

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 027**

51 Int. Cl.:

**C09D 163/00** (2006.01)

**B05D 7/14** (2006.01)

**C08G 59/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/US2013/032639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025410**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13828613 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2882818**

54 Título: **Estabilizador y composiciones de recubrimiento del mismo**

30 Prioridad:

**09.08.2012 US 201261681602 P**

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

**23.12.2020**

73 Titular/es:

**SWIMC LLC (100.0%)  
101 West Prospect Avenue  
Cleveland, Ohio 44115, US**

72 Inventor/es:

**NIEDERST, JEFFREY;  
EVANS, RICHARD, H.;  
O'BRIEN, ROBERT, M.;  
ROMAGNOLI, KEVIN;  
VON MAIER, MARK, S.;  
TISHEY, MARY, E. y  
PAULSON, GREGORY, M.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 800 027 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

Estabilizador y composiciones de recubrimiento del mismo

## 5 Campo Técnico

Esta invención se refiere a composiciones de recubrimiento que incluyen una dispersión termoplástica.

## Antecedentes

10 Los recubrimientos convencionales para recipientes pueden derivarse de una formulación curable térmicamente que incluye partículas de un material termoplástico (típicamente polímeros de cloruro de vinilo tales como, por ejemplo, cloruro de polivinilo [PVC]) en un disolvente orgánico. Cuando estos recubrimientos se aplican a un sustrato y se curan, el material termoplástico puede degradarse y decolorarse. Los productos de degradación como, por ejemplo, el ácido clorhídrico (HCl) pueden atacar el sustrato. Para estabilizar el material termoplástico y reducir la degradación, se pueden agregar resinas epoxi a la formulación del recubrimiento. Las resinas añadidas pueden prepararse, por  
15 ejemplo, haciendo reaccionar bisfenol A con un éter poliglicídico de un poliol aromático tal como bisfenol A (comúnmente conocido como BADGE).

El documento US 4,076,764 describe una composición curable por calor que comprende un éter glicídico de un fenol polihídrico que tiene un grupo epoxi adyacente.

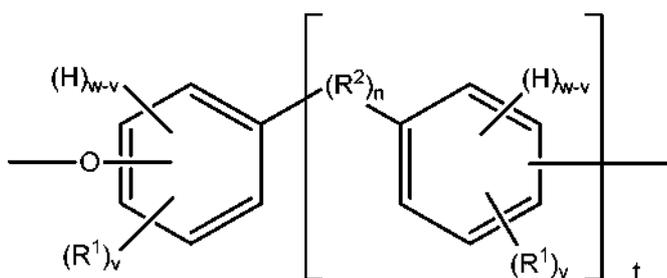
## 20 Sumario

Se busca reducir o eliminar ciertos compuestos a base de bisfenol A comúnmente utilizados para formular recubrimientos en contacto con alimentos.

25 La presente invención proporciona, en un aspecto, una composición de recubrimiento que comprende una dispersión termoplástica; y un estabilizador funcionalizado con grupos epoxi que comprende al menos un grupo final epoxi y un segmento derivado de:

30 (i) un fenol polihídrico que tiene uno o más grupos arilo o heteroarilo en el que cada grupo arilo o heteroarilo incluye un grupo hidroxilo unido al anillo y un grupo sustituyente (por ejemplo, un grupo sustituyente «voluminoso») unido al anillo en una posición orto o meta con respecto al grupo hidroxilo, (ii) un fenol polihídrico que tiene dos o más grupos arilo o heteroarilo unidos por un grupo de enlace polar o por un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons; o (iii) un fenol polihídrico que tiene las características de ambos (i) y (ii), estando la composición sustancialmente libre de fenoles polihídricos que tienen una actividad estrogénica mayor que o igual a la del bisfenol S.  
35

La presente invención proporciona, en otro aspecto, una composición de recubrimiento que comprende una dispersión termoplástica y un estabilizador funcionalizado con grupos epoxi, comprendiendo el estabilizador uno o más segmentos, mostrados en la fórmula (I):  
40



donde:

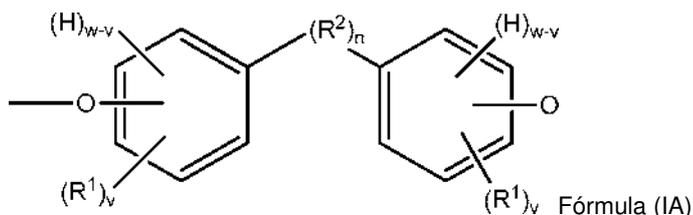
45 H denota un átomo de hidrógeno, si está presente;  
cada  $R^1$  es independientemente un átomo o grupo que tiene un peso atómico de al menos 15 daltons;  
cada  $v$  es independientemente entre 0 y 4, más preferiblemente entre 1 y 4, incluso más preferiblemente entre 2 y 4; con la condición de que, si  $v$  es 0,  $n$  es 1 o los grupos fenileno representados en la fórmula (I) se unen para formar un sistema de anillos fusionados;  
50  $w$  es 4;  
 $R^2$ , si está presente, es un grupo divalente;  
 $n$  es 0 o 1; con la condición de que, si  $n$  es 0, los grupos fenileno representados en la fórmula (I) pueden unirse opcionalmente para formar un sistema de anillos fusionados en cuyo caso  $w$  es 3 y  $v$  es entre 0 y 3;

t es 0 o 1; y

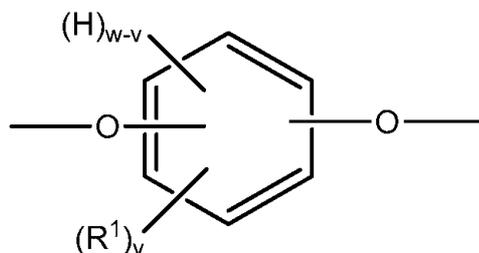
R<sup>2</sup> es un grupo de enlace polar o un grupo de enlace que tiene un peso molecular de 125 daltons, con la condición de que si v es 0 y t es 1;

5 dos o más grupos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> pueden unirse para formar uno o más grupos cíclicos y donde la composición de recubrimiento está preferiblemente sustancialmente libre de fenoles polihídricos que tienen una actividad estrogénica mayor que o igual a la del bisfenol S.

10 Cuando t es 1, el segmento de fórmula (I) es un segmento de fórmula (IA) a continuación:



15 Cuando t es 0, el segmento de fórmula (I) es un segmento de fórmula (IB) a continuación.



Fórmula (IB)

20 La presente invención proporciona, en otro aspecto, un procedimiento para fabricar un sustrato recubierto, que comprende aplicar a al menos una porción de un sustrato metálico una composición de recubrimiento que comprende una dispersión termoplástica y un estabilizador que tiene segmentos mostrados en la fórmula (I), en la que H, R<sup>1</sup> v, w, R<sup>2</sup>, n y t son como se describen para la fórmula (I) anterior.

#### Definiciones

25 En el presente documento se utilizan indistintamente las palabras «un», «uno/a/s», «el/la/los/las», «al menos uno/a» y «uno/a o más». Así, por ejemplo, una composición de recubrimiento que comprende «un» estabilizador puede interpretarse en el sentido de que la composición de recubrimiento incluye «uno o más» estabilizadores.

El término «componente acrílico» incluye cualquier compuesto, polímero o grupo orgánico que contenga ácido de (met)acrilato o monómeros de (met)acrilato, oligómeros, polímeros polimerizables o copolímeros de los mismos.

30 El término «bisfenol» se refiere a un polifenol polihídrico que tiene dos grupos fenileno que incluyen, cada uno, anillos de seis carbonos y un grupo hidroxilo unido a un átomo de carbono del anillo, en el que los anillos de los dos grupos fenileno no tienen ningún átomo en común.

35 El término «comprende» y sus variaciones no tienen un significado limitante cuando estos términos aparecen en la descripción y las reivindicaciones.

El término «reticulante» se refiere a una molécula capaz de formar un enlace covalente entre copolímeros (es decir, polímeros) o entre dos regiones diferentes del mismo copolímero.

40 El término «tapa de apertura fácil» se refiere al extremo de una lata (típicamente la tapa de un envase de alimentos o bebidas) que incluye (i) una porción de apertura frangible (que, en el caso de algunas tapas de latas de bebidas funciona como una boquilla) y (ii) una porción remachada para sujetar una lengüeta de arrastre a la misma con el propósito de abrir la porción de apertura frangible para acceder al producto alojado dentro de una lata o envase.

45 Los términos «actividad estrogénica» o «actividad agonista estrogénica» se refieren a la capacidad de un compuesto para imitar la actividad hormonal a través de la interacción con un receptor de estrógeno endógeno, típicamente un

receptor de estrógeno humano endógeno.

El término «superficie de contacto con alimentos» se refiere a una superficie de un artículo (por ejemplo, un envase de comida o bebida) que está en contacto con, o puede entrar en contacto con un producto comestible o una bebida.

Un grupo que puede ser igual o diferente se conoce como algo «independiente». Se contempla la sustitución en los grupos orgánicos de los compuestos de la presente invención. Como un medio de simplificar el debate y la recitación de cierta terminología utilizada en toda esta aplicación, los términos «grupo» y «fracción» se utilizan para hacer una distinción entre las especies químicas que permiten la sustitución o que pueden ser sustituidas y las que no permiten o no pueden serlo. Por lo tanto, cuando se utiliza el término «grupo» para describir un sustituyente químico, el material químico descrito incluye el grupo no sustituido y ese grupo con átomos de O, N, Si o S, por ejemplo, en la cadena (como en un grupo alcoxi), así como grupos carbonilos u otra sustitución convencional. Cuando el término «fracción» se utiliza para describir un compuesto químico o sustituyente, solo se pretende incluir un material químico no sustituido. Por ejemplo, la expresión «grupo alquilo» pretende incluir no solo los sustituyentes alquilo de hidrocarburos saturados de cadena abierta pura, como el metilo, el etilo, el propilo, el t-butilo y similares, sino también los sustituyentes alquilo que contienen otros sustituyentes adicionales conocidos en la técnica, como el hidroxilo, el alcoxi, el alquilsulfonilo, los átomos de halógeno, el ciano, el nitro, el amino, el carboxilo, etc. Por lo tanto, el «grupo alquilo» incluye grupos de éteres, haloalquilos, nitroalquilos, carboxialquilos, hidroxialquilos, sulfalquilos, etc. Por otra parte, la frase «fracción alquílica» se limita a la inclusión de solo sustituyentes alquílicos de hidrocarburos saturados de cadena abierta pura, como el metilo, el etilo, el propilo, el t-butilo y similares. Tal como se utiliza en el presente documento, el término «grupo» se entiende como una recitación tanto de la fracción particular, como de la clase más amplia de estructuras sustituidas y no sustituidas que incluye la fracción.

El término «móvil», cuando se utiliza con respecto a la composición de un recubrimiento, significa que el compuesto puede ser extraído de la composición del recubrimiento cuando este (típicamente  $\sim 1 \text{ mg/cm}^2$ ) se expone a un medio de prueba para algún conjunto definido de condiciones, dependiendo del uso final. Un ejemplo de estas condiciones de prueba es la exposición del recubrimiento curado a acetonitrilo de grado HPLC durante 24 horas a 25 °C.

El término «activado», cuando se utiliza en el contexto de un recubrimiento aplicado sobre una superficie o sustrato, incluye ambos recubrimientos aplicados directa o indirectamente a la superficie o sustrato.

De este modo, por ejemplo, un recubrimiento aplicado a una capa de imprimación que recubre un sustrato constituye un recubrimiento aplicado sobre el sustrato.

Como se utiliza en el presente documento, el término «grupo orgánico» significa un grupo de hidrocarburos (con elementos opcionales distintos del carbono e hidrógeno, como oxígeno, nitrógeno, azufre y silicio) que se clasifica como un grupo alifático, un grupo cíclico o una combinación de grupos alifáticos y cíclicos (por ejemplo, grupos alarilo y aralquilo). El término «grupo alifático» significa un grupo de hidrocarburos saturados o insaturados, lineales o ramificados. Este término se utiliza para englobar grupos alquilo, alqueno y alquino, por ejemplo. El término «grupo alquilo» significa un grupo de hidrocarburos saturado lineal o ramificado que incluye, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, heptilo, dodecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo y similares. El término «grupo alqueno» significa un grupo de hidrocarburos insaturado, lineal o ramificado, con uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, como un grupo vinilo). El término «grupo cíclico» significa un grupo de hidrocarburos de anillo cerrado que se clasifica como un grupo alicíclico o un grupo aromático, ambos de los cuales pueden incluir heteroátomos. El término «grupo alicíclico» significa un grupo de hidrocarburos cíclico que tiene propiedades similares a las de los grupos alifáticos.

El término «organosol» se refiere a una dispersión de partículas termoplásticas en un vehículo líquido que incluye un disolvente orgánico o una combinación de un disolvente orgánico y un plastificante.

El término «fenileno», como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de arilo de seis átomos de carbono (por ejemplo, como en un grupo benceno) que puede tener cualquier grupo sustituyente (que incluye, por ejemplo, átomos de halógeno, átomos de oxígeno, grupos hidrocarbonados, grupos hidroxilo y similares). De este modo, por ejemplo, los siguientes grupos arilo son cada uno de los anillos de fenileno:  $-\text{C}_6\text{H}_4-$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-$ , and  $-\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}-$ .

Asimismo, por ejemplo, cada uno de los anillos de arilo de un grupo naftaleno es un anillo de fenileno.

El término «plastisol» se refiere a una dispersión de partículas termoplásticas en un plastificante.

El término «monofenol polihídrico» se refiere a un fenol polihídrico que (i) incluye un grupo arilo o heteroarilo (más típicamente un grupo fenileno) que tiene, al menos, dos grupos hidroxilo unidos al anillo arilo o heteroarilo y (ii) no

incluye ningún otro anillo arilo o heteroarilo que tenga un grupo hidroxilo unido al anillo. El término «monofenol dihídrico» se refiere a un monofenol polihídrico que solo incluye dos grupos hidroxilos unidos al anillo arilo o heteroarilo.

5 El término «fenol polihídrico» se refiere, en general, a cualquier compuesto que tenga uno o más grupos arilo o heteroarilo (más típicamente uno o más grupos fenileno) y, al menos, dos grupos hidroxilo unidos a un mismo o diferente anillo arilo o heteroarilo. De este modo, por ejemplo, tanto la hidroquinona como el 4,4'-bifenol se consideran fenoles polihídricos. Como se utiliza en el presente documento, los fenoles polihídricos tienen típicamente seis átomos de carbono en un anillo de arilo, aunque se contempla que se puedan usar grupos arilo o heteroarilo que tengan anillos de otros tamaños.

10 El término «polifenol polihídrico» (que incluye bisfenoles) se refiere a un fenol polihídrico que incluye dos o más grupos arilo o heteroarilo que tienen, cada uno, al menos un grupo hidroxilo unido al anillo arilo o heteroarilo.

15 Los términos «preferido/a/s» y «preferiblemente» se refieren a realizaciones de la invención que pueden proporcionar ciertos beneficios, bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, también se pueden preferir otras realizaciones, en la misma u otras circunstancias. Además, la recitación de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no pretende excluir otras realizaciones del alcance de la invención.

20 El término «sustancialmente libre», cuando se utiliza con respecto a una composición que puede contener un compuesto móvil particular, significa que la composición de recubrimiento contiene menos de 1000 partes por millón (ppm) del compuesto móvil mencionado. El término «esencialmente libre», cuando se utiliza con respecto a una composición que puede contener un compuesto móvil particular, significa que la composición de recubrimiento contiene menos de 100 partes por millón (ppm) del compuesto móvil mencionado. El término «esencialmente completamente libre», cuando se utiliza con respecto a una composición que puede contener un compuesto móvil particular, significa que la composición de recubrimiento contiene menos de 5 partes por millón (ppm) del compuesto móvil mencionado.

30 El término «completamente libre», cuando se utiliza con respecto a una composición que puede contener un compuesto móvil particular, significa que la composición de recubrimiento contiene menos de 20 partes por millón (ppm) del compuesto móvil mencionado. Si las frases anteriormente mencionadas se utilizan sin el término «móvil» (por ejemplo, «sustancialmente libre de compuesto BPA»), entonces las composiciones de la presente invención contienen menos que la cantidad anteriormente mencionada del compuesto si el compuesto es móvil en el recubrimiento o está unido a un constituyente del recubrimiento.

35 El término «dispersión termoplástica» se refiere a una dispersión de partículas (por ejemplo, partículas de polímero de cloruro de vinilo) en un vehículo líquido.

40 El término «fenol dihídrico mejorado» se refiere a un fenol polihídrico capaz de participar en una reacción con el poliepóxido de un fenol polihídrico para acumular peso molecular y formar preferiblemente un polímero.

El término «organosol de vinilo» se refiere a una dispersión de polímeros de cloruro de vinilo (preferiblemente polímeros de cloruro de vinilo de alto peso molecular) en un vehículo líquido.

45 También aquí, las recitaciones de intervalos numéricos por puntos finales incluyen todos los números subsumidos dentro de ese rango (por ejemplo, 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5 y similares).

#### Descripción detallada

50 Se ha descrito un estabilizador, así como las composiciones de recubrimiento que contienen el estabilizador. Preferiblemente, el estabilizador ayuda a retener las características de recubrimiento deseadas (por ejemplo, flexibilidad, adherencia y similares) según se han medido en los procedimientos de prueba que se examinan a continuación. Más preferiblemente, el estabilizador es un material que es capaz de prevenir o reducir la degradación de un material termoplástico en las composiciones de recubrimiento descritas o un recubrimiento curado de las mismas. Incluso más preferiblemente, el estabilizador puede ayudar a retener las características de recubrimiento deseadas y prevenir o reducir la degradación del material termoplástico, pero debe entenderse que no necesariamente tiene que realizar ambas cosas. Los estabilizadores pueden incluir monómeros, oligómeros y polímeros de los fenoles polihídricos descritos.

60 El estabilizador es preferiblemente sustancialmente libre o completamente libre de uno o más o todo del bisfenol A, bisfenol F, bisfenol S, y epóxido, productos de reacción de diepóxido del mismo, teniendo actividad de agonista de estrógeno para un receptor de estrógeno humano mayor que o igual al del bisfenol S, mayor que o igual al del 4,4'-(propano-2,2-diil)bis(2,6- dibromofenol), o mayor que o igual al del ácido 2,2-bis(4-hidroxifenil)propanoico.

En realizaciones preferidas, el estabilizador está sustancialmente libre, más preferiblemente esencialmente libre, incluso más preferiblemente esencialmente completamente libre, y óptimamente completamente libre de monómeros de bisfenol y productos de reacción de epóxido de los mismos. En algunas realizaciones, el estabilizador está sustancialmente libre, más preferiblemente completamente libre, de cualquier polifenol polihídrico ligado o un epóxido del mismo.

La composición de recubrimiento descrita incluye una dispersión termoplástica (es decir, partículas termoplásticas en un vehículo líquido) y preferiblemente un estabilizador funcionalizado con grupos epoxi o más preferiblemente un estabilizador con segmentos como se muestra en la fórmula (I). En algunas realizaciones, el estabilizador puede incluir un polímero hecho de segmentos de fórmula (I). En las realizaciones preferidas, el estabilizador puede ser un polímero de poliéter. La composición de recubrimiento descrita es adecuada para poner en contacto productos alimenticios o bebidas.

Son ejemplos de materiales termoplásticos adecuados las poliolefinas halogenadas, que incluyen, por ejemplo, copolímeros y homopolímeros de cloruro de vinilo, fluoruro de vinilideno, policloropreno, policloroisopreno, policlorobutileno y sus combinaciones. El PVC es un material termoplástico particularmente preferido. El material termoplástico tiene, preferiblemente, un peso molecular medio en número ( $M_n$ ) de aproximadamente 40 000 a aproximadamente 300 000; más preferiblemente de aproximadamente 75 000 a aproximadamente 200 000; y aún más preferiblemente de aproximadamente 100 000 a aproximadamente 150 000.

En las aplicaciones que implican recubrimientos de envases, se utilizan preferiblemente partículas termoplásticas con grado de dispersión, en las que el diámetro de las partículas oscila preferiblemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5 micrones. Sin embargo, se pueden utilizar otros tamaños de partículas, por ejemplo, partículas termoplásticas con grado de no dispersión que oscilan entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 micras.

Las composiciones de recubrimiento pueden incluir al menos un 10, al menos un 15, o al menos un 20 % en peso de material termoplástico (preferiblemente en forma de partículas), en función del peso total no volátil de la composición de recubrimiento. Las composiciones de recubrimiento también pueden incluir, por ejemplo, menos de aproximadamente el 80, menos de aproximadamente el 70 y menos de aproximadamente el 65 % en peso de material termoplástico, en función del peso no volátil total de la composición de recubrimiento.

El material termoplástico puede dispersarse en un vehículo líquido para formar una dispersión termoplástica. Son ejemplos de vehículos líquidos adecuados los disolventes orgánicos, los plastificantes o las mezclas de los mismos. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes polares como las cetonas (por ejemplo, MIBK y DIBK), éteres de glicol, alcoholes, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso elegir un disolvente que pueda hinchar las partículas termoplásticas para ayudar a aumentar la viscosidad o ambas. Los vehículos preferidos tienen suficiente volatilidad para evaporarse sustancialmente de la composición de recubrimiento durante el procedimiento de curado.

La composición de recubrimiento descrita puede, por ejemplo, incluir al menos aproximadamente el 20, preferiblemente al menos aproximadamente el 40, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 45 % en peso de los sólidos, en función del peso no volátil total de la composición de recubrimiento. La composición de recubrimiento descrita puede, por ejemplo, incluir menos de aproximadamente el 95, preferiblemente menos de aproximadamente el 80, y más preferiblemente menos de aproximadamente el 75 % en peso de los sólidos, en función del peso no volátil total de la composición de recubrimiento.

La composición de recubrimiento descrita incluye preferiblemente al menos aproximadamente el 20, preferiblemente al menos aproximadamente el 30, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 35 % en peso del vehículo portador, en función del peso total de la composición de recubrimiento. La composición de recubrimiento descrita incluye preferiblemente menos de aproximadamente el 65, preferiblemente menos de aproximadamente el 60, y más preferiblemente menos de aproximadamente el 55 % en peso del vehículo portador, en función del peso total de la composición de recubrimiento.

En algunas realizaciones, la composición de recubrimiento descrita es un plastisol. Son ejemplos de plastificantes adecuados los fosfatos, los adipatos, los sebáceos, los aceites epoxidados, los poliésteres y combinaciones de los mismos.

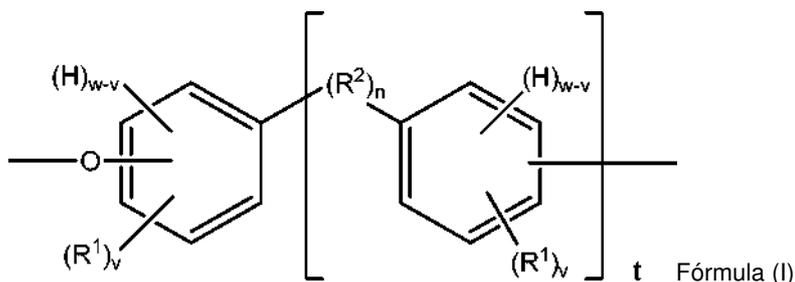
El estabilizador descrito no incluye preferiblemente ninguna unidad estructural derivada o que pueda derivarse de los polifenoles fenólicos bisfenol A («BPA»), bisfenol F («BPF») o bisfenol S («BPS»), y preferiblemente no incluye ninguna unidad estructural derivada o que pueda derivarse de una reacción de tales fenoles polihídricos con un diepóxido (es decir, unidades estructurales derivadas de BADGE). Más preferiblemente, el estabilizador no incluye ninguna unidad estructural derivada o que pueda derivarse de un fenol polihídrico que tenga una actividad agonista

estrogénica mayor que o igual a la del BPS. Incluso más preferiblemente, el estabilizador no incluye (es decir, está sustancialmente libre o completamente libre de) ninguna unidad estructural derivada de o que pueda derivarse de un fenol poliédrico que tenga una actividad agonista estrogénica mayor que la del 4,4'-(propano-2,2-diil)bis(2,6-dibromofenol). De manera óptima, el estabilizador no incluye ninguna unidad estructural derivada o que pueda derivarse de un fenol polihídrico que tenga una actividad agonista estrogénica mayor que la del ácido 2,2-bis(4-hidroxifenil)propanoico. Y en otras realizaciones, el estabilizador es sustancialmente libre, más preferiblemente completamente libre, de monómeros de bisfenol ligados y epóxidos de los mismos.

Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que es menos probable que un fenol polihídrico exhiba una actividad agonista estrogénica apreciable si la estructura química del compuesto es suficientemente diferente de la de los compuestos que tienen actividad estrogénica, como el dietilestilbestrol. Las estructuras de los compuestos fenólicos polihídricos preferidos, como se tratará más adelante, son lo suficientemente diferentes como para que los compuestos no se unan y activen un receptor de estrógeno humano. Estos compuestos preferidos son, en algunos casos, al menos aproximadamente 6 o más órdenes de magnitud menos activos que el dietilestilbestrol (por ejemplo, cuando se evalúa el efecto de los agonistas estrogénicos utilizando un ensayo *in vitro* como el ensayo de proliferación celular MCF-7 que se examina más adelante). Sin estar limitado por la teoría, se cree que dicha disimilitud estructural deseable puede introducirse a través de una o más características estructurales, incluida cualquier combinación adecuada de las mismas. Por ejemplo, se cree que una o más de las siguientes características estructurales pueden utilizarse para lograr esa disimilitud estructural:

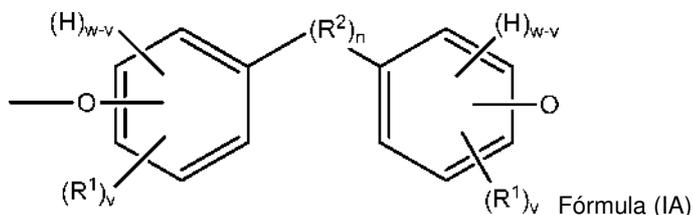
- impedimento estérico (por ejemplo, en relación con uno o más hidroxifenoles),
- peso molecular que está dispuesto en un espacio tridimensional de modo que: (i) el compuesto no encaja, o no encaja fácilmente, en el sitio activo de un receptor de estrógeno humano o (ii) la configuración estructural interfiere con la activación del receptor de estrógeno humano una vez dentro del sitio activo, y
- la presencia de grupos polares.

En una realización, el estabilizador incluye uno o más segmentos de fórmula (I):

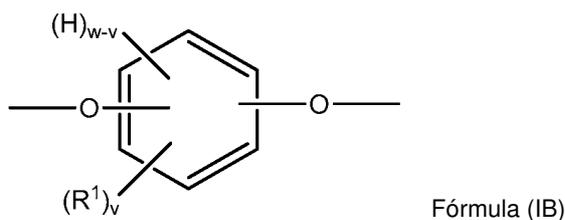


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $n$  y  $t$  son como se han descrito anteriormente para la fórmula (I).

Cuando  $t$  es 1, el segmento de fórmula (I) es un segmento de fórmula (IA) a continuación:



Cuando  $t$  es 0, el segmento de fórmula (I) es un segmento de fórmula (IB) a continuación:



Los segmentos de cada una de las fórmulas (IA) e (IB) pueden incluir opcionalmente uno o más grupos adicionales de fenileno u otros grupos de arilo o heteroarilo además de los representados. Como se muestra en la anterior fórmula (I), el segmento incluye al menos un grupo de fenileno cuando  $t$  es 0 (ilustrado en la fórmula [IB]) e incluye al menos dos grupos de fenileno cuando  $t$  es 1 (ilustrado en la fórmula [IA]). Aunque actualmente se prefieren los grupos arilo que tienen un anillo aromático de seis carbonos, se contempla que cualquier otro grupo arilo o heteroarilo adecuado puede utilizarse en lugar de los grupos de fenileno representados en la fórmula (I). Como se muestra en la fórmula (I) anterior, los grupos sustituyentes (es decir,  $-O-$ , H,  $R^1$  y  $R^2$ ) de cada grupo fenileno pueden situarse en cualquier posición del anillo con respecto a los demás, aunque, en las realizaciones preferidas, al menos un  $R^1$  se sitúa en el anillo inmediatamente adyacente al átomo de oxígeno. En otras realizaciones en las que se utilizan otros grupos arilo o heteroarileno en lugar de los grupos fenileno representados en la fórmula (I), se contempla que lo mismo sería válido para los grupos sustituyentes de tales otros grupos arilo o heteroarileno.

En realizaciones preferidas,  $R^1$  está unido al anillo de fenileno en un átomo de carbono inmediatamente adyacente al átomo de carbono al que está unido el átomo de oxígeno representado. En otras palabras,  $R^1$  se encuentra preferiblemente en una posición orto en el anillo en relación con el átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, un  $R^1$  se encuentra inmediatamente adyacente al oxígeno a ambos lados. Es decir, en algunas realizaciones, un  $R^1$  se encuentra en cada posición orto del anillo en relación con el átomo de oxígeno. Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que la colocación de uno o más grupos  $R^1$  en una posición orto con respecto al átomo de oxígeno representado en la fórmula (I) puede ser beneficiosa, por ejemplo, en el caso de que el monómero utilizado para hacer el segmento de fórmula (I) no reaccione completamente en el estabilizador. Tal monómero sin reaccionar podría ser potencialmente móvil. Los beneficios de  $R^1$  en lo que respecta a la ausencia de actividad estrogénica apreciable en algunos de esos posibles compuestos móviles se analizan con mayor detalle a continuación.

Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que es menos probable que un compuesto de fenol polihídrico exhiba una actividad estrogénica apreciable si el uno o más grupos hidroxilo presentes en cada anillo arilo (típicamente los grupos hidroxilo fenólicos) se ven impedidos estéricamente por uno o más otros sustituyentes del anillo arilo, en comparación con un compuesto de fenol polihídrico similar que tiene átomos de hidrógeno presentes en cada posición orto. Se cree que puede ser preferible tener grupos sustituyentes situados en cada posición orto con respecto a los grupos hidroxilo antes mencionados a fin de proporcionar un efecto estérico óptimo para reducir la accesibilidad o la reactividad del grupo hidroxilo, o ambas cosas. Si bien se prefiere colocar los grupos sustituyentes en una o ambas posiciones orto, un grupo o grupos sustituyentes suficientemente «voluminosos» situados en una o ambas posiciones meta también puede proporcionar el efecto deseado.

Los grupos  $R^1$  preferidos son suficientemente «voluminosos» para proporcionar un nivel adecuado de impedimento estérico a fin de que los grupos hidroxilo mencionados anteriormente logren el efecto deseado. Para evitar cualquier ambigüedad, el término «grupo», cuando se utiliza en el contexto de los grupos  $R^1$ , se refiere a átomos individuales (por ejemplo, un átomo de halógeno) o a moléculas (por ejemplo, dos o más átomos). Los constituyentes químicos óptimos, el tamaño o la configuración (es decir, lineales, ramificados y similares) de uno o más grupos  $R^1$  pueden depender de diversos factores, que incluyen, por ejemplo, la posición del grupo  $R^1$  en el grupo arilo.

Los segmentos preferidos de fórmula (I) incluyen uno o más grupos  $R^1$  que tienen un peso atómico de al menos 15 daltons. En algunas realizaciones, los segmentos de fórmula (I) incluyen uno o más grupos  $R^1$  que tienen un peso atómico de al menos 25, al menos 40 o al menos 50. Si bien el tamaño máximo adecuado de  $R^1$  no está particularmente limitado, típicamente será inferior a 500 daltons, más típicamente inferior a 100 daltons, e incluso más típicamente inferior a 60 daltons. Los ejemplos no limitantes de grupos  $R^1$  incluyen grupos que tienen al menos un átomo de carbono (es decir, grupos orgánicos), átomos de halógeno, grupos que contienen azufre o cualquier otro grupo adecuado que preferiblemente sea sustancialmente no reactivo con un grupo epoxi.

En las realizaciones actualmente preferidas, uno o más grupos  $R^1$  de cada grupo fenileno incluye al menos un átomo de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.  $R^1$  será típicamente un grupo de hidrocarburos saturados o insaturados, más típicamente saturados, que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos además de los átomos de carbono o hidrógeno, por ejemplo, N, O, S, Si, un átomo de halógeno, y similares. Los ejemplos de grupos de hidrocarburos adecuados pueden incluir grupos sustituyentes o no sustituyentes que incluyen grupos alquilo (por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo y similares, incluidos sus isómeros), grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos alicíclicos, grupos arilo, o combinaciones de los mismos.

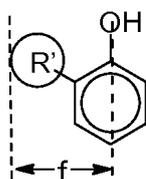
En ciertas realizaciones preferidas, cada grupo fenileno representado en la fórmula (I) incluye al menos un grupo alquilo  $R^1$ . Como se ha señalado anteriormente, puede utilizarse cualquier isómero adecuado. De este modo, por ejemplo, puede utilizarse un grupo butilo lineal o un isómero ramificado como un grupo isobutilo o un grupo terc-butilo. En una realización, un grupo terc-butilo (y más preferiblemente una fracción terc-butilo) es un grupo  $R^1$  preferido.

Como se ha mencionado anteriormente, se contempla que  $R^1$  pueda incluir uno o más grupos cíclicos. Asimismo,  $R^1$  puede formar un grupo cíclico o policíclico con uno o más otros grupos  $R^1$  o  $R^2$  o ambos.

5 En algunas realizaciones, uno o ambos grupos fenileno representados en la fórmula (I) incluyen un grupo  $R^1$  que es un átomo de halógeno en posición orto con respecto al átomo de oxígeno, más preferiblemente un halógeno con mayor peso molecular como el bromo o el yodo. Sin embargo, en realizaciones preferidas, el segmento de fórmula (I) no incluye ningún átomo de halógeno. Además, en realizaciones actualmente preferidas, el estabilizador que incluye uno o más segmentos de fórmula (I) está preferiblemente libre de átomos de halógeno.

10 En algunas realizaciones, se selecciona un  $R^1$  adecuado y se coloca en la posición orto de manera que un ancho «f» medido de forma perpendicular desde una línea central del grupo fenileno (u otro grupo arilo adecuado) hasta la máxima extensión exterior del volumen de van der Waals de  $R^1$  (correspondiente al radio del radio de van der Waals de  $R^1$ ) sea mayor que aproximadamente 4,5 angstroms. Esta medición de la anchura puede determinarse mediante un cálculo teórico utilizando un programa informático de modelado molecular apropiado y que se ilustra a continuación.

15

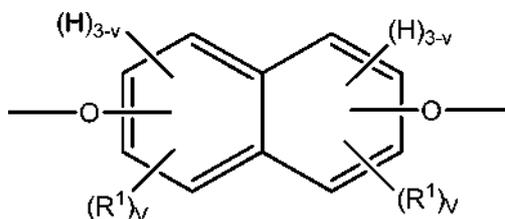


20 Como se ha ilustrado anteriormente, la línea central del grupo fenileno representado incluye el átomo de carbono al que se une el grupo fenol-hidroxilo y el átomo de carbono en la posición para. Por ejemplo, si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que es generalmente conveniente que  $f$  sea mayor que unos 4,5 angstroms si  $R^2$  es un grupo  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ . En algunas realizaciones, se puede seleccionar y colocar  $R^1$  en una posición orto de manera que  $f$  sea inferior a unos 4,5 angstroms. Por ejemplo, si  $R^2$  es un puente de metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) entonces, en algunas realizaciones,  $R^1$  puede seleccionarse y colocarse de tal manera que  $f$  sea inferior a unos 4,5 angstroms. Por ejemplo, se cree que este es el caso de ciertos segmentos preferidos de fórmula (I) derivados de, por ejemplo, 4,4'-metileno-bis(2,6-dimetilfenol).

25

$R^2$  está presente o ausente en el segmento de fórmula (IA) dependiendo de si  $n$  es 0 o 1. Cuando  $R^2$  está ausente en el segmento de fórmula (IA), o bien (i) un átomo de carbono de un anillo de fenileno se une mediante enlaces covalentes a un átomo de carbono del otro anillo de fenileno (lo que ocurre cuando  $w$  es 4) o (ii) los grupos fenileno representados en la fórmula (IA) se unen para formar un sistema de anillos fusionados (lo que ocurre cuando  $w$  es 3 y los dos grupos fenileno están muy fusionados). En algunas realizaciones,  $R^2$  (o el enlace covalente entre anillos si  $R^2$  está ausente) está preferiblemente unido a al menos uno, y más preferiblemente a ambos, anillos de fenileno en una posición para (por ejemplo, la posición 1,4) con respecto al átomo de oxígeno representado en la fórmula (IA). A continuación, se representa una realización del segmento de fórmula (IA), en la que  $n$  es 0,  $w$  es 3 y  $v$  es independientemente entre 0 y 3, de manera que los dos grupos fenileno se han unido para formar un grupo naftaleno.

35



40  $R^2$  puede ser cualquier grupo divalente adecuado que incluya, por ejemplo, grupos que contengan carbono (que pueden incluir opcionalmente heteroátomos tales como, por ejemplo, N, O, P, S, Si, un átomo de halógeno y similares), grupos que contengan azufre (incluidos, por ejemplo, un átomo de azufre, un grupo sulfonilo ( $-\text{S}(\text{O})-$ ), un grupo sulfonilo ( $-\text{S}(\text{O})_2-$ ) y similares), grupos que contengan oxígeno (incluidos, por ejemplo, un átomo de oxígeno, un grupo cetona y similares), grupos que contengan nitrógeno, o una combinación de los mismos.

45 En realizaciones preferidas del segmento de fórmula (IA),  $R^2$  está presente y es típicamente un grupo orgánico que contiene menos de aproximadamente 15 átomos de carbono, y aún más típicamente 1 o 4-15 átomos de carbono. En algunas realizaciones,  $R^2$  incluye 8 o más átomos de carbono.  $R^2$  será típicamente un grupo de hidrocarburos

saturados o insaturados, más típicamente un grupo alquilo divalente saturado, y más preferiblemente un grupo alquilo que no restrinja el movimiento de los grupos fenileno conectados en una orientación similar a la del dietilestilbestrol o dienestrol. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede incluir uno o más grupos cíclicos, que pueden ser aromáticos o alicíclicos y pueden incluir opcionalmente heteroátomos. Los uno o más grupos cíclicos opcionales de R<sup>2</sup> pueden estar  
 5 presentes, por ejemplo, (i) en una cadena que conecte los dos grupos fenileno representados en la fórmula (IA), (ii) en un grupo colgante unido a una cadena que conecte los dos grupos fenileno, o en ambas (i) y (ii).

El peso atómico del grupo R<sup>2</sup>, si está presente, puede ser cualquier peso atómico adecuado. Normalmente, sin embargo, R<sup>2</sup> tiene un peso atómico de menos de unos 500 daltons, menos de unos 400 daltons, menos de unos  
 10 300 daltons, o menos de unos 250 daltons.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> incluye un átomo de carbono que está unido a un átomo de carbono de cada uno de los grupos fenileno representados en la fórmula (I). Por ejemplo, R<sup>2</sup> puede tener una estructura de fórmula –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)–, donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo orgánico,  
 15 un grupo que contiene azufre, un grupo que contiene nitrógeno o cualquier otro grupo adecuado que sea preferiblemente sustancialmente no reactivo con un grupo epoxi, y donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden unirse opcionalmente para formar un grupo cíclico.

En algunas realizaciones, al menos uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente ambos R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son átomos de hidrógeno. En una realización preferida, R<sup>2</sup> es un grupo metileno divalente (–CH<sub>2</sub>–). Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que en general puede ser conveniente evitar el uso de un grupo R<sup>2</sup> en el que cada uno de los R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son grupos metilo (–CH<sub>3</sub>). También puede ser generalmente conveniente evitar el uso de un grupo R<sup>2</sup> en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se unen para formar un grupo ciclohexilo monocíclico.

También se considera conveniente, en general, evitar el uso de cualquiera de las siguientes estructuras insaturadas «restringidas» (i) o (ii) como R<sup>2</sup>: (i) –C(R<sup>9</sup>)=C(R<sup>9</sup>)– o (ii) –C(=C(R<sup>10</sup>)<sub>y</sub>)–C(=C(R<sup>10</sup>)<sub>y</sub>)–, donde y es 1 o 2 y cada uno de R<sup>9</sup> or R<sup>10</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo orgánico o un grupo monovalente. Por ejemplo, las siguientes estructuras insaturadas (i) y (ii) se evitan preferiblemente como R<sup>2</sup>: (i) –C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)– y (ii) –C(=CHCH<sub>3</sub>)-C(=CHCH<sub>3</sub>)–.  
 25

Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que un grupo R<sup>2</sup> de bajo peso atómico como, por ejemplo, –CH<sub>2</sub>– (14 daltons), puede ayudar a evitar la actividad estrogénica. En algunas realizaciones donde R<sup>2</sup> es un grupo –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)–, puede ser conveniente que R<sup>2</sup> tenga un peso atómico de menos de 42 daltons o menos de 28 daltons. También se cree que un R<sup>2</sup> de peso atómico adecuadamente alto puede ayudar a interferir con la capacidad de un fenol dihidrico para funcionar como agonista de un receptor de estrógeno humano. En algunas realizaciones donde R<sup>2</sup> es un grupo –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)–, puede ser conveniente que R<sup>2</sup> tenga un peso atómico que sea mayor que aproximadamente: 125, 150, 175 o 200 daltons. A modo de ejemplo, se ha determinado que un compuesto de fenol polihídrico es apreciablemente no estrogénico y que: (a) no está «impedido» (es decir, no tiene sustituyentes orto; v = 0) y (b) tiene un grupo R<sup>2</sup> en la forma de –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)– con un peso atómico superior a 200 daltons.  
 35

Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, los grupos R<sup>2</sup> preferidos incluyen grupos divalentes que promueven que la orientación de un compuesto de fenol polihídrico en una configuración tridimensional que es suficientemente diferente del 17β-estradiol u otros compuestos (por ejemplo, dietilestilbestrol) que tienen actividad estrogénica. Por ejemplo, si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que la presencia de R<sup>2</sup> como puente de metileno no sustituido (–CH<sub>2</sub>–) puede contribuir a la reducción o eliminación de la actividad estrogénica. También se contempla que un único puente de metileno sustituido que tenga un hidrógeno unido al átomo central de carbono del puente de metileno –C(R<sup>7</sup>)(H)–; véase, por ejemplo, el grupo R<sup>2</sup> del 4,4'-butilidenbis(2-t-butil-5-metilfenol) también puede contribuir a ese efecto beneficioso, aunque tal vez en menor medida.  
 45

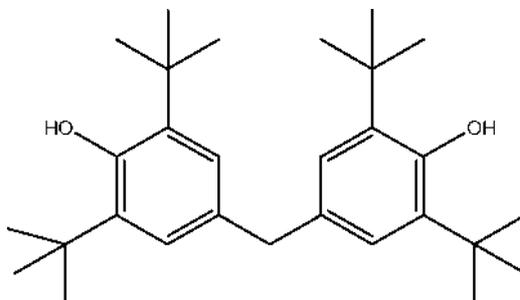
En algunas realizaciones, R es de fórmula –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)–, en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forman un anillo que incluye uno o más heteroátomos. En una de tales realizaciones, el anillo formado por R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> incluye, además, uno o más grupos cíclicos adicionales tales como, por ejemplo, uno o más grupos arilo cíclicos (por ejemplo, dos anillos de fenileno).  
 50

En una realización, R<sup>2</sup> es de fórmula –C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)–, donde al menos uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forma un anillo con un R<sup>1</sup> del grupo fenileno representado. En una de tales realizaciones, cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> forma dicho anillo con un grupo fenileno representado diferente.  
 55

El átomo de oxígeno de un anillo de fenileno representado en la fórmula (I) se puede colocar en el anillo en cualquier posición con respecto a R<sup>2</sup> (o respecto al otro anillo de fenileno si R<sup>2</sup> está ausente). En algunas realizaciones, el átomo de oxígeno (que es preferiblemente un oxígeno de éter) y R<sup>2</sup> se encuentran en posiciones para uno respecto al otro. En otras realizaciones, el átomo de oxígeno y R<sup>2</sup> pueden estar colocados en orto o meta entre sí.  
 60

En realizaciones preferidas, los grupos fenileno sustituidos de fórmula (I) son simétricos entre sí. Dicho de otro modo, los grupos fenileno sustituidos se forman preferiblemente a partir del mismo compuesto de fenol, resultando así en los mismos grupos sustituyentes en cada anillo colocados en las mismas posiciones del anillo. A continuación, se proporciona un ejemplo de un compuesto que tiene grupos fenileno simétricos.

5



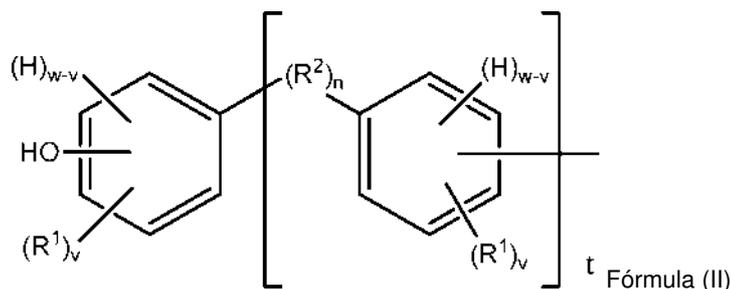
A continuación, se proporciona un ejemplo de un compuesto que tiene grupos fenileno que no son simétricos, en el que un grupo metilo se encuentra en una posición meta en un anillo y en una posición orto en el otro.

10

En realizaciones preferidas, el estabilizador descrito incluye una pluralidad de segmentos de fórmula (I), los cuales se dispersan preferiblemente a través de una cadena principal del polímero, más preferiblemente una cadena principal de poliéter. En realizaciones preferidas, los segmentos de fórmula (I) constituyen una porción sustancial de la masa total del estabilizador.

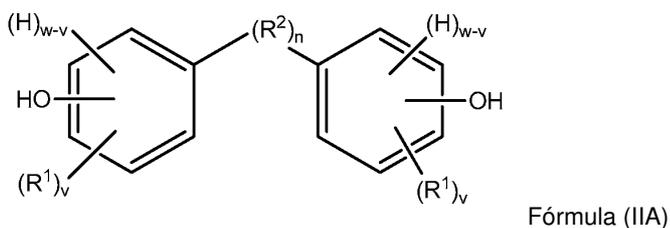
15

El estabilizador puede derivarse del compuesto de fenol polihídrico representado en la fórmula (II) a continuación, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $v$ , y  $w$  son como en la fórmula (I):



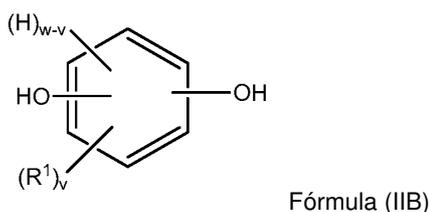
20

Cuando  $t$  es 1, el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (IIA) siguiente:



25

Cuando  $t$  es 0, el compuesto de fórmula (II) es de fórmula (IIB) siguiente:



Son ejemplos de compuestos de monofenoles dihídricos de fórmula (IIB) el catecol y los catecoles sustituidos (por ejemplo, 3-metilcatecol, 4-metilcatecol, 4-terc-butilcatecol, y similares); hidroquinona e hidroquinonas sustituidas (por ejemplo, metilhidroquinona, 2,5-dimetilhidroquinona, trimetilhidroquinona, tetrametilhidroquinona, etilhidroquinona, 2,5-diethylhidroquinona, triethylhidroquinona, tetraethylhidroquinona, terc-butylhidroquinona, 2,5-di-terc-butylhidroquinona y similares); resorcinol y resorcinoles sustituidos (por ejemplo, 2-metilresorcinol, 4-metilresorcinol, 2,5-dimetilresorcinol, 4-etilresorcinol, 4-butylresorcinol, 4,6-di-terc-butylresorcinol, 2,4,6-tri-terc-butylresorcinol y similares); y sus variantes y mezclas.

Los compuestos preferidos de fórmula (II) no exhiben una actividad estrogénica apreciable. Los compuestos apreciablemente no estrogénicos preferidos exhiben un grado de actividad agonista de estrógeno, en un ensayo de receptores de estrógenos humanos *in vitro* competente, que es preferiblemente menor que aquel exhibido por el fenol polihídrico 4,4'-(propano-2,2-diil) en el ensayo, incluso más preferiblemente menor que el exhibido por el bisfenol S en el ensayo, incluso más preferiblemente menor que el exhibido por el ácido 2,2-bis(4-hidroxifenil)propanoico en el ensayo. Se ha descubierto que compuestos tales como el 4,4'-metilfenilbis(2,6-di-t-butilfenol), el 2,2'-metilfenilbis(4-metil-6-t-butilfenol), el 4,4'-metilfenilbis(2,6-dimetilfenol), el 4,4'-butilideno-bis(2-t-butil-5-metilfenol) y la 2,5-di-t-butylhidroquinona no exhiben una actividad estrogénica apreciable en un ensayo *in vitro* adecuado cuyos resultados se sabe que están directamente correlacionados con los resultados del ensayo de proliferación celular MCF-7 («ensayo MCF-7») a través del análisis de compuestos de referencia comunes.

El ensayo MCF-7 es una prueba útil para evaluar si un compuesto de fenol polihídrico es apreciablemente no estrogénico. El ensayo MCF-7 utiliza células clonadas MCF-7 WS8 para medir si y en qué medida una sustancia induce la proliferación celular a través de vías mediadas por los receptores de estrógeno (RE). El procedimiento se describe en «Test Method Nomination: F-7 Cell Proliferation Assay of Estrogenic Activity» presentado para su validación por CertiChem, Inc. al Centro Interinstitucional del Programa Nacional de Toxicología para la Evaluación de Métodos Toxicológicos Alternativos (NICEATM) el 19 de enero de 2006 (disponible en línea en [iccvam.niehs.nih.gov/methods/endocrine/endodocs/SubmDoc.pdf](http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/endocrine/endodocs/SubmDoc.pdf)).

A continuación, se proporciona un breve resumen del procedimiento del ensayo MCF-7 mencionado anteriormente. Las células clonadas MCF-7 WS8 se mantienen a 37 °C en RMPI (medio Roswell Park Memorial Institute) que contiene rojo de fenol (es decir, número de catálogo GIBCO 11875119) y se complementan con los aditivos indicados para el cultivo rutinario. Se cultiva una alícuota de células mantenidas a 37 °C durante dos días en un medio libre de fenol que contiene un 5 % de suero fetal bovino desprovisto de carbón en un matraz de cultivo de tejido de 25 cm<sup>2</sup>. Mediante un dispensador robótico como la unidad EPMOTION™ 5070, las células MCF-7 se cultivan, a continuación, a 400 células por pocillo en un medio de cultivo sin hormonas de 0,2 ml en placas de Corning de 96 pocillos. Las células se adaptan durante 3 días en el medio de cultivo sin hormonas antes de añadir el producto químico que se va a analizar para la actividad estrogénica. El medio que contiene la sustancia química de ensayo se renueva diariamente durante 6 días. Al final de los 7 días de exposición a la sustancia química de ensayo, se retira el medio, se lavan los pocillos una vez con 0,2 ml de HBSS (solución salina balanceada de Hanks) y, a continuación, se analizan para cuantificar las cantidades de ADN por pocillo mediante una modificación de microplaca del ensayo de difenilamina de Burton (DPA), que se utiliza para calcular el nivel de proliferación celular.

Son ejemplos de fenoles polihídricos apreciablemente no estrogénicos los fenoles polihídricos que, cuando se analizan mediante el ensayo MCF-7, exhiben un efecto proliferativo relativo («RPE») que tiene un valor logarítmico (en base 10) inferior a aproximadamente -2,0, más preferiblemente un RPE de -3 o inferior, e incluso más preferiblemente un RPE de -4 o inferior. El RPE es la relación entre el EC50 de la sustancia química de ensayo y el EC50 de la sustancia de control 17β-estradiol multiplicado por 100, donde EC50 es la «concentración efectiva al 50%» o la concentración de estimulación media máxima para la proliferación celular medida como el ADN total en el ensayo MCF-7.

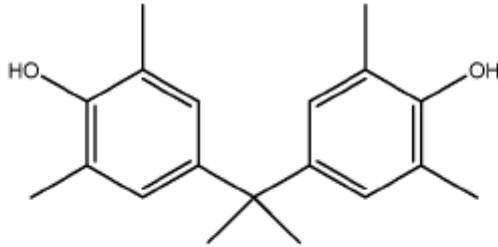
La tabla 1 que se muestra a continuación incluye ejemplos de compuestos de fenoles polihídricos preferidos de fórmula (II) y sus valores de RPE logarítmicos esperados o medidos en el ensayo MCF-7.

Tabla 1

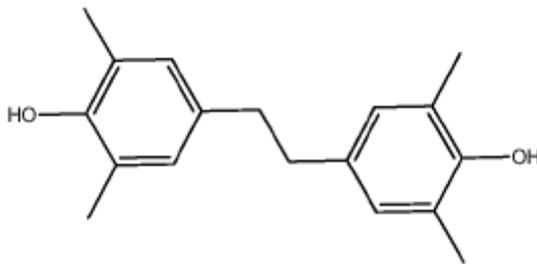
Compuesto polihídrico de fórmula (II)	Estructura	Compuesto de referencia	Log RPE
		17 $\beta$ -estradiol	2,00
		dietilestilbestrol	aprox. 2
		dienestrol	aprox. 2
		Genisteína	-2
		Bisfenol S	-2
		Bisfenol F	-2
4,4'-isopropilideno-bis(2,6-dimetilfenol)	1		-2
4,4'-(propano-2,2-diil)bis(2,6-dibromofenol)	16		-3
4,4'-(etano-1,2-diil)bis(2,6-dimetilfenol)	2		-3
4,4',4''-(etano-1,1,1-triil)trifenol	3		-3
fenol 4,4'-(1-feniletano-1,1-diil)polihídrico	4		-3
ácido 2,2-bis(4-hidroxifenil)propanoico	5		inferior a -4
4,4'-metileno-bis(2,6-dimetilfenol)	6		inferior a -4
4,4'-butilideno-bis(2-t-butil-5-metilfenol)	7		inferior a -4
4,4'-metileno-bis(2,6-di-t-butilfenol)	8		inferior a -4
2,2'-metileno-bis(4-metil-6-t-butilfenol)	9		inferior a -4
fenol 4,4'-(1,4-fenileno-bis(propano-2,2-diil))polihídrico	10		inferior a -4
2,2'-metileno-bis(fenol)	11		inferior a -4
2,5-di-t-butilhidroquinona	12		inferior a -4
2,2'-metileno-bis(6-(1-metilciclohexil)-4-metilfenol)	13		inferior a -4
2,2'-metileno-bis(6-t-butil-4-metilfenol)	14		inferior a -4

Compuesto polihídrico de fórmula (II)	Estructura	Compuesto de referencia	Log RPE
2,2'-metilenbis(4-etil-6-t-butilfenol)	15		inferior a -4

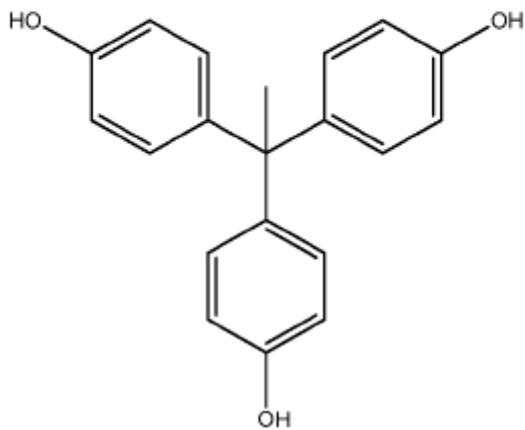
Las estructuras 1 a 16 identificadas en la tabla 1 también se muestran a continuación:



1

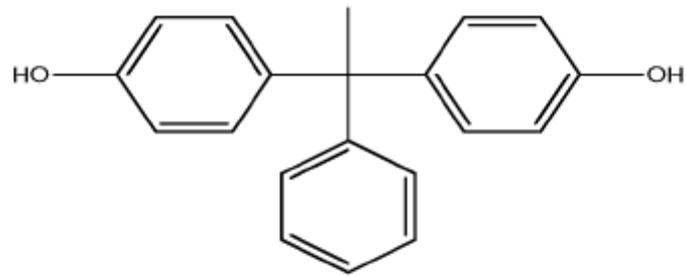


2

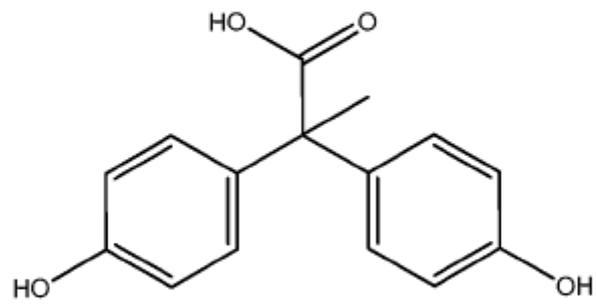


14

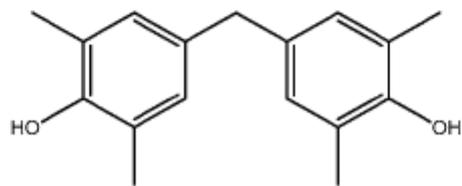
3



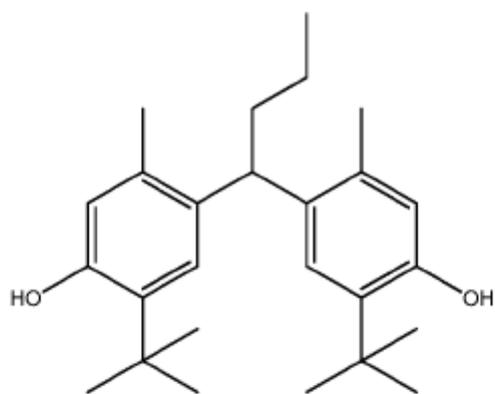
4



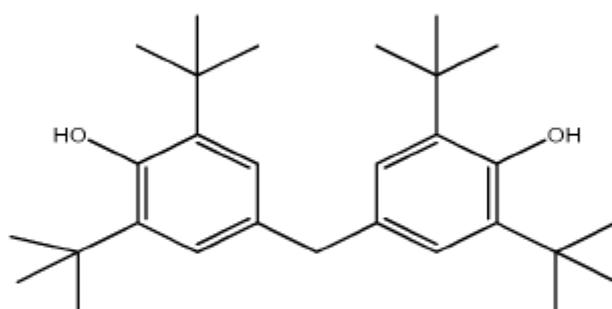
5



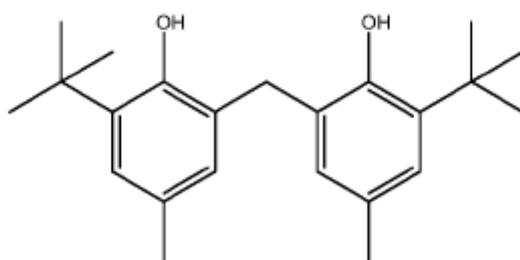
6



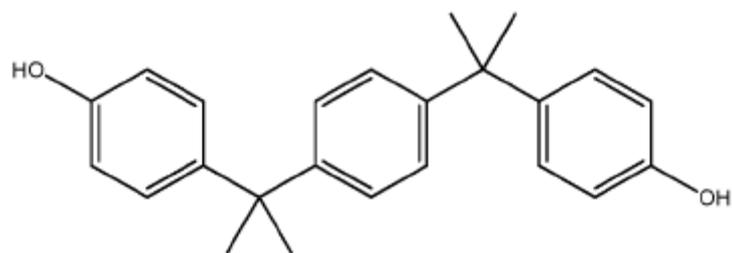
7



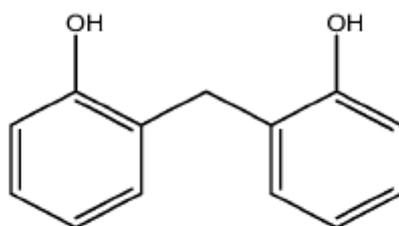
8



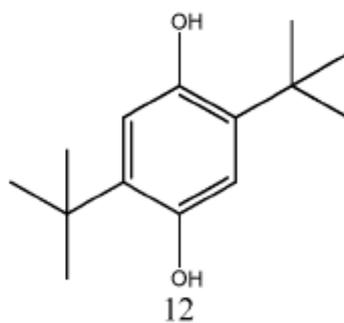
9



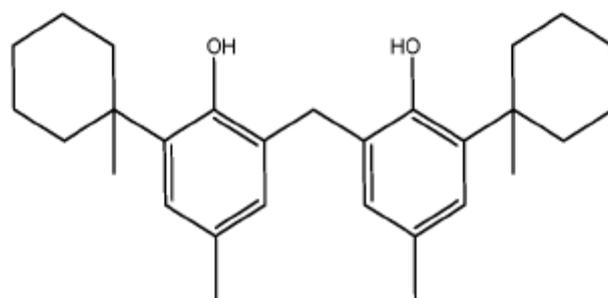
10



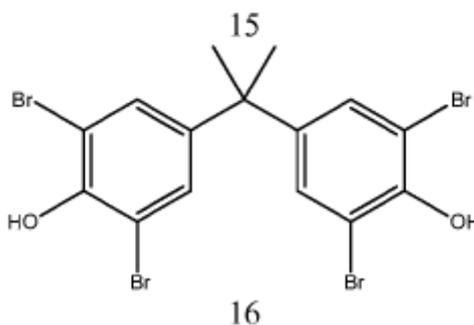
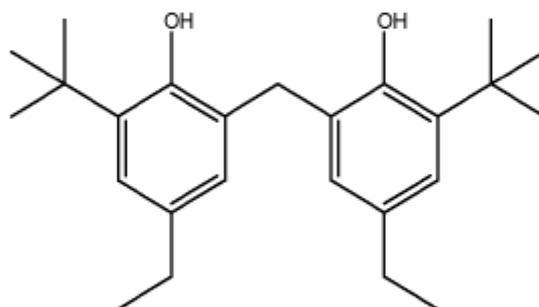
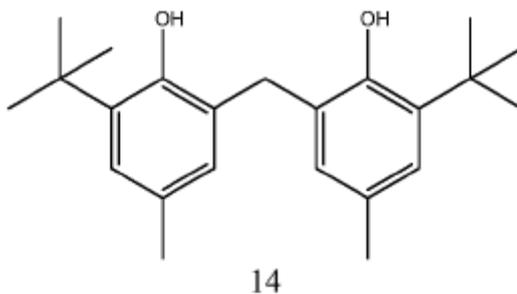
11



12



13



Los compuestos que no tienen una actividad estrogénica apreciable pueden ser beneficiosos en caso de que algún compuesto residual sin reaccionar pueda estar presente en una composición de recubrimiento curada. Si bien los datos científicos disponibles no indican que la presencia en tales composiciones de recubrimiento de cantidades muy pequeñas de compuestos residuales con actividad estrogénica (medida, por ejemplo, en un ensayo de células recombinantes *in vitro*) plantee un riesgo para la salud humana, el uso de compuestos que no tengan una actividad estrogénica apreciable en tal ensayo puede ser, no obstante, conveniente desde el punto de vista de la opinión pública. De este modo, en las realizaciones preferidas, el estabilizador descrito se forma preferiblemente utilizando compuestos de fenol polihídrico que no exhiben una actividad estrogénica apreciable en el ensayo MCF-7.

Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, como se ha examinado anteriormente, se cree que la presencia de grupos sustituyentes (por ejemplo, un grupo diferente de un átomo de hidrógeno) en una o más de las posiciones orto o meta de cada anillo de fenileno del compuesto de fórmula (II), en relación con el grupo fenol hidroxilo de cada anillo, puede reducir o eliminar eficazmente cualquier actividad estrogénica. Se cree que la inhibición/eliminación de la actividad estrogénica puede atribuirse a uno o más de los siguientes factores: (a) impedimento estérico del grupo fenol hidroxilo (que puede causar que la estructura general del fenol polihídrico sea suficientemente diferente de la de los compuestos estrogénicamente activos como el dietilstilbestrol), (b) el compuesto tiene un peso molecular superior debido a la presencia de uno o más grupos sustituyentes, (c) la presencia de grupos polares o (d) grupos ortohidroxilos respecto a R<sup>2</sup>. La sustitución en una o ambas de las posiciones orto de cada anillo de fenileno se prefiere actualmente para ciertas realizaciones, ya que se cree que la sustitución orto puede proporcionar el mayor impedimento estérico para el grupo hidroxilo o enlace de éter.

Como se ha examinado anteriormente, se cree que las características estructurales distintas de la presencia de grupos

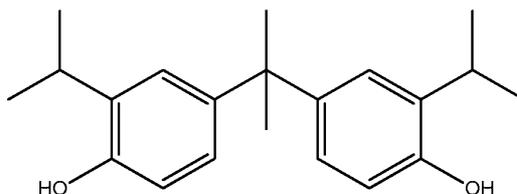
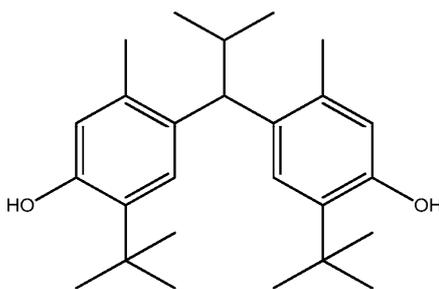
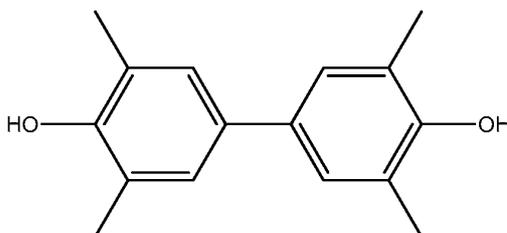
R<sup>1</sup> adecuados (es decir, características tales como las indicadas en los apartados (b), (c) y (d) del párrafo anterior) inhiben o eliminan la actividad estrogénica, incluso en ausencia de cualquier grupo R<sup>1</sup>.

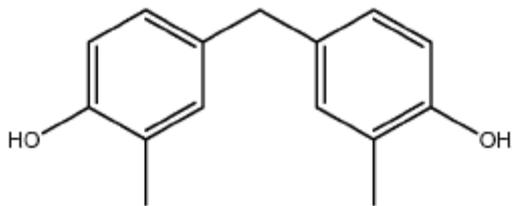
5 Se cree que el peso molecular puede ser una característica estructural pertinente para determinar si un fenol polihídrico es apreciablemente no estrogénico. Por ejemplo, si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que si una cantidad suficiente de peso molecular compacto relativamente «denso» está presente en un fenol polihídrico, puede impedir que el compuesto pueda encajar en el sitio activo de un receptor de estrógeno (independientemente de que el fenol polihídrico incluya algún grupo ortho o meta R<sup>1</sup>). En algunas realizaciones, puede ser beneficioso formar un estabilizador a partir de uno o más fenoles polihídricos (ya sea «impedido» o no) que incluya al menos el siguiente  
 10 número de átomos de carbono: 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 átomos de carbono. En una de tales realizaciones, se utiliza un fenol polihídrico de fórmula (II) para preparar el estabilizador, donde (a) v es independientemente entre 0 y 4 y (b) R<sup>2</sup> es de fórmula -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)- e incluye al menos 8, al menos 10, al menos 12, o al menos 14 átomos de carbono (o, de lo contrario, tiene un R<sup>2</sup>, de peso atómico suficientemente alto como para impedir que el compuesto encaje en el sitio activo).

15 La presencia de uno o más grupos polares en los compuestos de fenol polihídrico de fórmula (II) puede ser beneficiosa en ciertas realizaciones, particularmente para ciertas realizaciones de fórmula (IIA).

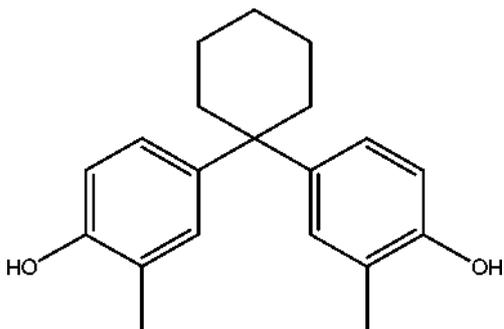
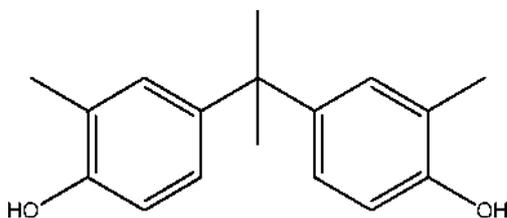
20 Fórmula (IIA). Los grupos polares pueden estar situados en cualquier lugar adecuado de los compuestos de fórmula (II), incluso en R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>. Los grupos polares adecuados pueden incluir cetona, carboxilo, carbonato, hidroxilo, fosfato, sulfóxido y similares, cualquier otro grupo polar descrito en este documento y sus combinaciones.

Los siguientes compuestos de fórmula (II) también pueden utilizarse en ciertas realizaciones, si se desea.

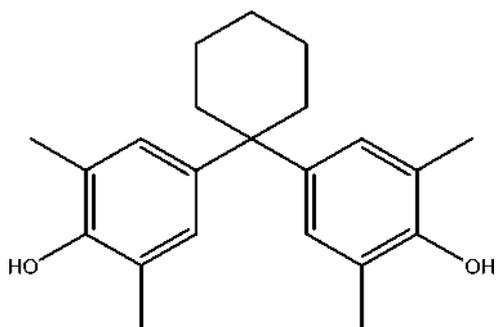




5 Los compuestos a continuación no se prefieren actualmente, pero pueden utilizarse en ciertas realizaciones, si se desea.



10

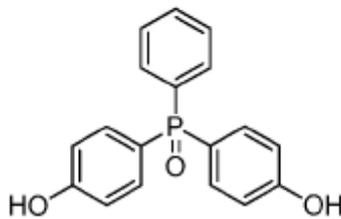
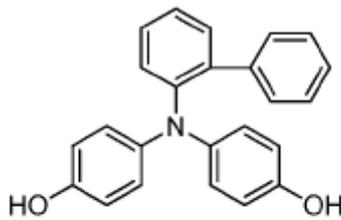
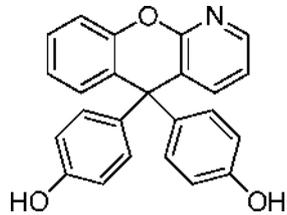
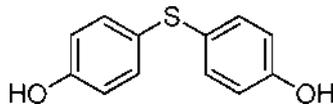
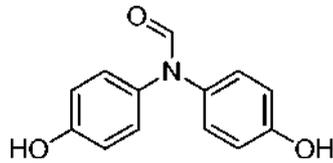
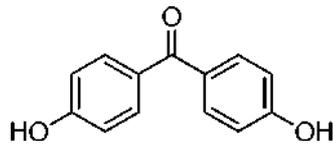
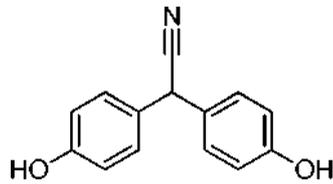
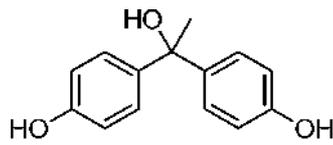


15

A continuación, se indican otros compuestos de fenol polihídrico que pueden ser útiles para preparar el estabilizador. Si bien las estructuras de fenol polihídrico enumeradas a continuación no están «impedidas» en el sentido de tener grupos sustituyentes voluminosos en una o más posiciones orto o meta del anillo o anillos de fenileno, se contempla que cada una de las siguientes estructuras de fenol polihídrico

20

se puede utilizar en lugar de, o además de, los compuestos de fórmula (II). Se cree que dichos compuestos son apreciablemente no estrogénicos por uno o más de los motivos descritos anteriormente en este documento.



5

10

Se prefieren actualmente los segmentos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (II) en los que cada uno de los grupos fenileno representados incluye uno o dos grupos R<sup>1</sup> orto (en relación con el átomo de oxígeno representado).

5 Para ilustrar mejor tales estructuras, la tabla 2 que se muestra a continuación ejemplifica algunas combinaciones no limitativas de uno o más R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> orto, si están presentes, para un grupo de fenileno determinado. La tabla 2 no es limitativa con respecto a la posición del anillo de R<sup>2</sup> (es decir, orto, meta, para), aunque típicamente R<sup>2</sup>, si está presente, se colocará en una posición para con respecto al átomo de oxígeno. Las columnas tituladas «Posición orto 'A'» y «Posición orto 'B'» indican el grupo R<sup>1</sup> presente en cada posición orto del grupo fenileno (suponiendo que R<sup>2</sup> no se encuentra en una posición orto). Las posiciones «A» o «B» pueden ser una posición orto respecto al átomo de oxígeno representado. Si R<sup>2</sup> se encuentra en una posición orto del grupo fenileno, entonces el grupo que figura en la columna «Posición orto 'B'» no está presente. Normalmente, aunque no es necesario, los grupos fenileno de un determinado segmento de fórmula (I) o compuesto de fórmula (II) o (III) serán «simétricos» respecto al segundo grupo fenileno, de modo que el mismo grupo orto (como se indica en la columna de posición orto «A» o «B») se encuentra en cada anillo en la misma posición orto.

15 La tabla 2 también pretende ser una lista de ejemplos independientes de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, así como ejemplos de combinaciones de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> (independientemente de si R<sup>1</sup> es orto o meta respecto al átomo de oxígeno, si otros R<sup>1</sup> están presentes en un grupo fenileno en particular, o si uno o más R<sup>1</sup> son iguales para ambos de los grupos fenileno).

Tabla 2

<u>Posición orto «A»</u>	<u>Posición orto «B»</u>	<u>R<sup>2</sup></u>
Butilo	Hidrógeno	2-butilideno
Butilo	Metilo	2-butilideno
Butilo	Etilo	2-butilideno
Butilo	Propilo	2-butilideno
Butilo	Isopropilo	2-butilideno
Butilo	Butilo	2-butilideno
Etilo	Hidrógeno	2-butilideno
Etilo	Metilo	2-butilideno
Etilo	Etilo	2-butilideno
Isopropilo	Hidrógeno	2-butilideno
Isopropilo	Metilo	2-butilideno
Isopropilo	Etilo	2-butilideno
Isopropilo	Propilo	2-butilideno
Isopropilo	Isopropilo	2-butilideno
Metilo	Hidrógeno	2-butilideno
Metilo	Metilo	2-butilideno
Propilo	Hidrógeno	2-butilideno
Propilo	Metilo	2-butilideno
Propilo	Etilo	2-butilideno
Propilo	Propilo	2-butilideno

ES 2 800 027 T3

Sec-butilo	Hidrógeno	2-butilideno
Sec-butilo	Metilo	2-butilideno
Sec-butilo	Etilo	2-butilideno
Sec-butilo	Propilo	2-butilideno
Sec-butilo	Isopropilo	2-butilideno
Sec-butilo	Butilo	2-butilideno
Sec-butilo	Sec-butilo	2-butilideno
Terc-butilo	Hidrógeno	2-butilideno
Terc-butilo	Metilo	2-butilideno
Terc-butilo	Etilo	2-butilideno
Terc-butilo	Propilo	2-butilideno
Terc-butilo	Isopropilo	2-butilideno
Terc-butilo	Butilo	2-butilideno
Terc-butilo	Sec-butilo	2-butilideno
Terc-butilo	Terc-butilo	2-butilideno
Butilo	Hidrógeno	Butileno
Butilo	Metilo	Butileno
Butilo	Etilo	Butileno
Butilo	Propilo	Butileno
Butilo	Isopropilo	Butileno
Butilo	Butilo	Butileno
Etilo	Hidrógeno	Butileno
Etilo	Metilo	Butileno
Etilo	Etilo	Butileno
Isopropilo	Hidrógeno	Butileno
Isopropilo	Metilo	Butileno
Isopropilo	Etilo	Butileno
Isopropilo	Propilo	Butileno
Isopropilo	Isopropilo	Butileno

ES 2 800 027 T3

Metilo	Hidrógeno	Butileno
Metilo	Metilo	Butileno
Propilo	Hidrógeno	Butileno
Propilo	Metilo	Butileno
Propilo	Etilo	Butileno
Propilo	Propilo	Butileno
Sec-butilo	Hidrógeno	Butileno
Sec-butilo	Metilo	Butileno
Sec-butilo	Etilo	Butileno
Sec-butilo	Propilo	Butileno
Sec-butilo	Isopropilo	Butileno
Sec-butilo	Butilo	Butileno
Sec-butilo	Sec-butilo	Butileno
Terc-butilo	Hidrógeno	Butileno
Terc-butilo	Metilo	Butileno
Terc-butilo	Etilo	Butileno
Terc-butilo	Propilo	Butileno
Terc-butilo	Isopropilo	Butileno
Terc-butilo	Butilo	Butileno
Terc-butilo	Sec-butilo	Butileno
Terc-butilo	Terc-butilo	Butileno
Butilo	Hidrógeno	Etilideno
Butilo	Metilo	Etilideno
Butilo	Etilo	Etilideno
Butilo	Propilo	Etilideno
Butilo	Isopropilo	Etilideno
Butilo	Butilo	Etilideno
Etilo	Hidrógeno	Etilideno
Etilo	Metilo	Etilideno

ES 2 800 027 T3

Etilo	Etilo	Etilideno
Isopropilo	Hidrógeno	Etilideno
Isopropilo	Metilo	Etilideno
Isopropilo	Etilo	Etilideno
Isopropilo	Propilo	Etilideno
Isopropilo	Isopropilo	Etilideno
Metilo	Hidrógeno	Etilideno
Metilo	Metilo	Etilideno
Propilo	Hidrógeno	Etilideno
Propilo	Metilo	Etilideno
Propilo	Etilo	Etilideno
Propilo	Propilo	Etilideno
Sec-butilo	Hidrógeno	Etilideno
Sec-butilo	Metilo	Etilideno
Sec-butilo	Etilo	Etilideno
Sec-butilo	Propilo	Etilideno
Sec-butilo	Isopropilo	Etilideno
Sec-butilo	Butilo	Etilideno
Sec-butilo	Sec-butilo	Etilideno
Terc-butilo	Hidrógeno	Etilideno
Terc-butilo	Metilo	Etilideno
Terc-butilo	Etilo	Etilideno
Terc-butilo	Propilo	Etilideno
Terc-butilo	Isopropilo	Etilideno
Terc-butilo	Butilo	Etilideno
Terc-butilo	Sec-butilo	Etilideno
Terc-butilo	Terc-butilo	Etilideno
Butilo	Hidrógeno	Metilideno
Butilo	Metilo	Metilideno

ES 2 800 027 T3

Butilo	Etilo	Metilideno
Butilo	Propilo	Metilideno
Butilo	Isopropilo	Metilideno
Butilo	Butilo	Metilideno
Etilo	Hidrógeno	Metilideno
Etilo	Metilo	Metilideno
Etilo	Etilo	Metilideno
Isopropilo	Hidrógeno	Metilideno
Isopropilo	Metilo	Metilideno
Isopropilo	Etilo	Metilideno
Isopropilo	Propilo	Metilideno
Isopropilo	Isopropilo	Metilideno
Metilo	Hidrógeno	Metilideno
Metilo	Metilo	Metilideno
Propilo	Hidrógeno	Metilideno
Propilo	Metilo	Metilideno
Propilo	Etilo	Metilideno
Propilo	Propilo	Metilideno
Sec-butilo	Hidrógeno	Metilideno
Sec-butilo	Metilo	Metilideno
Sec-butilo	Etilo	Metilideno
Sec-butilo	Propilo	Metilideno
Sec-butilo	Isopropilo	Metilideno
Sec-butilo	Butilo	Metilideno
Sec-butilo	Sec-butilo	Metilideno
Terc-butilo	Hidrógeno	Metilideno
Terc-butilo	Metilo	Metilideno
Terc-butilo	Etilo	Metilideno
Terc-butilo	Propilo	Metilideno

ES 2 800 027 T3

Terc-butilo	Isopropilo	Metilideno
Terc-butilo	Butilo	Metilideno
Terc-butilo	Sec-butilo	Metilideno
Terc-butilo	Terc-butilo	Metilideno
Butilo	Hidrógeno	Propilideno
Butilo	Metilo	Propilideno
Butilo	Etilo	Propilideno
Butilo	Propilo	Propilideno
Butilo	Isopropilo	Propilideno
Butilo	Butilo	Propilideno
Etilo	Hidrógeno	Propilideno
Etilo	Metilo	Propilideno
Etilo	Etilo	Propilideno
Isopropilo	Hidrógeno	Propilideno
Isopropilo	Metilo	Propilideno
Isopropilo	Etilo	Propilideno
Isopropilo	Propilo	Propilideno
Isopropilo	Isopropilo	Propilideno
Metilo	Hidrógeno	Propilideno
Metilo	Metilo	Propilideno
Propilo	Hidrógeno	Propilideno
Propilo	Metilo	Propilideno
Propilo	Etilo	Propilideno
Propilo	Propilo	Propilideno
Sec-butilo	Hidrógeno	Propilideno
Sec-butilo	Metilo	Propilideno
Sec-butilo	Etilo	Propilideno
Sec-butilo	Propilo	Propilideno
Sec-butilo	Isopropilo	Propilideno

ES 2 800 027 T3

Sec-butilo	Butilo	Propilideno
Sec-butilo	Sec-butilo	Propilideno
Terc-butilo	Hidrógeno	Propilideno
Terc-butilo	Metilo	Propilideno
Terc-butilo	Etilo	Propilideno
Terc-butilo	Propilo	Propilideno
Terc-butilo	Isopropilo	Propilideno
Terc-butilo	Butilo	Propilideno
Terc-butilo	Sec-butilo	Propilideno
Terc-butilo	Terc-butilo	Propilideno
Butilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Butilo	Metilo	1-feniletilideno
Butilo	Etilo	1-feniletilideno
Butilo	Propilo	1-feniletilideno
Butilo	Isopropilo	1-feniletilideno
Butilo	Butilo	1-feniletilideno
Etilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Etilo	Metilo	1-feniletilideno
Etilo	Etilo	1-feniletilideno
Isopropilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Isopropilo	Metilo	1-feniletilideno
Isopropilo	Etilo	1-feniletilideno
Isopropilo	Propilo	1-feniletilideno
Isopropilo	Isopropilo	1-feniletilideno
Metilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Metilo	Metilo	1-feniletilideno
Propilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Propilo	Metilo	1-feniletilideno
Propilo	Etilo	1-feniletilideno

ES 2 800 027 T3

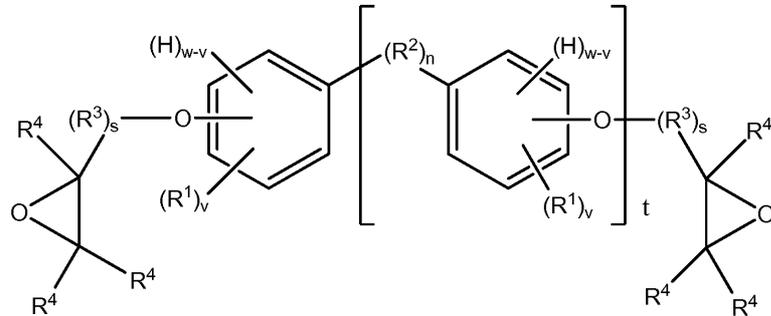
Propilo	Propilo	1-feniletilideno
Sec-butilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Sec-butilo	Metilo	1-feniletilideno
Sec-butilo	Etilo	1-feniletilideno
Sec-butilo	Propilo	1-feniletilideno
Sec-butilo	Isopropilo	1-feniletilideno
Sec-butilo	Butilo	1-feniletilideno
Sec-butilo	Sec-butilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Hidrógeno	1-feniletilideno
Terc-butilo	Metilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Etilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Propilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Isopropilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Butilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Sec-butilo	1-feniletilideno
Terc-butilo	Terc-butilo	1-feniletilideno
Butilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Butilo	Metilo	Difenilmetilideno
Butilo	Etilo	Difenilmetilideno
Butilo	Propilo	Difenilmetilideno
Butilo	Isopropilo	Difenilmetilideno
Butilo	Butilo	Difenilmetilideno
Etilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Etilo	Metilo	Difenilmetilideno
Etilo	Etilo	Difenilmetilideno
Isopropilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Isopropilo	Metilo	Difenilmetilideno
Isopropilo	Etilo	Difenilmetilideno
Isopropilo	Propilo	Difenilmetilideno

Isopropilo	Isopropilo	Difenilmetilideno
Metilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Metilo	Metilo	Difenilmetilideno
Propilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Propilo	Metilo	Difenilmetilideno
Propilo	Etilo	Difenilmetilideno
Propilo	Propilo	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Metilo	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Etilo	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Propilo	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Isopropilo	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Butilo	Difenilmetilideno
Sec-butilo	Sec-butilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Hidrógeno	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Metilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Etilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Propilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Isopropilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Butilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Sec-butilo	Difenilmetilideno
Terc-butilo	Terc-butilo	Difenilmetilideno

5 Se pueden incorporar los segmentos de fórmula (I) al estabilizador descrito por una variedad de métodos. En una realización, el estabilizador se forma utilizando reactivos que incluyen al menos un compuesto de poliepóxido, más típicamente al menos un compuesto de diepóxido. Aunque se puede utilizar cualquier ingrediente adecuado para formar el estabilizador, en las realizaciones actualmente preferidas, el estabilizador se forma mediante la reacción de ingredientes que incluyen: (a) uno o más poliepóxidos, más preferiblemente uno o más diepóxidos, y (b) uno o más polioles, más preferiblemente uno o más fenoles polihídricos, e incluso más preferiblemente uno o más fenoles dihidricos. El estabilizador se deriva preferiblemente de ingredientes que incluyen un diepóxido que tiene uno o más grupos arilo o heteroarilo «impedidos», y más preferiblemente uno o más grupos fenileno «impedidos» descritos en este documento (es decir, como se representa en la fórmula [I]).

15 El grupo epoxi o los grupos oxirano del poliepóxido pueden unirse mediante cualquier enlace adecuado, incluidos, por ejemplo, los enlaces que contienen éter o que contienen éster. Los éteres de glicidilo de fenoles polihídricos y los ésteres de glicidilo de fenoles polihídricos son poliepóxidos preferidos, siendo particularmente preferidos los éteres de diglicidilo.

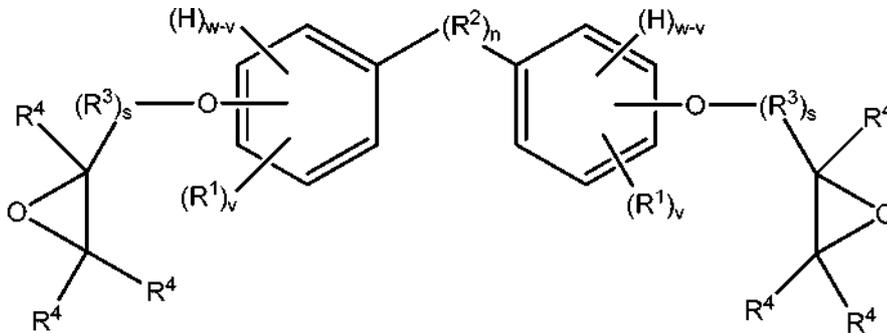
Un compuesto de poliepóxido ejemplar para utilizar en la incorporación de segmentos de fórmula (I) en el estabilizador se representa en la siguiente fórmula (III): en la que:



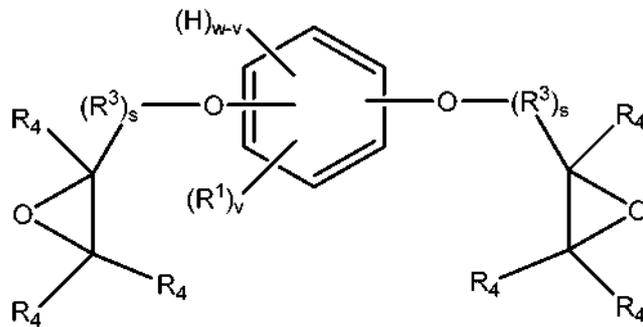
donde:

- $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$ ,  $t$ ,  $v$  y  $w$  son como se han descrito anteriormente para la fórmula (I);
- $s$  es entre 0 y 1, más preferiblemente 1;
- $R^3$ , si está presente, es un grupo divalente, más preferiblemente un grupo orgánico divalente; y
- preferiblemente cada  $R^4$  es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo de hidrocarburos que puede incluir uno o más heteroátomos; más preferiblemente cada  $R^4$  es un átomo de hidrógeno.

15 Cuando  $t$  es 1, el poliepóxido de fórmula (III) es un segmento de fórmula (IIIA) a continuación:



20 Cuando  $t$  es 0, el poliepóxido de la Fórmula III es un segmento de la Fórmula IIIB mostrada a continuación:



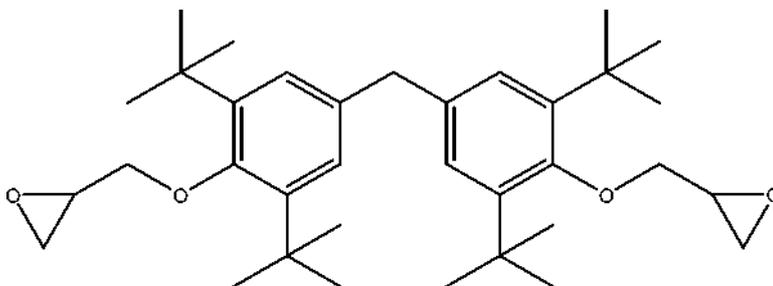
$R^3$  es normalmente un grupo hidrocarbilo, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos. Los grupos

hidrocarbilo preferidos incluyen grupos que tienen de uno a cuatro átomos de carbono, siendo particularmente preferidos los grupos metileno. En algunas realizaciones,  $R^3$  incluye un grupo carbonilo. En una de tales realizaciones,  $R^3$  incluye un grupo carbonilo que está unido al átomo de oxígeno representado en la fórmula (III) (por ejemplo, como en un enlace éster).

Los compuestos de poliepóxido preferidos de fórmula (III) son no mutagénicos, más preferiblemente no genotóxicos. Una prueba útil para evaluar tanto la mutagenicidad como la genotoxicidad es el ensayo *in vivo* en mamíferos conocido como el ensayo de electroforesis en gel de células individuales alcalinas *in vivo* (denominado ensayo «cometa»). El procedimiento se describe en: Tice, R. R. «The single cell gel/comet assay: a microgel electrophoretic technique for the detection of DNA damage and repair in individual cells». *Environmental Mutagenesis*. Eds. Phillips, D. H y Venitt, S. Bios Scientific, Oxford, UD, 1995, pp. 315-339. Un resultado negativo en el ensayo cometa indica que un compuesto es no genotóxico y, por lo tanto, no mutagénico, aunque un resultado positivo en el ensayo no indica definitivamente lo contrario y en tales casos puede utilizarse un ensayo más definitivo (por ejemplo, un estudio de dos años sobre alimentación de ratas).

Si  $t$  de fórmula (III) es 0,  $v$  es preferiblemente 1 o más, más preferiblemente 2 o más.—Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se cree que la presencia de uno o más grupos  $R^1$ , y particularmente uno o más grupos  $R^1$  orto, puede contribuir a que el diepóxido de fórmula (IIB) sea no genotóxico.

Los compuestos de fenol polihídrico de fórmula (II) también pueden convertirse en un diepóxido utilizando epiclorhidrina. A modo de ejemplo, a continuación, se muestra un diepóxido formado mediante una epoxidación de epiclorhidrina de 4,4'-metileno-bis(2,6-di-*t*-butilfenol).



Por sorprendente que parezca, los compuestos de fenol polihídrico tales como el 4,4 metileno-bis(2,6-di-*t*-butilfenol) pueden sufrir una reacción de condensación con la epiclorhidrina para formar un diepóxido que es reactivo con los fenoles dihidricos convencionales que no son sustituidos en las posiciones orto o meta. Si bien no se desea que la teoría sea limitativa, se cree que los grupos hidroxilo de tales compuestos de fenol polihídrico no suelen ser, en general, lo suficientemente accesibles como para reaccionar eficazmente con un grupo oxirano de un monómero de diepóxido y formar un enlace éter. No obstante, se contempla que un compuesto fenólico polihídrico «impedido» de fórmula (II) puede seleccionarse de manera que los grupos hidroxilo sean suficientemente impedidos estéricamente para que el compuesto no exhiba una actividad estrogénica apreciable, mientras que los grupos hidroxilo siguen siendo suficientemente accesibles para que el compuesto pueda reaccionar con un diepóxido y acumular peso molecular en tiempos y condiciones de procesamiento razonables (por ejemplo, menos de 24 horas de tiempo de reacción a una temperatura de reacción inferior a unos 240 °C).

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fenol polihídrico de fórmula (II) se sustituye en una o ambas posiciones de anillo orto de cada grupo fenileno representado con un grupo  $R^1$  que incluye de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, e incluso más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos metilo son grupos  $R^1$  orto preferidos, siendo particularmente preferida la fracción metilo (es decir,  $-CH_3$ ). Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, se ha observado que la presencia de grandes grupos sustituyentes orto puede, a veces, afectar a la eficiencia por la que ciertos compuestos de fenol polihídrico de fórmula (II) se convierten en diepóxidos utilizando epiclorhidrina y, además, a la eficiencia por la que el diepóxido resultante se puede convertir en un polímero de poliéter con segmentos de fórmula (I).

Se puede utilizar cualquier mejora adecuada del fenol polihídrico para formar el estabilizador descrito. Sin embargo, no se prefiere el uso del bisfenol A. Los fenoles dihidricos mejorados preferidos están libres de bisfenol A y preferiblemente no exhiben actividad estrogénica apreciable. En ciertas realizaciones preferidas, los poliepóxidos de fórmula (IIIB) están mejorados con monofenoles polihídricos de fórmula (IIB).

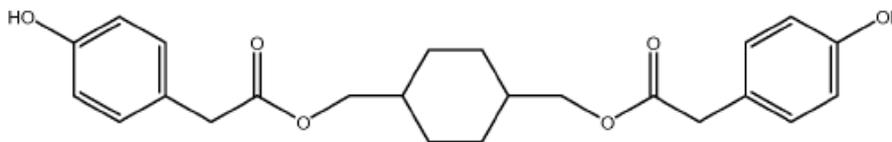
Son ejemplos de fenoles dihidricos mejorados adecuados para utilizar en la formación del estabilizador cualquiera de los compuestos de fórmula (II), con compuestos de fórmula (III) en los cuales el grupo hidroxilo no está impedido

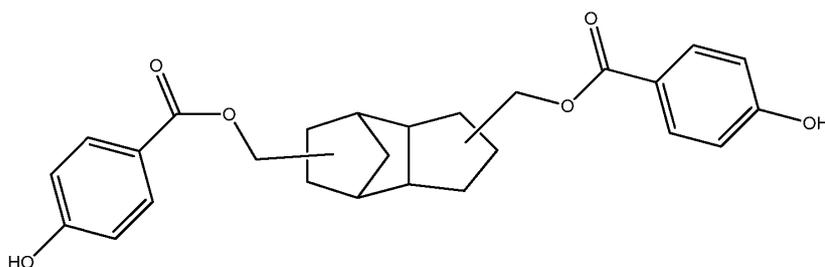
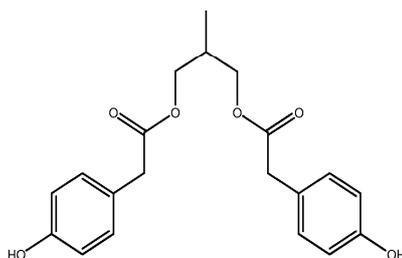
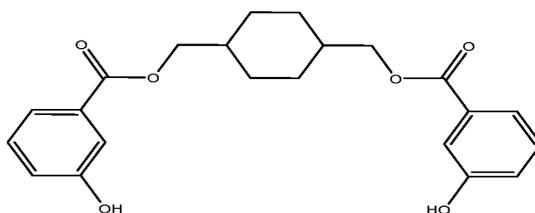
por grupos R adyacentes que son generalmente preferidos a efectos de la eficacia de la reacción. Algunos ejemplos específicos de fenoles dihídricos mejorados adecuados incluyen hidroquinona, catecol, p-terc-butil catecol, resorcinol o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la hidroquinona es un material de mejora preferido.

5 En algunas realizaciones, el fenol dihídrico de mejora es un compuesto de fórmula (III) e incluye un grupo R<sup>2</sup> que tiene uno o más grupos cíclicos (por ejemplo, grupos alicíclicos o aromáticos), que pueden ser grupos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, un divalente: norbonano, norboneno, triclodecano, biciclo[4.4.0]decano, o grupo isosorbida, o una combinación de los mismos). En algunas realizaciones, el R<sup>2</sup> del fenol dihídrico mejorado incluye uno o más enlaces éster. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es un segmento -R<sup>6w</sup>-Z-R<sup>5</sup>-Z-R<sup>6w</sup>, donde: R<sup>5</sup> es un grupo orgánico divalente; cada R<sup>6</sup>, si está presente, es independientemente un grupo orgánico divalente; cada Z es independientemente un enlace éster que puede ser de cualquier direccionalidad (por ejemplo, -C(O)-O- o -O-C(O)-); y cada w es independientemente 0 o 1. En una de tales realizaciones, R<sup>5</sup> incluye, por lo menos, un grupo cíclico divalente tal como, por ejemplo, un grupo policíclico divalente, un grupo arilo o heteroarileno divalente (por ejemplo, un grupo de fenileno sustituido o no sustituido) o un grupo alicíclico divalente (por ejemplo, un grupo de ciclohexano o ciclohexeno sustituido o no sustituido). En una realización, R<sup>2</sup> es -R<sup>6w</sup>-C(O)-O-R<sup>5</sup>-O-C(O)-R<sup>6w</sup>-. Para un análisis más detallado de los segmentos adecuados que contienen enlaces éster y materiales para incorporar dichos segmentos al polímero descrito, véase la solicitud de patente publicada en los Estados Unidos n.º 2007/0087146 por Evans y col. y la solicitud de patente internacional publicada n.º WO 2011/130671 por Niederst y col.

20 A modo de ejemplo, se puede formar un fenol dihídrico mejorado que tenga un grupo cíclico que contiene un R<sup>2</sup> al hacer reaccionar (a) una cantidad adecuada (por ejemplo, aproximadamente 2 moles) de un compuesto A que tenga un grupo fenol hidroxilo y un ácido carboxílico u otro grupo de hidrógeno activo con (b) una cantidad adecuada (por ejemplo, aproximadamente 1 mol) de un compuesto difuncional o con mayor prioridad B que tiene uno o más grupos cíclicos (monocíclicos o policíclicos) y dos o más grupos de hidrógeno activos capaces de reaccionar con el grupo de hidrógeno activo del compuesto A. Son ejemplos de compuestos A preferidos el ácido 4-hidroxifenilacético, el ácido 3-hidroxibenzoico, el ácido 4-hidroxibenzoico, y los derivados o mezclas de los mismos. Son ejemplos de compuestos B preferidos los dioles que contienen ciclos como el ciclohexanodimetanol (CHDM); el triciclodecanodimetanol (TCDM); el 2,2,4,4-tetrametil-1,3-ciclobutanodiol, una azúcar anhidra policíclica como isosorbida, isomannida o isoidida; y los derivados o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el grupo cíclico puede formarse después de la reacción de los compuestos A y B. Por ejemplo, una reacción de Diels-Alder (utilizando, por ejemplo, el ciclopentadieno como reactivo) podría utilizarse para incorporar un grupo bicíclico insaturado como un grupo de norboneno en el compuesto B, en cuyo caso el compuesto B en su forma no reaccionada tendría que incluir, por lo menos, un doble enlace carbono-carbono no aromático para participar en la reacción de Diels-Alder. Para un análisis más detallado de los materiales y técnicas adecuados relacionados con tales reacciones de Diels-Alder, véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada n.º WO 2010/118356 por Skillman y col. y la solicitud de patente internacional n.º WO 2010/118349 por Hayes y col.

40 A continuación, se proporcionan algunos ejemplos de compuestos de fenol dihídrico mejorados que contienen grupos cíclicos y enlaces éster. Estos compuestos se analizan con mayor detalle en la solicitud internacional publicada previamente mencionada n.º WO 2011/130671 por Niederst y col.





- 5 También se contempla que el estabilizador descrito pueda formarse mediante la reacción de ingredientes que incluyen el compuesto de fenol dihídrico de fórmula (II) y un diepóxido diferente al de fórmula (III). Son ejemplos de dichos compuestos compuestos tales como el éter diglicidílico de 1,4-ciclohexanodimetanol (CHDMDGE), el éter diglicidílico de neopentilglicol, diglicidil-éter de 2-metil-1,3-propanodiol, éter diglicidílico de tricyclodecanodimetanol y combinaciones de los mismos. Si bien no se pretende que la teoría sea limitativa, algunos de esos diepóxidos alifáticos (por ejemplo, CHDMDGE y éter diglicidílico de neopentilglicol) que tienden a producir polímeros con valores de Tg inferiores pueden no ser adecuados para ciertas aplicaciones de recubrimiento de envases interiores en las que es deseable un polímero con un valor de Tg relativamente alto a efectos de resistencia a la corrosión, aunque pueden ser adecuados para aplicaciones de recubrimiento de envases exteriores u otros usos finales.
- 10
- 15 Otros ejemplos de polifenoles adecuados que pueden utilizarse para formar el estabilizador descrito son los fenoles polihídricos descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/570,632 presentada el 9 de agosto de 2012, titulada «Compositions for Containers and Other Articles and Methods of Using Same» y que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.
- 20 En realizaciones preferidas, las composiciones de los recubrimientos están al menos sustancialmente libres de BPA o BADGE móviles, y más preferiblemente están completamente libres de BPA o BADGE. Más preferiblemente, la composición del recubrimiento es, al menos, sustancialmente libre, y más preferiblemente completamente libre de polifenoles móviles o ligados que tengan una actividad agonista estrogénica mayor o igual a la de fenol 4,4'-(propano-2,2-diil)polihídrico, más preferiblemente la de BPS, incluso más preferiblemente 2,2-bis-(4-hidroxifenil)-1-propanol.
- 25 La composición de recubrimiento descrita puede incluir cualquier cantidad adecuada de estabilizador para producir el resultado deseado. Las composiciones de recubrimiento pueden incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 2,5, más preferiblemente al menos aproximadamente el 10, e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente

el 25 % en peso del estabilizador, en función del peso total no volátil de la composición de recubrimiento. Preferiblemente, la composición de recubrimiento descrita incluye menos de aproximadamente el 65, preferiblemente menos de aproximadamente el 60, e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 55 % en peso del estabilizador, en función del peso total no volátil de las composiciones de recubrimiento.

El estabilizador descrito puede prepararse en una variedad de pesos moleculares. El estabilizador preferido tiene, preferiblemente, un peso molecular medio en número ( $M_n$ ) de peso molecular y para los estabilizadores poliméricos (i) adecuados para la aplicación eficiente del sistema de recubrimiento a un sustrato (es decir, para evitar, por ejemplo, la nebulización o la adhesión inadecuadas) o (ii) adecuados para lograr una buena compatibilidad con otros materiales (especialmente materiales termoplásticos como el PVC) presentes en el sistema de recubrimiento. Los estabilizadores preferidos tienen un peso molecular  $M_n$  de al menos 200, más preferiblemente de al menos 300, e incluso más preferiblemente de al menos 400. El peso molecular del estabilizador puede ser tan elevado como sea necesario para la aplicación deseada. Normalmente, sin embargo, el peso molecular del estabilizador es inferior a unos 8500 evaluados como peso molecular medio en número  $M_n$ .

El valor epoxi de los estabilizadores descritos puede variar dependiendo del uso final deseado. El estabilizador descrito, por ejemplo, puede tener un valor epoxi (EV) en el intervalo de 0,005 a 0,8 equivalentes por 100 gramos de resina. La determinación potenciométrica del contenido de epóxido de las resinas epoxídicas se suele determinar utilizando el ácido perclórico en el ácido acético. El grupo epóxico 1,2 reacciona estequiométricamente con bromuro de hidrógeno generado por la reacción del ácido perclórico con el bromuro de tetrabutilamonio. Este procedimiento es una modificación de ASTM D1652.

En algunas realizaciones, la composición del recubrimiento descrita puede formularse utilizando uno o más agentes de curado, incluidos, por ejemplo, uno o más agentes reticulantes. La elección de un determinado agente reticulante suele depender del producto concreto que se esté formulando. Por ejemplo, algunas composiciones de recubrimiento son muy coloridas (por ejemplo, los recubrimientos de color dorado). Estos recubrimientos pueden formularse generalmente utilizando agentes reticulantes que tienden a tener un color amarillento.—Por el contrario, los recubrimientos blancos suelen formularse utilizando agentes reticulantes que no se amarillean, o solo una pequeña cantidad de un agente reticulante que se amarillea.

La concentración de agente reticulante incluida en la composición de recubrimiento descrita puede variar según el resultado deseado. Las composiciones de recubrimiento preferidas contienen al menos aproximadamente el 0,01, más preferiblemente al menos aproximadamente el 0,5, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 3 % en peso de agente reticulante por peso de material no volátil en la composición de recubrimiento. Las composiciones de recubrimiento preferidas contienen menos de aproximadamente el 30, más preferiblemente menos de aproximadamente el 25, e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 20 % en peso de agente reticulante por peso de material no volátil en la composición de recubrimiento.

Se puede utilizar cualquier agente reticulante adecuado. Por ejemplo, se pueden utilizar los agentes reticulantes fenólicos (por ejemplo, fenoplastos), los agentes reticulantes aminos (por ejemplo, aminoplastos) y combinaciones de ellos.

Son ejemplos de agentes reticulantes fenólicos adecuados (por ejemplo, los fenoplastos) los productos de reacción de los aldehídos con los fenoles. El formaldehído y el acetaldehído son los aldehídos preferidos.

Los ejemplos de fenoles adecuados que pueden emplearse incluyen el fenol, cresol, p-fenilfenol, p-terc-butilfenol, p-terc-amilfenol, ciclopentilfenol, ácido cresílico, BPA (no preferido en la actualidad), y combinaciones de los mismos. Son ejemplos de compuestos fenólicos adecuados disponibles en el mercado el BAKELITE 6535LB, 6581 LB y 6812LB (cada uno comercializado por Hexion Specialty Chemicals GmbH), DUREZ 33162 (Durez Corporation, Addison, Texas), PHENODUR PR 285 55/IB/B y PR 897 (cada uno comercializado por CYTEC Surface Specialties, Esmirna, Georgia), y los productos SANTOLINK EP 560.

Las resinas reticulantes amino (por ejemplo, los aminoplastos) suelen ser productos de condensación de aldehídos (como el formaldehído, el acetaldehído, el crotonaldehído y el benzaldehído) con sustancias que contienen grupos amino o amidos (por ejemplo, la urea, la melamina y la benzoguanamina). Las resinas reticulantes amino adecuadas incluyen, por ejemplo, resinas a base de benzoguanamina y formaldehído, resinas a base de melamina y formaldehído (por ejemplo, hexametonimetil melamina), melamina y formaldehído eterificados, resinas a base de urea y formaldehído y sus mezclas.

También pueden emplearse productos de condensación de otras aminas y amidas como, por ejemplo, condensados de aldehído de triazinas, diazinas, triazoles, guanadinas, guanaminas y melaminas sustituidas por alquilo y arilo. Algunos ejemplos de tales compuestos son la N,N'-dimetil urea, la benzourea, la diciandiamida, la formaguanamina,

la acetoguanamina, el glicoluril, la amelina 2-cloro-4,6-diamino-1,3,5-triazina, 6-metil-2,4-diamino-1,3,5-triazina, 3,5-diaminotriazol, triaminopirimidina, 2-mercapto-4,6-diaminopirimidina, 3,4,6-tris(etilamino)-1,3,5-triazina, y similares. Mientras que el aldehído empleado es generalmente formaldehído, otros productos de condensación similares se pueden preparar a partir de otros aldehídos, como acetaldehído, crotonaldehído, acroleína, benzaldehído, furfural, glioxal y similares, y sus mezclas.

Las resinas reticulantes amino adecuadas disponibles en el mercado incluyen, por ejemplo, CYMEL 301, CYMEL 303, CYMEL 370, CYMEL 373, CYMEL 1131, CYMEL 1125 y CYMEL 5010 (todas comercializadas por Cytec Industries Inc., West Patterson, Nueva Jersey); el producto Maprenal MF 980 (Cytec Industries Inc.); y Uramex BF 892 (comercializada por en DSM, Países Bajos).

Son ejemplos de agentes reticulantes de isocianato adecuados los alifáticos bloqueados o no bloqueados, cicloalifáticos o aromáticos di-, tri-, o isocianatos polivalentes, como el diisocianato de hexametileno, ciclohexil-1,4-diisocianato, mezclas de los mismos, y similares.

La composición de recubrimiento también puede incluir un catalizador para aumentar el índice de curado. Si se utiliza, un catalizador está preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 1 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de material no volátil. Los ejemplos de catalizadores adecuados para utilizar en el curado de uno o más agentes reticulantes opcionales pueden incluir catalizadores ácidos como el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido dinonilnaftaleno disulfónico (DNNSA), el ácido dodecibenceno disulfónico (DDBSA), el ácido p-tolueno sulfónico (p-TSA), el ácido dinonilnaftaleno disulfónico (DNNSA), el fosfato de ácido fenílico (PAP), el fosfato de ácido alquílico (AAP) y similares, y sus mezclas. Son ejemplos de catalizadores adecuados para utilizar en el curado de composiciones capaces de autorreticularse las aminas terciarias, ciertos compuestos metálicos (por ejemplo, el estaño, el bismuto, etc.), o mezclas de ellos.

Las composiciones de recubrimiento pueden incluir opcionalmente aditivos que no afecten negativamente a la composición del recubrimiento o una composición de recubrimiento curada resultante de la misma. Los aditivos opcionales están preferiblemente al menos sustancialmente libres de BPA, BPF, BPS y compuestos de éter glicídico aromático (por ejemplo, BADGE, BFDGE). Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos que mejoran la procesabilidad o fabricabilidad de la composición, mejoran la estética de la composición o mejoran una propiedad funcional o característica particular de la composición de recubrimiento o de la composición curada resultante de la misma, como la adherencia a un sustrato. Los aditivos pueden incluir vehículos, catalizadores, emulsionantes, pigmentos, polvos o pastas metálicas, rellenos, agentes antimigratorios, antimicrobianos, extendedores, agentes de curado, lubricantes, coalescentes, agentes humectantes, biocidas, agentes antiespumantes, colorantes, ceras, antioxidantes, agentes anticorrosivos, agentes de control de flujo, agentes tixotrópicos, dispersantes, promotores de la adherencia, estabilizadores de la radiación UV, agentes depuradores o combinaciones de los mismos. Cada componente opcional se puede incluir en una cantidad suficiente para servir a su propósito previsto, pero con preferencia no en una cantidad tal para afectar de manera adversa a una composición de recubrimiento o un recubrimiento curado resultante de la misma. Por otra parte, la composición de recubrimiento también puede incluir uno o más compuestos formadores de película secundaria.

Las dispersiones termoplásticas pueden prepararse utilizando cualquier procedimiento adecuado para proporcionar preferiblemente una suspensión y una dispersión suficientes de las partículas incluidas en ellas. Son ejemplos de procedimientos adecuados la mezcla de soluciones, la dispersión a alta velocidad, la molienda a alta velocidad y similares. Una dispersión sustancialmente homogénea de las partículas a través del vehículo líquido generalmente indica una mezcla o combinación adecuada. Las partículas termoplásticas preferiblemente permanecen sustancialmente sin disolver en el vehículo líquido.

Para preparar la composición de recubrimiento descrita, generalmente se realiza una dispersión termoplástica en un primer paso (una fase de dispersión) donde la composición se espesa y tiene algo más de sólidos que la etapa posterior, a menudo denominada «de descarga», en la que los componentes (por ejemplo, la adición del estabilizador) se agitan a una velocidad más lenta. Son ejemplos de métodos de procesamiento adecuados para preparar la composición de recubrimiento descrita la adición, la mezcla, la agitación con paletas y otros similares.

Los recubrimientos curados se adhieren preferiblemente bien al metal (por ejemplo, acero, acero sin estaño (TFS), hojalata, hojalata electrolítica (ETP) aluminio y similares) y proporcionan altos niveles de resistencia a la corrosión o degradación que puede ser causada por la exposición prolongada a, por ejemplo, productos alimenticios o bebidas. Los recubrimientos pueden aplicarse a cualquier superficie adecuada, incluidas las superficies interiores de los envases, las superficies exteriores de los envases, los extremos de los envases y sus combinaciones.

Los recubrimientos curados descritos son particularmente adecuados como recubrimientos adherentes para latas o

recipientes de metal, aunque se pueden recubrir muchos otros tipos de artículos. Son ejemplos de tales artículos los cierres (incluidas, por ejemplo, superficies internas de tapas de rosca para envases de alimentos y bebidas); coronas internas; latas de dos y tres piezas (incluidos, por ejemplo, los envases de alimentos y bebidas); latas de embutición poco profundas; latas de embutición profunda (incluidas, por ejemplo, las latas para alimentos embutidos en varias etapas y reembutidas); tapas de latas (incluidas las tapas de apertura fácil); envases de aerosol monobloque; y envases industriales generales, latas y tapas de latas.

Las composiciones de recubrimiento descritas son particularmente adecuadas para su utilización en las superficies de contacto con alimentos de los envases de alimentos o bebidas. Preferiblemente, los recubrimientos curados son esterilizables cuando se emplean en aplicaciones con envases de alimentos y bebidas. Los recubrimientos curados preferidos de la presente invención pueden soportar condiciones de temperatura elevada frecuentemente asociadas con procedimientos de esterilización en retorta u otra preservación o procedimientos de esterilización de alimentos o bebidas. Los recubrimientos curados particularmente preferidos exhiben una resistencia mejorada a tales condiciones mientras están en contacto con productos alimenticios o bebidas que exhiben una o más propiedades químicas agresivas (o corrosivas) en tales condiciones. Los ejemplos de estos productos alimenticios o bebidas agresivas pueden incluir productos a base de carne, productos a base de leche, productos a base de frutas, bebidas energéticas y productos ácidos o acidificados.

La composición de recubrimiento descrita puede aplicarse en un sistema de una sola capa (por ejemplo, monocapa) o puede constituir una o más capas (por ejemplo, una capa base, una capa intermedia o una capa de acabado o ambas) de un sistema multicapa. Las composiciones de recubrimiento generalmente se aplican (a) directamente a la superficie de un sustrato o (b) a una o más capas intermedias (por ejemplo, capas de apresto) aplicadas al sustrato. Son ejemplos de capas de apresto adecuado las capas de apresto a base de poliéster (por ejemplo, las capas de apresto de poliéster descritas en la solicitud de patente estadounidense n.º 8,142,858 o las capas de apresto a base de epoxi descritas en la solicitud de patente estadounidense n.º 61/681,590 presentada el 9 de agosto de 2012, y combinaciones de las mismas. Un ejemplo específico de una capa de apresto de poliéster fenólico adecuada es una composición que incluye aproximadamente del 60 al 80 % en peso de no volátiles de uno o más poliésteres y aproximadamente del 20 al 40 % en peso de no volátiles de una o más resinas fenólicas. La capa de apresto de poliéster puede incluir opcionalmente agentes reticulantes como, por ejemplo, resinas de aminoplasto o isocianatos bloqueados.

En algunas realizaciones, la composición de recubrimiento descrita se aplica como una capa de acabado sobre una o más capas de apresto aplicadas, por ejemplo, a la superficie interior de una tapa con cierre de rosca o a un extremo de apertura fácil para utilizar con envases de alimentos o bebidas. En otras realizaciones, la composición de recubrimiento descrita se aplica como monocapa directamente a, por ejemplo, una superficie interna de una lata de comida de tres piezas o de embutición poco profunda, una corona de botella o un envase de aerosol monobloque.

La composición de recubrimiento puede aplicarse a un sustrato mediante cualquier procedimiento adecuado tal como, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por rodillo, recubrimiento por bobina, recubrimiento por cortina, recubrimiento por inmersión en caliente, recubrimiento por menisco, recubrimiento con rodillo de recubrimiento inferior, recubrimiento por hoja, recubrimiento por cuchilla, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por contacto, recubrimiento por deslizamiento y similares, así como otros tipos de recubrimientos preajustados. En una realización en la que el recubrimiento se utiliza para recubrir láminas o bobinas de metal, el recubrimiento se puede aplicar por medio de un rodillo.

La composición de recubrimiento puede aplicarse a un sustrato antes o después de formar el sustrato en un artículo. En una realización preferida, al menos una porción del sustrato está recubierta con una capa de la composición de recubrimiento de la presente invención, la cual, a continuación, se cura antes de que el sustrato se forme en un artículo.

Después de aplicar la composición de recubrimiento sobre un sustrato, la composición puede curarse utilizando una variedad de procedimientos, que incluyen, por ejemplo, la cocción en horno por métodos convencionales o conveccionales, o cualquier otro método que proporcione una temperatura elevada que permita preferiblemente que las partículas de material termoplástico se fusionen entre sí. El procedimiento de curado puede realizarse en pasos discretos o combinados. Por ejemplo, los sustratos pueden secarse a temperatura ambiente para dejar las composiciones de recubrimiento en un estado en gran parte no reticulado. Los sustratos recubiertos pueden entonces calentarse para curar completamente las composiciones. En ciertos casos, la composición de recubrimiento descrita se puede secar y calentar en un solo paso.

El procedimiento de curado puede realizarse a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 177 °C a aproximadamente 260 °C, teniendo en cuenta, sin embargo, que el extremo superior del intervalo de temperaturas puede variar en función de la temperatura de descomposición del material termoplástico. El PVC, por ejemplo, suele empezar a degradarse a aproximadamente 188 °C, mientras que otros materiales pueden degradarse a temperaturas

superiores o inferiores. En situaciones en las que se utiliza PVC y el sustrato recubierto se encuentra en forma de lámina metálica, se puede realizar el curado, por ejemplo, entre aproximadamente 177 °C a aproximadamente 260 °C para un tiempo de permanencia en el horno adecuado (por ejemplo, entre aproximadamente 5 a aproximadamente 15 minutos). Cuando las composiciones de recubrimiento se aplican en bobinas de metal, el curado se lleva a cabo normalmente a temperaturas de aproximadamente 210 °C a aproximadamente 232 °C, y con tiempos de permanencia en el horno adecuados (por ejemplo, unos 15-30 segundos).

Los recubrimientos descritos preferiblemente exhiben excelentes propiedades de recubrimiento. Cuando están adecuadamente curados y probados de acuerdo con los procedimientos de la sección de procedimientos de prueba que se muestra a continuación, los recubrimientos descritos exhiben una o más (y en algunas realizaciones todas o sustancialmente todas) de las propiedades de recubrimiento descritas a continuación.

El recubrimiento descrito preferiblemente exhibe un índice de adherencia de al menos 8.

El recubrimiento descrito preferiblemente exhibe un índice de resistencia a la transpiración amínica de al menos 7.

El recubrimiento descrito preferiblemente exhibe un índice de resistencia a las manchas de al menos 6.

El recubrimiento descrito preferiblemente exhibe un índice de porosidad de menos de unos 10 miliamperios (mA).

Los recubrimientos descritos posteriores a la retorta de acuerdo con el procedimiento de retorta preferiblemente exhiben un índice de adherencia de al menos 8, más preferiblemente de al menos 9 y más preferiblemente de 10.

Los recubrimientos descritos posteriores a la retorta de acuerdo con el procedimiento de esterilización en retorta preferiblemente exhiben un índice de resistencia a la transpiración amínica de al menos 7, más preferiblemente de al menos 8, incluso más preferiblemente de al menos 9 y más preferiblemente de 10.

Los recubrimientos descritos posteriores a la retorta de acuerdo con el procedimiento de esterilización en retorta preferiblemente exhiben un índice de resistencia a las manchas de al menos 6, más preferiblemente de al menos 8, incluso más preferiblemente de al menos 9, y más preferiblemente de 10.

Los recubrimientos descritos anteriores a la retorta o pasteurización pasan preferiblemente menos de aproximadamente 10 mA cuando se someten a prueba de acuerdo con la prueba de porosidad, más preferiblemente menos de aproximadamente 5, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2, y óptimamente menos de aproximadamente 1 mA. Después de la pasteurización o retorta, los recubrimientos preferidos exhiben continuidades de menos de aproximadamente 20, más preferiblemente menos de aproximadamente 10, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 5, e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2 mA.

Los recubrimientos descritos muestran un porcentaje de plegado cuneiforme superior a aproximadamente el 70, más preferiblemente superior a aproximadamente el 80, incluso más preferiblemente superior a aproximadamente el 85, y óptimamente superior a aproximadamente el 90 %.

#### PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA

A menos que se indique lo contrario, los siguientes procedimientos de prueba pueden utilizarse en los ejemplos que figuran a continuación.

##### A. Prueba de adherencia

Se realizaron pruebas de adherencia para evaluar si las composiciones de los recubrimientos se adhieren al sustrato recubierto. La prueba de adherencia se realizó de acuerdo con la norma ASTM D 3359 (método de prueba B), utilizando la cinta SCOTCH 610, comercializada por la compañía 3M de Saint Paul, Minnesota. La adherencia se clasifica, en general, en una escala de 0 a 10 en la que una calificación de «10» indica que no hay fallos de adherencia, una calificación de «9» indica que el 90 % del recubrimiento permanece adherido, una calificación de «8» indica que el 80 % del recubrimiento permanece adherido, y así sucesivamente.

##### B. Prueba de resistencia a la transpiración amínica

La resistencia a la transpiración amínica mide la capacidad de un recubrimiento para resistir el ataque de varias soluciones. Normalmente, la transpiración amínica se mide mediante la cantidad de agua absorbida en una película recubierta. Cuando la película absorbe agua, en general se vuelve turbia o se ve blanca. La transpiración amínica en general se mide de forma visual utilizando una escala de 0 a 10, en la que una calificación de «10» indica que no hay transpiración amínica y una calificación de «0» indica un blanqueamiento completo de la película. Las muestras de sustrato recubierto se clasificaron para la transpiración amínica como sigue:

- 10: no se observa transpiración amínica en el recubrimiento
- 8-9: se observa una neblina muy leve en la superficie del recubrimiento
- 7: se observa una apariencia ligeramente turbia en el recubrimiento
- 5-6: se observa una apariencia turbia moderada en el recubrimiento
- 3-4: se observa una apariencia turbia en el recubrimiento
- 1-2: se observa un blanqueamiento casi completo del recubrimiento
- 0: se observa un blanqueamiento completo del recubrimiento

5

10 **C. Prueba de resistencia a las manchas**

La resistencia a las manchas en general se mide de forma visual utilizando una escala de 0 a 10, en la que una calificación de «10» indica que no hay manchas y una calificación de «0» indica un cambio completo del color de la película. Las muestras de sustrato recubierto se clasificaron para la resistencia a las manchas como sigue:

15

- 10: no se observa decoloración del recubrimiento
- 8-9: se observa muy poca decoloración del recubrimiento
- 7: se observa cierta decoloración del recubrimiento
- 6: se observa una decoloración apreciable del recubrimiento
- 2-5: se observa una fuerte decoloración del recubrimiento
- 0-1: se observa una decoloración muy fuerte del recubrimiento

20

**D. Prueba de porosidad**

Esta prueba proporciona una indicación del nivel de flexibilidad de un recubrimiento. Además, esta prueba mide la capacidad de un recubrimiento para conservar su integridad mientras se somete al procedimiento de formación necesario para fabricar una tapa de lata de comida o de bebida o lata embutida. En particular, es una medida de la presencia o ausencia de grietas o fracturas en la tapa o lata formadas. Para que sea adecuada para aplicaciones en tapas de latas de alimentos o bebidas y latas embutidas, una composición de recubrimiento debe preferiblemente exhibir suficiente flexibilidad para acomodar el contorno extremo de la porción de remache de la tapa de la lata de alimentos o bebidas de apertura fácil y el embutido de la lata.

25

30

La tapa se suele colocar en una cubeta llena de una solución electrolítica. La cubeta se invierte para exponer la superficie de la tapa a la solución electrolítica. La cantidad de corriente eléctrica que pasa por la tapa se mide a continuación. Si el recubrimiento permanece intacto (sin grietas o fracturas) después de la fabricación, la corriente mínima pasará a través de la tapa. Con una lata embutida, la solución electrolítica se coloca en la lata por encima y por debajo de cualquier reborde y, a continuación, se mide la cantidad de corriente eléctrica que pasa por la tapa. Si el recubrimiento permanece intacto, la corriente mínima pasará a través de la lata.

35

Se expusieron tapas de lata de abertura estandar 206 totalmente convertidas durante un período de 4 segundos a una solución electrolítica comprendida por un 1 % de NaCl en peso en agua desionizada. Las exposiciones del metal se midieron utilizando un WACO Enamel Rater II, comercializado por Wilkens-Anderson Company, Chicago, Illinois, con una tensión de salida de 6,3 voltios. Se informa de la corriente eléctrica medida, en miliamperios. Las continuidades de las tapas o de las latas embutidas se prueban normalmente al principio y, a continuación, después de que las tapas se sometían a una pasteurización o esterilización en retorta.

40

45 **E. Procedimiento de esterilización en retorta**

Esta prueba proporciona una indicación de la capacidad de un recubrimiento para soportar condiciones frecuentemente asociadas a la conservación o esterilización de alimentos o bebidas. Para la presente evaluación, se colocaron muestras de sustrato recubierto (en forma de tapas de apertura fácil o latas embutidas o paneles planos) en un recipiente y se sumergieron parcialmente en una sustancia de ensayo. Mientras estaban parcialmente sumergidas en la sustancia de ensayo, las muestras de sustrato recubierto se colocaron en un autoclave y se sometieron a un calor de 121 °C y a una presión atmosférica adecuada durante un período de tiempo de 90 minutos. Después de la esterilización en retorta, las muestras de sustrato recubierto se dejaron reposar durante al menos 2 horas antes de ser sometidas a pruebas de adherencia, resistencia a la transpiración amínica o resistencia a las manchas.

50

55

**F. Procedimiento de plegado cuneiforme**

Esta prueba proporciona una indicación de un nivel de flexibilidad de un recubrimiento y un grado de curado. Para la presente evaluación, se formaron cuñas de ensayo a partir de láminas de prueba metálicas rectangulares recubiertas (que medían 12 cm de largo por 10 cm de ancho). Las cuñas de ensayo se formaron a partir de las láminas recubiertas mediante el plegado (por ejemplo, doblado) de las láminas alrededor de un mandril. Para llevar esto a cabo, se colocó el mandril en las láminas recubiertas de manera que estuviera orientado de forma paralela a, y equidistante desde, los 12 cm de los bordes de las hojas. Las cuñas de ensayo resultantes tenían un diámetro de 6 mm y una longitud de

60

12 cm. Para evaluar las propiedades de plegado cuneiforme de los recubrimientos, las cuñas de ensayo se colocaron longitudinalmente en un bloque metálico de un probador de plegado cuneiforme y se dejó caer un peso de 2,4 kg sobre las cuñas de ensayo desde una altura de 60 cm.

5 Las cuñas de ensayo deformadas se sumergieron a continuación en una solución de ensayo de sulfato de cobre (preparada combinando 20 partes de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 70 partes de agua desionizada y 10 partes de ácido clorhídrico (36 %)) durante aproximadamente 2 minutos. El metal expuesto se examinó bajo un microscopio y se midieron los milímetros de fallo del recubrimiento a lo largo del eje de deformación de las cuñas de ensayo.

10 Los datos se expresan como un porcentaje de plegado cuneiforme utilizando el siguiente cálculo:

$$100 \% \times [(120 \text{ mm}) - (\text{mm de fallo})] / (120 \text{ mm}).$$

15 Se considera que un recubrimiento satisface la prueba de plegado cuneiforme si exhibe un porcentaje de plegado cuneiforme igual del 70 % o superior.

#### Ejemplos

20 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos, materiales, cantidades y procedimientos particulares deben interpretarse ampliamente de acuerdo con el alcance y el espíritu de la invención tal como se establece en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes se expresan en peso y todos los pesos moleculares se expresan en peso molecular medio en peso.

#### Ejemplo 1

25 Síntesis del éter diglicidílico de 4,4'-metilénbis(2,6-dimetilfenol)

30 Se calentaron 4,4'-metilénbis(2,6-dimetilfenol) (32 gramos, 0,125 moles), epiclorhidrina (140 mililitros, 1,79 moles) y 2-propanol (150 mililitros) a 80 °C en un baño de aceite. Se añadió hidróxido de sodio (12,5 gramos, 0,313 moles) en agua (20 mililitros) en porciones durante 5 minutos. La solución púrpura se calentó durante 2 horas a 80 °C. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró y se concentró en un evaporador rotativo a una temperatura de aproximadamente 30-40 °C. El aceite restante se mezcló con diclorometano (50 mililitros) y heptano (100 mililitros) y se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las sales se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró en un evaporador rotativo a 30-40 °C. El aceite restante se secó al alto vacío a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante. El producto bruto se cristalizó dos veces a partir de metanol (250 mililitros) y se secó al alto vacío a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante. El experimento generó éter diglicidílico de 4,4'-metilénbis(2,6-dimetilfenol) (28 gramos, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. El valor epoxi fue de 0,543 equivalentes por 100 gramos.

#### Ejemplo 2

40 Reacción entre 2 moles de ácido 3-hidroxibenzoico con 1 mol de 1,4-ciclohexanodimetanol

45 A un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico, un condensador refrigerado por agua sobre una trampa Dean-Stark llena de xileno y un termopar conectado a un dispositivo de control de la calefacción y un manto calefactor se añadieron 480,7 partes del producto CHDM-90 (90 % de ciclohexanodimetanol en agua de Eastman), 828,7 partes de ácido 3-hidroxibenzoico (de aceto), 360 partes de xileno y 5,71 partes de ácido p-toluenosulfónico. La agitación y el calentamiento se realizó durante 2 horas hasta que el lote alcanzó los 145 °C y el xileno refluyó. El lote se calentó a 145 °C durante 10 horas más, momento en el cual se recogieron 162 partes de agua. En ese momento, se aumentó el calentamiento hasta que el lote alcanzó los 168 °C, momento en el que se recogieron 220 ml de xileno y se descargó el lote. El material fue un sólido a temperatura ambiente que podía romperse y secarse a >99 % de sólidos durante la noche en un horno al vacío a 115 °C.

50

#### Ejemplo 3

Síntesis del polímero de éter diglicidílico de tetrametil bisfenol F (TMBPF DGE)/hidroquinona (HQ)

55 A un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno para mantener un manto de nitrógeno, un condensador refrigerado por agua y un termopar conectado al dispositivo de control de la calefacción y un manto calefactor se le añadieron 833,3 partes de TMBPF DGE (a 94,8 % de sólidos en xileno, 790 partes en estado puro. Valor epoxi = 0,527 eq/100 gramos), 210 partes de hidroquinona, 1 parte de catalizador 1201 y 20,4 partes de etilcarbital. Esta mezcla se calentó con agitación hasta 125 °C, se dejó exotérmica hasta 172 °C y, a continuación, se calentó a 160 °C durante 3 horas hasta que el valor de epoxi fue de 0,038 eq/100 g.

60 En este punto, se añadieron a la mezcla 936,3 partes de ciclohexanona, mientras la mezcla se enfriaba a 70 °C. El lote se descargó proporcionando un polímero en base disolvente con un contenido no volátil = 50,6 %, valor epoxi = 0,034 eq/100 gramos, y viscosidad = 16 300 centipoise.

## Ejemplo 4

Síntesis del polímero de éter diglicídico de tetrametil bisfenol F (TMBPF DGE)/ácido ciclohexanodimetanol-3-hidroxibenzoico (CHDM-3-HBA)

A un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno para mantener un manto de nitrógeno, un condensador refrigerado por agua y un termopar conectado al dispositivo de control de la calefacción y un manto calefactor se le añadieron 460,8 partes de TMBPF DGE (a 94,8 % de sólidos en xileno, 790 partes en estado puro), 387,1 partes de CHDM/3-HBA sintetizadas anteriormente en el ejemplo 2, 2,47 partes del catalizador 1201, y 19,4 partes de metilisobutilcetona. Esta mezcla se calentó con agitación hasta 125 °C, se dejó exotérmica hasta 143 °C y, a continuación, se calentó a 160 °C durante 2 horas hasta que el valor de epoxi fue de 0,038 eq/100 g. En este punto, se añadieron a la mezcla 780,6 partes de ciclohexanona, mientras la mezcla se enfriaba a 70 °C. El lote se descargó proporcionando un polímero en base disolvente con un contenido no volátil = 50,8%, valor epoxi = 0,034 eq/100 gramos, y viscosidad = 8000 centipoise.

## Ejemplos 5-6

Preparación de la composición de recubrimiento estabilizador de organosol

Las composiciones de organosol se presentan en la tabla 3. Para preparar la composición de recubrimiento con el estabilizador, los polímeros de los ejemplos 3 y 4 se cargaron en un recipiente con el ingrediente 1 y se agitaron hasta mezclarlos. A continuación, se añadió el elemento 3 y se dispersó para obtener una finura de 7 en la escala Hegman. En un recipiente separado, se combinaron y mezclaron los elementos 4 a 8 hasta que el elemento 8 se disolvió completamente. Una vez completamente disuelto, la mezcla se añadió a la mezcla de dispersión. A continuación, se añadió el elemento 9 y se agitó hasta que se mezcló. En un recipiente separado, los elementos 10-12 se mezclaron y dispersaron para obtener una finura de 6 en la escala Hegman. Una vez dispersada, la mezcla se añadió a los elementos 1-9, seguido por el elemento 13, que se agitó hasta que se mezcló. Los artículos 14 y 15 se mezclaron previamente y, a continuación, se añadieron al lote para producir la composición de recubrimiento de organosol.

Tabla 3

Elemento	Materia prima	Ej. 5	Ej. 6
1	Solvesso 100	2,33	2,33
2a	Poliéter A (del ej. 3)	26,03	-
2b	Poliéter B (del ej. 4)	-	26,03
3	TiO <sub>2</sub>	12,31	12,31
4	Solvesso 100	11,69	11,69
5	Ciclohexanona	2,59	2,59
6	Alcohol diacetona	6,99	6,99
7	Éster dibásico	4,63	4,63
8	Solución de resina vinílica	5,52	5,52
9	Resina amino	4,93	4,93
10	Plastificante	3,80	3,80
11	Solvesso 100	8,71	8,71
12	Termoplástico con grado de dispersión	8,26	8,26
13	Lubricante	0,47	0,47
14	Isopropanol	1,53	1,53
15	Catalizador	0,21	0,21
		100,00	100,00

## Ejemplos 7-8

Recubrimiento de sustrato monocapa

Las composiciones de recubrimiento estabilizador de organosol de los ejemplos 5-6 se evaluaron aplicando la composición a láminas de aluminio tratadas con cromo usando un recubridor de barras. En el ejemplo 7, se utilizó la composición de recubrimiento del ejemplo 5 y, en el ejemplo 8, se utilizó la composición de recubrimiento del ejemplo 6. Las muestras de sustrato recubiertas se curaron a continuación en un horno de gas durante 11 minutos a 224 °C (435 °F) de temperatura máxima del metal (PMT). El peso de la película seca del recubrimiento de organosol curado era de aproximadamente 8,2 g/m<sup>2</sup>.

Las láminas recubiertas curadas para el ejemplo 7 y el ejemplo 8 se utilizaron a continuación para fabricar tapas de latas para alimentos de apertura fácil y mediante embutición de latas de comida de 202 x 200. Las latas de comida de 202 x 200 se reborderaron aún más. Las muestras recubiertas se sometieron a varias pruebas como la adherencia en seco, la adherencia en la retorta de agua y la transpiración amídica en la retorta de agua en la pared lateral superior (PLS) y la pared lateral inferior (PLI). Las muestras recubiertas también se sometieron a pruebas de porosidad. El rendimiento de los ejemplos 7 y 8 se comparó con una capa de esmalte superior que contiene una combinación de un organosol de PVC y un estabilizador de resina epoxi que contiene BPA. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Composición de recubrimiento	Ejemplo comparativo	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Láminas recubiertas			
Adherencia	10/10	10/10	10/10
Transpiración amídica	10/10	10/10	10/10
Lata con reborde, de 202 x 200			
Adherencia en seco (PLS/PLI)	10/10	9/10	9/10
Transpiración amídica	10/10	10/9	10/10
Adherencia (PLS/PLI)	10/10	10/10	10/10
Prueba de porosidad (a continuación)	8,8/22	2/2,4	5,8/11,7
Reborde (mA) (Antes/después del procedimiento)			
Prueba de porosidad 206 de la tapa			
Antes/después del procedimiento (mA)	1,7/3	3,9/9,5	3,9/6,9

Los resultados muestran que el estabilizador de organosol de los ejemplos 7 y 8 exhibe en general características de recubrimiento similares (por ejemplo, flexibilidad, adherencia) en comparación con un estabilizador que contiene BPA conocido. Además, las composiciones de recubrimiento dieron como resultado poca o ninguna decoloración con el tiempo, lo que sugiere que el ácido clorhídrico se está depurando.

Las muestras de sustrato recubiertas de los ejemplos 7 y 8 también se esterilizaron según el método de esterilización descrito anteriormente en dos sustancias de ensayo, concretamente, comida para gatos y comida para perros. Después de la esterilización en retorta de una de las sustancias de prueba anteriores, las muestras de sustrato

recubierto de los ejemplos 7 y 8 se sometieron a la prueba de adherencia. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

Composición de recubrimiento	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Adherencia después de la exposición a comida para gatos	10	10
Adherencia después de la exposición a comida para perros	9	9

5 Los resultados anteriores mostraron que la composición de recubrimiento curada de los ejemplos 7 y 8 exhibía una buena adherencia cuando se esterilizaron en muestras de alimentos que contenían grasa y proteína.

## Ejemplo 9

10 Síntesis del éter diglicidílico de 2,5-di-*t*-butil hidroquinona y un polímero de poliéter derivado de la misma  
Se disolvió 2,5-di-*tert*-butil hidroquinona (30 g, 0,135 mol) en 2-propanol (500 ml) y epiclorhidrina (100 g, 1,08 mol) a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de sodio (16,2 g, 0,405 mol) en agua (63 ml) en porciones durante 5-10 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, la solución púrpura se calentó a 70 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. Después de 20 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se eliminó el 2-propanol en un evaporador rotativo a 30 °C. La mezcla restante se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 l). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración bajo presión reducida, el aceite restante se secó a alto vacío a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante. El producto bruto (48,4 g, sólido naranja) se agitó con metanol caliente (200 ml) durante 30 minutos. El metanol se dejó enfriar a temperatura ambiente, mientras se agitaba. El producto sólido se filtró y se suspendió nuevamente en metanol caliente (150 ml). Después de enfriarse y filtrarse, el producto semipurificado (30,1 g, 90-95 % de pureza por RMN) se cristalizó a partir de acetato de etilo caliente (50 ml). El acetato de etilo se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se refrigeró durante 4 horas a -10 °C. El producto cristalizado se filtró y secó al alto vacío a temperatura ambiente hasta que se obtuvo un peso constante. El experimento generó el éter diglicidílico de 2,5-di-*tert*-butilhidroquinona (19,4 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. El valor epoxi fue de 0,577 equivalentes por 25 100 gramos de material.

A un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno para mantener un manto de nitrógeno, un condensador refrigerado por agua y un termopar conectado al dispositivo de control de la calefacción y un manto calefactor se añadieron 15,34 partes del éter diglicidílico de 2,5-di-*tert*-butil hidroquinona, 4,54 partes de hidroquinona, 0,018 partes de CATALIZADOR 1201 y 1,05 partes de etilcarbitol. Esta mezcla se calentó con agitación hasta 125 °C, se dejó exotérmica hasta 169 °C, a continuación, se calentó a 160 °C durante 3 horas hasta que el valor epoxi fue de 0,034 equivalentes por 100 gramos. En este punto, se añadieron a la mezcla 18,8 partes de ciclohexanona, mientras la mezcla se enfriaba a 70 °C. El lote se descargó proporcionando un polímero a base de disolvente con un contenido no volátil («NVC») del 50 % y un valor epoxi de 0,034 equivalentes por 35 100 gramos de polímero. El polímero tenía un Mn de 6520, un PDI de 2,47, y exhibía una Tg de 74 °C.

## Ejemplo 10

40 La resina epoxídica libre de bisfenol del ejemplo 9 se puede utilizar para fabricar una composición de recubrimiento, por ejemplo, sustituyendo la resina por el poliéter en los ejemplos 5 ó 6.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición de recubrimiento que comprende:

5 una dispersión termoplástica; y  
un estabilizador funcionalizado con grupos epoxi que comprende al menos un grupo final epoxi y un segmento derivado de:

- 10 (i) un fenol polihídrico que tiene uno o más grupos arilo o heteroarilo en el que cada grupo arilo o heteroarilo incluye un grupo hidroxilo unido al anillo y un grupo sustituyente unido al anillo en una posición orto o meta con respecto al grupo hidroxilo; o  
15 (ii) un fenol polihídrico que tiene dos o más grupos arilo o heteroarilo unidos por un grupo de enlace polar o por un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons; o  
(iii) un fenol polihídrico que tiene las características de ambos (i) y (ii); y en el que la composición de recubrimiento está sustancialmente libre de difenoles que tienen una actividad estrogénica mayor o igual a la del bisfenol S.

2. Artículo, que comprende un envase, o una porción del mismo, que comprende un sustrato metálico y una composición de recubrimiento aplicada en al menos una porción del sustrato metálico, en el que la composición de recubrimiento comprende:

25 una dispersión termoplástica; y  
un estabilizador funcionalizado con grupos epoxi que comprende al menos un grupo final epoxi y un segmento derivado de:

- 30 (i) un fenol polihídrico que tiene uno o más grupos arilo o heteroarilo en el que cada grupo arilo o heteroarilo incluye un grupo hidroxilo unido al anillo y un grupo sustituyente unido al anillo en una posición orto o meta con respecto al grupo hidroxilo; o  
(ii) un fenol polihídrico que tiene dos o más grupos arilo o heteroarilo unidos por un grupo de enlace polar o por un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons; o  
35 (iii) un fenol polihídrico que tiene las características de ambos (i) y (ii); y en el que la composición de recubrimiento está sustancialmente libre de difenoles que tienen una actividad estrogénica mayor o igual a la del bisfenol S.

3. Procedimiento que comprende:

40 a) aplicar una composición de recubrimiento a al menos una porción de un sustrato metálico antes o después de formar el sustrato metálico en un envase o porción del mismo, comprendiendo la composición de recubrimiento:

45 una dispersión termoplástica; y  
un estabilizador funcionalizado con grupos epoxi que comprende al menos un grupo final epoxi y un segmento derivado de:

- 50 (i) un fenol polihídrico que tiene uno o más grupos arilo o heteroarilo en el que cada grupo arilo o heteroarilo incluye un grupo hidroxilo unido al anillo y un grupo sustituyente unido al anillo en una posición orto o meta con respecto al grupo hidroxilo; o  
(ii) un fenol polihídrico que tiene dos o más grupos arilo o heteroarilo unidos por un grupo de enlace polar o por un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons; o  
(iii) un fenol polihídrico que tiene las características de ambos (i) y (ii);

55 en el que la composición de recubrimiento está sustancialmente libre de difenoles que tienen una actividad estrogénica mayor o igual a la del bisfenol S, y

b) curar la composición de recubrimiento para formar un recubrimiento curado en el sustrato o en una porción del mismo.

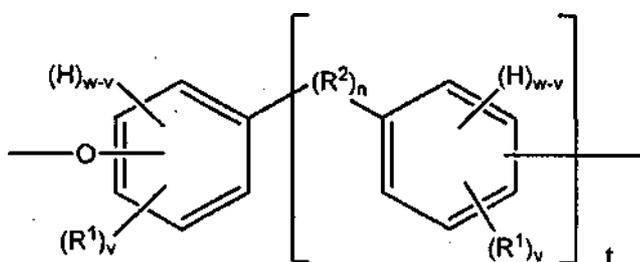
60 4. Composición de recubrimiento según la reivindicación 1, artículo según la reivindicación 2 o procedimiento según la reivindicación 3, en la que la dispersión termoplástica comprende partículas de poliolefina halogenada termoplástica dispersas en un vehículo líquido, o la dispersión termoplástica es un organosol de vinilo.

5. Composición de recubrimiento según la reivindicación 1, artículo según la reivindicación 2 o procedimiento según la reivindicación 3, en la que el fenol polihídrico tiene uno o más grupos arilo o heteroarilo en el que cada grupo arilo o heteroarilo incluye un grupo hidroxilo unido al anillo y un grupo sustituyente unido al anillo en una posición orto o meta con respecto al grupo hidroxilo.

6. Composición de recubrimiento según la reivindicación 1, artículo según la reivindicación 2 o procedimiento según la reivindicación 3, en la que el fenol polihídrico tiene dos o más grupos arilo o heteroarilo unidos por un grupo de enlace polar o por un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons.

7. Composición de recubrimiento según la reivindicación 1, artículo según la reivindicación 2 o procedimiento según la reivindicación 3, en la que el estabilizador es polimérico e incluye al menos dos grupos finales epoxi.

8. Composición de recubrimiento según la reivindicación 1, artículo según la reivindicación 2 o procedimiento según la reivindicación 3, en la que el estabilizador incluye uno o más segmentos de fórmula (I):



Fórmula I

donde:

H denota un átomo de hidrógeno, si está presente;

cada  $R^1$  es independientemente un átomo o grupo que tiene un peso atómico de al menos 15 daltons;

$v$  es independientemente entre 0 y 4; con la condición de que si  $v$  es 0, entonces  $n$  es 1 o los grupos fenileno representados en la fórmula (I) se unen para formar un sistema de anillo fusionado;

$w$  es 4;

$R^2$ , si está presente, es un grupo divalente;

$n$  es 0 o 1; con la condición de que si  $n$  es 0, los grupos fenileno representados en la fórmula (I) pueden unirse opcionalmente para formar un sistema de anillos fusionados en cuyo caso  $w$  es 3 y  $v$  es entre 0 y 3;

$t$  es 0 o 1;

si  $v$  es 0 y  $t$  es 1,  $R^2$  es un grupo de enlace polar o un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons;

dos o más grupos  $R^1$  o  $R^2$  pueden unirse para formar uno o más grupos cíclicos; y

donde la composición de recubrimiento está sustancialmente libre de fenoles polihídricos que tienen una actividad estrogénica mayor que o igual a la del bisfenol S.

9. Composición de recubrimiento, artículo o procedimiento según la reivindicación 8, en la que  $t$  es 0.

10. Composición de recubrimiento, artículo o procedimiento según la reivindicación 8, donde:

a) cada  $v$  es independientemente entre 1 y 4 y los grupos fenileno representados en la fórmula (I) incluyen al menos un grupo  $R^1$  unido al anillo de fenileno en una posición orto respecto al átomo de oxígeno; o

b) cada  $v$  es independientemente entre 2 y 4 y un grupo  $R^1$  está unido al anillo de fenileno en ambas posiciones orto respecto al átomo de oxígeno; o

c)  $n$  es 1,  $R^2$  es un grupo orgánico que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, y el átomo de oxígeno de cada grupo fenileno representado en la fórmula (I) se encuentra en una posición para con respecto a  $R^2$ .

11. Composición de recubrimiento, artículo o procedimiento según la reivindicación 8, en la que  $v$  es 0,  $n$  es 1 y  $R^2$  es un grupo de enlace polar.

12. Composición de recubrimiento, artículo o procedimiento según la reivindicación 8, en la que  $v$  es 0,  $n$  es 1 y  $R^2$  es

un grupo de enlace que tiene un peso molecular de al menos 125 daltons.

13. Una composición de recubrimiento, artículo o procedimiento según la reivindicación 8, en la que n es 1 y R<sup>2</sup> es –CH<sub>2</sub>–.

5 14. Composición de recubrimiento, artículo o procedimiento según la reivindicación 8, en la que los segmentos de fórmula (I) se derivan de uno o más del éter diglicidílico de 4,4'-metilenbis(2,6-di-t-butilfenol), el éter diglicidílico de 2,2'-metilenbis(4-metil-6-t-butilfenol), el éter diglicidílico de 4,4'-metilenbis(2,6-dimetilfenol), el éter diglicidílico de 4,4'-butilidenbis(2-t-butil-5-metilfenol), el éter diglicidílico de bis-(3,5-dimetil-4- hidroxifenil)metano, el éter diglicidílico de 10 2,5-di-t-butilhidroquinona, o un derivado o combinación de los mismos.

15. Artículo según la reivindicación 2 o procedimiento según la reivindicación 3, en la que el recipiente comprende un envase para alimentos o bebidas.