todas las bacterias gram-negativas contienen lipopolisacáridos (LPS), algunos de los cuales se denominan como endotoxinas que son altamente tóxicas en seres humanos. Por lo tanto, no se desea la aparición de endotoxinas, por ejemplo, en la fabricación de farmacéuticos y similares.

30 Especialmente, cuando mueren bacterias gram-negativas, se liberan grandes cantidades de endotoxinas en los alrededores.

35 Puesto que las endotoxinas son lipopolisacáridos, el componente que se cree que es el agente de atracción electrostática de bacterias vivas a la superficie del polímero, producto de la presente invención también se puede usar para inmovilizar endotoxinas libres. Por ejemplo, cuando las bacterias que están inmovilizadas sobre una superficie de producto de la presente invención, la endotoxina liberada por las bacterias mientras que está inmovilizada también se inmovilizará sobre la superficie del producto. Se proporciona apoyo para esta hipótesis en un experimento a continuación, en el que se observó una interacción en la solución entre endotoxinas libres y polímeros de la presente invención.

40 Las superficies del producto para su uso en la presente invención pueden ser de cualquier material al cual el polímero sea capaz de adherirse no covalentemente, pero incluyen, por ejemplo, fibras naturales, tales como fibras de algodón, celulosa, piedra, vidrio y lana, fibras sintéticas, tales como fibras poliméricas, por ejemplo, poliamidas y poliolefinas, fibras compuestas, polímeros naturales y sintéticos, caucho, vidrio, metales, cerámica y cualquier combinación de los mismos. Otros materiales adecuados resultarán evidentes para un experto en la materia.

45 El polímero antimicrobiano y/o antivírico puede estar preferentemente no covalentemente adherido a la superficie del producto simplemente poniendo en contacto la superficie con la solución que contiene el polímero antimicrobiano, por ejemplo, por inmersión, empapando, pulverizando, etc. Un procedimiento representativo de poner en contacto la solución de polímero con la superficie del producto se muestra en los experimentos a continuación.

El producto de acuerdo con la invención adsorbe, y/o absorbe y retiene microbios, como bacterias, hongos y/o virus.

50 El producto de acuerdo con la invención puede, de este modo, usarse para retirar microorganismos de las superficies, tales como superficies biológicas, incluida piel y heridas, superficies de construcción, incluidas superficies de edificios, superficies de muebles y superficies de automóviles, aire y agua.

Ejemplos de microbios que se adsorben/absorben y retienen por un producto de acuerdo con la invención son bacterias, tal como, aunque no de forma limitativa, cepas de *Staphylococcus*, tales como *Staphylococcus aureus*, cepas de *Streptococcus*, cepas de *Legionella*, cepas de *Fusarium*, cepas de *Salmonella*, cepas de *Shigella*, cepas de *Yersinia*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Campylobacteria*, *Clostridium botulinum*, *C. perfringes*, *Listeria*

monocytogenes; virus, tales como, pero no limitado a, virus de ARN y ADN, tales como calcivirus, enterovirus, retrovirus, virus de Norwalk, virus del VIH y otros virus patogénicos y no patogénicos; hongos, tal como, aunque no de forma limitativa, *Penicillium* y *Aspergillus*; levadura, tales como cepas de *Saccharomyces* y *Candida*; algas tales como cepas de *Volvox*, cepas de *Spiragya* y cepas de *Chlamydomonas*.

- 5 Los productos de la invención han demostrado mostrar un fuerte efecto antimicrobiano/antivírico y, además, los polímeros antimicrobianos/antivíricos de la presente invención han demostrado unirse fuertemente a la superficie del producto (véanse ejemplos a continuación).

Las zonas potenciales para el uso de un producto antimicrobiano/antivírico de la presente invención son múltiples.

- 10 En una realización de la presente invención, equipo implicado en la manipulación de alimentos, tales como cuchillos de cocina, tablas para cortar y bancos de cocina, puede constituir un sustrato que tiene una superficie antimicrobiana de acuerdo con la presente invención. Como varios alimentos son fuentes potenciales de patógenos, por ejemplo, la *Salmonella* y *Campylobacter* en pollo, puede resultar ventajoso si el equipo para manipular tales alimentos es antimicrobiano.

- 15 Otros ejemplos de aplicaciones (sustratos) incluyen equipo sanitario, tal como trapos de limpieza para manos o superficies semirrígidas (por ejemplo, muebles, paredes, suelos, etc.) o un textil de fregona; filtros de agua y de aire, tal como para su uso en mascarar respiratorias y sistemas de ventilación en incubadoras prenatales, edificios o vehículos; material absorbente de líquido en envases alimentarios; ropa, incluida ropa para entrenar, tal como ropa íntima, medias y calcetines; ropa protectora, incluida distinta ropa de trabajo, tal como para cocinar, laboratorio y ropa médica/quirúrgica; zapatos, incluidas suelas de zapatos; artículos sanitarios, tales como compresas higiénicas, toallitas protectoras, pañales y protectores de incontinencia; toallitas refrescantes/húmedas; servilletas; pañuelos; papel y toallas textiles; compresas/paños para heridas (por ejemplo, para el tratamiento de eccemas y lesiones por quemadura); apósitos adhesivos; yeso; ropa/vestuario médico/quirúrgico, mascarar faciales y revestimientos, incluidas revestimientos prequirúrgicos y revestimientos de películas de plástico y papel para mesas de examinación médica; películas plásticas para su uso en laboratorio; películas plásticas agrícolas para el almacenamiento de heno; revestimientos en general; artículos de cama, tales como sábanas, edredones, mantas, colchas, cubrecamas, almohadas y fundas de almohada; guantes fibrosos, de plástico y caucho, incluidos guantes desechables, tales como látex y PVC; recipientes, envolturas y bolsas/sacos, incluidos envasado alimentario (por ejemplo, película de plástico) y almacenamiento para otros objetos, tales como arena y trapos sucios; artículos celulósicos, tales como celulosa, pulpa, pelusa, tejido, papel y cartón; notas bancarias, cheques bancarios, documentos identificativos, tales como pasaportes y permisos de conducir; maletas; equipo interior en automóviles, aviones, buses y trenes; auriculares del teléfono y terminales de internet.

- 25 Resultará aparente para los expertos en la materia que se pueden realizar determinadas modificaciones y variantes de la materia anteriormente descrita dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, una solución que comprende el polímero antimicrobiano/antivírico puede proporcionarse adicionalmente en un aplicador, tal como, por ejemplo, en una esponja, y la esponja puede, entonces usarse para aplicar el polímero antimicrobiano/antivírico sobre una superficie, mediante la cual se une no covalentemente a la superficie, volviéndola antimicrobiana/antivírica.

- 35 Para resumir, se proporciona un polímero antimicrobiano y/o antivírico. El polímero es un polímero modificado de un polímero precursor que comprende átomos de nitrógeno. El polímero precursor se modifica en el polímero antimicrobiano/antivírico sustituyendo al menos parte de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo (C_1-C_{20}) y cuaternizando al menos parte de los átomos de nitrógeno sustituidos.

Tales polímeros antimicrobianos y/o antivíricos se unen fuertemente y no covalentemente a superficies, convirtiendo la superficie antimicrobiana y/o antivírica.

Experimentos

- 45 Ahora la invención se ilustrará por medio de los siguientes experimentos no limitantes.

Experimento 1: Síntesis de PEI alquilada y cuaternizada

Hexilación de PEI en medio acuoso:

- 50 PEI (polietilenimina) (25,20 g; 50 % en H_2O ; M_w 750 000 Da) se diluyó en MQ- H_2O (150 ml). Se añadió hexilbromuro (23 ml, 0,164 mol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se calentó a aproximadamente 60 °C durante 48 h, durante cuyo tiempo la solución se volvió clara.

Extracción con cloroformo, seguido de separación y secado a presión atmosférica, 20 °C, de la fase orgánica, proporcionó un resto de menos del 0,5 % del hexilbromuro original, indicando que la reacción de alquilación prácticamente había terminado. El H_2O se evaporó parcialmente. El H_2O restante se retiró mediante destilación con tolueno en un extractor Dean Stark. Se evaporó el tolueno proporcionando un resto de color amarillo pegajoso.

Metilación de PEI hexilada (PEI6m):

Se disolvió PEI hexilada (1,00 g) en metanol (50 ml). Se añadió trietilamina (4 ml, 29,7 mmol) y Mel (2 ml, 32,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, se dejó durante la noche y se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó y el resto se redisolvió en tolueno, que se evaporó a continuación.

5 **Octadecilación y metilación de PEI (PEI18m):**

Se añadió tetrahidrofurano (100 ml) para liofilizar PEI (aprox. 2,5 g, 57,3 mmol). Se añadió trietilamina (16 ml, 0,11 mol) y octadecilbromuro (1,92 g, 5,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Mel (7 ml, 0,11 mol). Como la adición de Mel dio como resultado una reacción exotérmica, se añadió Mel lentamente y la mezcla de reacción se enfrió sobre un baño de hielo.

10 El disolvente se evaporó y el resto se redisolvió en tolueno y se evaporó.

Experimento 2: Adsorción a sustratos y visualización de los mismos

Las PEI modificadas del experimento 1 se disolvieron en MQ-H₂O y se diluyeron a una concentración del 0,25 % (p/p). Se seleccionaron seis materiales distintos (véase Tabla 1) y se sumergieron durante agitación en un Agitador Wrist Action (Bibby Sterlin Ltd, SF1) durante 40 min (500 opm) en 25 ml de la solución de PEI.

15 Tabla 1

Algodón (tejido textil blanco, 2,5 g)
Poliéster (filtro blanco, 2,5 g)
Polipropileno (no tejido no tratado, 2,5 g)
Vidrio (perlas, área total de ~ 60 cm ²)
Caucho (látex, guantes cortados en piezas, área total de ~ 60 cm ²)
Acero (lana de acero, 1 g)

Los sustratos se aclararon exhaustivamente con MQ-H₂O y se secaron a temperatura ambiente. Para la visualización de PEI adsorbida a las superficies de los sustratos, se usó el tinte de azul de bromofenol, que forma complejos con radicales de amoníaco cuaternario (Yamamoto, Analytica Chimica Acta 302, 75-79 (1995)). Incubación con una solución del tamponada con carbonato, al 0,001 % (p/v) de azul de bromofenol seguido por un aclarado exhaustivo con MQ-H₂O convirtió todos los sustratos modificados con PEI6m y PEI18m en un color azul claro de aspecto, mientras que las muestras sin modificar no tenían color para nada.

20

Experimento 3: Ensayo del efecto antibacteriano usando el ensayo de ASTM E2149-01

Se seleccionaron tres de los materiales para la evaluación del efecto antibacteriano: algodón, poliéster y polipropileno. Para la evaluación del efecto antibacteriano de los sustratos modificados, se aplicó el ASTM E2149-01 "Procedimiento de prueba estándar para determinar la actividad antimicrobiana de los agentes antimicrobianos inmovilizados en condiciones de contacto dinámicas".

25

En resumen, se incubaron 0,5 g de material en 25 ml de 0,3 mM de tampón fosfato, pH 7 que contenía 1.5-3*10⁵ ufc/ml de bacterias (*Escherichia coli*, CCUG 10979 o *Staphylococcus aureus*, CCUG 1800) en 50 ml de tubos Falcon durante agitación en un agitador Wrist Action (Bibby Sterlin Ltd, SF1) a 500 opm.

30 Se tomó una muestra de la solución bacteriana antes de añadir el material y se tomó otra muestra después de 1 hora de incubación. Las muestras se diluyeron y extendieron en placas de LB/ágar y se incubaron durante la noche. Se hizo recuento de colonias y se calculó la reducción bacteriana.

Para tanto el *E. coli* gram-negativo como el *S. aureus* gram-positivo, se obtuvieron excelentes efectos antibacterianos para la PEI cuaternizada tanto hexilada como octadecilada, (Tabla 2).

35 Tabla 2

	Algodón	Poliéster	Polipropileno
<i>E. coli</i>			
PEI6m	> 99	> 99	> 99
PEI18m	97	98	> 99
Control sin tratar	0	0	0
<i>S. aureus</i>			
PEI6m	> 99	> 99	> 99
PEI18m	> 99	> 99	> 99
Control sin tratar	0	0	0

Experimento 4: Evaluación de la durabilidad

Se evaluó la resistencia de adsorción de PEI6m y PEI18m mediante ensayos adicionales del efecto antibacteriano (usando *E. coli*, ASTM E2149-01) después de su lavado con un detergente (para el textil de algodón) o con una solución de NaCl altamente concentrada (por las muestras de poliéster y polipropileno).

5 La muestra de algodón (0,5) se agitó durante 30 min en 25 ml (en un tubo Falcon de 50 ml) y agua corriente (60 °C) con detergente añadido (Detergente de referencia 6.1.2 en el estándar ISO 15797:2002(E), usado a 5 g/l) sobre un agitador Wrist Action (Bibby Sterlin Ltd, SF1) a 500 opm. A continuación, se aclaró exhaustivamente en agua corriente templada y MQ-H₂O.

10 Las otras muestras se agitaron durante 30 min en 25 ml (en un tubo Falcon de 50 ml) de una solución NaCl de 1 M, tamponó a un pH 8 con 10 mM de tampón de fosfato sódico, antes de aclararse exhaustivamente en MQ-H₂O. Después de este lavado, las muestras mostraron un efecto retenido, altamente antibacteriano en el ensayo ASTM (Tabla 3).

15 Además, todos los materiales (incluidos las muestras de vidrio, caucho y acero después del lavado con NaCl de 1M) se sometieron a ensayo con el tinte azul de bromofenol cuando se lavaron y aclararon. No se pudo detectar ningún cambio significativo en la coloración azul de ningún material de muestra. Estos resultados muestran que el polímero se adsorbe muy fuertemente a su superficie de sustrato.

Tabla 3

	Algodón (detergente)	Poliéster (NaCl)	Polipropileno (NaCl)
<i>E. coli</i>			
PEI6m	> 99	> 99	> 99
PEI18m	> 99	95	> 99
Control sin tratar	0	0	0

Experimento 5: Síntesis de polialilamina (PAA) hexilada y cuaternizada (comparativo, no forma parte de la invención)

Hexilación de PAA:

20 PAA·HCl (5,6 g; 0,06 mol de monómero) se disolvió en 50 ml de CH₃OH. Na₂CO₃ sólido (0,06 mol; 6,36 g (se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora proporcionando una amina libre. Se añadió n-Hexilbromuro (3 ml; 0,02 mol) a la solución de metanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de 4M de NaOCH₃ en CH₃OH a la mezcla de reacción durante un período de 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El color de la mezcla de reacción permaneció de color blanco. La mezcla de reacción completa (~60 ml) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Metilación de PAA hexilada (PAA6m):

30 En primer lugar, se añadió a gotas CH₃I (7,5 ml; 0,12 mol) lentamente a 43 °C a la mezcla de reacción agitada durante 15 min y, a continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El calentamiento se retiró y se añadieron 5 ml de 4M NaOCH₃ en CH₃OH con agitación a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó durante una noche, proporcionando una solución ligeramente turbia. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se añadieron 13 ml de 4M NaOCH₃ en CH₃OH en pequeñas porciones (~5 ml) durante 15 min a la solución de reflujo. Durante la adición, el punto de ebullición a la solución aumentó. Después de la adición de todo el 4M de NaOCH₃ en CH₃OH la mezcla de reacción de calentó a reflujo unas 0,5 horas adicionales, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 150 ml de metil-*terc*-butil éter (MTBE). Un sólido blanco precipitado que se filtró mediante succión sobre un embudo de Büchner y se lavó con 70 ml de MTBE. El producto se secó en aire a temperatura ambiente 24 horas.

Experimento 6: Adsorción de PAA6m a sustratos y visualización de la misma (comparativo, no forma parte de la invención)

40 La PAA6m del experimento 5 se disolvió en MQ-H₂O y se diluyeron a una concentración del 0,1 % (p/p). Se sumergieron seis materiales distintos (véase Tabla 1) durante agitación en un Agitador Wrist Action (Bibby Sterlin Ltd, SF1) durante 40 min (500 opm) en 25 ml de la solución de PAA6m. Los sustratos se aclararon exhaustivamente con MQ-H₂O y se secaron a temperatura ambiente. Para la visualización de PAA6m adsorbida a las superficies de los sustratos, se usó el tinte de azul de bromofenol. Incubación con una solución del tamponada con carbonato, al 0,001 % (p/v) de azul de bromofenol seguido por un aclarado exhaustivo con MQ-H₂O convirtió todos los sustratos modificados con PAA6m en un color azul claro de aspecto, mientras que las muestras sin modificar no tenían color para nada.

Experimento 7: Ensayo del efecto antibacteriano de la polialilamina hexilada y cuaternizada usando el ensayo ASTM E2149-01 (comparativo, no forma parte de la invención)

Se seleccionaron tres de los materiales para la evaluación del efecto antibacteriano: algodón, poliéster y polipropileno. Para la evaluación del efecto antibacteriano de los sustratos modificados, se aplicó el ASTM E2149-01 "Procedimiento de prueba estándar para determinar la actividad antimicrobiana de los agentes antimicrobianos inmovilizados en condiciones de contacto dinámicas" (véase Experimento 3).

- 5 Para tanto el *E. coli* gram-negativo como el *S. aureus* gram-positivo, se obtuvieron excelentes efectos antibacterianos para la PAA6m (Tabla 4).

Tabla 4

	Algodón	Poliéster	Polipropileno
<i>E. coli</i>			
PAA6m	> 99	> 99	> 99
Control sin tratar	0	0	0
<i>S. aureus</i>			
PAA6m	> 99	> 99	> 99
Control sin tratar	0	0	0

Experimento 8: Síntesis de polivinilpiridina (PCPy) hexilada y cuaternizada (comparativo, no forma parte de la invención)

10 Hexilación de PVPy:

Se disolvió PVPy (25 g; 0,24 mol de monómero) se disolvió en 100 ml de CH₃OH; se añadió n-hexilbromuro (10,3 ml); 0.073 mol) a la solución de metanol y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 18 ml de 4M de NaOCH₃ en CH₃OH a la mezcla de reacción durante un periodo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. El color de la mezcla de reacción cambió de un color blanco a un verde oscuro. La mezcla de reacción completa (~120 ml) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Metilación de PVPy hexilada (PVPy6m):

En primer lugar, se añadió a gotas CH₃I (30 ml; 0,48 mol) lentamente a 43 °C a la mezcla de reacción agitada. Después de la adición de 6 ml, se añadió el CH₃I restante en una operación y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El calentamiento se retiró y se añadieron 6 ml de 4M NaOCH₃ en CH₃OH con agitación a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó durante una noche, proporcionando una solución ligeramente turbia. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y se añadieron 42 ml de 4M NaOCH₃ en CH₃OH en pequeñas porciones (~5 ml) durante 30 min a la solución de reflujo. Durante la adición, el punto de ebullición a la solución aumentó. Después de la adición de todo el 4M de NaOCH₃ en CH₃OH, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora adicional, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 250 ml de metil-*tert*-butil éter (MTBE). Un sólido verde precipitado, que se filtró mediante succión sobre un embudo de Büchner y se lavó con 100 ml de MTBE. El producto se secó en aire a temperatura ambiente 24 horas.

Experimento 9: Adsorción de PVPy6m a sustratos y visualización de la misma (comparativo, no forma parte de la invención)

- 30 La PVPy6m del experimento 8 se disolvió en MQ-H₂O y se diluyeron a una concentración del 0,1 % (p/p). Se sumergieron seis materiales distintos (véase Tabla 1) durante agitación en un Agitador Wrist Action (Bibby Sterlin Ltd, SF1) durante 40 min (500 opm) en 25 ml de la solución de PVPy6m. Los sustratos se aclararon exhaustivamente con MQ-H₂O y se secaron a temperatura ambiente. Para la visualización de PVPy6m adsorbida a las superficies de los sustratos, se usó el tinte de azul de bromofenol. Incubación con una solución del tamponada con carbonato, al 0,001 % (p/v) de azul de bromofenol seguido por un aclarado exhaustivo con MQ-H₂O convirtió todos los sustratos modificados con PVPy6m en un color azul claro de aspecto, mientras que las muestras sin modificar no tenían color para nada.

Experimento 10: Ensayo del efecto antibacteriano de la polivinilpiridina hexilada y cuaternizada usando el ensayo ASTM E2149-01 (comparativo, no forma parte de la invención)

- 40 Se seleccionaron tres de los materiales para la evaluación del efecto antibacteriano: algodón, poliéster y polipropileno. Para la evaluación del efecto antibacteriano de los sustratos modificados, se aplicó el ASTM E2149-01 "Procedimiento de prueba estándar para determinar la actividad antimicrobiana de los agentes antimicrobianos inmovilizados en condiciones de contacto dinámicas" (véase Experimento 3).
Para tanto el *E. coli* gram-negativo como el *S. aureus* gram-positivo, se obtuvieron excelentes efectos antibacterianos para la PVPy6m (Tabla 5).

Tabla 5

	Algodón	Poliéster	Polipropileno
<i>E. coli</i>			
PVPy6m	> 99	> 99	> 99
Control sin tratar	0	0	0
<i>S. aureus</i>			
PVPy6m	> 99	> 99	> 99
Control sin tratar	0	0	0

Experimento 11: Evaluación de inactivación de endotoxina en solución acuosa

5 Se evaluó la inactivación de endotoxina mediante PEI6m en un ensayo turbidimétrico para detectar cualquier interacción del polímero con endotoxinas en solución acuosa. Se usó el kit Kinetic Turbidimetric LAL de Charles River Laboratories con 0,05 UE/ml de concentración de endotoxinas y una concentración del 0,1 % de PEI6m (en peso) del ejemplo 1 en la solución de muestra.

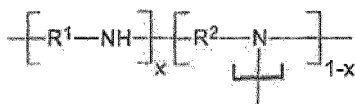
El ensayo indicó un 100 % de inactivación de la actividad de la endotoxina, indicando una fuerte interacción entre la PEI6m y las endotoxinas.

10 De este modo, también se puede esperar que las endotoxinas se inmovilicen e inactiven sobre los sustratos en los que la PEI6m se adhiera.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un producto antimicrobiano y/o antivírico, que comprende, poner en contacto al menos una superficie de un producto con un polímero antimicrobiano y/o antivírico, que es un polímero lineal y/o ramificado, que comprende:

- 5 átomos de nitrógeno, en el que el polímero antimicrobiano y/o antivírico es un polímero modificado de un polímero precursor, teniendo el polímero precursor un peso molecular de mediana en el intervalo de 25-2000 kDa, seleccionándose dicho polímero precursor del grupo que consiste en polímeros que tienen la siguiente fórmula I y copolímeros de los mismos:



Fórmula I

en la que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de una cadena de hidrocarburos ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificada; x se encuentra en el intervalo de 0 a 1;

el polímero precursor de Fórmula I que comprende dos tipos distintos de componentes básicos, uno conteniendo aminas secundarias y uno conteniendo aminas terciarias en las que la relación entre aminas secundarias y aminas terciarias determina el grado de ramificación del polímero y x , $0 \leq x \leq 1$, y $1-x$ representa la porción (%/100) del tipo correspondiente de componente básico en el polímero; y en el que dicho polímero precursor es modificado de modo que

al menos parte de dichos átomos de nitrógeno se sustituyen con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ lineales o ramificados, y

al menos parte de los átomos de nitrógeno en dicho polímero precursor se cuaternizan, sustituyéndose dichos átomos de nitrógenos cuaternizados con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilos $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ lineales o ramificados y en el que el polímero antimicrobiano y/o antivírico es soluble en agua,

el grado de sustitución de función de aminas con un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$) para el polímero antimicrobiano y/o antivírico varía con el polímero y los sustituyentes usados y el grado de sustitución se toma como el porcentaje que las funciones de aminas en el polímero, y el grado de sustitución está en el intervalo del 1 al 100 % y el polímero antimicrobiano y/o antivírico está no covalentemente unido a la superficie del producto evitando la modificación especial de la superficie.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos átomos de nitrógeno cuaternizados se sustituyen con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ lineales o ramificados.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grado de sustitución es del 10 al 100 %.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el grado de sustitución es del 10 al 60 %.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos un compuesto antimicrobiano y/o antivírico se une a dicho polímero antimicrobiano y/o antivírico.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho compuesto antimicrobiano y/o antivírico es un compuesto desestabilizador de membrana.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho compuesto antimicrobiano y/o antivírico es una biguanida antimicrobiana.

9. Un producto antimicrobiano y/o antivírico que tiene al menos una superficie, en el que un polímero antimicrobiano y/o antivírico de acuerdo con la reivindicación 1 está no covalentemente unido a al menos una parte de dicha superficie.

10. El producto de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene adherido no covalentemente en una parte de su superficie al menos dos especies distintas de polímeros antimicrobianos y/o antivíricos.

11. El producto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la superficie, a la cual se adhiere dicho polímero antimicrobiano y/o antivírico, se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste en fibras, partículas, textiles, no tejidos, películas, filtros y combinaciones de los mismos.

12. El producto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha superficie, a la cual se adhiere dicho polímero antimicrobiano y/o antivírico, es de un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros, caucho, vidrio, metales, cerámica, madera, lana, algodón y combinaciones de los mismos.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- 5 (i) proporcionar un objeto que tiene una superficie a la cual un polímero antimicrobiano y/o antivírico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 se puede adherir no covalentemente; y
(ii) poner en contacto dicho objeto con un polímero antimicrobiano y/o antivírico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y que comprende poner en contacto dicho objeto con al menos dos especies distintas de polímeros antimicrobianos y/o antivíricos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 10 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero precursor de la fórmula general I tiene un peso molecular de mediana en el intervalo de 100-1000 kDa.
- 15 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero antimicrobiano y/o antivírico es policatiónico.
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos átomos de nitrógeno cuaternizados que están sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₄-C₂₀ lineales o ramificados se cuaternizan mediante un metilo o etilo.
17. Un producto antimicrobiano y/o antivírico que se puede obtener mediante el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o 13 - 16.