

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 349**

51 Int. Cl.:

**C08F 220/34** (2006.01)

**C08F 8/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2010 PCT/EP2010/007030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11060948**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10782554 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2501732**

54 Título: **Compuestos anti microbianos y su uso**

30 Prioridad:

**19.11.2009 EP 09014447**

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

**22.11.2019**

73 Titular/es:

**CRODA INTERNATIONAL PLC (100.0%)**

**Cowick Hall Snaith**

**Goole, East Yorkshire DN14 9AA , GB**

72 Inventor/es:

**MAHMOUD, HOSSEIN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 732 349 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

Compuestos anti microbianos y su uso

### Campo técnico

5 La invención se refiere a compuestos antimicrobianos, a su uso en aplicaciones como recubrimientos, en sistemas de recubrimiento como imprimaciones y a su utilización en métodos para preparar látex.

### Antecedentes de la invención

10 Los compuestos antimicrobianos y su uso se conocen en la técnica. Por ejemplo, el documento WO02/10242, describe una dispersión de poliuretano que comprende un compuesto antimicrobiano y un método para fabricarlo. La dispersión descrita es estable en una mezcla de alcohol-agua y es un producto de reacción de (a) un pre-polímero funcional de isocianato que comprende el producto de reacción de: i) al menos un compuesto de hidrógeno poliactivo oligomérico, en donde dicho compuesto es una estructura de alquilo, arilo, o aralquilo opcionalmente sustituida en y/o sobre la cadena por N, O, S y combinaciones de los mismos, y en donde el compuesto es insoluble en 50:50 por ciento en peso de dicha mezcla de alcohol-agua; ii) al menos un poliisocianato; y iii) al menos un compuesto de hidrógeno poliactivo soluble en la mezcla de alcohol-agua seleccionada del grupo que consiste en un compuesto que contiene un grupo iónico, un compuesto que contiene una porción capaz de formar un grupo iónico, un compuesto que contiene un grupo poliéster, poliéter o policarbonato que tiene una proporción de 5 o menos átomos de carbono para cada átomo de oxígeno, y mezclas de los mismos; y (b) al menos un extensor de cadena polifuncional.

20 Una desventaja de las dispersiones de poliuretano que comprenden un compuesto antimicrobiano conocido a partir del documento WO02/10242 es que una vez que se aplica un recubrimiento a la superficie de un objeto, el antimicrobiano está poco inmovilizado en el recubrimiento, especialmente en la superficie del recubrimiento, lo que puede resultar en una fácil liberación del compuesto antimicrobiano a partir de la superficie recubierta, en particular cuando tales superficies se limpian con frecuencia con solventes orgánicos o incluso con agua, incluyendo opcionalmente tensioactivos.

25 Otra desventaja de las dispersiones de poliuretano conocidas de la técnica anterior es que una dispersión estable requiere el uso de cantidades sustanciales de disolventes orgánicos durante la fabricación de las dispersiones, dichos disolventes permanecen presentes como un ingrediente sustancial en el producto final.

Incluso otra desventaja de las dispersiones de poliuretano que comprenden un compuesto antimicrobiano conocido a partir del documento WO02/10242 es que el compuesto antimicrobiano está unido iónicamente a un grupo de ácido carboxílico libre del poliuretano en la dispersión de poliuretano. La aplicación del compuesto antimicrobiano polimérico se limita por lo tanto a dispersiones de poliuretano.

30 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto antimicrobiano que omita o al menos mitigue parte de los inconvenientes antes mencionados.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos antimicrobianos que puedan usarse en combinación con una amplia variedad de aglutinantes (poliméricos), y por lo tanto, no se limitan a dispersiones de poliuretano que comprenden dichos compuestos antimicrobianos.

### 35 Sumario de la invención

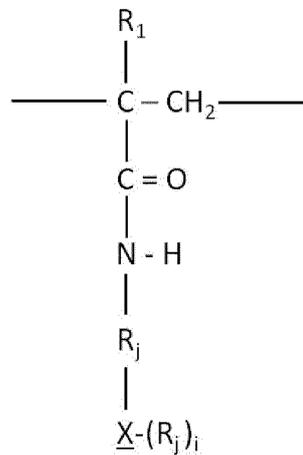
Al menos uno de estos objetivos se logra al proporcionar compuestos, composiciones y métodos como se definen en las reivindicaciones.

Los compuestos antimicrobianos poliméricos según la presente invención, preferiblemente se utilizan en una composición para imprimación, la cual además comprende un solvente y un tensioactivo en un proceso de polimerización de la emulsión.

### 40 Descripción detallada de la invención

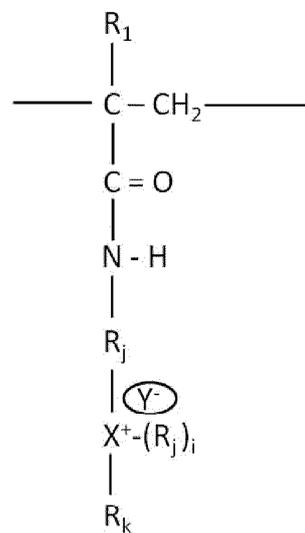
Materiales

Los compuestos según la presente invención comprenden bloques de construcción según las siguientes fórmulas:



[BB1]<sub>A</sub>

Fórmula 3A



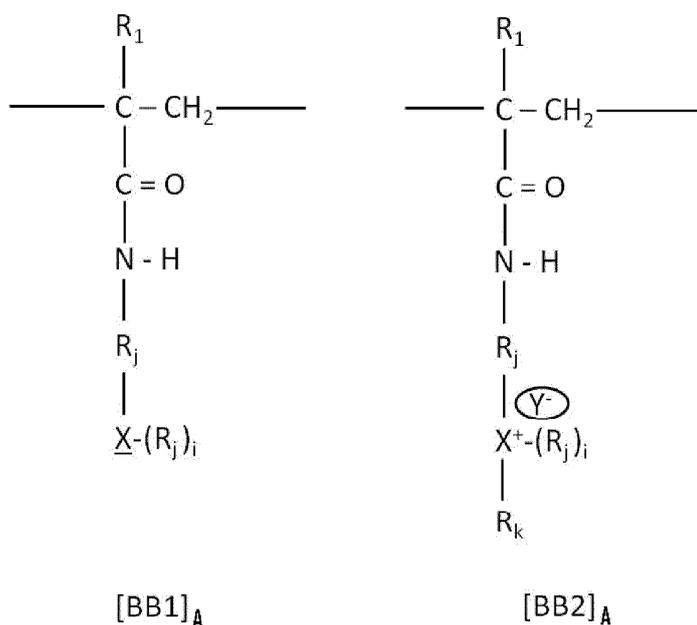
[BB2]<sub>A</sub>

Fórmula 3B

en donde:

- 5 [BB1]<sub>A</sub> es el bloque de construcción 1;  
 [BB2]<sub>A</sub> es el bloque de construcción 2;  
 R<sub>1</sub> es H o CH<sub>3</sub>,  
 X es un elemento seleccionado de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre;  
 i es un entero el cual es 2 en el caso del nitrógeno y fósforo y 1 en el caso del oxígeno y azufre;
- 10 R<sub>j</sub> denota los grupos que pueden ser los mismos o diferentes y que comprenden un grupo hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;  
 R<sub>k</sub> es un grupo hidrocarbilo C<sub>7</sub>-C<sub>50</sub>;  
 Y es un ion cargado negativamente;

compuestos según la presente invención comprende entonces bloques de construcción de la siguiente fórmula:



Fórmula 3A

Fórmula 3B

en donde:

[BB1]<sub>A</sub> es el bloque de construcción 1;

5 [BB2]<sub>A</sub> es el bloque de construcción 2;

R<sub>1</sub> es H o CH<sub>3</sub>,

X es un elemento seleccionado de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre;

i es un entero el cual es 2 en el caso del nitrógeno y fósforo y 1 en el caso del oxígeno y azufre;

R<sub>j</sub> denota los grupos que pueden ser los mismos o diferentes y que comprenden un grupo hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

10 R<sub>k</sub> es un grupo hidrocarbilo C<sub>7</sub>-C<sub>50</sub>;

Y es un ion cargado negativamente;

en donde la fracción molar de [BB2]<sub>A</sub> en una molécula del compuesto está entre 0,3 y 1 y el peso molecular promedio en peso del compuesto está entre 1000 y 100.000 g/mol.

15 Los compuestos según la presente invención (que comprenden los bloques de construcción como se muestran en las Fórmulas 3A-3B, respectivamente) comprenden derivados de acrilatos (R<sub>1</sub> es H) o metacrilatos (es decir, R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>) y contienen un resto que proporciona carácter anfifílico al compuesto y funcionalidad antimicrobiana (es decir, -R<sub>j</sub>-X<sup>+</sup>(R<sub>j</sub>)-R<sub>k</sub>). En lo sucesivo, se entenderá que las descripciones que se refieren a [BB1] también se refieren a [BB2]<sub>A</sub>.

20 A fin de lograr al menos uno de los objetivos antes especificados de la presente invención, los compuestos según la presente invención comprenden polímeros que tienen un peso molecular promedio en peso de al menos 1000 g/mol para prevenir el sangrado del antimicrobiano de una capa de recubrimiento seca y/o curada que comprende dicho compuesto antimicrobiano y un aglutinante polimérico. El compuesto antimicrobiano polimérico puede inmovilizarse en una capa de recubrimiento aplicado mediante enredos entre el compuesto antimicrobiano polimérico y las moléculas de un aglutinante polimérico, evitando así el sangrado incluso cuando un objeto o superficie recubierta se enjuaga o limpia con un disolvente. Por otro lado, a efectos de proporcionar una funcionalidad antimicrobiana a una superficie recubierta, se requiere que el compuesto antimicrobiano tenga cierta movilidad en una capa de recubrimiento húmeda (es decir, una capa de recubrimiento justo después de su aplicación y antes del secado y curado) para poder migrar hacia la interfaz de la capa de recubrimiento con aire. Por lo tanto, el peso molecular promedio en peso preferiblemente no es superior a 100.000

5 g/mol. Para que el compuesto pueda migrar (espontáneamente) a la superficie, también se prefiere que el compuesto tenga propiedades tensioactivas. Por lo tanto, la fracción de [BB2] en una molécula del compuesto según la presente invención varía preferiblemente entre 0,3 y 1 y el grupo hidrocarbilo  $R_k$  comprende al menos 7 átomos de carbono. Los compuestos que comprenden bloques de construcción como se muestra en la Figura 1 y una fracción de [BB2] de menos de 0,3 y/o grupos hidrocarbilo  $R_k$  que comprenden más de 50 átomos de carbono se disolverán escasamente en un disolvente polar, en particular agua, y son menos adecuados para los fines de la presente invención.

10 Las ventajas de los compuestos según la presente invención son que estos son solubles en una amplia variedad de disolventes, en particular disolventes polares, tales como agua, etanol, IPA (alcohol isopropílico) y similares, lo que permite el uso de los compuestos antimicrobianos en combinación con una amplia variedad de aglutinantes (poliméricos). En estas aplicaciones preferiblemente se utiliza agua como disolvente.

Sin querer vincularse a ninguna teoría, el inventor cree que el compuesto antimicrobiano migra al menos parcialmente a la interfaz aire-recubrimiento y que las moléculas del compuesto antimicrobiano se pueden inmovilizar, una vez que se haya aplicado, secado y/o curado un recubrimiento que comprende dicho compuesto. Una superficie así recubierta tendrá más o menos excelentes propiedades antimicrobianas permanentes.

15 Otra ventaja de los compuestos según la presente invención es que, debido al carácter anfifílico, actúan como agentes tensioactivos.

20 Preferiblemente,  $R_k$  en los compuestos según la presente invención comprende preferiblemente un grupo hidrocarbilo  $C_{10}$ - $C_{25}$ , más preferiblemente un grupo hidrocarbilo  $C_{11}$ - $C_{20}$ , más preferiblemente un grupo hidrocarbilo  $C_{12}$ - $C_{16}$  e incluso más preferiblemente un grupo alquilo lineal de  $C_{14}$  lineal. Las ventajas de tal grupo son que tiene excelentes propiedades antimicrobianas y que proporciona un carácter anfifílico óptimo del compuesto. Este último permite que el compuesto sea soluble en muchos disolventes, en particular en agua. El compuesto, según esta realización, muestra buenas propiedades tensioactivas.

25 Preferiblemente, la fracción molar de [BB2] en una molécula del compuesto según la presente invención está entre 0,50 y 0,99, preferiblemente entre 0,7 y 0,98, más preferiblemente entre 0,90 y 0,97. Una ventaja de una alta fracción molar de [BB2] (es decir, cercana a 1) es que la solubilidad en disolventes polares es alta, en particular en el agua, de modo que se pueden obtener importantes concentraciones del compuesto antimicrobiano polimérico.

Otra ventaja de una alta fracción molar de [BB2] es que el compuesto antimicrobiano polimérico tiene mejores propiedades tensioactivas.

30 En un ejemplo comparativo, un compuesto comprende dimetilamino-etilmetacrilato como [BB1]<sub>E</sub> y bromo-(tetradecano-dimetilamino-etilmetacrilato) como [BB2]<sub>E</sub>. La fracción molar de [BB2]<sub>E</sub> en una molécula del compuesto está entre 0,90 y 0,97 y el peso molecular promedio en peso varía entre 7,500 y 35,000 g/mol, determinado con GPC.

35 En una realización, un compuesto según la presente invención comprende dimetilamino-propilmetacrilamida como [BB1]<sub>A</sub> y bromo-(tetradecano-dimetilamino-propilmetacrilamida) como [BB2]<sub>A</sub>. La fracción molar de [BB2]<sub>A</sub> en una molécula del compuesto está entre 0,90 y 1,0 y el peso molecular promedio en peso varía entre 10,000 y 50,000 g/mol, determinado con GPC.

Preferiblemente, el ión  $Y^-$  cargado negativamente en el compuesto según la presente invención es un anión seleccionado del grupo que consiste en nitrato, sulfato, fosfato y haluros (por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro y fluoruro). Más preferiblemente, el ión  $Y^-$  cargado negativamente se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro y yoduro.

40 Una ventaja de tales aniones es que contribuyen positivamente a la solubilidad de los compuestos antimicrobianos poliméricos según la presente invención.

La presente invención corresponde además a composiciones que comprenden un compuesto según la presente invención y un disolvente. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar, en particular agua.

### Aplicaciones

45 La presente invención también se refiere al uso de compuestos según la presente invención en una composición de imprimación. La composición de imprimación comprende un compuesto según la presente invención que tiene un peso molecular promedio en peso ( $M_w$ ) en un intervalo entre 1000 y 100.000 g/mol y un disolvente polar, tales como agua, etanol o IPA. Por razones medioambientales, preferentemente se utiliza agua como disolvente.

El peso molecular promedio en peso del compuesto está preferiblemente en un intervalo entre 2,000 y 10,000 g/mol, más preferiblemente entre 3,000 y 6,000 g/mol, por ejemplo 5,000 g/mol.

En esta aplicación de un compuesto antimicrobiano, según la presente invención, es ventajoso usar un compuesto según la presente invención con un peso molecular promedio en peso ( $M_w$ ) según un intervalo preferido como se indicó anteriormente. Un compuesto que tiene un  $M_w$  relativamente bajo tiene la tendencia a sangrar de una capa de recubrimiento final secada y/o curada, especialmente cuando una superficie así recubierta se enjuaga o limpia con un disolvente. Un compuesto que tiene un  $M_w$  relativamente alto puede limitar la velocidad de migración del compuesto hacia la interfaz aire-recubrimiento, lo que puede conducir a una baja funcionalidad antimicrobiana insatisfactoria en la interfaz aire-recubrimiento. Entonces, se requiere una mayor cantidad de compuesto antimicrobiano para obtener una funcionalidad antimicrobiana satisfactoria. Esto implica que el espesor requerido de capa de la primera capa de una composición según la presente invención (imprimación) aumenta al aumentar el  $M_w$  del compuesto.

El  $M_w$  del compuesto, según la presente invención, se puede optimizar con el fin de encontrar un equilibrio entre las propiedades antes descritas (es decir, la velocidad de migración, tendencia a sangrar, cantidad requerida del compuesto antimicrobiano, espesor requerido de la capa del cebador).

En esta solicitud de un compuesto antimicrobiano según la presente invención, la distribución del peso molecular, expresada como la relación entre el peso molecular promedio en peso y el número de peso molecular promedio ( $M_w/M_n$ , es decir, el índice de polidispersidad (PDI)) puede estar en un intervalo entre 1 y 10, preferiblemente entre 1,5 y 5, más preferiblemente entre 1,9 y 3.

En esta solicitud de un compuesto antimicrobiano, según la presente invención, la fracción de [BB2] en una molécula del compuesto según la presente invención está en un intervalo de 0,50 a 1, preferiblemente entre 0,8 y 0,99.

Se señala aquí que otros compuestos antimicrobianos pueden ser adecuados para uso en esta solicitud, en particular un compuesto antimicrobiano seleccionado del grupo que comprende: polietilenimina *N*-alquilada (PEI-*N*-alquilado), Poli(4-vinilo)-bromuro de *N*-alquilpiridinio), poli(4-vinilpiridina (Hexil-PVP) *N*-hexilada, bloque de yoduro de poliestireno-poli(4-vinil-*N*-metilpiridinio) (P4VMP) [(PS-*b*-P4VMP), cloruro de poli[tributil(4-vinilbencil)fosfonio (PTBVBP), sales de poli(arilenosulfonio). En una realización, la composición de imprimación se puede usar en un método para aplicar un recubrimiento antimicrobiano sobre un sustrato que comprende las etapas de:

- proporcionar un sustrato;
- aplicar una primera capa de la composición de imprimación según la presente invención sobre el sustrato;
- secar;
- aplicar una segunda capa de una composición de recubrimiento sobre el sustrato así obtenido.

La primera capa se puede aplicar mediante cualquier técnica de recubrimiento conocida adecuada para recubrir los objetos a recubrir, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, cepillado, recubrimiento con varilla y los similares. El espesor de la capa de la primera capa antes del secado puede estar en un intervalo entre 10 y 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 25 y 250  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 50 y 150  $\mu\text{m}$ , por ejemplo típicamente 100  $\mu\text{m}$ .

La segunda capa de una composición de recubrimiento puede comprender un polímero disuelto en un disolvente; un precursor de polímero dispersado o disuelto en un disolvente y curado después de la aplicación; o una dispersión polimérica (estabilizada), es decir, un látex.

En una realización, la composición de recubrimiento utilizada en el método para recubrir un sustrato comprende una composición de látex que comprende al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poliestireno, poliacrilato, polimetacrilato, caucho natural y derivados de los mismos, por ejemplo, poli(metacrilato de butilo).

La segunda capa de una composición de recubrimiento se puede aplicar después del secado de la primera capa de una composición según la presente invención. Basta con secar la primera capa hasta que esté visualmente seca, lo que significa que una persona que ve la superficie recubierta, preferiblemente desde varios ángulos, obtiene la impresión visual de que la superficie recubierta está seca (por ejemplo, brillo disminuido de la superficie recubierta). Por lo general, lleva alrededor de 1 hora que la primera capa se seque.

La segunda capa se puede aplicar mediante cualquier técnica de recubrimiento conocida adecuada para recubrir los objetos a recubrir, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, cepillado, recubrimiento con varilla y los similares. El espesor de la capa de la primera capa antes del secado puede estar en un intervalo entre 10 y 500  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 25 y 250  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 50 y 150  $\mu\text{m}$ , por ejemplo típicamente 100  $\mu\text{m}$ .

La presente invención también se refiere al uso de compuestos según la presente invención en una composición adecuada para uso en un método para preparar una composición de látex. La concentración del compuesto según la presente invención en dicha composición, está entonces preferiblemente por encima de la concentración micelar crítica (cmc).

Preferiblemente, el compuesto se disuelve en una cantidad entre 1 y 100 veces la cmc, más preferiblemente entre 2 y 50 veces la cmc, y lo más preferiblemente entre 5 y 35 veces la cmc. La concentración micelar crítica es la concentración (en cualquier unidad deseada, % peso/peso, mol/l, g/l, etc., usualmente en mol/l) de un agente tensioactivo (por ejemplo, jabón) por encima de la cual se forman micelas en la solución. En el contexto de la presente invención, los compuestos según la presente invención pueden actuar como agentes tensioactivos. Las micelas son agregados de moléculas de un agente tensioactivo. Los agregados se forman de tal manera que los agregados comprenden una cubierta exterior polar y un núcleo interno apolar, o viceversa, dependiendo de la polaridad del disolvente.

Las composiciones, según esta realización, son composiciones adecuadas para realizar una polimerización en emulsión, ya que las micelas pueden captar y estabilizar monómeros, normalmente dichos monómeros no son miscibles en agua. Las micelas que comprenden monómeros pueden actuar como pequeños reactores.

Los compuestos, según la presente invención, estabilizan la emulsión de monómero-en-agua. En esta solicitud de un compuesto antimicrobiano, según la presente invención, es ventajoso que el compuesto según la presente invención tenga un peso molecular promedio en peso mayor de 10,000 g/mol, preferiblemente entre 10,000 y 90,000 g/mol. Dichos compuestos usualmente muestran una cmc baja, lo que implica que se requieren cantidades relativamente pequeñas del compuesto para formar micelas.

De nuevo, se observa que otros compuestos antimicrobianos pueden ser adecuados para uso en esta solicitud, en particular un compuesto antimicrobiano seleccionado del grupo que comprende: polietilenimina *N*-alquilada (PEI-*N*-alquilado), Poli(4-vinilo-bromuro de *N*-alquilpiridinio), poli(4-vinilpiridina (Hexil-PVP) hexilada, bloque de yoduro de poliestireno-poli(4-vinil-*N*-metilpiridinio) (P4VMP) [(PS-*b*-P4VMP), cloruro de poli[tributilo(4-vinilbencil) fosfonio (PTBVBP), sales de poli(arileno sulfonio).

En una realización, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición de látex, cuyo método comprende las etapas de:

- proporcionar una primera composición que incluye un compuesto según la presente invención y agua, en donde la concentración del compuesto en la primera composición está por encima de la concentración micelar crítica (cmc);
- mezclar la primera composición con un monómero;
- calentar la mezcla obtenida a una temperatura entre 50°C y 90°C;
- opcionalmente añadir un iniciador;
- hacer reaccionar durante un periodo entre 1 y 10 horas.

Al agitar continuamente se mantiene una emulsión de gotitas del monómero en agua. Las gotitas del monómero se estabilizan debido a la presencia de un compuesto según la presente invención en la interfaz monómero-agua de las gotitas del monómero.

Se puede iniciar una reacción de polimerización mediante radiación UV, agitación ultrasónica o cualquier otro método conocido por el experto. Los monómeros luego se polimerizarán.

Si se agrega un iniciador al sistema, una parte de las moléculas del iniciador puede ser capturada por las gotitas del monómero (micelas que comprenden monómero e iniciador). Otra parte puede estar en la fase acuosa y estabilizarse por un compuesto según la presente invención (micelas que comprenden iniciador). Cuando el iniciador se activa (térmicamente o por radiación), se puede iniciar una reacción de polimerización en las gotitas estabilizadas del monómero o en las micelas que comprenden el iniciador. En este último caso, el monómero se puede proporcionar debido a la difusión del monómero a través de la fase acuosa. En los dos casos mencionados, las micelas actúan como pequeños reactores. Por razones prácticas (por ejemplo, producción industrial a gran escala), se prefiere un iniciador térmicamente activado. Durante la reacción de polimerización, los compuestos según la presente invención estabilizan la mezcla de reacción (es decir, monómeros, oligómeros formados y polímeros e iniciadores). Después de la reacción de polimerización, los compuestos según la presente invención estabilizan las partículas de polímero formado en el látex.

Preferiblemente, el monómero utilizado en el método para preparar una composición de látex, se selecciona del grupo que consiste en estireno y (met)acrilato de butilo.

### **Técnicas de medición**

#### *Conversiones monitoreadas por GC*

Durante la realización de las polimerizaciones (es decir, la preparación de un compuesto antimicrobiano polimérico según

la presente invención), la conversión se monitoreó por GC. A ciertos intervalos de tiempo, se toma una muestra y se analiza el contenido del monómero. Antes de la inyección, todas las muestras se disuelven en THF en una concentración de 20-40 mg/mL. Los análisis se llevan a cabo en un cromatógrafo de gases HP Modelo HP5890 serie II de cromatógrafo de gases con una columna HP Ultra 2 reticulada de 5% Me-Ph-Si (25m x 0,32 mm x 0,52 µm de espesor de película) y ajustada con un inyector dividido y un autosampler. El volumen de inyección es de 1,0 µL y se utilizó helio como fase móvil. La detección se realizó utilizando un detector FID, que se mantuvo a temperatura constante de 250°C. El perfil de temperatura utilizado para los análisis es como sigue:

5

- Mantener la temperatura inicial de 40°C durante 0 minutos

- Calentar hasta 100°C a 5°C/min

10

- Calentar hasta 275°C a 25°C/min

- Mantener la temperatura final de 275°C durante 2 minutos

- Enfriar a 40°C

La conversión en cualquier momento se puede calcular según la siguiente fórmula:

$$\text{Conversión (t)} = \left(1 - \frac{\text{contenido del monómero en } t = t}{\text{contenido del monómero en } t = 0}\right) * 100\%$$

15

#### *Determinación del peso molecular mediante GPC*

La GPC se utiliza para determinar el número y el peso molecular promedio en peso ( $M_n$  y  $M_w$ , respectivamente) y el índice de polidispersidad (PDI) de los polímeros. Antes de la inyección, las muestras de polímero se disuelven en THF hasta una concentración de 1-2 mg/ml y se filtran sobre un filtro de PTFE de 13 mm x 0,2 µm, carcasa de PP (Altech). Los análisis de GPC se llevan a cabo utilizando una bomba Waters modelo 510, un detector de índice de refracción modelo 410 (a 40°C) y un detector UV modelo 486 (a 254 nm) en serie. Las inyecciones se realizan mediante un autoinyector Waters modelo WISP 712, utilizando un volumen de inyección de 50 µL. Las columnas utilizadas son una columna PLgel guard (partículas de 5 µm) de 50 x 7,5 mm, seguidas de dos columnas PLgel mixed-C (partículas de 5 µm) de 300 x 7,5 mm a 40°C en serie. Se usó THF como eluyente a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. La calibración se realizó utilizando los estándares de poliestireno (polymer Laboratories,  $M_n = 580$  a  $7,1 \times 10^6$  g/mol). La adquisición y el procesamiento de datos se realizaron utilizando el software Water Millenium32 (v4.0).

20

25

#### *Estructura molecular mediante MALDI-TOF y RMN*

La espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo y desorción mediante láser asistida por matriz (MALDI-TOF-MS) se lleva a cabo en un Voyager DE-STR de Applied Biosystems. La matriz trans-2-[3-(4-terc-butilfenilo)-2-metil-2-propenilideno]malononitrilo (DCTB) se sintetizó según los procedimientos de la literatura. Se añadió trifluoroacetato de potasio (Aldrich, >99%) al poli(carbonato de ciclohexeno) PCHC como agentes de cationización. La matriz se disuelve en THF a una concentración de 40 mg·mL<sup>-1</sup>. La sal de trifluoroacetato de potasio se agregó a THF en concentraciones típicas de 1 mg·mL<sup>-1</sup>. El polímero se disuelve en THF a aproximadamente 1 mg·mL<sup>-1</sup>. En un análisis típico de MALDI-ToF-MS, la matriz, la sal y la solución del polímero se premezclan en una proporción de 10:1:5. Las soluciones premezcladas se colocaron manualmente en el pozo objetivo y se dejaron secar. Los espectros se registraron tanto en el modo lineal como en el modo reflector. El análisis de los datos se realizó utilizando el software DATA EXPLORER versión 4.0 de Applied Biosystems. Además, este software se empleó en combinación con una herramienta de software desarrollada internamente.

30

35

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN (Resonancia Magnética Nuclear de protón) se registran en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los datos se procesaron utilizando la conectividad Hummingbird 7.0. Las muestras se disolvieron en CDCl<sub>3</sub> (100 mg/ml).

#### *Dispersión dinámica de la luz (DLS)*

40

Las mediciones de DLS se realizaron con un aparato DLS de Brookhaven Instruments Corp. que consta de un goniómetro BI-200, un correlacionador digital BI-2030 y un láser de ion Ar (láseres LEXEL) con una longitud de onda de 488 nm. El ángulo de dispersión utilizado para las mediciones es de 90°. Un baño para ajuste de índice de refracción de decalina filtrada rodea la celda de dispersión, y la temperatura se controló a 25°C.

Las mediciones de DLS se pueden usar para las mediciones de conversión durante la polimerización en emulsión.

45

#### *Concentración micelar crítica (cmc) por mediciones de conductividad*

Las cmc-s se determinan midiendo la conductividad de una solución de tensioactivo como una función de la concentración

del tensioactivo. Se obtiene un gráfico que muestra un punto de inflexión que coincide con la concentración micelar crítica (véase la Fig. 2). El gradiente reducido por encima de la cmc se debe al hecho de que todos los iones tensioactivos agregados después de la cmc se incorporan en las micelas, lo que contribuye menos a un aumento en la conductividad de la solución.

5 La invención se explicará ahora mediante los siguientes ejemplos y con referencia a las Figuras 1 y 2 adjuntas.

La Fig. 1 muestra las fórmulas de los bloques de construcción [BB1] y [BB2];

La Fig. 2 muestra un gráfico en el que se representa gráficamente la conductividad de una solución de un compuesto tensioactivo (eje y) contra la concentración de la solución. El punto de inflexión coincide con la concentración micelar crítica de la solución.

#### 10 **Ejemplo comparativo 1: preparación de poli bromo-(tetradecano-dimetilamino-etilmetacrilato)**

El dimetilamino-etilmetacrilato (DMAEMA) se disuelve 3 veces en peso con respecto a la cantidad de DMAEMA de butildiglicol (2,5-dimetil-2,5-di(terc-butilperoxi)hexano). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno bajo agitación durante al menos 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 120°C y cuando esta temperatura alcanzó el 3,7% en peso con respecto a pDMAEMA, se añadió Trigonox®101 como iniciador. La reacción transcurrió durante 2 horas, después de lo cual se añadieron 1,06 veces en peso de 1-bromotetradecano con respecto a la cantidad de pDMAEMA. La reacción transcurrió durante al menos 6 horas a temperatura de reflujo a aproximadamente 160°C.

15

El análisis de <sup>1</sup>H RMN antes y después de la cuaternización confirmó que el 95% de las aminas pendientes estaban cuaternizadas (es decir, la fracción molar de [BB2]<sub>E</sub> en las moléculas fue de 0,95), con base en el multiplete <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> y el multiplete <sub>N</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> de PDMAEMA a 2,6 y 2,2 ppm, respectivamente, los cuales disminuyeron en beneficio de dos nuevas señales: un singulete a 3,1 ppm para los grupos metilo <sub>Np</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y un multiplete a 3,4 ppm para los protones de metileno (<sub>CH<sub>2</sub>Np</sub>CH<sub>2</sub>) de las unidades cuaternizadas.

20

El peso molecular promedio en peso fue de 75,000 g/mol. Se utilizó la calibración universal empleando los parámetros de Mark-Howing, los valores alfa (0,664) y k (0,000148) de pDMAEMA para los homopolímeros pDMAEMA.

#### 25 **Ejemplo comparativo 2: Recubrir un sustrato con una imprimación que comprende el compuesto del ejemplo 1 seguido de un segundo recubrimiento que comprende un látex.**

El compuesto obtenido en el ejemplo 1 se disuelve en agua a una concentración del 30% peso/peso. La solución se aplicó sobre un sustrato (mediante cepillado, pulverización o similar), de manera que se obtuvo un espesor de capa húmeda de aproximadamente 100 μm. Después de secar durante aproximadamente 1 hora, se aplicó un segundo recubrimiento que comprendía un látex de butilmetacrilato (BMA) a base de agua. Durante el secado y curado del recubrimiento, al menos una parte de la imprimación antimicrobiana migró hacia la superficie del recubrimiento, proporcionando así una superficie antimicrobiana.

30

#### **Ejemplo 3: Polimerización en emulsión del metacrilato de butilo utilizando el compuesto del ejemplo 1 como un tensioactivo.**

Una receta para la polimerización en emulsión de BMA que se estabiliza mediante el tensioactivo polimérico sintetizado poli(tetradecanodimetilaminoetilmetacrilato) (pTDMAEMA) con una concentración de 30x mayor que la cmc es como sigue:

35

8,0 gramos (0,056 moles) de BMA destilada, 72,0 gramos (4,0 moles) de H<sub>2</sub>O dionizada, 0,010 gramos (3,51x10<sup>-7</sup> moles) de tensioactivo polimérico sintetizado se mezclan en un reactor de emulsión (100 ml). Después de desgasificar con nitrógeno durante 20 minutos, la mezcla se calentó hasta 80°C. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción estaba a 80°C, se agregaron 0,04 gramos (1,38x10<sup>-4</sup> moles) del iniciador (VA-86). La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 5 horas. Se tomaron alícuotas durante la reacción para seguir la conversión por GC y por análisis gravimétrico y de dispersión dinámica de la luz (DLS).

40

#### **Ejemplo 4: Prueba antimicrobiana.**

Las bacterias se cultivaron en caldo de levadura/dextrosa (Cunliffe *et al.* 1999) a 37°C con aireación a 200 rpm durante 6-8 h. El inóculo de un cultivo durante la noche se transfirió a PBS 0,1 M (aproximadamente 10<sup>11</sup> células ml<sup>-1</sup>) y luego se introdujo en el medio de crecimiento a una dilución de 1:500. Las células bacterianas se centrifugaron a 5160 x g durante 10 min y se lavaron dos veces con agua destilada. Una suspensión bacteriana a una concentración de 10<sup>6</sup> células ml<sup>-1</sup> en agua destilada se pulverizó a una velocidad aproximada de 10 ml min<sup>-1</sup> sobre la superficie de un portaobjetos en una campana extractora. Después de secar durante 2 minutos al aire, el portaobjetos se colocó en una placa de Petri y se añadió agar de crecimiento (agar al 0,7% en el caldo de levadura/dextrosa, se sometió a autoclave y se enfrió a 37°C). La placa de Petri se selló y se incubó a 37°C durante la noche. Las colonias bacterianas crecidas se contaron sobre una caja

50

de luz. La suspensión bacteriana a base de agua se preparó de la siguiente manera: las células bacterianas se centrifugaron a  $5160 \times g$  durante 10 min, se lavaron dos veces con PBS a pH 7, se resuspendieron en el mismo tampón y se diluyeron a  $2 \times 10^6$  células  $\text{ml}^{-1}$ . Se sumergió un portaobjetos en 45 ml de la suspensión y se incubó con agitación a 200 rpm a  $37^\circ\text{C}$  durante 2 h, luego se enjuagó tres veces con PBS estéril y se incubó en él durante 1 h. El portaobjetos se cubrió inmediatamente con una capa de agar de crecimiento sólido (agar al 1,5% en el caldo de levadura/dextrosa, se esterilizó en autoclave, se vertió en una placa de Petri y se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente durante la noche). Después se contaron las colonias bacterianas.

Estas pruebas se realizaron con dos tipos de bacterias, *E. coli* y *Staphylococcus sp.* *E. coli* es una bacteria gram-negativa y *staphylococcus* es una bacteria gram-positiva. En la Tabla 1 se ofrece una descripción general de cada recubrimiento y sus propiedades antimicrobianas.

*Tabla 1: Resumen de la actividad antimicrobiana de los recubrimientos antimicrobianos con diferentes concentraciones de tensioactivo (en % en peso). El peso molecular de todos los tensioactivos es de 15,000 g/mol. El grado de cuaternización de todos los tensioactivos es superior al 95%.*

Recubrimiento	Concentración del tensioactivo (% en peso)	Staphylococcus sp.		E. coli	
		Vivo (%)	Muerto (%)	Vivo (%)	Muerto (%)
BMA SDS (blanco)	2	7,04	92,96	89,02	10,98
BMA pDMTDAEMA	7,5	4,81	95,19	1,22	98,78
BMA pDMTDAEMA	5,0	4,72	95,28	1,52	98,48
BMA pDMTDAEMA	2,5	5,67	94,33	2,97	97,03
BMA pDMTDAEMA	2	6,23	93,77	3,30	96,70
Control negativo (sometido a autoclave)		0,06	99,94	1,57	98,43
Control positivo (solución salina)		95,33	4,67	77,98	22,02

Como se puede ver a partir de la Tabla 1, la cepa estafilocócica se elimina fácilmente en todos los recubrimientos, y se puede concluir que no hay diferencia en la actividad antimicrobiana entre estos recubrimientos sobre la cepa estafilocócica. De hecho, la cepa de *E. coli* muestra una mayor tasa de mortalidad para la muestra control positivo en comparación con la muestra blanco. Todos los recubrimientos que contienen el copolímero antimicrobiano en bloque presentan excelentes propiedades antimicrobianas contra la cepa de *E. coli* utilizada para estos ensayos. La actividad antimicrobiana aumenta al aumentar la concentración.

La Tabla 2 muestra el efecto del peso molecular del compuesto antimicrobiano. Se puede concluir que la actividad antimicrobiana aumenta al aumentar el peso molecular.

Tabla 2: Resumen de la actividad antimicrobiana de los recubrimientos antimicrobianos con diferentes pesos moleculares del tensioactivo. El grado de cuaternización de todos los tensioactivos es superior al 95%. La concentración del tensioactivo en la polimerización en emulsión es del 2,5% en peso.

Recubrimiento	Mw del tensioactivo (g/mol)	Staphylococcus sp.		E. coli	
		Vivo (%)	Muerto (%)	Vivo (%)	Muerto (%)
BMA SDS (blanco)	289	7,04	92,96	89,02	10,98
BMA pDMTDAEMA	35,000	1,81	98,19	1,22	98,78
BMA pDMTDAEMA	20,000	1,72	98,28	1,52	98,48
BMA pDMTDAEMA	15,000	3,67	96,33	2,97	97,03
BMA pDMTDAEMA	7,500	10,23	89,77	7,30	92,70
Control negativo (sometido a autoclave)		0,06	99,94	1,57	98,43
Control positivo (solución salina)		95,33	4,67	77,98	22,02

#### Ejemplo 5: Preparación de poli bromo-(tetradecano-dimetilamino-propilmetacrilamida

La N-(3-(dimetilamino)propil)metacrilamida (DMAPMAA) se disuelve 3 veces en peso con respecto a la cantidad de DMAPMAA de butildiglicol(2,5-dimetil-2,5-di(terc-butilperoxi)hexano). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno bajo agitación durante al menos 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó luego a 140°C y cuando se alcanzó esta temperatura, se añadió el 3,7% en peso de Trigonox®101 con respecto al DMAPMAA, como iniciador. La reacción transcurrió durante 2 horas, después de lo cual se añadieron 1,06 veces en peso de 1-bromotetradecano con respecto a la cantidad de pDMAPMAA. La reacción transcurrió durante, al menos, 5 horas a aproximadamente 180°C.

El análisis de <sup>1</sup>H-RMN antes y después de la cuaternización confirmó que el 95% de las aminas pendientes estaban cuaternizadas (es decir, la fracción molar de [BB2]<sub>A</sub> en las moléculas era de 0,95), con base en el multiplete <sub>CH<sub>2</sub>N</sub> y el multiplete <sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub> de PDMAPMAA a 2,8 y 2,4 ppm, respectivamente, que disminuyeron en beneficio de dos nuevas señales: un singulete a 3,4 ppm para los grupos metilo [<sub>Np(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></sub>] y un multiplete a 3,7 ppm para los protones de metileno (<sub>CH<sub>2</sub>NpCH<sub>2</sub></sub>) de las unidades cuaternizadas.

El peso molecular promedio en peso fue de 47,000 g/mol. Se utilizó la calibración universal empleando los parámetros de Mark-Howing, los valores alfa (0,664) y k (0,000148) de pDMAEMA se utilizaron para los homopolímeros pDMAPMAA.

#### Ejemplo 6: Recubrir un sustrato con una imprimación que comprende el compuesto del ejemplo 4 seguido de un segundo recubrimiento que comprende un látex.

El compuesto obtenido en el ejemplo 5 se disuelve en agua a una concentración del 10% peso/peso. La solución se aplica sobre un sustrato (mediante cepillado, pulverización o similar), de manera que se obtuvo un espesor de capa húmeda de aproximadamente 100 µm. Después de secar durante aproximadamente 1 hora, se aplica un segundo recubrimiento que comprende un látex de butilmetacrilato (BMA) a base de agua. Durante el secado y curado del recubrimiento, al menos una parte de la imprimación antimicrobiana migra hacia la superficie del recubrimiento, proporcionando así una superficie antimicrobiana.

**Ejemplo 7: Polimerización en emulsión de butilmetacrilato utilizando el compuesto del ejemplo 5 como tensioactivo.**

Una receta para la polimerización en emulsión de BMA que se estabiliza con el tensioactivo polimérico sintetizado poli-bromo(tetradecano-dimetilamino-etilmetacrilamida (pTDMAPMAA) con una concentración 50x mayor que la cmc es como sigue:

8,0 gramos (0,056 moles) de BMA destilada, 72,0 gramos (4,0 moles) de H<sub>2</sub>O dionizada, 0,010 gramos (3,51x10<sup>-7</sup> moles) de tensioactivo polimérico sintetizado se mezclan en un reactor de emulsión (100 ml). Después de desgasificar con nitrógeno durante 20 minutos, la mezcla se calentó hasta 80°C. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción estaba a 80°C, se agregaron 0,04 gramos (1.38x10<sup>-4</sup> moles) del iniciador (VA-86). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 3 horas. Se tomaron alícuotas durante la reacción para seguir la conversión por análisis GC y gravimétrico y de dispersión dinámica de la luz (DLS).

**Ejemplo 8: Prueba antimicrobiana.**

Se realizaron pruebas antimicrobianas con el compuesto preparado en el Ejemplo 5 según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

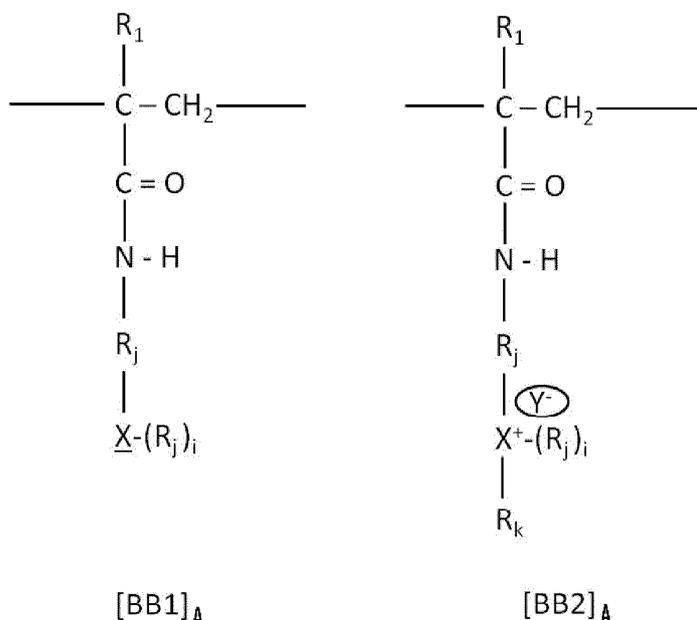
La Tabla 3 muestra que el efecto antimicrobiano de la poli-bromo(tetradecano-dimetilamino-etilmetacrilamida), siendo el tensioactivo, ya es alto (es decir, 98%) a una baja concentración del tensioactivo (2%).

*Tabla 3: Resumen de la actividad antimicrobiana de los recubrimientos antimicrobianos con diferentes concentraciones del tensioactivo (en % en peso). El peso molecular de todos los tensioactivos es de 17,500 g/mol. El grado de cuaternización de todos los tensioactivos es superior al 90%.*

Recubrimiento	Mw del tensioactivo (g/mol)	Staphylococcus sp.		E. coli	
		Vivo (%)	Muerto (%)	Vivo (%)	Muerto (%)
BMA SDS (blanco)	2	8	92	89	11
BMA pDMTDAPMAA	7,5	1	99	1	99
BMA pDMTDAPMAA	5,0	2	98	2	98
BMA pDMTDAPMAA	2,5	2	98	2	98
BMA pDMTDAPMAA	2	2	98	2	98
Control negativo (sometido a autoclave)		0,06	99,94	1,57	98,43
Control positivo (solución salina)		95,33	4,67	77,98	22,02

**REVINDICACIONES**

1. Compuesto que comprende bloques de construcción según las siguientes fórmulas generales:



en donde:

- 5 [BB1]<sub>A</sub> es el bloque de construcción 1;  
[BB2]<sub>A</sub> es el bloque de construcción 2;  
R<sub>1</sub> es H o CH<sub>3</sub>,  
X es un elemento seleccionado de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre;  
i es un número entero que es 2 en el caso de nitrógeno y fósforo y 1 en el caso de oxígeno y azufre;
- 10 R<sub>j</sub> denota grupos que pueden ser iguales o diferentes y comprende un grupo hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;  
R<sub>k</sub> es un grupo hidrocarbilo C<sub>7</sub>-C<sub>50</sub>;  
Y<sup>-</sup> es un ion cargado negativamente;  
y en donde la fracción molar de [BB2]<sub>A</sub> en una molécula del compuesto está entre 0,3 y 1 y el peso molecular promedio en peso del compuesto está entre 1000 y 100.000 g/mol, determinado con GPC.
- 15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sub>k</sub> es un grupo hidrocarbilo C<sub>11</sub>-C<sub>20</sub>.
- 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde la fracción molar de [BB2]<sub>A</sub> en una molécula del compuesto está entre 0,70 y 0,98.
- 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el índice de polidispersidad (PDI) está un intervalo entre 1 y 10.
- 20 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Y<sup>-</sup> se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro.
- 6. Compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene dimetilamino-propil metacrilamida como [BB1]<sub>A</sub> y bromo-(tetradecano-dimetilamino-propilmetacrilamida) como [BB2]<sub>A</sub>, la fracción molar de [BB2]<sub>A</sub> en una molécula del compuesto está entre 0,90 y 1,0 y el peso molecular promedio en peso varía entre 10.000 y 50.000 g/mol, determinado

con GPC.

7. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un disolvente, en donde el disolvente es preferiblemente agua.
- 5 8. Composición según la reivindicación 7, en donde la concentración del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 está por encima de la concentración micelar crítica (cmc).
9. Composición según la reivindicación 8, en donde el compuesto se disuelve en una cantidad entre 1 y 100 veces la concentración micelar crítica.
10. Método para recubrir un sustrato que comprende las etapas de:
- proporcionar un sustrato;
- 10 - aplicar una primera capa de una primera composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un disolvente, en donde el disolvente es preferiblemente agua;
- secar;
  - aplicar una segunda capa de una composición de recubrimiento sobre el sustrato así obtenido.
- 15 11. Método según la reivindicación 10, en donde el grosor de la capa de la primera capa antes del secado está en un intervalo entre 10 y 500  $\mu\text{m}$ .
12. Método según la reivindicación 10 o 11, en donde la composición de recubrimiento comprende una composición de látex que comprende al menos uno de los polímeros seleccionados del grupo que comprende poliestireno, poliacrilato, poli metacrilato, goma natural y derivados de los mismos.
13. Método para preparar una composición de látex, comprendiendo el método las etapas de:
- 20 - proporcionar una primera composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y agua, en donde la concentración del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la primera composición está por encima de la concentración micelar crítica (cmc);
- mezclar la primera composición con un monómero;
  - calentar la mezcla obtenida a una temperatura entre 50°C y 90°C;
- 25 - añadir un iniciador;
- hacer reaccionar durante entre 1 y 10 horas.
14. Método para preparar una composición de látex según la reivindicación 13, en donde el monómero se selecciona de un grupo que comprende estireno, (met)acrilato de butilo.